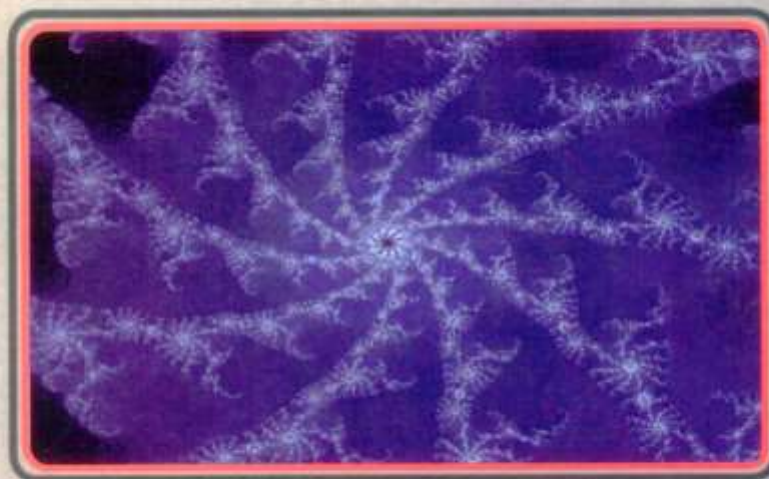


(Medicina Naturale)

Paolo Bellavite

Biodinamica

Basi fisiopatologiche e tracce
di metodo per una Medicina Integrata



tecniche nuove

ISBN 88 481 0575 0

Tecniche Nuove, Milano, 1998.

Vietata la riproduzione sotto ogni forma

In copertina: una porzione del frattale “*Lambda*”, ottenuto col programma *Winfract*. Nella geometria frattale la bellezza si esprime per la stretta relazione tra ordine e varietà delle forme, per l’autosomiglianza su diverse scale (“il tutto nel frammento”) e, probabilmente, per la somiglianza con oggetti e fenomeni naturali.



Pubblicazione eseguita
con il patrocinio dell'Università di Verona

NB. Questa versione online dell'opera riproduce il manoscritto inviato alla Casa Editrice, quindi può contenere qualche piccola difformità dal testo finale pubblicato a stampa.

E' consentita la riproduzione di parti purché sia citata la fonte nei seguenti termini:

“Tratto da “Biodinamica” di Paolo Bellavite. Tecniche Nuove, Milano 1998 - www.paolobellavite.it”

INDICE

PRESENTAZIONE	9
INTRODUZIONE	11
LA DINAMICA DELL'ESSERE VIVENTE	15
TRACCIA DELL'OPERA.....	16
PARTE PRIMA.....	19
LA COMPLESSITÀ DEI SISTEMI VIVENTI.....	19
1. LA “FORZA VITALE”	21
STUDIO ANALITICO E SINTETICO	24
IL PROBLEMA TOPOLOGICO.....	25
LA COMPLESSITÀ NON È OVVIA	26
CARATTERISTICHE FONDAMENTALI DELLA COMPLESSITÀ.....	28
2. I SISTEMI DINAMICI.....	35
LA COMUNICAZIONE NEI SISTEMI BIOLOGICI.....	37
IL CAOS COME FENOMENO FISIOLOGICO.....	42
3. MODELLI OMEODINAMICI E RETI.....	53
ANALISI DELLA RETROAZIONE	53
RETI DI TIPO BOOLEANO	64
RETI CON VARIABILI CONTINUE	74
4. FENOMENI BIOLOGICI LEGATI AL CAMPO ELETTROMAGNETICO.....	83
IL CAMPO ELETTROMAGNETICO.....	84
SENSIBILITÀ DEGLI ESSERI VIVENTI AI CAMPI ELETTROMAGNETICI.....	85
FENOMENI ELETTROMAGNETICI CELLULARI	87
OMEOSTASI ELETTROMAGNETICA	91
NOTE SULLA BIOFISICA DELL'ACQUA	94
L'ACQUA ALLO STATO LIQUIDO	94
L'ACQUA “VICINA”	95
ELETTRODINAMICA QUANTISTICA	96
“CLUSTERS” DI ACQUA.....	99
STUDI SPETTROSCOPICI.....	101
PARTE SECONDA.....	103

LA DINAMICA DEI PROCESSI PATOLOGICI.....	103
CAOS, COMPLESSITÀ E PATOLOGIA	104
UN APPROCCIO DINAMICO ALLA PATOLOGIA.....	104
IL SOTTILE CONFINE TRA NORMALITÀ E PATOLOGIA.....	105
PATOLOGIA DELLA COMPLESSITÀ	108
PATOLOGIE SU DIVERSE SCALE DI COMPLESSITÀ.....	114
LA “DOPPIA FACCIA” DELLE MALATTIE E DEGLI INTERVENTI MEDICI.....	116
RIFLESSIONI SUL DOLORE	125
DINAMICHE EVOLUTIVE DELLE MALATTIE	129
IL QUADRO FISIOPATOLOGICO GENERALE	129
FASI EVOLUTIVE	131
L'ESEMPIO DELL'INFIAMMAZIONE	137
LA RISPOSTA ALLO STRESS	152
LA COMPLESSITÀ DELLA PATOLOGIA NEOPLASTICA	158
PARTE TERZA.....	163
LA LOGICA BIODINAMICA E LA MEDICINA INTEGRATA.....	163
UN METODO ADEGUATO ALL'OGGETTO	165
PRINCIPÌ DI BASE	165
LA LOGICA BIODINAMICA	169
QUATTRO LINEE DI CONDOTTA TERAPEUTICA.....	171
MODELLO DINAMICO GENERALE DI REGOLAZIONE	173
MEDICINA INTEGRATA, NON “ALTERNATIVA”	185
CONSIDERAZIONI SEMANTICHE.....	185
MEDICINE COMPLEMENTARI O NON-CONVENZIONALI.....	187
MEDICINA CINESE	190
PRINCIPI FONDAMENTALI DEL PENSIERO MEDICO CINESE.....	191
PUNTI E MERIDIANI.....	192
UNA CONCEZIONE ENERGETICA E CIBERNETICA	193
APPLICAZIONI DI DIAGNOSTICA FUNZIONALE ELETTRODINAMICA	196
PRINCIPI FONDAMENTALI.....	197
ELETTROAGOPUNTURA E TECNICHE CORRELATE	198

