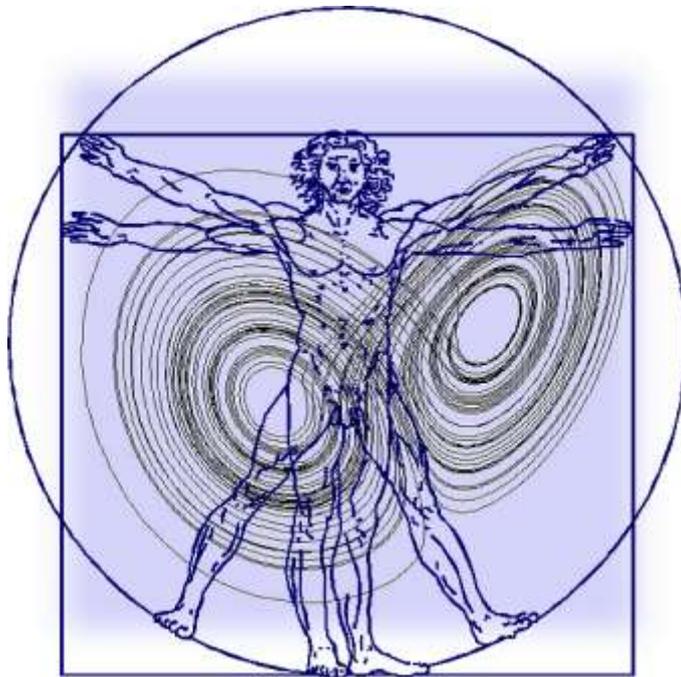


Paolo Bellavite

Fisiopatologia dei sistemi complessi



Alla scoperta della “Forza Vitale” e delle sue
regole, nella salute e nella malattia

Estratto dai lavori e dalle lezioni del prof. Paolo Bellavite (Università di Verona).

Vietata la riproduzione sotto qualsiasi forma senza consenso scritto dell'autore (e-mail: paolo.bellavite@univr.it)

Stampato da Cooperativa Editrice Il Sentiero, Verona, 2004.

INDICE

PRESENTAZIONE.....	1
OMEODINAMICA E COMPLESSITÀ.....	6
OMEODINAMICA DEL CONNETTIVO	8
COMPONENTI DEL TESSUTO CONNETTIVO.....	9
MODIFICAZIONI FISIOPATOLOGICHE DEL CONNETTIVO NELL'INFIAMMAZIONE.....	13
CITOCINE: MEZZI DI COMUNICAZIONE	16
PROPRIETÀ ESSENZIALI DEI SISTEMI BIOLOGICI.....	25
ORGANIZZAZIONE	25
APERTURA	27
COMPLESSITÀ, ENERGIA E INFORMAZIONE NEI SISTEMI DINAMICI	28
TELEONOMIA	35
ULTERIORI CARATTERISTICHE DEL VIVENTE	35
LA COMUNICAZIONE BIOLOGICA	38
I LINGUAGGI DELL'INFORMAZIONE	39
FENOMENI OSCILLANTI	41
LA SENSIBILITÀ NEL SISTEMA VIVENTE	44
OMEODINAMICA ELETTROMAGNETICA	46
MODELLO DI UN SISTEMA OMEODINAMICO	51
LA RETROAZIONE	51
IL CAOS	57
L'EFFETTO "FARFALLA"	60
FRATTALI.....	62
L'INDETERMINAZIONE.....	68
MODELLI DI RETI DINAMICHE	73
NOTA SULL'USO DELL'ANALOGIA.....	74
MODELLO DI RETI BOOLEANE	75
ATTRATTORI.....	81
PERTURBAZIONI E MUTAZIONI DELLA RETE	84
RETI CON VARIABILI CONTINUE	85
RETI NEURALI.....	88
APPRENDIMENTO, ADATTAMENTO E MEMORIA	91
ATTRATTORI, LIBERTÀ E INFORMAZIONE.....	95

LA COMPLESSITÀ DELLE MALATTIE.....	100
LA NATURA DELLA MALATTIA E LE RISPOSTE DELLA MEDICINA	100
UNA RIVALUTAZIONE DEL CONCETTO DI “TERRENO”	102
IL SOTTILE CONFINE TRA NORMALITÀ E PATOLOGIA.....	104
DINAMICHE DI REAZIONI E DI MALATTIA (ACUTA).....	107
DINAMICHE DI REAZIONI E DI MALATTIA (CRONICA)	112
CRONICITÀ E BLOCCO DELL’OMEODINAMICA	118
CRONICIZZAZIONE DELLA FLOGOSI.....	121
SINTOMI E SEGNI.....	123
PATOLOGIA ED ELETTROMAGNETISMO	126
LO STRESS.....	128
SINTESI	132
COMPLESSITÀ E MEDICINA INTEGRATA	134
LA CURA NELLA COMPLESSITÀ.....	135
GLOSSARIO.....	140
BIBLIOGRAFIA	145

*“L'uomo è al tempo stesso complessità e semplicità, unità e molteplicità.
Ogni individuo è una storia diversa da tutte le altre.
È un aspetto unico nell'universo”*

Alexis Carrel
Le rôle futur de la médecine. Plon, Paris vol.1, 1945

Presentazione

Qualsiasi approccio diagnostico e terapeutico si fonda su un ragionamento fisiopatologico, cioè su una concezione della salute e della malattia, delle cause e dei meccanismi implicati, anche se ciò non viene direttamente ed immediatamente riconosciuto da chi opera “al letto del paziente”. Infatti, spesso l’atto medico si determina in seguito ad automatismi e “linee-guida”, o nel contesto di molti enti coinvolti (es. laboratorio, reparto ospedaliero, distretti, specialisti vari, etc.) cosicché la presa di coscienza delle reali e profonde dinamiche fisiopatologiche individuali, strettamente connesse alla storia dell’individuo, passa in secondo piano rispetto agli aspetti organizzativi o purtroppo addirittura a quelli burocratici, che chiedono soprattutto una “diagnosi”, cioè la restrizione del singolo caso in categorie nosologiche-standard, al fine di indirizzare il paziente in un percorso noto e controllato.

Tale procedimento è spesso utile e necessario, ma non costituisce l’unico approccio al malato, che come è ben noto chiede di essere considerato e trattato non solo come un “caso clinico” ma prima di tutto come una persona che ha dei *suoi* problemi di salute. Questo è, fra l’altro, uno dei motivi che giustifica il ricorso di strati sempre più ampi di popolazione alle medicine cosiddette non convenzionali o complementari, le quali per lo più (con notevoli eccezioni, perché è impossibile generalizzare) partono da una concezione diversa di patologia, legata più all’individuo, alla globalità e al “terreno” che non all’aspetto meccanicistico anatomico e molecolare [Bellavite et al., 2001].

Il lavoro del nostro gruppo di ricerca presso l’università di Verona, in collaborazione con altri centri italiani e internazionali, è volto a

cercare una sintesi ed una integrazione tra le recenti acquisizioni delle scienze biomediche con il patrimonio più interessante e scientificamente valutabile delle medicine tradizionali e complementari [Bellavite et al. 1997a; Bellavite and Signorini 1998; Bellavite et al. 1998; Bellavite et al. 1999; AA.VV. 2000; Lechi e Bellavite 2001; Bellavite and Signorini 2002]. Nell'ambito di questa integrazione, oggi perseguita da sempre più numerosi ricercatori e medici [BMA 1993; Fontanarosa and Lundberg 1998; Eskinazi 1999; Ernst 2000; Vickers 2000; Rees and White 2001; WHCCAM 2002] e riconosciuta come fattore strategico per la professione medica anche dalla Federazione Nazionale degli ordini dei medici chirurghi ed odontoiatri,¹ è di grande utilità il contributo fornito dalle scienze della complessità e dei sistemi dinamici.

Ma anche a prescindere dalla questione delle medicine complementari, è ampiamente riconosciuto che la medicina moderna necessita di una maggiore attenzione agli aspetti umanistici, senza trascurare quelli scientifici più avanzati. Nella medicina convenzionale non sono mai state negate esplicitamente le istanze di cura olistica, i programmi di prevenzione basati sullo stile di vita, gli studi di integrazione biopsicosociale, la "medicina della complessità" ma anzi oggi vengono rivalutati [v. ad es.: Plsek and Greenhalgh, 2001]. Tuttavia, nella pratica medica tali vedute hanno difficoltà ad essere attuate, probabilmente per ragioni che hanno radici storiche ed epistemologiche molto profonde e lontane nel tempo.

Se si volessero riassumere gli indirizzi concettuali che si sono succeduti sulla scena della storia della medicina, si potrebbe identificare l'esistenza di un perenne confronto-conflitto di due grandi linee di pensiero, che assumono via via connotati più specifici

¹ Vedi ad esempio AA.VV., 2000. Va segnalata anche la dichiarazione della Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri del 18 maggio 2002 sulle medicine complementari o "non convenzionali" (Agopuntura, Fitoterapia, Medicina Ayurvedica, Medicina Antroposofica, Medicina Omeopatica, Medicina Tradizionale Cinese, Omotossicologia, Osteopatia, Chiropratica): "L'esercizio delle suddette medicine e pratiche non convenzionali è da ritenersi a tutti gli effetti atto medico e pertanto si ritiene essere le medicine esercitabili e le pratiche gestibili - in quanto atto medico - esclusivamente da parte del medico chirurgo ed odontoiatra in pazienti suscettibili di trarne vantaggio dopo un'adeguata informazione e l'acquisizione di esplicito consenso consapevole".

secondo le conoscenze del tempo. Queste due linee di pensiero potrebbero essere definite come “tradizione razionalista” e “tradizione empirica”. Alla tradizione razionalista si collegano un pensiero meccanicista, positivista, un metodo riduzionista ed analitico, una concezione patologica chimico-fisica e microbiologica, una terapia tecnologizzata, spesso soppressiva del sintomo. Alla tradizione empirica si collegano un pensiero vitalista, romantico, un metodo complesso e sintetico/olistico, una concezione patologica che privilegia il ruolo del “terreno” e dell’equilibrio psicosomatico, una terapia naturale, regolativa.

Pur con le inevitabili forzature, tale distinzione può aiutare ad interpretare nella loro origine le tante diverse correnti di pensiero di cui si è parlato e si continuerà a parlare e su cui si fondano anche precise scelte di politica e di economia sanitaria. Tra i due approcci vi è sempre stata ed è ancora in corso una ostilità che ha spesso rallentato il vero progresso della medicina.

Purtroppo, delle due grandi tradizioni del pensiero umano, quella razionalista ha assunto un ruolo dominante nel pensiero medico e nelle strutture da esso generate, tanto da ridurre l’altra alla marginalità. Tale dominio del meccanicismo di stampo ottocentesco, oggi rivisitato da certa biologia molecolare, diviene in alcuni casi una vera e propria credenza metafisica (scientismo dogmatico), che non corrisponde all’autentico spirito scientifico, il quale è invece in continua evoluzione. Si deve anche notare che le stesse scienze fisiche hanno sottoposto il meccanicismo ad una profonda revisione critica, ma ciò comincia appena ad essere recepito in campo medico.

Sia Ippocrate, sia le tradizioni mediche orientali ma anche certi filoni della medicina occidentale come ad esempio la medicina medioevale con Ildegarda di Bingen, successivamente Paracelso, Stahl e Hahnemann intuirono e ben espressero il concetto di “*dynamis*” o “forza vitale”. La *dynamis* enfatizza non solo l’energia necessaria alla vita, ma anche quell’influsso che genera il *cambiamento* di salute nel tempo e la possibilità che proprio in e su questi cambiamenti si instaurino i processi patologici: “*La malattia e la guarigione si sviluppano solo attraverso influenze dinamiche*” [Hahnemann 1801]; “*Le medicine agiscono non anatomicamente ma dinamicamente*” [Hahnemann 1842]. La concezione di patologia di Hahnemann, presentata soprattutto nel suo principale libro, l’“*Organon*”, è chiaramente espressa nei paragrafi 29-31: “*Ogni malattia (non di*

spettanza della chirurgia) consiste in una perturbazione patologica dinamica della nostra forza vitale” (par. 29). Tali affermazioni sarebbero difficilmente comprensibili senza far riferimento alle moderne acquisizioni della teoria dei sistemi dinamici applicate alla patologia ed alla farmacologia, che saranno in questo lavoro sinteticamente illustrate.

Finora gli aspetti complessi e dinamici della patologia sono stati alquanto trascurati dalla medicina accademica. D'altra parte, la mancanza di una plausibile interpretazione scientifica ha portato talora a trasformare il concetto di *dynamis* in visioni spiritualiste o persino magiche [Boyd 1936], che si oppongono al metodo sperimentale e lasciano poco spazio alla critica razionale e, quindi, al progresso.

In medicina, una delle discipline che più si prestano alla revisione ed aggiornamento dei concetti fondamentali riguardanti la salute e la malattia è la patologia generale. Se la malattia può essere vista come un “dramma” recitato da vari attori (fattori patogeni interni ed esterni, cellule, tessuti e organi, ecc.), qui non ci si interesserà tanto degli attori (cosa che richiederebbe un intero trattato) né della trama (diversa in ogni malattia ed in ogni singolo caso individuale) quanto di alcune “*regole del gioco*”, vale a dire di quei “modi di comportamento” dei sistemi viventi che controllano la salute ma anche determinano l'insorgenza e la progressione delle più comuni malattie, come quelle infiammatorie e degenerative. Tali aspetti, di tipo dinamico e sistemico, sono spesso trascurati dalle teorie patologiche correnti.

L'argomento costituisce una base culturale imprescindibile per affrontare razionalmente anche gli aspetti diagnostici e terapeutici di tutte le varie discipline mediche e le loro possibili integrazioni. Solo il superamento dell'approccio strettamente riduzionistico e meccanicistico, senza rinunciare alla razionalità - ma piuttosto usandola fino in fondo senza pregiudizi - può consentire di affrontare le sfide della medicina del terzo millennio.

Per affrontare questo impegnativo campo ci è di stimolo anche quanto afferma uno dei più autorevoli clinici italiani, Nicola Dioguardi: *“Il fatto è che il mondo è non lineare, irregolare, variabile, instabile, precario nei suoi comportamenti, incerto. In una parola è complesso. La non presa di coscienza nell'area medica di questo modernissimo concetto, che ha rivoluzionato il modo di interrogare la natura, a mio avviso, è motivo della odierna crisi di identità della*

figura del medico nella società e della incerta collocazione della sua arte tra le scienze fisiche e naturali. (...) Solo quando avrà ritrovato la sua insopprimibile vocazione alla ricerca del vero significante, la Medicina tornerà a essere vera scienza e potrà dedicarsi a scoprire il nuovo e l'impensato" [Dioguardi, 1997].

In questo lavoro riportiamo una sintesi ed un aggiornamento di nostri precedenti contributi [Bellavite e Zatti, 1995, 1996; Bellavite 1998; Bellavite 2003; Bellavite 2004a] corredati da ampia documentazione iconografica tratta dalle immagini utilizzate nei corsi universitari come quello che l'autore tiene presso l'Università di Verona dal titolo "Omeostasi, complessità e caos" e nei convegni sul tema.

Omeodinamica e complessità

La complessità dell'organismo umano, dei meccanismi di guarigione biologica e delle malattie pare evidente. Quanto più si indaga il sistema vivente, tanto più profondi e fini meccanismi di regolazione vengono alla luce, senza che si possa quindi costruire un modello definitivo, totalmente deterministico in senso meccanico classico. Negli anni '50 si iniziò a pensare alla biologia secondo un approccio sistemico, anzi si individuò nella nozione di sistema quasi il punto di convergenza di tutte le scienze. Vi sono infatti sistemi biologici, sistemi fisici, sistemi sociali, sistemi economici, sistemi di equazioni e così via; i sistemi possono essere a loro volta composti da altri sistemi. Il recente sviluppo dell'intelligenza artificiale e della matematica computazionale ha rinnovato l'interesse per l'approccio sistemico e l'antico concetto di sistema è stato generalizzato in quello di "rete dinamica", che permette di rappresentare situazioni estremamente complesse [Capra 1996].

Essenzialmente, la complessità si potrebbe definire quella caratteristica, tipica ma non esclusiva degli esseri viventi, secondo la quale un certo sistema contiene informazioni di grado superiore alla somma delle sue parti: *"Un sistema complesso ed adattativo è un insieme di agenti individuali liberi di agire in modi non totalmente predicibili e le cui modificazioni dinamiche sono così interconnesse che l'azione di un fattore cambia il contesto per gli altri fattori"* [Plsek and Greenhalgh 2001].

Le proprietà essenziali di tali sistemi sono la *non-linearità* (l'intensità della risposta spesso non è proporzionale allo stimolo, fino a comprendere i comportamenti caotici), l'*auto-organizzazione* (emergere di nuove proprietà dall'interazione delle parti e seguendo gli stimoli ambientali) e la *dinamicità* (evoluzione, cambio di sensibilità, adattamento). Quest'ultimo aspetto non può essere sottovalutato, rappresentando un elemento essenziale per la comprensione della biologia e della patologia.

Per affrontare il tema della complessità delle regolazioni del nostro organismo è utile riprendere il concetto di *omeostasi*, che fu introdotto dal fisiologo W. Cannon [Cannon, 1928; Cannon, 1935], meglio oggi chiamato col termine di OMEODINAMICA [Bellavite, 1998].

Parliamo più precisamente di omeodinamica per accentuare il concetto che nulla mai nell'organismo è costante.

L'omeodinamica può essere definita come *l'insieme dei fenomeni e dei meccanismi che cooperano al mantenimento (e re-integrazione) dello stato di salute, mediante il controllo delle variabili fisiologiche, dell'integrità strutturale e dell'identità biologica*. Nell'omeodinamica si possono quindi delineare due prospettive, una quantitativa e l'altra qualitativa.

Sul piano quantitativo, l'omeodinamica è *l'integrazione di tutti i meccanismi che consentono alle variabili fisiologiche di rimanere nell'intervallo di variazione compatibile con lo stato di salute*. Ad esempio:

- Termoregolazione
- Frequenza cardiaca
- Pressione arteriosa
- Glicemia
- Durata del sonno
- pH del sangue e dei tessuti
- Volume delle urine
- Concentrazione intracellulare di ioni liberi (calcio, sodio, potassio, protoni)
- Concentrazione di globuli rossi
- Ritmi circadiani degli ormoni

Esistono sistemi omeodinamici a livello cellulare, come i trasporti di membrana o l'induzione enzimatica, a livello di organo, come la regolazione del flusso ematico in dipendenza del fabbisogno di O₂ o il controllo delle popolazioni cellulari, a livello di apparati, come il mantenimento della pressione sanguigna, della termoregolazione, a livello di funzioni superiori integrate, come il controllo delle emozioni o la risposta allo stress. Persino l'ecosistema è considerabile un sistema omeodinamico.

Sul piano qualitativo, l'omeodinamica mira al controllo della integrità delle strutture ai vari livelli e della identità biologica e si può definire come *l'integrazione di tutti i meccanismi che consentono alle forme (anatomiche e molecolari) di corrispondere alla programmazione genetica individuale pur adattandosi all'ambiente*.

Esempi:

- Sistema immunitario e HLA
- Riparazione delle ferite

- “Homing” dei leucociti
- Costituenti molecolari del connettivo (fibre, sostanza fondamentale)
- Riparazione del DNA
- Sintesi di melanina
- Apoptosi (“morte fisiologica”)
- Ipertrofia compensatoria
- Distribuzione di sangue, nutrienti e metaboliti ai tessuti

*Omeodinamica del connettivo*²

Nell’ambito di una concezione unitaria dell’organismo, particolare interesse assumono il tessuto connettivo e gli altri tessuti di origine mesenchimale, proprio perché, come dice la stessa parola, tali tessuti “connettono” l’organismo e rappresentano il mezzo attraverso cui avvengono le varie comunicazioni.

Nel connettivo si integrano molte cellule e funzioni biochimiche, in continua rielaborazione. La figura 1 mostra schematicamente alcune componenti di questo importante tessuto.

Come si ricorderà, lo sviluppo dei tessuti connettivi parte dalle cellule embrionali mesodermiche: si differenziano dapprima i tessuti fibroelastici, i reticolari, gli adiposi e gli elastici, per arrivare poi alle ossa, alle cartilagini, alle membrane sinoviali ed al sistema vascolare. I maggiori tessuti connettivi sono l’osso, la pelle (strati sottoepidermici), i tendini, i legamenti e la cartilagine, ma non si possono ignorare le componenti connettivali dei vasi sanguigni e degli spazi e fluidi sinoviali. Anche il sangue, il sistema immunitario e il sistema dei fagociti mononucleati (monociti, macrofagi, microglia, osteoclasti, cellule dendritiche, ecc) sono di origine mesenchimale.

Occorre tenere presente che tutti gli organi e tessuti contengono dei tessuti connettivi, in forma di membrane o sepimenti e setti (componenti stromali). Tutti i tessuti connettivi contengono, come gli altri tessuti dell’organismo, grande quantità di acqua, sali, albumina e componenti plasmatici, ma la caratteristica dei tessuti connettivi è che contengono una serie di macromolecole specifiche organizzate in strutture complesse, le cui due più importanti sono il collagene e l’elastina [Williams et al. 1997].

² Si ringrazia la dr. M.L. Semizzi per il contributo a questa sezione.

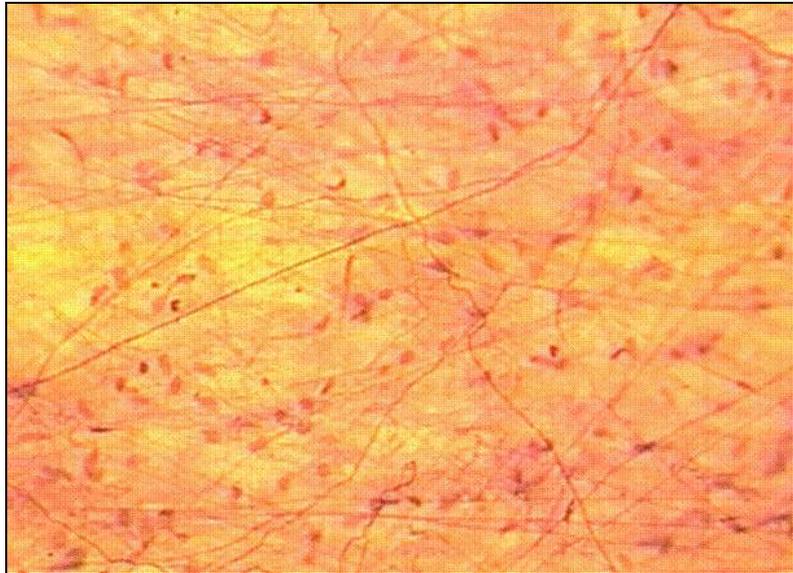


Figura 1. Sezione istologica di tessuto connettivo lasso

Componenti del tessuto connettivo

Nelle figure 2 e 3 sono schematicamente illustrate le principali componenti del tessuto connettivo, costituite da una ricca serie di molecole glicoproteiche complesse e fibre di vario tipo, rappresentate in forme e quantità diverse secondo il tipo, la funzione e la localizzazione del tessuto stesso.

Matrice (v. figura 2):

- Collageni (proteine fibrose e spesse): ubiquitari, forniscono la forza e la resistenza
- Fibre reticolari (fibre molto sottili)
- Elastina (proteine fibrose elastiche): cute, arterie di grosso calibro
- Proteoglicani (protein core+glycosaminoglycan side-chains): legano acqua e danno “turgore”, si aggregano con acido ialuronico e si intrecciano col collagene
- Acido ialuronico (polisaccaride di lunga catena): lubrificante, lega la matrice, corpo vitreo dell’occhio

- Acqua: ha grandi effetti sulle proprietà delle molecole
- (N.B. l'osso contiene anche idrossiapatite di calcio fosfato)

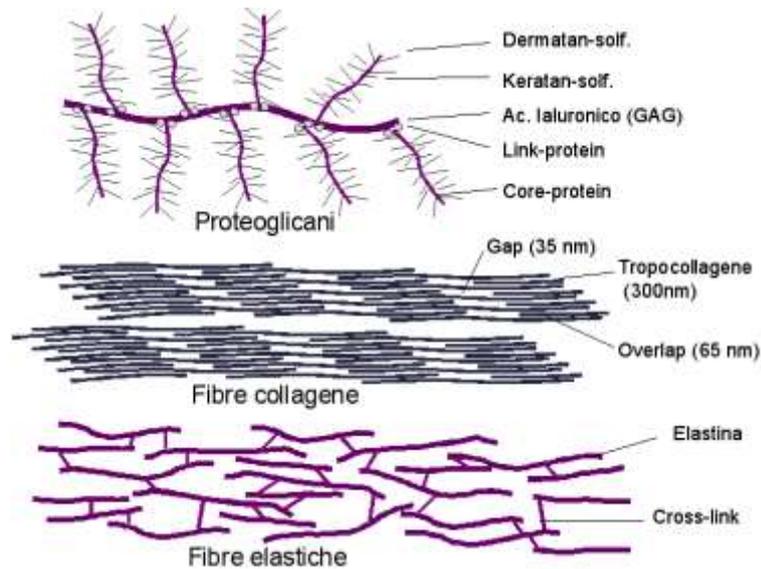


Figura 2. Componenti extracellulari del tessuto connettivo (matrice).

Cellule (v. figura 3)

- Fibroblasti e fibrociti: cellule dei tessuti connettivi fibrosi, allungati nella direzione delle fibre
- Condrociti: cellule della cartilagine, spesso sferiche o ovali
- Osteoblasti, osteociti e osteoclasti: cellule dell'osso, di varia forma e funzione
- Fagociti mononucleati: macrofagi residenti, di varia denominazione secondo la localizzazione
- Mast-cellule

Altre:

- Adipociti: tessuto adiposo
- Cellule mio-intimali: miociti della tonaca intima

I derivati mesenchimali rappresentano circa il 75% del peso corporeo e il collagene da solo costituisce un terzo del contenuto proteico totale dell'organismo. Fondamentali per la regolazione del flusso idrico e degli scambi dei soluti nella matrice extracellulare sono i proteoglicani e i glicosaminoglicani della sostanza fondamentale del

tessuto connettivo, che sono polianioni idrofili che nel complesso incidono poco sulla massa corporea, ma risultano di notevole importanza [Castor 1995].

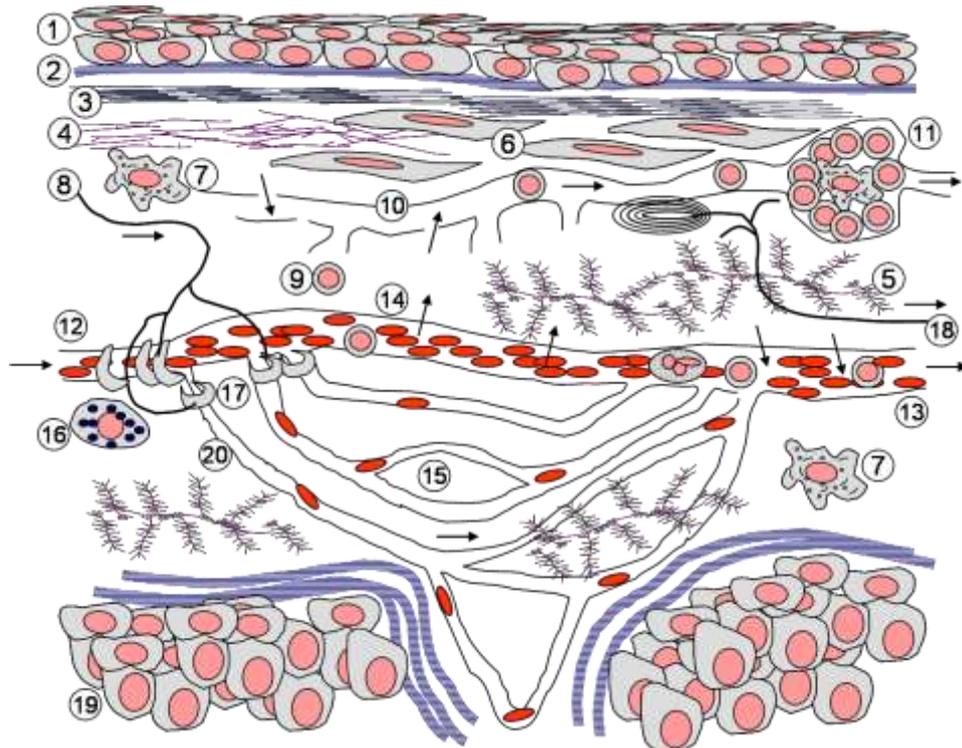


Figura 3. Principali componenti del connettivo. 1 Epidermide, 2 membrana basale, 3 fibre collagene, 4 fibre elastiche, 5 proteoglicani, 6 fibroblasti, 7 macrofagi residenti, 8 fibre nervose afferenti (s.n. autonomo), 9 leucocita, 10 capillare linfatico, 11 linfonodo, 12 arteriola, 13 venula, 14 canale preferenziale, 15 rete capillare, 16 mastcellula, 17 sfinteri precapillari, 18 fibra nervosa sensitiva, 19 cellule parenchimatose, 20 endoteli. Le frecce indicano le direzioni o i flussi.

Sono mostrate le interrelazioni (frecce) tra vie circolatorie terminali (capillari, vasi linfatici), sostanza fondamentale, assenti vegetativi terminali, cellule connettivali (mastociti, cellule difensive, fibroblasti

ecc.) e cellule di parenchima d'organo. Gli aggregati cellulari epiteliali ed endoteliali poggiano su una membrana basale, attraverso la quale comunicano con la sostanza fondamentale. Ogni membrana cellulare porta uno strato superficiale glucidico collegato alla sostanza fondamentale (glicocalice). La sostanza fondamentale è collegata all'apparato endocrino attraverso l'alveo terminale, e al SNC mediante gli assoni. Il fibroblasto è il centro attivo del ricambio; esso reagisce a tutte le informazioni ricevute con un'appropriata sintesi di sostanza fondamentale e fibre [vedi per ulteriori approfondimenti il libro di Heine, 1999].

I tessuti connettivi sono di fondamentale importanza per il movimento e forniscono la struttura che sostiene ed unisce le componenti parenchimali e neurologiche dell'organismo. Hanno inoltre, soprattutto nella loro componente di matrice, funzione di filtraggio, di nutrimento e di asportazione delle scorie metaboliche, anche attraverso la componente cellulare e per dinamica cooperazione con gli emuntori.

Nei connettivi si svolge la maggior parte della attività di fagocitosi e digestione da parte dei macrofagi e mastcellule; sono sede dei processi infiammatori, immunitari e difensivi contro agenti microbici e tossici e registrano gli eventi che si susseguono nell'arco della vita dell'organismo (una sorta di funzione di "memoria") [Trelstad 1997]. Infine hanno capacità riparative di ogni soluzione di continuo si crei nei tessuti. Infatti i componenti cellulari del tessuto connettivo distruggono o neutralizzano l'agente lesivo e producono un'impalcatura di fibre e di sostanza fondamentale che ristabilisce la continuità anatomica e la capacità funzionale della parte lesa.

Riassumendo le proprietà generali di un tessuto connettivo, possiamo elencarne cinque:

- Funzione meccanica di sostegno e di lubrificazione
- Funzione nutritiva e di depurazione dalle scorie metaboliche
- Funzione di difesa e di riparazione tessutale.
- Funzione di trasmissione dell'informazione biologica (endocrina, juxtacrina e nervosa, paracrina)
- Funzione di "memoria" e di registrazione degli eventi che caratterizzano la storia dell'organismo.

Modificazioni fisiopatologiche del connettivo nell'inflammazione

Il territorio dove si svolge la maggior parte del processo infiammatorio è il tessuto connettivo, composto da cellule di derivazione mesenchimale, da leucociti, da terminazioni nervose afferenti ed efferenti, da reti vascolari ematiche e linfatiche, da fibre e sostanza fondamentale. 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 ed anche dipendente dalla pressione parziale di ossigeno e dal pH. Nella situazione normale o di riposo, solo pochi percorsi sono aperti alla circolazione e avviene poco scambio di liquidi e metabolici, solo quello che è necessario alla nutrizione dei tessuti. I flussi idroelettrolitici sono favoriti da una prevalenza di pressione idrostatica sulla pressione osmotica (più precisamente oncotica) nella parte prossimale dei capillari e da una leggera prevalenza della pressione oncotica, che tende a riassorbire acqua, nella parte distale.

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

- a) Le *cellule muscolari lisce* delle ultime diramazioni arteriose, dopo un'iniziale contrazione, si rilassano, consentendo l'ingresso di molto più sangue, che circola nella rete capillare, prima velocemente, poi sempre più lentamente, infarcendo tutto il tessuto (da cui l'antica notazione dei caratteri "*rubor*" e "*calor*"). Un importante ruolo, in questa fase, è giocato dalle stesse cellule endoteliali che, attivate dai cambiamenti chimico-fisici dell'ambiente circostante, producono una serie di molecole mediatrici degli ulteriori eventi.
- b) Le *mastcellule* presenti nel connettivo liberano i loro granuli contenenti istamina ed altre sostanze, causando di conseguenza l'apertura di spazi tra le cellule dell'endotelio capillare e venulare con fuoriuscita della parte liquida del sangue (plasma) e formazione di essudato (l'antico "*tumor*", nel senso di edema, gonfiore). L'uscita di plasma annulla il gradiente di forza osmotica

tra interno e esterno dei capillari, cosicché prevale grandemente la forza idrostatica che spinge ulteriore liquido dall'interno dei vasi al tessuto circostante. In pochi minuti si può formare un abbondante essudato.

- c) L'*essudato* può diluire e portare via microbi e sostanze tossiche, per lo più attraverso la rete linfatica, concorrendo così all'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. Tra queste sostanze vi sono fattori del complemento che stimolano le mast cellule a rilasciare l'istamina (anafilotossine) ed altri che hanno un ruolo diretto nella uccisione dei batteri. Alcuni dei mediatori stimolano anche le terminazioni nervose sensitive, causando *dolore* e causando il rilascio da queste terminazioni di neuropeptidi che a loro volta regolano le funzioni delle cellule infiammatorie ed incrementano la risposta flogistica. Appena l'essudato si forma esso subisce una drammatica serie di trasformazioni biochimiche con attivazione dei sistemi polimolecolari quali le chinine, la coagulazione, il complemento. Da queste trasformazioni derivano molecole biologicamente attive (mediatori) che amplificano a loro volta i fenomeni dell'infiammazione.
- d) Vi è poi l'intervento nel focolaio dei *globuli bianchi*, in primis dei granulociti che, avvertendo le modificazioni dell'endotelio e dei liquidi tissutali, escono dai vasi, richiamati da prodotti degli stessi batteri, dai detriti cellulari, dalle endotossine, da frammenti di fibrina, dal complemento attivato. Ciò che si osserva in molteplici modelli sperimentali è che il passaggio non avviene alla rinfusa ma è coordinato dai mediatori dell'infiammazione, sostanze che si formano per modificazione del plasma, soprattutto dei sistemi polimolecolari solubili ed anche da specifiche citochine come l'interleuchina-8 e le chemochine (v. sotto).
- e) La complessità della regolazione del sistema infiammazione si moltiplica se si prende in considerazione anche il versante *immunitario* in senso stretto, là dove un processo infiammatorio ad azione potenzialmente lesiva è attivato da un disordine dell'informazione antigenica, anticorpale o comunque dell'attività linfocitaria. Le malattie autoimmunitarie, ad esempio, hanno una

patogenesi che è fatta risalire ad un disordine dell'organizzazione della "rete" regolativa dell'interazione tra varie sottopopolazioni di linfociti. Nell'intricato gioco di interrelazioni attivatorie ed inibitorie, l'impiego di vari messaggi molecolari costituisce anche interfacce con altri sistemi di controllo o comunque interagenti con questa rete.

- f) In presenza di difese biologiche efficienti, la causa che ha determinato il danno viene eliminata e segue un processo riparativo, con eventuale eliminazione del materiale necrotico e ricostituzione del tessuto connettivo e degli epitelii. La flogosi acuta può guarire con *restitutio ad integrum* o con permanenza di una traccia connettivale (fibrosi, sclerosi, cicatrice).
- g) Se non rapidamente risolto, il processo tende ad evolvere verso forme di cronicizzazione. Nelle infiammazioni sperimentali, applicando dei flogogeni potenti e duraturi, come i micobatteri, si osservano infiammazioni croniche caratterizzate da un accumulo più intenso di cellule della serie bianca (non più granulociti ma monociti, macrofagi e linfociti, vale a dire cellule della serie mononucleata). Tutte queste cellule sono disposte nell'organismo in posizioni strategiche: sono fabbricate nel midollo osseo e veicolate dal sangue. Anche nell'individuo sano si trovano tali cellule: nel tessuto connettivo, sotto la cute, nel fegato, nella milza, nei linfonodi, nel midollo osseo. Nel polmone esse rivestono le superfici degli alveoli; si trovano poi nei tessuti linfoidei sottocutanei, nel sistema nervoso (microglia), nel fluido cerebrospinale, nonché nelle cavità, sulle superfici pleuriche e peritoneali, nelle sinovie articolari. I macrofagi infiammatori sono quelli che vengono in aggiunta a quelli residenti, mediante il fenomeno della chemiotassi durante l'infiammazione, nell'essudato. Nella lesione "matura" della flogosi cronica si può formare il cosiddetto granuloma, dove si trovano anche cellule epitelioidi (macrofagi in forma epiteliale che formano come una specie di palizzata) e cellule giganti polinucleate che rappresentano la fusione di molti macrofagi in forme caratteristiche (classici quadri istopatologici che servono anche a scopo diagnostico). I granulomi sono ammassi organizzati di macrofagi che aderiscono fra di loro e con altre cellule come i linfociti ed i fibroblasti. Al centro si può anche formare uno stato di necrosi ed, attorno, una generazione di nuovo tessuto connettivo.

h) Nelle infiammazioni croniche si osservano anche notevoli incrementi delle fibre connettivali, sia diffusamente che in forma di capsula, che ha lo scopo di delimitare il processo ma che può anche portare a complicazioni locali nel trofismo e nella funzionalità dei tessuti. Tra le possibili conseguenze dell'infiammazione vi è l'esito in sclerosi: 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". Infatti, lo sviluppo della placca aterosclerotica segue un danno all'endotelio (ad esempio dovuto al fumo, all'ipertensione o a disordini lipidici); le piastrine aderiscono ed anche i monociti si depositano sotto l'endotelio. I monociti inglobano sotto l'endotelio proteine e colesterolo, che vanno a formare una placca. Tale placca cronica segue dinamiche molto simili a quelle dell'infiammazione. Anche in gravi malattie del sistema nervoso, come il Parkinson e l'Alzheimer il meccanismo infiammatorio cronico gioca un ruolo patogenetico molto importante. Altre malattie in cui le infiammazioni croniche assumono rilevanza nella patogenesi sono ad esempio: la mucoviscidosi (fibrosi cistica), il diabete mellito (flogosi delle isole pancreatiche), l'anemia perniziosa (flogosi della mucosa gastrica), le artrosi, l'amiloidosi, le fibrosi polmonari, le silicosi, le tiroiditi, molte forme di epatite, un'ampia serie di sindromi a patogenesi non chiara, come la sclerodermia, le sarcoidosi, la malattia di Crohn, la sclerosi multipla.

Si tratta quindi di un'ampia serie di fenomeni integrati, in cui i fagociti si inseriscono quali cellule più attive nella produzione dei radicali tossici dell'ossigeno, ma anche quali cellule capaci di produrre una serie di mediatori che sono segnali per altre cellule. In questa sede è possibile solo delineare alcuni aspetti della regolazione biochimica del processo infiammatorio, trattandosi di un argomento molto ampio e dibattuto.

Citochine: mezzi di comunicazione

La complessità delle comunicazioni tra le cellule del tessuto connettivo e tra i tessuti connettivi e i tessuti epiteliali e nervosi è ben esemplificata dalle citochine, proteine ubiquitarie che hanno costituito un grosso filone di ricerca negli ultimi decenni [Callard et al. 1999].

Le Citochine (Tabella 1) sono tipiche molecole-segnale, che agiscono vicino o lontano dal luogo di produzione (figura 4).

Tabella 1. Classificazione e caratteristiche di alcune tra le più importanti citochine		
Tipo I: Mediatori dell'immunità innata e dell'infiammazione		
Citochine	Sorgenti cellulari	Bersagli ed effetti
Fattore di necrosi tumorale (TNF- α)	Macrofagi, linfociti T	Cellule endoteliali: attivazione; neutrofilo: attivazione; fegato: proteine fase acuta; Muscolo, grasso: catabolismo (cachessia); molti tipi cellulari: apoptosi
Interluchina-1, Interleuchina-6	Macrofagi, cellule endoteliali, alcune cellule epiteliali	Cellule endoteliali: attivazione; ipotalamo: febbre; fegato: proteine fase acuta
Chemochine, interleuchina-8	Macrofagi, cellule endoteliali, linfociti T, fibroblasti, piastrine	Leucociti: chemiotassi, attivazione
Interluchina-10	Macrofagi, linfociti (prevalentemente T _H 2)	Macrofagi: inibizione; Linfociti B: proliferazione
Interferone (IFN) di tipo I (IFN- α , IFN- β)	IFN- α : macrofagi IFN- β : fibroblasti	Tutti i tipi cellulari: stato antivirale, aumento espressione MHC di classe I; Cellule NK: attivazione
Interluchina-15, Interluchina-18	Macrofagi, altre cellule	Cellule NK e linfociti T: proliferazione, sintesi IFN- γ
Tipo II: Mediatori dell'immunità specifica		
Interluchina-2	Linfociti T	Linfociti T e B: proliferazione, sintesi di anticorpi; cellule NK: proliferazione
Interluchina-4	Linfociti T CD4 ⁺ (T _H 2), Mastociti	Linfociti B: scambio isotipico verso le IgE; Linfociti T. differenziazione T _H 2; Mastociti: proliferazione
Interluchina-5	Linfociti T CD4 ⁺ (T _H 2)	Eosinofili: attivazione, aumento generazione dal midollo; Linfociti B: proliferazione, produzione IgA

Interferone- γ (IFN- γ)	Linfociti T (T_H1 , cellule CD8 ⁺), cellule NK	Macrofagi: attivazione, potenziamento funzioni microbicide, processazione e presentazione antigene; Vari tipi cellulari: aumento espressione molecole MHC di classe I e II.
Fattore di crescita trasformante β (TGF- β)	Linfociti T, macrofagi, altri tipi cellulari	Linfociti T: inibizione proliferazione e funzioni effettrici; Linfociti B: inibizione proliferazione, produzione di IgA
Tipo III: Fattori di crescita		
Fattore delle cellule staminali (lig. c-kit)	Cellule stromali del midollo osseo	Cellule staminali pluripotenti
Interluchina -3	Linfociti T	Progenitori immaturi
CSF per granulociti-monociti (GM-CSF)	Linfociti T, macrofagi, cellule endoteliali, fibroblasti	Progenitori immaturi e già destinati a stipiti cellulari specifici
CSF per monociti (M-CSF)	Macrofagi, cellule endoteliali, cellule midollari, fibroblasti	Progenitori già destinati a stipiti cellulari specifici
CSF per granulociti (G-CSF)	Macrofagi, fibroblasti, cellule endoteliali	Progenitori già destinati a stipiti cellulari specifici
Interluchina -7	Fibroblasti, cellule stromali del midollo osseo	Progenitori linfoidei immaturi
Platelet-derived-growth factor	Piastrine	Fibroblasti
Epidermal-growth factor (EGF)	Macrofagi, fibroblasti	Cheratinociti

Tali molecole sono prodotte da molte specie cellulari e liberate nell'ambiente esterno da cui raggiungono, mediante diffusione, i recettori specifici presenti su altre cellule-bersaglio, in cui inducono comportamenti diversi secondo il tipo di citochina e di cellula

(replicazione, movimento, secrezione, attività microbica, riparazione, segnalazione, ecc.).

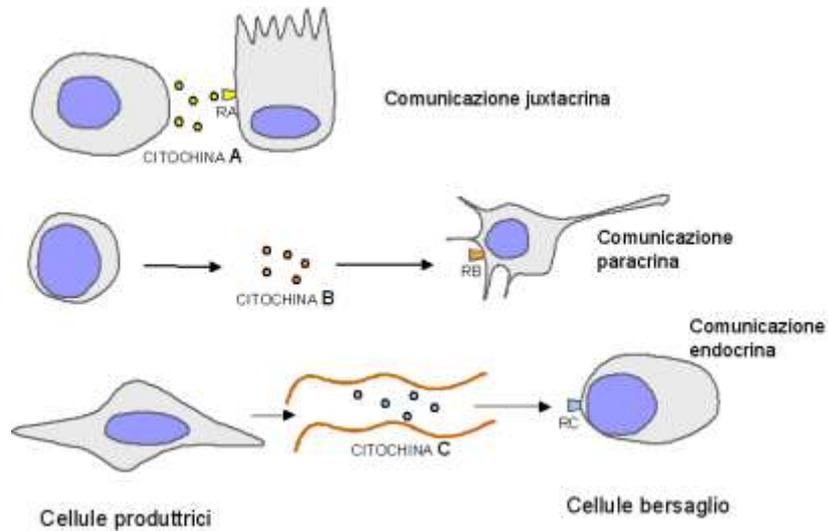


Figura 4. Diversi modi di segnalazione tra cellule tramite citochine

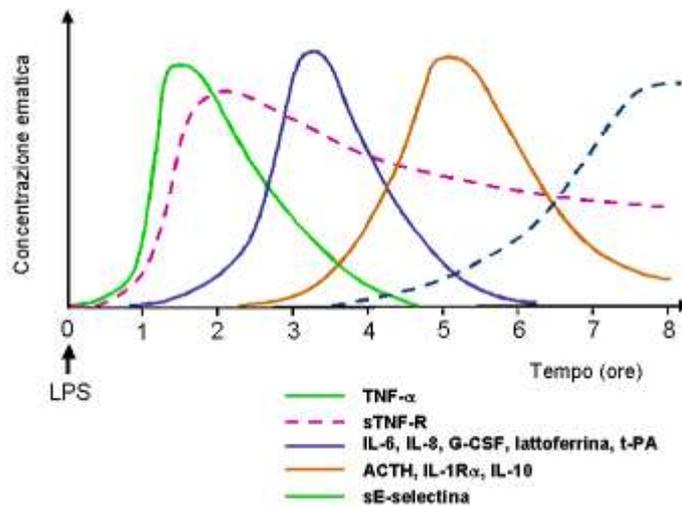


Figura 5. Andamento delle varie citochine in un volontario in cui è stato iniettato lipopolisaccaride batterico.

