

Omeopatia e acqua informata: prove sperimentali di laboratorio su cellule e animali

Paolo Bellavite,¹ Marta Marzotto,¹ Mirko Cristoforetti,¹ Debora Olioso,¹ Anita Conforti²

1. Dipartimento di Patologia e Diagnostica, Università degli Studi di Verona

2. Dipartimento di Sanità Pubblica e Medicina di Comunità, Università degli Studi di Verona

Riassunto

Sono riportati i principali esperimenti svolti nel nostro laboratorio, mediante metodi rigorosi, attendibili e riproducibili, i cui risultati dimostrano che *Istamina* inibisce l'attivazione dei basofili umani e *Gelsemium* e *Ignatia* hanno effetti ansiolitici su modelli murini di comportamento. Tali sostanze agiscono in diluizioni/dinamizzazioni di tipo omeopatico, anche superiori alla costante di Avogadro-Loschmidt. Si presenta infine una ipotesi sintetica e generale dell'effetto omeopatico.

Summary

We report the main experimental lines of our laboratory, where through rigorous and reliable methods we have shown that *histamine* inhibits the human basophil activation and *Gelsemium* and *Ignatia* regulate anxiety-like behaviours in laboratory mouse. These agents work also in dilutions/dynamizations which are beyond the Avogadro-Loschmidt constant. At the end we suggest a general hypothesis regarding the homeopathic effects.

Introduzione

Una delle accuse di "assurdità" verso l'omeopatia riguarda, come è ben noto, le cosiddette dosi "infinitesimali", cioè quelle soluzioni la cui diluizione ha superato la costante molecolare di Avogadro-Loschmidt, oltre la quale non è teoricamente possibile una presenza di principi attivi inizialmente presenti nella soluzione di partenza. Ciò vale per le "potenze" omeopatiche oltre la dodicesima centesimale (C) o ventiquattresima decimale (D). Tuttavia, va subito precisato che la maggior parte dei medicinali oggi venduti come "omeopatici" in Europa contengono dosaggi farmacologici anche se bassissimi di principi attivi. Quindi, sostenere che l'omeopatia sia tout-court "acqua fresca" è un'affermazione scorretta e comunque non aderente alla realtà.

La "potenza biologica" di un farmaco dipende dall'affinità tra il sito di legame e la molecola stessa, nonché dalla risposta del sistema trattato. Correntemente si pensa, in modo intuitivo e anche approssimativo, che l'efficacia sia tanto più alta quanto più molecole del farmaco raggiungono il bersaglio (recettore, enzima). Si noti che i farmaci convenzionali agiscono normalmente a concentrazioni di 10^{-6} M (micromolare) - 10^{-9} M (nano-

molare), ma quelli più moderni come le citochine anche a 10^{-12} M (picomolare) - 10^{-15} M (femtomolare). Va considerato che nella letteratura scientifica esistono molti lavori che attestano la sicura efficacia biologica (nel senso che sono dimostrabili effetti in sistemi di laboratorio) per sostanze diluite all'incirca fino alla 10^{-18} M (attomoli) (approssimativamente 9C in termini omeopatici).

A questo punto vale la pena capire - mediante un semplice calcolo - quale sfida alle teorie correnti rappresentino questo tipo di concentrazioni: infatti la concentrazione 10^{-18} M (9C) corrisponde a 10^6 molecole (un milione) per litro, il che significa anche 10^3 (mille) molecole per centimetro cubo e 1 molecola per millimetro cubo. Prendendo come esempio-base il sangue, in esso abbiamo circa 7.000 leucociti per millimetro cubo (e comunque gli esperimenti in laboratorio di solito vengono fatti con cellule in concentrazioni di quest'ordine di grandezza). Pertanto, una soluzione 10^{-18} M significherebbe 1 molecola ogni 7.000 cellule! Se poi pensiamo in termini di recettori, possiamo assumere che ogni cellula abbia come minimo 10.000 recettori per quella molecola, per cui ci troviamo a dover ammettere un effetto biologico di una molecola di fronte a 70.000.000 recettori o enzimi! È evidente che, nella realtà biologica,

operano dei meccanismi di amplificazione a qualche livello della catena di trasmissione del segnale, verosimilmente legati alla attività del solvente e alle complesse vie di trasduzione del segnale, come è schematicamente illustrato nella figura 1.

Il modello di interazione tra una soluzione omeopatica potenziata e la superficie cellulare prevede quindi che le

proteine di membrana o le loro parti glicosilate producano una cascata di eventi biochimici interni alla cellula a seguito del contatto con il farmaco stesso. Questi eventi possono essere amplificati enormemente a livello recettoriale e post-recettoriale, fino ad arrivare all'espressione genica.

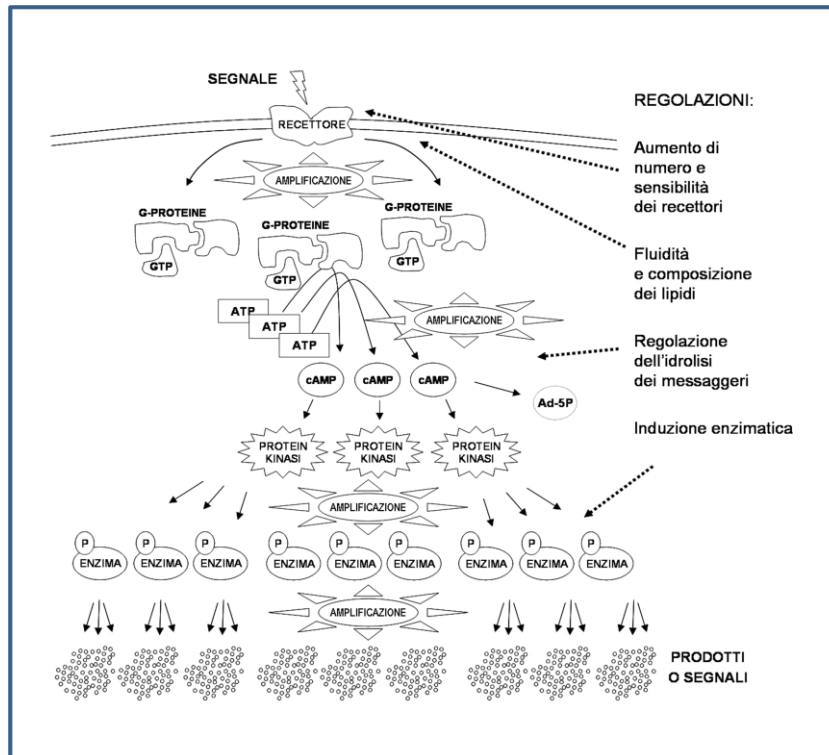


Figura 1. Esempio di possibili meccanismi di amplificazione del segnale a livello cellulare. Non è necessario che siano impegnati molti recettori per avere un forte effetto. Né è necessario che il segnale sia di tipo molecolare, esso potrebbe essere anche fisico-chimico (calore, radiazioni, vibrazioni, onde sonore, strutture particolari di acqua o solvente).

Certamente, in omeopatia si usano anche alte diluizioni/dinamizzazioni, in cui non esiste, neppure teoricamente, una sola molecola del principio attivo originale. È chiaro che qui si esce dai canoni della farmacologia classica e si affrontano fenomeni che possono apparire come inspiegabili. La consapevolezza che nella realtà esistono dei fenomeni misteriosi non esula dalla scienza e non prescinde dalla ragione: anzi, è proprio questa consapevolezza che maggiormente stimola la fantasia del ricercatore e, se accompagnata da rigore metodologico, pazienza ed un po' di... fortuna, permette di compiere nuovi passi verso la conoscenza della realtà fisica e biologica.

Le alte diluizioni/dinamizzazioni sono anche dette alte "potenze" perché, secondo la teoria e l'esperienza omeopatica, il processo di diluizione, seguito da forte scuotimento della soluzione diluita, aumenterebbe l'effetto del medicinale. La diluizione all'inizio fu imposta dal fatto che si usava fare le prove anche con sostanze molto velenose (aconito, arsenico, cianuro, ecc.) e dal fatto che

la solubilizzazione di molte sostanze richiedeva estesa triturazione e diluizione. Successivamente, a seguito di numerose osservazioni dello stesso Hahnemann, invalse l'uso di diluire e dinamizzare in modo estremamente elevato.

