LETTURE/OMEOPATIA

IL "SIMILE" IN ALLERGOLOGIA: UN PONTE TRA OMEOPATIA E SCIENZA

"La maggior parte delle sostanze hanno più di un azione; la prima è un azione diretta, che gradualmente si cambia nella seconda, che io chiamo l'azione secondaria indiretta. La seconda è generalmente opposta alla prima"
(C.F.S. Hahnemann, 1796)

ABSTRACT

The most notable principle of homeopathy is the "Simile", meaning that when a substance is able to induce a series of symptoms in a healthy living system, it would be also able under certain circumstances to cure these symptoms when applied at low doses ("similia similibus curentur"). The reliability of the similia principle has still to be demonstrated on the experimental ground and very few studies have been conducted to understand the underlying mechanism(s). On the other hand, inspection of the literature and experiments carried out by the authors of this review show that the principle of similarity - brought back to its biological meaning, i.e. the inversion of effect of the same or similar compounds - can be found to be operative in various experimental and reproducible phenomena. In particular, the fields of immunology and of allergology represent a frontier between the homeopathic simile and its scientific exploitation based on biomedical knowledge at the molecular, cellular and clinical levels. Therefore, in the framework of the present understanding of living systems and of modern techniques of investigations, a scientific reformulation of this principle is here proposed, in order to construct reasonable models, which could be tested at the different levels of biological systems, from cells to human beings. The specific features of the homeopathic approach - that gives great emphasis to individualization of the cure and to the effect of very low doses (or high dilutions) - are also discussed.

** *di P. BELLAVITE, G. ANDRIOLI, S. LUSSIGNOLI, R. ORTOLANI, S. BERTANI, A. CONFORTI*

Il "principio di similitudine" anche noto come "principio dei simili" o semplicemente "il simile", afferma che quando una sostanza è capace di indurre una serie di sintomi in un organismo sano, essa sarebbe anche in grado, a certe condizioni, di curare quegli stessi sintomi se applicata a bassa dose *("similia similibus curantur")*. Quest'idea-base è emersa più volte nella storia della medicina, ma il caso più significativo, duraturo e diffuso, è sicuramente rappresentato dall'omeopatia, in cui il "simile" rappresenta sia il punto di partenza teorico, sia il primo e fondamentale riferimento metodologico. D'altra parte nella scienza biomedica più avanzata - e nella fattispecie in immunologia - tale principio tradizionale continua ad avere delle importanti applicazioni indipendentemente dalle conoscenze omeopatiche. Si tratta, quindi, di un campo estremamente importante di confine tra due tradizioni che sono sempre state considerate opposte ma che oggi, paradossalmente, si riscoprono come ravvicinate da varie analogie. Ovviamente la scienza medica moderna e l'omeopatia sono ancora lontane per molti altri aspetti ed è proprio approfondendo le analogie che si rilevano le distinzioni, a tutto vantaggio della chiarezza teorica e della precisione nelle metodologie.

Anche se degli accenni alla possibilità di scegliere i medicinali sulla base di rudimentali forme di "similitudine" sono presenti in opere di autori antichi (Ippocrate, Paracelso ed altri), la prima enunciazione organica del principio dei simili si ha con C.F.S. Hahnemann nel 1796[1]:

Uno imita la natura, che talvolta guarisce le malattie croniche aggiungendo un'altra malattia, e quindi impiega nella malattia (preferibilmente cronica) quel farmaco che si trova nella posizione di poter eccitare un'altra malattia artificiale più simi

le possibile a quella naturale, che sarà guarita: **similia similibus**.

Sono passati circa 200 anni dall'originale interpretazione del "principio di similitudine" da parte di Hahnemann. Durante questo periodo, la medicina ha subito un'evoluzione senza precedenti ed anche le teorie e le farmacopee omeopatiche sono state oggetto di indagini di tipo scientifico anche se, bisogna dirlo sin dall'inizio, con notevole lentezza e ritardo rispetto a quanto si è verificato per la medicina convenzionale.

Nelle sue versioni più scientificamente sviluppate, l'applicazione del "simile" in ambito medico si collega all'utilizzo di sostanze di vario tipo (batteri, veleni, tossine, mediatori dell'infiammazione, ecc.) che agiscono come fattori patogeni su particolari tessuti ma che in piccole dosi ed in particolari condizioni possono svolgere azione terapeutica. A ciò si riferiscono le pratiche della vaccinazione (fatte prevalentemente a scopo preventivo) e della desensibilizzazione o dell'induzione della tolleranza specifica (prevalentemente a scopo terapeutico), ma anche altri composti e farmaci, che saranno di seguito citati.

EVIDENZE SPERIMENTALI

I meccanismi del principio di similitudine ed anche degli effetti delle alte diluizioni omeopatiche di antigeni o di altri mediatori dell'infiammazione sono stati studiati in molti modelli sperimentali che coinvolgono l'allergia e/o l'infiammazione acuta, che dell'allergia è un importante meccanismo. Tali modelli riguardano sia le cellule *in vitro* sia gli animali per arrivare alle prove cliniche sull'uomo. Si tratta di esperimenti ed osservazioni normalmente ignorati dalla letteratura biomedica contemporanea.

I primi tentativi di indagare il principio di similitudine su basi sperimentali possono essere fatti risalire

alle esperienze di H. Schulz, che pubblicò una serie di articoli che prendevano in considerazione l'azione di vari tipi di veleni (iodio, bromo, cloruro di mercurio, acido arsenioso, ecc.) sul lievito, mostrando che quasi tutti questi tossici avevano un certo effetto stimolante sul metabolismo del lievito quando forniti in bassa dose[2-3]. Egli poi venne in contatto con lo psichiatra R. Arndt ed insieme essi elaborarono un principio che più tardi fu conosciuto come "legge di Arndt-Schulz", che dichiarava che deboli stimoli accelerano modestamente l'attività vitale, uno stimolo di intensità media la incrementa, uno forte la deprime e uno molto forte la arresta[4]. Simili osservazioni furono riportate da molti altri autori negli anni '20 e dalle loro osservazioni si può concludere che il fenomeno di effetti inversi, o bifasici, secondo la dose di una stessa sostanza fosse già ben conosciuto prima ancora dell'era della medicina molecolare[5-6]. Il manifestarsi di due opposti effetti (sia stimolante sia inibente) da parte di una stessa sostanza, quando sia usata a dosi differenti o per period diversi, è stato descritto in var modelli sperimentali ed è stato chiamato "hormoligosis" o "ormesi" [6-11].

In ogni caso, l'interesse per delle spiegazioni scientifiche de fenomeni paradossali descritt dagli omeopati non si è mai spento. Nel 1960 Townsend e Luckey esaminarono il campo della farmacologia della medicina classica per evidenziare esempi di effett che potessero corrispondere a concetto di "ormesi" e pubblicaro no una lista di 100 sostanze note per essere in grado di provocare inibizione ad alte concentrazioni e stimolazione a basse concentrazioni. In generale, gli effetti descritti ricadevano tutti in tre

***Dipartimenti di Scienze Morfologico-Biomediche e di Medicina e Sanità Pubblica, Università di Verona*

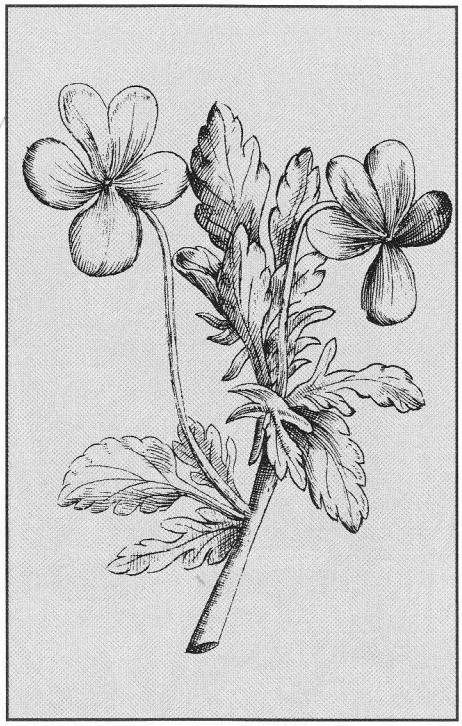
categorie: quella che coinvolgeva la risposta muscolare, quella riguardante la respirazione e quella riguardante la trasmissione dell'impulso nervoso[12].

Una rassegna di tutta la letteratura in tale campo va oltre gli scopi di questo articolo, sicché noi qui riferiremo solamente alcuni degli studi più significativi nel campo dell'infiammazione e della patologia allergica. Resoconti più dettagliati sono stati riportati altrove [13-16].

STUDI IN VITRO

Uno dei passaggi chiave dell'infiammazione acuta e dell'ipersensibilità immediata è l'attivazione dei basofili/mastcellule, scatenata dal legame con gli anticorpi IgE che sono legati ai recettori di alta affinità a seguito della sensibilizzazione. L'attivazione scatta per opera di allergeni specifici ma anche per il legame di anticorpi contro le catene pesanti delle IgE (anti-IgE) e coinvolge cambiamenti nei flussi ionici di membrana e particolarmente del calcio ione, cambiamenti nella polarità elettrica della membrana cellulare ed altri meccanismi che portano infine all'esocitosi e al rilascio di mediatori. Come è noto, uno dei principali mediatori è l'istamina, che è prodotta per decarbossilazione dell'istidina, immagazzinata nei granuli dei basofili e delle mastcellule e rilasciata in pochi secondi dopo l'attivazione.