Le citochine, essendo molecole molto potenti, hanno delle dinamiche di produzione molto controllate, spesso evidenziabili come delle “cascate” seguendo la loro concentrazione ematica nel tempo. La cascata delle citochine che viene attivata a seguito dell’innesco della risposta infiammatoria, è mostrata in figura 5 (dati da studi pubblicati nel sito <http://www.leaddiscovery.co.uk/dossiers/0602/0602.htm>). Il TNF aumenta quasi immediatamente ed ha il primo picco dopo circa un’ora e mezza, poi comincia a diminuire, probabilmente perché si staccano i suoi recettori che fungono da antagonisti. Attorno alla terza ora inizia una seconda ondata di citochine, che sono quelle in grado di innescare la risposta di fase acuta del fegato, la reazione di risposta allo stressa livello ipotalamo-pituitario, la chemiotassi dei neutrofili, la attivazione di fattori fibrinolitici. L’IL-10 è ritenuta una citochina che contrasta l’eccessiva risposta infiammatoria, attività posseduta ovviamente anche dall’ACTH che promuove il rilascio di glucocorticoidi.

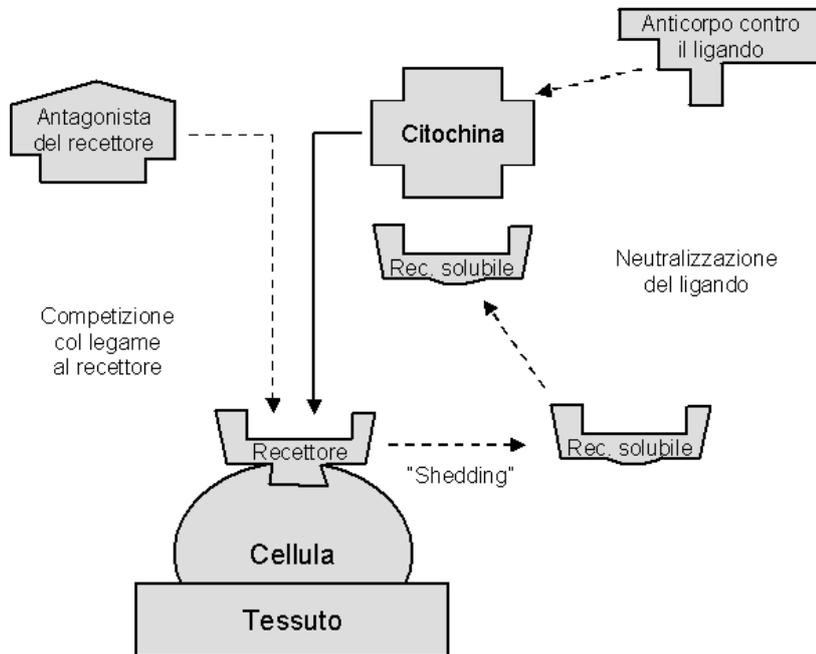


Figura 6. Omeodinamica delle citochine.

Una diffusa e perdurante attivazione degli endoteli è dimostrata dall'aumento del rilascio di sE-selectina. Tutto ciò fa supporre l'esistenza di molteplici sistemi di controllo omeodinamico e reciproco tra le diverse molecole e le cellule produttrici (figura 6): la citochina ha potenti effetti a livello cellulare, che vengono controllati da meccanismi di contro-regolazione consistenti sia nella competizione col recettore da parte di antagonisti specifici prodotti da altre cellule, sia nel distacco dei recettori, sia nella neutralizzazione del ligando stesso.

La regolazione da parte delle citochine si sta dimostrando molto più complessa di quanto previsto all'inizio. Infatti la specificità d'azione e di bersaglio non è assoluta, rivelandosi una notevole ridondanza dell'informazione citochinica: la stessa cellula produce diversi segnali e riceve diversi segnali i cui effetti in parte si sovrappongono (*ridondanza*, vedi Figura 7). Non esiste, in altre parole una molecola che abbia un singolo effetto (e che per questo sarebbe ben facilmente utilizzabile farmacologicamente).

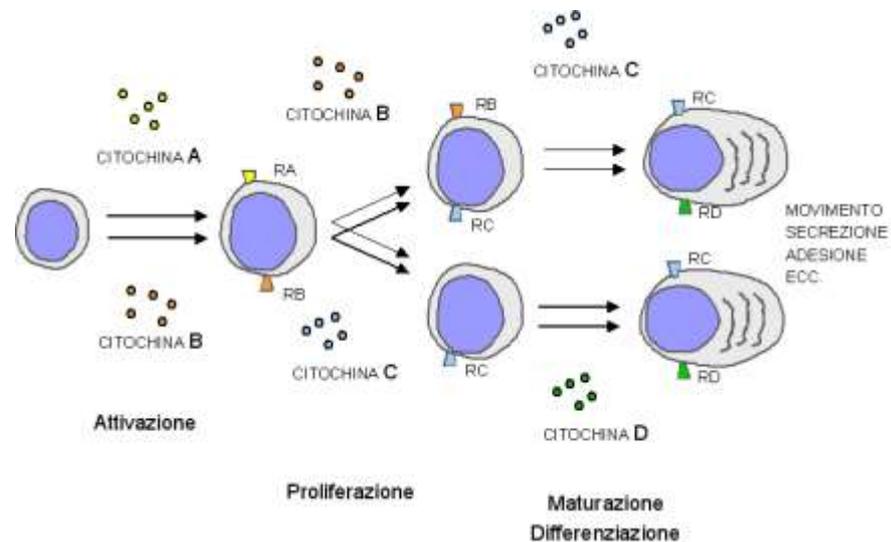


Figura 7. Ridondanza dell'informazione tramite citochine.

Si è anche constatato che lo stesso segnale diffondendosi nell'organismo produce diversi effetti su diversi sistemi

(“pleiotropicità”), che in parte possono anche contrastarsi con un effetto di retroazione (“gating”) (figura 8).

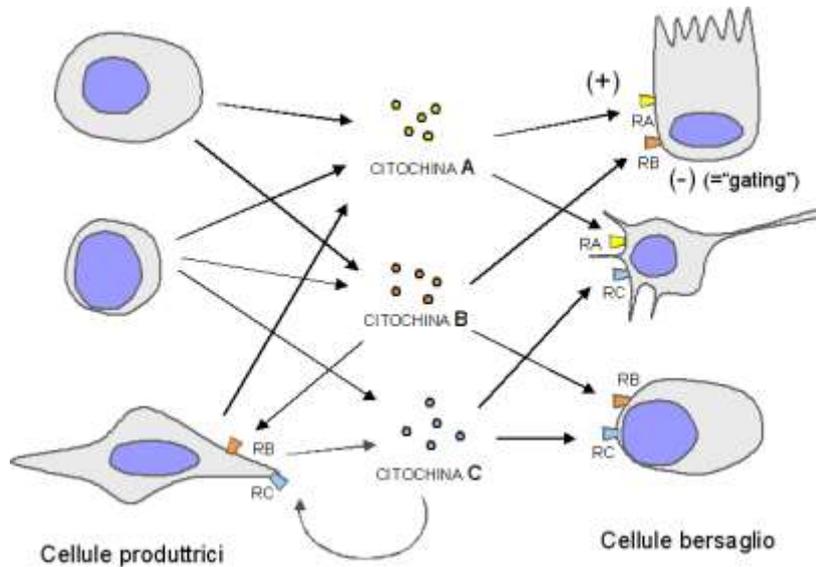


Figura 8. Pleiotropicità e effetti di “gating” delle citochine

Mentre nella visione classica ad una certa sostanza (ormone, neurotrasmettitore) si assegnava un certo effetto, oggi si è visto che non è affatto così. L’organismo usa gli stessi segnali in diversi contesti con diversi significati e diversi risultati. Un segnale non ha “in sé” il proprio effetto, ma ciò dipende dal tipo di sistema ricevente che viene raggiunto.

Il caso più emblematico è rappresentato proprio dalle citochine, ma ciò si verifica anche nel sistema nervoso, che con un numero piuttosto limitato di trasmettitori ottiene risultati estremamente diversi che vanno dal movimento di un muscolo ad un calcolo matematico. Un esempio molto evidente di pleiotropicità può essere fatto a riguardo degli effetti dell’IL-1 e IL-6, citochine prodotte durante la reazione infiammatoria e che raggiungendo vari distretti del corpo (incluso il SN) mediano molte risposte fisiopatologiche. Per questo tali molecole sono anche dette “citochine multifunzionali”.

Grazie alle citochine, agli ormoni e alle fibre nervose si stabiliscono molte comunicazioni tra periferia e sistema nervoso centrale. Tali comunicazioni assumono la forma di reti di autoregolazione (figura 9).

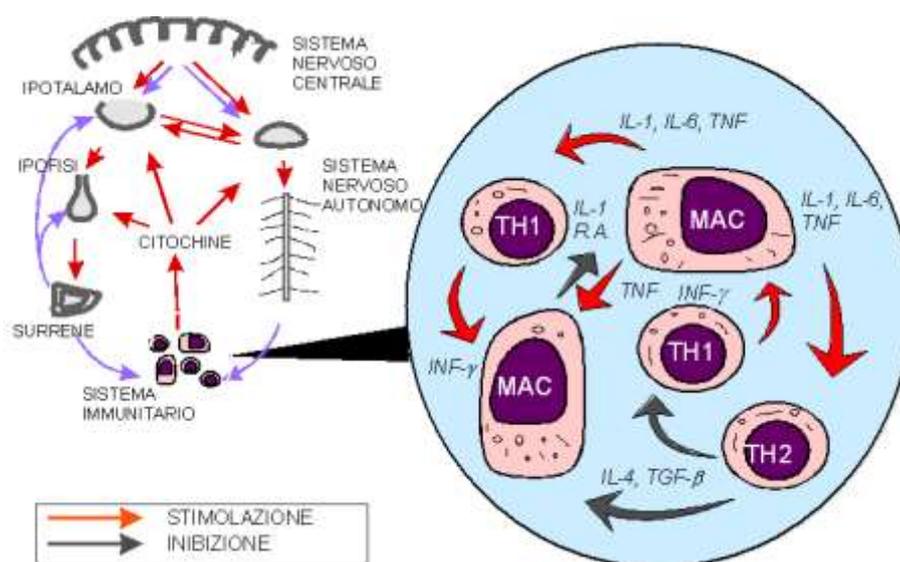


Figura 9. Reti di regolazione del sistema neuroimmunoendocrino mediate da citochine. In questo caso si rappresenta una rete di controlli reciproci tra le cellule del sistema immunitario e dell'inflammatione. All'interno di una rete si possono definire molte piccole reti.

Vale la pena ribadire il fatto che la scoperta della ridondanza e pleiotropicità delle citochine, mentre da un lato mette in evidenza la straordinaria complessità e finezza dei controlli biologici dei fenomeni reattivi ed immunitari, dall'altra ha "raffreddato" gli entusiasmi iniziali sul possibile uso terapeutico di tali potenti molecole biologiche (figura 10).

Nonostante che oggi si possa disporre praticamente di ogni tipo di molecola grazie alle tecniche di ingegneria genetica, salvo qualche limitato impiego (interferoni, eritropoietina, fattori di crescita), finora

le citochine non sono state utilizzate su larga scala nella cura delle principali malattie umane.³

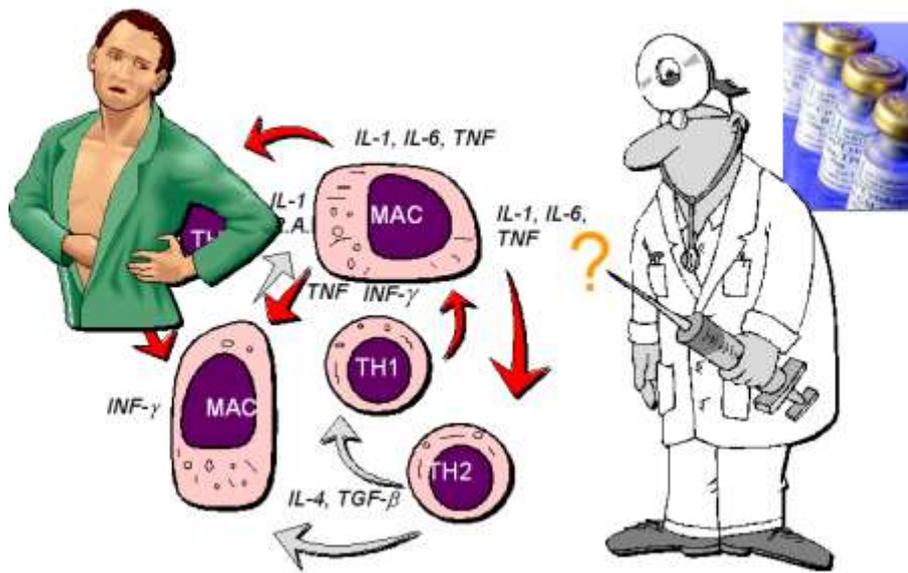


Figura 10. L'auto-organizzazione delle reti dinamiche costituisce un limite alla pretesa di regolazione farmacologica, anche se continui progressi si stanno facendo in questa direzione.

³ Va anche rilevato che la disponibilità di molecole biologiche molto attive ne ha promosso purtroppo l'abuso come nel ben noto caso del doping sportivo (eritropoietina) e in altri settori in cui la farmacologia non è usata per curare i malati ma per soddisfare esigenze o presunte tali dei sani, ma questo discorso, pur importante, ci porterebbe troppo lontano dall'obiettivo di questa trattazione.

Proprietà essenziali dei sistemi biologici

I sistemi biologici hanno in comune con altri sistemi naturali la complessità e la dinamicità (cambiamento nel tempo, evoluzione), ed in più hanno delle proprietà peculiari che cercheremo di evidenziare in questo capitolo.

Le speciali caratteristiche dei viventi nelle tradizioni mediche del passato hanno avuto diverse definizioni, ad esempio la “*Physis*” di Ippocrate, la “*Forza vitale*” dei vitalisti sette-ottocenteschi e il “*Ch'i*” della medicina cinese. L'interazione e la comunicazione, all'interno dell'organismo vivente e tra l'organismo vivente e l'ambiente esterno distinguono l'organizzazione biologica da qualsiasi altro oggetto presente in natura.

Oggi l'idea di “forza vitale” è stata abbandonata ed ha un interesse storico. Il concetto di “*Omeodinamica*” si presta meglio alla comprensione dei fenomeni vitali secondo le conoscenze scientifiche più recenti e specificamente secondo le prospettive offerte dalle scienze dei sistemi complessi. Ciò non significa, ovviamente, che la scienza sia in grado oggi di definire e spiegare ogni fenomeno che caratterizza la vita e tanto meno la vita umana, in cui si rilevano proprietà ed espressioni non riducibili a categorie scientifiche (es. arte, pensiero filosofico, spiritualità, ecc.).

Le caratteristiche più salienti dell'omeodinamica sono tre: capacità di *auto-organizzazione* (stabilimento di reciproche relazioni di controllo tra le varie componenti), *apertura* all'ambiente (scambio di materia, energia e informazione), *teleonomia* (finalità) (vedi figura 11).

Organizzazione

La vita si mantiene e si riproduce come un evento termodinamicamente lontano dall'equilibrio, grazie all'interscambio di energia, materia e informazioni che il sistema vivente instaura con l'ambiente.

Un essere vivente potrebbe, quindi, essere considerato un'isola complessa di parziale ordine che si mantiene per un certo tempo a spese dell'aumento di entropia dell'ambiente. Tale interazione produce strutture spazio-temporali, forme e comportamenti

caratteristici e nuovi rispetto a quelli prodotti dalle singole componenti. Queste strutture sono anche dette “dissipative” perché la loro interna stabilità dipende dal flusso di energia che le attraversa e che viene, in parte, dissipato. In altre parole, il loro stato stazionario (*steady-state*) è mantenuto dal continuo consumo di energia che mantiene l’ordine in uno spazio-tempo limitato, a spese dell’aumento di entropia nell’ambiente circostante.

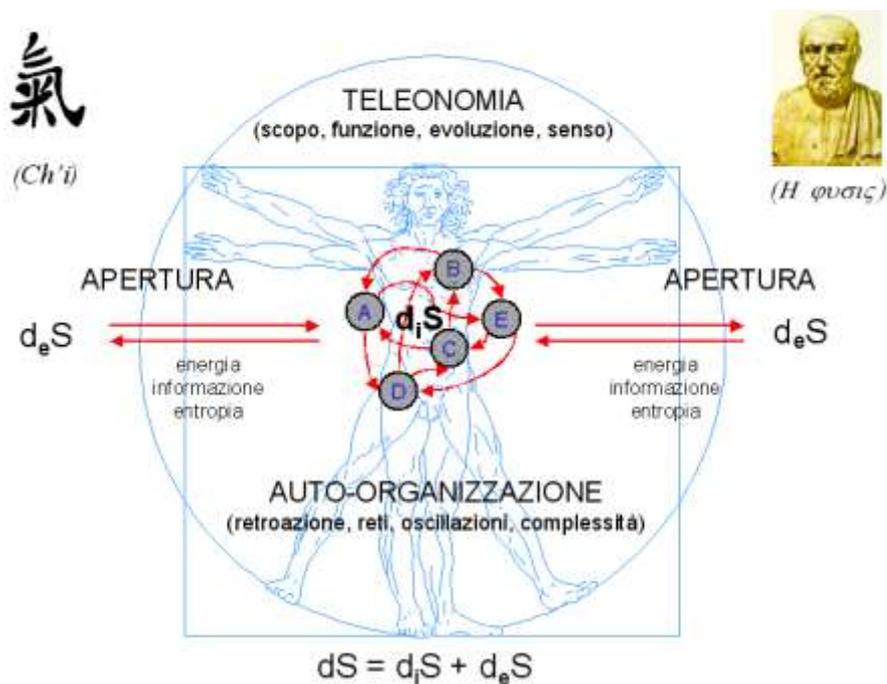


Figura 11. Rappresentazione schematica delle principali proprietà dinamiche dei sistemi viventi (la cosiddetta “forza vitale”). Per la spiegazione, vedi il testo.

L’interazione di componenti di un sistema fisico su una scala di osservazione porta ad un comportamento globale complesso su una scala più ampia che in generale non può essere previsto dalla conoscenza delle componenti individuali. L’organismo va visto quindi come un sistema dinamico e organizzato, un’entità in cui diversi livelli (molecolare, cellulare, organico, psichico) sono in mutua

interazione e lontani dall'equilibrio, cosa che genera fenomeni peculiari quali:

- formazione spontanea di collettività organizzate spazio-temporali, fenomeni di coerenza e cooperatività (“auto-organizzazione”);
- circuiti di retroazione, per i quali si generano continue oscillazioni delle variabili fisiologiche, cinetiche temporali bifasiche o multifasiche, forte dipendenza dal contesto entro cui una reazione avviene;
- relazioni dose-effetto non sempre di tipo lineare, con fenomeni “soglia”, amplificazioni, sinergie ed antagonismi;
- sensibilità alle piccole perturbazioni, comportamenti caotici, fino ad arrivare alla possibilità di “catastrofi” funzionali;
- disposizione dei sistemi in forma di “strutture dissipative”, la cui interna stabilità dipende dal flusso di energia e di informazione che le attraversa.

Apertura

Una delle principali caratteristiche dei sistemi viventi, che ne spiega in parte sia l'evoluzione sia il permanere in uno stato di organizzazione, è il fatto che sono “sistemi aperti”, vale a dire sono in continuo cambiamento ed interscambio di energia e informazioni con altri sistemi.

Si consideri una parte complessa del “sistema-uomo” (figura 11), immaginandocela composta da un certo numero di elementi (in questo caso chiamati per convenienza A-B-C-D-E), tra loro teoricamente in equilibrio e le cui modificazioni sono reversibili. A, B, C, D, E potrebbero rappresentare variabili fisiologiche o centri nervosi, o gruppi di cellule, o qualsivoglia altro parametro avente valori oscillanti per il reciproco gioco di controlli incrociati di attivazione o inibizione. Essi sono anche riconducibili, in questo simbolismo, agli “elementi” e “organi” associati proposti dall'antica medicina cinese.

I sistemi biologici sono oggi visti come tipici sistemi “dissipativi”, nel senso che il loro steady-state è mantenuto dal continuo consumo di energia che mantiene l'ordine in uno spazio-tempo limitato, a spese dell'aumento di entropia nell'ambiente circostante [Nicolis e Prigogine, 1991]. I sistemi isolati, nei quali non è permesso alcuno scambio con l'ambiente, tendono in maniera irreversibile verso uno

stato finale di equilibrio, in cui non vi sono più diversità, asimmetrie, modificazioni. Questo comportamento della materia è espresso dalla seconda legge della termodinamica ($diS/dt > 0$): la variazione di entropia interna diS nel tempo dt è maggiore o uguale a zero, che è come affermare che esiste un'inevitabile tendenza al disordine. Il disordine, dove l'entropia è massima, coincide con l'annullamento di ogni struttura, l'appiattimento di ogni diversità, la perdita di ogni informazione.

La seconda legge della termodinamica afferma, in breve, che ogni sistema isolato, entro cui avvenga qualsivoglia trasformazione, è soggetto ad una serie di processi che tendono a spostarlo da uno stato molto improbabile (il peculiare stato in cui si trova ad un certo momento) verso uno stato molto più probabile associato con l'insieme, detto equilibrio termodinamico, dove ogni trasformazione si associa ad aumento di entropia (disordine).

Per prevenire questa tendenza verso l'equilibrio termodinamico, per muovere il sistema con i suoi sotto-sistemi nella direzione opposta, verso lo stato improbabile, deve essere fatto un continuo lavoro.

Quindi, nonostante la inevitabile tendenza al disordine (dissipazione dell'informazione), se il sistema è aperto, esso riceve un input di materia, energia, informazioni dall'ambiente (altri sistemi) e produce un'uscita, sempre di materia, energia ed informazioni. Vi è un flusso in entrata (ad esempio cibo, luce solare, ossigeno) ed un flusso in uscita (scorie, metaboliti, irradiazione termica, anidride carbonica). L'esistenza di questo flusso garantisce che il sistema, almeno per un certo periodo, possa organizzarsi, restare organizzato (complesso e ordinato) e sopravvivere.

Complessità, energia e informazione nei sistemi dinamici

La fisica dei sistemi complessi e dinamici può essere utilmente rappresentata in diagrammi C-K (figura 12). Ciò aiuta a distinguere la complessità dall'ordine e dal caos e a distinguere gli oggetti di bassa complessità tra quelli con maggiore o minore caos.

Un cristallo perfetto a bassa temperatura, un sistema planetario, un materiale ferromagnetico hanno un'unica configurazione di equilibrio (o quasi), regolata da simmetrie macroscopiche o microscopiche: sono oggetti semplici. Invece, in un materiale in cui il numero dei possibili stati all'equilibrio cresce esponenzialmente all'aumentare delle

dimensioni dell'oggetto o delle sue componenti, allora si ha grande complessità.

Se si considera un sistema in evoluzione, la sua dinamica può essere più o meno ordinata. Nel tipo ordinato, il programma iniziale (algoritmo) dà risultati costanti nel tempo, indipendentemente dalle condizioni iniziali e dalle perturbazioni. Nel tipo caotico, per effetto dell'imprevedibilità provocata dall'incertezza delle condizioni iniziali, al passare del tempo dovremo introdurre informazione aggiuntiva per riuscire a valutare il futuro della traiettoria. L'informazione iniziale si "perde" per effetto del caos con una velocità K (da Kolmogorov, il matematico russo che introdusse questo concetto).



Figura 12. Diagramma che mostra schematicamente la relazione tra complessità e disordine del sistema (più precisamente velocità di perdita dell'informazione) [tratta con modifiche, da Arecchi e Arecchi 1990].

Un valore di K molto alto vuol dire che l'informazione si perde rapidamente come nei sistemi a massima entropia considerati dalla termodinamica (gas). In questo senso, l'entropia coincide col caos. Tuttavia, come si vedrà successivamente, il caos è proprietà normale

dei sistemi complessi, quindi è compatibile con un alto grado di ordine fisiologico.

Inoltre, K dice qualcosa solo sull'andamento nel tempo, mentre non dice niente sulla struttura. Quest'ultima è rappresentata dalla complessità (attenzione che la struttura può essere spazio-temporale).

Il massimo di complessità di un oggetto naturale è rappresentato dal cervello umano. Vediamo perciò che si esce dalla logica del meccanicismo riduzionista: per capire oggetti complessi, dobbiamo indurre livelli appropriati di descrizione che non sono riconducibili a livelli più elementari. [Arecchi e Arecchi, 1990]

Nel sistema aperto, la seconda legge della termodinamica subisce un correttivo: l'entropia dipende sì dallo stato interno del sistema, ma anche dall'interscambio di energia, informazione e materia con l'esterno. È proprio grazie a tale interscambio che l'entropia può avere segno negativo: essere più l'entropia che si dissipa di quella che entra nel sistema.

L'*energia* è definibile fisicamente come “capacità di compiere un lavoro”, ad esempio sollevare un peso o spostare una molecola da una parte all'altra di una membrana, o sintetizzare un anticorpo.⁴ Ma quale lavoro si deve compiere, questo dipende dall'*informazione*, o meglio dalle informazioni: quelle di cui dispone chi comanda e quelle che chi comanda passa agli esecutori. Infatti, l'informazione è stata definita come “*The ability to establish order*” [Harold 1986], oppure “*The power to direct what is done*” [Jacob 1973], in altre parole il potere di dirigere il flusso di energia (cellulare, metabolica, termica, chimica, ecc....) per compiere un determinato lavoro.⁵

La chiave del potere decisionale in qualsiasi sistema complesso è l'*informazione*. Per fare un esempio di tipo biologico, ci riferiamo al controllo delle funzioni cellulari (Figura 13).

Una cellula immatura o giovane ha davanti a sé sempre due scelte, o maturare o moltiplicarsi. Per effettuare la scelta è necessaria informazione (es.: nel midollo osseo è necessaria una informazione molecolare in forma di citochine provenienti da altre parti dall'organismo e/o di fattori inibitori della proliferazione) ma perché la scelta divenga effettiva è necessario che la cellula abbia a

⁴ Per il concetto e la misura dell'energia v. il glossario.

⁵ L'informazione è espressa in bit, definito come la quantità di informazione necessaria per effettuare una scelta binaria (1/0, bianco/nero, on/off, ecc.).

disposizione energia per l'innumerabile serie di reazioni metaboliche implicate nella mitosi e nella crescita del clone o nella sintesi di componenti caratteristiche della cellula matura (differenziazione).

Questo è solo un esempio delle migliaia di diverse scelte che in ogni momento vengono attuate in organi, cellule e persino in individui interi. Da una scelta come questa può dipendere se si forma un tumore o no. L'errore che determina un tumore è un errore nella informazione (sia genetica che ambientale).

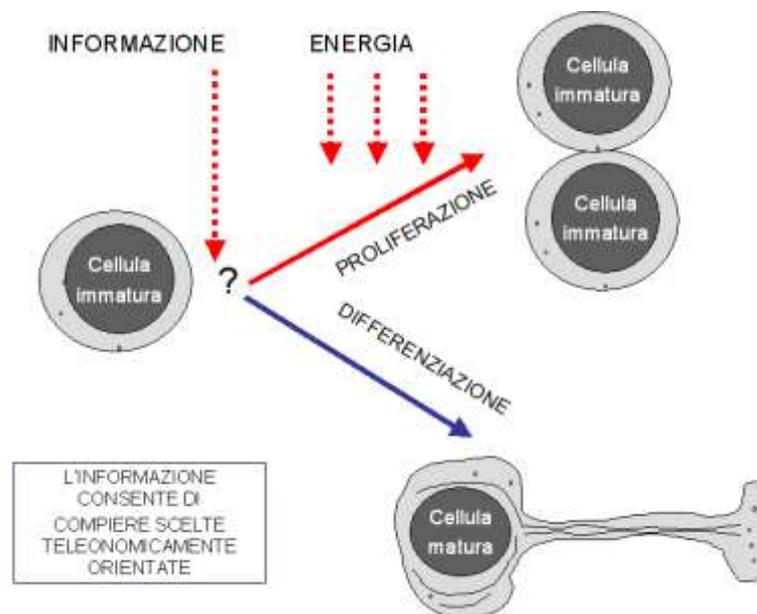


Figura 13. Rappresentazione schematica del ruolo di informazione ed energia nella crescita cellulare.

Prima abbiamo visto la scelta tra maturazione e proliferazione, un'altra scelta potrebbe essere quella del sangue se coagulare o no (da cui dipende se si forma o no un trombo), oppure la scelta del cuore se battere più o meno velocemente, e così via. Da un segnale di questo tipo può dipendere, ad esempio, l'innesco della risposta immunitaria e se si sviluppa o no una malattia da ipersensibilità: l'errore può essere, ad esempio, in una piccola modifica del segnale (HLA) e questo potrà innescare una malattia autoimmune o può essere, ad esempio,

un'eccessiva sensibilità dei recettori dei linfociti, magari causata da un disordine neuroendocrino ed ecco che si svilupperà un'allergia.

Il cancro è un problema di anomalo controllo delle informazioni: esso rappresenta un sotto-sistema che cresce nell'organismo, in cui il codice di comunicazione è cambiato rispetto a quello con cui tutte le altre cellule dell'organismo comunicano. È un codice legato ad una configurazione del genoma tipica degli stati indifferenziati o embrionali, in cui il messaggio contestualizzato è prevalentemente "crescere e moltiplicarsi". La biologia molecolare ha dimostrato che ciò è dovuto alla attivazione o alla mutazione di geni detti "oncogeni" oppure alla delezione, all'inattivazione, di geni detti "geni oncosoppressori", i quali ultimi dovrebbero dare il segnale di stop alla crescita o alla vita cellulare. Così le cellule tumorali crescono e si moltiplicano in uno stato auto-nomo (letteralmente "legge a se stesso"), in-controllato. Tuttavia, si è anche visto che la crescita tumorale non è mai completamente svincolata da controlli (questo perché sono talmente tanti i sistemi di controllo della proliferazione cellulare che è difficile che "saltino" tutti. Non solo, si è anche visto che il tumore per crescere ha bisogno dell'"aiuto" dell'organismo, sia sotto forma di nutrimento ed impianto vascolare (su questo punto, suscettibile di regolazione biologica e farmacologica, si basano le principali attuali speranze di cura del cancro), sia sotto forma di segnali endocrini, neurologici o di citochine.

Oltre che di "aiuto", il cancro per crescere ha bisogno anche di un "permesso", nel senso che le cellule che controllano l'identità biologica, le cellule dell'immunosorveglianza, devono permettere alle cellule tumorali di sopravvivere. Ciò può avvenire o perché i linfociti proprio non riconoscono la natura tumorale di un eventuale nuovo aggregato tumorale, o perché, pur riconoscendolo, non riescono ad attuare un attacco così pronto e deciso tale da eliminarle prima che esse prendano il sopravvento e si diffondano. Ecco quindi che si ristabilisce un circuito informativo complesso, sia in sede locale (dove le cellule tumorali risentono di un ambiente alterato, con pochi segnali inibitori e molti segnali attivatori), sia in tutto l'organismo (dove il sistema principe di riconoscimento dell'identità biologica, il sistema immunitario con tutte le sue connessioni neuroendocrine che ben conosciamo) è allo stesso tempo protagonista e vittima di un madornale errore.

L'informazione si può anche misurare, in bits. L'era dell'informatica ci ha abituato ormai al concetto. Un bit di informazione è la quantità necessaria a compiere una scelta binaria: SI/NO, ON/OFF, 1/0, bianco/nero. Si può calcolare quanti bits sono necessari per codificare una proteina o una cellula. Tuttavia, nell'informazione esiste anche una componente "qualitativa" che non è digitalizzabile: una proteina normale o patologica (esito di una mutazione) possono contenere la stessa quantità di informazione ma avere conseguenze funzionali completamente diverse. Se ci si pensa bene, lo stesso concetto vale per campi molto diversi come le arti e la letteratura.

Allora cosa sono le informazioni? Sono dei codici contenuti nei sistemi che consentono delle scelte tra diverse forme spaziotemporali. Tali codici sono contenuti, sono "iscritti" nelle stesse forme: la parola in-formazione richiama bene questo concetto.

Produrre informazione costa sicuramente dell'energia, ma una volta prodotta, l'informazione non necessariamente richiede molta energia. Così l'informazione sta in una struttura materiale, ma alla fine ciò conta molto poco rispetto al messaggio che viene veicolato, indipendentemente dalla struttura. Ad esempio, produrre questi fogli ha richiesto molta energia, sin da quella impiegata per coltivare le piante che hanno dato la cellulosa, per arrivare a quella delle mie dita sulla tastiera. Tuttavia, l'informazione adesso vi è contenuta e molti potrebbero acquisirla senza che ciò comporti da parte di chi scrive (o della pagine) alcun ulteriore dispendio di energia. In questo sta la potenza dell'informazione. Così la struttura che veicola l'informazione in molti casi è di importanza abbastanza secondaria: lo stesso messaggio si può leggere sul giornale o ascoltare alla radio.

Che importanza ha tutto ciò per la medicina? Ha importanza perché possiamo affermare che l'effetto di un certo messaggio non sta nell'energia che esso ha (es. volume della voce, grandezza dei caratteri tipografici, dosi di farmaci, e così via) ma in altri fattori che riguardano un altro livello di proprietà, come ad esempio la sua "specificità" e la "sensibilità" del sistema che tale informazione riceve. Le regole tipiche del mondo dell'informazione (e quindi della biologia) sono in buona parte peculiari rispetto a quelle che vigono nel mondo fisico, dell'energia e della materia. Per questo una buona parola può essere terapeutica, mentre una cattiva notizia può fermare

il cuore, o semplicemente peggiorare il raffreddore! [Cohen et al. 1991; Stone 1992].

I criteri fondamentali dell'informazione sono qui sotto riassunti:

- L'informazione è lo *schema* di una struttura spaziotemporale, che consente *decisioni* tra diverse scelte possibili in un sistema.
- Qualsiasi struttura spaziotemporale può costituire uno schema informativo nel momento in cui è comunicata ad altre strutture informabili (recettive) e decisionali (dotate di uno o più gradi di libertà e di energia per attuare la decisione).
- L'informazione è sia *memoria*, in quanto ha una certa stabilità nel tempo, sia *messaggio* (o segnale), in quanto agisce su un altro sistema ad una certa distanza.
- L'informazione si struttura in un *codice* segnaletico (linguaggio), che attribuisce al messaggio un *significato* in relazione al sistema intero in cui essa è comunicata. il significato dell'informazione non è intrinseco all'informazione stessa ma è in relazione ai sistemi comunicanti.
- Il significato dipende dal *contesto*, in altre parole lo scopo della trasmissione dell'informazione è una scelta (effetto) di interesse comune del trasmittente e del ricevente (*sistema* di scala più grande).
- L'*effetto* dell'informazione stessa (decisione tra diverse scelte) dipende:
 - a) dalla corrispondenza (affinità) tra segnale e ricevente
 - b) dalla capacità del ricevente di de-codificare il messaggio
 - c) dal grado di libertà del ricevente (possibilità di diverse scelte)

In sintesi, i sistemi dinamici possono essere visti come espressioni di energia "organizzata", o "informata". La capacità di organizzazione del sistema (quindi anche di apprendimento) si basa sull'esistenza di un enorme numero di stati possibili (configurazioni), a loro volta dipendenti dal numero, tipo (e difetti) di interconnessioni tra i costituenti del sistema. I circuiti di retroazione (feedback loops) sono i mattoni costituenti l'ordine emergente, essendo essi sia di tipo positivo (amplificazione) sia negativo (controllo). Le varie configurazioni possono poi stabilizzarsi in forma di attrattori, come si vedrà in seguito.

Teleonomia

Le leggi della fisica e della chimica che abbiamo visto costituiscono dei vincoli inevitabili cui i sistemi viventi devono ubbidire, ma esse non necessariamente determinano quale scelta deve essere fatta per mantenere e restaurare l'organizzazione (sopravvivenza e guarigione). Quindi, la biologia non può essere ridotta alla chimica o alla fisica e per comprendere la vita si devono considerare altre proprietà caratteristiche. Una di queste è la *teleonomia*, che designa il carattere finalistico degli esseri viventi, il fatto che i processi di trasformazione appaiono sempre avere uno scopo. La "macchina della vita", quindi, "usa" le leggi della chimica e della fisica e l'energia disponibile al fine di mantenere la delicata organizzazione della vita stessa.

Questo proposito è visibile sia nel disegno dell'evoluzione sia nello sviluppo e nel comportamento di ciascun essere vivente, dallo zigote all'organismo adulto. Il carattere teleonomico della vita è indiscutibile ed è documentato dalla precisione con cui l'organismo tende a raggiungere la "sua" forma adulta ed a reintegrare la struttura dopo un danno. Ciascun essere vivente è dotato, sin dall'inizio, di un progetto e gran parte della sua attività è tesa ad "assimilare", cioè a rendere simile, la materia dell'ambiente affinché questa corrisponda al progetto, nonostante tutti i fattori che possano perturbare questo lavoro. Tuttavia, questo sviluppo del progetto originale non è "incondizionato" e non si svolge senza problemi interni o esterni, perché le strutture e le funzioni degli organismi viventi sono flessibili, plastiche, e si possono adattare all'ambiente. La chiave di una vita sana sta nel giusto bilancio tra conservazione della struttura ed adattamento.

Ulteriori caratteristiche del vivente

La complessità e la capacità di autoorganizzazione non sono caratteristiche solo dei sistemi viventi, anche se essi le posseggono in sommo grado. Infatti esistono microsistemi chimici e fisici di tipo "pre-biotico" che si comportano come sistemi complessi: reazioni chimiche oscillanti, micelle, microsfele proteinoide, sistemi di macromolecole (RNA) con attività enzimatica auto-replicanti, ecc. Se si volesse focalizzare l'attenzione sulle proprietà *uniche* dei sistemi viventi, si dovrebbe osservare soprattutto il fatto che questi ultimi

hanno la capacità di trasformare le attività di complessificazione in processi che si auto-mantengono e si rafforzano (metabolismo, riproduzione), mentre i sistemi probiotici perdono rapidamente le loro proprietà caratteristiche. Tuttavia, questa osservazione è alquanto superficiale e per approfondire meglio la questione è necessario definire con più precisione e dettaglio le proprietà i sistemi biologici [Kompanichenko 2004].

Una prima distinzione fondamentale sta nel fatto che i sistemi viventi sono attivi, mentre la maggior parte (non tutti) dei sistemi inanimati sono passivi. Attività significa essenzialmente che il sistema vivente ha una energia libera (cioè che può essere scambiata) interna maggiore di quella dell'ambiente, esiste un gradiente positivo interno/esterno. Ciò consente di fare qualche "lavoro" (movimento, produzione di sostanze, riscaldamento, ecc.).

Una seconda linea di demarcazione viene fatta all'interno del gruppo dei sistemi attivi, tra quelli biologici e quelli non biologici. I secondi (esempio: stelle, sistemi termici idrogeologici, microsistemi prebiotici, sono caratterizzati da processi di dissipazione di energia spontanei), che portano progressivamente ad un aumento di entropia e caos nel sistema stesso; i primi, quelli biologici, sono caratterizzati da processi non spontanei, o accoppiati, che portano ad aumento ulteriore di energia libera "pompata" dall'ambiente, di informazione e di organizzazione. Il processo di estrazione di energia libera dall'ambiente corrisponde ad un bilancio positivo per il sistema biologico ed al suo sviluppo. Questa è la "forza vitale" in termini scientificamente corretti. I sistemi attivi non viventi non estraggono energia libera ma la dissipano solamente.

Conseguenze di questa capacità fondamentale sono molte proprietà, che possono essere così schematicamente riassunte:

- Capacità di evoluzione, incluso l'aumento di complessità e di organizzazioni gerarchiche.
- Attuazione e controllo del metabolismo, inclusi i processi ciclici, l'autocatalisi, le anse di retroazione e il trasporto attivo.
- Capacità di accumulare, ri-organizzare e trasmettere l'informazione genetica.
- Crescita mediante la ridondanza, cioè la disponibilità di diverse informazioni per ottenere simili effetti; la ridondanza è conseguenza del continuo accumulo e dell'eccesso interno di energia libera.

- Organizzazione spaziale in forma di incapsulamento concentratore, localizzazione topica.
- Capacità di contro-reazione ad una influenza esterna: “irritabilità”, resistenza, mantenimento della propria forma.
- Teleonomia: capacità di raggiungere uno scopo, previsione, capacità di manipolare vantaggiosamente l’ambiente, capacità di spostarsi in modo direzionale (es. chemiotassi), capacità di modificare la propria forma.
- Auto-rinnovamento su diverse scale (molecolare, gnomica, organistica, di specie, biosfera): rigenerazione di tessuti, replicazione (DNA), riproduzione, stabilità della specie attraverso le generazioni.

Da quanto detto si può estrarre un aspetto alquanto interessante: il sistema biologico è capace sia di mantenere la propria struttura ed identità, sia di cambiarla, nelle sue fasi di crescita (talvolta anche discontinue) e per adattamento all’ambiente. “Rigidità” e “flessibilità” coesistono in un delicato equilibrio, che rappresenta il “segreto” della vita lunga e sana, sia per l’individuo, sia per la specie.

Naturalmente, se consideriamo l’evoluzione dell’uomo, osserviamo che tali proprietà o capacità si sono maggiormente complessificate e evolute, sino alla comparsa di caratteristiche peculiari, o almeno espresse in modo molto più evidente nella specie umana:

- La *coscienza* di sé, che implica la coscienza di essere nato e di dover morire, cosa che ha generato profonde domande esistenziali, filosofiche e religiose. Dalla coscienza così intesa e particolarmente dal concepirsi come “individuo” e “creatura” di un Altro deriva l’unicità irripetibile e la dignità della persona umana.
- La *libertà*, intesa nel duplice senso di “*libertà di scelta, libertà di volere qualcosa*” (libero arbitrio, “volere fare ciò che si vuole”) e di “*capacità di raggiungere il proprio fine*” (per questa forma di libertà non basta il “volere”, serve da una parte il non essere impediti, bloccati o costretti, dall’altra la conoscenza del fine stesso). Per fare un esempio banale (di una questione non banale), un prigioniero è libero di voler evadere (nessuno glielo può impedire), ma non è libero di farlo perché è recluso, o non conosce la combinazione della serratura della porta.

La comunicazione biologica

L'informazione passa da un sistema ad un altro tramite la comunicazione di un messaggio in codice. L'informazione fluisce tramite dei segnali, che vengono prodotti da un sistema e vengono recepiti da un altro sistema, che ha dei recettori sensibili ad esso. Questo garantisce l'integrità dell'organismo ma, d'altra parte, i disordini dell'informazione e della comunicazione causano molte malattie.

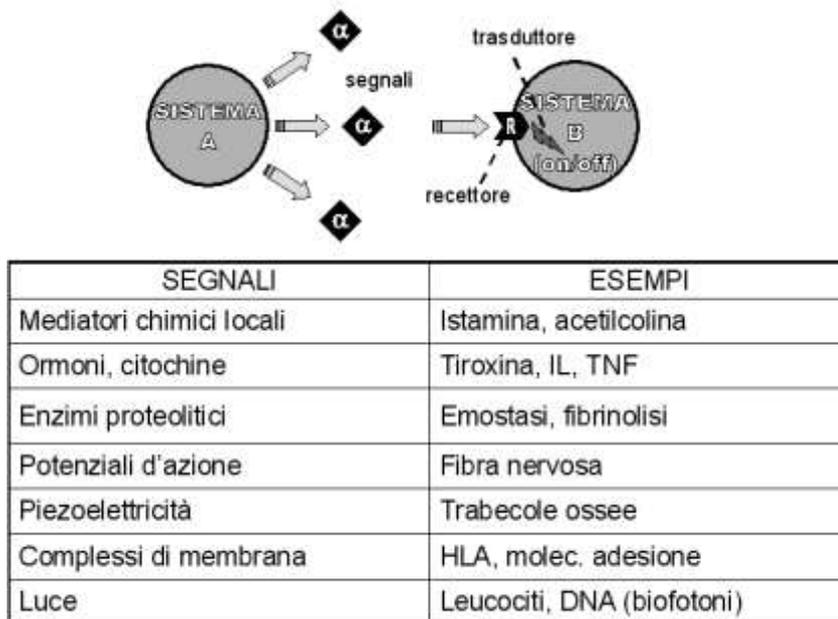


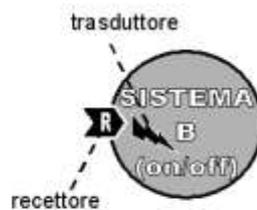
Figura 14. Alcuni segnali di comunicazione intercellulare

Il messaggio è trasmesso per contatto diretto, oppure è trasmesso per contatto indiretto da un sistema ad un altro, mediato da un segnale che viaggia per diverse vie (v. figura 14). I segnali che viaggiano sono anche detti mediatori, per l'appunto. Tra i mediatori possiamo considerare anche i neurotrasmettitori, le citochine, gli ormoni, ma anche gli impulsi nervosi che viaggiano sotto forma di differenze di potenziale lungo l'assone del nervo.