APPARECCHI AUTOMATICI DI RILEVAZIONE DELLA RISONANZA	202
ALTRE APPARECCHIATURE DI DIAGNOSTICA ELETTRODINAMICA	203
OMEOPATIA E “PRINCIPIO DI SIMILITUDINE”	205
LA CONCEZIONE TRADIZIONALE	205
RICERCHE CLINICHE	207
UN APPROCCIO RAZIONALE ALLA SIMILITUDINE OMEOPATICA	209
ALCUNI COROLLARI.....	211
UN TIPICO ESEMPIO DELLA LOGICA BASATA SULLA SIMILITUDINE	213
IL METODO CLASSICO PER LA RICERCA DEL “SIMILLIMUM”	215
LA QUESTIONE DELLE DILUIZIONI/DINAMIZZAZIONI	217
LE VARIE SCUOLE OMEOPATICHE	223
LIMITI, RISCHI E CONTROINDICAZIONI DELLE MEDICINE NON-CONVENZIONALI...	226
PROSPETTIVE.....	230
BIBLIOGRAFIA.....	236

*“Bisogna mettersi in cammino di buon animo,
liberarsi della cieca tecnologia,
realizzare,
nella loro complessità e ricchezza,
tutte le nostre potenzialità”*

Alexis Carrel
Nobel per la Medicina (1912)
(In: *L’Uomo, Questo Sconosciuto*)

Presentazione

Questo libro riporta studi e ricerche compiuti negli ultimi dieci anni da me e dal mio gruppo, inseriti in un quadro generale che tratta molti temi di attualità nella ricerca biologica e medica. Mentre all'inizio i diversi filoni dei miei studi si sviluppavano in modo separato, si sono poi messi in evidenza molti collegamenti inaspettati ed interessanti. Ho deciso quindi di raccogliere il materiale scientifico e le varie idee, secondo un filo conduttore unico, che mi è parso opportuno chiamare con un nome che si riferisce alla scienza della "*biodinamica*", vale a dire lo studio delle *dinamiche della vita* e delle sue manifestazioni patologiche. La biodinamica si occupa di quei complessi ed ancora per buona parte misteriosi processi di continua trasformazione dell'essere vivente, visto come sistema individuale ed allo stesso tempo connesso col suo ambiente. Questi processi garantiscono il potere di guarigione e di riparazione dell'organismo, ma essi stessi, quando non ben funzionanti, possono divenire importanti meccanismi di danno e di patologia.

La comprensione e la guida dei sistemi di guarigione è forse la massima aspirazione della medicina: ecco perché la biodinamica non è solo una scienza teorica ma, inevitabilmente, tende ad influire sui metodi di osservazione, di ragionamento clinico e di terapia, secondo una prospettiva che chiameremo "*medicina integrata*" per la vastità dei suoi orizzonti scientifici e antropologici, che qui saranno presentati. Le problematiche scientifiche poste dalla medicina biodinamica si intrecciano, infatti, con le teorie proposte da alcune tradizioni mediche, le quali hanno sviluppato da secoli concezioni dinamiche dell'uomo (vedi il concetto di energia - il "*Ch'i*" - dei cinesi, l'antica "*forza vitale*" di Hahnemann, o la "*vis medicatrix naturae*" di Ippocrate). Tali tradizioni oggi sono rivalutate, anche in ambito scientifico, come possibili stimoli ad affrontare le nuove sfide poste alla medicina dalle mutate condizioni di vita e dalle nuove patologie.

Negli ultimi anni, presso l'Università di Verona, si è sviluppato un gruppo di ricerca interistituto, che si occupa di vari aspetti di queste problematiche a livello teorico e sperimentale, in collaborazione con medici operanti sul territorio e con altri gruppi internazionali. Con questi collaboratori e colleghi, ho pubblicato vari lavori scientifici e libri, di cui alcune parti saranno qui riprese, aggiornandole con più recenti scoperte e nuovi modelli fisiopatologici. Inoltre, in questo lavoro ho riassunto anche molto materiale di lezioni, conferenze e comunicazioni a congressi, che ho tenuto negli ultimi anni.

Quando ho finito di stendere il manoscritto, sono stato colto dal forte dubbio se fosse opportuno darlo alle stampe: da una parte vi era la positiva sorpresa di vedere che le cose "stavano assieme" e che il prodotto era efficace e degno d'interesse come tentativo di sintesi; dall'altra avevo (ed ho) la netta convinzione che il lavoro fosse insufficiente e lacunoso in molti punti, soprattutto nell'analisi delle possibili applicazioni pratiche (terza parte). La prima riflessione mi spingeva a divulgarne il contenuto, la seconda a proseguire le verifiche sperimentali ed a completare le parti mancanti. Ha prevalso la decisione di pubblicare, anche per l'incoraggiamento di coloro che hanno letto la prima versione. Ho pensato, quindi, di presentare la materia con un intento introduttivo piuttosto che enciclopedico, come un lavoro denso ma agile piuttosto che come un trattato.