Negli studi di cui si riferirà, sono stati impiegati i seguenti metodi. Alla fine degli anni '80, quando furono pubblicati i primi studi che sollevarono una notevole controversia internazionale[17-18], esistevano due metodi per valutare la reattività dei basofili: il test di rilascio di istamina, che misura l'istamina liberata dai basofili attivati nell'ambiente extracellulare, ed il test di "degranulazione" dei basofili, che studia cambiamenti della colorazione dei granuli in presenza di coloranti quali il blu di toluidina o l'alcian blu (metacromasia). In pratica, si contano al microscopio le cellule che non assumono il colorante ("degranulate") rispetto al numero totale di basofili[19]. Quest'ultimo test è chiamato di "degranulazione", ma in modo non corretto in quanto la metacromasia può avvenire in assenza di vera e propria degranulazione, a dosi di attivatore molto inferiori alla soglia necessaria per far scattare la degranulazione[20]. La metacromasia probabilmente riflette cambiamenti biochimici (scambio di cationi) che alterano l'interazione dei coloranti basici con i proteoglicani del granulo. Benché si possa stabilire facilmente una correlazione tra i due metodi usando stimoli forti, questo non è il caso se si usano stimoli deboli o dosi molto basse di agonisti: l'attivazione dei basofili senza una vera degranulazione, cioè senza rilascio di istamina, è stata osservata in molte circostanze da diversi gruppi[20-21]. Oggi si dispone di un altro valido metodo per valutare l'attivazione dei basofili, costituito dalla citometria a flusso[22]. Il basofilo esprime molte proteine sulla sua membrana: molecole di adesione, recettori ad alta affinità per le IgE, per le IgG aggregate, CD26, CD33, CD40, CD45 e CD63. Quest'ultimo è particolarmente interessante perché è espresso sui granuli citoplasmatici e viene espresso sulla membrana esterna dopo l'attivazione, potendo quindi essere usato come marker dello stato funzionale della cellula ed anche *ex vivo* nella diagnostica allergologica[23].



Uno studio multicentrico guidato da J. Benveniste, condotto in collaborazione con altri quattro laboratori, ha riportato che i basofili umani vanno incontro alla "degranulazione" (=metacromasia) non solo con dosi usuali di anticorpi anti-IgE (10^{-3} mg/ml), ma anche con diluizioni altissime (dosi fino a 10^{60} o 10^{120} inferiori rispetto alle concentrazioni usualmente efficaci per interazione molecolare). Oltre che anti-IgE sono state usate con risultati positivi anche dosi infinitesimali di sostanze che già si conosce avere un effetto stimolatore a dosi ponderali, quali ionofori per il calcio, fosfolipasi A2. La specificità d'azione era comprovata dal mancato effetto di altre sostanze ultra-diluite come anticorpi anti IgG (infatti i basofili sono attivati da anti-IgE solamente) e fosfolipasi C, la quale ha diversa specificità biochimica sulle membrane[17]. Le curve dose risposta mostravano, al decrescere della dose, prima una scomparsa della attività, poi una ricomparsa e poi vari picchi di attività ed inattività alternati fino a diluizioni altissime, corrispondenti a concentrazioni di anticorpo praticamente nulle. Il lavoro del gruppo di Benveniste, pubblicato dalla autorevole rivista scientifica Nature, ha avuto molta risonanza come la presunta dimostrazione della "memoria dell'acqua", ma è stato fortemente criticato sia per considerazioni teoriche (la "incredibilità" dei dati) che per la difficile riproducibilità dei risultati e

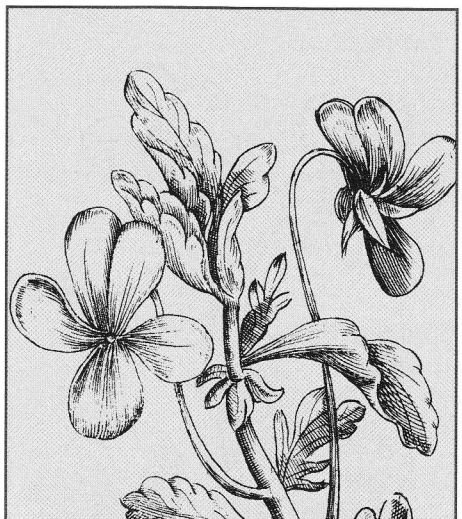
insufficienze metodologiche (una specie di ispezione organizzata dalla rivista Nature nel laboratorio di Benveniste)[18-24].

In seguito, il gruppo di Benveniste ha ripetuto le prove secondo metodologie più attendibili e valutazioni più complete eseguite da esperti statistici, ottenendo conferma dell'esistenza di un effetto di alte diluizioni, sebbene non così eclatante come nel primo lavoro pubblicato su Nature[25-26].

Un gruppo olandese ha riferito di non essere riuscito a riprodurre l'effetto di alte diluizioni di IgE[27]. In tale studio non fu possibile dimostrare alcuna azione di alte diluizioni di anticorpi anti-IgE sulle mastcellule e gli autori (uno dei quali aveva appreso la tecnica nel laboratorio di Benveniste) concludono che si tratta di un modello difficilmente riproducibile. Risultati simili sono stati riferiti anche da un altro gruppo[28]. Tuttavia, secondo Benveniste questi studi che apparentemente hanno sconfessato i suoi risultati erano soggetti ad alcuni errori metodologici e statistici[29]. La questione non è quindi ancora chiusa sul piano sperimentale, come anche attestano altri autori che si sono cimentati in questo tipo di studi[30].

A riguardo della linea di ricerca finora illustrata e seguita dal gruppo di Benveniste, è importante sottolineare che essa concerne prevalentemente il problema dell'effetto di alte diluizioni piuttosto che il principio di similitudine. Infatti, in tali modelli sperimentali l'effetto dell'attivazione recettoriale data dall'alta diluizione di anti-IgE (comunque ancora controverso sul piano sperimentale) sarebbe lo stesso di quello in basse diluizioni, precisamente l'attivazione del basofilo.

Alcune ricerche tipicamente "omeopatiche" (nel senso che furono eseguite utilizzando medicinali omeopatici) furono eseguite iniziando nel 1981 da due gruppi di ricerca-



tori francesi (Sainte-Laudy con Belon e Poitevin con Aubin). La scelta delle medicine da testare (*Apis mellifica* e *Lung histaminum*) fu basata in parte sul loro frequente uso nel trattamento di sindromi allergiche[31-32] ed in parte sulle note proprietà di alcune loro componenti molecolari (rispettivamente mellitina e istamina) di attivare i basofili o avere effetti feedback regolatori su queste cellule. Questi studi sono basati sull'ipotesi che tali sostanze, anche preparate in diluizioni omeopatiche, siano in grado di regolare i basofili attivati con un agente attivo in dosi ponderali. In questo senso, differiscono notevolmente dallo schema sperimentale sopra descritto.

Le prime pubblicazioni dell'effetto di alte diluizioni di tali prodotti omeopatici sui basofili[33-34] riportarono che la degranulazione *in vitro* indotta da vari allergeni (polveri domestiche, acari) era inibita più del 50% da alte diluizioni di veleno d'ape (*Apis mellifica* 9C e 15C), mentre basse diluizioni (5C) avevano un effetto attivante (+20%). Gli effetti erano statisticamente significativi. Questo effetto è notevole dato che sia l'istamina sia il veleno di ape, quando liberati in u tessuto a dosi normali, hanno potere pro-infiammatorio e proprietà irritan ti. Perciò questo esperimento illustra l'applicazione del principio di simili tudine in un modello sperimentale una sostanza che è conosciuta come stimolante dell'infiammazione alle dosi convenzionali, può, a dosi diver se, inibire la cellula responsabile d molti fenomeni del processo infiam matorio.

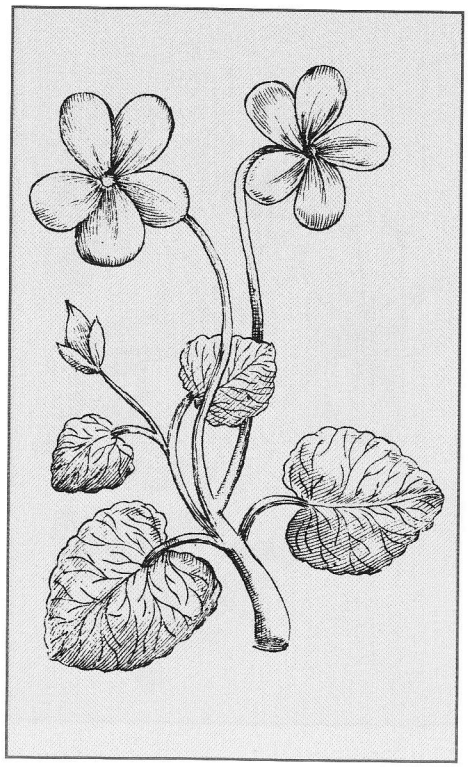
Un altro gruppo ha cercato di ripe tere le stesse prove, ma senza suc cesso[35]. Gli autori del primo studio riferiscono che lo stesso protocollo fu eseguito da un terzo laboratorio indipendente, per richiesta dell'Acca demia Francese di Medicina e che in tal caso tutte e tre le diluizioni di *Api mellifica* (5C, 9C, 15C) ebbero un effetto inibitore statisticamente signi ficativo[36].

Per esplorare più a fondo la que stione, Poitevin, con l'appoggio del l'équipe di Benveniste (che, a que tempo lavorava ancora presso l'INSERM U200 a Parigi), condusse un'ulteriore serie di esperimenti "in cieco", con diluizioni di *Apis mellifica* e *Lung histaminum* da 1C a 15C testate su basofili attivati con anti IgE[37]. Esaminando il rapporto dose effetto dei rimedi omeopatici, s osservava un'alternanza di inibizio ne, inattività e stimolazione, che determinava un andamento detto "pseudosinusoidale". *Apis* causò significativa inibizione dell'attivazio ne dei basofili alle diluizioni 8C, 9C e 10C quando i basofili erano attivat con alte e basse dosi di anti-IgE mentre causò significativa inibizione alle diluizioni 5C, 7C, 13C e 20C solo quando i basofili erano attivati con basse dosi di anti-IgE. Con *Lung histaminum*, furono osservate inibi zioni significative alle diluizioni attor no alla 5C ed attorno alla 15C (dalla 12C alla 18C). Su basofili attivati con piccole dosi di anti-IgE, *Apis* 10C e *Lung histaminum* 18C causarono ini-

bizioni attorno al 100%.

L'inibizione della "degranulazione" dei basofili è stata poi ottenuta dal gruppo di Belon/Sainte-Laudy anche con alte diluizioni/dinamizzazioni non più di rimedi omeopatici, ma di istamina pura. Conoscendo la concentrazione iniziale, in tal caso si può determinare anche la concentrazione teorica molare nelle diluizioni progressive. In una prima serie di esperimenti, si riferisce di due picchi di inibizione corrispondenti alle diluizioni di istamina corrispondenti a concentrazioni teoriche tra 10^{-10} e 10^{-17} M e tra 10^{-30} e 10^{-38} M[38](1). Tutti gli esperimenti erano eseguiti in cieco, nel senso che lo sperimentatore non sapeva con quale diluizione stava lavorando. Un controllo era fatto con diluizioni di istidina (precursore carbossilato dell'istamina), che si sono dimostrate inefficaci, riducendo le possibilità che si tratti di artefatti.