Una volta recepito il segnale/messaggio, il sistema ricevente lo *trasduce* (il che significa che lo trasporta al suo interno e nello stesso tempo lo interpreta), poi ne sfrutta il contenuto informativo per attuare una scelta. Semplificando, la scelta di solito riguarda la attivazione o non attivazione di una propria funzione del sistema che ha ricevuto l'informazione.

I linguaggi dell'informazione

L'informazione è talmente importante nell'evoluzione del mondo che in natura si sono sviluppati moltissimi codici e linguaggi, sia per la comunicazione inter-cellulare (tra diverse cellule, tessuti e organi v. figura 14), sia per quella intra-cellulare (la cosiddetta "trasduzione del segnale, v. figura 15).



SEGNALI	ESEMPI
Concentrazione molec.	H ⁺ , Na ⁺ , ATP
Oscillazioni sec.messaggeri	Calcio, cAMP
Processi di fosforilazione	Chinasi, enzimi, recettori
Variazioni di lipidi	Arachidonato, ac.fosfatidico
Potenziali elettrici	Canali ionici, CaATPasi
Onde e stiramenti mecc.	Fibre di actina, piezoelettricità
Legami molec. specifici	DNA/mRNA

Figura 15. Alcuni segnali di comunicazione intracellulare (trasduzione).

Esistono codici molecolari (una sostanza chimica serve per regolare la attività di altre molecole, come ad es. un enzima intracellulare o di un recettore olfattivo, in quanto vi si lega con una certa affinità chimico-fisica), esistono codici fisici (ad esempio, la luce non fornisce solo energia alle piante, ma "regola" le loro funzioni, come nel caso

del girasole o dell'apertura dei fiori), esistono codici genetici (ripetizione di basi nucleotidiche che codificano a triplette per certi aminoacidi), esistono codici frequenziali (si pensi al canto degli uccelli o alle frequenze di suoni o rumori emesse da moltissime specie di insetti).

Un sistema complesso è regolato da modi di comunicazione adeguati al grado di complessità. Ad esempio le comunicazioni tra due molecole (sistema relativamente semplice) consistono in attrazioni o repulsioni elettrostatiche, ecc., le comunicazioni tra più gruppi di molecole (sistema complesso) sono rappresentate anche da dinamiche ondulatorie e variazioni spazio-temporali (oscillazioni di particolari molecole segnale), le comunicazioni tra organi e sistemi sono affidate ad ulteriori sistemi complessi che usano comunicazioni sia chimiche (ormoni) che fisiche (potenziali d'azione).

Ma esiste anche molto di più tra ciò che sappiamo e probabilmente esistono codici che ancora non conosciamo. Si pensi, ad esempio a tutto il DNA che non siamo ancora in grado di de-codificare, in cui sono state identificate delle strutture a frattali con ricorrenze di motivi a lungo raggio [Cramer, 1993]. Capire tutto ciò significa distruggere la pretesa assolutistica di certa biologia molecolare che considera la molecola come l'unico depositario e effettore dell'informazione biologica, che di conseguenza considera il farmaco chimico o l'ingegneria genetica come i più efficaci agenti utilizzabili nella terapia.

Ma se facciamo ancora un passo più avanti, vediamo che la completa evoluzione dell'uomo ha generato altri codici, altri linguaggi: esistono codici numerici (un numero ci definisce una cosa in senso quantitativo e questa può essere una informazione importante per la scelta), esistono codici informatici (ad es. a otto bits per definire le lettere di un alfabeto e non solo), esistono codici di scrittura molto diversi, esistono codici a barre come quelli che si usano per riconoscere le merci, codici fatti da gesti o sguardi, e così via. In fisiologia e biochimica esistono codici legati alla dose di una certa molecola (per cui un certo recettore si attiva se viene occupato dal suo ligando, in dipendenza della costante di dissociazione specifica del recettore rispetto a quel ligando) ma esistono anche codici frequenziali, che trasportano informazioni modulando la frequenza con cui un certo fenomeno avviene (es.: oscillazioni del calcio, dei nucleotidi ciclici, dei potenziali di membrana). Esistono anche codici

legati alle variazioni - anche piccole - del campo elettromagnetico locale o generale dell'organismo, tanto è vero che molti esseri viventi e in parte anche l'uomo sono anche suscettibili di influenze regolative esterne (positive o negative) legate a campi e. m. di bassissima frequenza ed energia.

L'efficienza dell'organizzazione biologica (o della differenziazione cellulare, o della evoluzione del sistema-natura) coincide con la capacità di comunicare e dare significazione ai messaggi. L'organismo/cellula/sistema-natura nell'evoluzione acquisisce sempre maggiore capacità di utilizzare le complesse strutture come informazioni, cioè di dare significato ai messaggi. Il codice/informazione è fondamentale per orientare le scelte, per dirigere ciò che è fatto in tutti i campi della vita.

Fenomeni oscillanti

Nei sistemi biologici esiste un'ampia serie di fenomeni oscillatori, con periodi varianti da pochi millisecondi (oscillazioni enzimatiche, attività neuronale) a secondi (respirazione), minuti (divisione cellulare), ore (ritmi circadiani, attività ghiandolari, ritmo sonno-veglia), giorni (ciclo ovarico), mesi ed anni (variazioni di popolazioni). In poche parole, tutti i fenomeni interessanti per la vita sono ritmici. Nella tabella seguente (2) sono compendiate una serie di tali fenomeni, di cui è indicato il rispettivo periodo di oscillazione [Breithaupt 1989; Ho and Popp 1993; Ho et al. 1994; Ho 1996; Bellavite 1998].

Ovviamente, alcuni parametri fisiologici appaiono praticamente stazionari nell'adulto: si pensi all'altezza del corpo, che dopo il periodo di accrescimento si stabilizza ad un valore fisso per un lungo periodo, per poi subire una lieve diminuzione solo nella vecchiaia. Se però si pensa al peso corporeo, già si vede che, dopo il periodo dell'accrescimento, si raggiunge un peso solo apparentemente stazionario, in quanto si possono facilmente notare delle variazioni circadiane e stagionali, oltre a quelle legate agli sforzi fisici contingenti. Ancora più evidenti sono le variazioni temporali della secrezione di ormoni e quindi del livello di metaboliti o sali minerali legati all'azione degli ormoni stessi.

La maggior parte delle reazioni biochimiche mostrano un andamento oscillante nell'ambito della funzione cellulare, mentre se condotte in provetta hanno una cinetica che tende a fermarsi con

l'esaurimento del substrato. La velocità di attività enzimatiche oscilla quando due enzimi competono per lo stesso substrato e piccoli cambiamenti delle concentrazioni dei reagenti possono portare a cambiamenti nella frequenza o nell'ampiezza delle oscillazioni, introducendo comportamenti caotici in schemi precedentemente armonici, o viceversa [Cramer, 1993].

VARIABILE	PERIODO (sec)	FREQUENZA
Bioluminescenza	10^{-15}	10^{15}
Fenomeni di risonanza tra molecole	10^{-14}	10^{14}
Movimenti collettivi delle proteine	10^{-9}	10^9
Oscillazioni dei recettori acustici	$10^{-2} - 10^{-4}$	$10^2 - 10^4$
Idrolisi dell'ATP	10^{-2}	10^2
Scarica dei motoneuroni	10^{-2}	10^2
Onde elettriche cerebrali	10^{-1}	10
Battito cardiaco	1	1
Respirazione	10	10^{-1}
Oscillazioni degli intermedi metabolici	10^2	10^{-2}
Concentrazioni di ormoni	10^2	10^{-2}
Ciclo cellulare	10^4	10^{-4}
Sonno-veglia	10^5	10^{-5}
Ciclo ovarico	10^6	10^{-6}
Variazioni metaboliche periodiche	10^7	10^{-7}
Vita	10^9	10^{-9}

Tabella 2. Fenomeni di oscillazione ritmica nel sistema vivente e loro approssimative frequenze.

È ben noto che all'interno delle cellule molte molecole con funzioni regolatrici variano secondo oscillazioni più o meno veloci e ritmiche. Sono state misurate oscillazioni nella concentrazione dei nucleotidi ciclici, dell'inositolo fosfato, del potenziale di membrana, nel metabolismo ossidativo dei leucociti, nella polimerizzazione dell'actina. Uno dei più importanti sistemi di segnalazione intracellulare, l'aumento dello ione calcio libero, attua la sua funzione per mezzo di pulsazioni, o meglio oscillazioni di concentrazione o

onde spazio-temporali [Cheek, 1991]. Misurazioni effettuate su singole cellule hanno rivelato che molti ormoni innescano una serie di onde nella concentrazione degli ioni calcio, ad intervalli di qualche secondo, e che esse mostrano un aumento di frequenza all'aumentare della concentrazione degli ormoni.

Le oscillazioni, più o meno ritmiche (spesso hanno una periodicità caotica, cioè apparentemente irregolare ma con un ordine sottostante), non sono solo un risultato inevitabile del disequilibrio tra sistemi di controllo. Esse probabilmente hanno anche una loro peculiare importanza, in quanto i ritmi biologici aiutano a coordinare e stabilizzare il funzionamento di diversi organi e sistemi. Le onde del calcio possono propagarsi in tessuti ed organi, rappresentando in essi un sistema di segnalazione a lungo raggio, come è stato osservato nelle cellule cigliate degli epitelii, nelle cellule endoteliali, negli epatociti, nei monociti in coltura e negli astrociti. Questo meccanismo di comunicazione intercellulare contribuisce alla sincronizzazione di grandi gruppi di cellule svolgenti la stessa funzione. Le oscillazioni delle scariche della corteccia cerebrale sono probabilmente molto importanti per garantire il coordinamento di diversi gruppi di cellule e di centri nervosi [Engel et al. 1992].

Inoltre, è stato sostenuto che molte risposte cellulari sono controllate dalla modulazione di frequenza piuttosto che dalla modulazione di ampiezza del segnale, in modo analogo alla trasmissione di informazione tra neuroni attraverso cambiamenti di frequenza del potenziale d'azione [Weiner, 1992]. In altre parole, la frequenza di tali oscillazioni potrebbe rappresentare un codice segnaletico digitale, con significato informativo: affinché una risposta o un processo sia attivato, ciò che conta è la frequenza delle oscillazioni spazio-temporali (onde) nella concentrazione del calcio piuttosto che la quantità di calcio realmente presente.

Anche i sintomi in una malattia possono oscillare. In particolare, vale la pena citare quanto riportato in un recente articolo in cui si fa comparsa di oscillazioni nei sintomi di allergia dopo la assunzione di un medicinale isopatico diluito e dinamizzato [Hyland and Lewith 2002]: *“Questi dati suggeriscono che il rimedio induce una oscillazione auto-organizzata per cui i sintomi anziché essere costanti oscillano sopra e sotto lo stato di salute. Tale oscillazione è consistente con una interpretazione basata sulla complessità delle reti dell'organismo visto come un'unica entità”*.

La sensibilità nel sistema vivente

Nei sistemi viventi esistono molti modi con cui un piccolissimo segnale può avere grandi effetti, grazie a meccanismi di amplificazione. Questo fatto è stato studiato particolarmente a fondo nelle cellule, a livello di recettori e sistemi di trasduzione. La biologia insegna che ogni cellula ha un certo numero di recettori (di membrana o intracellulari), variabile da poche decine a centinaia di migliaia secondo i casi.

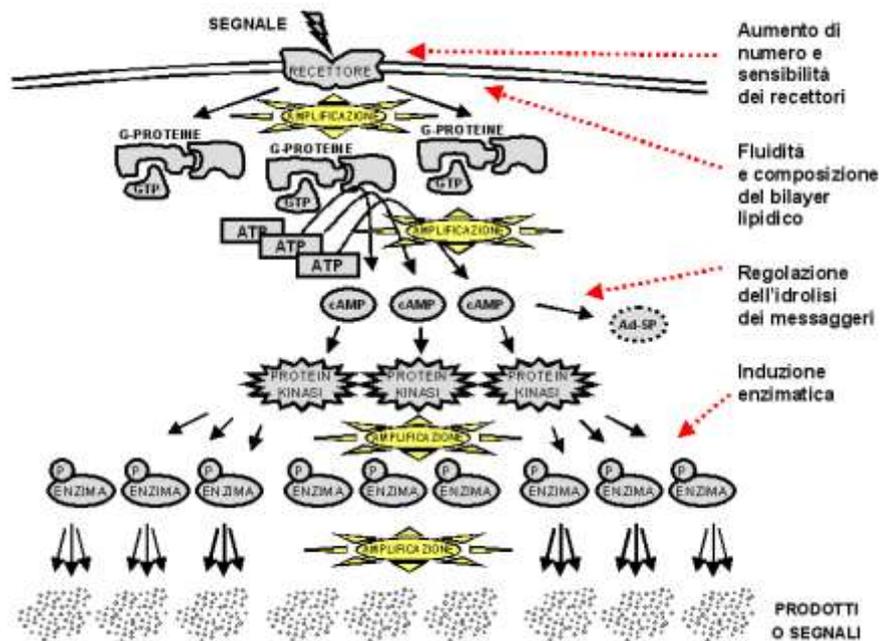


Figura 16. Sistemi e livelli di amplificazione del segnale nella cellula

Ogni singolo recettore, quando attivato da una singola molecola-segnale, è in grado di trasmettere il processo attivante a molti diversi sistemi di trasduzione, tra cui, ad esempio, le G-proteine (v. figura 16). A loro volta, le G-proteine possono attivare molte unità di enzima adenilato ciclasi, che produce un aumento di cAMP. Quest'ultimo messaggero intracellulare, una volta che il suo livello sia aumentato, può innescare l'attivazione di moltissimi diversi sistemi enzimatici e

genetici. Ecco quindi che una singola molecola extracellulare può scatenare una serie di reazioni a catena che portano all'attivazione di tutta la cellula.

Gli apparati sensoriali delle cellule sono "plastici": a questo livello avvengono vari eventi regolativi come l'ipersensibilità (ad esempio l'aumento di recettori ed il fenomeno del "priming") e l'adattamento (ad esempio la desensibilizzazione, il fenomeno della "down-regulation" recettoriale, l'inibizione da contatto, ecc.) (v. figura 17).

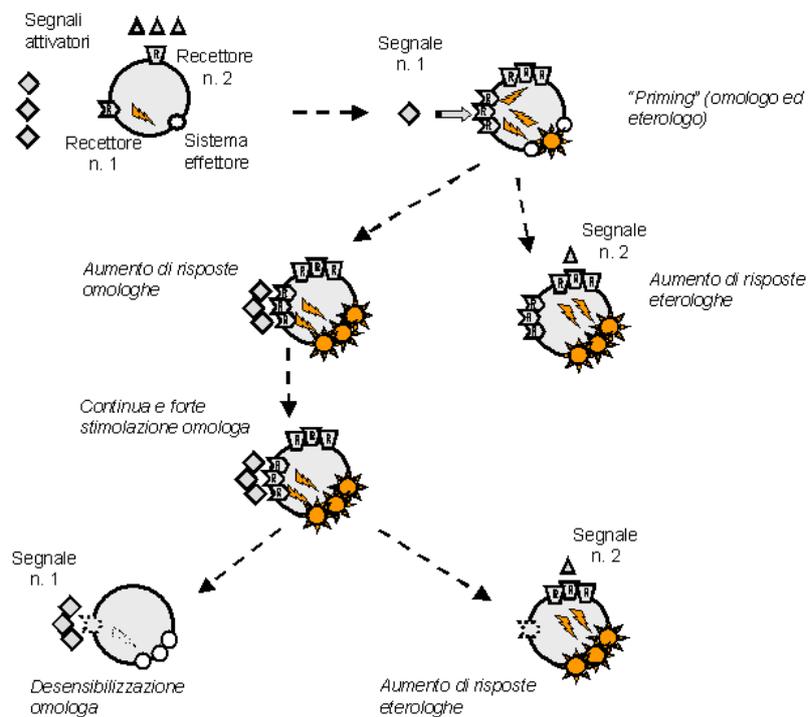


Figura 17. Dinamiche di recettori e cambiamenti di sensibilità e risposte cellulari.

Un altro interessante fenomeno è la *risonanza stocastica*: questo concetto apparentemente paradossale sostiene che il "rumore di fondo" (fluttuazioni casuali, stocastiche che "disturbano ogni sistema naturale) può aumentare, anziché diminuire, la percezione dei segnali, rendendo un sistema sensibile a stimolazioni così piccole che altrimenti non sarebbero percepite [Wiesenfeld and Moss 1995; Glanz

1997]. La risonanza stocastica richiede un sistema fisico che possa effettuare transizioni tra due o più stati (oscillazioni) e sia perturbato da un input che può essere costituito da un “rumore” aperiodico o da un segnale periodico, debole rispetto al rumore. Quando il sistema è perturbato solo dal rumore, risponde con transizioni di stato complicate come il segnale d’ingresso, evidentemente senza alcuna periodicità. Quando esso è perturbato solo dal segnale periodico debole, le sue oscillazioni sono uguali come frequenza ed ampiezza a quelle del segnale perturbatore. Tuttavia, allorché il segnale periodico debole è aggiunto al rumore, l’oscillazione periodica è molto amplificata e quindi l’uscita del sistema emette un segnale con una componente di frequenza uguale al segnale periodico, ma molto più forte del segnale stesso.

Negli ultimi anni una serie di esperimenti ha mostrato che questo fenomeno si riscontra in sistemi che vanno dai laser ai superconduttori, ai neuroni ed ai circuiti elettronici, ai pesci nuotanti in acque turbolente. Normalmente, ogni sistema che riceve un segnale lo percepisce solo oltre una certa soglia di intensità (o di concentrazione). La presenza di un disturbo di fondo, inteso come oscillazioni casuali dello stesso segnale, fa sì che esisteranno con maggiore probabilità dei momenti in cui il segnale “vero”, sovrapponendosi al rumore stesso, supera la soglia di sensibilità. Chiaramente, se il rumore stesso supera determinati limiti, la percezione del segnale sparisce completamente.

Infine, va ricordato che la sensibilità del sistema complesso alle piccole perturbazioni è giustificata teoricamente e dimostrata sperimentalmente sulla base dell’esistenza di fenomeni di caos deterministico (vedi sezioni successive) [Shinbrot et al. 1993; Bellavite e Zatti 1995].

Omeodinamica elettromagnetica

Quando si parla di oscillazioni di variabili biologiche, non si dovrebbe trascurare il campo delle oscillazioni molecolari accoppiate ad oscillazioni del campo elettromagnetico, problema al quale si sta volgendo l’attenzione degli scienziati in tempi piuttosto recenti. Trattasi di un tema di rilevante interesse anche pratico, vista la sempre maggiore diffusione delle onde elettromagnetiche nell’ambiente e nella vita quotidiana. Non è questa la sede per una disamina esaustiva dell’argomento, ma basta accennare al fatto che campi

elettromagnetici di intensità e frequenza estremamente bassi possono modulare azioni di ormoni, anticorpi e neurotrasmettitori a livello di recettori e di sistemi di trasduzione, cosicché anche l'attività proliferativa cellulare è influenzata da campi elettromagnetici di intensità molto debole. Molte di queste interazioni sono dipendenti dalla frequenza più che dall'intensità del campo, compaiono solo in determinate "finestre" di frequenza, fatto che suggerisce l'esistenza di sistemi di regolazione non-lineari e lontani dall'equilibrio [Tsong and Gross, 1994].

Nella realtà fisica - e quindi anche in quella biologica - se da una parte si ha la materia, almeno apparentemente "tangibile" (atomi, molecole, organi, farmaci, e così via), dall'altra si ha l'aspetto energetico ovvero ondulatorio-elettromagnetico. L'aspetto dualistico della materia è una legge naturale fondamento della fisica: il carattere della luce può essere considerato sia come particella che come onda. Ogni sostanza ha un suo spettro elettromagnetico dipendente dall'insieme delle oscillazioni che la costituiscono, ogni sostanza interagisce con le onde elettromagnetiche sia in modo aspecifico (ad esempio mediante trasferimento di energia termica), sia in modo specifico (interazioni basate sulla risonanza in particolari "finestre" di frequenza). La risonanza è un modo con cui una informazione si trasmette tra due sistemi simili (quanto a frequenze vibrazionali o armoniche) senza modificazioni strutturali, senza passaggio di materia.

L'insieme delle frequenze oscillatorie di sostanze varie, enzimi, membrane cellulari, acidi nucleici (molto ricchi di strutture di risonanza quali sono i legami-idrogeno tra i nucleotidi), fenomeni bioelettrici ritmici generati dall'attività elettrica coerente di gruppi di cellule, costituiscono gerarchie sempre più complesse di *segnali* di varia frequenza che percorrono l'essere vivente e rappresentano una rete di informazioni sul metabolismo cellulare e organico (omeostasi elettromagnetica). Da questo punto di vista, le interazioni elettromagnetiche sono tipicamente a lungo raggio e quindi sono forme di "connessione informazionale" globali.

Le onde elettromagnetiche sono usate, come è noto nel caso delle telecomunicazioni, quali vettrici di informazione. A questo scopo è usata un'onda "portante" con una frequenza scelta a seconda dei sistemi di trasmissione e ricezione.

Tale onda portante viene modulata in modo specifico per l'informazione da veicolare, cioè viene alterata sottilmente nella lunghezza o nell'altezza, le quali possono quindi lievemente aumentare o diminuire in modo variabile nel tempo (rispettivamente modulazione di frequenza o modulazione di ampiezza). In tal modo, un apparecchio sintonizzato sull'onda portante può percepire la modulazione e, decodificandola, l'informazione che è in essa contenuta.

Vi sono molte fonti di campi elettromagnetici deboli interne all'organismo:

- attività metaboliche (ad esempio gli spostamenti di elettroni in reazioni di ossidoriduzione ed in catene di trasporto come nei mitocondri);
- attività elettriche di centri nervosi e cardiaci;
- potenziali di membrana e loro modificazioni dovute all'attivazione cellulare;
- produzione di onde elettromagnetiche di varia lunghezza d'onda da parte di specifiche reazioni chimiche (chemiluminescenza, biofotoni);
- contrazione muscolare;
- attività piezoelettrica di particolari strutture tessutali (osso, connettivo) e cellulari (microtubuli, microfilamenti, alfa-eliche, DNA);
- movimento di cariche (elettroliti ioni) in vasi sanguigni e linfatici;
- movimento di cariche (elettroliti ed ioni) all'interno delle cellule;
- movimenti di protoni (*jumping* protonico) lungo catene di molecole d'acqua;
- processi di fosforilazione/defosforilazione;
- attività enzimatica perossidativa.

L'elettroencefalogramma e l'elettrocardiogramma non sono altro che due metodi di rilevazione dell'attività elettrica endogena del cuore (ECG) e di centri nervosi (EEG). Attività elettrica si genera anche nell'osso quando viene deformato, attività che può essere definita piezoelettrica, e pare essere importante per dirigere la crescita delle trabecole di osso lungo le linee di forza. È stato dimostrato che molti tessuti umani sono piezoelettrici, in quanto composti da strutture di molecole aggregate il cui vettore integrato ha un momento magnetico.

In altre parole, oscillazioni elettromagnetiche agenti su queste strutture sono convertite in vibrazioni meccaniche nelle stesse strutture, e viceversa. Sulla base del concetto di piezoelettricità biologica, ogni interazione biochimica potrebbe essere associata a un concomitante riorientamento del campo elettromagnetico.

D'altra parte, gli organismi animali hanno sviluppato sensibilità notevolissime per le onde elettromagnetiche. Per restare nel campo più ovvio, si può pensare alla sensibilità dell'occhio alla luce, che lo mette in grado di segnalare pochi fotoni. Gli effetti di campi elettromagnetici non ionizzanti sull'organismo umano possono essere sia di tipo patologico che utili a scopo terapeutico. Per quanto riguarda gli effetti dannosi più studiati, ci si deve riferire sostanzialmente agli studi che sembrano dimostrare un aumento di alcune neoplasie in soggetti esposti. L'argomento è molto discusso ed i dati epidemiologici sono stati confermati solo per quanto riguarda alcuni tumori (leucemie) nell'infanzia. Per quanto riguarda gli impieghi a scopo terapeutico, quelli più largamente usati sono la stimolazione elettromagnetica dell'osteogenesi, nei casi di pseudoartrosi e ritardi di consolidazione di fratture ed il trattamento del dolore.

È stato dimostrato chiaramente da Ludwig mediante l'analisi di Fourier [Ludwig, 1993] che i segnali ultrafini vengono riconosciuti con facilità rispetto al rumore di fondo se essi presentano un "pattern": i segnali che l'organismo riesce a riconoscere tra una molteplicità di segnali interferenti sono altamente complessi, cioè sono composti da diverse bande di frequenza. Infatti il segnale complesso raggiunge il sistema biologico come una ripetizione di segnali deboli, ma tra loro correlati in uno schema fisso, ed è proprio la ripetitività di tale schema che distingue il segnale "vero" dal rumore di fondo.

I movimenti delle configurazioni macromolecolari ed i trasporti di membrana generano onde di bassa frequenza, i fenomeni di perossidazione enzimatica e di chemiluminescenza generano onde di alta frequenza (per quanto sempre di intensità ultra-bassa). Il grado di trasferimento di informazione tra ed entro le cellule dipende alla "coerenza" del segnale e dal grado di "risonanza" tra le cellule. Molti investigatori, in particolare Popp e Ho [Ho and Popp, 1993; Ho, 1996] hanno dimostrato che le cellule ed anche organismi superiori come la *Drosophila Melanogaster* sono influenzati dai "biofotoni" emessi da altre cellule e rispondono con l'emissione di propri segnali elettromagnetici, oltre che chimici e che questo processo ha notevole

importanza nella sincronizzazione dei fenomeni biologici. Ad esempio, l'emissione ultra-debole di bio-fotoni è implicata nella proliferazione e nella differenziazione cellulare [Niggli et al., 2001; Popp, 2003]. Pare che molte specie di insetti comunichino a distanza mediante un sistema comprendente sia la altissima sensibilità a sostanze rilasciate da altri insetti (feromoni), sia un meccanismo elettromagnetico di amplificazione del segnale nel campo degli infrarossi [Oschman and Oschman, 2004].

Modello di un sistema omeodinamico

Gli scambi di informazioni nei sistemi biologici controllano l'omeostasi secondo precise regole, che sono quelle dei sistemi dinamici. Un sistema è detto dinamico quando il suo stato cambia continuamente nel tempo. Un sistema dinamico è composto da:

- Una struttura fatta di parti strutturali che lo compongono (dette variabili dinamiche) e le loro comunicazioni; esse mutano continuamente nel tempo o al ripetersi delle iterazioni dell'algoritmo. Es. motore con la sua velocità, cuore con la sua frequenza, ecc.
- Parametri fissi che assumono determinati valori prefissati, che non possono cambiare nel tempo o a seguito delle iterazioni. Es. numero di cilindri del motore, numero di fibrocellule muscolari nel cuore, ecc.
- Una sua dinamica, vale a dire la legge di evoluzione, cioè le regole che determinano lo stato al tempo $t > 0$ una volta dato lo stato al tempo $t = 0$.
- Uno stato, o posizione nello spazio delle fasi (v. sotto), che pure può cambiare nel tempo, disegnando una "traiettoria".

Ci si può chiedere se questa proprietà dei sistemi omeodinamici si presti a una modellizzazione di tipo logico-matematico. La risposta a questo quesito è positiva, anche se, ovviamente, qualsiasi modello non potrà mai esaurire la variabilità e la complessità dei sistemi biologici. Si tratta di concepire funzioni matematiche cicliche, o meglio iterative, in cui il prodotto sia la base di partenza per il ciclo successivo. Il più semplice tra questi modelli matematici è probabilmente quello della funzione iterativa di Verhulst, riportata in basso nella figura 18.

La retroazione

Nella figura 18 viene rappresentato lo schema della funzione iterativa di Verhulst, che fu originariamente concepita per studiare le dinamiche delle popolazioni in un certo ambiente ecologico e che rappresenta il modello degli elementi fondamentali e delle comunicazioni esistenti in un semplice circuito omeodinamico.

Cercando di ridurre all'essenziale lo schema di un sistema omeostatico-modello, esso può essere descritto come un sistema a

feed-back: esiste la variabile considerata (in questo caso si considera la variabile) che può modificarsi in modo dinamico e reversibile, grazie all'esistenza di meccanismi che spingono la reazione o la trasformazione. Nel caso considerato, avremo $A_n \rightarrow A_{n+1}$, $A_{n+1} \rightarrow A_n$ dove il nuovo valore di A_n nella simulazione matematica sarà considerato come A_{n+2} , e così via; A_{n+2} potrà essere maggiore o minore di A_{n+1} . Chiameremo tale attività della variabile A_n/A_{n+1} "sistema effettore", postulando essere questo sistema una delle varie possibili attività biologiche che possono essere più o meno attive in un determinato momento. Lo stato, livello, concentrazione, attività, numero (a seconda della variabile considerata) di A e le sue modificazioni nel tempo dipendono dal relativo "disequilibrio" dell'attività di due reazioni opposte. Nello schema, vi è poi un *parametro di controllo* (k) che designa la "velocità" con cui avviene il cambiamento (per semplicità, si è considerato un solo parametro k per le due reazioni).

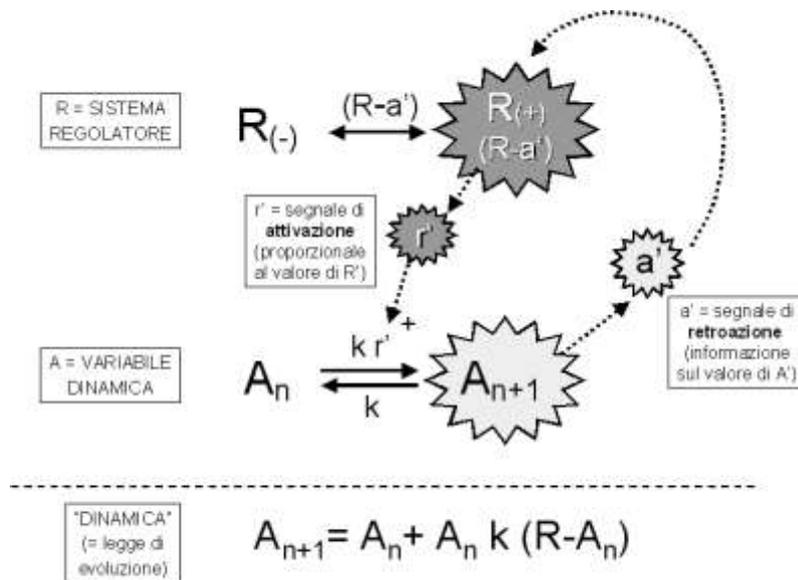


Figura 18. Schema di un tipico sistema omeodinamico di retroazione semplice e suo algoritmo (legge di evoluzione) dato dalla funzione iterativa di Verhulst. A_n/A_{n+1} : variabile dinamica; R sistema regolatore (il valore di R normale è prefissato); k: parametro di controllo della velocità dei cambiamenti; a' , r' : segnali.

Cercando di restare nello schema più semplice, in questa figura si descrive un modello in cui la attività di A è stimolata da un segnale (r'), prodotto da un'altra variabile (R), detta appunto di regolazione, che influenza la reazione A_n/A_{n+1} . La attività della variabile di regolazione, a sua volta, è controllata dal sistema effettore. Per far questo, il sistema regolatore deve "monitorare" lo stato di A_{n+1} , ricevendo da A una segnalazione proporzionale alla sua attività reale (a' nella figura 18), e deve produrre un segnale di ritorno (appunto r') che viene recepito in senso stimolatorio o inibitorio (a seconda dei casi) dal sistema effettore A. Nella figura, il segnale regolatore è chiamato " r " ed è posto come quel segnale che quando è positivo (valore >0) spinge il disequilibrio in favore di A_{n+1} , cioè aumenta il valore di A.

Va precisato che un sistema omeodinamico non è mai chiuso in se stesso, ma subisce l'influenza di altri sistemi, per cui se si volesse completare il sistema dovremmo inserire anche dei controlli esterni su R, ma in questo caso non è essenziale per la comprensione della retroazione.

Il segnale a' funziona come retroazione perché va a influenzare la funzione del sistema R (operando la differenza $R-a'$): precisamente, l'attività attuale del sistema di controllo "R" dipende da un valore prefissato R che indica la sua attività normale (non influenzata da A), cui viene sottratta la quantità istantanea di a' (che segnala lo stato di A) in ciascuna fase della dinamica ricorsiva (detta in termini matematici, *iterazione* dell'algoritmo). In tal modo, è evidente che quanto più è alto il valore di a' , tanto minore sarà il valore $R-a'$ e quindi tanto minore sarà la trasformazione $A_n \rightarrow A_{n+1}$. Nel caso a' sia maggiore di R, la differenza $R-a'$ sarà negativa e quindi la reazione andrà in senso inverso cioè nella dinamica il valore successivo di A sarà inferiore a quello precedente.

Il caso più tradizionale e più noto di questo tipo di regolazione è rappresentato dal sistema endocrino, in cui la secrezione di un ormone da parte della ghiandola endocrina "A" (es.: tiroide o surrene) è regolata dalla ghiandola "R" (es.: ipofisi). R-ipofisi stimola A-surrene producendo r' -ACTH; quando l'ormone prodotto (a' -cortisolo) è elevato, esso oltre a svolgere i suoi compiti fisiologici va a inibire R-ipofisi che riduce o sospende la produzione di r' -ACTH; di conseguenza, si riduce la attività di A-surrene; quando la produzione

di α -cortisolo è bassa, R-ipofisi non è più bloccata e riprende a produrre il α -ACTH, e così via.

Qui di seguito, utilizziamo il modello matematico per descrivere l'evoluzione nel tempo del valore di "A", che potrebbe essere una qualsiasi variabile fisiologica reale o immaginaria sottoposta ad una regolazione omeodinamica. Ciò che conta, in questa sede, non è assegnare un preciso significato biologico o fisiologico ad "A", ma vedere come possono essere calcolate le sue variazioni in successivi cicli iterativi, fissando un valore iniziale e un valore massimo consentito. Si tratta di mettere in evidenza un principio generale di regolazione. A tale scopo, si effettuerà una dettagliata serie di simulazioni al calcolatore, posti diversi valori di A_n (iniziale) e di k. Si può anche variare R ma per semplicità questa prova è omessa.

Anche se apparentemente arida in quanto necessariamente descritta con linguaggio matematico, l'analisi del comportamento di questa funzione (figura 19) si dimostra molto istruttiva e molto interessante anche per capire il meccanismo basilare dei sistemi omeodinamici biologici ed alcune peculiarità di tale tipo di regolazione.

Il valore di R è stato posto arbitrariamente al valore di 5. Ciò che conta, nella serie di esempi che seguono, è cogliere le discontinuità qualitative nell'evoluzione della funzione al variare di k. Ponendo sull'asse delle ascisse il numero delle iterazioni (cicli successivi) e sull'asse delle ordinate il valore di A, si ottengono le soluzioni illustrate nelle figure seguenti. Le simulazioni sono state eseguite impostando la suddetta funzione nell'ambito del software Sigma Plot (è possibile eseguire le prove anche con Excel).⁶

La crescita (o il calo) additiva di ogni ciclo dell'iterazione è dipendente dall'andamento precedente, e limitata dal fatto che c'è un valore prefissato di R. Di conseguenza, è intuitivo che A_{n+1} , A_{n+2} ecc. tendano a crescere all'inizio, ma poi l'aumento dovuto ad ogni iterazione è sempre minore fino a fermarsi (plateau) asintoticamente al valore esatto di 5. La funzione, quindi, descrive un *feed-back* matematico abbastanza semplice.

⁶ Ad esempio, inserendo in casella A1 il valore iniziale, in casella B1 il valore di k ed in casella C1 il valore di R, il risultato della prima iterazione si avrà in casella A2 impostando la funzione $=A1+A1*B1*(C1-A1)$, il risultato della seconda iterazione si avrà in casella A3 impostando la funzione $=A2+A2*B1*(C1-A2)$ e così via per le iterazioni desiderate. Modificando a piacere A1, B1 o C1 si vedrà cambiare il tracciato della funzione.

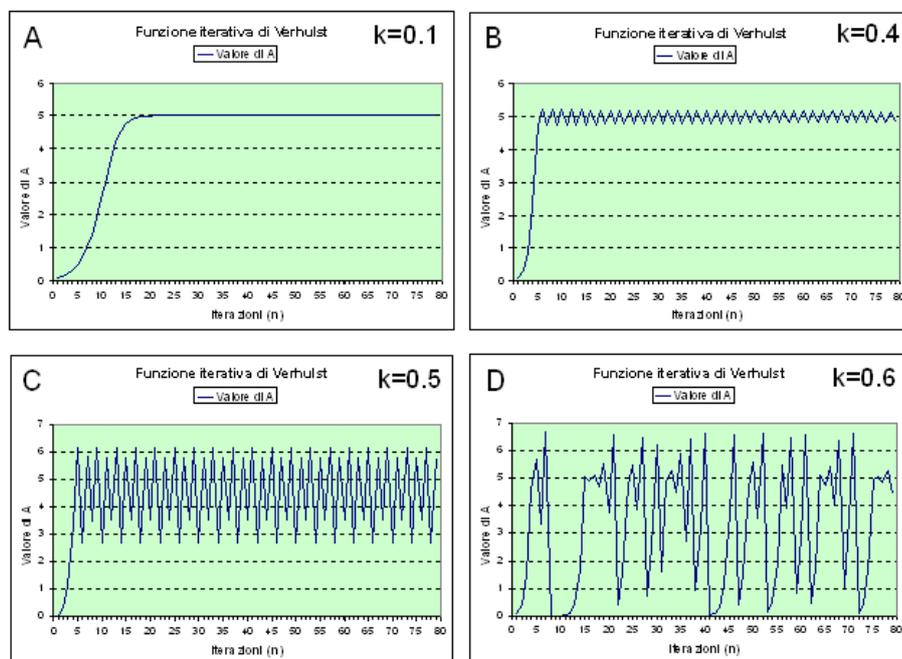


Figura 19. Iterazioni della funzione $A_{n+1}=A_n+A_n*k*(R-A_n)$ eseguite con parametro k di valore crescente (indicato nei vari traccati). $A_{iniziale}=0.1$; $R=5.0$.

Ponendo il valore di $A_{iniziale} = 0.1$ e quello del parametro k a valori abbastanza bassi relativamente alla attività di R (ad esempio 0.1), e sviluppando i calcoli iterativi, si ha una curva di crescita mostrata in figura 19-A: all'inizio, finché A_n è molto più basso del massimo, la crescita è quasi lineare (in realtà, è esponenziale nella primissima parte, poi lineare). Quando però il valore comincia a crescere e ad avvicinarsi al massimo (A_n si avvicina a R), la crescita si ferma. Ciò è dovuto al fatto che, quando A_n si avvicina a R , la differenza $(R-A_n)$, che serve da moltiplicatore nell'equazione, si riduce fino a zero e quindi la crescita anche si riduce fino a zero.

Quanto si è visto è implicito nel concetto di feed-back e quindi non vi è niente di strano. La stabilità del punto di arrivo della funzione è tale che si può variare, anche del doppio e del triplo, la $A_{iniziale}$ senza che tale punto di arrivo cambi. Inoltre, anche introducendo arbitrariamente delle "perturbazioni" su A_n la funzione recupera dopo

poche iterazioni la sua stabilità attorno al valore di R (dati non mostrati in figura).

Se, però, nella funzione si inserisce un parametro k maggiore di un determinato valore (circa 0.4 quando $R=5$), si ottiene una curva qualitativamente diversa: il risultato dell'iterazione va crescendo rapidamente verso il massimo, poi supera il valore di R , poi iterazioni successive portano a valori oscillanti in più ed in meno rispetto a R (tracciato in figura 19-B). La stabilità viene quindi raggiunta, ma con aggiustamenti oscillanti. Le oscillazioni si generano perché se il parametro k è sufficientemente alto, il risultato della funzione fa sì che A_n possa superare il valore di R (5), quindi nella iterazione successiva il valore $(R-A_n)$ risulti negativo e di conseguenza A_{n+1} risulti inferiore ad A_n .

Dal punto di vista matematico, il fenomeno dello sdoppiamento del risultato possibile della funzione si chiama *biforcazione*: un cambiamento *quantitativo* di un parametro della stessa funzione si traduce in un drastico cambiamento *qualitativo*. Qualcosa del genere, ovvero fenomeni di biforcazione, potrebbero essere descritti anche in fisica: ad esempio si potrebbe considerare il cambiamento di stato dell'acqua attorno a 100 gradi (da gas a liquido) ed attorno a 0 gradi (da liquido a solido). Un'altra classica biforcazione è il passaggio di un moto fluido regolare in un moto turbolento. In biologia, si può citare il caso del neurone, in cui al preciso momento del superamento di una certa soglia di stimolo avviene la partenza di un potenziale d'azione. La funzione è comunque stabile nel corso delle successive iterazioni: anche introducendo perturbazioni arbitrarie nel valore di A_n , si torna alle oscillazioni regolari già osservate.

Crescendo ulteriormente il valore di k (es.: 0.5), si osserva un'ulteriore biforcazione, con sdoppiamento del periodo di oscillazione (quadro 19-C). Superando poi un determinato valore (attorno a 5.5) si ottiene un risultato apparentemente strano: i punti derivati da ciascuna iterazione perdono l'ordine precedente e si dispongono in modo caotico (quadro 19-D). Siamo entrati in una "zona matematica" in cui si manifesta, a determinate condizioni, il caos deterministico (si chiama deterministico perché deriva da un calcolo matematico e non coincide con il caso).

Il caos

Il caos non è solo un “fenomeno matematico” ottenibile come si è visto mediante l’iterazione di equazioni non lineari. Infatti, le variabili fisiologiche controllate da sistemi omeodinamici sono in continua oscillazione tra un massimo e un minimo consentiti, ma tale variabilità può essere più o meno regolare, ritmica, in dipendenza dalle condizioni iniziali e da molteplici fattori condizionanti. Ora è risultato evidente che tutti i sistemi dotati di tali caratteristiche sono soggetti al caos, e, fatto ancora più sorprendente, che il caos non è sempre un fenomeno negativo, in quanto è elemento di flessibilità e generatore di diversità [Goldberger 1996; Williams 1997; Coffey 1998; Holland 2000; Marshall 2000; Germain 2001].

Il caos è quindi un “comportamento” della materia tale per cui le configurazioni che essa può assumere dipendono sensibilmente dalle condizioni iniziali, da meccanismi di amplificazione e di retroazione e da fenomeni di coerenza (moti collettivi). Lo studio scientifico del caos viene fatto risalire agli studi di E. Lorenz in campo meteorologico.

Comuni definizioni di “caos” sono anche le seguenti:

- Forma di evoluzione temporale di un sistema in cui la differenza tra due stati che sono inizialmente simili cresce esponenzialmente col tempo. (Questa proprietà viene detta precisamente “forte dipendenza dalle condizioni iniziali”)
- *Pseudorandom noise* (lett.: rumore apparentemente casuale)
- Comportamento apparentemente imprevedibile, che può originare dalle anse di retroazione (*internal feed-back loops*) di certi sistemi non lineari.

Il ruolo dei fenomeni caotici in medicina comincia ad essere studiato e compreso negli ultimi anni, grazie a studi condotti soprattutto in cardiologia e neurologia, ma certamente il campo è molto aperto anche per la biologia cellulare, la farmacologia e l’immunologia.

Nel campo della materia, un esempio di strutture molto ordinate sono i cristalli: una o poche specie molecolari, immobilizzate da regole fisse di interazione che lasciano poca libertà di scelta nei disposti delle configurazioni. Tra i sistemi più disordinati si possono citare i gas ad alta temperatura: miliardi di particelle molecolari in rapido movimento, ciascuna molecola va dove gli urti casuali con le altre e le proprie vibrazioni interne la spingono. In termini tecnici,

questo stato si chiama equilibrio termodinamico, ed in esso l'entropia (funzione che definisce la probabilità di un sistema di esistere in un certo modo) raggiunge il suo valore massimo. Chiamiamo questo stato disordine, perché le particelle non "ubbidiscono" a nessun "ordine", non presentano nessuna "organizzazione", nessuna "forma" che permetta di distinguere il sistema da un altro fatto dello stesso materiale, nessuna "coerenza" né nella disposizione, né nel moto. Quando il disordine, compatibilmente alla natura del sistema considerato ed alla sua temperatura, ha raggiunto il suo massimo, nessun processo potrà verificarsi tale da poter riportare nel sistema qualche tipo di ordine, se esso è isolato dall'ambiente.

Tra ordine perfetto e disordine totale, esiste un'infinita varietà di forme intermedie, in cui la fissità convive con la variabilità: è il dominio della complessità. Nei sistemi complessi (ed in primis in quelli biologici) l'ordine ed il disordine convivono e "collaborano" al buon funzionamento del sistema stesso: in estrema sintesi, si potrebbe affermare che mentre l'ordine garantisce costanza dei parametri ed interscambio significativo di informazioni, il "disordine" garantisce l'accesso alla novità ed alla diversificazione.