Le teorie di Amedeo Avogadro, pubblicate inizialmente come ipotesi nel 1811, confermate da Johann Loschmidt nel 1865 e poi verificate sperimentalmente nel 1909, stabiliscono che in una Mole di una qualsiasi sostanza sono presenti 6.02254×10^{23} unità molecolari o atomiche. Una mole è il peso, in grammi, corrispondente al peso molecolare (p.m.) di una sostanza; ad esempio, una mole di idrogeno (p.m.=1) è 1 grammo, una mole di una sostanza il cui p.m.=180, è 180 grammi. Di conseguenza, se la tintura madre (T.M.) di una qualsiasi sostanza è data da una soluzione 1 molare (1M), un semplice calcolo dimostra che dopo 24 passaggi decimali o 12 passaggi centesimali abbiamo 1 molecola per litro di soluzione e che diluizioni superiori hanno probabilità sempre più remote di contenere una singola molecola o

atomo del composto originale di partenza. Se la T.M. contiene una dose 0,1-1 mM (10^{-4} - 10^{-3} M) di principio attivo, cosa molto più probabile per la maggior parte delle sostanze usate in omeopatia, il limite stabilito da Avogadro si sposta attorno alla 20D o 10C.

Questo problema ha assillato da sempre il mondo omeopatico e si può affrontare in vari modi, sia mediante accurate ricerche di laboratorio, sia mediante prove fisico-chimiche. Attualmente siamo ad un livello della ricerca per cui la presunta “assurdità” dell’omeopatia non è più tale esistendo una mole di lavori solida e interdisciplinare in favore dell’“effetto omeopatico”.

Nel nostro laboratorio ci siamo dedicati da oltre venti anni [1] alla verifica sperimentale di tali fenomeni in modelli ben consolidati. L’obiettivo non era inizialmente quello di scoprire il “meccanismo” fisico-chimico del medicinale omeopatico, ma quello di accertare nel modo più rigoroso la realtà e riproducibilità del fenomeno, che era stata messa in dubbio già a partire dal famoso caso di Jacques Benveniste alla fine degli anni ’80. Anziché gridare allo scandalo, come fece l’establishment scientifico e accademico, quando uscirono i lavori di Benveniste (che avevano ripreso, bisogna dirlo, precedenti scoperte degli stessi omeopati) noi ci mettemmo a studiare l’argomento sul piano sperimentale. Dopo venti anni i risultati conseguiti, qui riassunti, hanno dato ragione a tale scelta.

Ricerche di laboratorio “in vitro”

Gli studi *in vitro* hanno rappresentato un modello per investigare l’azione dei rimedi omeopatici e dei composti altamente diluiti. Nella ricerca cosiddetta “di base” o “fondamentale” sono stati inclusi diversi sistemi modello e sono state condotte sperimentazioni sia con organismi intatti che con parti isolate, come organi, cellule o frazioni sub-cellulari. I principali vantaggi che vengono attribuiti ai modelli *in vitro* fanno riferimento alla loro intrinseca affidabilità, soprattutto quando essi vengono messi a confronto con la valutazione dose-effetto, un’affidabilità dovuta alla standardizzazione dei protocolli e ad un approccio sperimentale più rapido ed accessibile nel valutare diverse diluizioni in diverse condizioni. Su questo argomento sono state pubblicate recentemente delle rassegne che attestano la riproducibilità di molti esperimenti fatti con medicinali omeopatici [2-6].

Parecchi lavori di questo argomento si riferiscono principalmente a studi compiuti sui neutrofili o i basofili, forse per il fatto che i neutrofili sono in maggior numero nel sangue periferico per cui sono facili da purificare e perché i basofili sono associati ad una elevata sensibilità cellulare, a causa del loro coinvolgimento nelle reazioni di ipersensibilità. Anche il nostro gruppo ha studiato gli effetti di rimedi omeopatici su queste cellule dell’inflammatione ed ha ottenuto significativi risultati. In un primo momento abbiamo esplorato il possibile effetto diretto dei medicinali omeopatici sui sistemi cellulari (neutrofili umani) valutando i loro effetti *in vitro* sul

metabolismo ossidativo di neutrofili in coltura attivati da peptidi formilati [7;8]. Questi risultati suggeriscono che la maggioranza dei rimedi testati interferisca con meccanismi regolatori fini della cellula come i flussi ionici, i processi di fosforilazione e lo stress ossidativo. Nella normale fisiologia cellulare il fosforo, lo zolfo, il magnesio, il manganese, il calcio e altri elementi giocano un ruolo fondamentale in tali meccanismi e ciò rende particolarmente interessante il fatto che alcuni rimedi omeopatici minerali e/o catalizzatori organici possano agire su tali livelli di controllo.

Sin dagli inizi della ricerca *in vitro* in omeopatia, il modello in cui il fenomeno delle alte diluizioni è stato maggiormente studiato è la biologia dei basofili umani. Inizialmente l’effetto di sostanze altamente diluite/dinamizzate veniva valutato osservando il meccanismo di degranulazione con la microscopia ottica ma i falsi positivi metacromatici non potevano essere esclusi del tutto e potevano influenzare significativamente il risultato finale delle prove *in vitro*. Forse anche per questo tipo di problemi metodologici scoppiò il famoso caso “Benveniste” che sembrò gettare discredito su tutto il settore omeopatico [9;10]. Successivamente, senza che il grande pubblico ne fosse al corrente, progressi nel sistema sperimentale che ha come modello l’attivazione del basofilo sono emersi in modo indipendente dalla ricerca immunologica di vari gruppi. La valutazione della degranulazione è stata sostituita dalla citometria a flusso e sono state riportate molte evidenze che l’istamina altamente diluita è capace di influire su basofili umani stimolati con peptidi batterici o anti-IgE [11-16].

Di recente, anche il nostro gruppo di ricerca ha ottenuto importanti risultati investigando l’effetto di alte diluizioni di istamina sullo stesso modello sperimentale dei basofili umani, perfezionando ulteriormente le tecniche. Il modello dei basofili è stato introdotto per la prima volta nell’università di Verona da Bellavite e collaboratori (R. Ortolani, A. Vella, S. Chirumbolo), proprio per studiare l’azione delle alte diluizioni sfruttando la grande sensibilità naturale di tali cellule ad ogni tipo di perturbazione di membrana. I nostri risultati hanno confermato l’esistenza del fenomeno della azione di diluizioni oltre la costante di Avogadro [17;18]. La figura 2 riporta il risultato centrale di questa serie di studi.

L’espressione di membrana del CD203c (marcatore di attivazione) è stata valutata misurando l’intensità media di fluorescenza (MFI) dei basofili dopo attivazione con anticorpi anti-IgE. Le potenze 2C (ponderale, usata per controllo dell’efficienza del sistema sperimentale), 12C, 14C, 15C e 16C hanno mostrato una inibizione significativa del MFI del CD203c rispetto al controllo (non trattato).

Il modello dei basofili è attualmente quello più promettente sugli studi *in vitro* [6;19], anche se non vanno trascurati altri modelli su cellule umane e vegetali, che qui per ragioni di spazio è possibile solo citare come rassegne specializzate [4;20-22]. I risultati dei test *in vitro* con organi isolati o colture cellulari suggeriscono che i medicinali dinamizzati sono efficaci non solo sull’intero

organismo, ma anche sulle sue parti isolate e perfino sulle cellule.

È importante sottolineare che l'istamina in dosi omeopatiche si è dimostrata attiva anche su modelli animali [23-25] e ha mostrato significative differenze rispetto al normale solvente in prove NMR [26].