Il gruppo di Sainte-Laudy e Belon ha riportato altri dati a conferma del fatto che alte diluizioni di istamina (cloruro di istamina puro) inibiscono significativamente la degranulazione dei basofili (sensibilizzati con anticorpi IgE verso il dermatofagoide) indotta *in vitro* da estratti di dermatofagoide. Su una serie di sedici diluizioni centesimali progressive (da 5C a 20C), gli autori hanno osservato attività inibitoria dell'istamina in diluizioni attorno alla 7C e alla 18C. L'aggiunta di dosi farmacologiche di cimetidina (antagonista dei recettori H2 per l'istamina) aboliva l'effetto di tutte le diluizioni attive. L'aggiunta dell'enzima istaminasi (che distrugge l'istamina) inibiva l'effetto di dosi ponderali (6C e 7C) ma non inibiva l'effetto di alte diluizioni (18C), indicando che quest'ultimo non è dovuto alla molecola istamina ma ad altri meccanismi. Gli autori quindi propendono per un influsso del solvente (acqua) sui recettori H2 nell'azione delle alte diluizioni, anche se ammettono che "è paradossale pensare in termini di biologia molecolare quando teoricamente non vi sono molecole dell'effettore in alcune delle diluizioni attive testate"[39]. Lo stesso gruppo ha pubblicato un successivo lavoro in cui si conferma che l'attivazione dei basofili umani da parte di IgE è inibita fortemente e significativamente ($p<0.001$) da diluizioni di istamina[40]. In queste sperimentazioni sono state ottenute inibizioni della "degranulazione" dei basofili con concentrazioni teoriche di istamina di 10^{-16}, 10^{-18}, 10^{-20}, 10^{-22} e 10^{-36}M.



Poiché i risultati ottenuti con il test di "degranulazione" non sono mai stati replicati con il test del rilascio di istamina *in vitro* (essendo questo dovuto probabilmente alle diverse sensibilità dei due metodi rispetto ai diversi stadi dell'attivazione del basofilo), è stato importante replicare le prove usando un test differente, quello della citometria a flusso. Tale test ha il vantaggio di essere obiettivo, cioè indipendente dal giudizio dell'osservatore (che nel test di degranulazione deve valutare se le cellule sono chiare o scure dopo la colorazione). Con quest'ultimo metodo è stato dimostrato che l'attivazione dei basofili da parte di anti-IgE, vista come aumentata espressione di CD 63, è bloccata sia da dosi tra 10^{-2} e 10^{-4}M (dosi "convenzionali"), che da dosi (teoriche) di 10^{-22} e 10^{-34} M[41]. Recentemente, gli stessi autori hanno dimostrato che l'inibizione esercitata da altissime diluizioni di istamina (10^{-30}-10^{-34} M) è abolita dalla cimetidina, antagonista dei recettori per l'istamina, così confermando i precedenti dati dello stesso gruppo di ricerca [41]. Inoltre, simili risultati sono stati ottenuti da altri laboratori nell'ambito di una collaborazione multicentrica[42].

In lavori che risalgono ormai a parecchi anni orsono sono stati testati per il loro effetto in vitro sui linfociti alcuni medicinali omeopatici in medie diluizioni. Particolarmente interessanti appaiono due lavori che riportano l'effetto di *Phytolacca* sulla blastizzazione linfocitaria misurata con l'incorporazione di ^{3}H-timidina[43-44]. La fitolacca contiene una glicoproteina, il *Pokeweed* mitogeno, conosciuto per indurre la trasformazione linfoblastica in coltura dei linfociti B. *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[45-46]. Su linfociti a riposo, diluizioni 5C, 7C e 15C di *Phytolacca* non hanno nessun effetto mitogeno, ma su linfociti stimolati con dosi ponderali di fitoemagglutinina eser-

(1) *Notare che le diluizioni superiori a 12C o 24D e le concentrazioni inferiori a 10^{-24} M, superando la costante di Avogadro, non contengono teoricamente molecole del principio attivo.*

citano un effetto inibitorio sulla mitosi dal 28 al 73% (massimo effetto la 15C in un lavoro eseguito con linfociti di coniglio Colas et al., I975, la 7C in un altro lavoro eseguito con linfociti di uomo[44]. In queste sperimentazioni ancora una volta risaltano i concetti di tropismo biologico (per cui una soluzione ultra diluita ha un'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).

Nel campo degli studi sui possibili effetti regolatori dei rimedi omeopatici sull'infiammazione, si devono citare anche altri 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. È stato riportato[47] un effetto inibitore di *Belladonna* e *Ferrum phosphoricum* a diluizioni 5C e 9C 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 µM desametazone e 0.1 mM indometacina. Gli autori fanno notare 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 altri[48], che hanno indagato l'effetto di *Belladonna*, *Hepar sulfur*, *Pyrogenium*, *Silicea* e *Staphylococcinum* sulla chemiotassi, ottenendo risultati contrastanti. Anche il nostro gruppo ha lavorato sull'effetto di rimedi omeopatici sulle cellule dell'infiammazione, ottenendo significativi risultati soprattutto nel campo delle basse diluizioni[49-53], ma non vi è in questa sede lo spazio per approfondire nei dettagli questi lavori, che comunque riguardano solo marginalmente il campo allergologico.

MODELLI SU ANIMALI O ORGANI ISOLATI

Molti studi sull'efficacia ed i possibili meccanismi d'azione dei medicinali omeopatici si sono basati su prove condotte su animali da esperimento o organi isolati. Essi vertono sia su vari modelli di applicazione del "simile", sia su tentativi di provare l'effetto di diluizioni alte o altissime di composti biologicamente attivi. Il campo dell'immunoallergologia è particolarmente fertile da questo punto di vista.

Benveniste e collaboratori[29-54] hanno riportato dei risultati ottenuti con un modello sperimentale costituito dal cuore di cavia isolato e perfuso (sistema di Langendoff). Il flusso coronarico di questi cuori aumentava con l'infusione di altissime diluizioni di istamina (superiori a 30D) così come avviene normalmente con le normali basse diluizioni. L'infusione di solo tampone (in cieco) o di un'alta diluizione dell'analogo metil-istamina non modificava il flusso coronarico. L'attività vasodilatatrice dell'istamina in altissime diluizioni era distrutta con trattamento a 70 °C per 30 minuti o a seguito di esposizione ad un campo magnetico di 50 Hz per 15 minuti. Gli autori hanno concluso che l'acqua, privata del soluto mediante diluizioni seriali trattiene una specifica attività che può essere soppressa mediante trattamenti fisici che non hanno effetto sul soluto di per sé.

Il modello del cuore isolato e perfuso di cavia pare essere efficace per questo tipo di studi e fornire risultati affidabili. Infatti lo stesso gruppo di Benveniste ha riportato, in due successive comunicazioni[55-56], che il sistema è sensibile anche ad un'attivazione dipendente dalla immunizzazione. Infatti, immunizzando gli animali (cavie) con ovalbumina e prelevando il cuore per l'esperimento tra il 9° e il 20° giorno si poteva ottenere un aumento del flusso coronarico a altissime diluizioni (10^{-31}-10^{-41} M) di ovalbumina. Lo stesso autore molto recentemente ha aperto delle pagine web dove riferisce di aver proseguito

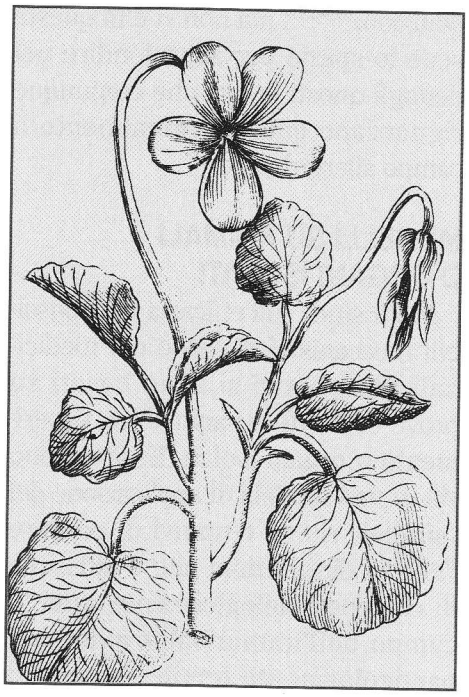
con significativi risultati questo filone di studi (http://www.digibio.com).

È noto che agonisti beta-2 adrenergici (isoproterenolo, salbutamolo, tulobuterolo) causano un rilassamento della muscolatura tracheobronchiale. È stato riportato[57] che tali agenti sono in grado di indurre rilassamento del tono basale, su un modello di trachea isolata di cavia, anche in alte diluizioni (da -10^{-20} M a 10^{-36} M, in diluizioni decimali dinamizzate).

L'osservazione che alte diluizioni (7C-9C) di veleno di ape (*Apis mellifica* e *Apium virus*, correntemente utilizzati 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 nella cavia albina[58-61] 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 ed eritema, può, a determinate diluizioni, guarire un edema e un eritema provocati da un altro agente. È significativo il fatto che tali risultati sono in accordo con studi biologici su cellule isolate, dimostranti che *Apis mellifica* in diluizioni omeopatiche blocca l'attivazione di basofili *in vitro* (vedi sopra).

Seguendo un'idea sperimentale simile, negli ultimi anni il nostro gruppo, operante presso l'Università di Verona (in una linea diretta dalla dr. Conforti), ha studiato l'effetto di preparazioni omeopatiche di istamina sull'edema della zampa del ratto, edema indotto dall'iniezione di dosi infiammatorie di istamina. Usando questo modello si è notato un piccolo, ma significativo, effetto inibitorio di alte diluizioni di istamina, somministrata intraperitonealmente ai ratti 30 minuti prima e simultaneamente all'iniezione proinfiammatoria di istamina nella zampa[62].