Una buona parte delle applicazioni pratiche della teoria del caos in medicina sono state avanzate in cardiologia. La frequenza cardiaca di un individuo sano varia nel tempo con periodicità intrinsecamente caotica e non secondo un normale ritmo sinusale influenzato solo dai sistemi omeodinamici. Osservando tali variazioni secondo scale temporali diverse (minuti, decine di minuti ed ore) si vedono fluttuazioni simili, che ricordano un comportamento frattale, nel dominio del tempo anziché in quello dello spazio. Non si tratta, ovviamente, di aritmia, ma di oscillazioni del ritmo normale. Anzi, la patologia spesso si associa perdita di variabilità normale (vedi figura 20).

In neurologia, tecniche di analisi non-lineare possono essere applicate anche all'elettroencefalogramma per costruire modelli di funzionamento della corteccia cerebrale. In questi modelli, i vari stati comportamentali (sonno, veglia, attenzione, ecc.) sono visti come un'attività corticale caotica nello spazio e nel tempo, soggetta però ad un controllo che ne aumenta la coerenza per collegamenti provenienti dal talamo o da altre aree (ad esempio la corteccia visiva riceve informazioni dalle vie ottiche). È stato sostenuto che le dinamiche caotiche possono fornire la possibilità di codificare un infinito numero

di informazioni, perché sono come la “riserva” di un infinito numero di orbite periodiche instabili [Babloyantz and Lourenco 1994]. Ciò potrebbe essere la base biologica e matematica per la possibilità di generare idee nuove: si può formulare l’ipotesi che eventi mentali attraverso piccole perturbazioni potrebbero interferire per esempio sulla frequenza del campo elettromagnetico che può modulare azioni di neurotrasmettitori, ed infine modificare dinamiche del sistema, attrattori e campi delle forme [Zatti 1993; Bellavite e Zatti, 1996].

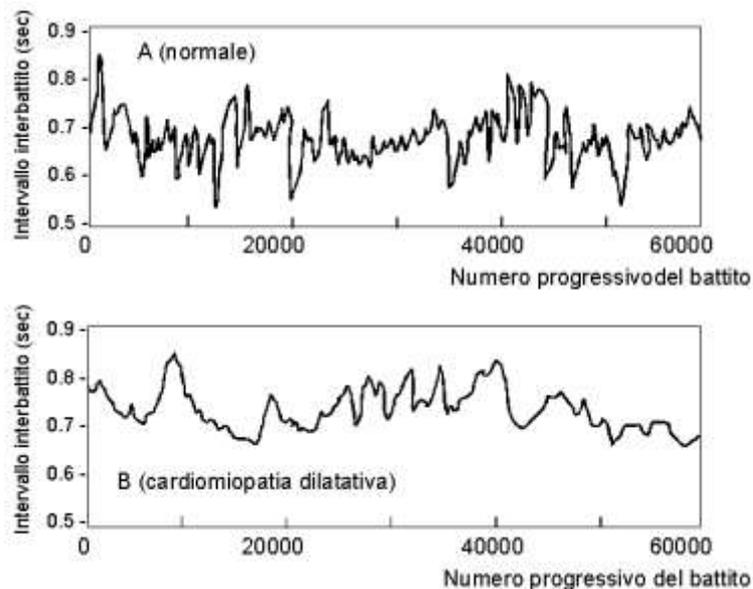


Figura 20. Intervalli interbattito in soggetto sano (a) e in paziente con grave cardiomiopatia dilatativa (b). La serie nel normale mostra una maggiore complessità e caoticità nelle fluttuazioni, mentre nella malattia abbiamo uno schema più semplice (minor variabilità nel tempo). Alla misura è stato applicato un filtro che rimuove le componenti Fourier con frequenza superiore a 0.005 battiti al fine di non mostrare le oscillazioni dovute alla respirazione e altre oscillazioni come quelle dovute all’attivazione di riflessi barorecettori. Tratta, con modifiche, da Peng et al. 1994.

L’immunologia è un campo in cui i comportamenti caotici sono studiati con particolare interesse, in quanto in tale settore si manifesta

con evidenza la cooperazione tra fenomeni improntati a stabilità e regolarità (il mantenimento dell'identità biologica dell'individuo) e fenomeni caratterizzati da variabilità ed oscillazione (la comparsa di sempre nuove specificità recettoriali, i complessi controlli incrociati delle varie cellule implicate nel network idiotipo-anti idiotipo e nella rete delle citochine). Il comportamento caotico di una variabile come la concentrazione di anticorpi è la risultante di molti comportamenti periodici, nessuno dei quali prevale in condizioni ordinarie. Dall'interazione di più parametri che controllano una determinata funzione (ad esempio la concentrazione di anticorpi) nasce un comportamento caotico. Ciò conferisce al sistema una grande flessibilità perché opportune perturbazioni (anche inizialmente piccole, come quelle di una piccola dose di antigene) possono rapidamente spostare il comportamento di uno o più cloni cellulari.

La descrizione di sistemi più o meno complessi in cui più componenti interagiscono in modo non-lineare, non può quindi trascurare i fenomeni caotici considerandoli dei disturbi di una teoria per altri versi perfetta, ma deve trovare gli strumenti e le vie per integrarli con la teoria precedentemente ritenuta sufficiente. In altre parole, nella variabilità dei fenomeni oggetto di studio, si deve cercare di distinguere il vero "disturbo" (noise), legato a fluttuazioni del tutto casuali e disordinate o all'imprecisione delle misure, dall'oscillazione che si presenta con caratteri di a-periodicità per ragioni comprensibili e spiegabili.

L'effetto "farfalla"

Una delle fondamentali proprietà dei sistemi caotici è la loro estrema dipendenza dalle condizioni iniziali (o dalle piccole perturbazioni, se introdotte durante il loro funzionamento). Ciò è facilmente evidenziabile sul piano matematico mediante la funzione omeodinamica di Verhulst già illustrata in precedenza.

Nella figura 21 (quadro A, a sinistra) viene riportato il risultato dell'iterazione eseguita nella regione del caos. Nel quadro B si osserva la stessa iterazione in cui però è stata leggermente cambiato il valore di $A_{iniziale}$: da 0.1 a 0.001 (cambiamento di 1 millesimo). La figura mostra chiaramente che, dopo alcune iterazioni, i due tracciati si separano, così che nessun punto è più sovrapponibile e alla fine i dati divergono drasticamente. Questo esempio ha illustrato in modo molto

chiaro una tipica proprietà dei sistemi caotici: l'estrema sensibilità alle condizioni iniziali ed a piccole perturbazioni.

Una piccola variazione si amplifica rapidamente a tal punto che dopo alcune iterazioni si perde completamente la periodicità precedente. Questo effetto è anche noto come "effetto farfalla" (*butterfly effect*), così denominato da E. Lorenz, che propose un sistema di equazioni per definire un modello dei moti convettivi dell'atmosfera: tale modello dimostra che l'evoluzione dell'atmosfera viene radicalmente modificata da un cambiamento anche minimo della turbolenza dell'aria, come potrebbe essere quello prodotto dal battito d'ali di una farfalla. Il principale problema delle previsioni del tempo è proprio il fatto che ogni più piccolo cambiamento delle condizioni iniziali può causare cambiamenti grandi dopo un certo tempo e quindi rendere impossibili le previsioni.

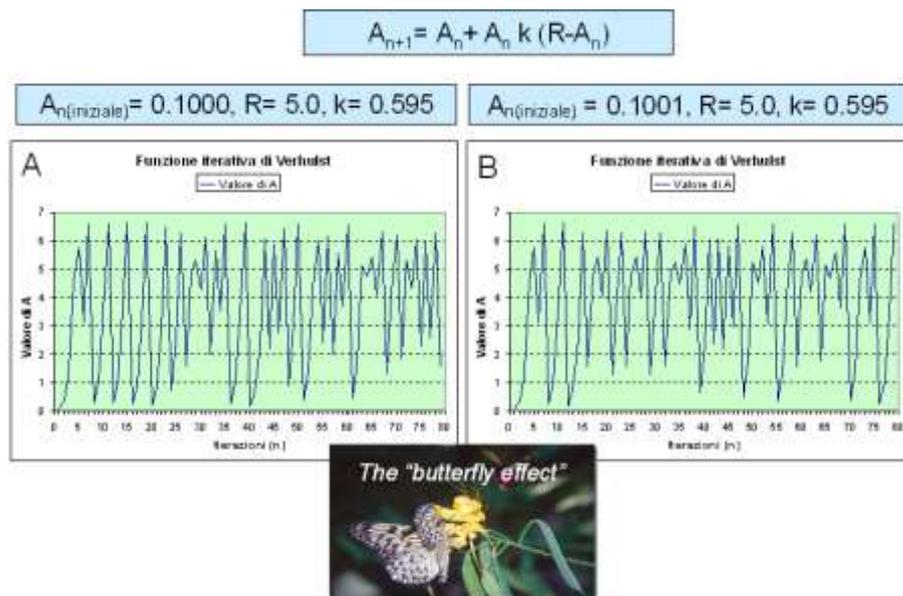


Figura 21. Iterazioni caotiche della funzione $A_{n+1}=A_n+A_n*k*(R-A_n)$ eseguite con $k=0.595$, $R=5.0$ e variando il valore iniziale della variabile A.

Ciononostante, una somiglianza fondamentale tra le due linee nella figura 21 deve essere sottolineata: entrambe sono caotiche e, ciò che più conta, i valori rimangono “confinati” entro due estremi, un massimo e un minimo in alto ed in basso. Pur tracciando un diverso percorso, la traiettoria dei punti “appartiene” ad una stessa area. Quest’area è detta “*bacino d’attrazione*” o semplicemente “*attrattore*” della funzione descritta. Indipendentemente dal valore iniziale, la attività di A rimane “confinata” in una certa fascia di valori (fissati i parametri k ed R).

Una proprietà caratteristica di tali sistemi a multicomponenti intrecciate è che essi manifestano sempre una naturale stabilizzazione in un numero piccolo di stati (“attrattori”). Gli attrattori sono robusti e capaci di mantenere la stessa struttura essenziale nonostante piccole perturbazioni, ma se il sistema (o una parte di esso) si trova in uno stato vicino ad una soglia critica (punto di biforcazione) esso può subire dei drastici cambiamenti (cambio di attrattore).

Frattali

Il comportamento caotico di questa funzione può essere seguito e documentato ulteriormente eseguendo diverse simulazioni “esperimenti” al calcolatore, variando arbitrariamente il parametro k nella zona dove si ottiene normalmente una serie caotica di valori di A. Ponendo in ascissa molti valori di k ed in ordinata tutti i possibili valori che fornisce la funzione di Verhulst nel corso delle successive iterazioni, si ottiene un grafico detto *mappa logistica*, o *diagramma di biforcazione*, in quanto vi appaiono biforcazioni ripetute, fino al caos deterministico.

Il fenomeno dello sdoppiamento del risultato possibile della funzione si chiama biforcazione: un cambiamento quantitativo di un parametro della stessa funzione si traduce in un drastico cambiamento qualitativo. Le biforcazioni sono strutture che dividono il campo dinamico in subregioni. Le biforcazioni sono particolarmente instabili, nel senso che i punti che attraversano le soglie definite dalle biforcazioni mostrano improvvisi cambiamenti di traiettoria. Biforcazioni sono anche i cambiamenti di un attrattore da fisso a periodico o a caotico.

La mappa logistica è una struttura di biforcazione che spiega una delle più comuni vie verso il caos. Le sue dinamiche sono divise in diversi periodi caratterizzati da diversi attrattori (figura 22). All’inizio

l'attrattore è un punto fisso; successivamente è periodico. Quindi subentra un regime di raddoppiamento del periodo, in cui la biforcazione si divide altre volte, frantumando lo spazio dell'attrattore fino al caos completo.

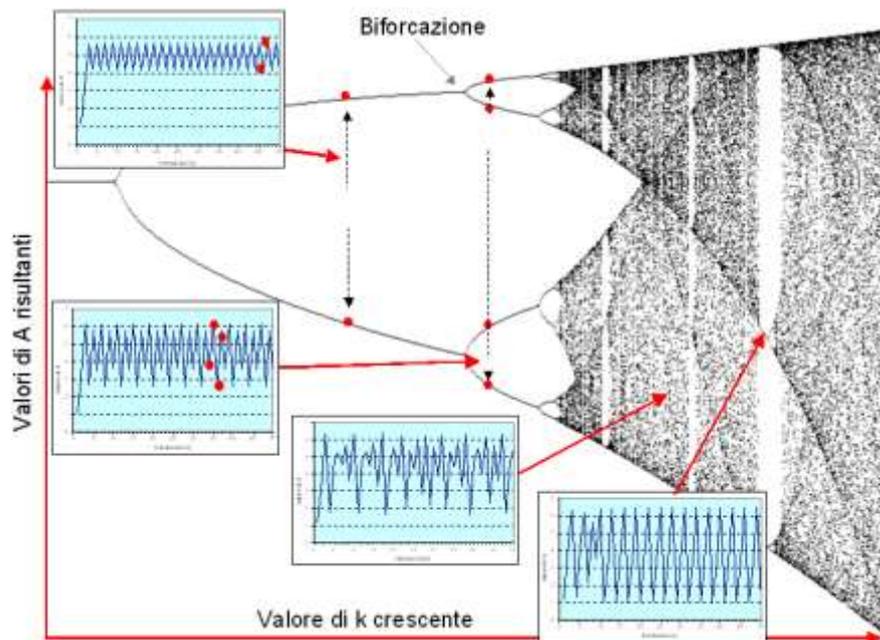


Figura 22. Mappa logistica (o diagramma di biforcazione) della funzione iterativa di Verhulst $A_{n+1}=A_n+A_n*k*(R-A_n)$.

Una fine analisi di una serie successiva di tracciati con incrementi progressivi di k porta ad evidenziare un fenomeno inatteso: mentre con determinati valori di k si distingue l'andamento caotico, ad un certo punto, per una piccola variazione di k , ricompare un pattern ordinato (figura in basso a destra). Ci sono "isole" di ordine, di relativa stabilità, "annidate" entro più vaste regioni di instabilità caotica, con un tipico andamento frattale (la parola "*fractus*" indica queste discontinuità in forma di bande di diversa ampiezza). Il punto di biforcazione nella mappa logistica è un punto critico in cui instabilità e cambiamento possono cominciare. Quando un sistema viene mosso in una qualunque posizione oltre un punto critico, si

verificano le condizioni “lontane dall'equilibrio”. In tali condizioni si manifesta in un comportamento mutevole nel tempo, e alla fine si conclude con una riorganizzazione del sistema.

La figura successiva (23) rappresenta un classico frattale, detto “insieme di Mandelbrot”.⁷ Esso illustra in maniera significativa il fatto che in un piccolo particolare dell'insieme si può riscoprire uno schema molto simile all'insieme stesso.

Si nota che il particolare tratto da una “ramificazione” del confine dell'insieme contiene l'insieme della figura cui appartiene ed, inoltre, che ingrandendo ulteriormente compare un'ulteriore fine suddivisione della zona in ramificazioni. Questo fenomeno, che manifesta un ordine nella variabilità, è detto autosomiglianza al variare di scala (*self-similarity*).

Da quanto detto, deriva un importante concetto: il riconoscimento dell'autosomiglianza, in altre parole dello schema frattale, suggerisce l'esistenza di una legge deterministica soggiacente anche a oggetti o fenomeni apparentemente disordinati. La somiglianza di forma al variare di scala rappresenta in qualche modo la riproduzione del “tutto” in un suo “frammento”. Tale evidenza costituisce un

⁷ L'insieme di Mandelbrot (M) è un luogo geometrico del piano complesso; più precisamente è l'insieme dei punti di tale piano che soddisfano la formula:
$$z(n+1) = z(n) * z(n) + c$$

C è un numero complesso nel piano XY, le cui coordinate sono x-coordinata + i * y-coordinata. L'asse X è un numero ordinario, reale. L'asse Y è un numero immaginario, cioè un numero reale volte i, dove i è la radice quadrata di -1. Prendiamo un numero C (qualsiasi punto nel piano complesso) e consideriamolo costante per quel piano. Prendiamo un altro numero, chiamiamolo Z e facciamolo variare in funzione di C, cominciando da Z=0, secondo l'espressione $Z^2 + C$. Il risultato viene considerato il nuovo valore di Z e si procede così con successive iterazioni della funzione $Z(n+1) = Z(n)^2 + C$. Per certi valori di C, il risultato si stabilizza su un certo valore e non cambia più in successive iterazioni. Per altri, il risultato continua a crescere senza limiti. Si effettuano prove con molti valori di C in modo da disegnare il piano dei risultati della iterazione. Il set di Mandelbrot, l'area centrale omogenea, corrisponde a tutti i valori di C nel piano complesso che danno un risultato di Z che si stabilizza o diverge dopo molte iterazioni. Poiché in alcune situazioni-limite la “divergenza” potrebbe avvenire dopo molte iterazioni, si sceglie il valore di Z “Limite” (ad esempio 2) che se non si è superato entro un certo numero di iterazioni (es. 100) si considera il punto appartenente all'insieme. Gli altri punti vengono assegnati all'esterno dell'insieme secondo diversi colori che indicano quanto “prima” di 100 iterazioni il valore di Z ha superato il limite prefissato di 2.

fondamentale criterio per distinguere il caso (fenomeno stocastico, o “random”) dal caos, dove una legge c’è, anche se “nascosta” e non di facile individuazione.

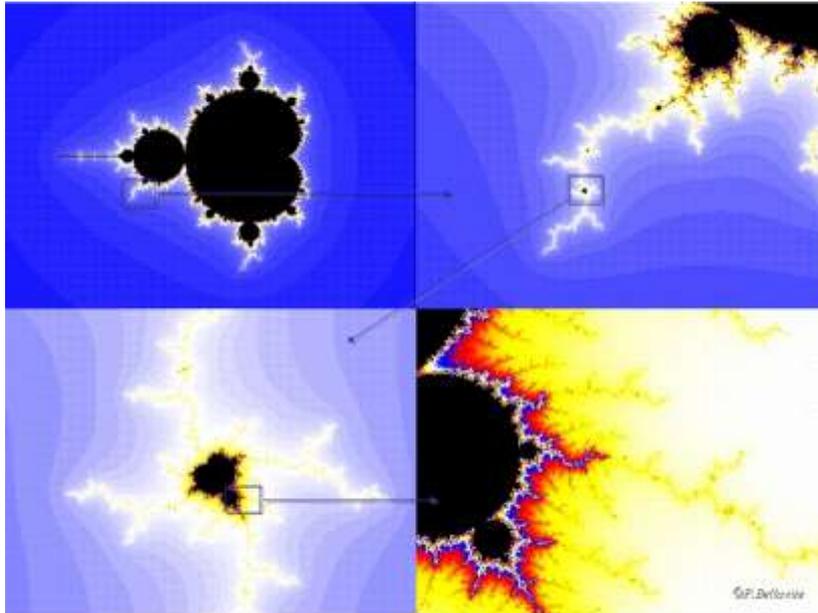


Figura 23. Insieme di Mandelbrot con ingrandimenti sequenziali di particolari.

Perché l’apparente disordine sia caos e non caso, bisogna che il “tutto” e il “frammento” rispondano alle stesse regole fondamentali (in questo caso, l’algoritmo matematico), che generano lo stesso tipo di ordine (solo apparentemente) apparentemente irregolare.

Di questo tipo di forme frattali, infinitamente ramificate (perché infiniti sono i numeri) sono state date moltissime raffigurazioni, alcune di grande suggestività e bellezza, come lo stesso insieme di Mandelbrot qui raffigurato.

In natura sono frattali le coste, le stratificazioni dolomitiche, le nuvole, gli alberi, i bronchi, le arterie, i neuroni, le mucose intestinali, le trabecole ossee, le macromolecole ramificate del connettivo, il glicogeno, il DNA (quest’ultimo non ovviamente nella forma, ma in alcuni aspetti ripetitivi della sequenza), ecc.

La struttura a frattale del diagramma di biforcazione e di qualsiasi frattale è sempre più evidente quanto maggiori sono le iterazioni. L'aumento del numero di iterazioni corrisponde al "ripercorrere" lo spazio dell'attrattore molteplici volte: ecco perché si nota un sempre maggior numero di particolari, sotto forma di bande chiare/scure (caos/ordine) sempre più finemente divise, praticamente all'infinito col crescere del numero delle iterazioni [Bellavite, 1998]. In figura 24 si nota lo stesso fenomeno nell'insieme di Mandelbrot. Con più iterazioni il confine interno dell'immagine risulta molto più frastagliato e ricco di particolari.

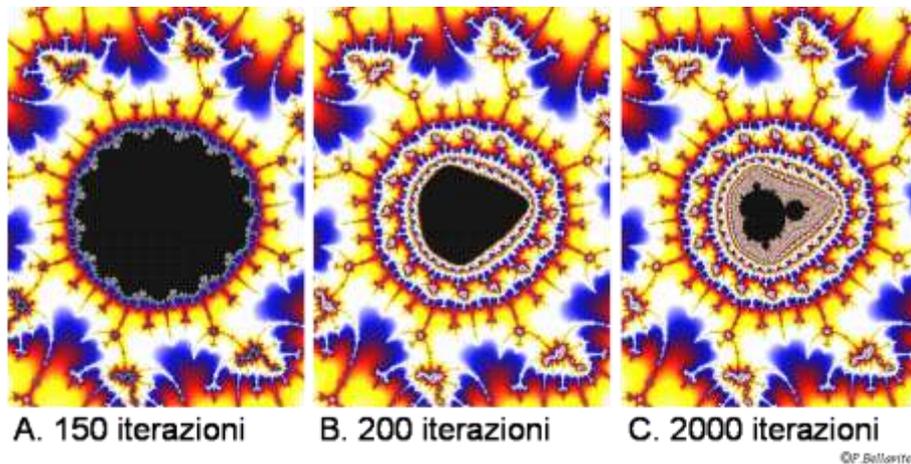


Figura 24. Un particolare dell'insieme di Mandelbrot, ingrandito 2×10^8 volte, eseguito utilizzando lo stesso algoritmo con diverso numero di iterazioni.

In sintesi, la funzione iterativa di retroazione e la descrizione di forme e comportamenti al limite tra ordine e caos permettono di evidenziare i seguenti aspetti fondamentali dei sistemi dinamici:

- Un sistema omeodinamico semplice, al determinarsi di particolari condizioni, genera oscillazioni dei valori delle variabili in gioco.
- Le oscillazioni possono essere ordinate (periodiche regolari) o caotiche (caos di tipo deterministico, imprevedibilità dell'evoluzione del sistema).

- Le oscillazioni periodiche attenuano e annullano le variazioni delle condizioni iniziali, mentre le oscillazioni periodiche amplificano le diversità iniziali e le perturbazioni.
- Il passaggio da ordine a caos manifesta una forte dipendenza dai parametri di controllo della funzione: piccole modifiche in determinati momenti causano marcati cambiamenti qualitativi.
- In ogni caso la funzione iterativa descrive una traiettoria che rimane confinata in un particolare intervallo (attrattore).
- Nella fascia dei comportamenti caotici si determinano anche delle alternanze tra ordine e caos con disposizione tipicamente frattale.

Ci siamo soffermati sulle geometrie frattali perché rappresentano dei modelli concettuali importanti per comprendere la “logica” sottostante a svariate osservazioni che interessano la medicina. Lo sviluppo dell’organismo comprende sia l’ordine che la variabilità, sia la ripetizione di forme (es. stesse cellule, stesso spessore e volume di organi, simmetrie), sia differenziazione, ramificazione, aggregazione per diffusione, onde, discontinuità tra un tessuto e l’altro. Come si è detto, frattali compaiono in molte forme e comportamenti, su diverse scale spazio-temporali. Ciò è dovuto, in ultima analisi, al fatto che la stessa (o quasi la stessa) informazione (DNA nucleare, DNA mitocondriale, costituenti glicoproteici ecc.) è presente in ogni cellula, ma si esprime diversamente secondo il contesto. Le recenti acquisizioni sulla clonazione di cellule somatiche dimostrano che la differenziazione può anche regredire e da una linea cellulare se ne può poi sviluppare una diversa.

Ma c’è di più: in qualche parte del corpo è “rappresentata” un’altra parte, nel contesto di una mappa dell’intero organismo, e la mappa stessa è in comunicazione con la parte rappresentata. Non si tratta solo di mappe di forme anatomiche, ma anche di aree olfattive, frequenze uditive, immagini del mondo esterno, nel sistema immunitario abbiamo persino rappresentate come “immagini interne” le sostanze antigeniche. Ciò è evidente nella anatomia e fisiologia di varie aree del sistema nervoso, ma secondo la tradizione medica orientale vi sarebbero molte zone del corpo (lingua, piede, orecchio) in cui è rappresentata, sulla superficie cutanea, l’immagine dell’intero organismo. La natura frattale dello sviluppo anatomico-fisiologico rende

plausibile questa osservazione, anche se, in quest'ultimo caso, non è ancora chiaro quale meccanismo biochimico o biofisico possa costituire il “collegamento” tra il punto cutaneo e l'organo corrispondente. Infine, è possibile formulare una ipotesi (per ora alquanto speculativa) che le cosiddette “diluizioni/dinamizzazioni” seriali, tipiche della farmacopea omeopatica possano essere assimilate ad un procedimento iterativo, in cui vi potrebbe essere una progressiva strutturazione del solvente in forme frattali (“clusters”, “clatrati” o “domini di superradianza” caratterizzati da complesse frequenze di oscillazione e risonanza) [Kratky 2004]. Abbiamo già avuto occasione di segnalare come questa ipotesi è l'unica che finora possa rendere in qualche modo comprensibile l'osservazione, spesso riportata nella letteratura omeopatica (ma non ancora dimostrata inconfutabilmente con metodi scientifici) che quanto più un medicinale è diluito e sottoposto a una procedura di succussione, tanto più sarebbe attivo, se sussiste la “similitudine” col quadro sintomatologico del paziente [v. ad es. Bellavite e Signorini 2002; Bellavite 2003].

L'indeterminazione

Uno degli scopi della scienza è descrivere le leggi che regolano la natura. In questo senso si riducono i margini di incertezza, si riducono gli errori interpretativi dei fenomeni, senza mai però raggiungere la certezza assoluta di “come stanno veramente le cose”. Prova ne è il fatto che le teorie scientifiche sono in perenne rielaborazione e talvolta si riscontrano delle drammatiche rotture di continuità, nel senso che le precedenti certezze sono drasticamente revisionate. In questo periodo storico stiamo assistendo alla crisi delle “certezze” scientifiche, crisi che è partita dalla fisica e si sta trasferendo alle scienze biologiche e mediche. Protagonisti di tale revisione sono la fisica quantistica e la teoria del caos (o della complessità più in generale). Avere presenti queste nuove acquisizioni aiuta anche il medico e ogni operatore sanitario a “destreggiarsi” nella incertezza che fa parte della sua attività quotidiana di fronte al fenomeno malattia.

In questa sezione mettiamo a fuoco con maggiore precisione in cosa consiste l'impossibilità di conoscere *esattamente* un fenomeno fisico o biologico e quindi di prevederne esattamente l'evoluzione, in

altre parole in cosa consiste l'*indeterminazione*.⁸ Questo problema è strettamente legato alla questione delle cause e dei meccanismi di malattia perché evidenzia la difficoltà – presente spesso, anche se non sempre - di stabilire precisi rapporti di causa-effetto, cioè di determinare le cause in modo univoco. Ed è abbastanza ovvio che in tali condizioni diventa problematico identificare i rimedi corretti ed adeguati per l'oggetto del trattamento che si vuole eventualmente effettuare. Ma è altrettanto ovvio che se non si tiene presente, almeno sullo “sfondo”, l'esistenza di questo limite alle nostre conoscenze, si rischia di ritenere “esatto” ciò che invece non lo è e di intervenire in modo inappropriato. Forse da questa primordiale coscienza dei limiti della conoscenza umana derivano il detto socratico “*so di non sapere*” e quello ippocratico “*primum non nocere*” (per prima cosa fare attenzione a non causare più danno di quello attualmente presente).

Esiste un primo livello di indeterminazione, lo possiamo riscontrare nella stessa meccanica classica. È noto che la meccanica classica (da Newton a Laplace, ad Einstein) prevede che si possa determinare in modo esatto la posizione e la velocità di un oggetto o di una particella dotati di massa qualora si conoscano la posizione e velocità in un certo istante iniziale e si conoscano le leggi della forza agente su quell'oggetto. Ma quando, anziché considerare il moto di una singola entità dotata di massa, si considera un insieme di molte entità interagenti (es. un gas o un liquido), non si è praticamente in grado di seguire il moto di un solo oggetto individualmente considerato. Ciò che si può fare è un affronto del problema in termini statistici, cioè uno studio del comportamento medio delle particelle del gas o del liquido (sempre che quest'ultimo sia omogeneo, privo di turbolenze). Si parla in questo caso di *indeterminismo statistico*.

Un secondo livello di indeterminazione è quello dovuto al fatto che gli oggetti microscopici (ad esempio un elettrone) non possono essere conosciuti esattamente nella loro posizione e nella loro quantità di moto, che per gli oggetti microscopici è ondulatorio (principio di indeterminazione di Heisenberg). Teoricamente, la quantità di moto di una particella è legata alla lunghezza d'onda che lo descrive, ma un'onda non ha mai una posizione ben definita, ripetendosi periodicamente nello spazio e nel tempo e se vogliamo determinarla

⁸ Per questa sezione abbiamo attinto ampiamente alla trattazione di A. Strumia [Strumia 1992].

dobbiamo usare un'altra onda che si sovrappone alla prima. Ma dalla sovrapposizione di diverse onde non sappiamo più quale è il moto della nostra particella. L'effetto dei tentativi di determinare posizione e quantità di moto si può predire solamente con una certa probabilità: per una certa quantità di moto compresa tra valori assegnati, si può dire solo se c'è una probabilità di trovare un elettrone in una certa regione dello spazio.

Il principio di indeterminazione *quantistico* non dipende dall'incompletezza delle nostre conoscenze teoriche o dall'imprecisione degli strumenti di misura, è una legge fondamentale della natura, secondo la quale non è possibile trovare una spiegazione deterministica delle cause dei processi che governano la meccanica delle particelle microscopiche (da cui, comunque, dipendono molti processi molecolari e quindi cellulari e organici).⁹

Una terza situazione in cui si presentano delle indeterminazioni fu notata da Poincaré nel 1890 ma la sua importanza fu sottovalutata sino agli ultimi decenni del XX secolo finché fu ripresa dagli studiosi dei sistemi dinamici e del caos. Questo tipo di indeterminazione deriva dal fatto che la maggior parte delle equazioni che descrivono i sistemi fisici sono equazioni *non lineari*, cioè equazioni tali che la somma di due soluzioni non costituisce una nuova soluzione, ma fornisce risultati instabili. Ciò significa che la soluzione non è mai precisa perché una piccolissima differenza nei valori iniziali comporta, dopo un certo tempo (o ripetizione del procedimento) una deviazione crescente dalla traiettoria prevista. Poiché non possiamo conoscere le condizioni iniziali con precisione infinita (infatti non è possibile né sperimentalmente né teoricamente conoscere con precisione infinita - cioè con infinite cifre decimali - i numeri che costituiscono le condizioni iniziali del moto o della massa di un sistema) ci troviamo nelle condizioni di non poter fare delle previsioni attendibili. L'indeterminazione qui è legata alla limitazione intrinseca dello strumento matematico quale è la equazione che descrive un fenomeno

⁹ Va precisato che non tutti i fisici sono in accordo con questa interpretazione della fisica quantistica (che è quella comunque prevalente, della cosiddetta "scuola di Copenhagen"): Einstein, ad esempio era convinto che la meccanica quantistica rappresenta una descrizione incompleta della natura, cioè che non tiene conto di tutti gli elementi necessari per una descrizione dei fenomeni microscopici.

o una funzione, all'impossibilità di introdurre nel calcolo un numero infinitamente preciso (con *tutte* le cifre).¹⁰

Tutte queste considerazioni sono interessanti anche per il tema principale della nostra trattazione, vale a dire la possibilità di comprendere la dinamica dei sistemi biologici, le loro modifiche nello spazio (crescita) e nel tempo (evoluzione). L'evoluzione di un certo sistema dinamico, inteso in senso lato come aumento di organizzazione, può essere visto in due modi diversi. Il primo consiste nell'accumulo progressivo e continuo di piccoli cambiamenti nel tempo: ad esempio, Darwin sottolinea l'importanza dell'accumulo di piccole modifiche genetiche selezionate nella specie sotto la pressione ambientale; analogamente, il singolo organismo cresce progressivamente per accumulo di materia e per complessificazione delle strutture. Questo tipo di processo evolutivo è soggetto alle mutazioni, che sono eventi casuali, ma per il resto è molto prevedibile e riproducibile, perché segue leggi deterministiche e meccanicistiche, come sono tipicamente quelle della trasmissione dei caratteri ereditari (Mendeliani).

Il secondo modo di evoluzione è di tipo "discontinuo", cioè consiste in una radicale trasformazione del sistema o dell'organismo, in una discontinuità "rivoluzionaria", detta biforcazione. Questo comportamento è molto imprevedibile non in quanto dipende da mutazioni casuali, bensì è intrinsecamente legato alle leggi di evoluzione.

La biforcazione avviene quando il sistema non può svilupparsi ulteriormente perché si è esaurito il potenziale di energia e di informazioni necessario al suo sviluppo in determinate condizioni. Di solito, il momento della biforcazione è preceduto da un aumento delle oscillazioni delle variabili del sistema, che si trova successivamente in diversi stati, "cercando" di adattarsi senza riuscirvi alla nuova situazione [Kompanichenko, 2004]. In altre parole, avvengono due fasi (vedi figura 25):

1. Si passa da una normale omeodinamica lineare a oscillazioni ripetute

¹⁰ Va anche precisato che in questa sede si sta trattando dell'indeterminismo di natura fisica, che va distinto dal principio di causalità metafisico: il fatto che in fisica non si possa determinare una causa precisa non significa che non vi sia alcuna causa "ontologicamente" [Strumia, 1992].

2. Ad un certo punto il sistema “sceglie” una delle tre possibili soluzioni: evoluzione, involuzione o persino auto-distruzione. Quest’ultima è dovuta al fatto che una oscillazione eccessiva può portare il sistema in un ciclo di autocatalisi, in cui le soluzioni delle funzioni che lo controllano “divergono” progressivamente dalla normale omeostasi.

Mentre nella fase lineare il sistema si comporta in modo deterministico secondo le normali leggi dell’omeodinamica (per cui, ad esempio, è in grado di assorbire le perturbazioni e le modificazioni indotte dall’esterno – ad esempio un trattamento farmacologico - sortiscono effetti prevedibili e riproducibili), nella fase della biforcazione la “scelta” è molto spesso dipendente da fattori molto piccoli e difficilmente controllabili, cioè è fortemente indeterministica. L’evoluzione della specie e del singolo organismo avviene per la maggior parte del tempo secondo un andamento progressivo e regolare, ma si presentano di tanto in tanto delle fasi di biforcazione.

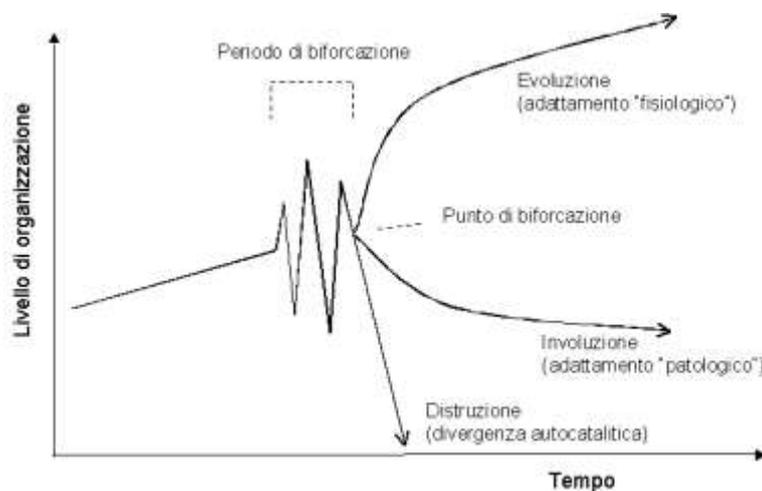


Figura 25. Schema della transizione per biforcazione di un sistema naturale

Modelli di reti dinamiche

Quanto più un sistema è ampio ed articolato, tanto più ha reso complessa la gestione delle informazioni, che può essere effettuata da molti elementi disposti in sequenze ed in reti. Tali reti (*networks*) connettono diversi elementi e gestiscono l'informazione con meccanismi di amplificazione o di feedback multipli ed incrociati.

La rete si forma perché, come abbiamo visto, l'informazione, nelle reti biologiche, è solitamente "ridondante", vale a dire lo stesso segnale può agire su molteplici bersagli ed essere prodotto da molteplici elementi del sistema. Inoltre, lo stesso elemento è controllato da diversi segnali e la sua risposta dipende dai loro sinergismi o antagonismi. La "specificità" nella comunicazione tra gli elementi di una rete non è garantita solo dall'esistenza di specifici segnali secondo la funzione o azione che la rete compie, ma anche dallo schema, o combinazione, dei vari segnali. Gli stessi segnali usati (ad esempio particolari citochine, o neurotrasmettitori) possono causare diversi effetti, innescare diverse risposte, anche opposte in taluni casi, secondo il "contesto" in cui agiscono, in altre parole secondo la dinamica della rete stessa.

L'esempio più evidente di rete nel nostro organismo è il sistema nervoso, ma l'idea di insieme, intreccio, rete (web o network nella terminologia anglosassone) caratterizza ogni sistema biologico (es.: rete immunitaria degli idiotipi, rete delle citochine, sistema endocrino, sistemi intracellulari di trasduzione del segnale, controllo dell'espressione genica, ecc.) e sociale (economia, sistemi di comunicazione, ecc.):

- Società: rete di gruppi e di persone (es.: inter-net)
- Corpo: rete di organi
- Tessuto: rete di fibre, vasi, cellule e sostanza fondamentale
- Cellula: rete di molecole
- Molecola: rete di atomi
- Nucleo atomico: rete di quarks
- Modelli matematici: reti booleane e var. continue

Fritjof Capra scrive: "Lo schema della vita, potremmo dire, è uno schema a rete capace di auto-organizzazione. Questa è una definizione

semplice, eppure si basa su scoperte recenti che sono all'avanguardia della scienza" [Capra 1996]

Nota sull'uso dell'analogia

Quanto più ci si addentra nella analisi di sistemi complessi, tanto più è utile ricorrere a modelli concettuali ed analogie. In questa sede è opportuna una precisazione sull'uso dell'analogia in medicina.

Per analogia si intende quella somiglianza tra due distinti sistemi (o fenomeni, o oggetti, o teorie, o tra un fenomeno e una teoria), somiglianza che può servire a comprendere meglio l'uno sulla base delle conoscenze già raggiunte sull'altro. Nell'ambito della scienza galileiana non compare mai "ufficialmente" la parola analogia, in quanto il linguaggio matematico del quale tali scienze si servono non prevede la definizione e l'uso di tale nozione in senso tecnico [Strumia 1992]. Eppure, se ne fa una applicazione "di fatto", costruendo analogie sia di tipo materiale (es. le teorie atomistiche della materia o la teoria cinetica dei gas, che ricorrono a modelli di sfere, traiettorie e orbite familiari nel mondo macroscopico), sia di tipo formale (equazioni matematiche usate per descrivere un sistema che vengono usate almeno in prima approssimazione per descrivere un sistema simile).

In medicina si fa un uso frequentissimo dell'analogia, ma per lo più in modo inconscio, non formalizzato. Il medico, di fronte ad un oggetto-fenomeno così complesso come il malato che ha di fronte, è costretto a ricorrere ai rapporti di "somiglianza" tra esso e un suo schema mentale più semplice (la "malattia-tipo") o una precedente esperienza con cui paragona il caso presente. Se sussiste tale somiglianza, si fa la "diagnosi" e si procede alla terapia anche se non c'è la certezza assoluta della identità, anzi anche se c'è la certezza che nessun caso clinico è identico ad un altro. Talvolta si è persino costretti a procedere alla terapia anche senza la diagnosi. La necessità dell'uso dell'analogia è quindi prevalentemente di tipo "euristico": la somiglianza sta alla base della possibilità di costruire modelli per la descrizione di certo dati dell'esperienza. Ovviamente, questa procedura può rivelarsi talvolta impropria e fuorviante, soprattutto se si scambia la analogia come strumento euristico con una certezza di evidenze, di diagnosi o di soluzioni terapeutiche.

Tramite l'uso della analogia è quindi possibile costruire modelli più avanzati rispetto a quelli attuali e fare previsioni su sistemi ignoti a

partire da sistemi noti (di solito chimico-fisici, o matematici) che fungono da “archetipo”, cioè da riferimento. Scrivono Nicolis e Prigogine: “I sistemi fisico-chimici che danno origine a fenomeni di transizione, all'ordine a lungo raggio, ed alla rottura della simmetria lontano dall'equilibrio possono servire come un archetipo per capire altri tipi di sistemi che mostrano un comportamento complesso, per i quali le leggi di evoluzione delle variabili coinvolte non sono note ad alcun livello confrontabile di dettaglio. (...). Come naturale risultato di questo processo, dovrebbero emergere suggerimenti concreti su come dominare la complessità” [Nicolis e Prigogine, 1991].

Si è visto in precedenza che la geometria dei frattali pare essere la più adeguata a descrivere forme e proprietà di molti sistemi naturali. L'esistenza dell'autosomiglianza al variare di scala, tipica proprietà dei frattali, giustifica in un certo senso il procedere analogico: nella parte si trova un'immagine o un comportamento che ricorda il tutto cui la parte appunto “appartiene”. La parte quindi è significativa, contiene informazioni e proprietà che consentono raffronti analogici col sistema intero e con altre sue parti. In sintesi, l'analogia mette in luce quell’“ordine nascosto” nei sistemi complessi, che è rappresentato dalla invarianza di scala e quindi dalla presenza di elementi di somiglianza tra sistemi apparentemente molto diversi.

Nelle sezioni seguenti presenteremo alcuni modelli che, tenendo conto di quanto abbiamo detto a proposito della utilità e dei limiti dell’analogia, aiutano a visualizzare il funzionamento delle reti ed alcune regole tipiche del loro comportamento.

Modello di reti booleane

Il mantenimento dello stato di salute dell’organismo (detto in altri termini, la “forza vitale”) dipende dall’integrità strutturale delle singole componenti a tutti i livelli (dalla molecola all’ambiente) e dalla validità funzionale delle comunicazioni tra i diversi livelli e tra le diverse componenti (quella che sopra è stata definita auto-organizzazione dei sistemi complessi). La capacità di auto-organizzazione, quindi anche di apprendimento, di evoluzione e di adattamento, si basa sull’esistenza di un enorme numero di stati possibili (configurazioni), a loro volta dipendenti dal numero, tipo (e difetti) di interconnessioni tra i costituenti del sistema. I circuiti di retroazione (“feedback loops”), essendo essi sia di tipo positivo

(amplificazione) sia negativo (controllo), sono i “mattoni” costituenti l’ordine emergente nella forma di reti dinamiche.

Per cercare di costruire modelli di tali complessi sistemi, è stato proposto il metodo delle reti booleane (dal matematico G. Boole). Le reti booleane (figura 25) sono dei sistemi in cui i nodi sono costituiti da variabili binarie, ciascuna con due possibili stati di attività (ON e OFF), accoppiate vicendevolmente in modo che l’attività di ciascun nodo è determinata dalla precedente o concomitante attività di altri nodi, secondo particolari regole logiche (AND, OR, XOR, NOT), dette regole booleane.

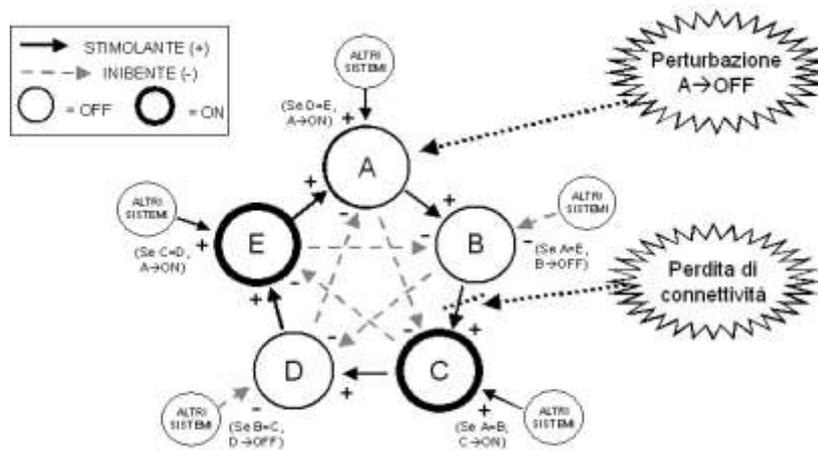


Figura 25. Esempio schematico di rete booleana fatta da cinque nodi/sistemi. Dettagli del modello in: Bellavite 1998; Bellavite et al. 1998.

Il modello, semplificando, prevede l’esistenza di due stati possibili per ogni nodo (ON e OFF): è perciò un’idealizzazione del fenomeno per cui ciascun sistema omeodinamico o processo biologico, per quanto funzionante in un ampio intervallo di attività (nel modello “ON” di solito si danno vari stati di attività a seconda del crescere della concentrazione di un attivatore) può essere al limite rappresentato come acceso/spento, attivo/inattivo, espresso/represso, accelerato/rallentato.

Va precisato che la scelta di utilizzare un modello a cinque nodi e due connessioni per ciascun nodo è puramente arbitraria e basata su

considerazioni estetiche e storiche. Tale schema ci consente comunque di descrivere e simulare le principali proprietà dinamiche di qualsiasi rete, indipendentemente dal numero di nodi e tipo di connessioni.