Infine, vale la pena menzionare che grazie al modello dei basofili il gruppo di Bellavite è riuscito a conseguire anche una prova dell'effetto "ormetico" della quercetina, una sostanza naturale presente in molti tipi di vegetali e alimenti [27]. L'ormesi (effetto stimolatore di piccole

dosi di una sostanza che ad alte dosi si comporta come inibitore) è un filone di studio molto promettente per il raccordo tra l'omeopatia e la scienza moderna [28;29]. I nostri risultati suggeriscono che la quercetina potrebbe essere alla stregua di un "antiistaminico" naturale che varrebbe la pena investigare e conoscere meglio per il suo possibile uso nutraceutico nelle allergie respiratorie e manifestazioni cutanee [30]. Essa è stata anche proposta come potenzialmente efficace nella prevenzione dei tumori [31].

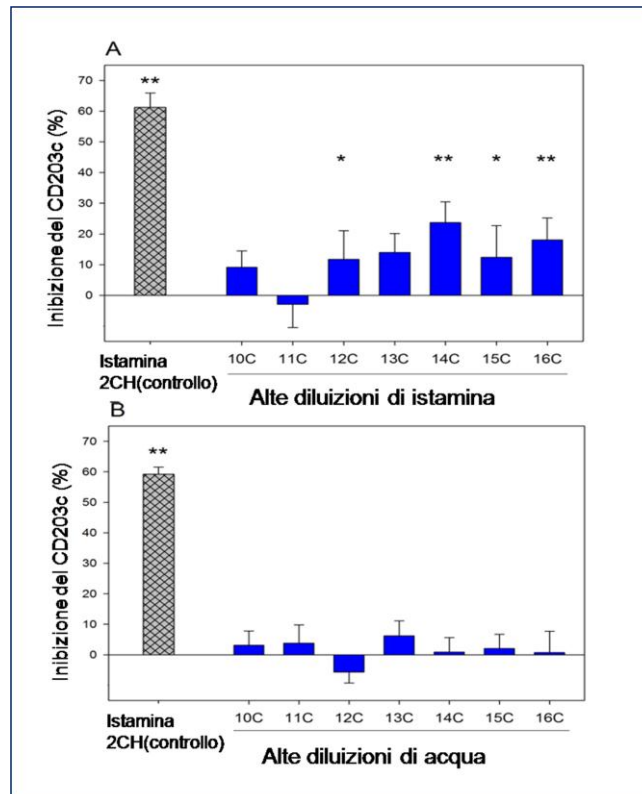


Figura 2. Effetto inibitorio (% rispetto al campione non trattato) di varie preparazioni diluite/dinamizzate di istamina (in alto) e come confronto le stesse diluizioni seriali preparate solo con acqua (in basso). L'istamina in diluizione bassa 2C, usata come controllo della risposta del sistema cellulare, ha un effetto inibitorio netto (come atteso). Un effetto, statisticamente significativo, si nota anche con diluizioni altissime di istamina ma non dello stesso solvente diluito e dinamizzato in acqua. *P<0,05; **p<0,01 (test di Wilcoxon).

Studi su animali da esperimento

Anche gli studi su animali da esperimento hanno dato un forte contributo alla convinzione che i medicinali omeopatici abbiano un'azione farmacologica netta e dimostrabile, al di là di ogni dubbio legato all'effetto "placebo". Piccole dosi di *ormoni timici* hanno mostrato un'attività immunomodulatrice su cellule B e cellule T nel topo [32]. *Zincum* 12D ha modulato rilascio di istamina dalle mastcellule stimolate di ratto [33]. Alte diluizioni di *Bursina*, dalla borsa di Fabrizio dell'uccello, hanno

prodotto immunomodulazione rispettivamente nel topo e nei polli borsettomizzati [34]. Alte diluizioni di *Silicea* hanno accelerato la guarigione su modelli sperimentali di lesioni da perforazione sull'orecchio del topo [35]. *Nux vomica* è un medicinale omeopatico tradizionalmente conosciuto come efficace per curare gli effetti dell'alcolismo. *Nux* 30C, diluita e dinamizzata in 90% etanolo e somministrata per via orale, riduce significativamente il tempo di sonno indotto dall'etanolo nel topo albino [36]. Una serie di studi [37;38], hanno inteso verificare l'azione epatoprotettiva di un rimedio

omeopatico, l'*Arsenicum album* (triossido di Arsenico) in ratti intossicati mediante somministrazione ad alte dosi di As₂O₃. Si è potuto constatare che il gruppo trattato con *Arsenicum* 200C ha mostrato variazioni significative ($p < 0,05$) nella riduzione delle transaminasi e nell'aumento degli enzimi antiossidanti e del glutatione ridotto, rispetto al gruppo di controllo a sola dieta standardizzata. È importante notare che questi stessi autori, in collaborazione con altri ricercatori, hanno sperimentato l'efficacia terapeutica dell'*Arsenicum album* anche nelle popolazioni umane sottoposte a intossicazione ambientale da arsenico in India, con buoni risultati [39-42].

L'attività antinfiammatoria dei composti omeopatici è stata da noi valutata in varie serie di test di infiammazione nel ratto. La somministrazione per via subplantare di complesso omeopatico contenente *Arnica*, *Apis*, *Atropa*, ed *Hamamelis* ha ridotto in maniera significativa il volume dell'edema [43]. Più recentemente abbiamo avuto risultati positivi in alcuni modelli sperimentali o nulli in altri, secondo il tipo di medicinali, le metodologie applicate alla stabulazione e il trattamento degli animali, evidenziando le problematiche tecniche di questo tipo di ricerca [44].

Un recente sviluppo nelle ricerche del gruppo veronese si riferisce ai modelli comportamentali e di ansietà nel topo. Nel dicembre del 2006 è stato costituito un nuovo laboratorio di comportamento animale presso lo Stabulario della Farmacologia del Centro Interdipartimentale di Ricerca Sperimentale sugli Animali di Laboratorio dell'Università di Verona per una sperimentazione su modelli murini di ansia. Il gruppo di ricercatori era costituito da P. Bellavite, A. Conforti e P. Magnani. Si sono identificate le condizioni sperimentali e i test più utili in modo da effettuare le prove in linea con le ricerche effettuate su farmaci allopatrici in maniera rigorosa. Si sono considerati i dettagli sull'esecuzione del test comportamentale (es. le condizioni di allevamento e stabulazione, la distribuzione del cibo e dell'acqua, la frequenza e la durata delle manipolazioni prima e durante l'esperimento, oltre al grado di stress indotto dallo sperimentatore e dall'ambiente), che sono fattori in grado di influenzare l'attività cerebrale e quindi la prestazione degli animali. Inoltre le ricerche comportamentali sono state effettuate in ambiente il più possibile insonorizzato e soprattutto con un rumore di fondo stabile. In questo progetto l'ansia è stata indotta e valutata attraverso una o più metodiche etologiche ed è stato valutato l'effetto ansiolitico di alcuni medicinali omeopatici utilizzati nell'uomo per disturbi correlati all'ansia (irritabilità, nervosismo, disturbi del sonno). Durante lo studio del protocollo di ricerca su modelli di ansia, si è pensato di utilizzare test comportamentali di paura e ansia che si avvicinino il più possibile alle condizioni naturali, inducendo minore sofferenza possibile agli animali. Non pare qui il caso di affrontare il problema etico se non per riferire che le nostre sperimentazioni sono state approvate da due commissioni etiche indipendenti e, per di più, sono state effettuate con dosi assolutamente non tossiche e senza infliggere agli animali stress artificiali.

Per quanto riguarda il problema dell'obiettivo dello studio, è ovvio che la sperimentazione animale non potrà mai sostituire quella sull'uomo come prova di efficacia clinica (a parte il caso della veterinaria in cui invece è indispensabile), ma ha notevoli vantaggi nello studio pre-clinico e in quello sul meccanismo d'azione, perché si svolge in condizioni più standardizzate e permette di esaminare in modo preliminare un maggior numero di variabili.