Un altro risultato da noi conseguito e recentemente pubblicato riguarda



l'effetto di un complesso minerale omeopatico *(Ultima ratio)* sull'edema da carragenina, un classico modello comunemente usato per testare l'effetto dei farmaci antinfiammatori[63]. Tale complesso minerale fu somministrato a ratti albini 60 minuti prima simultaneamente e 30 minuti dopo l'iniezione intraplantare di carragenina, una sostanza irritante che causa un transitorio aumento dell'edema locale. La somministrazione di *Ultima ratio* prima dell'iniezione di carragenina indusse una maggiore risposta infiammatoria negli animali, la somministrazione contemporanea all'irritante non ebbe alcun effetto, mentre la somministrazione 30 minuti dopo ridusse la prima fase della reazione infiammatoria dovuta alla carragenina. In sintesi, tali esperimenti indicano chiaramente che la risposta ad un trattamento fatto con piccole dosi di un complesso omeopatico dipende dallo stato dell'animale prima dell'iniezione. Questa inversione degli effetti ottenuta in un preciso modello sperimentale può essere vista come una semplice applicazione del "principio del simile" nella regolazione del processo infiammatorio acuto.

Un altro ampio studio pubblicato dal nostro gruppo[64-66], riguarda l'immunomodulazione specifica nel ratto. Brevemente, i ratti del ceppo Lewis iniettati con *adiuvante di Freund* (una speciale preparazione di micobatteri uccisi usata per stimolare il sistema immunitario) in una zampa sviluppano dopo circa 15 giorni un quadro di artrite anche negli altri arti, che è considerato un modello di artrite simile a quella reumatoide. Si è dimostrato che tale quadro infiammatorio sistemico è fortemente ridotto e rallentato dalle iniezioni intraperitoneali di piccole dosi (0.06 mg in due somministrazioni) dello stesso *adiuvante di Freund*. In sintesi, lo stesso agente patogeno protegge se iniettato in piccole dosi per altra via, e questo è in linea con molte altre evidenze comparse nella letteratura immunologica a riguardo della induzione della tolleranza con lo stesso antigene che causa l'autoimmunità.

Questo lavoro si colloca su una linea di frontiera che collega temi tipici della moderna ricerca immunofarmacologica con i più tradizionali concetti proposti dall'omeopatia; si tratta di un ulteriore esempio dell'induzione di tolleranza immunologica mediante basse dosi di antigene, un procedimento di immunomodulazione che è stato ampiamente evidenziato negli ultimi anni in numerose condizioni anche nell'uomo. Possiamo qui citare solo di sfuggita alcuni esempi di terapia che possono essere considerati come una particolare applicazione del principio di similitudine a livello molecolare[67-72]: l'uso di endotossine batteriche come immunostimolante, di immunoglobuline nel trattamento di disordini immunitari, di mielina somministrata per via orale nella sclerosi multipla, di collagene somministrato per via orale nell'artrite reumatoide, di estratti batterici nella bronchite ricorrente, di allergeni per via locale nelle

allergie, di vaccini anti-cancro ottenuti da estratti tumorali o componenti delle proteine neoplastiche nel trattamento di neoplasie e di peptidi leganti recettori di linfociti T o del sistema HLA. L'immunosoppressione specifica e l'induzione della tolleranza mediante microdosi di antigeni (anche in campo allergologico) sono frontiere della moderna immunologia che applicano in modo scientificamente controllato un principio posto storicamente per primo dall'omeopatia: usare a scopo terapeutico una sostanza che di per sé è patogena, sfruttando le dosi molto piccole o giocando su opportuni protocolli di somministrazione.

Un altro gruppo di ricercatori ha riportato che preparazioni omeopatiche di zinco in diluizioni decimali (da 4D a 12D, 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[73].

Lo sviluppo del sistema immunitario del pollo viene stimolato da un ormone in diluizione omeopatica[74-76]. In questa serie di lavori, si è attuata la bursectomia in embrioni di pollo, rendendoli così immunodeficienti (è noto che la borsa di Fabrizio è essenziale per lo sviluppo del sistema dei linfociti B in questo animale). La somministrazione "in ovo" di basse dosi e alte diluizioni dell'ormone bursina (fino a 10^{-30}-10^{-40} g/ml, dove teoricamente non vi sono più molecole della sostanza originaria) restaura la risposta immunitaria, documentabile con una normale produzione anticorpale da parte dell'animale adulto a seguito di uno stimolo antigenico (tireoglobulina bovina). Inoltre, si è documentato un miglioramento della risposta dell'asse ipofisi-corticosurrene, documentato con la misura dell'ormone adrenocorticotropo.

TRIALS CLINICI

Per quanto riguarda la ricerca clinica esplicitamente rivolta ai trattamenti omeopatici, si può notare che questo campo è lentamente evoluto, grazie all'applicazione sempre più estesa dei metodi della medicina moderna (trials clinici, statistica, programmi computerizzati per la repertorizzazione, studi di laboratorio) anche all'omeopatia. Trials clinici allestiti per verificare l'efficacia di trattamenti omeopatici sono disponibili in letteratura (circa un centinaio) ed hanno fornito spesso (ma non sempre) risultati positivi.

Gli autori di una meta-analisi degli studi clinici in omeopatia disponibili fino al 1991[77], scrivono che l'evidenza presentata potrebbe essere sufficiente per considerare l'omeopatia come un trattamento da prendere realmente in considerazione per determinati "casi", sebbene essi raccomandino ulteriori studi - e di migliore qualità - prima che possano essere tirate conclusioni definitive.

Anche dai risultati di un'altra recente meta-analisi[78] si conferma l'esistenza di effetti significativi della terapia omeopatica. Anche escludendo dal calcolo tutti i lavori con qualche difetto metodologico, il risultat rimane positivo e significativo per l'o meopatia. Tuttavia, è opportuno so tolineare che se è vero che tale anal si permette di escludere un effett "placebo" come unica spiegazion dei risultati ottenuti con l'omeopatia è anche vero che essa non permett di concludere che il trattament omeopatico sia sicuramente efficace Infatti, il risultato statisticament significativo a favore dell'omeopati si raggiunge solo raggruppando tutt gli studi su un certo settore (allergie patologie cardiovascolari, e così via) ma tali studi sono troppo diversi tr loro (a causa dei diversi protocoll sperimentali) per concludere che u certo protocollo è efficace.

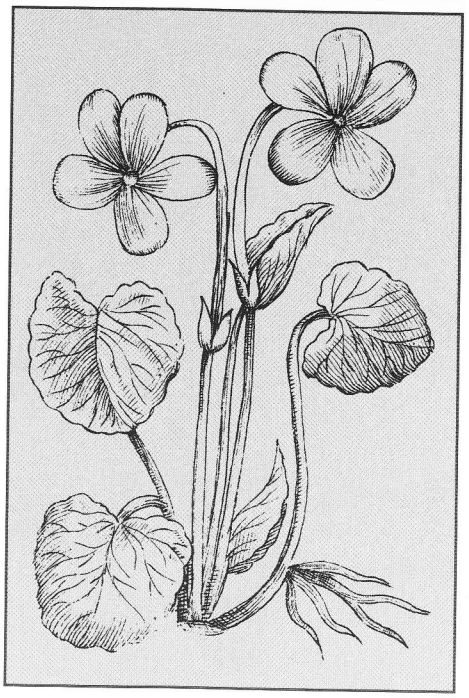
Entrando in una breve analisi de risultati più significativi in campo allergologico ed in genere nelle pato logie infiammatorie, vale la pena cita re uno studio in doppio cieco del trat tamento di pazienti con febbre da fieno, pubblicato nel 1986[79]. In esso si comparava l'effetto di una prepara zione omeopatica 30C di una miscel di dodici pollini con un placebo. risultati furono positivi, nel senso che i pazienti sotto trattamento omeopati co ebbero significativamente meno sintomi e utilizzarono nello stesso periodo la metà di antiistaminic rispetto ai controlli. Questa ricerca ha fatto oggetto di indagine un tratta mento che è un tipico esempio d "isopatia" (polline omeopatizzato nella pollinosi); anche per il prestigio del giornale che la pubblicò, essa fu seguita da prevedibili polemiche.

Lo stesso gruppo, in collaborazio ne con statistici e medici allopatici ha riportato uno studio su 28 pazient con asma atopica grave (richiedente somministrazione giornaliera d broncodilatatori e 21 erano sotto trat tamento steroideo)[80]. Senza cam biare la terapia di base, i pazient ricevettero per quattro settimane un placebo, quindi furono randomizzat in due gruppi, uno dei quali continuò

il placebo, mentre l'altro fu trattato con una preparazione omeopatica (30C) del principale allergene cui ciascun paziente si era dimostrato sensibile. I pazienti registravano l'intensità dei sintomi giornalmente su una scala visiva analogica. Dopo altre quattro settimane furono analizzati i dati dei due gruppi, che furono in favore del trattamento attivo rispetto al placebo, con una differenza statisticamente significativa. Gli studi del gruppo di Reilly, arricchiti da ulteriori analisi statistiche e meta-analisi di tutta la casistica, furono pubblicati nel 1994[81]. Una analisi dell'intensità dei sintomi nel corso della terapia dimostrò un effetto favorevole dell'immunoterapia omeopatica rispetto al placebo (p=0.003). Nella funzione respiratoria e nei test di reattività bronchiale si notò una simile tendenza verso il miglioramento nel gruppo trattato, ma senza raggiungere la significatività statistica . La meta - analisi di tutti i tre studi del gruppo scozzese dimostrò nell'insieme che l'effetto omeopatico non poteva essere dovuto ad un effetto placebo, con un'altissima probabilità (p=0.0004).

Il trattamento omeopatico della pollinosi è stato perseguito per molti anni da un altro gruppo, secondo una differente linea sperimentale[82-85]. In questi casi il tipo di trattamento fu molto diverso: infatti fu usata una bassa potenza (4D o 6D) di un estratto della pianta *Galphimia glauca*. I risultati furono valutati in doppio cieco come miglioramento dei sintomi e furono positivi in favore della terapia omeopatica.