Il libro non fornisce risposte certe o "istruzioni per l'uso". Esso si sviluppa lungo una doppia frontiera: quella tra sistemi medici di diversa estrazione e quella tra conoscenze

presenti e ricerche future. Sono due frontiere frastagliate e complesse, dove più che trovare certezze si esplorano le incertezze. D'altra parte, imparare a "convivere" con l'incertezza diventa oggi una necessità in molte discipline scientifiche ed in molti altri campi del pensiero umano: il XX secolo non si è distinto solo per la conoscenza di meccanismi sempre più precisi, ma ha pure scoperto il principio d'indeterminazione e la teoria del caos, con i limiti invalicabili per l'analisi degli oggetti e per la previsione dei fenomeni. Questa nuova "conoscenza del limite" non è un regresso, ma un avanzamento verso una visione più realistica della scienza, della medicina e della cultura.

Il libro è rivolto agli appassionati di medicina integrata, oggi sempre più numerosi, e soprattutto ai giovani medici ed agli studenti di medicina. Spero che qui si possa attingere ad un bagaglio di strumenti concettuali e metodologici adeguato per affrontare le grandi sfide della complessità del vivente e delle sue patologie. Siamo in un periodo in cui la straordinaria comprensione scientifica dei meccanismi fisiopatologici ci fa avvertire ancora più acutamente la difficoltà di applicare tali conoscenze in modo adeguato alla prevenzione, diagnosi e cura delle malattie con cui ci confrontiamo ogni giorno. Ed in questa discrepanza tra teoria e pratica si rivela il limite della medicina di fronte a molte comuni patologie. Questo libro vuole aiutare a conoscere meglio tale limite, per cercare di superarlo.

Ringraziamenti

Sono molto grato a tutti i collaboratori che mi hanno aiutato nel lavoro di ricerca e nella preparazione di questo testo. Tra gli allievi e i colleghi del gruppo di ricerca veronese hanno fornito rilevanti contributi: Giuseppe Andrioli, Salvatore Chirumbolo, Giuseppe Lippi, Sabrina Lussignoli, Claudio Mansoldo, Giovanni Scolaro¹, Marialucia Semizzi, Andrea Signorini, Francesco Vella. Un sostegno fondamentale a tutto il nostro lavoro è stato offerto da Mario Zatti, che ringrazio sentitamente.

Tra i colleghi di altri gruppi, che hanno contribuito con idee, consigli e materiali bibliografici, vorrei citare anche Umberto Bartocci, Francesco Borghini, Bruno Brigo, Maurizio Castellini, Anita Conforti, Emilio Del Giudice, Emilio Dido, Carlo Dri, Wayne Jonas, Michael Kofler, Maurizio Italiano, Clara Lechi, Gábor Lednyizcky, Stefano Marcelli, Riccardo Ortolani, Pietro Piovesan, Giuliano Preparata, Giuliana Rapacioli, Maria Cristina Serra, Lucio Sotte, Dana Ullman, Roeland van Wijk. Anche la collaborazione con Clara Lechi, Giuseppina Benoni e Lisa Bambara mi è stata molto utile. Ringrazio infine Mario Umberto Dianzani per le critiche al primo manoscritto. Resta inteso che mentre a questi colleghi va il merito di avermi aiutato scientificamente e, talvolta, confortato nelle difficoltà dell'impresa, la paternità delle idee qui presentate e la responsabilità di eventuali errori rimangono tutte a mio carico.

Il lavoro sperimentale del mio gruppo non sarebbe stato possibile senza il sostegno di Università di Verona, CNR, Banca Popolare di Verona, delle ditte Guna, Heel, Sifra, Boiron, Omeopiacenza, Kent Homeopathic/IDEAnet, Tekav e dell'Associazione "Giovanni Scolaro" per la Medicina Integrata.

Paolo Bellavite

¹ + il 16/2/93.

INTRODUZIONE

*“L’avvenire della medicina è subordinato al concetto di uomo,
la sua grandezza dipende dalla ricchezza di questo concetto”*

A. Carrel

Nel campo delle scienze mediche, il passaggio tra il XX e il XXI secolo è segnato da una profonda revisione del sapere e della prassi terapeutica. Se da una parte le strabilianti conquiste biotecnologiche sembrano offrire ancora grandi potenzialità di sviluppo, dall’altra una crisi più profonda, di tipo culturale, socioeconomico e storico pare investire i fondamenti stessi della medicina ed il modo con cui essa viene vista dai pazienti e praticata dai medici.