Nel test "Open Field" (OF) l'animale è lasciato muoversi liberamente in un'area di 50x50 cm e si valuta se preferisce stare al centro (segno di minore ansietà e più attitudine esplorativa), mentre in quello "Light-dark" (LD) l'animale può scegliere se stare in una "tana" al buio oppure in un'area esterna fortemente illuminata (segno di vivacità e minore paura). Abbiamo così potuto dimostrare, in modo assolutamente rigoroso e riproducibile, che il medicinale *Gelsemium sempervirens*, in diluizioni /dinamizzazioni 5C, 7C, 9C e 30C, in diversi modelli sperimentali, è in grado di ridurre i sintomi simil-ansiosi del topo, valutati in modelli validati e in condizioni di estremo rigore metodologico (ad esempio: prove eseguite in doppio cieco e ripetute sei volte su gruppi di 8 animali) [45;46]. La analisi della seconda serie di prove è stata pubblicata sulla prestigiosa rivista "Psychopharmacology" dopo un accurato processo di revisione [47].

In questi ultimi esperimenti si è ottenuta la prova di un effetto positivo del *Gelsemium s.*, con la differenza che i risultati sono stati molto più netti col test Light-dark. Un'analisi finale ha comunque mostrato che sommando i risultati di tutti gli esperimenti anche nell'OF si ottenevano risultati significativi: il lavoro è stato presentato ad un congresso [48] ed ora è in corso di pubblicazione. Nella figura 3 mostriamo un'anteprima di tale analisi finale.

I parametri evidenziati nei test ANOVA globali erano altamente significativi ($p < 0,001$) e si è avuta una significatività altissima dell'effetto del *Gelsemium s.* alle diluizioni 5C, 7C e 30C nel test OF (figura 3B) e alle diluizioni 9Ce 30C nel test LD (Figura 3C e 3D). I risultati con quest'ultimo test hanno sostanzialmente mostrato un effetto simile a quello del Diazepam, sebbene a dosi enormemente inferiori. È interessante notare che il buspirone, altro farmaco di riferimento nel trattamento sub cronico (8-9 giorni) in parallelo al *Gelsemium s.*, ha evidenziato un effetto di tipo sedativo piuttosto che ansiolitico. Infatti, nei due parametri in cui si misura il movimento, vale a dire OF (distanza percorsa, figura 3A) e LD (passaggio tra le due aree, figura 3D) questo farmaco ha dato effetto ansiolitico nullo o persino inibizione del movimento. Quindi con il medicinale omeopatico, in questo modello sperimentale, si sono ottenuti maggiori effetti rispetto al farmaco allopatrico, per di più senza effetti avversi. Inoltre, il fatto che l'omeopatico funzioni in un test (OF) dove gli ansiolitici convenzionali non sono efficaci (figura 3B) suggerisce il suo più largo spettro di azione nei disturbi comportamentali.

In relazione a tali studi, più di un anno e mezzo dopo la loro pubblicazione, due ricercatori dell'Istituto Mario

Negri (Milano) hanno inviato una lettera alla stessa rivista Psychopharmacology sostenendo che i nostri risultati non sarebbero stati riproducibili [49]. Tale lettera non era basata su nuovi risultati ottenuti dai nostri critici (cosa che sarebbe stata di grande interesse) ma sulla presunta rilevazione di differenze tra i dati di due diverse nostre pubblicazioni. La stessa rivista a quel punto ci chiedeva

una replica, l'apprezzava definendola "cogent" e la pubblicava immediatamente [50]. Poiché tale replica era per ragioni di spazio molto breve, abbiamo pubblicato la risposta completa (punto su punto) su un'altra rivista ufficiale [51].

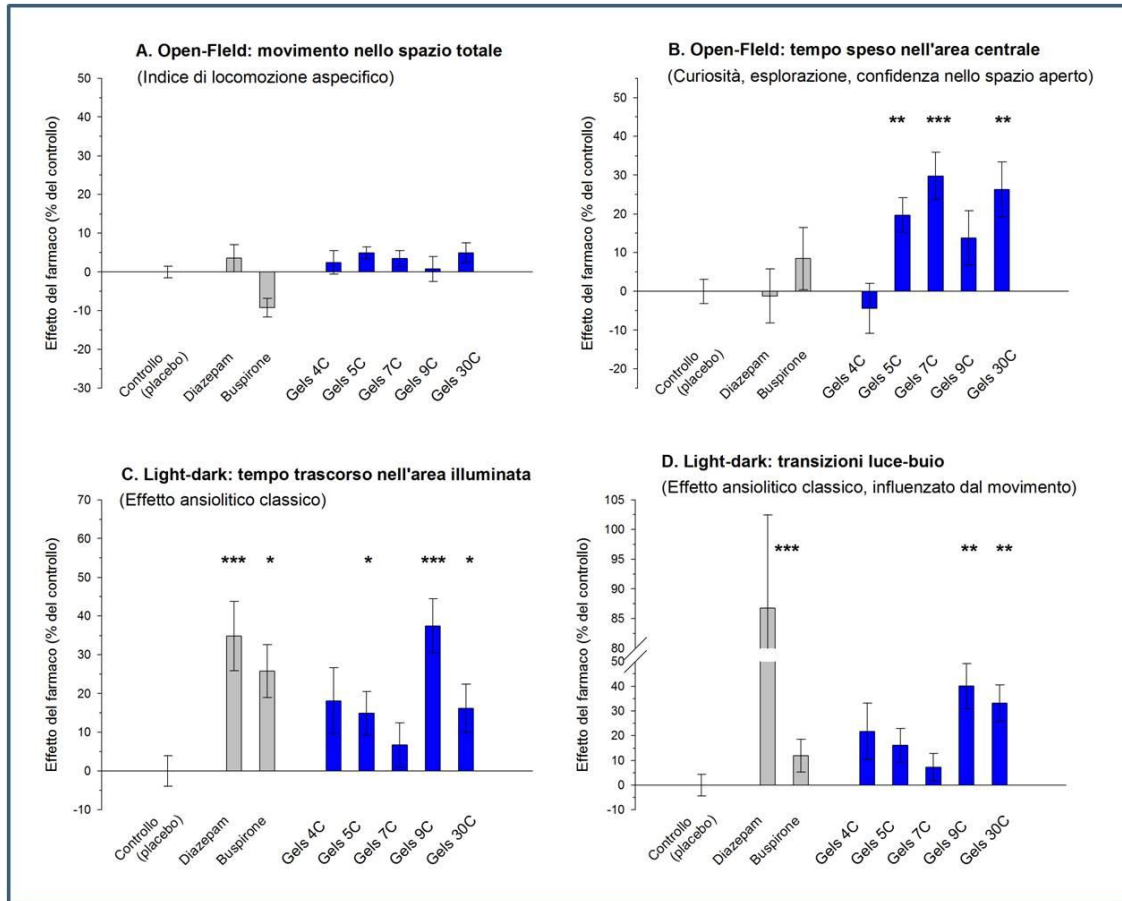


Figura 3. Effetto di preparazioni omeopatiche di *Gelsemium* su quattro modelli di valutazione del comportamento animale. I dati provenienti da 14 esperimenti con i medicinali, sono stati raggruppati e sono riportati i valori medi \pm errore standard. In ogni esperimento i valori per ciascun topo trattato sono calcolati come la percentuale di effetto rispetto ai valori medi di topi di controllo dello stesso esperimento. I valori di P sono derivati da analisi ANOVA per tutti i topi trattati con un certo medicinale e confrontati con i valori medi dei topi di controllo dello stesso esperimento, seguita da test LSD. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,001$.**

L'idea originale che ci ha indotto a utilizzare questi modelli per indagare l'efficacia del medicinale omeopatico è nata dalla necessità di un test in cui l'animale fosse messo in una situazione di "incertezza" quasi fisiologica sul come comportarsi, là dove il suo movimento non fosse dettato da una necessità di difesa o di fuga inderogabile, ma rappresentasse una scelta aperta a varie possibilità (vedi ad esempio la figura 4: nel momento in cui l'animale si affaccia dallo spazio chiuso a quello aperto spesso si osserva la sua incertezza: a volte prende coraggio ed esce, altre volte si ritira di nuovo nella "tana").