Castellsagu[86] ha valutato in maniera retrospettiva 26 pazienti sofferenti di asma bronchiale allergico da un minimo di 18 mesi ad un massimo di 11 anni, trattati col metodo omeopatico classico della repertorizzazione con farmaco unico. Sono stati prescritti 22 farmaci diversi (*Sulphur, Calsarea carbonica, Lycopodium, Pulsatilla* i più



usati) e a diverse potenze, soprattutto alla 200 K. I risultati, dopo tre anni di trattamento, hanno mostrato 15 casi di guarigione (58%), 6 di miglioramento (23%) e 5 insuccessi (19%). Nei 15 casi curati, 8 (53%) hanno avuto bisogno di un solo farmaco omeopatico, 4 (27%) di 2-4 rimedi e i restanti 3 (20%) di 5-9 farmaci diversi. Il tempo occorso per la guarigione è stato di 2-6 mesi in 5 casi (33.3%), di un anno per altri 5 (33.3%), da uno a tre anni per 3 pazienti (20%) e di un periodo superiore per i restanti 2 casi (13.3%). In sintesi, i risultati ottenuti in una patologia cronica così grave sono incoraggianti, ma il carattere aperto, non controllato, dello studio, non permette di trarre delle conclusioni definitive.

Un paio di studi hanno preso in considerazione l'effetto di un rimedio in bassa potenza (dosi ponderali) basato su *Euphorbium*. Weiser[87] ha studiato l'effetto di *Euphorbium compositum*, su cui esiste un'ampia letteratura, anche se non basata su studi clinici controllati ad es.[88]. Questo complesso contiene, in parti uguali, *Euphorbium officinarum* 4D, *Pulsatilla* 2D, *Luffa operculata* 2D, *Mercurius iodatus ruber* 6D, *Mucosa nasalis suis* 8D, *Argentum nitricum* 10D, *Sinusitis nosode*. L'obiettivo dello studio di Weiser fu quello di testare l'efficacia clinica di tale complesso nella sinusite cronica. Il confronto statistico dimostrò una significativa superiorità (p=0.016) di *Euphorbium compositum* rispetto a placebo per quanto riguarda sintomi soggettivi come ostruzione respiratoria, sensazione di pressione interna dolore. La tolleranza del prodotto fu buona.

Nel campo delle affezioni respiratorie, si deve citare un lavoro di autori francesi[89], valido sul piano qualitativo, i quali hanno trattato la tosse secca con uno sciroppo a base della pianta *Drosera* e di altre 9 sostanze in diluizione 3C, dimostrando un ottimo effetto del trattamento rispetto al placebo: dopo una settimana di terapia, il sintomo fu ridotto o scomparve in 20 su 30 pazienti trattati, mentre solo in 8 su 30 soggetti nel gruppo col placebo.

Miccichè e collaboratori[90] hanno fatto recentemente uno studio non in cieco su 70 bambini con oculorinite allergica, che confronta il classico trattamento di medicina convenzionale a base di antistaminici e cortisonici, con un protocollo omeopatico basato su tre farmaci: *Dolisosbios* n°15 (un organoterapico), *Mn-Cu Oligodrop* e *Histaminum* 4CH, a stagione dei pollini iniziata, per saggiarne l'efficacia in fase acuta. Dopo due mesi di trattamento, si è avuta la guarigione di 30 bambini su 35 nel gruppo omeopatico, due hanno avuto solo un lieve beneficio e tre, a causa delle recidive, sono stati inviati alle cure convenzionali. Nel gruppo di medicina convenzionale, si è avuta la guarigione di 21 bambini su 35, altri sette hanno riportato un lieve miglioramento e sette hanno dovuto interrompere il trattamento a seguito degli effetti tossici. In questo gruppo la terapia è stata protratta per tutto il

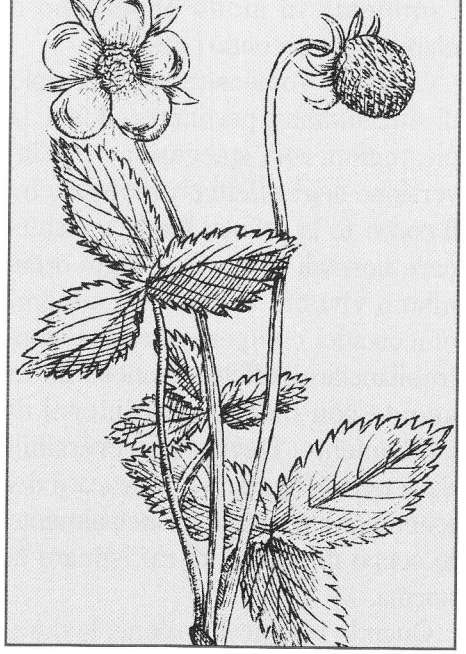
periodo dei pollini, vale a dire quattro mesi. Come si vedrà anche in seguito, è nel confronto con le terapie convenzionali che l'omeopatia dimostra maggiormente la sua efficacia. La validità del lavoro è però limitata dalla mancanza del sistema doppio cieco.

Matusiewicz e collaboratori[91] riportano uno studio in doppio cieco randomizzato contro placebo su 84 pazienti affetti da asma bronchiale allergico già in terapia con cortisonici, broncodilatatori ed altro, con un preparato complesso *Asthma H Inj. Plfugerplex*, in ragione di una fiala sottocutanea ogni settimana per nove mesi. I risultati hanno mostrato una riduzione di assunzione di *Triamcinolone* da 4.7 a 2.3 mg al giorno nel gruppo *verum*, contro una variazione da 4.4 a 4.5 mg in quello placebo, le IgE sono passate da 205 a 101 IU/ml ($p<0.01$) nei trattati, contro una variazione da 239 a 302 IU/ml nel placebo. Buona riduzione anche delle proteine cationiche, passate da 75 a 39 mg/L ($p<0.01$) nei trattati e da 87 a 97 nei controlli. Nessuna variazione invece nei valori dei parametri spirometrici (FEV e FVC), conseguenza forse delle raccomandazioni fatte dai medici ai pazienti, di assumere la più bassa dose di cortisone compatibile con l'assenza di tosse e dispnea a riposo. Da notare anche una significativa diminuzione del numero di infezioni contratte, passate da 3.0 a 1.2 nei trattati ($p<0.01$) e da 7.0 a 6.5 nei controlli. Si tratta dell'ultimo di una serie di lavori svolti da questo Autore, particolarmente impegnato nella ricerca clinica sull'asma bronchiale allergico, che ha dimostrato la possibilità di una complementarietà d'azione tra farmaci omeopatici e allopatici.

In conclusione, anche nel campo degli studi clinici riguardanti l'allergologia e l'infiammazione la ricerca in omeopatia si può considerare in uno stato molto arretrato rispetto agli standard convenzionali, cosicché, sebbene si possa affermare che esistono alcuni risultati promettenti, non si può certo concludere che l'efficacia di tale trattamento sia sicuramente provata (soprattutto se si restringe il campo ad un singolo trattamento in una determinata patologia). Tutto ciò sta ad indicare che ulteriori dati - e di buona qualità - sono necessari in questo campo.

RIVISITAZIONE DEL PRINCIPIO DI SIMILITUDINE

La gran mole di ricerche - di base ed applicate - di cui si è qui riferito suggerisce che l'intuizione originale di Hahnemann ha resistito al tempo e non cessa di generare evidenze sperimentali in tutti i campi della ricerca biomedica. Il campo immunoallergologico rappresenta un ponte tra omeopatia e medicina moderna in quanto qui si applicano con più facilità dei concetti come quello dell'effetto di sostanze somministrate secondo la logica del "simile" e quello della grande sensibilità dei sistemi viventi alla modulazione da parte di ultra-microdosi di sostanze naturali o endogene. Sono comunque necessari molti passaggi e si devono chiarire molti punti oscuri



prima che il solco scavato da tan
decenni di duri contrasti tra scienza
omeopatia si possa dire colmato.

La ricerca delle basi scientifich
del principio di similitudine, almen
per quanto riguarda le sue applica
zioni biologiche, può essere facilitat
dalla formulazione di ipotesi di lavo
ro e modelli razionali. In questa sed
forniamo una breve sintesi dei nostr
lavori sull'argomento[16-92-94].

L'ipotesi prevalente che spiega que
sto principio empirico, può esser
ricondotta al principio della "inversio
ne degli effetti", o della "controrego
lazione", che noi formuliamo ne
modo seguente:

*Composti biologicamente attivi (in
comprendendo anche le soluzioni alta
mente diluite) possono determinare st
un sistema omeostatico complesso
degli effetti inversi o paradossali qua
lora siano modificati o la dose de
composti o le modalità di preparazio
ne e di somministrazione o la sensibi
lità del sistema bersaglio stesso.*

Questa espressione del principio d
similitudine può essere utilizzata
come definizione operativa di un'am
pia serie di fenomeni che vanno da
livello cellulare a quello clinico, feno
meni le cui basi comuni possono
essere ritrovate nella versatile adatta
bilità dei sistemi fisiologici e biologi
ci. Anche se con essa non si può rite
nere di aver incluso tutti i problem
posti dall'utilizzo terapeutico del
"simile", si ritiene di poter gettare le
basi per una comprensione dei suoi
meccanismi fondamentali, che non
sono né "omeopatici" né "convenzio
nali", essendo iscritti nella natura
degli esseri viventi e nel modo con
cui essi rispondono ai trattamenti far
macologici.

Innanzi tutto gli effetti osservati o
attesi sarebbero inversi o paradossa
li. Questo significa che un composto
(o un trattamento) che, secondo le
conoscenze attuali, è considerato un
inibitore, agisce come stimolante, o
al contrario uno stimolante provoca

effetti inibitori. Stimolazione e inibizione sono i principali effetti finali valutabili in quasi tutti gli allestimenti sperimentali: ogni composto o trattamento può indurre - direttamente o indirettamente - modificazioni quantitative misurabili di alcune variabili come ad esempio la crescita cellulare, il peso corporeo, il ritmo cardiaco, la frequenza di crisi epilettiche, l'aggregazione delle piastrine, il tempo di sanguinamento, il volume urinario, ecc. La registrazione degli effetti eccitatori e inibitori prodotti da un rimedio e la costruzione di curve dose-risposta rappresentano gli strumenti fondamentali della farmacologia, data la loro importanza basilare per caratterizzare il meccanismo d'azione di ogni sorta di rimedio.