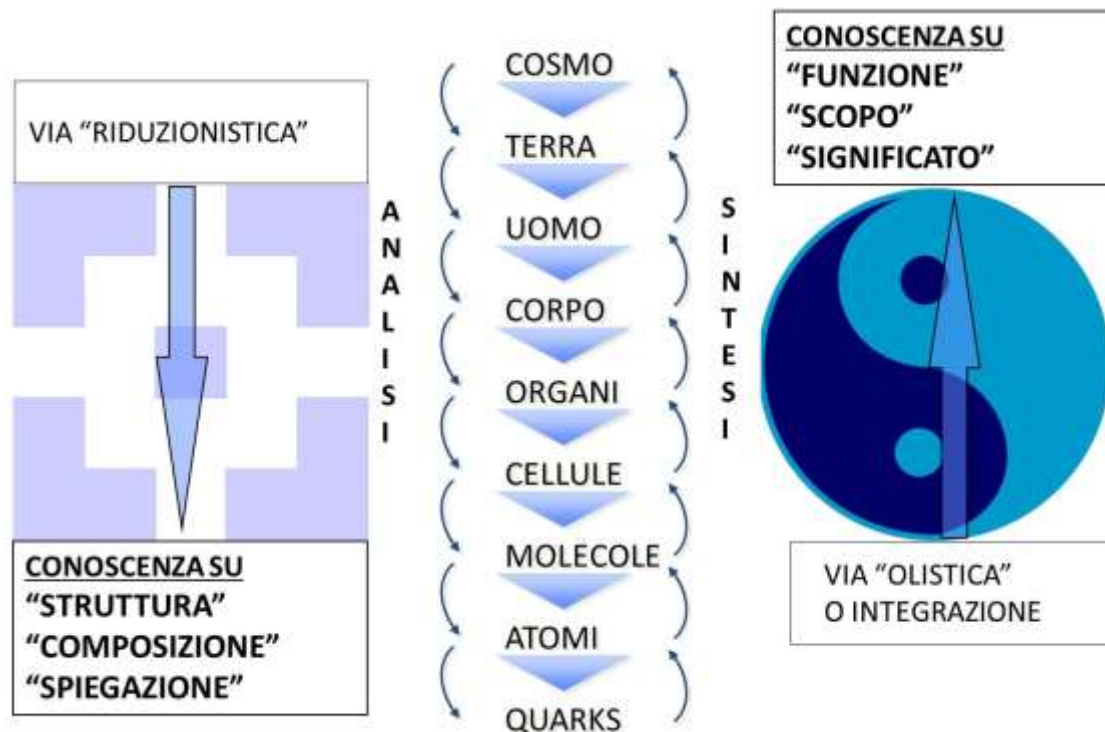
Se si guarda al progresso della ricerca in medicina nel corso degli ultimi decenni e fino ai giorni nostri si vede chiaramente che essa ha largamente privilegiato l’analisi, trascurando molto il lavoro di *integrazione* delle conoscenze acquisite sui vari piani della realtà biologica e psicologica dell’uomo e la messa a punto di metodi adeguati a questo scopo. Solo in tempi recenti si assiste ad un’inversione di tendenza, documentata dalla nascita di nuove discipline che integrano diverse specializzazioni, come la neuroimmunologia, la psicobiologia, la biofisica, la bioetica.

La figura 1 riassume queste due grandi tendenze della ricerca, che vanno dall’universale/complesso al particolare/semplice (via riduzionistica o analitica) o viceversa (via olistica o dell’integrazione). La prima delle due vie, quella di gran lunga più seguita, consente di pervenire a “spiegazioni” sul “come sono fatte le cose”, andando alla scoperta dei dettagli morfologici e strutturali della materia. La seconda via parte dalla constatazione che gli elementi di cui è costituita la materia - a tutti i livelli, ma soprattutto nel mondo degli esseri viventi - “stanno insieme” ed interagiscono, dando luogo a sistemi che rappresentano in sé qualcosa in più della somma delle loro parti. Questo “qualcosa in più” è il significato e lo scopo dello stare assieme, del cooperare dei vari elementi, che si ritrova nel percorso evolutivo della materia da forme semplici a organismi sempre più complessi.

Seguire il percorso olistico è molto difficile per lo scienziato moderno, perché nella storia del pensiero scientifico occidentale è stata sempre privilegiata la via riduzionistica. Probabilmente solo l’incontro di diverse tradizioni culturali, patrimonio millenario del pensiero umano, può facilitare ed aiutare il ristabilirsi di un equilibrio tra le due, altrettanto

importanti, vie della ricerca scientifica.

Figura 1. Le due vie della ricerca scientifica.



Lo sviluppo della medicina nel senso dell'*integrazione* delle conoscenze e delle metodologie, così come qui delineata, non richiede solo un progresso tecnico-scientifico, ma anche una disposizione etico-antropologica di tipo diverso rispetto a quella oggi più diffusa. È interessante, a questo proposito, la definizione di *uomo* data da A. Carrel², uno dei primi scienziati che avvertirono acutamente il bisogno di un'integrazione tra scienza e discipline umanistiche: *"L'uomo è un tutto indivisibile, che si manifesta con delle attività fisico-chimiche, fisiologiche e psicologiche"* [Carrel, 1935]. Egli, nella sua grande opera programmatica e in qualche modo precorritrice degli attuali sviluppi *"L'uomo, questo sconosciuto"*, così scriveva: *"La medicina, anziché limitare l'uomo a certi suoi aspetti, deve abbracciarlo tutto quanto, cogliendo il corpo e lo spirito nell'unità della loro realtà. Supererà le astrazioni che l'anatomia, la fisiologia, la pedagogia, la sociologia considerano rispettivamente come equivalenti all'individuo. In effetti, l'uomo è solo quello che l'osservazione ci rivela di lui. Ci appare come un corpo composto di tessuti, di organi e di umori. Questo corpo manifesta certe attività che noi distinguiamo arbitrariamente in fisiologiche e mentali. (...). Fin qui, ci siamo studiati solo di procurarci concetti frammentari. La nostra analisi ha cominciato prima di tutto con lo spezzare la continuità*

² Alexis Carrel (1873-1944) fu pioniere dei trapianti d'organo e delle colture cellulari, argomenti per cui fu insignito nel 1912 del premio Nobel per la Medicina. Nel riconoscere il contributo di Carrel allo sviluppo della medicina olistica e integrata si è scelto di citare questo autore in varie parti del testo.

dell'uomo e dell'ambiente cosmico e sociale. Poi ha separato l'anima dal corpo. Il corpo è stato diviso in organi, cellule e liquidi ed in questo processo di dissezione, lo spirito è svanito. Così sono molte le scienze che hanno ognuna per tema un aspetto isolato dell'uomo. Noi le chiamiamo sociologia, storia, pedagogia, fisiologia, ecc. Ma l'uomo è molto di più che la somma di questi dati analitici. Conviene quindi considerarlo nelle sue parti e nel suo insieme, in quanto nell'ambiente cosmico economico e psicologico reagisce come unità, e non come molteplicità". Nella stessa opera si trovano altri passi significativi, come il seguente: "L'uomo ammalato è stato diviso in più regioni, ognuna delle quali ha il suo specialista. Costui si consacra allo studio di una parte minuscola del corpo, ma in questo modo egli rimane tanto ignorante del rimanente che non può conoscere alla perfezione neppure questa parte"[Carrel, 1935]. Fra l'altro, è degno di nota che Carrel curò anche l'edizione di un libro sulla medicina integrata [Carrel, 1945].