Abbiamo ipotizzato che in tal modo la più piccola influenza regolante lo stato emotivo, come quella possibilmente dovuta a un'alta diluizione omeopatica (ma specificamente indirizzata ai centri nervosi dell'ansietà), potesse rivelarsi decisiva proprio al momento della scelta di quale percorso intraprendere. Quest'ipotesi è strettamente legata agli studi sulla complessità e il caos che da noi e da altri sono stati collegati proprio alle teorie del funzionamento del medicinale omeopatico [28;52].

La *gelsemina*, principio attivo della pianta, era presente nella tintura madre delle potenze utilizzate nella nostra indagine alla concentrazione di 6.5×10^{-4} moli /l. Dal momento che ogni passaggio di diluizione comporta

una diminuzione di 100 volte nella concentrazione, la concentrazione teorica di *gelsemina* alle diluizioni 5C, 7C, 9C e 30C era rispettivamente 6.5×10^{-14} , 6.5×10^{-18} , 6.5×10^{-22} e 6.5×10^{-64} moli /l. Così, i nostri risultati, ottenuti con metodi pienamente randomizzati e riproducibili in due serie di esperimenti (per un totale di 14 esperimenti completi), in condizioni controllate e di doppio cieco,

confermano effetti farmacologici di alta diluizione che imitano quelli di minore diluizioni (a dosi più alte). In omeopatia non esiste una linearità o una proporzionalità tra la concentrazione molecolare di principi attivi e gli effetti biologici.

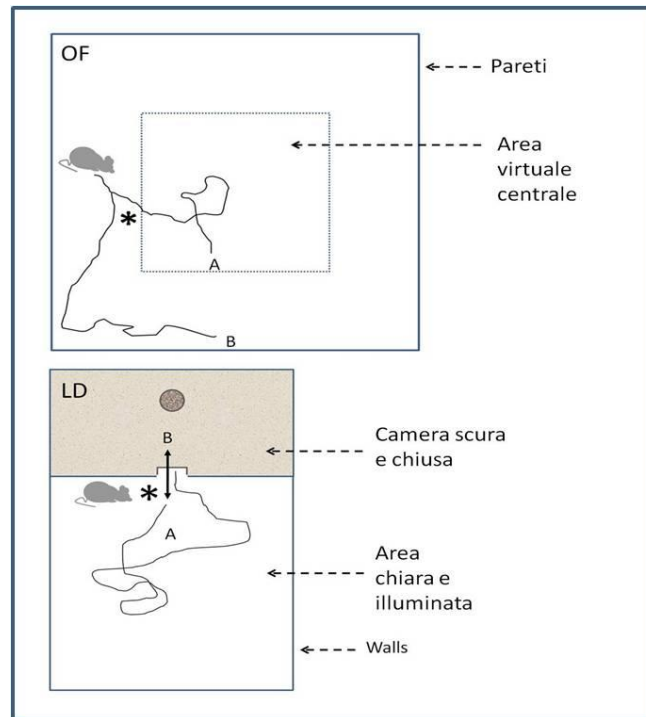


Figura 4. Schema del test Open field (OF) e Light-Dark (LD). L'asterisco indica il punto di incertezza e di biforcazione della traiettoria percorsa dal topo. "A" indica una traiettoria di un topo poco ansioso e dedito all'esplorazione dell'ambiente, "B" al contrario indica una traiettoria associata a paura, ansietà e "thigmotassi" (camminare lungo i muri).

Ancor più recentemente abbiamo potuto pubblicare un significativo effetto di alte diluizioni omeopatiche (picco alla 9C) di *Ignatia amara* (Figura 5) sullo stesso modello sperimentale: tale medicinale ha modulato l'ansietà del topo in modo simile al farmaco ansiolitico Diazepam (Diaz in figura) ma significativamente diverso dal placebo (control in figura) [53]. Il calcolo della concentrazione di principio attivo (stricnina) in questo caso ha dato il risultato di circa 1 molecola somministrata per topo, il che significa 1 molecola di stricnina approssimativamente ogni decina di miliardi di potenziali recettori neuronali. Quanto ciò richiami la necessità di ammettere un effetto "meta-molecolare" (legato al solvente "improntato" dalla informazione) è ormai evidente a tutti, a meno che non si avanzino altre plausibili spiegazioni.

Attualmente stiamo attivamente lavorando su modelli "in vitro" dell'effetto del *Gelsemium* e dei suoi principi attivi.

Ipotesi sulle alte diluizioni

Molti autori si sono cimentati nel tentativo di formulare delle spiegazioni sulla natura fisico-chimica del medicinale omeopatico, quando si entra nella fascia delle alte diluizioni. In estrema sintesi, la maggior parte delle vedute converge sull'idea che esista una informazione non-molecolare (o meglio "meta-molecolare") legata alla struttura del solvente (acqua o miscele di acqua e alcool) e che questa possa interagire per risonanza con dei sistemi di regolazione biofisici operanti nell'organismo.

Lo studio dell'acqua costituisce un grosso capitolo della fisica. Nonostante che le conoscenze su questa sostanza siano ben lungi dall'essere complete, quanto attualmente si sa consente, quanto meno, di non poter escludere che essa funga da deposito e trasmettitore di informazioni biologicamente significative.

Tutte le possibili teorie sull'omeopatia non possono eludere il problema della complessità biologica e delle regolazioni a livello bioelettromagnetico, su cui non c'è

spazio in questa sede per soffermarsi. In sintesi, si potrebbe ipotizzare che il medicinale omeopatico, contenente poca materia del soluto originale (o nessuna, a seconda della diluizione), posseda un alto “contenuto informativo” per il caso specifico, grazie alla corrispondenza dei sintomi ascritti al medicinale stesso con quelli del paziente (legge dei simili). Tale contenuto

informativo sarà capace di costituire in condizioni critiche di sensibilità del sistema, un orientamento verso un determinato comportamento, qualcosa come un “catalizzatore di ordine” o un “segnapassi” che allontani da un attrattore patologico e indichi la via verso un attrattore fisiologico [54;55].

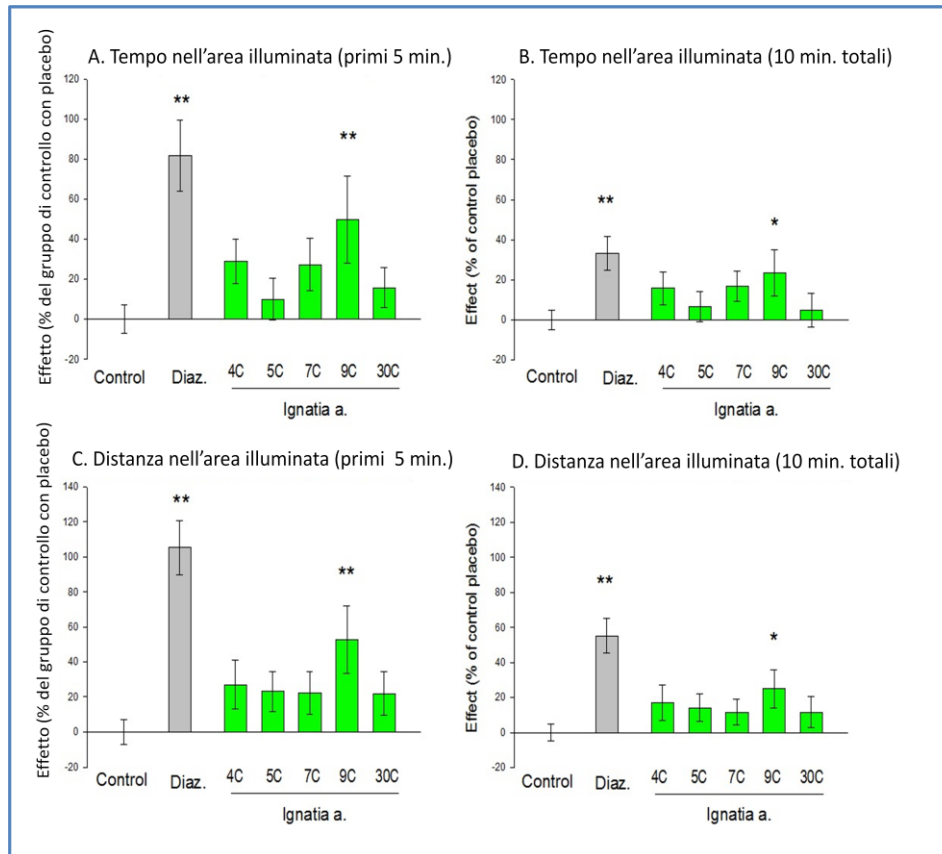


Figura 5. Effetto di *Ignatia amara* in varie diluizioni/dinamizzazioni omeopatiche sul comportamento del topo di laboratorio nel test Light-dark. Per Metodi e dettagli vedi il lavoro originale [53].*p<0,05; **p<0,01.