Un punto molto importante di questo modello di ragionamento riguarda il concetto di *sensibilità* del sistema sotto trattamento. Le moderne biologia cellulare e immunologia hanno dimostrato che la sensibilità dei sistemi biologici (e degli individui) ad un trattamento somministrato può variare considerevolmente in base ad un numero di fattori che vanno dalla predisposizione genetica a fattori ambientali, a precedenti esperienze (memoria). La sensibilità dei sistemi biologici a dei regolatori endogeni o esterni (compresi i farmaci) è perciò il prodotto di delicati equilibri dinamici, che possono facilmente mutare per malattie o per precedenti o concomitanti contatti con altre sostanze. L'alterazione dei sistemi fisiologici durante una malattia li predispone a cambiamenti di sensibilità a livello di recettori specifici, cosa ben nota alla farmacologia classica.

Un altro aspetto importante della nostra ipotesi riguarda il concetto della cosiddetta "omeostasi". I sistemi omeostatici sono presenti ad ogni livello di organizzazione biologica: a livello cellulare (per esempio sistemi di trasporto di membrana, induzioni enzimatiche, proteine da shock termico, nucleotidi ciclici), a livello d'organo (per esempio la regolazione del flusso ematico, della popolazione cellulare, della struttura e morfologia), a livello di apparati (per esempio la regolazione della pressione sanguigna, la termoregolazione, la funzione renale, il ciclo sessuale, ecc.) e a livello delle funzioni superiori (per esempio le funzioni mentali ed emozionali, la personalità, il carattere, le decisioni e frustrazioni, ecc.). Anche queste ultime funzioni contribuiscono all'omeostasi in quanto mettono l'individuo in grado di interagire con l'ambiente in modo opportuno o disregolato, secondo i casi.

Collegare l'omeostasi e il principio di similitudine è pertinente. Infatti, la più ragionevole spiegazione dell'inversione degli effetti presuppone che il corpo (o la cellula) tenda a mantenere normali le funzioni. Ogni organismo vivente dispone di sistemi omeostatici che permettono di controbilanciare l'effetto dannoso di un agente con meccanismi interni di adattamento. Deviazioni reversibili dalla norma tendono a provocare dei fenomeni che hanno principalmente lo scopo di tentare di ripristinare la norma.

Quando la concentrazione, la durata o l'intensità dello stimolo sono superiori alla capacità di adattamento, si ha un danno severo o anche la morte del sistema. Tuttavia, è possibile che quando lo stimolo esterno è basso e non tossico, il sistema vivente non sia danneggiato, ma piuttosto stimolato a reagire in modo più o meno specifico contro il potenziale danno. Il sistema vivente avverte il tossico in piccole dosi come un fattore "informativo" e risponde con l'attivazione dei meccanismi omeostatici di controregolazione, i quali, a loro volta, conducono il sistema ad uno stato di maggiore resistenza e alla capacità di autoguarigione. In sintesi, il principio di similitudine presuppone che l'intrinseca tendenza all'autoguarigione possa essere potenziata e guidata attivamente utilizzando stimoli adatti.

Ci sono vari modi per avere inversione degli effetti e c'è un discreto numero di diversi modelli sperimentali a livello cellulare e sistemico dove questi fenomeni possono essere documentati: da ciò si deduce che non esiste un unico meccanismo per spiegare ogni possibilità.

Se si assume che la risposta di una cellula comporta una o più modificazioni molecolari e reazioni biochimiche, la reazione minima possibile, subito sopra la soglia di sensibilità, è un tentativo di compensazione ai cambiamenti potenzialmente dannosi che possono essere causati da dosi medio/alte dello stesso composto. Questi fenomeni sono reminiscenza della sopra citata"legge di Arndt-Schulz" e possono essere considerati come un'applicazione del principio di similitudine nei sistemi biologici quando questi siano esposti a particolari condizioni sperimentali. Tuttavia questa è solo un'estensione generale poiché la chiarificazione del meccanismo (o meccanismi) sottostante la maggior parte degli effetti paradossi osservati richiede ulteriori ricerche.

La "similitudine" non deve essere interpretata in modo semplicistico. Ad esempio, se un paziente è affetto da vomito, non è detto che il suo rimedio sia costituito da una sostanza che causa il vomito se data ad un soggetto sano; è molto probabile che questo modo di procedere non sortisca l'effetto desiderato. Infatti, se il paziente avesse il sintomo come conseguenza di un tumore cerebrale, dare un rimedio che produce il vomito per irritazione della mucosa gastrica non sarebbe certo indicato, anche se vi fossero altre coincidenze di sintomi accidentali come l'assenza di nausea, l'assenza di sangue nel vomito, ecc. Di conseguenza, la corretta applicazione del principio di similitudine richiede conoscenza di tutte le branche della medicina per inquadrare in modo completo il caso. In un certo senso, si potrebbe affermare che non solo si deve valutare la totalità dei sintomi, ma soppesare anche la totalità del senso di un sintomo, per capire quanto esso sia essenziale nel quadro sintomatologico globale.

Nell'attività clinica sia la descrizione del sintomo che il rilievo dei parametri di laboratorio e strumentali sono utili per il medico. Quello che cambia è il livello di integrazione di tutte le informazioni che queste diverse procedure diagnostiche possono fornire. Perciò, secondo il concetto tradizionale di similitudine, una sostanza che in un organismo sano e sensibile è capace di provocare l'espressione di una serie di modificazioni (sintomi), potrebbe essere in grado di inibire le stesse o "simili" modificazioni che si sviluppino durante una malattia. Questo è possibile per il fatto che quando una sostanza è in grado di indurre in un organismo sano sintomi simili a quelli prodotti dalla malattia, ci si può aspettare che quella sostanza "tocchi" gli stessi o simili sistemi omeostatici di regolazione insiti nell'organismo e alterati dalla malattia: ci si

aspetta dunque che il sistema omeostatico alterato dalla malattia risponda alla stessa sostanza con risultato opposto, favorendo così il processo di guarigione.

In sintesi, il principio di similitudine potrebbe essere rivalutato come una strada di ripensamento delle strategie terapeutiche, secondo le due linee principali, cioè sia somministrando il "simile" inteso come sostanza che aiuta a sfruttare terapeuticamente specifici meccanismi patogenetici della malattia (quello che in farmacologia si chiama composto "analogo"), sia somministrando il "simile" inteso come un composto che provoca sintomi simili a quelli della malattia (omeopatia hahnemanniana classica o omeopatia di risonanza elettromagnetica). La prima linea di sviluppo corrisponde all'approccio che storicamente è stato chiamato "isopatia" o "terapia dei nosodi" e la cui pratica consiste nell'utilizzare una serie di agenti che sono patogeni qualora usati ad alta dose in soggetti sani e terapeutici quando usati a bassa dose in soggetti malati: allergeni, citochine, prodotti batterici, antigeni specifici, ossido nitrico, cellule cancerose modificate mediante ingegneria genetica. La seconda possibile linea di applicazioni terapeutiche del principio di similitudine è basata essenzialmente sulla similitudine dei sintomi ed è stata perseguita finora solo dalla scuola dell'omeopatia classica.

Anche in assenza di dimostrazioni assolutamente incontestabili dell'efficacia clinica del metodo omeopatico nelle allergie, quanto si è qui discusso rende plausibile (almeno come ipotesi di lavoro) che l'attenta analisi dei segni e dei sintomi clinici secondo la procedura tradizionale di Hahnemann possa aiutare il medico ad attuare una terapia mirata ai complessi e sottili disordini fisiopatologici che hanno luogo nella malattia sfruttando il principio di inversione degli effetti. Questo concetto, sostenuto dal nostro gruppo già da tempo[14-15] è stato riconosciuto anche da un recentissimo articolo pubblicato dalla autorevole rivista *Archives of Internal Medicine* (in cui è opportuno sottolinearlo, il nostro contributo è stato citato)[95].

Ovviamente accettare questa idea sul piano operativo apre tutta un'altra serie di domande, dato che i due problemi principali restano la validità del sistema di "sperimentazione" dei rimedi sui soggetti sani (che è oggi in corso di revisione critica) ed il problema delle dosi minime cui è legato quello delle procedure di preparazione (diluizione/succussione) dei rimedi. Vi è quindi un grande spazio per la ricerca clinica e biologica per confermare o smentire la validità di quest'approccio basato sul simile e per delimitarne comunque i migliori campi d'azione.

È opportuno sottolineare che la ricerca in campo omeopatico deve sottostare agli stessi criteri di rigorosità metodologica e di eticità cui dovrebbe sottostare la ricerca in campo convenzionale. In campo omeopatico è necessario affinare le metodologie di ricerca, che devono avere una loro specificità affinché sia rispettata la complessa procedura dia-

gnostica di questa disciplina. D'altra parte, è necessario che i protocolli comprendano misurazioni obiettivabili di parametri clinici o laboratoristici e, possibilmente, adeguati gruppi di controllo (soggetti non trattati o trattati con terapie convenzionali). Molto promettenti, almeno come primo approccio, paiono gli studi osservazionali condotti con questionari sulla qualità della vita oltre che sulle sintomatologie specifiche.