Si tratta di una questione non nuova nel mondo scientifico, sollevata già da C. Bernard³ verso la fine del secolo scorso. Dalla sua opera capitale, l'*"Introduction à l'étude de la médecine expérimentale"*, si può citare questo passo significativo: *"Il fisiologo ed il medico non devono mai dimenticare che l'essere vivente costituisce un organismo e rappresenta un'individualità. Il fisico ed il chimico studiano i corpi ed i fenomeni isolatamente e di per se stessi, senza doverli mettere in rapporto col resto della natura. Il fisiologo invece, trovandosi al di fuori dell'organismo animale che vede nel suo insieme, deve tenere conto dell'armonia di questo insieme proprio mentre cerca di penetrare nell'interno di esso per comprendere il meccanismo di ognuna delle sue parti. Ne deriva che mentre il fisico ed il chimico possono respingere ogni idea di finalismo nei fatti osservati, il fisiologo deve riconoscere una finalità armonica e prestabilita nei corpi organizzati in cui tutte le manifestazioni sono connesse fra loro e dipendono reciprocamente l'una dall'altra. Si ricordi perciò che l'organismo vivente viene decomposto nelle sue diverse parti solo per rendere più facile l'analisi sperimentale, non perché quelle parti possano funzionare separatamente l'una dall'altra"* [Bernard, 1973]. Quindi è proprio il "fisiologo", colui che studia la natura dell'essere vivente, che si pone il problema della complessità, dell'integrazione e della finalità, che è come chiedersi il senso delle forme e dei comportamenti particolari in relazione al soggetto nel suo insieme.

Nessuno oggi nega il fatto che quando si cura una malattia si deve prima di tutto inquadrare la realtà di tutto il paziente. Una malattia ha molteplici dimensioni, che vanno dall'atomo alla società intera (vedi figura 2) ed ogni dimensione richiede un metodo di indagine adeguato.

Questo enunciato è senza dubbio accettato teoricamente da ogni tipo di approccio medico, ma poi nella pratica una logica di tipo globale nell'affronto delle malattie è difficile da applicare. Nonostante le buone intenzioni, il medico è costretto spesso, nell'atto diagnostico e terapeutico, a scindere il processo patologico attuale dall'organismo ospite ed a concentrare tutta l'attenzione e la terapia sull'organo, sulla cellula o sulla molecola.

³ Claude Bernard (1813-1878). Grande fisiologo parigino, autore di importanti ricerche sul sistema nervoso, la termoregolazione e l'anestesia. Il rigore scientifico e sperimentale che ispirò la sua opera divenne un fondamento della moderna medicina.

Figura 2. Diversi livelli con cui si può descrivere un processo patologico (in questo caso è raffigurato come esempio l'AIDS).

<u>LIVELLO DI INDAGINE</u>		<u>ESEMPI DI PATOLOGIA</u>
AMBIENTE		- EPIDEMIA - SOTTOSVILUPPO
RAPPORTI SOCIALI		- CRISI FAMIGLIA - IGNORANZA - STRESS
PSICHE		- DEPRESSIONE - DROGA
CORPO		- CACHESSIA - ASTENIA - INFIAMMAZIONE
CELLULE		- LINFOPENIA - ATTIV. FAGOCITI - APOPTOSI
MOLECOLE		- ENDOTOSSINE - PROTEASI - gp120
ATOMI		- RADICALI LIBERI

Anche se questo procedimento in molti casi si rivela immediatamente efficace, in altri casi non è risolutivo e soprattutto non attua una terapia completa, perché non riesce a influire su tutti i livelli del disequilibrio che ha portato alla malattia e ne modula l'evoluzione.

Noi vediamo persone colpite da polmonite, diabete, cancro, arteriosclerosi e siamo così abituati a ragionare in termini statici anziché dinamici che siamo portati a costruire nella nostra mente delle astrazioni che chiamiamo malattie. Ciò pare molto efficace secondo il procedimento clinico tradizionale, perché data una malattia, dovremmo avere una prognosi e una terapia. Tuttavia, questo modo di ragionare si dimostra ben presto inadeguato se rivolgiamo la nostra attenzione alla persona portatrice di quelle che chiamiamo malattie e ci chiediamo cosa stia succedendo in quell'organismo che si è allontanato dallo stato di salute. Ci accorgiamo che di solito la malattia rappresenta *l'adattamento* dell'organismo a uno o più agenti patogeni, o persino la *distruzione progressiva* dell'organismo da parte dell'agente patogeno e dei processi concatenati che esso ha scatenato. "Adattamento" e "distruzione" prendono la forma dell'individuo che li subisce ed il ritmo del suo sistema interno, sono profondamente influenzati dalla sua reattività, anzi, sono inseparabili dalla sua reattività. Infatti, se spesso la causa iniziante o scatenante è esogena, gran parte dei meccanismi patogenetici sono *endogeni*, dipendenti dall'ospite e la stessa causa produce effetti diversissimi in diversi individui. La malattia è un affare personale, che assume l'aspetto dell'individuo.