Nella storia del pensiero medico troviamo espresso lo stesso concetto di rete, di schema di diversi nodi che si influenzano reciprocamente, dall'antica medicina cinese con la famosa legge dei cinque elementi o dei cinque movimenti. Essa regola i rapporti tra legno (Mu), fuoco (Huo), terra (Tu), metallo (Jin) ed acqua (Shui) e fra gli organi corrispondenti nel corpo umano (fegato, cuore, milza/pancreas, polmone e rene rispettivamente). Anche l'Ayurveda considera cinque elementi fondamentali o *pancha* (cinque) *mahabhuta* (elementi di base) che, combinandosi in diverse proporzioni strutturano le diverse realtà materiali: spazio (*akasha*), aria (*vayu*), fuoco (*tejas*), acqua (*jala*), terra (*prithivi*).

Si può aggiungere a titolo di curiosità matematica che il pentagono ha affascinato i matematici, dalla Scuola pitagorica a Leonardo da Vinci, per l'armonia delle proporzioni: infatti il rapporto tra la diagonale e il lato è uguale al rapporto della sezione aurea,¹¹ che a sua volta corrisponde al numero di Feigenbaum.¹² Quindi, la rappresentazione del sistema come questo intreccio di cinque nodi, pur indubbiamente arbitraria (gli elementi e le connessioni potrebbero essere di qualsivoglia numero e tipo), ha in questo lavoro un significato di modello simbolico, scelto come tale per ragioni storiche ed estetiche.

In ciascuna rete vengono prefissate delle "regole" interne nei rapporti tra i nodi (stimolazione o inibizione, che entrano in funzione allorché il nodo è "ON", mentre non agiscono se il nodo è "OFF") che determinano i possibili cambiamenti consentiti nel tempo (o nelle successive iterazioni). In questo caso, poiché esistono dei momenti di "incertezza" (là dove un nodo venisse stimolato da un input e inibito

¹¹ La sezione aurea definisce il rapporto tra un segmento A-B che contiene il punto intermedio C e il suo sotto-segmento A-C tale per cui $A-B:A-C=A-C:C-B$. Questo valore è una costante uguale a 1,6180339887... Nel pentagono, lo stesso rapporto è tra la diagonale interna che congiunge due angoli e il lato (diagonale:lato = diagonale+lato:diagonale).

¹² Considerando la serie di numeri primi in cui il seguente è uguale alla somma dei due precedenti (1,1,2,3,5,8,13,21,34,55...), il rapporto tra l'ultimo numero ed il penultimo tende al valore di 1,6180339887...

da un altro qualora entrambi i nodi a monte fossero “ON”), l’incertezza viene chiarita da una ulteriore regola che stabilisce che un nodo esterno stimola o inibisce il nodo stesso. Ciò è coerente col fatto che le reti normalmente non sono mai isolate, ma connesse con altre reti.

Gli stati possibili della rete (“gradi di libertà”) sono K^n , dove K è il numero delle possibili situazioni del nodo e n il numero dei nodi. Es.: rete di 5 nodi con 2 possibilità (on/off) avrà $2^5=32$ possibili stati (parte alta della figura 26).

Per *gradi di libertà* si intende il numero di stati diversi che un sistema può assumere senza alcun condizionamento che lo obblighi a fare una scelta. Si potrebbe anche dire che i gradi di libertà sono proporzionali alle scelte casuali ed inversamente proporzionali all’ordine.

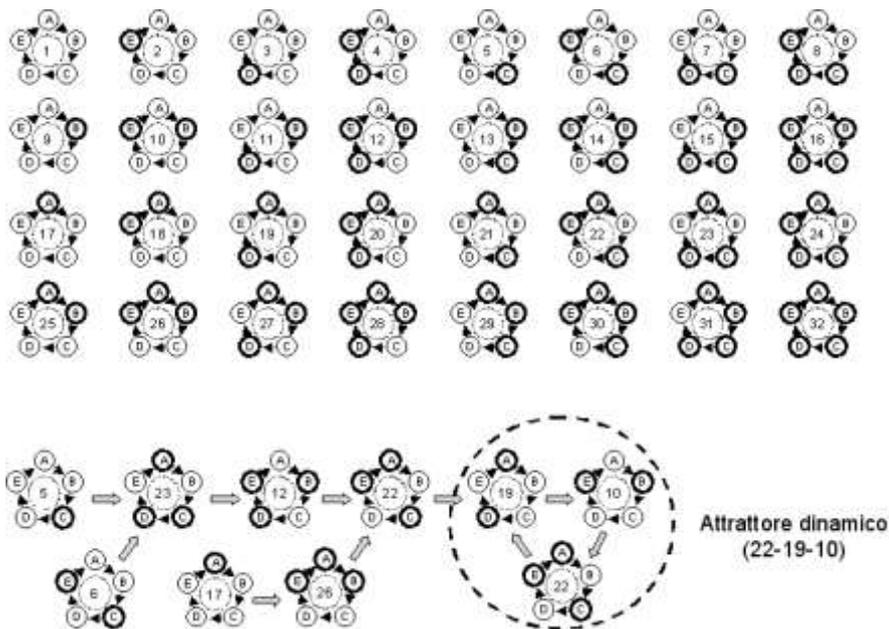


Figura 26. I 32 possibili schemi della rete booleana a cinque nodi descritta in figura 25. Nella parte inferiore è dato un esempio di cambiamenti iterativi della rete, fino alla formazione di un attrattore dinamico.

Le molecole in un cristallo ideale hanno pochi gradi di libertà (devono disporsi secondo il reticolo cristallino e geometrico), le molecole in un gas hanno un grandissimo numero di gradi di libertà (non infinito perché limitato dagli urti con altre molecole e dal recipiente).

La rete booleana si modifica nel tempo per successivi passaggi (iterazioni), in seguito al gioco di stimolazioni ed inibizioni determinato dalla comunicazioni tra gli elementi.

Il sistema quindi passa da uno schema all'altro in modo deterministico ma, alla fine (secondo lo schema di partenza), finisce in uno stato già passato, quindi il ciclo di trasformazioni riprende, utilizzando solo pochi schemi in rapida sequenza. Dalla figura 26 si vede che gli schemi sono "legati" in una catena ramificata, consequenziale, che finisce in un ciclo, in questo caso fatto dagli schemi 22-19-10.

La rete è quindi un valido esempio di dinamica iterativa: subisce un gioco di continui cambiamenti, finché essa finisce in uno schema che si ripete. Questa è una evoluzione inevitabile, che avviene sempre prima o dopo, da qualsiasi dei possibili stati da cui si parta. Lo schema ripetitivo finale si chiama quindi attrattore dinamico della rete. In effetti, i cicli percorsi dalle reti booleane sono detti attrattori dinamici e ciascuna rete, presto o dopo molti cicli di trasformazione, finisce nel suo tipico attrattore. È uno stato di stabilità dinamica, che però può essere spostato da perturbazioni dovute a influenze esterne.

La formazione di attrattori dinamici riduce i gradi di libertà ed aumenta lo stato di ordine del sistema.

A questo punto ci si potrebbe chiedere quanti attrattori sono presenti nella rete qui descritta. Per rispondere a questa domanda basta provare a seguire la sequenza degli schemi partendo da tutte le possibili 32 combinazioni.

Mediante queste prove, si è verificato che gli attrattori della rete descritta sono solo quattro e precisamente quelli rappresentati dagli schemi 22-19-10, oppure 21-27-14, oppure 18, oppure 29. Le intere dinamiche possibili della rete sono descritte nella figura successiva, che mostra il cosiddetto "spazio delle fasi" della rete stessa (figura 27). Lo spazio delle fasi (o spazio degli stati) è la rappresentazione grafica in cui ad ogni asse è associata una variabile del sistema (posizione, velocità, allontanamento dall'equilibrio, ecc.). Un punto in

questo spazio indica lo stato del sistema in un determinato istante. Ogni cambiamento di configurazione dei nodi, quindi di stato della rete, produce nello spazio delle fasi uno spostamento del punto, che descrive una certa traiettoria. Questi modelli geometrici possono essere bidimensionali, tridimensionali, o di qualsiasi dimensione a seconda del numero delle variabili considerate.

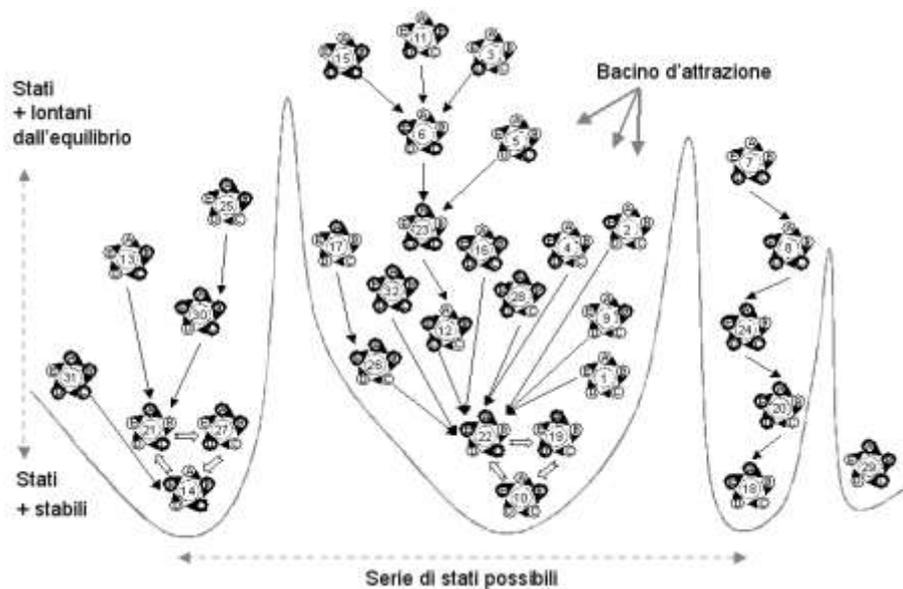


Figura 27. Esempio di cambiamenti dinamici della rete nello spazio delle fasi con definizione degli attrattori dinamici possibili.

In sintesi, il sistema qui descritto è composto da cinque nodi che possono disporsi in 32 combinazioni (schemi) di stati ON/OFF. Quando il sistema è osservato nella sua dinamica, esso mostra una forte tendenza a raggiungere quattro possibili stati d'equilibrio (attrattori) in cui sono "visitati" solo otto schemi (precisamente il 22, 19, 10, 21, 27, 14, 18 e 29), indipendentemente dal punto di partenza. Quindi, partendo da 32 gradi di libertà, le regole di comportamento cui deve attenersi e le reciproche comunicazioni tra i nodi forzano il sistema stesso entro solo otto stati di libertà (considerando gli schemi utilizzati effettivamente) o solo quattro stati di libertà (considerando gli attrattori dinamici). In altre parole, il sistema utilizza lo scambio

d'informazioni per creare un'organizzazione di schemi che si susseguono con ritmo ordinato.

Quello illustrato è, pertanto, un semplice esempio di capacità auto-organizzativa di un sistema dinamico. Ridurre i gradi di libertà significa creare l'ordine, e questa è una proprietà intrinseca del sistema descritto; un simile fenomeno è stato chiamato da Kauffman, il maggiore studioso delle reti booleane, con un termine molto significativo, *anti-chaos* [Kauffman 1991].

L'auto-organizzazione ha notevoli implicazioni anche nella teoria della evoluzione naturale, costituendone un importante complemento che corregge la pretesa di alcuni evoluzionisti di attribuire l'evoluzione naturale all'esclusiva azione del caso e della necessità (selezione) [Kauffman 1995; Zatti, 2004]. Il nuovo concetto di evoluzione evidenzia la capacità dei sistemi dinamici di generare "entropia negativa" (minor disordine). Si tratta della comparsa - a volte progressiva, altre volte discontinua - di quelle che sono dette "proprietà emergenti", in quanto "emergono" a crescenti e specifici livelli di complessità e connettività del sistema. Esse compaiono naturalmente dalle relazioni organizzatrici tra le parti e non sono possedute dalle singole parti individualmente. Infatti tali proprietà vanno perse quando un sistema è dissezionato nei suoi elementi e non possono essere previste studiando le parti del sistema isolatamente. Inutile dire che la stessa vita fa a pieno titolo parte di questa categoria.

Attrattori

Il comportamento dei sistemi complessi segue regole di non-linearità che spesso li pongono in continuo cambiamento, ma tale cambiamento, quando è fisiologico, è sempre soggetto a controllo. Secondo modelli matematici, si possono descrivere le traiettorie dei sistemi dinamici secondo il concetto di attrattore. L'attrattore è l'insieme dei punti rappresentanti lo stato di un sistema dinamico in tempi (cicli) successivi in uno spazio a varie dimensioni. In altre parole, potrebbe essere definito come la forma geometrica nello spazio delle fasi verso cui tutte le traiettorie convergono e entro cui sono mantenute nel tempo.

Esistono vari tipi di attrattori:

- l'attrattore puntiforme, in cui il sistema si situa in un solo stato e vi rimane: ad esempio, un peso lasciato cadere su una superficie dopo alcuni rimbalzi si ferma e così rimane;
- l'attrattore periodico, descrive un sistema che passa attraverso cicli o sequenze ripetitive, come un pendolo che oscilla in assenza di attriti. La periodicità può essere più o meno complessa. Per un oscillatore periodico la forma dell'attrattore nello spazio delle fasi è una curva chiusa detta ciclo-limite;
- l'attrattore strano (o caotico), rappresentato da una regione nello spazio che descrive traiettorie che variano ad ogni ciclo. Tali traiettorie occupano uno spazio non infinito, ma sono rappresentate da un insieme infinito di punti (ovvero non si ripetono mai esattamente uguali) (v. figura 28).

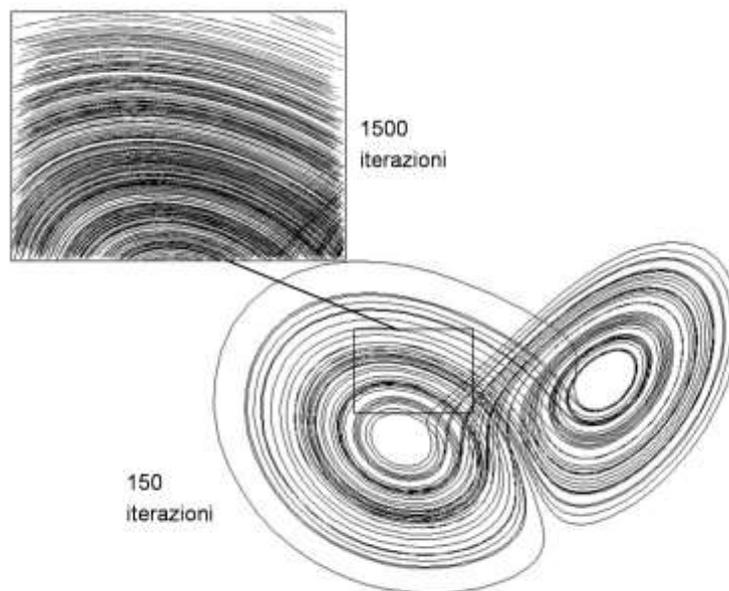


Figura 28. Attrattore di Lorenz. Per la spiegazione, vedi il testo.

La figura 28 rappresenta il famoso “attrattore di Lorenz”, dal nome di uno dei primi studiosi del caos, un meteorologo che tentò di simulare il comportamento dinamico della atmosfera. Le traiettorie

sono il risultato della serie di punti situati nello spazio tridimensionale (x,y,z) ottenuti, per il numero indicato di iterazioni, delle seguenti equazioni:

$$x(0) = y(0) = z(0) = 1$$

$$x(n+1) = x(n) + (-a*x(n)*dt) + (a*y(n)*dt)$$

$$y(n+1) = y(n) + (b*x(n)*dt) - (y(n)*dt) - z(n)*x(n)*dt$$

$$z(n+1) = z(n) + (-c*z(n)*dt) + (x(n)*y(n)*dt)$$

In questa figura, eseguita con software *Fractint*, i parametri fissati sono: a=5, b=15, c=1, dt=0.02

Si nota che la traiettoria di questo attrattore strano:

- non si ripete mai, scostandosi ad ogni orbita rispetto alla precedente
- è comunque “confinata” entro uno spazio (spazio di attrazione)
- mostra una ripetizione con struttura frattale: quanto più si ripete l’operazione, tanto più appaiono fini dettagli.

È importante a questo punto notare che le funzioni biologiche e fisiologiche reali hanno più di un attrattore, a seconda delle condizioni in cui operano. L’esistenza di più attrattori deriva sia dalla natura dinamica del sistema (evolve nel tempo, potendosi quindi modificare l’attrattore al variare dei parametri), sia dal fatto che nessun sistema fisiologico è propriamente isolato, ma risente degli influssi di informazioni e di energie provenienti da altri sistemi. Quando due sistemi non-lineari sono in qualche modo accoppiati, la modificazione dell’uno esercita un effetto perturbante anche sull’altro. Il caos, perciò, è “cumulativo”: sistemi accoppiati sono più suscettibili di andare incontro al caos rispetto a sistemi isolati; sistemi complessi in cui vi sono molteplici attrattori sono più caotici delle loro singole parti prese singolarmente.

In condizioni di normale omeostasi, se un sistema è perturbato da influenze esterne, il suo comportamento tende a tornare verso l’attrattore. Tuttavia, in prossimità dei “punti di biforcazione”, una perturbazione può “forzare” il sistema nel bacino di un altro attrattore, nel cui ambito esso poi rimane. L’esistenza di molteplici attrattori per uno stesso sistema fa sì che il passaggio da un attrattore all’altro possa essere un fenomeno discontinuo e marcato dall’irreversibilità: il suo stato reale in un certo istante dipende anche dalla “storia” precedente.

Il concetto di attrattore comincia ad avere notevoli applicazioni in fisiologia ed in farmacologia ed in particolare per quanto riguarda la

farmacodinamica [van Rossum and de Bie 1991; Dokoumetzidis et al. 2001]. Nella teoria farmacocinetica classica la situazione è semplice perché l'attrattore è un singolo punto ed informazioni adeguate possono essere ottenute misurando una singola variabile come la concentrazione del farmaco o di un suo metabolita nel sangue. Nel campo della farmacodinamica, che esamina anche gli effetti dei farmaci, la situazione è più complessa e l'attrattore può essere di tipo caotico, o strano. L'effetto indotto da un farmaco non è una singola entità, un singolo meccanismo modificato, ma un cambiamento di diverse variabili simultaneamente, ciascuna delle quali è interrelata con le altre in modo non-lineare. Ciò implica che una dose di farmaco su un sistema complesso, come ad esempio il sistema cardiovascolare o nervoso, può indurre cambiamenti imprevedibili e persino paradossali [Bond 2001].

Perturbazioni e mutazioni della rete

La dinamica di questa rete può essere messa alla prova con simulazioni. Come illustrato nella figura 29, è possibile introdurre, al momento desiderato, delle perturbazioni: ad esempio, l'inattivazione di un nodo (posto arbitrariamente dall'esterno come OFF anche se si trova in posizione ON).

Ad un certo punto si è istruito il calcolatore a "spegnere" il nodo D (istruzione: D=OFF). Si può notare che se questa perturbazione è introdotta alla rete nella configurazione n. 10, essa la "forza" nella configurazione n. 17. Ciò a tempo lungo non sortisce alcun effetto, perché la dinamica della rete fa sì che essa si muova nello stesso attrattore e ritorni alla situazione iniziale. Invece, se è introdotta al momento in cui la rete si trova nella configurazione n. 15, la stessa modifica causa un cambiamento di attrattore. Ciò dimostra che questo sistema ha dei momenti in cui la perturbazione sposta l'equilibrio ma solo momentaneamente, perché dopo alcune iterazioni il normale attrattore viene recuperato, mentre ha altri momenti di maggiore "vulnerabilità".

Un'altra interessante osservazione deriva dalla possibilità di "mutare" le regole del gioco. Ad esempio, è possibile rallentare o interrompere la comunicazione tra un nodo ed un altro. Nel caso essa sia rallentata, si avranno delle modifiche delle dinamiche della rete, che divengono più complesse (non mostrato in figura). Nel caso si

interrompa una connessione (figura 30), si ha la formazione di un nuovo attrattore, che “usa” solo in parte le configurazioni precedenti.

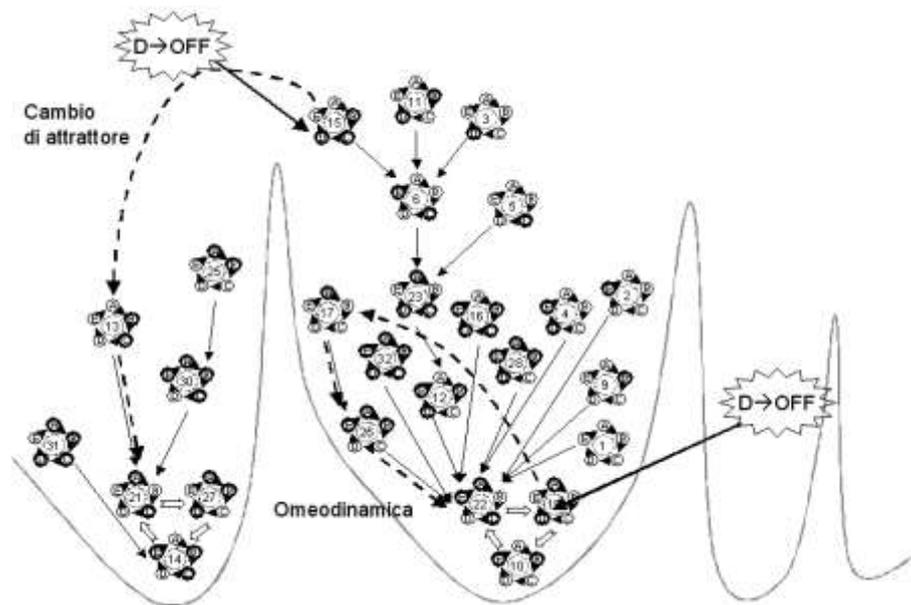


Figura 29. Perturbazioni della rete mediante la modifica di un nodo in due situazioni diverse della rete.

Reti con variabili continue

Oltre alle reti booleane, esistono molti altri modi per rappresentare le reti e simularne, con l’ausilio del calcolatore, il comportamento. Esistono anche modelli di rete a variabile continua (dove ogni nodo non varia solo come ON/OFF, ma può assumere valori discreti ed intermedi tra un massimo e un minimo) (figura 31).

Ogni nodo X (A,B,C,D,E) della rete risponde alle influenze (stimolatrici ed inibitrici) degli altri nodi, aumentando o diminuendo la sua attività proporzionalmente all’attività dei due nodi con cui è connesso. Nella rete mostrata in figura 31 l’algoritmo è $X(A,B,C,D,E)_{t+1} = kNS_t - kNI_t$ dove il valore del nodo X al tempo $t+1$ dipende in positivo dal valore che ha al tempo precedente (t) il nodo stimolatore (NS) ed in negativo dal valore del nodo inibitore (NI), moltiplicati per un parametro k , che indica quanta influenza (in

stimolazione o inibizione) ha il valore di una variabile sul nodo con cui è connessa. In tale modello si devono predeterminare il valore iniziale dei cinque nodi ed il valore k , che indica l'”intensità” del segnale.

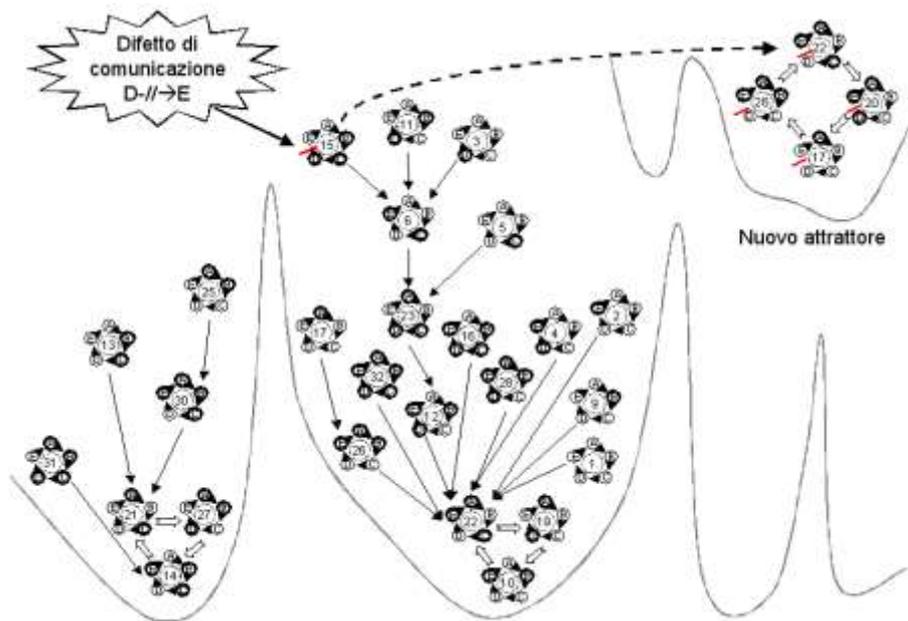


Figura 30. Mutazione della rete booleana per interruzione di una connessione, tra il nodo B e il nodo C.

Le simulazioni sono riportate nella parte destra della figura. I valori iniziali sono puramente arbitrari e determinano l'andamento quantitativo della rete, ma anche con diversi valori iniziali i risultati non cambiano dal punto di vista qualitativo (che è quello che più interessa in questo contesto di simulazioni matematiche). Nel grafico si osserva che il gioco delle attivazioni ed inibizioni incrociate produce cambiamenti oscillanti delle cinque variabili, i quali gradualmente si sincronizzano in modo perfetto e smorzano le instabilità osservate all'inizio. Da una situazione disordinata si passa ad una più ordinata ed armonica grazie al comportamento coerente di tutte le componenti della rete che si influenzano reciprocamente. Si osservano anche oscillazioni di lungo periodo.

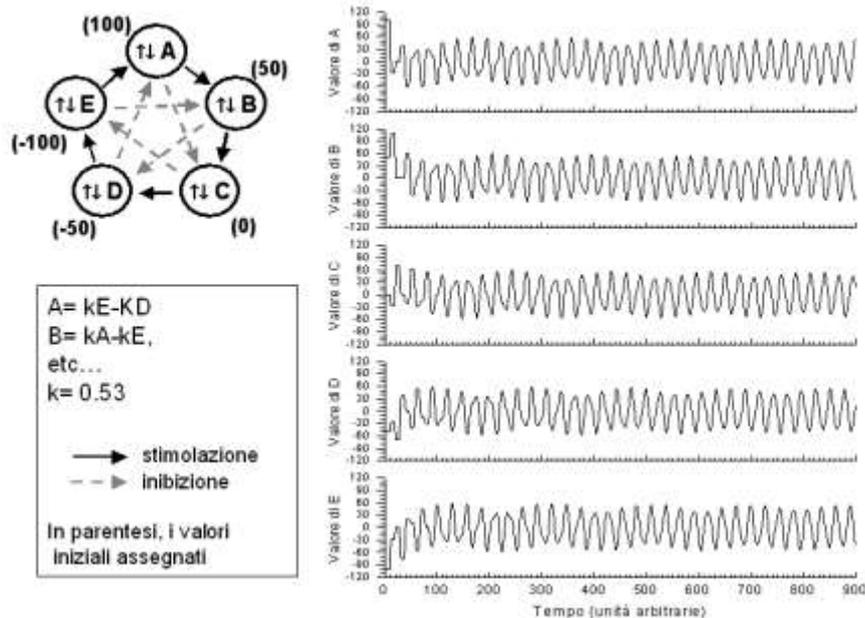


Figura 31. Rete a variabili continue e simulazione delle oscillazioni. In questa simulazione si è stabilito che il valore iniziale dei nodi sia il seguente: $A=100$, $B=50$, $C=0$, $D=-50$, $E=-100$. Il parametro k si è posto $k=0.53$, valore stabilito empiricamente con prove preliminari, in quanto esso consente alla rete di funzionare in modo sufficientemente costante nel tempo (valori più alti causano una espansione rapida delle oscillazioni, valori più bassi una riduzione fino a zero).

Nella figura 32 si illustra una rete simile alla precedente, tranne che un nodo della rete (A) è stato “condizionato” da un fattore di controllo, rappresentato dal rapporto tra un valore arbitrario di R (massimo consentito) ed il valore di A al tempo precedente. In altre parole, l’algoritmo è lo stesso, con l’unica modifica che la attività del nodo A dipende anche da (R/A_{tn}) .

La rete inizia esattamente con l’andamento visto prima, avendo la tendenza a produrre oscillazioni ritmiche con la frequenza uguale a quella vista sopra. Vi sono però alcune caratteristiche peculiari di questi tracciati: la presenza di marcate discontinuità nell’ampiezza dei picchi (di cui alcuni sono più piccoli, mentre molti presentano un’ampia escursione) e la comparsa di picchi supplementari, di

apparenti irregolarità nell'intervallo tra un picco normale e l'altro. In alcuni punti si notano molteplici piccole oscillazioni del tracciato (ad esempio attorno al tempo 400-450), in altri punti si notano marcati sdoppiamenti del picco (ad esempio attorno al tempo 700-800).

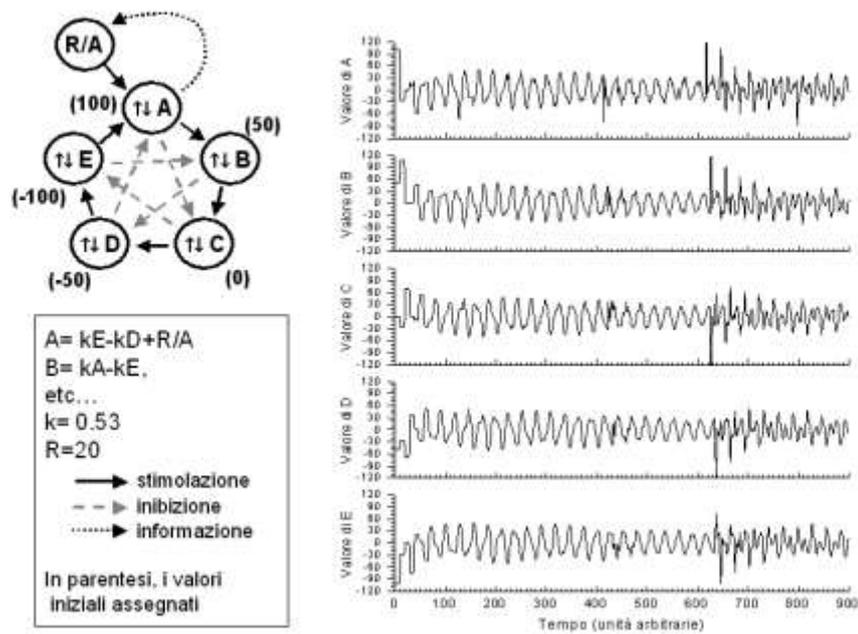


Figura 32. Andamento delle variabili della rete continua descritta in precedenza, in cui il nodo A è condizionato da (R/A_{tn}) . $R = 20$.

Esiste comunque un notevole coordinamento di tutta la rete, tale per cui le discontinuità di un nodo si comunicano rapidamente agli altri nodi. Questo comportamento è caratteristico di un sistema in cui coesistono la tendenza all'auto-organizzazione e un fattore di non-linearità, che genera il caos deterministico, che ritroviamo quindi anche nelle reti, come c'era da aspettarsi trattandosi di forme complesse di retroazione.

Reti neurali

Più recentemente, abbiamo implementato la teoria della omeodinamica con modelli di reti neurali, che consentono di inserire, almeno qualitativamente, l'importante concetto di "memoria" del

sistema e di avvicinarsi alla definizione dei concetti relativi alla patologia. Una prima versione, che qui viene estesa e dettagliata, è stata presentata in un recente lavoro [Bellavite, 2004].

Poiché il prototipo di rete fisiologica è costituito dal sistema nervoso, su tale modello si è sviluppato lo studio delle cosiddette reti neurali, che tendono a simulare alcuni comportamenti dei centri nervosi, ma anche del sistema immunitario e di tutti i sistemi biologici complessi. In questi modelli di reti viene sottolineata la proprietà che hanno tali reti di “apprendimento” e di “memoria”. Tali proprietà sono dovute al fatto che l'informazione viene codificata come schemi (“pattern”) di diversi stati dei singoli nodi e nella “forza” delle sinapsi, cioè delle relazioni informative tra i nodi.

Nella figura successiva (33) si presenta tale schema, che consente di illustrare varie proprietà della rete neurale, fatto da cinque nodi, tra loro connessi da influenze stimolatrici o inibitrici.

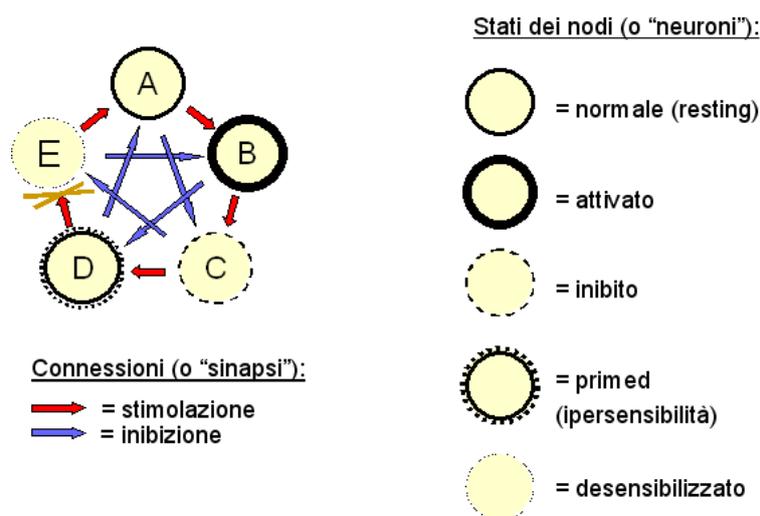


Figura 33. Schema di una rete, usata come modello concettuale per illustrare i possibili stati dei nodi e le varie connessioni. Lo schema di rete neurale è liberamente tratto da testi specialistici [vedi ad esempio Bar-Yam 1997 e Holland 2000] e rielaborato sulla base della tradizionale “legge dei cinque elementi”.

Allo stesso modo delle proprietà dinamiche di cellule e tessuti viventi, ciascun nodo (o neurone) di questa rete può essere

rappresentato in vari “stati funzionali” o “attività”, che il nodo può assumere in tempi diversi: un’attività normale o “*basale*”, detta anche di riposo (“*resting*”) (A); un’attività aumentata (quella che si ha a seguito di un impulso stimolante che prevale su quello eventualmente inibente) (B); un’attività *diminuita*, rallentata, fino al blocco completo (quando prevale l’influsso inibitore) (C); uno stato di ipersensibilità detto di “*priming*”, che rimane dopo che il nodo è entrato in azione e rappresenta quindi una specie di “impronta” della precedente attivazione (D). Infine vi è un altro stato, detto di *desensibilizzazione*, o di blocco, di mancata risposta alle regolazioni di ingresso (E). Va precisato che lo stato di “riposo” non significa di “inattività”, ma vuole rappresentare lo stato di attività fisiologica (o biochimica o metabolica) normale, in assenza di stimoli esterni al sistema stesso.

Lo stato di desensibilizzazione recettoriale o sinaptica insorge spesso a seguito di una prolungata stimolazione e coinvolge, di regola (con molte eccezioni) gli stessi recettori che sono stati super-utilizzati (ovvero si parla di desensibilizzazione omologa). D’altra parte, lo stato di *priming* insorge di solito a seguito di una blanda o fisiologica stimolazione e coinvolge sia i recettori primariamente implicati, sia molte diverse sensibilità recettoriali (ovvero si parla di *priming* sia omologo sia eterologo). Questo aspetto della regolazione biologica è di grande importanza in patologia ed in farmacologia.

Queste nozioni sul comportamento dei sistemi biologici sottoposti a diversi trattamenti sono state originalmente portate alla nostra attenzione dalle ricerche sperimentali sulla regolazione dei leucociti e dell’infiammazione sperimentale da parte di piccole dosi di agenti batterici e farmacologici [Bellavite et al. 1997b]. Tuttavia, si tratta di comportamenti ampiamente dimostrati in molti modelli sperimentali ed applicabili universalmente in biologia e farmacologia.

Per meglio intendere questi concetti in riferimento alla medicina, si può considerare la figura 34, che mostra diversi stati funzionali che si possono riscontrare in diversi soggetti e in diverse cellule.

Qualsiasi fenomeno complesso dell’organismo può essere in qualche modo compreso con questo modello concettuale. Il modello ha quindi molte implicazioni, utili per comprendere la logica dell’approccio sistemico e dinamico alla regolazione dei sistemi biologici mediante le piccole perturbazioni, una fondamentale linea di pensiero delle medicine tradizionali ma anche della moderna fisiopatologia. Chiaramente, non è possibile utilizzarlo per

dimostrazioni quantitative né previsioni del comportamento di singoli organi.

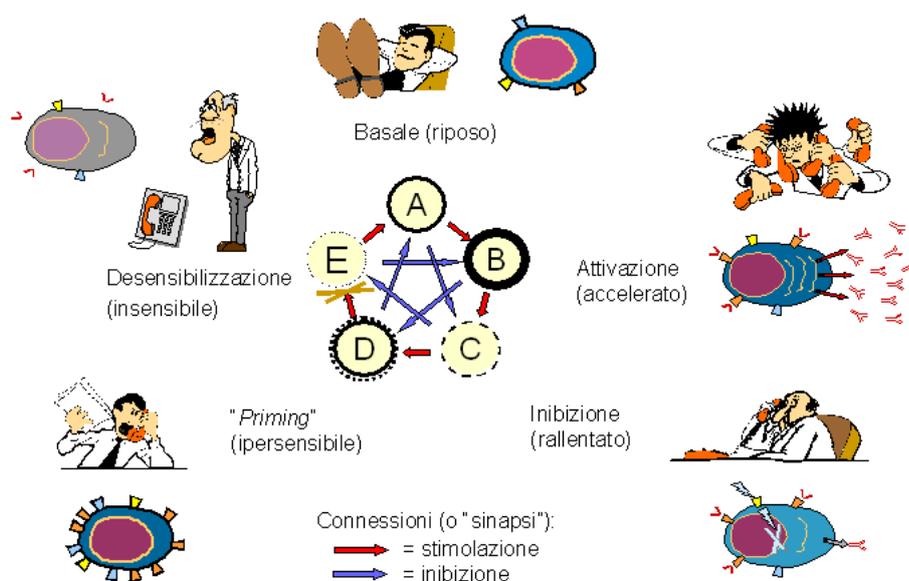


Figura 34. Schema di una rete dinamica in cui si rappresentano, ad esempio, i possibili stati di diversi individui (o dello stesso individuo in tempi diversi) nel corso dell'attività lavorativa ed i possibili stati funzionali dei linfociti B nel corso della risposta immunitaria.

D'altra parte, il modello ha i considerevoli vantaggi di potersi applicare su varie scale di complessità (dalla singola cellula al sistema-uomo e persino alle regole della società) e di valere indipendentemente dalla natura fisico-chimica del segnale informativo che si scambiano i nodi, la qual cosa è particolarmente importante quando si considera che la natura di una eventuale informazione terapeutica o regolativa, la quale può "entrare in rete" sotto forma di medicinale, ma anche di fisioterapia, di psicoterapia, di agopuntura, di onde elettromagnetiche e così via.

Apprendimento, adattamento e memoria

Nella figura successiva (35) si illustra lo schema fondamentale con cui una rete neurale può "apprendere" un'informazione. Ciò è basato,

essenzialmente, sul fatto che tali sistemi a multicomponenti intrecciate sono dinamici e “plastici”.

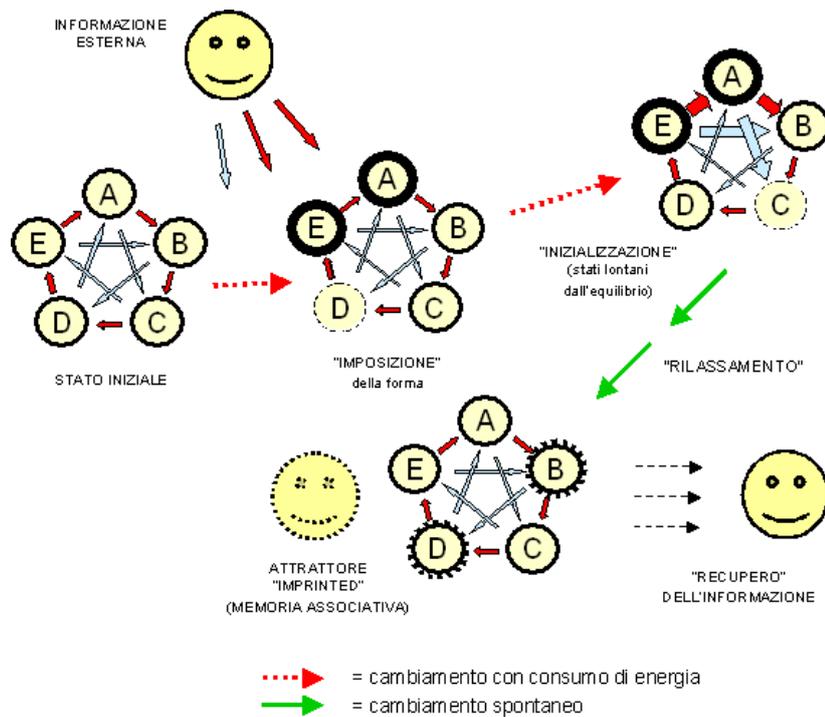


Figura 35. Tipiche modificazioni della rete e conseguente formazione della memoria associativa. Per la spiegazione, vedi il testo.

Infatti, in ogni rete biologica la configurazione dei nodi ad un tempo “n” determina il generarsi di informazioni regolative le quali modificheranno gli altri nodi connessi, in modo che al tempo “n+1” si avrà una diversa configurazione. La serie dei cambiamenti però non è infinita, bensì termina in una configurazione preferenziale, o in un ciclo limitato di configurazioni, tale per cui quella configurazione o quel ciclo (attrattore) rappresenta lo stato di minore spesa energetica del sistema nel suo complesso.

Il modello di rete neurale prevede che i vari nodi possano essere influenzati non solo da scambi interni di informazioni, ma anche da segnali provenienti dall'esterno, per i quali esistano adeguati sistemi di ricezione (es. vista, udito, olfatto, molecole di proteine per i

recettori dei linfociti, ecc.). Usando come schema ideale un'informazione grafica, si ha che la "forma" costituita dagli impulsi luminosi va ad influenzare una serie di recettori visivi che, a loro volta, sono connessi a una serie di neuroni nella rete. Tali neuroni sono modificati dagli impulsi elettrici, che "impongono" uno schema di attivazioni (es. luce chiara) o riduzioni di attività (es. zone di buio). La rete neurale si modifica coerentemente all'immagine, ma non rimane "fissata" come una lastra fotografica, bensì intraprende una serie di aggiustamenti per le reciproche influenze stimolatrici e inibitrici che scattano a partire dall'imposizione della forma esterna.

Come mostrato in figura 35, la prima mobilitazione è detta "inizializzazione", cui segue in tempi rapidissimi (più lentamente nel sistema immunitario) una serie di successive modifiche, finché la rete si "rilassa", quando trova la configurazione più stabile, costituita schematicamente da quella che più conviene perché in essa il maggior numero di neuroni si trova nello stato di riposo o "resting" (minore spesa energetica globale). Nella fase del rilassamento non tutto però si spegne completamente, ma rimane "il segno" della avvenuta esperienza di attivazione (e anche di inibizione, ma per semplicità non è qui considerata) come uno stato di *priming* (solitamente attribuito alla forza sinaptica o alla connessione) di qualche nodo. Questo stato preferenziale "imprinted" è definibile anche come un "attrattore" ed è "associato" alla specifica immagine che lo ha inizialmente generato (o a immagini simili, come vedremo). Per questo la nuova configurazione della rete, dotata di una sua stabilità energetica, è detta "memoria associativa". Se necessario, tale informazione può essere "recuperata" e utilizzata dal sistema vivente, di cui la rete fa parte, per determinati scopi. Il sistema nervoso è in grado, ad esempio, di utilizzare questa "immagine virtuale" per paragonarla ad un'immagine reale o attuale e stabilire eventuali somiglianze o differenze. Il sistema immunitario codifica la memoria nel network idiotipico e può utilizzare tale memoria per valutare la natura, più o meno pericolosa, di una nuova informazione biochimica con cui l'organismo viene a contatto.

L'informazione viene codificata in una certa struttura dell'attrattore a seguito dell'"esperienza" fatta nei precedenti cicli di stimolazione e attività indotte da inputs esterni. Qualsiasi esperienza crea nuova memoria associativa. La memoria sta nella plasticità delle connessioni ("sinapsi") e della sensibilità dei nodi ("*priming*",

desensibilizzazione). Non viene memorizzato solo il punto finale, ma anche l'esperienza, la dinamica del comportamento, cioè tutto il percorso che viene effettuato dall'inizializzazione al rilassamento all'imprinting.

La stessa informazione (detta anche memoria associativa) può essere recuperata e utilizzata nel corso di successivi cicli di attività della rete. In tal modo, le reti possono anche "correggere" i difetti di un input di informazione esterno (che potrebbe eventualmente contenere errori), generando delle informazioni corrette come output, confrontando l'input con la propria memoria associativa (figura 36).