Ringraziamenti. *Lavoro eseguito con fondi M.U.R.S.T. (Fondi 60%) e col contributo dell' A.N.I.P.R.O. all'Osservatorio Medicine Complementari.*

BIBLIOGRAFIA

1) C. F. S. Hahnemann, *Essay on a new principle for ascertaining the curative powers of drugs, and some examinations of the previous principles.* Hufeland's Journal 2, 391-439 (1796).
2) H. Schulz, *Über die Theorie der Arzneimittelwirkung.* Virchow's Archiv 108, 423-434 (1877).
3) H. Schulz, *Über Hefegifte.* Arch Fuer Physiol *42*, 517-541 (1888).
4) F. Martius, *Das Arndt-Schulz Grundgesetz.* Muench Med Wschr *70*, 1005-1006 (1923).
5) L. J. Boyd, *A Study of the Simile in Medicine*, Boericke and Tafel, Philadelphia (1936).
6) M. Oberbaum and J. Cambar, *Hormesis: dose-dependent reverse effects of low and very low doses.* In *Ultra High Dilution.* (Ed. P. C. Endler and J. Schulte) pp. 5-18, Kluwer Acad. Publ., Dordrecht (1994).
7) A. R. D. Stebbing, *Hormesis: the stimulation of growth by low levels of inhibitors.* The Science of Total Environment *22*, 213-234 (1982).
8) A. Furst, *Hormetic effects in pharmacology: pharmacological inversions as prototypesfor hormesis.* Health Phys *52*, 527-530 (1987).
9) E. J. Calabrese, M. E. McCarthy and E. Kenyon, *The occurrence of chemically induced hormesis.* Health Phys *52*, 531-541 (1987).
10) E. J. Calabrese and L. A. Baldwin, *The marginalization of hormesis.* Toxicol Pathol *27*, 187-194 (1999).
11) T. D. Luckey, *Radiation hormesis.* In *Signals and Images.* (Ed. M. Bastide) pp. 31-39, Kluwer, Dordrecht (1997).
12) J. F. Townsend and T. D. Luckey, *Hormoligosis in pharmacology.* J Am Med Ass *173*, 44-48 (1960)
13) P. Bellavite, *Research in homeopathy: data, problems and prospects.* Ann Ist Super Sanità *26*, 179-187 (1990).
14) P. Bellavite and A. Signorini, *Homeopathy, a Frontier in Medical Science. Experimental Studies and Theoretical Foundations*, North Atlantic Books, Berkeley CA, U.S.A. (1995).
15) P. Bellavite, G. Andrioli, S. Lussignoli, A. Signorini, R. Ortolani and A. Conforti, *Scientific reappraisal of the "Principle of Similarity".* Med Hypoth *49*, 203-212 (1997).
16) P. Bellavite, *Biodinamica. Basi fisiopatologiche e tracce di metodo per una medicina integrata*, pp. 1-363, Tecniche Nuove, Milano (1998).
17) E. Davenas, F. Beauvais, J. Amara, M. Robinson, A. Miadonna, A. Tedeschi, B. Pomeranz, P. Fortner, P. Belon, J. Sainte-Laudy, B. Poitevin and J. Benveniste, *Human basophil degranulation triggered by very dilute antiserum against IgE.* Nature *333*, 816-81 (1988).
18) J. Maddox, J. Randi and W. W Stewart, *"High-dilution" experiments a delusion.* Nature *334*, 287-290 (1988).
19) J. Benveniste, *The human basophil degranulation test as an in vitro method for the diagnosis of allergies.* Clin Allergy *11*, 1-11 (1981).
20) F. Beauvais, B. Bidet, B. Descours, C. Hieblot, C. Burtin and J. Benveniste, *Regulation of human basophil activation. I. Dissociation of cationic dye binding from histamine release in activated human basophils.* J Allergy Clin Immunol *87*, 1020-1028 (1991).
21) E. Knol, F. Mulf, T. Kujipers, A. Verhoeven and D. Roos. *Intracellular events in anti-IgE activated non releasing human basophil.* J.Allergy Clin.Immunol. (90), 92-103 (1992).
22) P. Gane, C. Pecquet, P. Lambin, N. Abuaf, F. Leynadier and P. Rouger, *Flow cytometric evaluation of human basophils.* Cytometry *14*, 344-348 (1993).
23) J. Sainte-Laudy, C. Vallon and J. C. Gutrin, *Analyse de l'expression membranaire du marqueur CD63 par activation du basophil humain. Application au diagnostique allergologique.* Allergie et Immunologie *26*, 211-214 (1994).
24) R. Pool, *Unbelievable results spark a controversy (news).* Science *241*, 407 (1988).
25) J. Benveniste, E. Davenas, B. Ducot and A. Spira, *Basophil achromasia by dilute ligand: a reappraisal.* FASEB J *5*, A3706 (1991).
26) J. Benveniste, E. Davenas, B. Ducot, B. Cornillet, B. Poitevin and A. Spira, *L'agitation de solutions hautement diluées n'induit*

pas d'activité biologique spécifique. C.R Acad. Sci. Paris. 312, 461-466 (1991).

27) J. H. Ovelgonne, A. W. J. M. Bol, W. C. J. Hop and R. Van Wijk, *Mechanical agitation of very dilute antiserum against IgE has no effect on basophil staining properties.* Experientia *48*, 504-508 (1992).

28) S. J. Hirst, N. A. Hayes, J. Burridge, F. L. Pearce and J. C. Foreman, *Human basophil degranulation is not triggered by very dilute antiserum against human IgE.* Nature *366*, 525-527 (1993).

29) J. Benveniste, *Further biological effects induced by ultra high dilutions. Inhibition by a magnetic field.* In *Ultra High Dilution.* (Ed. P. C. Endler and J. Schulte) pp. 35-38, Kluwer Acad. Publ., Dordrecht (1994).

30) F. A. C. Wiegant, *Memory of water revisited (letter)*. Nature *370*, 322 (1994).

31) G. Granata, *Omeopatia in Pediatria*, Raffaello Cortina, Milano. (1989).

32) J. C. Boucinhas and I. D. DeMadeiros Boucinhas, *Prophylaxie des crises d'asthme bronchique chez l'enfant par l'usage de Poumon histamine 5 CH.* Homéopathie Franc *78*, 35-39 (1990).

33) B. Poitevin, M. Aubin and J. Benveniste, *Effect d'apis Mellifca sur la degranulation des basophiles humains in vitro.* Homéopathie Franc *73*, 193-198 (1985).

34) B. Poitevin, M. Aubin and J. Benveniste, *Approche d'une analyse quantitative de l'effet d'Apis Mellifica sur la degranulation des basophiles humains in vitro.* Innov Tech Biol Med *7*, 64-68 (1986).

35) M. Murietta, F. Leynadier and J. Dry, *Dégranulation des basophiles et substances "dites homéopathiques".* Bull Ac Nat Med *169*, 611-622 (1985).

36) B. Poitevin, E. Davenas and J. Benveniste, *In vitro immunologi-*

cal degranulation of human basophils is modulated by lung histamine and Apis mellifica. Br J Clin Pharmacol *25*, 439-444 (1988).

37) B. Poitevin, *Experimental study of homoeopathy in allergology. Biological studies.* Br Homeopath J *87*, 154-164 (1998).

38) Y. Cherruault, A. Guillez, J. Sainte-Laudy and P. Belon, *E'tude mathematique et statistique des effets de dilutions successives de chlorhydrate d'histamine sur la réactivité des basophiles humains.* Bio-Sciences *7*, 63-72 (1989).

39) J. Sainte-Laudy, J. L. Sambucy and P. Belon, *Biological activity of ultra low doses I. Effect of ultra low doses of histamine on human basophil degranulation triggered by D. pteronissinus extract.* In *Ultra Low Doses.* (Ed. C. Doutremepuich) pp. 127-138, Taylor and Francis, London (1991).

40) J. Sainte-Laudy and P. Belon, *Inhibition of human basophil activation by high dilutions of histamine.* Agent Actions (Inflamm Res) *38*, C245-C247 (1993).

41) J. Sainte-Laudy, P. Belon, *Analysis of immunosuppressive activity of serial dilutions of histamine on human basophil activation by flow cytometry. Application off low cytometry to the analysis of the immunosuppressive effect of histamine dilutions on human basophil act vation: effect of cimetidine* Inflamm Res *45 (SL)*, 33-3 (1996).

42) P. Belon, J. Cumps, M. Ennis, P. Mannaioni, J. Sainte-Laudy, M Roberfroid and F. A. C. Wiegan *Inhibition of human basophi degranulation by successive hista mine dilutions: results of European multi-centre tria* Inflamm Res *48*, S17-S18 (1999).

43) H. Colas, M. Aubin, P. Picard an J. C. Lebecq, *Inhibition du test a transformation lymphoblastiqu (TTL) a la phytohemagglutinin (PHA) par phytolacca american en diluition homeopathiques.* An Homeop Fr *6*, 1-11 (1975).

44) J. Bildet, H. Dupont, M. Aubi S. Baronnet, J. J. Berjon, H Gomez and J. L. Manlhio *Action in vitro de dilutions inf nitesimales de Phytolacc Americana sur la transforma tion lymphoblastique a la phy tohemagglutinine.* Ann Homéo Fr *23*, 102-111 (1981).

45) P. Mossinger, *Die behandlung de Pharingitis mit Phytolacca* Allgemeine Homopatische Ze tung *218*, 111-121 (1973).

46) B. Poitevin, *Relation general entre Homéopathie et immunoa lergologie.* Encycl Med Chir Homeopathie 38255 A (1988).

47) B. Poitevin, M. Aubin and J. Royer, *Effet de belladonna et fe rum phosphoricum sur la chemilu minescence des polynucleaires neu trophiles humains.* Ann Homeo Fr *3*, 5-12 (1983).

48) V. A. Moss, J. A. Roberts and H K. L. Simpson, *The action "low potency" homeopathic rem dies on the movement of guine pig macrophages human leukoc tes.* Br Homeopath J *71*, 48-6 (1982).

49) P. Bellavite, S. Chirumbolo, A Signorini, I. Bianchi and P. Dr *Simultaneous measurement of ox*

dative metabolism and adhesion of human neutrophils and evaluation of multiple doses of agonists and inhibitors. In *Ultra Low Doses.* (Ed. C. Doutremepuich) pp. 93-117, Taylor and Francis Ltd., London (1991).

50) S. Chirumbolo, A. Signorini, I. Bianchi, G. Lippi and P. Bellavite. *Effects of homeopathic preparations of organic acids and of minerals on the oxidative metabolism of human neutrophils.* A controlled trial. (82), 227-244 (1993).

51) S. Chirumbolo, A. Conforti, S. Lussignoli, H. Metelmann and P. Bellavite, *Effects of Podophyllum peltatum compounds in various preparations dilutions on human neutrophil functions in vitro.* Brit Hom J *86*, 16-26 (1997).

52) S. Conforti, S. Bertani, H. Metelmann, S. Chirumbolo, S. Lussignoli and P. Bellavite, *Experimental studies on the anti-inflammatory activity of a homeopathic preparation.* Biomed Ther *15,* 28-31 (1997).

53) P. Bellavite, A. Conforti, S. Lussignoli, S. Chirumbolo, G. Andrioli and A. Signorini, *Recenti sviluppi nella ricerca in omeopatia.* Leader for Chemist *73*, 4-15 (1996).