Sarebbe tuttavia impossibile costruire una scienza accumulando esperienze individuali ed è stato quindi necessario classificare e semplificare i quadri patologici: è nata in tal modo la malattia e la sua scienza (patologia medica) con i suoi trattati. Purtroppo per comodità o facilità, spesso ci si limita ai trattati, non comprendendo che essi contengono solo una parte delle conoscenze, quelle derivate, appunto, dal processo di classificazione che, di per sé, deve essere di semplificazione.

Molti oggi concordano che si dovrebbe curare l'uomo prima della malattia, perché spesso la malattia non è che l'ultima espressione di un disordine globale e profondo. Per raggiungere questo scopo ideale, quasi utopistico, attualmente ancora mancano sia i mezzi "diagnostici" che quelli terapeutici. Il nuovo approccio fornito dalla medicina biodinamica è certamente uno strumento utile per venire incontro a questo problema ed a questo obiettivo. Esso è fondamentalmente un modo di vedere l'uomo e le sue patologie, nella loro organizzazione spazio-temporale, in modo da cogliere gli elementi essenziali che spesso possono determinare la "scelta" tra salute e malattia e solo individuando i quali è possibile fare una terapia logica ed adeguata. La biodinamica si configura, quindi, come una nuova area della medicina, che si affianca, senza contrastarla, alla clinica convenzionale, o meglio occupa una posizione "pre-clinica", nel senso che studia le modificazioni che precorrono o sottostanno all'insorgenza delle malattie.

La dinamica dell'essere vivente

Nell'ambito delle scienze mediche si è sviluppata un'ampia serie di discipline "bio-logiche": biochimica, biofisica, biologia molecolare, bioenergetica, biostatistica, biogenetica, biopsicologia, bioetica, ecc. Questa multiformità di approcci alla natura dell'essere vivente è evidentemente dovuta alla complessità delle sue manifestazioni e delle parti in cui può essere analizzato. D'altra parte, è altrettanto evidente che nessun approccio può dirsi esclusivo e separato dagli altri, condividendo l'interesse per lo stesso oggetto che integra vari livelli (fisico, chimico, cellulare, organico, mentale, spirituale) in un *unicum* anatomico e funzionale.

All'interno di questa unitarietà di fondo, esiste il problema di comprendere le interrelazioni tra i vari livelli di descrizione dell'essere vivente e, soprattutto, le continue e dinamiche modificazioni che avvengono nel sistema vivente come organismo capace di adattamento e di reattività. Tali modificazioni sono indotte da vari tipi di stress - chimico, fisico, batterico, ambientale, psicologico e così via - e, se non propriamente comprese e corrette, possono concorrere all'insorgenza ed allo sviluppo delle malattie. Lo studio di queste problematiche e la ricerca di mezzi diagnostici e terapeutici adeguati a tale livello della patologia è il compito della medicina biodinamica. Si tratta quindi di un certo "punto di vista" sulla realtà fisiologica e patologica, che ha notevole importanza sia a livello di conoscenze di base, sia per l'impostazione di un ragionamento clinico (diagnostico e terapeutico) efficace.

La *biodinamica* è lo studio delle dinamiche interne ed esterne dell'essere vivente, dell'organismo visto come sistema integrato ed aperto. Le sue basi teoriche e sperimentali poggiano sullo studio dei sistemi dinamici in modelli logico-matematici, sulle acquisizioni della fisiologia e della biochimica, sulla biofisica e l'elettromagnetismo, sulla patologia generale e la biologia molecolare, ma anche sui grandi filoni storici in cui la dinamica

dell'essere vivente è stata posta alla base delle metodologie diagnostiche e terapeutiche: medicine orientali, tradizioni fitoterapeutiche e omeopatiche. Non si tratta quindi di una nuova disciplina nel senso che porta un diverso bagaglio di acquisizioni in singoli settori, quanto, piuttosto, di una disciplina “a ponte” o, come oggi si dice, “trasversale”. Per questo, essa deve necessariamente rivelarsi utile a qualsiasi medico che voglia riscoprire ed approfondire le basi e le ragioni della sua difficile ma entusiasmante professione.

Questo modo di considerare la salute e la malattia non sostituisce la medicina clinica, praticata in modo più convenzionale e consolidato, in quanto si rivolge ad una fase “pre-clinica” o “sub-clinica” rispetto alla persona portatrice di problemi di adattamento e, nel malato già affetto da precise patologie, si interessa dei disordini funzionali, regolabili e spesso reversibili che sono sempre presenti anche nelle malattie espresse in modo definito. Si potrebbe sostenere che la biodinamica occupa, nella medicina, l'ampio spazio esistente tra la prevenzione (igiene) e la clinica moderna, altamente tecnologizzata, che si pratica nel nostro sistema sanitario.

Traccia dell'opera

Il testo è diviso in tre parti: la prima fornisce un approfondito quadro dei temi riguardanti la nuova scienza della biodinamica, mettendo a fuoco innanzi tutto i concetti di *omeostasi* e *omeodinamica*⁴, su cui si basa tutto il ragionamento successivo. L'omeostasi, vista non come equilibrio stazionario bensì come disequilibrio controllato, ha le sue leggi, tra cui è indispensabile collocare anche quelle che regolano i fenomeni caotici. Ordine e disordine sono due facce della stessa regola fondamentale degli esseri viventi, la retroazione o meglio l'autorganizzazione delle reti multiple ed incrociate. Addentrandoci nello studio di questi meccanismi, si userà anche il linguaggio della logica, della matematica e della geometria, ma con un livello di approfondimento non specialistico, servendoci di questi strumenti quel tanto che basta per illustrare in modo chiaro ed analogico, le “leggi” della dinamica del vivente. Ciò che è scritto in linguaggio matematico è per sua natura molto credibile ed attendibile: in un campo dove la complessità è il tema dominante, non è di poca importanza disporre di punti fermi su cui appoggiarsi per proseguire l'indagine.