L'omeopatia non coincide con l'uso di altissime diluizioni/dinamizzazioni, anche se tale aspetto è tra i più interessanti. Tre sono i principi fondamentali di tale arte-scienza terapeutica: la similitudine, le minime dosi e la visione sistemica e dinamica della patologia e quindi della terapia. La ricerca scientifica rimane il caposaldo del suo sviluppo, come in ogni disciplina medica. Il primo libro sulla ricerca in omeopatia fu scritto da Bellavite e Signorini nel 1992 [56] e, tradotto in due edizioni negli USA, è divenuto un punto di riferimento del settore [55;57]. In italiano le principali pubblicazioni del gruppo sono state fatte sulla valida rivista “Il Medico Omeopata” nella forma di una trilogia [58-60] e vari lavori sperimentali [61;62]. Gran parte delle pubblicazioni del gruppo sono reperibili in Pubmed e nel sito di Bellavite (www.paolobellavite.it).

Il principio omeopatico del “simile” afferma che la medicina in grado di regolare positivamente un organismo

malato (terapia omeopatica personalizzata) è lo stesso farmaco che è capace di indurre un modello simile di sintomi in un organismo sano. La farmacopea omeopatica è cresciuta con la sperimentazione attenta di centinaia di sostanze su persone sane per rilevare il loro potere perturbante specifico e globale. Si è trattato della prima applicazione sistematica della sperimentazione farmacologica nella storia della medicina, ed essa continua tutt'ora.

L'effetto terapeutico basato sulla somiglianza di azione farmacologica (sano-malato) può essere fondamentalmente basato sul fenomeno di inversione di effetti biologici dipendenti dalla dose (ormesi, principio di Arndt-Schulz) e/o sullo stato fisiologico dell'organismo ricevente (reazione inversa del sistema biologico stressato, principio di Wilder). In sintesi, la medicina che è stata scelta in base al principio omeopatico può essere percepita da specifici sistemi di regolazione - che hanno un ruolo

cruciale nella dinamica della patologia – come un segnale "eterologo" che ha effetto su recettori particolarmente attivi. La somiglianza eterologa è con segnali endogeni che hanno perso la loro capacità di regolazione a causa di blocchi dell'omeodinamica (adattamenti patologici) e cambiamenti di attrattori (termine questo che rielabora il vecchio concetto di "miasma" che non è più comprensibile né scientificamente adeguato). Proprio perché "tocca" dei punti estremamente sensibili (punti di biforcazione) il segnale specifico, benché energeticamente minimo, può innescare una reazione omeodinamica che sposta il disequilibrio globale della persona malata verso un nuovo attrattore dinamico, prossimale allo stato di salute.

La specificità di informazioni può essere basata sulla sensibilizzazione ("priming") del sistema ricevitore a causa di precedente stress biologico, sul fatto che l'uso di basse dosi o diluizioni ultra-elevate tocchi solo alcuni sistemi particolari, infine sulla complessità delle azioni correttive a vari livelli. Nelle malattie acute, la regolamentazione omeopatica può essere considerata come una "regolazione" nel senso di diminuzione degli eccessi controproducenti delle reazioni stesse; nella malattia cronica come "sblocco" di adattamento patologico e orientamento verso le risposte corrette [28].

La "genialità" dell'omeopatia tradizionale, che ne ha garantito la sopravvivenza negli ultimi due secoli, sta anche nel fatto che l'applicazione clinica del principio del simile (analisi dei *sintomi* nel campo complesso di tutta la persona) può consentire l'individuazione dei rimedi specifici anche in mancanza di conoscenze dettagliate sui singoli meccanismi molecolari di malattia e di azione dei farmaci. Naturalmente, né i metodi moderni di analisi, né la diagnosi deve essere ignorata dal medico omeopata, ma devono essere usati in un approccio integrato.

L'informazione farmacologica dei medicinali omeopatici può avere sia natura chimica (dosi ultra-basse ma sempre nel campo del "ponderale") sia natura fisico-chimica (alte diluizioni/dinamizzazioni, dove le molecole del principio attivo sono talmente scarse da doversi postulare un ruolo del solvente o di altre sostanze ivi disciolte), o una combinazione di entrambe le nature. La natura fisica dei farmaci omeopatici non è nel campo della nostra esperienza diretta, ma vi è un certo numero di ipotesi di lavoro e prove relative.

I nostri risultati confermano e sviluppano l'ipotesi che alte diluizioni di composti biologicamente attivi possano effettivamente avere un effetto che imita quello dei minori diluizioni / dosi più elevate. Finora non vi è alcuna spiegazione soddisfacente o teorica per unire queste osservazioni, ma recenti evidenze sembrano indicare un ruolo dell'organizzazione del solvente (acqua, ioni, alcool) su scala mesoscopica: la nano-struttura eterogenea di acqua può essere determinata da fenomeni interattivi, quali la coerenza, epitassi, termoluminescenza, formazione di nanobolle colloidali contenenti inclusioni gassose di ossigeno, azoto, anidride carbonica, silice, e possibilmente il materiale originale del rimedio. Finora, la risonanza magnetica nucleare (NMR) di soluzioni

omeopatiche ha prodotto dati controversi, ma di recente alte diluizioni di istamina e di silice hanno dimostrato dei picchi NMR significativamente diversi dal puro solvente [26;63]. Molto importanti sono state anche le scoperte del compianto prof. Louis Rey [64;65] mediante la termoluminescenza. È probabile che le molecole di principio attivo, durante i passaggi di diluizione e dinamizzazione, possano agire come centri di nucleazione, amplificando la formazione di strutture sopra-molecolari, coinvolgendo nanobolle di gas atmosferici e dando ordine al solvente. La possibile esistenza e la natura di nanostrutture chiamate "clatrati" prevede che differenti strutture geometriche e dinamiche dei cluster composti della stessa specie chimica possano differire nella loro reattività chimica [66]. È vero che i legami idrogeno che danno forma ai clatrati si formano e disfano in frazioni di picosecondi, ma se si ipotizza l'esistenza di strutture sovra-molecolari dinamiche (che pure si formano e disfano continuamente), tali strutture possono "prendere forma" dal caos molecolare del liquido, "guidate" proprio l'informazione delle strutture in tal momento coesistenti in soluzione.

In conclusione l'omeopatia è una disciplina all'avanguardia perché rivaluta la visione sistemica della vita, perché "costringe" a rivisitare il senso della patologia e perché offre un nuovo approccio terapeutico per l'integralità della persona. Le insolite proprietà delle alte diluizioni, che i nostri esperimenti hanno confermato e consolidato, sono potenzialmente rilevanti non solo per la farmacopea omeopatica, ma per tutta la scienza dei materiali e perché gettano una nuova luce sulla comunicazione biologica e biofisica. Infine, se il farmaco omeopatico fosse meglio conosciuto e studiato, il suo impiego al posto del farmaco chimico in alte dosi (quando necessario e senza sostituire terapie allopatiche indispensabili) potrebbe rappresentare una terapia a basso costo, disponibile per tutta l'umanità e rispettosa della natura.

Ringraziamenti

Le ricerche più recenti sono state eseguite grazie ad un accordo di collaborazione scientifica tra Università di Verona e Laboratoires Boiron. I ricercatori sono privi di conflitti di interesse e l'oggetto dell'indagine non è coperto da brevetti.