54) L. Hadji, B. Arnoux and J. Benveniste, *Effect of dilute histamine on coronary flow of isolated guinea-pig heart.* FASEB J *5*, A1583 (1991).

55) J. Benveniste, B. Arnoux and L. Hadji, *Highly dilute antigen increases coronary flow of isolated heart from immunized guinea pigs.* FASEB J *6*, A1610 (1992).

56) M. H. Litime, J. Aissa and J. Benveniste, *Antigen signaling at high dilution.* FASEB J *7*, A602 (1993).

57) E. Callens, H. Debiane, M. C. Santais and F. Ruff, *Effects of highly diluted beta2 adrenergic agonists on isolated guinea pig trachea.* Br Homeopath J *82*, 123 (1993).

58) P. Bastide, B. Aubin and S. Baronnet, *+tude pharmacologique d'une preparation d'Apis mel. (7CH) vis-a-vis de l'erytheme aux rayons U.V. chez le cobayes albinos.* Ann Homeopath Fr *3*, 289-294 (1975).

59) J. Bildet, M. Guyot, F. Bonini, M. C. Grignon, B. Poitevin and R. Quilichini, *(The effect of dilutions of Apis Mellifica and Apium virus on ultraviolet light-induced erythema in the guinea pig).* Ann Pharm Fr *47*, 24-32 (1989).

60) J. Bildet, M. Guyot, F. Bonini, M. C. Grignon, B. Poitevin and R. Quilichini, *Demonstrating the effects of Apis Mellifica and Apium virus dilutions on erythema induced by U.V. radiation on guinea pigs.* Berl J Res Hom *1*, 28-33 (1990).

61) B. Poitevin, *Est-il possible d'evaluer l'homéopathie.* Homéopathie Franc *76*, 33-100 (1988).

62) A. Conforti, A. Signorini and P. Bellavite, *Effects of high dilutions of histamin and other natural compounds on acute inflammation in rats.* In *Omeomed92.* (Ed. C. Bornoroni) pp. 163-169, Editrice Compositori, Bologna 1993.

63) S. Bertani, S. Lussignoli, G. Andrioli, P. Bellavite and A. Conforti, *Dual effects of a homeopathic mineral complex on carrageenan-induced oedema in rats.* Br Homeopath J *88*, 101-105 (1999).

64) S. Chirumbolo, A. Conforti, S. Lussignoli, R. Ortolani and P. Bellavite, *Biologia molecolare e funzioni delle citochine.* Med Biol *13 (1)*, 3-14 (1995).

65) A. Conforti, S. Lussignoli, S. Bertani, G. Verlato, R. Ortolani, P. Bellavite and G. Andrighetto, *Specific and long-lasting suppression of rat adjuvant arthritis by low-dose Mycobacterium butyricum.* Eur J Pharmacol *324*, 241-247 (1997).

66) A. Conforti, S. Lussignoli, S. Bertani, R. Ortolani, A. Brendolan, T. Cestari, G. Andrighetto and P. Bellavite, *Suppression of adjuvant arthritis in rats by intraperitoneal Mycobacterium butyricum.* J Chemother *10*, 169-172 (1998).

67) G. K. Scadding and J. Brostoff, *Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite.* Clin Allergy *16*, 483-491 (1986).

68) A. Miller, D. A. Hafler and H. L. Weiner, *Immunotherapy in autoimmune diseases.* Curr Opin Immunol *3*, 936-940 (1991).

69) D. E. Trentham, R. A. Dynesius-Trentham, E. J. Orav, D. Combitechi, C. Lorenzo, K. L. Sewell, D. A. Hafler and H. L. Weiner, *Effects of oral administration of type II collagen on rheumatoid arthritis.* Science *261*, 1727-1730 (1993).

70) H. L. Weiner, *Oral tolerance: immune mechanisms and treatment of autoimmune diseases.* Immunol Today *7*, 336-343 (1997).

71) H. Malling, J. Abreu, E. Alvarez, B. Bjorksten, J. Bosquet, D. Caillot, G. W. Canonica, G. Passalacqua, P. Saxonis and E. Valovirta, *Local immunotherapy.* Allergy *53*, 933-944 (1998).

72) A. V. Williamson, W. L. Mackie, W. J. Crawford, B. Rennie, X. M. Wu, M. Nakashima and T. Watanabe, *A study using Sepia 200c given prophylactically post-partum to prevent anoestrus pro-*

blems in the dairy cow Selective suppression of antigen-specific Th2 cells by continuous micro-dose oral tolerance. Br Homeopath J *1991*, 149-156 (1998).

73) G. Harish and M. Kretschmer, *Smallest zinc quantities affect the histamine release from peritoneal mast cells of the rat.* Experientia *44*, 761-762 (1988).

74) B. J. Youbicier-Simo, F. Boudard, M. Mekaouche, M. Bastide and J. D. Bayle, *Effects of embrionic bursectomy in ovo administration of highly diluted bursin on adenocorticotropic immune responses of chickens.* Int J Immunother *9*, 169-180 (1993).

75) M. Bastide, *Immunological examples on ultra high dilution research* In *Ultra High Dilution.* (Ed. P. C. Endler and J. Schulte) pp. 27-33, Kluwer Acad. Publ., Dordrecht (1994).

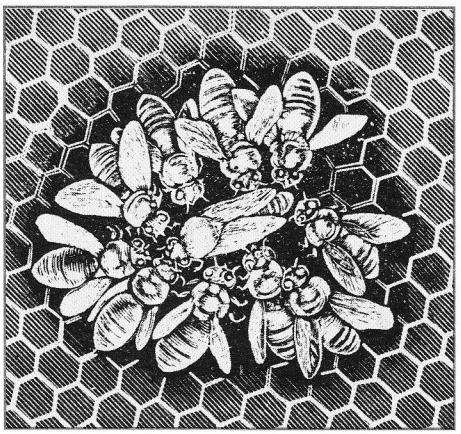
76) B. J. Youbicier-Simo, F. Boudard, M. Mekaouche, J. D. Bayle and M. Bastide, *Specific abolition reversal of pituitary-adrenal activity and control of the humoral immunity in bursectomized chickens through highly dilute bursin.* Int J Immunopathol Pharmacol *9*, 43-51 (1996).

77) J. Kleijnen, P. Knipschild and G. ter Riet, *Clinical trials of homoeopathy* BMJ *302*, 316-323 (1991).

78) K. Linde, N. Clausius, G. Ramirez, D. Melchart, F. Eitel, L. V. Hedges and W. B. Jonas, *Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials (see comments)* Lancet *350*, 834-843 (1997).

79) D. T. Reilly, M. A. Taylor, C. McSharry and T. Aitchinson, *Is homoeopathy a placebo response? Controlled trial of homoeopathic potency, with pollen in hayfever as model.* Lancet *2*, 881-886 (1986).

80) J. H. Campbell, M. A. Taylor, N. Beattie, C. McSharry, T. Aitchison, R. Carter, R. D. Stevenson



and D. T. Reilly, *Is homoeopathy a placebo response? A controlled trial of homoeopathic immunotherapy in atopic asthma.* Am Rev Resp Dis *141*, A24 (1990).

81) D. T. Reilly, M. A. Taylor, N. G. Beattie, J. H. Campbell, C. McSharry, T. C. Aitchison, R. Carter and R. D. Stevenson, *Is evidence for homoeopathy reproducible? (see comments)*. Lancet *344*, 1601-1606 (1994).

82) M. Wiesenauer, S. Haussler and W. Gaus, *Pollinosis-Therapie mit Galphimia glauca.* Fortschr Med *101*, 811-814 (1983).

83) M. Wiesenauer and W. Gaus, *Double-blind trial comparing the effectiveness of the homeopathic preparation Galphimia potentiation D6, Galphimia dilution $10^{(-6)}$ and placebo on pollinosis.* Arzneimittelforschung *35*, 1745-1747 (1985).

84) M. Wiesenauer and R. Ludtke, *The treatment of pollinosis with Galphimia glauca D4 - a randomized placebo- controlled double-blind clinical trial.* Phytomedicine *2*, 3-6 (1995).

85) M. Wiesenauer and R. Ludtke, *A metaanalysis of the homeopathic treatment of pollinosis with Galphimia glauca.* Forsch Komplementarmed *3*, 230-234 (1996).

86) A. P. I. Castellsagu, *Evolution of 26 cases of bronchial asthma with homoeopathic treatment.* British Homoeopathic Journal *81*, 17 175 (1992).

87) M. Weiser and B. P. Claser *Controlled double-blind study of homoeopathic sinusitis medicatio* Biol Ther *13*, 4-11 (1994).

88) F. Sprenger, *The therapy rhinitis.* Biol Ther *7*, 60-63 (1989)

89) L. R. Bordes and P. Dorfma *Evaluation de l'activité antitussi du sirop Drosetux: Etude en doub aveugle versus placebo.* Cahie d'Otorhinolaryngologie *21*, 73 734 (1986).

90) G. Micciché, G. F. Trapani, M Lucamante, C. Lanza, Tanga, Gallese, R. M. Grasso and Totino, *Le oculoriniti allergiche età pediatrica.* Cahiers de Bi therapie *1/2*, 13-18 (1998).

91) R. Matusiewicz, J. Wasniewski, Stema Bazanka and M. Hulsber *Asthma H. Inj. Pflugerplex nel tra tamento dell'asma bronchiale cr nica.* Aggiornamenti in Medicin Integrata (Piacenza) *1 sem*, 13-1 (1999).

92) P. Bellavite, S. Lussignoli, M. Semizzi, R. Ortolani and Signorini, *The similia principl From cellular models to regulatio of homeostasis.* Brit Hom J *86*, 7 85 (1997).

93) P. Bellavite and A. Signorini, *Ph siopathological models of the sim lia principle. In Proceedings of th 51st L.M.H.I.. International Co gress Capri 2-6 october 1996*, p 98-106 (1996).

94) P. Bellavite, G. Lippi, A. Signorin G. Andrioli, L. Bonnazzi and Ferro, *Nonlinear dose-depende metabolic and adhesive respons of human neutrophils to chemota tic agents.* In. (Ed. C. Bornoron pp. 135-150, Editrice Compositor Bologna (1993).

95) D. Eskinazi, *Homeopathy re-revis ted: is homeopathy compatible wi biomedical observations?* Arc Intern Med *159*, 1981-198 (1999).