L'omeostasi fisiologica non solo è basata sull'interazione di componenti chimiche, nozione più consolidata dopo il grande sviluppo della medicina in senso molecolare, bensì partecipa di fini regolazioni che seguono meccanismi fisici: in questo campo, ci si soffermerà più in particolare sull'elettromagnetismo e sulle nuove vedute a proposito della biofisica dell'acqua.

La seconda parte è dedicata all'approfondimento delle dinamiche delle malattie, senza scendere in descrizioni anatomopatologiche o cliniche, ma attenendosi ad una prospettiva più generale, cercando di scoprire le “leggi del disordine”. Ecco perché si tornerà a parlare di caos, effetti inversi, non-linearità. Una particolare attenzione sarà riservata all'infiammazione, processo fisiopatologico che è la chiave di volta dei sistemi di difesa e di

⁴ Il termine più usato per descrivere gli equilibri biologici e fisiologici è quello di “omeostasi”, ma in questo testo si è preferito utilizzare prevalentemente quello di “omeodinamica”, per sottolineare il fatto che tali equilibri non sono mai fissi e stabili, bensì in continuo mutamento. I due termini sono comunque sinonimi.

riparazione endogeni ma che, se mal funzionante o mal regolata per interventi farmacologici inadeguati o per sovraccarico di stress di vario tipo, può divenire un importante meccanismo di patologia. La medicina biodinamica si interessa proprio di quel sottile e spesso frastagliato confine che segna la separazione tra il normale ed il patologico.

La biodinamica non ha solo un compito teorico e culturale ma, ponendo le basi di un nuovo concetto di malattia, si propone di mettere in atto le strategie di un nuovo ed efficace metodo clinico. Ad una certa concezione patologica si lega indiscutibilmente una certa metodologia diagnostica e terapeutica. Per questo, nella terza parte del testo si presenteranno in modo sintetico alcune delle metodologie cliniche che paiono in maggiore coerenza con le teorie biodinamiche esposte. Sul piano riguardante la prassi medica, si tratta di rendere operativo il concetto, condiviso da tutti, che la metodologia clinica è tanto più efficace quanto più è in grado di integrare, in modo razionale e controllato, diverse e complementari metodologie diagnostiche e terapeutiche.

La progressiva acquisizione della consapevolezza della complessità del sistema vivente, della stretta integrazione tra livelli molecolari-organici-psichici e spirituali, dell'importanza dell'equilibrio uomo-ambiente e del precario confine tra stato di salute e malattia conduce la medicina, impostata secondo una prospettiva biodinamica, ad integrare conoscenze provenienti da molte branche specialistiche. L'applicazione clinica delle acquisizioni della biodinamica è quindi data dalla *medicina integrata*, che consiste essenzialmente nella costruzione di complessi modelli fisiopatologici e, di conseguenza, nel consiglio preventivo e terapeutico più aderente al disordine che affligge il paziente, visto nella sua globalità ed individualità. Non si tratta di "dimostrare" la superiorità di un metodo o di un altro, ma di partire dalla considerazione che nessun metodo può dirsi esclusivo e che, secondo le dinamiche del processo patologico, si possono presentare opzioni di diversa priorità e opzioni di integrazione di varie metodologie.

Considerando la vastità del campo di interesse della biodinamica, un libro come questo non può che rappresentare un'introduzione, una guida per chi volesse comprendere lo sviluppo della medicina moderna nel senso della complessità e dell'unitarietà, reagendo all'eccessiva settorializzazione cui spesso gli operatori sanitari sono costretti a sottostare. Partendo da un quadro unitario, è poi più facile approfondire, in modo che non può non essere analitico e specialistico, singoli aspetti teorici e singole branche applicative.

Le prime due parti del testo sono indiscutibilmente razionali e rigorosamente documentate, così che potrebbero essere utilizzate come un aggiornamento sulle più recenti teorie fisiopatologiche, rivisitate secondo la prospettiva offerta dalla scienza della complessità. La terza parte, invece, rappresenta un tentativo, nuovo nel suo genere, di confronto e di integrazione tra diverse metodologie terapeutiche, convenzionali e non-convenzionali. Perciò, essa si presta, indubbiamente, ad essere più criticabile sul piano scientifico. Al lettore il compito di valutare se questo tentativo di sintesi e di confronto sul piano operativo è valido e consistente o se risulta ancora prematuro e, forse, povero di ragioni e di strumenti. In ogni caso, anche all'interno della trattazione di argomenti sulla cui scientificità è lecito nutrire dei dubbi, si è cercato di seguire un approccio razionale e di fondare le affermazioni con dei dati di fatto empirici. Dalle medicine complementari la scienza della biodinamica cerca di recuperare gli aspetti di fine analisi anamnestica, di attenta osservazione dei sintomi, parte delle metodiche diagnostiche tradizionali e moderne, parte del repertorio farmacologico basato su farmaci naturali in piccole dosi.