Si ringraziano i collaboratori che in passato hanno fatto parte del gruppo di ricerca e che sono menzionati nei rispettivi lavori pubblicati. Si ringraziano Silvia Nencioni e Luigi Marrari per i consigli e la preparazione dei medicinali, Maurizio Brizzi e Mariaelisabetta Zanolin per la preziosa assistenza nell'analisi statistica dei risultati.

Bibliografia

1. Bellavite P, [Research in homeopathy: data, problems and prospects]. Ann.Ist.Super.Sanita 26: 179-187, 1990.

2. Fisher P, In vitro models for homeopathic high dilutions: the quest for reproducibility. *J. Altern. Complement Med.* 12: 357-358, 2006.
3. Bellavite P, Conforti A, Pontarollo F, and Ortolani R, Immunology and Homeopathy. 2. Cells of the Immune System and Inflammation. *Evid. Based Compl. Altern. Med.* 3: 13-24, 2006.
4. Witt CM, Bluth M, Albrecht H, Weissshuhn TE, Baumgartner S, and Willich SN, The in vitro evidence for an effect of high homeopathic potencies--a systematic review of the literature. *Complement Ther.Med.* 15: 128-138, 2007.
5. Majewsky V, Arlt S, Shah D, Scherr C, Jager T, Betti L, Trebbi G, Bonamin LV, Klocke P, and Baumgartner S, Use of homeopathic preparations in experimental studies with healthy plants. *Homeopathy* 98: 228-243, 2009.
6. Sainte-Laudy J and Belon P, Inhibition of basophil activation by histamine: a sensitive and reproducible model for the study of the biological activity of high dilutions. *Homeopathy* 98: 186-197, 2009.
7. Chirumbolo S, Signorini A, Bianchi I, Lippi G, and Bellavite P, Effects of homeopathic preparations of organic acids and of minerals on the oxidative metabolism of human neutrophils. *Br.Homeopath.J.* 82: 227-244, 1993.
8. Chirumbolo S, Conforti A, Lussignoli S, Metelmann H, and Bellavite P, Effects of Podophyllum peltatum compounds in various preparations dilutions on human neutrophil functions in vitro. *Brit.Hom.J.* 86: 16-26, 1997.
9. Davenas E, Beauvais F, Amara J, Robinson M, Miadonna A, Tedeschi A, Pomeranz B, Fortner P, Belon P, Sainte-Laudy J, Poitevin B, and Benveniste J, Human basophil degranulation triggered by very dilute antiserum against IgE. *Nature* 333: 816-818, 1988.
10. Maddox J, Randi J, and Stewart WW, "High-dilution" experiments a delusion. *Nature* 334: 287-290, 1988.
11. Sainte-Laudy J and Belon P, Inhibition of human basophil activation by high dilutions of histamine. *Agent Actions (Inflamm.Res.)* 38: C245-C247, 1993.
12. Belon P, Cumps J, Ennis M, Mannaioni PF, Sainte-Laudy J, Roberfroid M, and Wiegant FAC, Inhibition of human basophil degranulation by successive histamine dilutions: results of a European multi-centre trial. *Inflamm.Res.* 48: S17-S18, 1999.
13. Brown V and Ennis M, Flow-cytometric analysis of basophil activation: inhibition by histamine at conventional and homeopathic concentrations. *Inflamm. Res.* 50 (2): S47-S48, 2001.
14. Lorenz I, Schneider EM, Stolz P, Brack A, and Strube J, Influence of the diluent on the effect of highly diluted histamine on basophil activation. *Homeopathy.* 92: 11-18, 2003.
15. Sainte-Laudy J and Belon P, Use of four different flow cytometric protocols for the analysis of human basophil activation. Application to the study of the biological activity of high dilutions. *Inflamm.Res.* 55: 1-2, 2006.
16. Sainte-Laudy J, Boujenaini N, and Belon P, Confirmation of biological effects of high dilutions. Effects of submolecular concentrations of histamine and 1-, 3- and 4-methylhistamines on human basophil activation. *Inflamm.Res* 57 Suppl 1: S27-S28, 2008.
17. Chirumbolo S, Brizzi M, Ortolani R, Vella A, and Bellavite P, Inhibition of CD203c membrane up-regulation in human basophils by high dilutions of histamine: a controlled replication study. *Inflamm.Res* 58: 755-764, 2009.
18. Chirumbolo S, Ortolani R, Vella A, Brizzi M, and Bellavite P, Il modello dei basofili nello studio delle alte diluizioni dinamizzate: nuove evidenze di laboratorio. *Il Medico Omeopata* 14: 26-34, 2009.
19. Bellavite P, Chirumbolo S, Magnani P, Marzotto M, Ortolani R, Vella A, and Conforti A, Recherche fondamentale et appliquée dans le domain biologique . In: *Santé et Humanisme*,(Ed. Rey L), pp. 147-171. Jacques André Editeur, Lyon, 2011.
20. Linde K, Jonas WB, Melchart D, Worku F, Wagner H, and Eitel F, Critical review and meta-analysis of serial agitated dilutions in experimental toxicology. *Hum.Exp.Toxicol.* 13: 481-492, 1994.
21. Scherr C, Simon M, Spranger J, and Baumgartner S, Effects of potentised substances on growth rate of the water plant Lemna gibba L. *Complement Ther.Med* 17: 63-70, 2009.
22. Betti L, Trebbi G, Majewsky V, Scherr C, Shah-Rossi D, Jager T, and Baumgartner S, Use of homeopathic preparations in phytopathological models and in field trials: a critical review. *Homeopathy* 98: 244-266, 2009.
23. Conforti A, Signorini A, and Bellavite P, Effects of high dilutions of histamin and other natural compounds on acute inflammation in rats. In: *Omeomed92*,(Ed. Bornoroni C), pp. 163-169. Editrice Compositori, Bologna, 1993.
24. Bousta D, Soulimani R, Jarmouni I, Belon P, Falla J, Foment N, and Younos C, Neurotropic, immunological and gastric effects of low doses of Atropa belladonna L., Gelsemium sempervirens L. and Poumon histamine in stressed mice. *J.Ethnopharmacol.* 74: 205-215, 2001.
25. Ruiz-Vega G, Poitevin B, and Perez-Ordaz L, Histamine at high dilution reduces spectral density in delta band in sleeping rats. *Homeopathy* 94: 86-91, 2005.
26. Demangeat JL, NMR water proton relaxation in unheated and heated ultrahigh aqueous dilutions of histamine: evidence for an air-dependent supramolecular organization of water. *J.Mol.Liquids* 144: 32-39, 2009.
27. Chirumbolo S, Conforti A, Ortolani R, Vella A, Marzotto M, and Bellavite P, Stimulus-specific regulation of CD63 and CD203c membrane expression in human basophils by the flavonoid quercetin. *Int. Immunopharmacol.* 10: 183-192, 2010.
28. Bellavite P, Ortolani R, Pontarollo F, Pitari G, and Conforti A, Immunology and Homeopathy. 5. The

Rationale of the 'Simile'. Evid. Based.Complement Alternat.Med 4: 149-163, 2007.

29. Bellavite P, Chirumbolo S, and Marzotto M, Hormesis and its relationship with homeopathy. Hum.Exp.Toxicol.(BELLE Newsl.) 16: 11-18, 2010.

30. Chirumbolo S, Marzotto M, Conforti A, Vella A, Ortolani R, and Bellavite P, Bimodal action of the flavonoid quercetin on basophil function: an investigation of the putative biochemical targets. Clin.Mol.Allergy 8: 13, 2010.

31. Bellavite P and Marzotto M. Componenti alimentari e fitoterapiche: effetti citotossici sulle cellule cancerose. Medicina Naturale 6: 32-47. 2011.

32. Bastide M, Daurat V, Doucet-Jaboeuf M, Pelegrin A, and Dorfman P, Immunomodulatory activity of very low doses of thymulin in mice. Int.J.Immunotherapy 3: 191-200, 1987.

33. Harisch G and Kretschmer M, Jenseits vom Milligramm. Die Biochemie auf den Spuren der Homöopathie. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg., 1990.

34. Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, Bastide M, and Bayle JD, Effects of embryonic bursectomy in ovo administration of highly diluted bursin on adenocorticotrophic immune responses of chickens. Int.J.Immunother. 9: 169-180, 1993.

35. Oberbaum M, Weisman Z, Kalinkovich A, and Bentwich Z, Healing chronic wounds performed on mouse ears using silica (SiO₂) as a homeopathic remedy. Pharmacological study of homeopathic high dilutions. In: Signals Images,(Ed. Bastide M), pp. 191-199. Kluwer, Dordrecht, 1997.

36. Sukul NC, Ghosh S, Sinhababu SP, and Sukul A, Strychnos nux-vomica extract and its ultra-high dilution reduce voluntary ethanol intake in rats. J.Altern.Complement Med. 7: 187-193, 2001.

37. Banerjee P, Biswas SJ, Belon P, and Khuda-Bukhsh AR, A potentized homeopathic drug, arsenicum album 200, can ameliorate genotoxicity induced by repeated injections of arsenic trioxide in mice. J Vet.Med.A Physiol Pathol.Clin.Med. 54: 370-376, 2007.

38. Banerjee P, Bhattacharyya SS, Pathak S, Naoual B, Belon P, and Khuda-Bukhsh AR, Comparative efficacy of two microdoses of a potentized homeopathic drug, arsenicum album, to ameliorate toxicity induced by repeated sublethal injections of arsenic trioxide in mice. Pathobiology 75: 156-170, 2008.

39. Belon P, Banerjee P, Choudhury SC, Banerjee A, Biswas SJ, Karmakar SR, Pathak S, Guha B, Chatterjee S, Bhattacharjee N, Das JK, and Khuda-Bukhsh AR, Can administration of potentized homeopathic remedy, Arsenicum album, alter antinuclear antibody (ANA) titer in people living in high-risk arsenic contaminated areas? I. A correlation with certain hematological parameters. Evid.Based.Complement Alternat.Med. 3: 99-107, 2006.

40. Khuda-Bukhsh AR, Pathak S, Guha B et al., Can homeopathic arsenic remedy combat arsenic poisoning in humans exposed to groundwater arsenic contamination?: a preliminary report on first human trial. Evid. Based Complement Alternat.Med 2: 537-548, 2005.

41. Belon P, Banerjee A, Karmakar SR et al., Homeopathic remedy for arsenic toxicity?: Evidence-based findings from a randomized placebo-controlled double blind human trial. Sci Total Environ. 384: 141-150, 2007.

42. Khuda-Bukhsh AR, Banerjee A, Biswas SJ et al., An initial report on the efficacy of a millesimal potency Arsenicum Album LM 0/3 in ameliorating arsenic toxicity in humans living in a high-risk arsenic village. Zhong.Xi.Yi.Jie.He.Xue.Bao. 9: 596-604, 2011.

43. Lussignoli S, Bertani S, Metelmann H, Bellavite P, and Conforti A, Effect of Traumeel S, a homeopathic formulation, on blood-induced inflammation in rats. Complement Ther.Med 7: 225-230, 1999.

44. Conforti A, Bellavite P, Bertani S, Chiarotti F, Menniti-Ippolito F, and Raschetti R, Rat models of acute inflammation: a randomized controlled study on the effects of homeopathic remedies. BMC.Complement Altern.Med. 7: 1, 2007.

45. Bellavite P, Magnani P, Marzotto M, and Conforti A, Assays of homeopathic remedies in rodent behavioural and psychopathological models. Homeopathy 98: 208-227, 2009.

46. Bellavite P, Magnani P, Zanolin E, and Conforti A, Homeopathic doses of Gelsemium sempervirens Improve the behavior of mice in response to novel environments. Evid.Based.Complement Alternat.Med 2011: 1-10, 2011.

47. Magnani P, Conforti A, Zanolin E, Marzotto M, and Bellavite P, Dose-effect study of Gelsemium sempervirens in high dilutions on anxiety-related responses in mice. Psychopharmacology (Berl) 210: 533-545, 2010.

48. Bellavite P, Magnani P, Marzotto M, Cristofoletti M, Zanolin ME, and Conforti A, Mice behavioural models with pooled data analysis of *Gelsemium* studies and new findings about *Ignatia* and *Aconitum* . Int.J.High Dil.Res. 10: 198-200, 2011.

49. Cervo L and Torri V, Comment on: "Dose-effect study of Gelsemium sempervirens in high dilutions on anxiety-related responses in mice" (Magnani P, Conforti A, Zanolin E, Marzotto M and Bellavite P, Psychopharmacology, 2010). Psychopharmacology (Berl), 2011.

50. Bellavite P, Magnani P, Conforti A, Marzotto M, and Zanolin M, Response to a comment by Luigi Cervo and Valter Torri on: "Dose-effect study of Gelsemium sempervirens in high dilutions on anxiety-related responses in mice". Psychopharmacology (Berl), 2011.

51. Bellavite P, Magnani P, Conforti A, Marzotto M, and Zanolin ME, Effects of high-dilutions in behavioural models: a commentary on critical issues, from reproducibility to plausibility. Int.J.High Dil.Res. 10: 325-337, 2011.

52. Bellavite P, Complexity science and homeopathy. A synthetic overview. Homeopathy 92: 203-212, 2003.

53. Marzotto M, Conforti A, Magnani P, Zanolin ME, and Bellavite P, Effects of *Ignatia amara* in mouse behavioural models. *Homeopathy* 101: 57-67, 2012.
54. Bellavite P and Signorini A, Pathology, complex systems and resonance. In: *Fundamental Research in Ultra-High Dilution and Homoeopathy*, (Eds. Schulte J and Endler PC), pp. 105-116. Kluwer Acad. Publ., Dordrecht, The Netherlands, 1998.
55. Bellavite P and Signorini A, *The emerging science of homeopathy: complexity, biodynamics, and nanopharmacology*. North Atlantic, Berkeley (CA), 2002.
56. Bellavite P and Signorini A, *Fondamenti Teorici e Sperimentali della Medicina Omeopatica*. Nuova Ipsa Editore, Palermo, 1993.
57. Bellavite P and Signorini A, *Homeopathy, a Frontier in Medical Science. Experimental Studies and Theoretical Foundations*. North Atlantic Books, Berkeley CA, U.S.A., 1995.
58. Bellavite P. *Biodinamica, malattia e similitudine. Parte prima: la forza vitale (omeo-dinamica dei sistemi complessi)*. *Il Medico Omeopata* 9(25): 34-42, 2004.
59. Bellavite P. *Biodinamica, omeopatia e similitudine: Parte seconda: la malattia (omeo-patologia dei sistemi complessi)*. *Il Medico Omeopata* 9(26): 34-44, 2004.
60. Bellavite P. *Biodinamica, malattia e similitudine. Parte terza: omeoterapia (la cura mediante "il simile")*. *Il Medico Omeopata* 9(27): 41-55, 2004.
61. Chirumbolo S, Brizzi M, and Bellavite P, *Ricerca di base in omeopatia. Gli studi in vitro sui basofili e neutrofili umani*. *Il Medico Omeopata* 12: 20-26, 2008.
62. Magnani P, Conforti A., Marzotto M., Zanolin M. E., and Bellavite P. *Effetti di medicinali omeopatici in modelli murini di comportamento e ansietà*. *Il Medico Omeopata* 15 (44): 16-27, 2010.
63. Demangeat JL, *NMR relaxation evidence for solute-induced nanosized superstructures in ultramolecular aqueous dilutions of silica-lactose*. *J.Mol.Liquids* 155: 71-79, 2010.
64. Rey LR, *Thermoluminescence of ultra-high dilutions of lithium chloride and sodium chloride*. *Physica A323*: 67-74, 2003.
65. Rey L, *Can low-temperature thermo luminescence cast light on the nature of ultra-high dilutions?* *Homeopathy*. 96: 170-174, 2007.
66. Rao ML, Roy R, Bell IR, and Hoover R, *The defining role of structure (including epitaxy) in the plausibility of homeopathy*. *Homeopathy*. 96: 175-182, 2007.