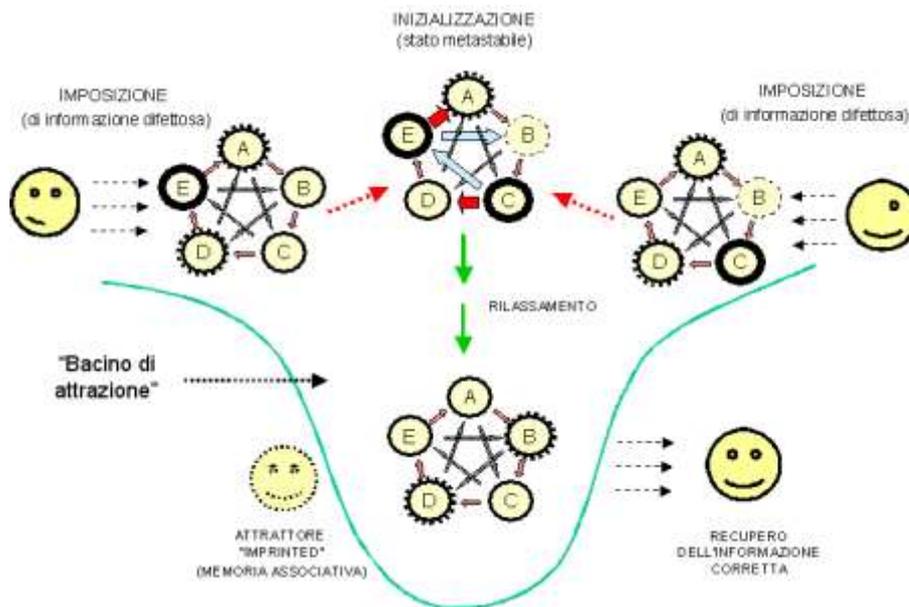


Figura 36. Recupero della memoria associativa corretta a partire da informazioni difettose o parziali.

La dinamica delle reti che si organizzano spontaneamente in attrattori fa sì che diverse configurazioni possibili finiscano sempre nello stesso punto finale. Ecco perché è possibile che, imponendo alla rete l'immagine parziale di un oggetto, immagine solo parzialmente somigliante ma non identica alla prima che ha creato la memoria associativa, si possa riconoscere l'identità generale dello stesso oggetto (in questo caso si tratta di una "faccia sorridente").

Ovviamente, in natura le reti sono molto più complesse di quella qui idealmente rappresentata. È stato calcolato da S. Kauffman che una rete che simula il patrimonio genetico (fatta da decine di migliaia di nodi) ha teoricamente milioni di diverse possibilità di espressione, ma in pratica gli attrattori si riducono a qualche centinaio (una cifra che approssimativamente corrisponde al numero di sistemi organizzati (cellule) che il patrimonio genetico è capace di generare.

Attrattori, libertà e informazione

Tornando alla rete descritta all'inizio, osserviamo che, dalla combinazione degli stati di ogni singolo nodo in diversi tempi, la rete può assumere un considerevole numero di schemi diversi ("gradi di libertà"). I gradi di libertà di una rete siffatta (cioè di possibili combinazioni degli stati dei diversi nodi) sono K^n (dove K è il numero delle possibili situazioni del nodo e n il numero dei nodi): se i nodi sono 5 e gli stati possibili sono 5, come in questo caso (basale, attivo, inattivato, primed, desensibilizzato) si avranno $5^5 = 3.125$ diversi possibili schemi della rete. Per semplicità non consideriamo il numero di connessioni (qui poste come due per ciascun nodo), che introdurrebbe ulteriori complicazioni nelle regole di funzionamento del sistema, non necessarie per il ragionamento che seguiamo in questa sede.

Nonostante il teoricamente grande numero di diverse possibilità, la dinamica dell'apprendimento sopra descritta fa sì che le varie configurazioni siano consequenziali (una segue all'altra, descrivendo delle traiettorie fino a finire in un attrattore). Perciò, gli stati preferenziali ("attrattori") di una rete sono in un numero inferiore rispetto al numero di gradi di libertà. Infatti, la maggior parte degli schemi sono solitamente rappresentati da configurazioni transitorie, energeticamente "sconvenienti", o "lontane dall'equilibrio", che "cercano" in continuo movimento il proprio attrattore.

Tale caratteristica dei sistemi complessi viene usualmente rappresentata in un grafico detto spazio delle fasi o spazio degli stati, un grafico di cui ci si serve concettualmente per descrivere le traiettorie del comportamento della rete, nel nostro caso le dinamiche della salute e poi delle malattie (figura 37).

In tale spazio si osserva un "paesaggio" fatto di diverse dimensioni, secondo le variabili che si possono considerare. Nel caso più semplice si utilizzano due dimensioni, nel nostro caso in verticale mettiamo la

spesa energetica del sistema, in orizzontale mettiamo l'evoluzione del sistema nel tempo, oppure ancora più semplicemente i diversi possibili attrattori. Se il parametro considerato è principalmente la spesa energetica (derivante, in ultima analisi ed in estrema semplificazione, da tutti i fenomeni di attivazione che via via interessano i singoli nodi), lo spazio degli stati viene appropriatamente definito come il “paesaggio dell'energia” di un sistema.

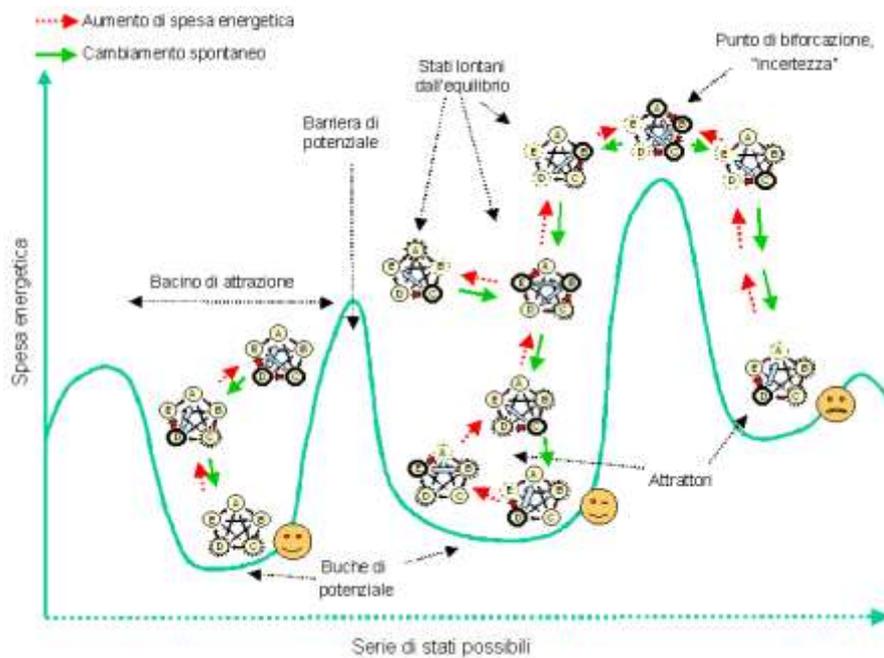


Figura 37. Esempio di uno spazio delle fasi (o “paesaggio dell'energia”) di una rete dinamica. Le configurazioni della rete in questa e successive figure non sono calcolate matematicamente ma illustrate qualitativamente, secondo una “gradazione” che considera la minore “energia libera” o di minore dispendio energetico come lo stato di migliore equilibrio reciproco dei vari nodi.

Si vede che uno stesso sistema-rete può stare in varie posizioni nel paesaggio dell'energia, secondo lo stato di attivazione dei diversi nodi. Analogamente a quanto visto nel caso delle reti booleane, in un paesaggio di energia possono esservi diversi “bacini di attrazione”, sul

fondo dei quali si definiscono delle “buche di potenziale” in cui troviamo gli attrattori dinamici della rete. Il sistema può trovarsi quindi “stabilmente” in diverse posizioni, o buche di potenziale, o minimi di energia.

Alcuni attrattori sono configurazioni stabili o semi-stabili della stessa rete, in cui i nodi sono a riposo o “*primed*”: in tale situazione il sistema considerato è “fermo” nella sua migliore situazione energetica e così rimane in assenza di stimoli esterni. Ad esempio, lo stato funzionale dello stomaco o della colecisti durante il digiuno sono situazioni di stabilità che, semplificando, rimangono tali fino a quando non si assume del cibo. Altri attrattori sono fatti da più configurazioni, che descrivono un ciclo di modificazioni consequenziali, chiuso in se stesso; anche in tal caso si ha una costanza di comportamenti della rete (attrattore), ma di tipo dinamico. Ad esempio, nel cuore si ha alternativamente sistole-diastole, nel polmone inspirazione-espiazione: tali situazioni cambiano spontaneamente, anche se la velocità dei cambiamenti è certamente influenzata da fattori esterni al sistema fisiologico considerato.

Lo stesso sistema può occupare diversi spazi e trovarsi in diversi attrattori in tempi diversi. Ad esempio, il cervello nello stato di sonno e di veglia si trova in due situazioni semi-stabili, in cui permane e si auto-organizza funzionalmente e biochimicamente per diverse ore. Il passaggio da uno stato all’altro avviene piuttosto bruscamente, per il determinarsi di condizioni (interne) di allontanamento dall’equilibrio e per stimoli esterni. Anche i bruschi passaggi dalla vita endouterina alla vita autonoma (nascita) e dall’infanzia alla giovinezza (pubertà) sono considerabili dei cambiamenti di attrattore. Tutto ciò è perfettamente fisiologico, ma si vedrà in seguito che il concetto di attrattore si applica anche in patologia (soprattutto per la cronicità).

All’interno di un bacino di attrazione la rete gode di una “libertà condizionata”. La rete può trovarsi momentaneamente in configurazioni lontane dall’equilibrio, soprattutto se vi è “spinta” da un fattore che la “inizializza” (vedi sopra), ma tende sempre alla posizione in cui la sua energia libera è minore, quindi tende a raggiungere la “buca di potenziale”. Ad esempio sia durante la veglia possiamo avere momenti di appannamento della coscienza e durante il sonno possiamo avere momenti di maggiore o minore eccitazione e mobilitazione di alcuni centri nervosi (lontananza dall’equilibrio); tuttavia, di solito l’attrattore prevale e si permane nella situazione di

omeo-dinamica raggiunta, almeno finché l'allontanamento dall'equilibrio sia così marcato da portare il sistema nel bacino di attrazione di un altro stato fisiologico.

Nel paesaggio dell'energia si possono descrivere (in questo caso idealmente, ma si possono fare anche molti esempi fisiologici) delle "barriere di potenziale" che separano nettamente gli attrattori, cioè delle situazioni in cui esiste una barriera energetica molto alta, che rende difficile il passaggio da una configurazione ad un'altra. Le configurazioni appartenenti a due bacini di attrazione, pur essendo equiprobabili sul piano energetico (o addirittura una configurazione potrebbe essere più conveniente di un'altra che sta però oltre la barriera) non sono intercambiabili perché ciò richiederebbe delle modifiche intermedie della rete troppo dispendiose o troppo complesse, almeno in condizioni fisiologiche.

Le configurazioni che si venissero a trovare (per una particolare spinta energetica o informativa) sulla "cima" di una barriera di potenziale sarebbero in una situazione di "lontananza dall'equilibrio", vale a dire di estrema indecisione sulla successiva "mossa" che le porterebbe in un attrattore piuttosto che in un altro. A quel punto, detto anche punto di biforcazione, un minimo spostamento del sistema nel paesaggio dell'energia può cambiare a lungo termine la sua posizione (cambio di attrattore). Quanto più alta è l'incertezza, tanto minore è l'energia necessaria per determinare lo spostamento da una parte o dall'altra.

Nei sistemi biologici esistono sempre posizioni di disequilibrio e sono quelle che rappresentano la maggiore sensibilità alle perturbazioni e quindi anche una maggiore suscettibilità a cambiamenti di fase (sia in senso di comparsa di patologia cronica, sia in senso di possibile ritorno alla salute se si parte da una situazione patologica). Qui l'informazione che può raggiungere il sistema dall'esterno (ovvero dagli altri sistemi nel cui contesto la rete opera) ha un ruolo chiave, assolutamente determinante, rispetto alle successive dinamiche e rispetto ad una scelta di direzione che potrebbe rappresentare uno spartiacque tra normalità e patologia. Sulla cima di una barriera di potenziale la rete gode di una "libertà incondizionata" (o quasi), ma affinché tale libertà sia giocata in modo produttivo, deve essere una "libertà informata". In questa posizione di incertezza, l'informazione teleonomicamente utile ("sana") è quella che viene dal resto dell'organismo (da altre reti al loro volta informate

dall'esperienza fatta e dalla informazione genetica dell'individuo), informazione in base alla quale la rete in oggetto può effettuare una scelta efficace piuttosto che distruttiva.

La complessità delle malattie

Il concetto di malattia è centrale in ciascun approccio medico e determina inevitabilmente i metodi diagnostici e terapeutici. Va subito precisato che la nozione di malattia non è univoca, perché si tende facilmente ad identificare la malattia con la devianza statistica rispetto ad una ipotetica “normalità”, o con il dolore che spesso vi è associato, ma entrambe le prospettive sono molto limitate e spesso errate. Proprio per la difficoltà di questa definizione – riguardante in ultima analisi il giudizio su cosa è “sano” (da rispettare e incentivare) e ciò che è “patologico” (da correggere o eliminare) - si gioca l’instabilità delle teorie mediche e, purtroppo, si determinano molti insuccessi della prassi medica. Un’attenta analisi dei fenomeni coinvolti nella malattia ci consente comunque di pervenire a conclusioni abbastanza solide su alcuni punti, che possono essere utili per impostare più razionalmente di quanto comunemente si faccia la terapia. Allo stesso tempo, la comprensione delle complesse dinamiche dei fenomeni patologici dimostra l’insufficienza dell’approccio razionalistico e riduzionistico prevalente ed apre la strada alla medicina integrata, vale a dire all’integrazione di vari approcci che prendono in considerazione la malattia secondo le sue diverse dimensioni.

La natura della malattia e le risposte della medicina

La medicina moderna soffre ancora della visione dualistica che ha le sue radici nella separazione anima-corpo (res cogitans-res extensa) operata da Cartesio. Essendosi occupata tradizionalmente delle malattie del corpo, e avendo ora a disposizione la conoscenza offerta dalle nuove scienze fisiche, la medicina non solo ha adattato i suoi quadri teorici all’interpretazione del corpo come macchina, ma si è sentita autorizzata (e quasi metodologicamente obbligata) a occuparsi unicamente del corpo (o persino della molecola), senza indulgere ad accettare riferimenti all’altra “sostanza”, e addirittura considerando come pericolose confusioni tutte le considerazioni che vanno al di là di un modo fisicalista di trattare le questioni [Agazzi 2002]. La malattia è considerata come qualcosa che colpisce una determinata parte del corpo, cioè un fatto tipicamente localizzato (da cui l’importanza dell’anatomia patologica, della diagnostica per immagini, delle analisi di laboratorio). La visione meccanicistica del

corpo umano non ha causato solo la rottura della sua integrità psicosomatica ma è progredita verso una iper-specializzazione, per cui la stessa unità del corpo è andata perduta. Oggi, la “punta di diamante” delle concezioni scientifiche della patologia postula l’esistenza di uno o più difetti funzionali o anomalie strutturali, su diverse scale di complessità, fino a giungere al livello della “molecola della vita”, il DNA. In tal senso, il disordine di strutture e funzioni viene ricondotto ultimamente ad un disordine molecolare e ciò rappresenta un ostacolo concettuale quasi insormontabile per comprendere i meccanismi di malattia nelle loro dimensioni che riguardano la sfera psicologica, umanistica, sociale e spirituale.

L’enorme aumento delle conoscenze fornite dalla diffusione delle tecniche di analisi e particolarmente della biologia molecolare non pare sufficiente a “dominare” la complessità dei problemi sottostanti a molte patologie, anche delle più correnti, dovute spesso a molteplici fattori individuali ed ambientali. Inoltre, anche per ciò che riguarda l’aspetto strettamente biologico e “materiale”, resta largamente incompresa ogni patologia che insorga, in assenza di difetti molecolari, per una anormale interazione e/o per difettosa cooperazione tra molecole di per sé normali. L’affronto di questo problema necessita di un nuovo quadro concettuale, che non è fornito dalla biologia molecolare stessa ma dalle scienze della complessità.

In linea molto generale, dai modelli che si sono presentati, discende logicamente che lo stato di migliore “salute” potrebbe essere considerato quello in cui le relazioni tra i nodi (le parti che compongono l’organismo) avvengono in modo tale per cui le modificazioni – che abbiamo visto essere inevitabili – implicano un basso livello di dissipazione di energia. Da questo punto di vista, il consumo di energia, pur non essendo ovviamente un fenomeno patologico di per sé, rappresenta un indice del fatto che le relazioni tra i nodi avvengono in maniera “conflittuale”, cioè i nodi sono “costretti” a forti cambiamenti per mantenere l’omeodinamica corretta; ad ogni cambiamento è associato un consumo di energia e un aumento della entropia del sistema. Quindi, un aumento di consumo di energia rispetto ad uno stato basale rappresenta un allontanamento da un equilibrio ideale, che può essere fisiologico entro certi limiti e poi può divenire patologico secondo i criteri che qui si cercherà di illustrare.

Già da questo apparentemente semplice dato biologico si deduce che la patologia può avere origine in un problema di energia o di informazione. In alcuni distretti del corpo il flusso di energia per molte ragioni può calare fino ad interrompersi (es. mancanza di nutrimento o di ossigeno) o aumentare pericolosamente (es. aumento di temperatura, eccesso di cibo, traumi), causando danno biologico. Per ciò che riguarda l'informazione, probabilmente il problema più delicato, abbiamo "errori" di vario genere, sia ereditari (es. mutazioni) sia acquisiti (es. tossine batteriche, virus, fino alle informazioni di tipo psicologico e persino mass-mediatico) e tutto ciò causa quei disordini strutturali o funzionali, teleonomicamente inappropriati, che chiamiamo malattie.

Una rivalutazione del concetto di "terreno"

Nell'infiammazione, nella trombosi, nell'aterosclerosi, ma anche nei disordini della proliferazione cellulare, nelle turbe endocrine, nelle patologie psichiche, ecc., spesso non si individua un difetto primario della molecola o della cellula. La piastrina, quando provoca il trombo, sta esercitando il suo "mestiere", così anche la trombina e la fibrina. L'esito del processo coagulativo e trombotico dipende da un delicato equilibrio di fattori, da un intreccio di meccanismi a feed-back, alcuni dei quali sono mostrati in figura 38. Su questo equilibrio intervengono ulteriormente molti altri fattori, come ad esempio gli ormoni della midollare del surrene e componenti che possono essere assunte con gli alimenti (lectine, lipidi) che modulano le piastrine in vario modo.

La cellula macrofagica, quando ingloba le lipoproteine ossidate, sta esercitando il suo mestiere (lo spazzino), anche se questo poi causa l'accumulo delle *foam cells* nella tonaca intima dell'arteria. Quanto detto si può riassumere in un concetto: il comportamento di un sistema fisiologico (molecolare, cellulare, o di scala più ampia) dipende sempre, per quanto riguarda il suo significato normale o patologico, dal "contesto" entro cui il sistema si trova ad operare.

Il vecchio concetto di "terreno" torna quindi alla luce secondo una ricomprensione in termini più aggiornati, così che oggi potremmo parlare di sistema neuroimmunoendocrino, ma la sostanza non cambia: ogni malattia ha una componente legata al particolare tipo di reattività endogena (determinata da condizioni genetiche e dalla storia dell'individuo) e una componente legata a fattori perturbanti contingenti esterni, di natura chimica, fisica o biologica.

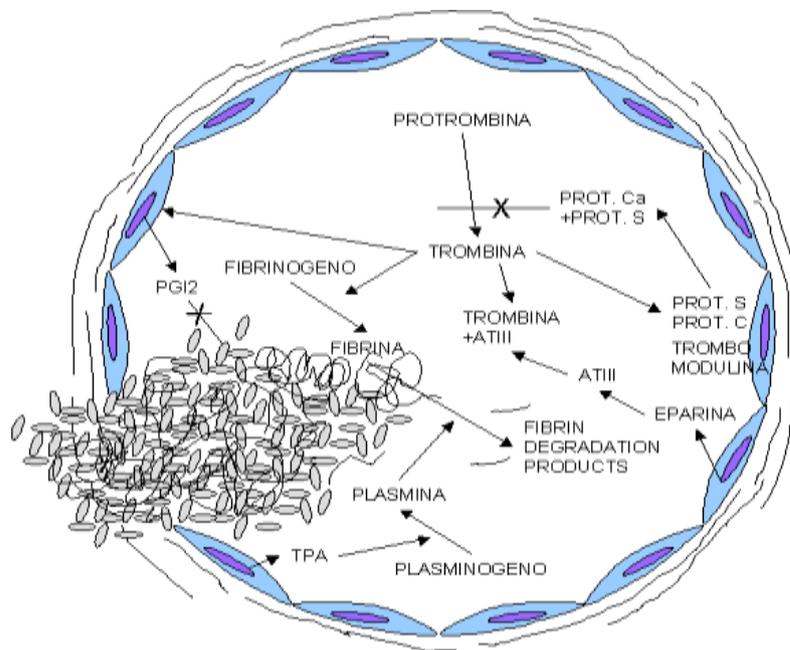


Figura 38. Controllo della formazione del tappo emostatico sul luogo di una lesione vascolare. La lesione endoteliale e il contatto con le sostanze extravascolari inducono la adesione e aggregazione piastrinica accompagnata da attivazione della cascata della coagulazione. Quattro principali meccanismi antitrombotici entrano in azione per limitare l'estensione e la durata della coagulazione e dell'aggregazione piastrinica: la prostaciclina (PGI₂), la antitrombina III (ATIII), la proteina C associata alla proteina S e il processo fibrinolitico innescato dall'attivatore tissutale del plasminogeno (TPA). La trombina gioca un ruolo chiave sia nella trasformazione di fibrinogeno in fibrina, nella attivazione di processi retroattivi antitrombotici, ciascuno dei quali dipende anche dalla integrità dell'endotelio vascolare.

Il "terreno" è sempre stato considerato di grande importanza, in tutte le tradizioni mediche. Gli agenti patogeni costituiscono solo una causa scatenante, non la causa prima delle malattie infettive. Accenniamo ad esempio alla concezione di Hahnemann, presentata nel già citato libro, l'"Organon" [Hahnemann 1842]: *"Le potenze nemiche sia psichiche che fisiche, che si chiamano agenti patogeni,*

non possiedono necessariamente la proprietà di rendere malato l'uomo. Noi per causa di loro ammaliamo soltanto quando il nostro organismo ne ha la disposizione e trovasi disarmato in modo che l'agente patogeno può intaccarlo, alterare e perturbare lo stato di salute e determinare sentimenti e funzioni anormali. Quindi gli agenti morbosi non fanno ammalare chiunque ad ogni tempo” (par. 31). Questi concetti, espressi oltre 150 anni fa, sono oggi rivalutati dalle moderne scienze della patologia e dell'immunologia.

Ogni organismo vivente dispone di sistemi omeodinamici che permettono di controbilanciare l'effetto dannoso di un agente con meccanismi interni di adattamento. Deviazioni (quantitative o qualitative) dalla normale dinamica 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 omeodinamici di controregolazione, i quali, a loro volta, conducono il sistema ad uno stato di maggiore resistenza ed alla capacità di autoguarigione.

Tutte queste proprietà possono essere riassunte nel sofisticato principio di “azione-reazione” che governa l'omeostasi: il corpo (e la cellula) non si comporta solo passivamente, ma anche attivamente; i fenomeni risultanti da interazione con stimoli patogeni esterni sono sia passivi che reattivi, il che serve per evitare il danno, ma un malfunzionamento degli stessi meccanismi può anche provocarlo o peggiorarlo.

Il sottile confine tra normalità e patologia

La tradizione medica si è sempre basata su un concetto di normalità vista come equilibrio, regolarità, periodicità, costanza dei parametri, assenza di drammatiche discontinuità, quindi di salute vista ultimamente come assenza di sintomi. La buona omeostasi, secondo l'idea tradizionale dominante, è quella per cui i sistemi fisiologici si comportano in modo da ridurre al minimo la variabilità delle funzioni fisiologiche e dei parametri ematochimici. La malattia, in questa

visione, sarebbe la perdita dell'equilibrio, o della capacità di assorbire le perturbazioni. Si è visto che questa cornice concettuale, pur non sostanzialmente errata in linea generale, non consente di inquadrare nella loro giusta luce né molti fenomeni non-lineari che fanno parte integrante della omeostasi, né precisi esempi di fenomeni sicuramente patologici che si manifestano con aumento di regolarità e semplificazione delle strutture. Siamo quindi oggi in quella situazione, tipica del procedere della scienza, per cui nuove scoperte generano nuove ipotesi interpretative (modelli) ed i nuovi modelli spingono sempre più ricercatori a rivalutare fenomeni prima considerati marginali ed a progettare nuovi esperimenti per testare il modello stesso.

Le funzioni a feed-back e le reti booleane di vario tipo sono state utilizzate ed adattate al fine di illustrare alcuni concetti elementari della teoria del caos e quindi di effettuare alcune simulazioni al calcolatore che siano quanto più possibili fedeli a fenomeni che si verificano nella omeodinamica in fisiopatologia. Ovviamente, il confronto può essere solo qualitativo e basato sull'individuazione di analogie con sistemi fisiologici e patologici. È poi chiaro che nessuna formula matematica può simulare esattamente il comportamento di un sistema vivente, fatto di molte componenti tra loro in stretta e dinamica interrelazione. Tuttavia, algoritmi matematici semplici come quelli qui utilizzati mettono certamente in luce alcune specifiche proprietà legate alla regolazione omeodinamica e, quindi, consentono di fare alcune affermazioni di carattere generale con il supporto di una dimostrazione matematica, nonché di effettuare alcune previsioni, come quella che una minima variazione delle condizioni di un sistema caotico ne può modificare il comportamento in modo sensibile ed imprevedibile (effetto farfalla). Anche prevedere l'imprevedibilità ed assegnarne i limiti può essere considerato un'operazione scientificamente seria e spesso tecnicamente utile.

Quanto finora detto mostra che le oscillazioni biologiche e fisiologiche fanno parte della "regola" matematica che governa un sistema omeodinamico per il semplice fatto che esso è organizzato a feed-back: esse sono quindi normali, anche in forma caotica, per determinati valori dei parametri di controllo di un sistema omeodinamico. Tuttavia, ogni aspetto della fisiologia ha un suo versante patologico e quindi si può logicamente chiedersi quali siano le patologie dell'omeodinamica dal punto di vista della sua caoticità.

Non è facile rispondere in modo schematico e definitivo a tale domanda, ma si potrebbe tentare una prima classificazione distinguendo due possibilità principali:

- aumento di caoticità per circoli viziosi di autoamplificazione;
- perdita di connettività e riduzione di complessità.

Se è vero che ogni sistema biologico complesso tende a regolare l'intensità e la qualità delle proprie funzioni sulla base di un certo tipo di attrattore, è anche vero che la patologia insorge quando l'attrattore stesso cambia comportamento per delle perturbazioni introdotte dall'esterno o per "mutazioni" della sua struttura, nel senso spiegato nel capitolo precedente. Da questo punto di vista, il nucleo fondamentale della malattia potrebbe essere colto là dove c'è una biforcazione nelle dinamiche di uno o più sistemi biologici, sia in aumento di caoticità sia in diminuzione.

La malattia è, nella sua essenza, un disordine della fine omeodinamica. Tale disordine produce una modificazione patologica (nel senso di dannosa) delle strutture e/o delle funzioni, con possibili alterazioni caratteristiche a livello organico, cellulare e molecolare. Tuttavia, a ben riflettere, molti aspetti di qualsivoglia malattia rivelano non un disordine, ma un "nuovo ordine", cioè una riorganizzazione dei sistemi omeodinamici secondo un nuovo ed inedito schema. Tale organizzazione è diversa dallo stato "ideale" di partenza e può anche essere spiacevole o dannosa, ma, in se stessa, rappresenta un nuovo ordine.

La difficoltà di precisare il concetto di malattia deriva dal fatto che molti fenomeni che sono considerati patologici sono biologicamente utili (anche se causano dolore), rappresentando un passaggio ad uno stato di maggiore vitalità, energia e resistenza agli agenti patogeni (= guadagno d'informazione). Ad esempio, si può citare l'infiammazione e l'immunità, processi fisiopatologici che, pur avendo un costo in termini di sintomatologia soggettiva e di possibili danni organici, in realtà sono finalizzati alla riparazione, alla difesa ed all'induzione di uno stato di maggiore resistenza. In fondo, la difficile "arte" della medicina è quella di saper distinguere nel vivente ciò che è patologico e da curare da ciò che è fisiologico e da rispettare.

Dinamiche di reazioni e di malattia (acuta)

La figura seguente (39) illustra un arbitrario paesaggio dell'energia, con le varie "possibilità" di movimento offerte dallo schema a cinque elementi già illustrato sopra, nelle sue dinamiche per ciò che concerne lo stato di salute.

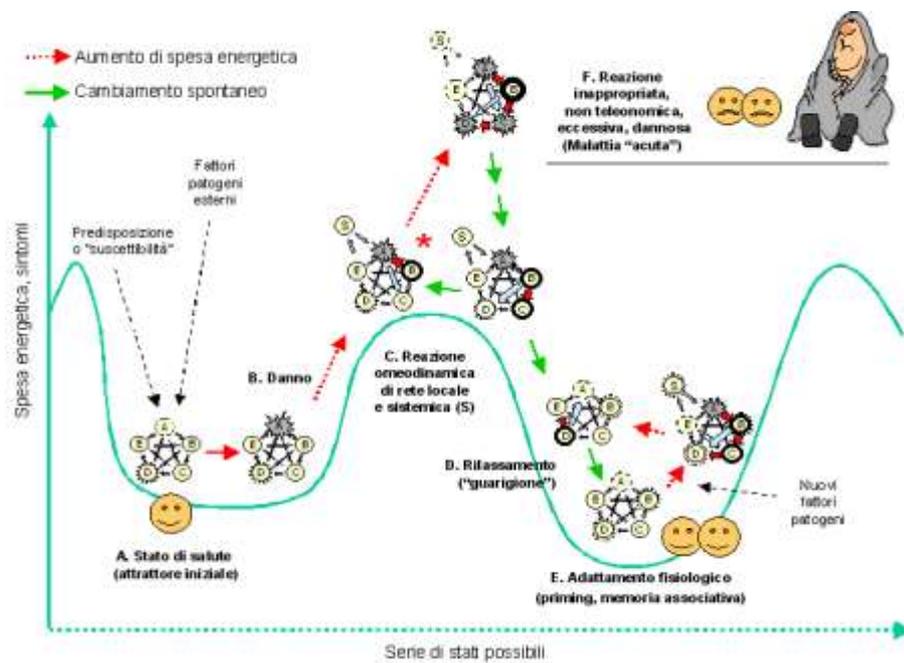


Figura 39. Meccanismi e dinamiche di reazione al danno e di malattia (fasi acute), rappresentati come traiettorie di una rete neurale nello spazio dell'energia. Per la spiegazione, vedi il testo.

Lo stato di salute iniziale è rappresentato con il simbolo della rete di cinque nodi, ciascuno dei quali rappresenta sistemi biologici tra loro in equilibrio dinamico, come molecole, cellule, tessuti, organi o reazioni biochimiche o bioelettriche (fase "A" in figura). Qui viene illustrato uno dei cinque nodi (A) come "inibito", cioè caratterizzato da un piccolo difetto genetico (predisposizione) o da una suscettibilità dovuta a precedenti danni causati da altri fattori (es.: condizionamenti parentali, stile di vita, alimentazione, ecc.). Di fatto, lo stato di salute perfetta è un'assoluta astrazione: per la stessa esistenza di numerosi

polimorfismi genetici nella popolazione, non esiste individuo reale che non sia caratterizzato da qualche diminuzione di performance in qualche gene o sistema di geni, rispetto ad un ideale posto come ottimale. È vero comunque che la stragrande maggioranza degli esseri viventi viene al mondo in una condizione che può essere definita come di salute (concetto di per sé molto complesso ma che in questa sede possiamo dare per acquisito).

Su tali predisposizioni, o suscettibilità, agisce un fattore patogeno esterno (o più di uno) e si verifica il danno biologico (fase “B”). Il “danno” si può definire una modificazione dell’integrità e/o dell’identità biologica di una parte dell’organismo, la cui funzionalità risulta – subito o col tempo - alterata in senso peggiorativo. Fattori patogeni di diversi tipi e di sufficiente intensità (chimici, fisici, microbiologici, ecc.), se riescono a superare le barriere naturali (es.: cute, mucose, melanina, lisozima, ciglia vibratili, ecc.) ed i primi sistemi di difesa (es.: fagociti dei tessuti connettivi, enzimi di detossificazione e esportazione della cellula epatica, proteine da shock termico, ecc.) provocano un danno biochimico strutturale e/o funzionale. Danno può verificarsi anche per “carenza” di fattori essenziali, indispensabili alla vita (energia metabolica, vitamine, aminoacidi essenziali, ecc.).

Di solito e schematicamente, il danno biologico è conseguenza dell’impatto di fattori patogeni esterni sulla predisposizione dell’individuo. Naturalmente, il danno è possibile anche per la presenza esclusivamente di fattori interni (genetici) o solo fattori ambientali, se tali fattori sono particolarmente forti o aggressivi. Tuttavia, possiamo considerare l’evenienza isolata di questi due estremi come una condizione di patologia relativamente rara, essendo le principali malattie il prodotto di molteplici fattori interni ed esterni.

Le modificazioni strutturali, molecolari o bioelettriche di uno o più nodi danneggiati divengono, pressoché inevitabilmente e automaticamente, delle “informazioni”, perché sia la modifica quantitativa di un prodotto della cellula o dell’organo, sia la stessa “modifica della forma” (es. di una molecola o di un tessuto), cambiano la “in-formazione” associata alle stesse strutture e/o funzioni. Questa fase potrebbe essere assimilata a quella che, nel caso delle reti neurali, viene chiamata “imposizione” dell’informazione alla rete. Messaggi di varia natura provenienti dal nodo danneggiato raggiungono i nodi che sono a contatto o connessi ad esso, i quali

reagiscono di conseguenza, attivandosi o disattivandosi secondo il tipo di connessioni (fase “C” in figura 39). Questa fase potrebbe essere assimilata a quella che, nel caso delle reti neurali, viene chiamata “inizializzazione” della rete. La reazione si diffonde secondariamente agli altri nodi, innescando una serie di passaggi consequenziali, in una zona “lontana dall’equilibrio”, dove la spesa energetica è più alta.

In questo tipo di rappresentazione la rete è connessa al suo interno ma anche con l’esterno (altre reti), qui schematicamente rappresentato mediante il nodo “S”. Si tratta di una regola generale dei sistemi biologici: essi sono fatti da reti all’interno delle quali si possono identificare altre reti più piccole su scala ridotta (logica dei “frattali”). Ciascuna rete nella fase della reazione al danno si modifica nel suo insieme ma allo stesso tempo comunica con altri nodi esterni, con altre reti; in altre parole, la mobilitazione si allarga coinvolgendo il resto dell’organismo o almeno vari suoi distretti. L’espansione del fenomeno dipende, ovviamente, dall’entità del danno iniziale, dalle connessioni esistenti, dalla relativa velocità ed efficienza dei meccanismi di difesa e riparazione. Ad esempio, una infezione locale chiama in causa, mediante le informazioni costituite da segnali molecolari (citochine) e nervosi, i “rinforzi” da parte del midollo osseo (leucocitosi), le proteine della fase acuta (fegato, coagulazione, complemento) ed anche un controllo neuroendocrino, che consiste nella attivazione di tutta la cosiddetta risposta allo stress. Se questa reazione locale e generale è efficiente, il processo patologico si autolimita, altrimenti si può espandere (es.: flemmone, setticemia, diffusione miliare, ecc.).

Seguendo le proprie dinamiche di riaggiustamento dei rapporti tra i nodi e col resto dell’organismo, la rete tende a percorrere una traiettoria nello spazio dell’energia, che la porta infine a “rilassarsi” (fase “D”) fino a raggiungere uno stato (o una dinamica ciclica) di minore spesa energetica. È la guarigione, con raggiungimento di un adattamento fisiologico (fase “E”). Di solito, i nodi che hanno partecipato alla reazione rimangono “*primed*” (ipersensibili) per un tempo più o meno lungo, cosicché lo stato della rete non si può definire identico a quello iniziale, permanendo una “memoria associativa” dell’esperienza fatta. La memoria nel modello delle reti neurali è data dall’aumento di forza sinaptica, nel sistema immunitario è data da un riarrangiamento dei geni della memoria immunitaria e delle varie popolazioni di linfociti B e T, nei tessuti connettivi da un

aumento delle cellule e delle fibre. Tale nuova memoria associativa fa sì che un eventuale secondo incontro con fattori patogeni inneschi una risposta pronta ed efficiente, con un minimo allontanamento dall'equilibrio e minor rischio di malattia. Ciò è dovuto, in ultima analisi, al fatto che ora il sistema si trova in un nuovo attrattore, più "solido" del precedente, che tollera e riassorbe maggiormente le perturbazioni. La memoria è proprietà emergente della rete nella sua globalità.

La descritta dinamica naturale di reazione al danno (o alla perturbazione) potrebbe essere definita con l'aggettivo di "fisiopatologica", nel senso che rappresenta delle modifiche fisiologiche che però sono connesse a fenomeni patologici (danno) ed a sintomi. Fin qui, comunque, la cosiddetta "forza vitale" sta operando nella massima efficienza e "intelligenza". Su tale dinamica fisiopatologica si instaurano processi francamente patologici, che chiamiamo "malattie", in questo caso dette acute.

La situazione di malattia acuta è rappresentata concettualmente nello schema in alto della figura 39 (fase "F"). Essa si presenta ovviamente quando il danno è molto grave oppure (meno ovviamente ma probabilmente più spesso) quando il danno scatena una reazione non proporzionata o distorta. Si verificano quindi ulteriori danni, causati non solo e non tanto dal fattore scatenante iniziale, quanto dalla reazione stessa, per l'innescò di "circoli viziosi". Esempi di tale evenienza potrebbero essere la formazione di un ascesso, di un trombo, un attacco acuto di allergia, lo shock (figura 40), una sindrome da distress respiratorio, il danno che segue l'ischemia (post-ischemico), un attacco ipertensivo acuto ecc.

Anche a livello cellulare, si può identificare la patologia come l'innescò di circoli viziosi che si auto-mantengono o persino si auto-amplificano, sfuggendo ai limiti dell'omeodinamica energetica e metabolica: ad esempio, quando in una cellula viene a mancare l'ossigeno o l'energia metabolica (ATP), vi è il forte rischio che, per il blocco delle pompe del calcio e del sodio-potassio, si abbia aumento di calcio e sodio interni, con depolarizzazione e aumento di attività enzimatiche, contrazione delle microfibrille, ecc. Tale paradossale aumento di attività non fa che peggiorare il problema della carenza di energia ("caos intracellulare"). Alla patologia cellulare concorrono sicuramente anche i radicali liberi dell'ossigeno che originano dalla

disfunzione dei mitocondri e da altre vie metaboliche collegate al deficit energetico.

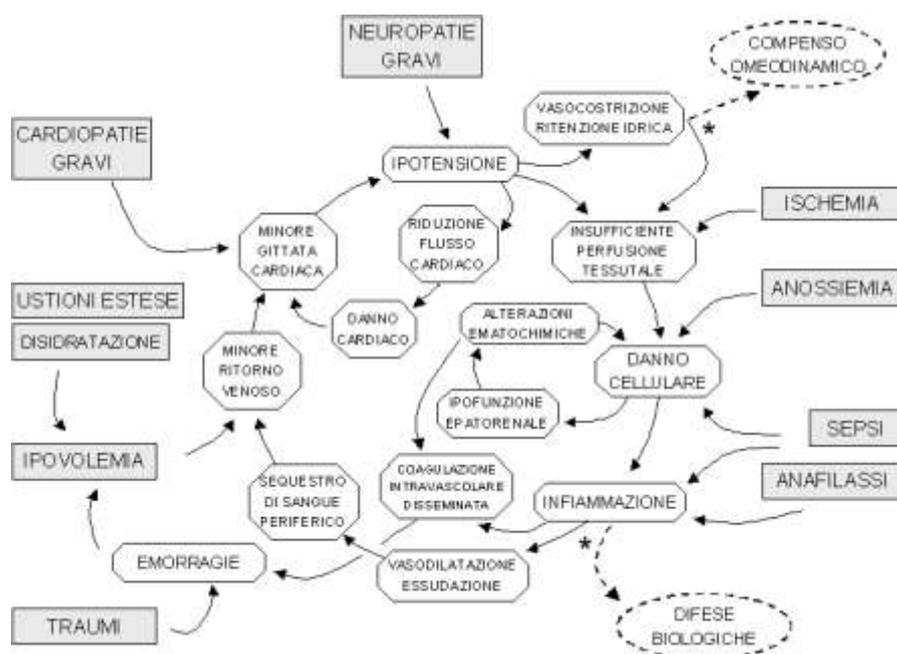


Figura 40. Circoli viziosi nello shock. A partire da svariate possibili cause di squilibrio del sistema cardiovascolare, si innescano delle modificazioni a cascata di cellule e organi, che possono portare a progressivo e rapido deterioramento dell'omeodinamica globale e locale. Gli asterischi indicano i punti di biforcazione.

Solitamente, anche questo danno, secondario alla reazione distorta, può essere riparato dall'intervento di reazioni più ampie e generali (ad esempio la maturazione di una risposta immunitaria efficace verso il microrganismo, la riparazione delle lesioni di continuità cutanee, la rigenerazione di cellule delle ghiandole esocrine ed endocrine, l'intervento, su scala cellulare, di sistemi di detossificazione e riparazione biochimici, ecc.), cosicché si può rientrare nella reazione proporzionata ed avere la guarigione (spontanea o medicalmente assistita, purché i farmaci non causino ulteriori problemi all'omeodinamica). D'altra parte, se il danno ha interessato un organismo affetto da varie predisposizioni o suscettibilità dovute a

fattori concomitanti (età, alcol, droghe, farmaci), il danno locale da reazione inappropriata può essere così grave da mettere a rischio la vita del paziente o causare invalidità permanenti (stati patologici).

Si constata che la “vera” patologia consiste in un disordine della reazione omeodinamica al danno. La malattia rivela un “errore” della dinamica dei sistemi biologici, dinamica che dovrebbe normalmente portare alla guarigione ma che, se “perturbata patologicamente” porta alla malattia. Ma a questo punto sorge la questione: in cosa consiste tale “perturbazione”? Ovvero, perché la “forza vitale” (omeodinamica) non si comporta in modo efficace e proporzionato, in altre parole nel modo migliore possibile? Cosa succede al punto critico della biforcazione (indicato dall’asterisco)? Evidentemente, la reazione “locale” (di una rete o di una parte della rete) avviene in modo non controllato dalle necessità dell’organismo nel suo insieme, in altre parole avviene in modo non teleonomicamente orientato. Vi è una dissociazione tra eventi reattivi locali e l’omeodinamica generale. Quando tale errore di “valutazione” si verifica, ciò dipende, ultimamente, da un difetto di comunicazioni e di integrazioni dell’intero organismo. Si potrebbe quindi sostenere che l’instaurarsi di una malattia “acuta” e “locale” è favorito da un disordine “sottostante” e “precedente”. Ciò richiama il concetto di “terreno” evocato da Pasteur e da Claude Bernard come fattore fondamentale anche nelle malattie infettive acute.

Il caso più emblematico di tale situazione è rappresentato dalle malattie genetiche, come quelle da immunodeficit (che sono la “base” di insufficienza cronica che favorisce l’azione patogena del microrganismo che altrimenti sarebbe impossibile) o da disturbi della coagulabilità del sangue e della fibrinolisi (che sono la base di patologie acute come le emorragie o le trombosi). Qualsiasi squilibrio, anche acquisito, delle comunicazioni omeodinamiche generali predispone all’errore interpretativo dei meccanismi che dovrebbero agire localmente a scopo reattivo e riparativo.

Dinamiche di reazioni e di malattia (cronica)

È ben noto che in molte malattie non si ha evoluzione spontanea verso al guarigione. Nella visione tradizionale e scolastica, la malattia può cronicizzare per un’ampia serie di motivi, tra cui vi può essere innanzitutto un fattore di predisposizione “forte”, cioè tale per cui è causato un danno permanente o di per sé “irreversibile”: questo è il

caso di molte malformazioni congenite e delle vere e proprie malattie ereditarie come i difetti del metabolismo, la fibrosi cistica, la distrofia muscolare, l'ipercolesterolemia familiare omozigote, la talassemia, ecc.; una variante di questa situazione si ha quando il fattore di predisposizione non è dannoso di per sé, ma causa un disordine della reazione, quindi una severa suscettibilità ai danni da fattori esterni: questo è il caso, ad esempio delle immunodeficienze ereditarie o acquisite. Le malattie a prevalente causa genetica hanno però una prevalenza percentualmente limitata rispetto alle maggiori malattie odierne.

Una seconda importante evenienza è quando un fattore patogeno esterno è incontrato ripetutamente, in quanto è presente nell'ambiente (es.: inquinamento) o assunto volontariamente (es. fumo, alcool); una variante di questa situazione si ha con un fattore patogeno che, anche se assunto solo una volta o saltuariamente è poi difficilmente eliminabile dai sistemi di difesa e riparazione (es.: micobatterio, virus, corpo estraneo). Esistono a questo proposito anche delle particolari suscettibilità di organo a danni da tossicità acuta o cronica:

- Midollo osseo: solventi, citostatici, farmaci, radiazioni
- Fegato-dotti biliari: endotossine, micotossine, tossici lipofili, alcool, farmaci
- Rene: metalli pesanti, farmaci
- Colon: metalli pesanti, micotossine, tossine alimentari
- S.N.C.: metalli pesanti, radiazioni, farmaci, glutammato, solventi, droghe, stress
- Pancreas: pesticidi, insetticidi, alcool, glutammato
- Polmone: fumo, ossido di azoto

Terza e principale categoria di malattie sono quelle multifattoriali: la visione moderna della patogenesi della maggior parte delle malattie croniche, che affliggono la popolazione nelle società occidentali, implica la presenza di diversi fattori esterni ed interni (genetici) che interagiscono causando un aumento di rischio di malattia, ma nessuno di tali fattori di per sé "spiega" totalmente la malattia.

Recentemente, un intero fascicolo della rivista "*Science*" (vol. 296, 2002) è stato dedicato alle malattie "complesse"; la copertina del fascicolo aveva il significativo titolo "*The puzzle of complex diseases*" (figura 41). Le malattie moderne, vi si spiega, dipendono da molti fattori (si citano i geni, il fumo, l'inquinamento, i virus, la dieta, persino i farmaci) e dalle loro interazioni. Nonostante l'indubbio

progresso che tale esposizione rappresenta rispetto al precedente approccio riduzionistico e meccanicistico tipico dell'editoria scientifica di alto livello, l'approccio alla "multifattorialità" come "interazione di molti fattori" non risolve, se non in modo molto rudimentale, la questione del "terreno" dove tali interazioni avvengono, né risponde alla domanda sul perché l'"ospite" non sia in grado di far fronte in modo efficiente ai molteplici fattori patogeni.



Figura 41. Copertina di *Science* dedicata alle malattie "complesse"

Chiaramente, qui si dovrebbe entrare molto più nei dettagli di singole malattie, dei vari fattori coinvolti, ma nonostante molte cose si sappiano, resta il fatto che i meccanismi generali di insorgenza e di consolidamento del disordine cronico restano largamente sconosciuti, soprattutto là dove si considerano le malattie dovute a fattori molto elusivi e leggeri e che, ad una apparente parità di cause, colpiscono un individuo sì ed un altro no, e, tra quelli colpiti, con manifestazioni oggettive e soggettive molto diverse. Se fosse sufficiente identificare i molteplici fattori patogeni per poi combatterli ed eliminarli, oggi la medicina avrebbe, almeno teoricamente, risolto la maggior parte delle malattie conosciute. Purtroppo, non è così, perché abbiamo molte tessere del puzzle, non sappiamo come metterle insieme. È necessaria

una teoria più completa e più dinamica, che tenga conto sì dei vari meccanismi molecolari, ma anche delle complesse modificazioni che possono avvenire nei sistemi omeodinamici “sani” dell’individuo, durante la fase di reazione, quando essi sono perturbati dai fattori patogeni.

Senza trascurare i meccanismi di cronicizzazione sopraelencati, una importante fase dello sviluppo di patologia cronica, è il disordine delle reazioni (fase “C”): le reazioni omeodinamiche locali e sistemiche, le quali come si è visto sono capaci, normalmente, di riparare molti tipi di danno, possono andare incontro ad un “*adattamento patologico*” per causa delle stesse “regole” di comportamento delle reti. Da questo punto di vista, la malattia cronica consiste essenzialmente nel passaggio del sistema omeodinamico (rete), che è coinvolto nella reazione, verso un diverso bacino di attrazione, caratterizzato da un *pattern* (memoria associativa) meno stabile di quello normale e sano (figura 42)

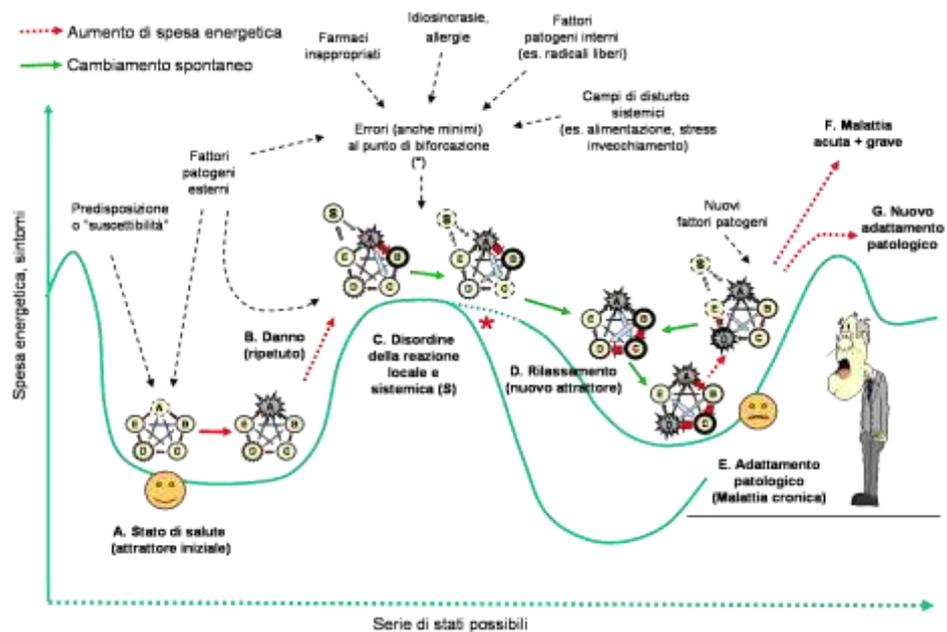


Figura 42. dinamiche di reazioni e di malattia (cronica) nello spazio delle fasi di un tipico modello di rete.

Nella reazione a qualsiasi danno o perturbazione (fase “C” in figura) vi è un momento (o un periodo) in cui il sistema si allontana dall’equilibrio, raggiunge uno stato di “incertezza” tale per cui a quel punto la configurazione può “assomigliare” a quelle di diversi bacini di attrazione (asterisco in figura). In termini tecnici si chiama punto di biforcazione nell’evoluzione di un sistema dinamico. In tale situazione (favorita sicuramente da uno schema iniziale già più instabile e da fattori concomitanti) è possibile che anche piccole perturbazioni o “campi di disturbo” (imposizioni di informazioni devianti) spingano la rete verso una serie di comportamenti consequenziali e dinamici di reazione e poi di rilassamento (fase “D”), fino allo stato semi-stabile apparentemente più “conveniente”, ma solo perché è in fondo ad un bacino di attrazione (non perché sia il migliore in assoluto) (fase “E”). Ciò comporta l’ingresso in una situazione energeticamente “irreversibile”, in un ciclo auto-mantenentesi, se qualcosa dall’esterno non perturba nuovamente il sistema.

Nello schema, i passaggi sono molto semplificati, per ragioni evidenti di spazio. Trattandosi di patologie croniche, si deve precisare che esse solitamente si svolgono come processi lenti, fatti di molti passaggi di danno-reazione-adattamento.

Questo tipo di adattamento può comportare una maggior spesa energetica (e sintomi di malattia) e la non completa riparazione del danno iniziale. Può comportare, e di fatto spesso comporta, maggiore suscettibilità alle malattie acute e alla progressione verso forme di danno più consistenti (fasi “F” e “G”). Si tratta quindi di una “scelta” “economica” dal punto di vista energetico, ma non completamente “teleonomica”. Essa ha conseguenze negative sull’intero organismo o su qualche altro sistema, pur trattandosi di una situazione “migliore”, anche dal punto di vista soggettivo (minori sintomi) di quella della malattia acuta e della fase di reazione locale e sistemica.

Tale visione introduce quindi una nuova concezione della dinamica della patologia. Non sono più in gioco solo i fattori patologici (esterni o interni), ma anche un errore (che potrebbe anche essere casuale, o comunque dovuto a piccoli fattori) della dinamica intrinseca auto-organizzativa del sistema in una certa fase (la “perturbazione della “forza vitale”). Come l’auto-organizzazione può produrre migliore performance, così può produrre anche patologia. Questo tipo di errore è normalmente sottovalutato nelle teorie scientifiche correnti, in favore delle modificazioni più “consistenti” cui si possono

(indubbiamente) attribuire le responsabilità di molte patologie, ma che non spiegano l'aspetto dinamico e quindi spesso non consentono terapie di regolazione adeguate.

È interessante riportare a questo proposito il concetto di “campo di disturbo” così come è espresso da Heine [Heine 1999] (figura 43).

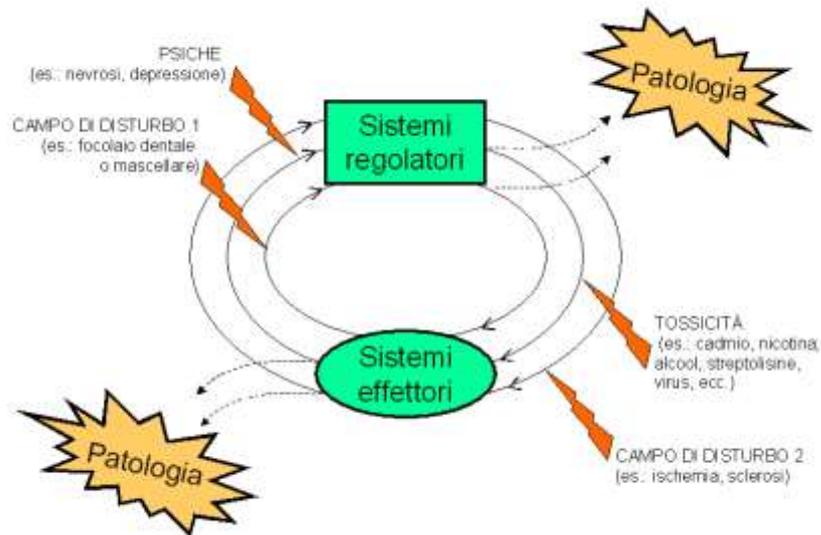


Figura 43. Campi di disturbo dell'omeodinamica.

Anche altri autori hanno posto l'accento sul concetto di attrattore come spiegazione della cronicizzazione. Così si esprimono Hyland e Lewith [Hyland and Lewith 2002]: “Alcune reti possono essere bloccate in stati semi-stabili. Tali stati semi-stabili possono essere chiamati minimi locali (cioè stati in cui la rete si rilassa, ma che non sono i più stabili in assoluto come sarebbe nel caso si considerassero globalmente le possibilità della rete), o attrattori (stati verso cui o attorno cui la rete è attratta).(...) Ad esempio l'asma e molte altre malattie croniche possono essere trattate teoricamente come stati bloccati di una rete: la patologia sottostante rimane cronicamente perché la rete non è capace, da se stessa, di raggiungere una competenza efficace nella regolazione del sistema immunitario e neuroendocrino. Benché le conseguenze del blocco in uno stato di disregolazione siano trattabili terapeutamente (es.: trattando gli

asmatici con steroidi per via inalatoria), la patologia sottostante rimane e la malattia diviene cronica; ecco perché la terapia convenzionale è soppressiva piuttosto che curativa.”

Le (tante) diverse malattie croniche sono quindi assimilabili a tanti attrattori, più o meno diversi tra loro, in cui le reti locali e generali finiscono a seguito delle modifiche dei nodi e/o delle connessioni, a partire da una “base comune” che è data geneticamente a ciascuna specie.

Cronicità e blocco dell'omeodinamica

Un ulteriore ed importante meccanismo di cronicizzazione è il disordine della reazione che insorge per la desensibilizzazione di un nodo e la perdita di connettività della rete (figura 44).

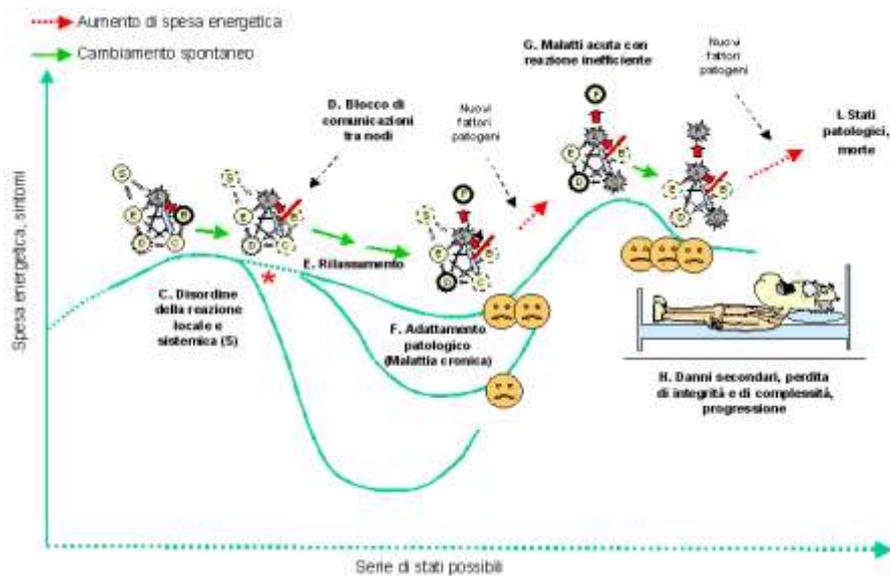


Figura 44. Effetti del blocco della comunicazione sulla dinamica della rete nelle malattie croniche.

Mentre nella dinamica di cronicizzazione sopra illustrata (figura 42) la stabilizzazione di un attrattore patologico non comportava danni al sistema di comunicazione, ma solo danni ai singoli nodi e variazioni quantitative di attività, nel secondo caso si osserva che uno o più nodi

non ricevono più lo stimolo perché è “saltata” la connessione. Nel nostro esempio, il nodo B non è più stimolato dal nodo “A”, ma riceve solo l’influenza inibitrice dal nodo “E”, cosicché l’attività di “B”, che precedentemente era forte, ora risulta rallentata o inibita rispetto alla fase precedente. Si forma un nuovo attrattore, con delle sue regole, con un suo nuovo ordine dinamico, che tiene conto del blocco della funzionalità di un nodo. A questo punto l’effetto prevalente risulta da un “danno” funzionale alla rete provocato dal blocco di “B”, a sua volta dovuto all’eccesso di stimolo. Questo disordine di “B” non può cessare finché la rete non ha recuperato la sua piena funzionalità, cioè finché “A” non cessa di esercitare il suo stress sullo stesso nodo. Tuttavia, proprio il mancato funzionamento di “B” impedisce la possibilità di una normale omeodinamica che porti alla guarigione.

La fase qui descritta, che indubbiamente si associa a patologia cronica, è quella che comporta “perdita di comunicazione” o “perdita di connettività” nelle reti complesse: tale perdita è deleteria perché è danneggiata la stessa funzione omeodinamica ed a tale danno la rete risponde con un’ulteriore serie di adattamenti. La desensibilizzazione introduce un drastico cambiamento delle “regole del gioco” dell’attrattore, si verifica un completo riassetto delle relazioni tra i nodi, che sortisce in un tipo di rilassamento nettamente diverso da quello normale della rete in cui tutto funziona normalmente. Per il sistema biologico diviene sempre più difficile “recuperare” l’immagine della reazione coordinata e coerente al danno iniziale, che viene progressivamente “dimenticato” in favore dei danni più recenti e delle nuove memorie associative che si instaurano; la guarigione spontanea e definitiva diviene sempre più difficile.

Secondo la logica fin qui seguita, esiste anche la possibilità che la perdita di connettività della rete sia solo un momento transitorio, ma che essa sia comunque sufficiente a sconvolgerne le dinamiche così da allontanare il comportamento della rete dal bacino di attrazione originale e portarlo in uno diverso. In tal caso, anche se si recupera la funzionalità delle comunicazioni, permane comunque la patologia cronica perché si rientra nel caso sopra descritto.

I nuovi attrattori patologici rappresentano, essi stessi, uno stato di maggiore instabilità e quindi di maggiore suscettibilità ad un danno più grave e progressivo, fino all’eventuale distruzione del sistema.

Il fenomeno dei blocchi di comunicazione biologica è stato descritto in innumerevoli esempi in biologia ed in patologia:

ricordiamo che, quando un sistema biologico (quindi anche un sistema omeodinamico del tipo di quello che stiamo qui considerando) viene stressato, va incontro alle seguenti modifiche:

- a) bassa stimolazione → priming omologo ed eterologo;
- b) media stimolazione → attivazione piena;
- c) forte e ripetuta stimolazione → desensibilizzazione omologa, di solito con permanenza del priming eterologo.

Molte malattie riconoscono nella loro patogenesi dei difetti della comunicazione che insorgono nelle reti complesse dei sistemi integrati: ad esempio è stata descritta la perdita di recettori beta-adrenergici nelle cardiopatie, la desensibilizzazione all'insulina nel diabete di tipo 2 e nell'obesità, alle citochine ed agli oppioidi nelle malattie infiammatorie, ai corticosteroidi nell'AIDS e nell'atopia [bibliografie in Bellavite 2004a].

Anche la malattia più diffusa, l'aterosclerosi, è interpretabile essenzialmente come una forma di adattamento patologico della parete dell'arteria, rispetto ai danni locali da dislipidemia, ipertensione, fumo e altri fattori. Si tratta di un tentativo di riparazione non totalmente teleonomico, infatti finisce col causare ulteriori danni. Il cancro è conseguenza di una dissociazione tra la vitalità della cellula mutata (in cui si è instaurata una disinformazione a livello del DNA) e l'organizzazione dell'intero organismo: spesso il blocco di comunicazione è dovuto a anomalie qualitative o quantitative dei recettori cellulari o delle molecole di trasmissione del segnale extracellulari (es. fattori di crescita) o intracellulari (es. protein-chinasi).

Simili considerazioni si applicano anche alla sfera psicologica. In molti pazienti con malattie cardiovascolari è descritto un "blocco" a livello psicologico, nel senso di un "deleterio adattamento allo stress" per cui si registra una tendenza a sopprimere le emozioni (personalità di tipo "D") e ciò è associato a maggiore mortalità a parità di altri fattori di rischio biologico [Denollet et al., 1996]. La mancanza di comunicazione avviene a coincidere con la patologia: ad esempio si può citare l'alexitimia, una sindrome il cui stesso nome significa letteralmente "mancanza di parole per le emozioni". Scrive infatti C.F. Stroebel [Stroebel, 1998]: "L'alexitimia è un'evidente caratteristica di molti pazienti con disordini da somatizzazione. I segni dell'alexitimia includono la difficoltà di identificare, marcare e descrivere le sensazioni; ristretti processi immaginativi; incapacità di giocare e di

farsi prendere dalle fantasie. (...) Le persone con alexitimia mancano di una sintassi con cui rappresentare simbolicamente la fisiologia delle emozioni”.

Cronicizzazione della flogosi

Nella parte iniziale della trattazione si è descritto sommariamente il processo flogistico. Alla luce di quanto discusso sulla cronicizzazione delle malattie, possiamo accennare alla applicazione di questi concetti alla patologia infiammatoria.

Le cause che impediscono una rapida risoluzione del processo flogistico possono essere molteplici: particolari assetti genetici del sistema HLA (disordini nel riconoscimento del *self*), ma anche cause esogene come virus, batteri resistenti alla uccisione, corpi estranei: essi scatenano una leggera flogosi acuta ma la loro permanenza porta alla cronicizzazione. Anche la flogosi cronica può portare alla guarigione, anche se con maggiore lentezza e più difficilmente: classico esempio è la tubercolosi. La flogosi cronica, normalmente, serve a potenziare e rendere più fine e sofisticato l'intervento dei sistemi di difesa (soprattutto tramite l'intervento dell'immunità specifica e per l'attivazione dei macrofagi): è una seconda linea di difesa. A questo punto, però, possono presentarsi problemi per il normale evolvere del fenomeno verso la guarigione. Questi problemi, che schematicamente si potrebbero vedere come dei *fattori condizionanti* l'evoluzione della malattia, possono essere:

- a) impossibilità di distruggere l'agente causale per sue particolari capacità di *resistenza*;
- b) sovrapposizione di problemi locali o sistemici dovuti ai *danni al sistema difensivo* arrecati dalla flogosi acuta o dai microrganismi stessi;
- c) *autoimmunità*: errore dei linfociti nel riconoscere e colpire il bersaglio, o errore nella “presentazione” del bersaglio da parte delle proteine del sistema HLA. Nella flogosi cronica può quindi scattare il meccanismo dell'autoaggressione;
- d) difetti *genetici* dei sistemi di difesa e difetti *acquisiti* (farmaci soppressori, danni alle barriere intestinali);
- e) danni sistemici per la *cachessia*, tipica delle malattie croniche e neoplastiche, dovuta all'emissione di sostanze attive da parte dei macrofagi;

- f) errate e reiterate *abitudini di vita* (fumo, eccessiva alimentazione, scarsa igiene);
- g) ci possono essere anche *depositi patologici* (colesterolo, amiloide, calcio, lipidi o glicogeno intracellulari) ed anche la sclerosi stessa può portare ad ulteriori problemi per la circolazione nei tessuti e quindi la nutrizione delle cellule;
- h) complicazioni a tempi medio-lunghi possono essere date anche da *iperplasie, displasie* ed anche *neoplasie*. La flogosi cronica, sia per la presenza di radicali liberi (mutageni) che per la presenza di fattori di crescita (promoventi) può rappresentare un discreto “terreno di coltura” anche per crescite neoplastiche. Ovviamente questo problema non è risolvibile in pochi concetti, perché nel focolaio infiammatorio esistono anche forze che combattono il tumore stesso (macrofagi attivati, tumor-necrosis factor, linfociti, ecc.).

Un altro punto - che si richiama a quanto detto nella prima parte del testo - è il *caos*, che è presente normalmente nell'omeodinamica di reti multiple ed incrociate come le citochine, i neuropeptidi, il sistema endocrino, le reti idiotipo-antiidiotipo, l'equilibrio HLA-recettori immunitari. Il caos di per sé non è un elemento negativo, in quanto è elemento di flessibilità e generatore di diversità. Tuttavia, i sistemi caotici possono più facilmente subire forti perturbazioni nel loro funzionamento. In poche parole, si hanno possibili disordini nell'organizzazione del sistema di difesa, con l'emergere di forti perturbazioni, localizzate a particolari distretti o generalizzate, dei sistemi omeodinamici.

Le oscillazioni possono indurre un sistema che si trovasse vicino a una soglia di reazione a cambiare drasticamente il proprio comportamento reattivo (biforcazione), ad esempio, innescando un sistema di autoamplificazione o innescando il blocco di una sensibilità recettoriale. Tutto ciò porta alla perdita del coordinamento del sistema-infiammazione nel suo insieme ed in relazione alle altre esigenze dell'organismo: si creano delle “isole di disordine” che si automantengono e che, a lungo andare, causano danni irreversibili ai tessuti, agli organi o ai meccanismi biochimici. I “comportamenti patologici” sono, sotto questa luce, analoghi agli “attrattori caotici”, dove uno schema si consolida e difficilmente si smuove da quello stato perché è affetto da circuiti viziosi.

Non sempre questa situazione è legata a sintomi consistenti, anzi, è possibile che nel corso della cronicizzazione l'espressione dei sintomi si attenui, proprio perché il sistema abnormemente adattato è pur sempre adattato, vale a dire non soffre di marcate contraddizioni che inducano gravi squilibri di mediatori infiammatori. Questa situazione di “tregua” è però ottenuta solo rimandando il problema ad un livello diverso di disordine, non eliminando il disordine. Il nuovo livello potrebbe essere quello di un ampio rimaneggiamento delle funzioni del sistema endocrino (v. diabete), del sistema cardiovascolare (v. ipertensione), del sistema nervoso (v. depressione), del sistema immunitario (v. emergere di cloni auto-reattivi).

Sintomi e segni

È importante attribuire il giusto significato ai sintomi e segni, onde favorirne il corretto uso in medicina. I “sintomi” (soggettivi) ed i “segni” (oggettivi) sono tutte le manifestazioni avvertite dal paziente o comunque osservabili del disequilibrio che segue al danno. Tra essi sono inevitabilmente e spesso inestricabilmente presenti le manifestazioni del danno e delle reazioni. Ogni sintomo o segno deve essere associato a qualche modificazione delle reti dinamiche interne e, viceversa, qualsiasi modifica biochimica o fisiopatologia produce segni e sintomi in qualche modo rilevabili.¹³

I sintomi sono elementi preziosi e vanno rivalutati come vie alla descrizione e soprattutto alla comprensione delle dinamiche patologiche. Spesso attraverso i sintomi si possono cogliere aspetti individuali, che altrimenti andrebbero perduti: essi rivelano la peculiare sensibilità e reattività individuale, il “modo di vivere” la malattia (che spesso è la cosa che più conta). Il linguaggio dei sintomi è per sua natura psico-somatico e quindi chiede un'interpretazione complessa e globale. Inoltre, la comparsa di sintomi è spesso una delle più precoci manifestazioni del disordine dell'omeostasi fisiologica.

Il vero confine tra fisiologia e patologia non si pone tanto a livello di sintomi quali la presenza o meno di dolore, né a livello di una normalità statistica, quanto a livello dei disordini dell'informazione e della comunicazione nei sistemi integrati del nostro organismo, gli stessi sistemi fisiologicamente deputati al mantenimento della salute.

¹³ Questa sezione è tratta dal lavoro cit. in bibliografia Bellavite 2004b.

Sia nella fase diagnostica, sia in quella terapeutica è importante non identificare i sintomi con la malattia, quindi inquadrare il sintomo in un processo fisiopatologico. Come “regola” molto generale si potrebbe osservare che nelle dinamiche di malattia “acuta” i sintomi compaiono nelle fasi reattive “prima” della malattia vera e propria, la soglia dei sintomi è molto più bassa della soglia di comparsa di manifestazioni veramente ed intrinsecamente patologiche (v. figura 45). In altre parole, vi sono molti sintomi anche in caso di una reazione normale, molti sintomi sono perfettamente fisiologici. Ad esempio il rossore, il gonfiore, la febbre in una infiammazione acuta sono quasi sempre del tutto fisiologici ed accettabili (del dolore si dirà qualcosa più avanti).

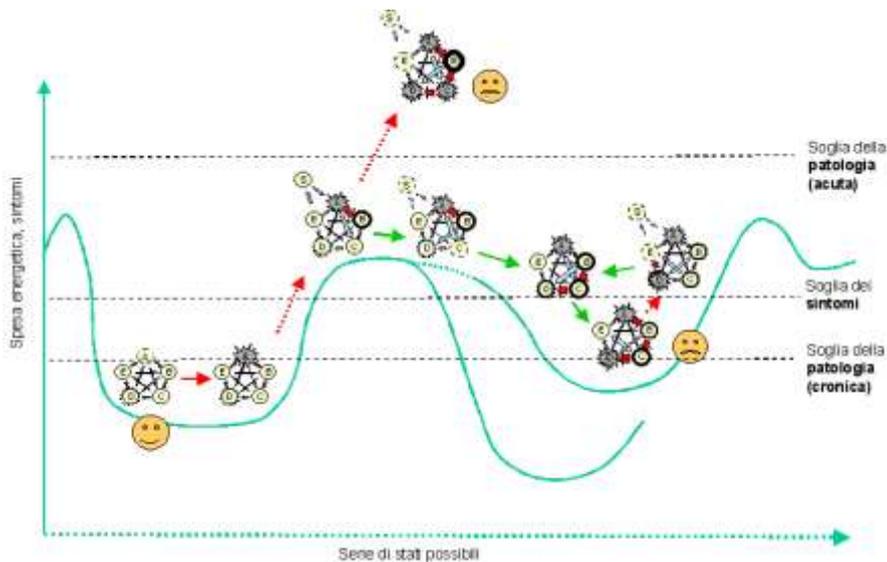


Figura 45. Soglie dei sintomi e di malattia. Differenze tra patologie “acute” e “croniche”.

Viceversa, nelle malattie croniche, spesso i sintomi sono scarsi o subdoli, le modificazioni anatomopatologiche possono progredire per anni senza “allarmare” il paziente, finché si manifestano clamorosamente in caso di comparsa di complicazioni (es. malattie cardiovascolari, tumori). La soglia dei sintomi – almeno di quelli più appariscenti - è quindi più alta della soglia di comparsa dei danni strutturali e organici, talvolta irreversibili. In tal caso, ovviamente, si

tratta di intervenire con misure preventive, diagnostiche e terapeutiche prima che la malattia si manifesti con sintomi eclatanti e/o danni irreversibili.

Il dolore è, ovviamente, uno dei sintomi più considerati della malattia, ma non coincide con essa. Se non esistesse il dolore locale, l'organismo non sarebbe in grado, per mancanza di segnali e di meccanismi, di compensare e di rimediare alla lesione. Il dolore di una ferita richiama l'attenzione sulla causa che l'ha provocata, ad esempio una spina o una scheggia, inducendo a rimuoverla; il dolore di un'ischemia può salvare dall'infarto o dalla gangrena, inducendo al riposo; il dolore di un'infezione dentale può salvare dalla setticemia (diffusione dei batteri nel sangue e quindi in tutto l'organismo), promuovendo l'infiammazione e quindi la difesa anti-batterica. Il dolore quindi, da questo punto di vista, si presenta come un'esperienza biologicamente utile, che favorisce l'attivazione o il recupero e l'utilizzazione di una serie di funzioni difensive e adattative in modo più adatto alla sopravvivenza dell'organismo nel suo insieme.

Il dolore fisico è sempre associato a una situazione di attivazione, localizzata o generalizzata, delle risposte tessutali al danno. Esso rappresenta insieme sia un sintomo della malattia, ovvero un campanello di allarme (che, avvertito a livello centrale, induce a un comportamento protettivo), sia un meccanismo che di per sé mette in moto la risposta infiammatoria e riparativa a livello periferico. Gli stessi mediatori (istamina, serotonina, chinine, prostaglandine, neuropeptidi, ecc.) che causano dolore, in quanto irritano le terminazioni sensitive dei nervi, innescano la vasodilatazione che richiama sangue nell'area colpita e potenziano la funzione delle cellule delle difese biologiche (ad esempio i globuli bianchi).

Questo approccio alla problematica del dolore, soprattutto quello fisico, ne dà sicuramente una visione per certi aspetti positiva, che induce l'operatore sanitario (ed il paziente) a vedere il dolore non solo come un nemico da combattere ma come un momento, necessario, di passaggio verso uno stato di salute riconquistato. Tuttavia, tale discorso ha un preciso limite allorché si considera l'esistenza di mali incurabili e di dolori assolutamente sproporzionati alla causa scatenante. Inoltre, l'uomo prova anche il dolore psicologico, morale e spirituale (il dolore per la perdita di qualcuno o qualcosa di caro, compresa la stessa vita, il dolore della coscienza del male in sé e nel

mondo) e questo è il dolore più tipicamente umano. Per questo tipo di dolore una spiegazione fisiopatologica è chiaramente insufficiente.

Da tale punto di vista, è chiaro che il dolore non è totalmente negativo solo se chi lo prova riesce a trovarvi un senso e – nel solco delle considerazioni finora fatte - il senso potrebbe forse essere ritrovato nella possibilità che esso sia stimolo ed occasione per un aumento di comunicazioni, per l'apertura del soggetto e delle sue relazioni con gli altri. L'uomo è un sistema complesso, un insieme organizzato di molti piani sovrapposti, o di sfere concentriche: un livello fisico-molecolare, un livello cellulare-organico, un livello psichico-mentale, un livello spirituale e "ontologico". Allora il dolore, che potrebbe non avere un senso su un determinato piano (ad esempio, sul piano cellulare e organico perché dolore incurabile e "non-curante"), potrebbe forse assumere un senso se visto in un contesto più ampio e significativo sul piano esistenziale e spirituale.

Patologia ed elettromagnetismo

Come si è detto sopra, esiste una omeodinamica elettromagnetica mantenuta con continui riaggiustamenti dei parametri di funzionamento dei processi che generano i campi. Qualsiasi riaggiustamento o cambiamento con una velocità e/o con una intensità eccedente un determinato limite è considerabile come una perturbazione del sistema (indipendentemente dal fatto che tale cambiamento sia di tipo patogeno o terapeutico). In generale, la malattia genera un disordine o addirittura un'interruzione dei processi di comunicazione all'interno del network funzionale dell'organismo. Poiché gli esseri viventi sono complessi ed integrati, sono sistemi aperti e dinamici, l'integrità del sistema nel suo insieme è mantenuta da un permanente scambio di materia, energia ed informazione. Le dinamiche della comunicazione sono quindi "vitali" per l'organismo. Un disordine locale si ripercuote sempre, in misura maggiore o minore, sul resto del sistema. Perciò la regolazione elettromagnetica si presenta come potenzialmente efficace in quanto interviene sugli scambi di informazione che avvengono a livello dei sistemi omeodinamici ubiquitari dell'organismo.

Da questo punto di vista, la patologia, che può originare a qualsiasi livello, perturberà tutte le oscillazioni per via di interazioni d'onda, indipendentemente dall'origine di queste onde. Il "pattern" di interferenza distorto delle onde endogene di un organismo malato è il

riflesso dell'esistenza di processi biochimici impropri per quantità, qualità, ritmicità o localizzazione. D'altra parte, è ragionevole assumere che la restaurazione del pattern di interferenza può rinnovare lo schema di risposta biologica di organi e sistemi, rinnovando l'ordine di funzionamento di un organismo malato e restaurando il suo potere di auto-organizzazione. Il problema è quello di identificare i processi alterati e le loro frequenze distorte.

Poiché segnali elettromagnetici di bassa frequenza possono essere sia emessi che ricevuti dalle costituenti a diversi livelli (molecolari, cellulari, sistemici), è evidente come interazioni elettromagnetiche dinamiche avvengano ampiamente e continuamente nel corpo e che quindi la loro decifrazione possa avere notevole importanza nella valutazione della dinamica dei processi fisiopatologici.

L'attività elettrica dermica riflette diverse dimensioni elettrofisiologiche della pelle e dei tessuti connettivi ed è usata come indicatore della reattività autonoma dei pazienti in campi quali la neurologia e la medicina psicosomatica e come valutazione diagnostica ausiliaria nel campo della medicina complementare (elettroagopuntura). La maggior parte degli autori ritiene che le modifiche elettrodermiche associate a vari stimoli di tipo sia fisiologico sia psicologico dipendano da variazioni delle scariche simpatiche a livello della muscolatura dei bulbi piliferi, della microvascolarizzazione e delle ghiandole sudoripare.

Nel processo di autoregolazione nell'omeodinamica biochimica e bioelettrica, a seguito di una qualsiasi situazione di sollecitazione si instaurano stati lontani dall'equilibrio (vicino al punto di biforcazione/transizione di fase). Questi stati pare che possano essere identificati perché, proprio in quanto metastabili, è sufficiente una minima, infinitesima perturbazione del campo elettromagnetico (risonante in modo specifico) per causare una reazione sufficientemente ampia, comunque tale da evidenziarsi come differenza di potenziali a livello dei punti di misurazione. In questo modo, si potrebbe testare virtualmente ogni aspetto del processo fisiopatologico che si è instaurato nel malato (amminoacidi, enzimi, acidi grassi, ormoni, minerali, virus, vitamine). Le modificazioni dinamiche del campo elettromagnetico dell'organismo nel suo insieme possono essere misurate in modo analogo a quelle dell'ECG o dell'EEG, come spostamento del vettore del campo nell'unità di tempo, o semplicemente come variazione della produzione di

microcorrenti. È stato dimostrato che un punto particolarmente sensibile alle variazioni di conduttanza elettrica cutanea è la falange distale [Scerbo et al. 1992; Schimmel 1996; Schimmel and Penzer 1998; Eichorn e Schimmel 1998].

Negli ultimi anni sono stati proposti un numero crescente di strumenti diagnostici e terapeutici, che usano interazioni di risonanza tra oscillazioni elettromagnetiche endogene e campi esterni di minima intensità [Semizzi 2000]. Dal punto di vista della ricerca scientifica, vi sono motivi per pensare che tali strumentazioni potrebbero gettare nuova luce sui fini sistemi di regolazione - molecolare e biofisica - dell'omeodinamica biologica, cellulare e sistemica. Inoltre, tali apparecchiature sono innocue in quanto non invasive, hanno costo relativamente ridotto e scarso ingombro, per cui se il loro ambito di utilizzo fosse definito con maggiore certezza, esse potrebbero costituire, in prospettiva, un valido ausilio diagnostico per il medico di base e per il clinico.

Lo stress

Lo stress è condizione costante nella vita dell'uomo e che, per quanto di solito ne siano messi in luce gli aspetti negativi, esso ha anche una componente positiva (tanto che si è coniato il termine "eustress"), che attiva le risposte fisiologiche preparando l'organismo a reagire con efficacia agli stimoli ambientali [Farné, 1990].

Indipendentemente dalla causa iniziante, ogni stress (chimico, fisico, biologico, psicologico, endogeno o esogeno) di sufficiente entità innesca delle risposte adattative dell'organismo, di cui le principali sono le seguenti:

- redistribuzione della circolazione sanguigna con dirottamento dell'ossigeno e dei nutrienti verso il sistema nervoso centrale, il cuore ed i muscoli scheletrici;
- aumento della pressione sanguigna, dell'attività cardiaca e della funzione respiratoria;
- riduzione della filtrazione renale
- aumento della gluconeogenesi, della glicogenolisi e della lipolisi;
- inibizione della funzione gonadica e dell'attività sessuale;
- soppressione dell'interesse per il cibo;
- aumento dello stato di veglia e di allerta;
- contenimento della risposta infiammatoria ed immunitaria.

Il corretto funzionamento del sistema dello stress è di fondamentale importanza per il mantenimento dell'omeodinamica psicofisica e dello stato di salute, che è, in fondo, la capacità di adattarsi con successo alle sfide ambientali. Esso può rappresentare, pertanto, un campo in cui si possono vedere chiaramente le implicazioni di quanto finora trattato. Senza scendere nei particolari, possiamo constatare come il "sistema di risposta allo stress" sia organizzato in diversi centri nervosi, ghiandole endocrine e altri organi tra cui cuore, vasi, fegato e sangue, tra loro comunicanti sia con fibre che con mediatori diffusibili. Esistono molti circuiti di attivazione e di controllo.

Sia uno stress psichico che uno fisico-biologico mettono in moto tutto il sistema, che per di più si auto-regola (v. figura 46).

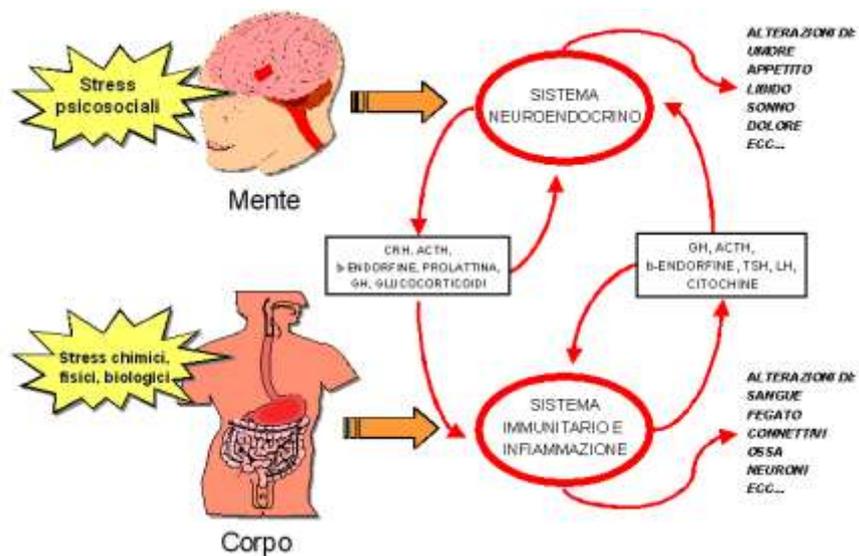


Figura 46. Alterazioni ed interazioni neuroimmunoendocrine nello stress causato sia da fattori psicologici che da fattori fisici. I "sintomi" delle risposte reattive sono l'espressione delle modificazioni causate dallo stress sul sistema omeodinamico a vari livelli.

Il sistema può essere alterato profondamente da esperienze stressanti vissute in particolari momenti della vita: ad esempio, la prematura separazione dalla madre del piccolo di scimmia fa sì che, in età adulta, la scimmia stessa avrà una più elevata e prolungata

secrezione di ACTH e glucocorticoidi rispetto a scimmie di controllo, a parità di stimolo stressante. Anche nell'uomo, disregolazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene contribuiscono a patologie psichiatriche, immunitarie ed al danno neuronale nell'invecchiamento.

Altre manifestazioni abbastanza tipiche della risposta allo stress sono la soppressione dell'attività riproduttiva, la riduzione della nutrizione, la comparsa di ulcere gastroduodenali, l'incremento delle capacità di apprendimento e delle emozioni. Ovviamente, nonostante tutti questi fenomeni biologici e questi sintomi siano abbastanza aspecifici (nel senso che avvengono con tutti gli agenti stressanti), vi possono essere anche accentuazioni di un fenomeno o di un altro a seconda degli agenti eziologici e delle caratteristiche di base dell'animale o dell'uomo. Il fatto che anche fattori genetici siano importanti è dimostrato dalle differenze molto marcate che si possono osservare nelle risposte infiammatorie in ceppi di ratti che differiscono nella capacità di rispondere allo stato di sollecitazione.

Le varie reazioni dello stress avvengono in modo progressivo, distinguibile schematicamente in tre fasi:

- 1) *reazione di allarme*, che segue immediatamente lo stimolo, in cui i fenomeni descritti sono attivati massivamente e che si associa con diminuzione dei granuli secretori delle surrenali (perché hanno liberato in circolo i vari ormoni) e diminuzione del timo ed in genere del sistema linfatico e ematologico (effetto dei corticosteroidi), emoconcentrazione, ipocloremia;
- 2) *fase di resistenza*, che insorge quando l'esposizione allo stato di sollecitazione continua per un lungo periodo, in cui la maggior parte delle modificazioni morfologiche e biochimiche acute scompaiono o addirittura si invertono di direzione: si ha ipertrofia della corteccia surrenale, emodiluizione, ipercloremia;
- 3) infine, se il trattamento dannoso si prolunga oltre lo stadio della resistenza, subentra lo *stadio dell'esaurimento*, durante il quale ricompaiono le manifestazioni della reazione di allarme, ma l'omeodinamica è così instabile che questo stadio conduce presto a morte l'animale. La ragione fondamentale di questo stato di progressivo deterioramento è data dall'insorgenza dello shock, con grave disturbo dell'emodinamica, danni ischemici a importanti organi quali fegato e rene, tossiemia, alterazioni metaboliche e coagulazione intravascolare.

Insorge quindi un grave disordine della comunicazione nel sistema neuroendocrino, rappresentato dalla insensibilità centrale alle citochine e dalla resistenza periferica agli steroidi. Tutto ciò genera, fra l'altro, un riassetto anche del sistema immunitario cosicché si accentuano le patologie autoimmuni e i danni da infiammazione inopportuna.

In sintesi, la perdita di comunicazioni nelle reti omeodinamiche è deleteria (= la vera patologia) perché il disordine dei sistemi omeostatici coinvolti si mantiene e non può guarire spontaneamente. Questo è un importante meccanismo di cronicizzazione delle malattie.

Un esempio tipico dell'occorrenza di un simile problema, in una comune situazione fisiopatologica che è spesso legata allo stress, si ha nella depressione. Indagini cliniche e biologiche suggeriscono che eventi stressanti della vita, soprattutto di natura psicosociale, possano provocare l'insorgenza della malattia depressiva e che questa sia il risultato di una intensa e prolungata stimolazione dei circuiti cerebrali che vengono attivati durante lo stress. Circa il 50% dei soggetti affetti da depressione melanconica presenta concentrazioni elevate di cortisolo nel plasma e nelle urine, nonché una desincronizzazione del profilo della secrezione circadiana di questo ormone. Numerosi studi basati su indagini di funzionalità neuroendocrina sono stati effettuati per individuare la sede della disfunzione primaria dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene nei depressi e tutti i risultati suggeriscono che l'ipercortisolismo di questi pazienti dipende da un'ipersecrezione di CRH da parte dell'ipotalamo, che risulta insensibile al feedback negativo del cortisolo e del desametasone [Calogero e Serra, 1999]. La depressione melanconica avrebbe quindi un suo meccanismo patogenetico in una risposta allo stress, che sarebbe però sfuggita ai normali meccanismi di autocontrollo e di autolimitazione, generando dinamiche comportamentali non più adattative, ma patologiche nel più vero senso della parola.

I meccanismi con cui tale disordine di comunicazioni insorge (sul piano biologico) sono vari: desensibilizzazione omologa dei recettori per eccesso di stimolo; preponderanza di segnali antagonisti esogeni o endogeni; mutazioni della memoria che codifica per segnali; danno strutturale con deficit del mezzo di trasmissione del segnale.

Sintesi

Dal punto di vista fornito dalla scienza della complessità, il “centro” della dinamica patologica non è né il fattore genetico, né il fattore ambientale, ma il disordine sistemico e dinamico dell’informazione e dell’energia così come sono gestite dai sistemi omeodinamici (“forza vitale”). Una integrazione di questi concetti con le tradizionali vedute della patologia è riportata nella figura 47.

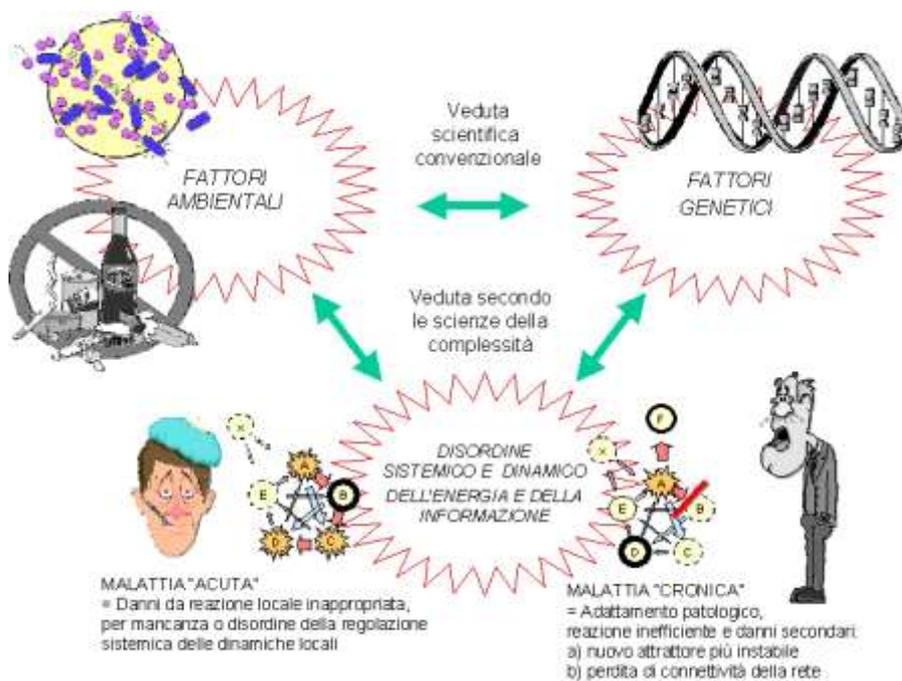


Figura 47. Sintesi delle tre dimensioni della eziopatogenesi delle malattie.

Il disordine dell’energia e dell’informazione può manifestarsi sia come malattia acuta (che provoca danni da reazione locale inappropriata, per mancanza o disordine della regolazione sistemica delle dinamiche locali), sia come malattia cronica, in cui abbiamo adattamento patologico, reazione inefficiente e danni secondari, per spostamento in un nuovo attrattore più instabile e/o perdita di connettività della rete.

La prospettiva scientifica attuale considera come cause di malattia molteplici fattori patogeni esterni o ambientali e fattori patogeni interni o genetici. L'integrazione qui illustrata include come meccanismo patogenetico anche un disordine dell'energia e dell'informazione. Quest'ultimo è causato da fattori ambientali, fattori genetici e dalle regole della dinamica dei sistemi complessi. A sua volta, il disordine influenza il rapporto tra individuo ed ambiente e, a livello cellulare, l'espressione dell'informazione genetica.

Complessità e medicina integrata

La complessità della natura e in particolare dei fenomeni fisiologici e patologici è evidente, ma la medicina pare non averne tratto le adeguate conseguenze sul piano metodologico. Ciò è doppiamente paradossale: è paradossale innanzitutto per il fatto che la medicina “pratica”, pur avendo piena coscienza del fatto che ha a che fare con persone umane (fatte di corpo ma anche di mente e di spirito) continua per lo più a ragionare in termini riduzionisti, materialisti (riducendo l’organismo a un insieme di organi), specialistici e iper-tecnologici, relegando gli aspetti umanistici ad un “optional” lasciato alla buona volontà (e spesso all’improvvisazione) dell’operatore sanitario. Ma è ancor più paradossale se ci si limita alla sfera “scientifica” perché le altre scienze (fisiche, matematiche e biologiche, ma anche quelle sociali) hanno da tempo sviluppato e applicato metodi adeguati al livello di complessità degli oggetti del loro interesse.

È fondamentale ribadire che non si tratta di “contrastare” la medicina occidentale avanzata né nelle teorie, né nelle applicazioni, le quali pur con tutti i limiti e i problemi che comportano, consentono oggi maggiori possibilità di terapia per un’ampia serie di malattie. Si tratta di capire che le sfide poste dalle attuali problematiche di salute della popolazione non sono risolvibili solo con l’approccio convenzionale. Dovendo per forza di cose semplificare la questione (e limitandoci all’aspetto della terapia medica, in quanto la medicina non è solo terapia e la terapia chirurgica ha problematiche diverse) si può rilevare che la clinica corrente è sostanzialmente impostata sulla “medicina basata sulle evidenze”, ovvero sulla triade diagnosi-trials-terapia: si mira innanzitutto ad una “diagnosi” (cioè a “dare un nome” alla malattia) e si procede da una parte (medicina sperimentale) alla individuazione dei farmaci più efficaci, dall’altra (medicina clinica) alla somministrazione degli stessi a tutti i malati sui quali è stata fatta la stessa “diagnosi” per la quale il farmaco è stato sperimentato. Questa procedura viene sempre più perfezionata e dettagliata e nuove “linee-guida”, ma è largamente insufficiente per varie ragioni:

- molte malattie non hanno terapie mediche risolutive
- l’evidenza statistica di efficacia in una popolazione non è sempre soddisfacente per il singolo caso

- moltissimi farmaci sono stati dimostrati efficaci per curare i sintomi e non la malattia stessa, fatto che tende a deresponsabilizzare il paziente (e spesso anche il medico o lo stesso sistema sanitario) sulla prevenzione e la cura della salute
- tende a trasformare l'arte medica in procedimento standardizzato o persino burocratico, a detrimento del rapporto medico-paziente e degli aspetti umanistici della medicina
- accentua l'importanza della diagnosi di "malattia" rispetto allo studio del singolo "malato", delle cause e dei meccanismi individuali che hanno portato al disordine fisiopatologico attuale.

L'emergere della biodinamica come nuovo quadro di riferimento di molte osservazioni ed avanzamenti sperimentali può aiutare a vedere nella giusta prospettiva, se non a risolvere, apparenti conflitti tra diversi approcci all'unico vero e grande problema della medicina, quello di trovare cure efficaci per le malattie umane, anzi, più precisamente, di aiutare le persone a prevenire e/o curare precocemente le malattie da cui possono essere colpite. La concezione biodinamica della salute e della malattia ha, come logica conseguenza, un approccio dinamico alla "diagnosi" ed alla terapia.

In questa sede si accenna alle implicazioni della teoria della complessità nella pratica medica, rimandando ad altri lavori per approfondimenti [Bellavite, 1998; Bellavite et al, 2000; Bellavite, 2003].

L'obiettivo del consiglio terapeutico più coerente con la prospettiva biodinamica è quello di aiutare l'auto-organizzazione dell'organismo del paziente a ritrovare la strada per la guarigione. Il paziente deve essere responsabilizzato sulla propria salute, sulle cause della malattia e sul fatto che il primo attore, protagonista del processo di guarigione, è lui stesso.

La cura nella complessità

Una nuova concezione fisiopatologica, che pone in evidenza il disordine dell'informazione e della comunicazione, ci consente di suggerire alcune ricadute nel campo della terapia.

Se è vero che il primo obiettivo medico è la prevenzione, di fronte a una malattia in atto sono possibili essenzialmente quattro tre linee di

condotta: la terapia eziologica, la soppressione, la sostituzione e la regolazione (v. figura 48).

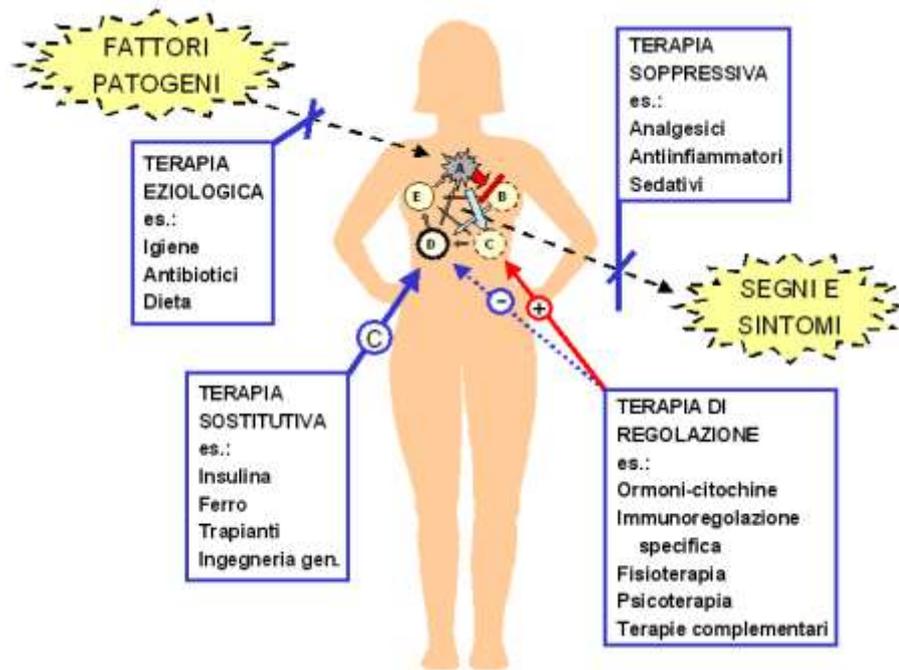


Figura 48. Diversi possibili approcci terapeutici (da Bellavite 1998, con modifiche).

Per *terapia eziologica* si intende quella che combatte o minimizza la causa della malattia. Tipici esempi di questo approccio sono la terapia antibiotica o antimicrobica in generale, oppure la sieroterapia con anticorpi anti-tossine nelle gravi intossicazioni, la terapia genica e così via. Per *soppressione* si intende l'intervento che è teso a combattere la manifestazione principale della malattia, sia sul piano dei sintomi che su quello anatomopatologico. Soppressione è ad esempio una terapia analgesica, una terapia antiinfiammatoria, una chemioterapia o una radioterapia, un intervento chirurgico con amputazione di parti anatomiche affette da gravi alterazioni, un'estrazione dentaria, un ricovero coatto di malato psichico, e così via. Per *sostituzione* si intende l'intervento che ripara un danno, biochimico o anatomico, mediante la somministrazione, dall'esterno,

della molecola o dell'organo mancante. Sostituzione è ad esempio una terapia insulinica nel diabetico, la somministrazione di ferro nell'anemico, di ormoni tiroidei nell'ipotiroidismo, di vitamine nell'enteropatico, di anticorpi nella sieroterapia, di sangue dopo un'emorragia, di enzimi dopo una pancreatite, una protesi odontoiatrica o ortopedica, un trapianto d'organo, l'impianto di un pacemaker, e così via. Per *regolazione* si intende l'intervento che è mirato ad aiutare le dinamiche di guarigione dell'organismo stesso. Data la complessità dei processi regolatori che si sono perfezionati nel corso dell'evoluzione, la vera guarigione ("*restitutio ad integrum*") da una malattia non può che essere compiuta dall'organismo stesso. Quello che può fare l'intervento medico è di sostenere e possibilmente indirizzare il processo di guarigione, di rimuovere i blocchi che si sono instaurati e di prevenire le ricadute.

La "regolazione" può essere ricercata in molti modi diversi, cui in questa sede si può solo accennare: induzione di opportune modifiche della dieta e dello stile di vita, terapie fisiche, climatiche, psicologiche, assunzione di medicinali (dove per medicinali si intende non solo il farmaco chimico convenzionale ma anche sostanze naturali cosiddette "*biological response modifiers*"), e via dicendo. Perché l'intervento inneschi la reazione di guarigione (non solo una modifica transitoria) è necessario che il "sistema" (organo, psiche o altro) verso cui si dirige il trattamento sia al centro della dinamica patologica che sottende al quadro clinico, bisogna che il bersaglio dell'intervento regolatore abbia veramente un ruolo chiave a livello dei primi stadi del processo patogenetico. Ecco quindi che è necessario rivalutare il ragionamento fisiopatologico fatto sul singolo caso, non accontentandosi del procedimento diagnostico-terapeutico convenzionale, che mira sostanzialmente a "dare un nome" alla malattia e quindi applicare per quella malattia una terapia standardizzata. Qui si apre uno spazio anche per le terapie complementari, purché esercitate come integrazione della medicina convenzionale e non in alternativa ad essa (v. ad esempio AA.VV. 2000).

Nelle malattie acute si tratta di evitare o reversibilizzare l'eccesso di reazione ed il danno secondario alla reazione e nello stesso tempo si tratta di introdurre informazioni capaci di aumentare le connessioni del livello di regolazione locale (molecolare, cellulare, organico) con quello generale, sistemico, perché solo ciò consente un riassetto

delle dinamiche di malattia/guarigione in senso teleonomico. Nelle malattie croniche si tratta di sbloccare in qualche modo l'adattamento patologico, spingendo la dinamica di reazione verso un attrattore che corrisponde ad un migliore stato di salute. Per quanto si è qui visto, tale passaggio verso uno stato di maggiore salute (nuovo attrattore) può avere un costo – anche in termini di sintomi e di fatica - perché il sistema deve “allontanarsi dall'equilibrio” raggiunto con la malattia cronica.

Lo schema qui presentato consente di stabilire che non tutti i sistemi alterati sono di pari importanza nell'identificazione del rimedio adatto per una regolazione efficace e risolutiva. Chiaramente, in ordine all'efficacia di un approccio regolante terapeuticamente logico, la prima cosa da fare – anche nella malattia cronica - sarebbe rimuovere la causa. Ciò resta sempre valido, ma si è visto che nelle malattie croniche il disordine può mantenersi anche in assenza della causa iniziale. Quindi, rimangono possibili gli interventi regolatori a livello dei disordini reattivi “primari” e delle conseguenze “secondarie” e qui si stabilisce una fondamentale distinzione teorica: in una malato con affezione cronica, alcuni sistemi (quindi alcuni sintomi) appartengono al circuito regolatore centrale altri alle conseguenze inevitabili. Ogni approccio regolatore dovrebbe essere in grado di identificare la “catena causale”, vale adire le relazioni attuali tra i fenomeni e la dinamica storica che ha indotto e mantiene il disordine che si vuole reversibilizzare.

In ogni atto di assistenza entrano in gioco dinamiche interpersonali e di coinvolgimento emotivo che spesso non vengono prese in considerazione ma che sono, se correttamente comprese e consapevolmente vissute nella relazione, talora di per sé stesse curative, comunque sempre importante fattore di cambiamento nell'affronto delle situazioni di malattia fisica o psichica o di sofferenza, al di là e prima degli specifici approcci terapeutici e delle specifiche tecniche impiegate.

In sintesi, quello che può fare il medico ed ogni altro operatore sanitario è di sostenere e possibilmente indirizzare il processo di guarigione, di rimuovere i blocchi che si sono instaurati e di prevenire le malattie, comprendendo cosa è in gioco, lavorando con l'individuo e sul suo ambiente. Secondo le dinamiche del processo patologico, si possono presentare opzioni di diversa priorità e opzioni di integrazione di varie metodologie e strumenti, sempre tenendo conto

delle migliori evidenze scientifiche (“*evidence-based medicine*”) e, ovviamente, delle risorse disponibili. In realtà nella prassi clinica quotidiana la Medicina Basata sulle Evidenze implica un approccio che integra in modo razionale e responsabile almeno tre elementi: le migliori evidenze scientifiche, l’esperienza clinica individuale ed infine i valori, e di conseguenza le preferenze e le scelte del paziente, a tutela dei suoi valori e dei suoi diritti. Essa quindi riconosce che la cura della salute è individualizzata, come medicina della persona, pur nell’ambito delle evidenze scientifiche, e che coinvolge fatti, decisioni, ma anche incertezze e probabilità [v. ad es. Laine and Davidoff 1996; Lechi e Vantini 2004].

L’aumentata consapevolezza della complessità in medicina non potrà non accompagnarsi ad una rivalutazione di tutti quegli approcci medici che abbiano programmaticamente e empiricamente volto la loro attenzione più al complesso che al semplice, più alla globalità che all’analisi, più al “sottile” che al macroscopico, più al “fattore umano” che all’aspetto tecnologico. Ciò non significa ripudiare la scienza, ma solo allargarne gli orizzonti di osservazione fin dove possibile in altri territori, rimasti finora inesplorati per pregiudizio, per mancanza di convinzione o, semplicemente, perché i tempi non erano ancora maturi.

Il “punto di vista” biodinamico non contrasta con l’approccio convenzionale neanche in quest’ordine di considerazioni: esso si occupa dei livelli precoci, sottili e unitari del processo patologico, detti anche livelli “funzionali”, mentre la medicina convenzionale interviene sui livelli più di tipo anatomico e biochimico, vale a dire successivi. A seconda del livello di cui ci si occupa, si usano differenti metodologie, sia di tipo diagnostico sia terapeutico, che dovrebbero poter essere integrate, nell’interesse primario del malato.

Glossario

Algoritmo: elenco di istruzioni che specifica le operazioni da svolgere per risolvere un determinato problema.

Ampiezza: intervallo, tra un massimo e un minimo, di oscillazione di una variabile, o altezza di un'onda.

Anossia: mancanza di ossigeno a livello dei tessuti e delle cellule.

Anossiemia: mancanza di ossigeno nel sangue.

Apoptosi: morte cellulare programmata, fisiologica e omeodinamica.

Arteriosclerosi/aterosclerosi: sclerosi (indurimento, ispessimento e perdita di elasticità) della parete delle arterie. L'aterosclerosi la forma più frequente e grave di arteriosclerosi, consistente nella formazione di placche fibrose a contenuto lipidico nelle pareti (inizialmente tonaca intima) delle arterie.

Ascesso: flogosi acuta purulenta localizzata.

Attrattore: Forma geometrica nello spazio delle fasi (v.) verso cui tutte le traiettorie convergono nel tempo o entro cui sono mantenute nel tempo. Ci sono tre categorie di attrattori: puntiforme, periodico, strano (o caotico).

Biforcazione: cambiamento discontinuo dello stato di un sistema, che nel momento della biforcazione passa da uno stato ad un altro di due o più possibili. Si applica ai cambiamenti di attrattore di un sistema dinamico legati al cambiamento dei valori dei parametri di controllo o a perturbazioni dei valori delle variabili.

Caos: forma di evoluzione temporale di un sistema in cui la differenza tra due stati che sono inizialmente simili cresce esponenzialmente col tempo; questa proprietà viene detta "forte dipendenza dalle condizioni iniziali". Questo tipo di comportamento fu sospettato da Poincaré attorno al 1900, ma non è stato accessibile all'indagine fino allo sviluppo dei calcolatori elettronici. Lo studio scientifico del caos viene fatto risalire agli studi di E. Lorenz in campo meteorologico.

Chemiotassi: movimento attivo delle cellule nella direzione di maggiore concentrazione di una sostanza (detta fattore chemiotattico).

Citochine: proteine diffusibili con funzioni di segnali intercellulari, regolatrici di varie attività cellulari (crescita, movimento, secrezione, ecc.). Esempi tipici di citochine sono i fattori di crescita (XGF), gli interferoni, le chemochine (proteine che mediano i segnali della chemiotassi), i tumor-necrosis-factors, le interleuchine (IL-n).

Desensibilizzazione: stato caratterizzato da perdita di reattività verso uno stimolo dopo che la cellula o l'organismo hanno ricevuto un pretrattamento con basse,

medie o alte dosi dello stesso agente attivante (desensibilizzazione omologa) o con agenti stimolanti diversi (desensibilizzazione eterologa). Un fenomeno simile alla desensibilizzazione è la “tolleranza”, che può essere definita come la non-reattività acquisita del sistema immunitario verso determinati antigeni.

Dimensione frattale: Misura della complessità di una struttura. In una struttura rappresentabile da una linea chiusa su un piano (es. costa di un'isola, contorno di una cellula, ecc.), la dimensione frattale va da 1 a 2, al crescere dell'irregolarità, o della “rugosità” del perimetro.

Energia: capacità di compiere lavoro. Vi sono numerosi tipi di energia: termica, elettrica, geopotenziale, nucleare, ecc. Fondamentalmente, l'energia può distinguersi in due contributi, cinetica e potenziale. L'energia è espressa in joule (J), definito come l'energia necessaria a spostare un oggetto di un metro quando vi si oppone la forza di 1 newton. 1 newton (1N) è la forza necessaria per accelerare una massa di un chilogrammo ad una velocità di 1 metro/secondo in 1 secondo.

Entropia: funzione di stato che misura la probabilità termodinamica di un sistema. Il secondo principio della termodinamica afferma che ogni trasformazione spontanea è accompagnata da produzione di entropia. L'entropia assume il valore massimo al raggiungimento dell'equilibrio termodinamico, al quale corrisponde il massimo disordine delle particelle che compongono il sistema. Nei sistemi chiusi l'entropia aumenta inevitabilmente. I sistemi aperti, e tra questi in particolare i sistemi viventi, subiscono normalmente l'aumento di entropia ma dipendono anche dall'interscambio di entropia con l'esterno, per cui il disordine può diminuire ed il sistema aumentare il proprio grado di organizzazione.

Frattale: Oggetto con una complessa struttura sottilmente ramificata, dotato di dimensione frazionaria e autosomiglianza (invarianza rispetto al cambiamento di scala).

Frequenza: Numero di eventi per unità di tempo.

Gradi di libertà: numero di stati diversi che un sistema può assumere senza alcun condizionamento che lo induca a fare una scelta. Si potrebbe anche dire che i gradi di libertà sono proporzionali alle scelte casuali ed inversamente proporzionali all'ordine. Le molecole in un cristallo ideale hanno pochi gradi di libertà (devono disporsi secondo il reticolo cristallino e geometrico), le molecole in un gas hanno un grandissimo numero di gradi di libertà (non infinito perché limitato dagli urti con altre molecole e dal recipiente). La formazione di attrattori dinamici riduce i gradi di libertà ed aumenta lo stato di ordine del sistema.

Informazione: quel particolare tipo di energia richiesta per il lavoro di stabilire ordine. Nel mondo biologico, l'energia può essere “ridistribuita” in modo che la sua dissipazione da parte del sistema aperto porti ad un aumento del “contenuto” di energia di buona qualità (cioè aumenta l'energia capace di compiere un lavoro utile al sistema). Quale tipo di lavoro sia fatto, ed in funzione di cosa sia fatto,

dipende dall'informazione. L'unità di misura dell'informazione è il bit, corrispondente alla quantità di informazione necessaria per una scelta binaria (es.: sì/no). L'informazione è una funzione intrinseca ad ogni struttura spaziotemporale, in quanto capace di essere trasmessa ad altra struttura spaziotemporale e, quindi, di modificarla in modo specifico.

Iterazioni: Successive soluzioni delle equazioni, in cui il risultato della precedente viene posto come una variabile della successiva.

Malattia: perturbazione delle strutture e/o delle funzioni del sistema vivente dovuta a danni esogeni o endogeni. Una tipica malattia si caratterizza per i seguenti aspetti (non necessariamente tutti noti): eziologia (cause), patogenesi (meccanismi), modificazioni biochimiche e anatomopatologiche, segni e sintomi, evoluzione. L'approccio medico convenzionalmente si interessa della diagnosi, prognosi, terapia. Ogni individuo esprime la malattia con caratteristiche comuni (che permettono la diagnosi) e con caratteristiche individuali tipiche del soggetto e della particolare dinamica eziopatogenetica e fisiopatologica.

Necrosi: morte della cellula e del tessuto accompagnata da fenomeni distruttivi e colliquativi per autolisi.

Omeostasi (omeodinamica): insieme di strutture e funzioni dell'organismo che concorrono a mantenere le variabili fisiologiche entro determinati limiti di variazione.

Orbite (o traiettorie): le linee (solitamente curve) formate da successivi punti che definiscono il sistema nello spazio delle fasi.

Patogenesi: nella malattia, l'insieme dei meccanismi che, messi in moto da un fattore eziologico, consequenzialmente provocano l'insorgenza e l'evoluzione del processo patologico.

Pleiotropismo: capacità di una singola molecola o un singolo segnale di influire su molti diversi bersagli.

Pressione oncotica: la pressione osmotica (cioè quella che si stabilisce tra due liquidi separati da una membrana semipermeabile e che tende a trattenere acqua nel distretto dove la concentrazione di molecole è maggiore) dovuta alle proteine, prevalentemente rappresentate nel plasma dall'albumina.

Priming: stato di pre-attivazione, di iperattivazione o di ipersensibilità, in risposta ad uno stimolo attivante, in grado di caratterizzare la cellula o l'organo dopo che ha ricevuto un pre-trattamento con una piccola dose dello stesso stimolante ("priming" omologo) o di altri stimolanti di tipo diverso ("priming" eterologo).

Proteine da shock termico: proteine cellulari identificate per la prima volta come risposta adattativa della cellula al calore, dette anche proteine da stress o chaperonine. Sono un'ampia famiglia di proteine con molteplici funzioni, tra cui l'assistenza alla corretta sintesi proteica, la formazione di complessi oligomeric, la riparazione delle modificazioni della struttura secondaria e terziaria, la

traslocazione intracellulare e l'escrezione di proteine, la stabilizzazione del citoscheletro.

Quanto: il termine deriva dalla fisica dei quanti, che sono essenzialmente dei "pacchetti" di luce. La quantità più piccola di luce è un "quanto". Non si può ad esempio avere mezzo quanto, ma o *un quanto* o *niente*. Anche conoscendo esattamente le condizioni di un sistema fisico, la certezza statistica che un fenomeno fisico si verifichi non è assoluta, dipende dalla scala che si considera.

Ridondanza: in biologia, diversi fattori hanno simili attività. In generale, si intende una sovrabbondanza di informazioni, cioè di ordine. La ridondanza, in altri termini è la misura dell'ordine relativo in un sistema in rapporto al sottofondo di massimo disordine possibile. La definizione matematica della *r*. è $R=1-H/H_{max}$, dove *H* è l'entropia del sistema in un certo momento e *H_{max}* è il valore massimo dell'entropia possibile per il sistema. Quando *H* diviene come *H_{max}*, la ridondanza è $1-1=0$.

Risonanza: fenomeno fisico per cui un sistema a riposo, caratterizzato da una propria frequenza di oscillazione, può entrare in vibrazione se sollecitato (investito da onde sonore, elettromagnetiche o vibrazioni meccaniche, a seconda della natura del sistema) da frequenze vicine a quelle proprie del sistema stesso. Se il sistema è già in oscillazione, la risonanza può aumentare notevolmente l'ampiezza di tale oscillazione, qualora le onde si sovrappongano, mentre si può dare anche il caso opposto, di arresto dell'oscillazione, se l'interazione è tra due onde di frequenza uguale ma fase opposta. Interessa molti rami della fisica (acustica, meccanica, elettromagnetismo, fisica nucleare) ma anche la biologia. Naturalmente, i sistemi biologici sono caratterizzati da frequenze oscillatorie molto complesse, in relazione alla complessità dei loro componenti fisico-chimici.

Shock: grave disordine dell'omeodinamica del sistema cardiovascolare, accompagnato da danni biochimici e cellulari, dovuto alla permanenza senza adeguati compensi di uno squilibrio tra sangue circolante e letto vascolare. Le principali cause sono gravi traumatismi, emorragie, cardiopatie, anafilassi, endotossiemia, ustioni. Si può complicare con coagulazione intravascolare disseminata, sindrome da distress respiratorio, insufficienza renale. Non confondere con lipotimia, che corrisponde allo "svenimento", dovuto a momentanea e transitoria riduzione del flusso ematico cerebrale.

Sistema: Un insieme di variabili o fattori che interagiscono. Un *sistema dinamico* si trova in tempi diversi in diversi stati. Il sistema dinamico è sostanzialmente descritto da due parti fondamentali: una riguardante il suo *stato* nello spazio delle fasi (la natura delle sue componenti) e una riguardante la sua *dinamica* (la legge di evoluzione, cioè le regole che determinano lo stato al tempo $t > 0$ una volta dato lo stato al tempo $t = 0$).

Spazio delle fasi (o spazio degli stati): rappresentazione grafica in cui ad ogni asse è associata una variabile dinamica. Un punto in questo spazio indica lo stato del

sistema in un determinato istante. Ogni cambiamento di stato del sistema produce nello spazio delle fasi uno spostamento del punto, che descrive una certa traiettoria. Questi modelli geometrici possono essere bidimensionali, tridimensionali, o di qualsiasi dimensione a seconda del numero delle variabili considerate.

Stato: Il valore o i valori (uno per ciascuna delle variabili del sistema) ad un dato momento.

Trasduzione: catene di molecole o eventi biochimici, meccanici e bioelettrici che nella cellula connettono informativamente il recettore ai sistemi effettori, attivandoli, regolandoli o inibendoli.

Variabili: Grandezze fondamentali delle equazioni matematiche. I sistemi non lineari descrivibili con equazioni matematiche comprendono due tipi di variabili: le variabili *dinamiche* e le variabili *statiche* (dette anche *parametri*). Le prime mutano continuamente nel tempo o al ripetersi delle iterazioni. Nel caso di un meccanismo sottoposto a movimento caotico, potrebbero essere la posizione di una parte in moto e la sua velocità. Le variabili statiche assumono valori fissi scelti per ogni equazione che non possono cambiare a seguito delle iterazioni o nel tempo. Ad esempio, in un meccanismo caotico le variabili statiche potrebbero essere la lunghezza di una componente oppure la velocità massima consentita per il motore.

Bibliografia

- AA.VV. (2000). *Le medicine complementari. Definizioni, applicazioni, evidenze scientifiche disponibili*. Utet-Periodici Scientifici, Milano.
- Agazzi, E. (2002) Il significato di una medicina umanistica. *Anthropos & Iatria* 6 (1): 8-12.
- Arecchi, F.T. e Arecchi, I. (1990). *I Simboli e la Realtà*. Jaca Book, Milano.
- Babloyantz, A. and Lourenco, C. (1994) Computation with chaos: A paradigm for cortical activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91: 9027-9031.
- Bar-Yam Y. (1997) *Dynamics of Complex Systems*. Addison-Wesley, Reading (MA).
- Bellavite, P. e Zatti, M. (1995) *Omeostasi, complessità e caos. Un'introduzione*. Franco Angeli, Milano.
- Bellavite, P. e Zatti, M. (1996) Il paradigma della complessità nelle scienze e in medicina. *La Nuova Secondaria* (ed. La Scuola, Brescia), 7: 45-53.
- Bellavite, P., Andrioli, G., Lussignoli, S., Signorini, A., Ortolani, R. and Conforti, A. (1997a) Scientific reappraisal of the "Principle of Similarity". *Medical Hypotheses* 49: 203-212. Tradotto in Italiano e pubblicato su *Aggiornamenti in Medicina Integrata* 5: 7-21, 1997.
- Bellavite P., Chirumbolo S., Santonastaso C., Biasi D., Lussignoli S. and Andrioli G. (1997b) Dose-dependence of the various functional responses of neutrophils to formylpeptides. Activation, regulation, and inverse effects according to the agonist dose and cell condition. In: *Signals and Images* (M. Bastide ed.). Kluwer Acad. Publ., Dordrecht, 111-119.
- Bellavite, P. (1998) *Biodinamica. Basi Fisiopatologiche e Tracce di Metodo per una Medicina Integrata*. Tecniche Nuove, Milano (www.tecnichenuove.com).
- Bellavite, P. and Signorini, A. (1998) Biological effects of electromagnetic fields. In: *Fundamental Research in Ultra-High Dilution and Homoeopathy* (J. Schulte and P.C. Endler, eds.). Kluwer Acad. Publ., Dordrecht, The Netherlands, pp. 127-142.
- Bellavite, P., Semizzi, M., Lussignoli, S., Andrioli, G. and Bartocci, U. (1998). A computer model of the "five elements" theory of traditional Chinese medicine. *Complem. Ther. Med.* 6: 133-140.

- Bellavite, P., Andrioli, G., Lussignoli, S., Bertani, S. e Conforti, A. (1999) L'omeopatia secondo la prospettiva della ricerca scientifica. *Ann. Ist. Sup. Sanità* 35(4): 517-527
- Bellavite, P., Semizzi, M., Musso, P., Ortolani, R. e Andrioli, G. (2001) Medicina ufficiale e terapie non convenzionali: dal conflitto all'integrazione? *Medicina e Morale* 5: 877-904.
- Bellavite, P., Signorini, A. (2002) *The Emerging Science of Homeopathy. Complexity, biodynamics, and nanopharmacology*. 2nd ed North Atlantic, Berkeley (CA) (www.homeopathic.com).
- Bellavite, P. (2003) Complexity science and homeopathy: a synthetic overview. *Homeopathy* 92: 203-212.
- Bellavite, P. (2004a) Biodinamica, malattia e similitudine. Parte prima: la forza vitale (omeo-dinamica dei sistemi complessi). *Il Medico Omeopata* 1:34-42.
- Bellavite, P. (2004b) La malattia come disordine dell'informazione e della comunicazione. In: *Il dolore e la medicina. Alla ricerca di senso e di cure* (a cura di P. Bellavite, R. Ortolani, P. Musso) Società Editrice Fiorentina 2004 (in corso di stampa).
- BMA, British Medical Association (1993) *Complementary Medicine. New Approaches to Good Practice*. Oxford University Press, Oxford.
- Bond RA. (2001) Is paradoxical pharmacology a strategy worth pursuing? *Trends Pharmacol. Sci.* 22(6): 273-276.
- Boyd, L.J. (1936) *A Study of the Simile in Medicine*. Boericke & Tafel, Philadelphia. Edizione italiana a cura di P. Bellavite (2001): *Il Simile in Medicina. Medicina Ippocratica, Omeopatia e Scienza*. Edizioni Libreria Cortina, Verona (www.libreriacortina.it).
- Breithaupt, H. (1989) Biological rhythms and communication. In: *Electromagnetic Bio-Information (F.A. Popp et al., eds.)*. Urban & Schwarzenberg, München: 18-41.
- Callard, R., George, A.J.T., Stark, J. (1999) Cytokines, chaos and complexity. *Immunity* 11:507-513.
- Calogero, A.E., Serra, M.C. (1999) *Lo Stress*. Piccin, Padova.
- Cannon, W.B. (1928) The mechanism of emotional disturbances of bodily functions. *New Engl. J. Med.* 198: 877-884.
- Cannon, W.B. (1935) Stresses and strains of homeostasis. *Am. J. Med. Sci.* 189: 1-14.

- Capra, F. (1996) *The Web of Life*. Doubleday-Anchor Book, New York.
- Castor, C.W. (1995) La regolazione del metabolismo del tessuto connettivo. In: Mc Carty D.J., Koopman W.J.: *Trattato di Reumatologia*, ed italiana sulla XII americana; Vol. I, capitolo 13. pp 290-308. Piccin Editore, Padova.
- Cheek, T.R. (1991) Calcium regulation and homeostasis. *Curr. Opin. Cell Biol.* 3: 199-205.
- Cohen, S., Tyrrel D.S.J., Smith, A.P. (1991) Psychological stress and susceptibility to the common cold. *N. Engl. J. Med.* 325:606-612.
- Coffey, D. S. Self-organization, complexity and chaos: the new biology for medicine. *Nature Medicine* (4), 882-885. 1998.
- Cramer, F. (1993) *Chaos and Order. The Complex Structure of Living Systems*. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim.
- Denollet J., Sys S.U., Stroobant N., Rombouts H., Gillebert T.C., Brutsaert D.L. (1996) Personality as independent predictor of long-term mortality in patients with coronary heart disease. *Lancet* 347: 417-421.
- Dokoumetzidis A, Iliadis A, Macheras P. (2001) Nonlinear dynamics and chaos theory: concepts and applications relevant to pharmacodynamics. *Pharm Res* 18(4):415-426.
- Dioguardi, N. (1997) La medicina dalla certezza alla complessità. In: *Nuove frontiere della scienza* (M. Pigazzini e P. Terni eds.), Editrice Lecchese, Lecco. (disponibile in <http://www.psychomedia.it/pm/science/nonlin/front/dioguardi.htm>)
- Eichorn, R. e Schimmel, H. W. (1998) Die elektrophysiologische Terminalpunktdiagnose. *Biol. Med.* 27: 220-222.
- Engel, A.K., Konig, P. and Schillen, T.B. (1992) Why does the cortex oscillate? *Curr. Biol.* 2: 332-334.
- Ernst, E. (2000) The role of complementary and alternative medicine. *Brit. Med. J.* 321:1133-1135.
- Eskinazi, D. (1999) Homeopathy re-revisited: is homeopathy compatible with biomedical observations? *Arch. Intern. Med.* 159: 1981-1987.
- Farné, M. (1990) Lo stress, aspetti positivi e negativi. *Le Scienze* 263: 40-47.
- Fontanarosa P.B. and Lundberg G.D. (1998) Complementary medicine meets science. *JAMA* 280: 1618-1619.

- Germain,R.N. (2001) The art of probable: system control in the adaptive immune system. *Science*, 293:240-245.
- Glanz, J. (1997) Sharpening the senses with neural “noise”. *Science* 277: 1759.
- Goldberger, A.L. (1996) Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet* 347:1312-1314.
- Hahnemann C.F.S. (1801) Uber die Kraft kleiner Gaben der Arzneien überhaupt un der Belladonna insbesondere. *Hufeland's Journal* 13, 153 (citato in Boyd 1936).
- Hahnemann,C.F.S. (1842) *Organon of Medicine*. Edited from the 5th and 6th edition by Joseph Reves Homeopress Ltd, Haifa, 1994
- Harold, F.M. (1986) *The Vital Force: A Study of Bioenergetics*. W.H. Freeman and Company, New York
- Heine, H. (1999) *Manuale di Medicina Biologica*, Guna Editore, Milano.
- Ho, M.W. and Popp, F.A. (1993) Biological organization, coherence, and light emission from living organisms. In: *Thinking About Biology* (W.D. Stein and F.J. Varela eds.). Addison-Wesley Publ. Co., Reading: 183-213.
- Ho, M.W., Popp, F.A. and Warnke, U. (1994) *Bioelectrodynamics and Biocommunication*. World Scientific, Singapore.
- Ho, M.W. (1996) Bioenergetics and the coherence of the organism. In: *Homoopathie-Bioresonanztherapie* (P.C. Endler and J. Schulte, eds.). Verlag Maudrich, Wien: 17-34.
- Holland,J.H. (2000) *Emergence. From Chaos to Order*. Addison-Wesley, Reading (MA).
- Hyland, M.E. and Lewith, G.T. (2002) Oscillatory effects in a homeopathic clinical trial. *Homeopathy* 91: 145-149.
- Jacob, F. (1973) *The Logic of Life: A History of Eredity*. Pantheon, New York.
- Kaufman, S.A. (1991) Anticaos ed evoluzione biologica. *Le Scienze* 278: 82-91.
- Kauffman, S. (1995) *At Home in the Universe. The Search for Laws of Self-Organization and Complexity*. Oxford University Press, Oxford.
- Kompanichenko, V. (2004) A systemic approach to the origin of life. *Frontier Perspectives* 13: 22-40.

- Kratky K.W. (2004) Homöopathie und Wasserstruktur: Ein physikalisches Modell. *Forschende Komplementärmedizin und Klassische Naturheilkunde / Research in Complementary and Classical Natural Medicine* 11:24-32.
- Laine, C., Davidoff, F.(1996) Patient-centered medicine: a professional evolution. *J.A.M.A.* 275, 152-156.
- Lechi, A., Bellavite, P. (2001) Quando la tradizione si rinnova. *Rr-Ricerca Roche* 33: 62-64.
- Lechi, A. Vantini, I. (2004) Riflessioni sulle medicine alternative e complementari ed il Corso di Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia. *Med. Chir.* 24, 919-923.
- Ludwig, W. (1993) The fundamentals of bio-resonance therapy (BRT). In: *Bioresonance and Multiresonance Therapy* (H. Brugemann, ed.). Haug International, Brussel.
- Marshall, J.C. (2000) Complexity, chaos, and incomprehensibility: parsing the biology of critical illness. *Crit Care Med.*, 28:2646-2648.
- Nicolis G, Prigogine Y. (2001) *La complessità. Esplorazioni nei Nuovi Campi della Scienza*. Einaudi, Torino.
- Niggli, H.J., Scaletta, C., Yu, Y., Popp, F.A., Applegate, L.A. (2001) Ultraweak photon emission in assessing bone growth factor efficiency using fibroblastic differentiation. *J Photochem Photobiol B.* 64(1):62-8.
- Oschman, J.L. and Oschman, N.H. (2004) Electromagnetic communication and olfaction in insects. *Frontier Perspectives* 13: 8-15.
- Peng, C.K., Buldyrev, S.V., Hausdorff, J.M., Havlin, S., Mietus, J.E., Simons, M., Stanley, H.E. and Goldberger, A.L. (1994) Fractal landscapes in physiology & medicine: Long-range correlations in DNA sequences and hearth rate intervals. In: *Fractals in Biology and Medicine* (T.F. Nonnemacher et al., eds.). Birkhauser Verlag, Basel: 55-65.
- Plsek, P.E. and Greenhalgh, T. (2001) Complexity science. The challenge of complexity in health care (first of a series of four articles). *Brit. Med. J.* 323: 625-628.
- Popp, F.A. (2003) Properties of biophotons and their theoretical implications. *Indian J Exp Biol.* 41(5):391-402.
- Rees, L. and Weil, A. (2001) Integrated medicine. *Brit. Med. J.* 322:119-120.

- Scerbo, A.S., Freedman, L.W., Raine, A., Dawson, M.E. and Venables, P.H. (1992) A major effect of recording site on measurement of electrodermal activity. *Psychophysiology* 29: 241-246.
- Schimmel, H. and Penzer, V. (1996) *Functional Medicine, Vol. 1. The Origin and Treatment of Chronic Diseases*. Haug Verlag, Heidelberg.
- Schimmel, H.W. (1998) Electrophysiological Terminal Point (ET): nuovo test oggettivo e riproducibile. *Aggiornamenti in Medicina Integrata* 2° semestre, 25-28.
- Semizzi, M. (2000) Tecniche diagnostiche bioelettroniche complementari. In: *Le medicine complementari. Definizioni, applicazioni, evidenze scientifiche disponibili* (a cura di P. Bellavite, A. Conforti, A. Lechi, F. Menestrina, S. Pomari). Utet Periodici, Milano.
- Shinbrot, T., Grebogi, C., Ott, E. and Yorke, J.A. (1993) Using small perturbations to control chaos. *Nature* 363: 411-417.
- Stone, A. (1992) Development of common cold symptoms following experimental rhinovirus infection is related to prior stressful life events. *Behav. Med.* 18:115-120.
- Stroebel, C.F. (1998) Somatization and alexithymia as aspects of mind-body intelligence. *Advances - Journal of Body-Mind Health* 14:113-117.
- Strumia, A. (1992) *Introduzione alla filosofia delle scienze*. Edizioni Studio Domenicano, Bologna.
- Trelstad, R.L. (1997) Matrix Glycoproteins and Proteoglycans. In: *Textbook of Rheumatology. Section I: Structure and function of Joints, Connective Tissue, and Muscle*, (Kelley W.N. et al. Eds.), Fifth Edition, W.B. Saunders Company. Philadelphia, pp. 37-54.
- Tsong, T.Y. and Gross, C.J. (1994) The language of cells-Molecular processing of electric signals by cell membrane. In: *Bioelectrodynamics and Biocommunication* (M.W. Ho et al., eds.). World Scientific, Singapore, pp. 131-158.
- van Rossum, J.M. and de Bie, J.E.G.M. (1991) Chaos and illusion. *Trends Pharmacol. Sci.* 12: 379-383.
- Vickers, A. (2000) Recent advances: complementary medicine. *Brit. Med. J.* 321:683-686.
- Weiner, H. (1992) *Perturbing the Organism*. University of Chicago Press, Chicago.

- WHCCAMP (2002) Commissione governativa per le medicine complementari e alternative degli USA, Final Report. <http://www.whccamp.hhs.gov/finalreport.html>.
- Wiesenfeld K. and Moss, F. (1995) Stochastic resonance and the benefits of noise: from ice ages to crayfish and SQUIDS. *Nature* 373: 33-36.
- Williams, G.P. (1997) *Chaos Theory Tamed*. Williams & Wilkins, London.
- Williams C.J., Vanderberg P., Prockop D.J. (1997) Collagen and Elastin. in: Kelley W.N. et al.: *Textbook of Rheumatology*. Section I: Structure and function of Joints, Connective Tissue, and Muscle, pp 23-54; Fifth Edition, W.B. Saunders Company. Philadelphia.
- Zatti, M. (1993) Anthropic biology. In: *The Anthropic Principle* (F. Bertoli and U. Curi, eds.). Cambridge Univ. Press, Cambridge: 129-142.
- Zatti, M. (1994) *Il Dolore (nel) Creato*. Ed. Dehoniane, Bologna.
- Zatti, M. (2004) Dolore e incompletezza nella natura. In: *Il dolore e la medicina. Alla ricerca di senso e di cure* (a cura di P. Bellavite, P. Musso, R. Ortolani). Società Editrice Fiorentina, Firenze (in corso di stampa).

Questo testo sintetizza le lezioni e i seminari dell'autore riguardanti alcuni concetti fondamentali delle scienze della complessità e del caos applicati alla medicina, particolarmente alla fisiopatologia ed alla patologia generale. L'intento è quello di accompagnare lo studente di discipline mediche e l'operatore sanitario a "rivedere" la problematica frontiera tra salute malattia, per meglio comprendere - e quindi affrontare - quell'incertezza che fa parte integrante della scienza e dell'arte della medicina.

Paolo Bellavite è nato nel 1952, laureato in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Trieste, specialista in Ematologia, ha conseguito il Master in Biologia Molecolare presso l'Università di Cranfield (UK). Insegna Patologia Generale presso l'Università di Verona. Ha scritto oltre 150 lavori scientifici sui meccanismi dell'infiammazione e dell'emostasi, su metodi di laboratorio, su farmacologia degli effetti di minime dosi e dell'omeopatia. In collaborazione con altri autori, ha pubblicato i libri "*Omeostasi, complessità e caos*" (Franco Angeli, Milano, 1995), "*Biodinamica*" (Tecniche Nuove, Milano 1998), "*Le medicine complementari*" (Utet-Periodici Scientifici, Milano 2000), "*The emerging science of homeopathy*" (North Atlantic, Berkeley, 2002).

- 15,00 Euro -