Qui si cercherà di fornire le chiavi interpretative di quei fini fenomeni fisiologici regolativi che, se deviati per varie ragioni dalla loro normale capacità di autoregolazione,

preludono alla patologia. Tali “leggi del disordine” stanno alla base, in maniera maggiore o minore, di tutte le patologie e quindi la loro comprensione sta alla base di qualsiasi possibile approccio terapeutico in medicina, sia che si privilegi un intervento chirurgico o l’uso di alte dosi di farmaci, sia che si opti per un approccio basato sulle medicine cosiddette “dolci” o “naturali”. Il fatto di dovere per forza di cose attuare una scelta tra diverse metodiche terapeutiche implica di conoscerne comunque le ragioni di fondo e soprattutto non esime dal sapere che, comunque, ogni intervento possibile coglie solo una parte dei problemi che la persona malata porta con sé quando si presenta all’osservazione del medico.

Il libro non offre facili ricette, ma piste di riflessione e di approfondimento. Non offre soluzioni quantitative a problemi scientifici particolari (malattie d’organo, tumori, immunità, ecc.), ma indica la strada per cercarle, prefigurando in un certo senso anche i limiti del possibile. Per tali ragioni questo lavoro sarà di stimolo e di utilità per ogni medico che si ponga il problema di adeguare alle sfide poste dalle patologie attuali il proprio armamentario teorico ed operativo.

PARTE PRIMA

LA COMPLESSITÀ DEI SISTEMI VIVENTI

*“Fra le scienze della materia bruta e quelle degli esseri viventi
vi è una singolare differenza”
A. Carrel*

1.

LA “FORZA VITALE”

Gli esseri viventi mostrano un comportamento dinamico e mutevole, pur conservando una certa stabilità per un certo tempo: ciò è evidente sia nel corso dello sviluppo (embriogenesi e maturazione anatomofunzionale) che nelle loro capacità di reintegrare la forma originale dopo un danno (guarigione).

Il fatto che si guarisca dalle malattie è una felice esperienza della vita di tutti i giorni: noi guariamo da una ferita, da un'influenza, da un raffreddore. Grazie a sofisticati sistemi biologici, dopo la maggior parte delle affezioni che colpiscono l'organismo per ragioni chimiche, fisiche o biologiche, lo stato di salute è restaurato, anche con poco o nessun aiuto medico. Questo stupefacente potere di guarigione dell'organismo ha portato gli antichi autori medici a concepire l'esistenza di una misteriosa “forza vitale”, che sarebbe ultimamente responsabile dei sottili e per lo più sconosciuti meccanismi biologici che regolano i processi interni e le reazioni allo stato di sollecitazione esterno.

Il concetto di “forza vitale” è presente in diverse forme e diverse tonalità in molti autori, tra cui Ippocrate. Un altro nome con cui questo antico autore aveva designato questa “forza” che vince la maggior parte delle stimolazioni morbose è “*vis medicalis naturae*”, da cui si deduce che gli antichi avevano intuito l'esistenza come di una “farmacia interiore”, che oggi è identificabile con la miriade di neuroormoni e di mediatori difensivi ed attivi secreti dalle cellule o generati nel plasma solubile. La considerazione per tale forza interna era così grande che il primo principio terapeutico di Ippocrate era, come è noto, “*primum non nocere*”.

Anche alla base di tutta la tradizionale medicina cinese è presente un concetto molto simile, quello del “*Ch'i*”, l'energia che pervade tutto il corpo, scorrendo ritmicamente e ciclicamente tra gli organi e gli apparati, in armonia con i cicli del cosmo e della natura. I meridiani dell'agopuntura altro non sarebbero che le vie preferenziali di questo flusso di energia vitale, in cui la corretta bilancia di forze contrapposte e bipolari (*Yin-Yang*) è responsabile del mantenimento della salute. Diminuzione o eccesso di energia vitale porterebbero allo squilibrio funzionale ed alla malattia organica. Sarà quindi cura del medico intervenire per regolare il flusso di energia mediante l'infissione di aghi in punti opportuni, rallentando o disperdendo quella eccessiva e stimolando quella ristagnante; egli poi userà farmaci e cibi “caldi” o “freddi”, sempre per modulare l'eccesso o reintegrare la carenza di energia vitale.

Nella medicina medievale troviamo l'imponente opera della monaca benedettina Ildegarda di Bingen (1098-1179) che, oltre a scrivere molte opere letterarie e religiose, svolse un'intensa attività di assistenza e cura ai malati, dispensando consigli dietetici, scrivendo

ricette erboristiche [Gronau, 1996; Pernoud, 1996]⁵. Nelle sue opere naturalistiche e mediche, ogni terapia è concepita come un mezzo che aiuta a vivere come più piace a Dio, in armonia con la propria natura e con il cosmo. La natura contiene tutto ciò che serve all'organismo per essere sostenuto. Per Ildegarda, ogni cosa ha un'“*energia inerente*” che ella chiama “*viriditas*” (letteralmente, viridità o verdezza). La metafora nasce dal verde vegetale come simbolo e segno del fiorire e dell'esprimersi della vita. Quando la *viriditas* diminuisce, ecco che le creature diventano deboli fino a ripiegarsi su se stesse ed ammalarsi. Nell'ambito di una visione olistica, tipica del periodo medioevale, Ildegarda rivalutò la musica e la danza come aiuto al recupero dell'armonia dello spirito e del corpo. Ella usava anche pietre e cristalli nelle sue terapie: lo smeraldo rappresenta nel mondo minerale il concetto di forza vitale, perché è come se avesse assorbito il verde della natura, la sua *viriditas*.

Le concezioni vitalistiche rimasero in auge fino al diciannovesimo secolo. Una posizione di primo piano è occupata indubbiamente da C.F.S. Hahnemann (1755-1843). Nella sua principale opera, l'“*Organon*”, si legge: “*Nella condizione di salute dell'uomo la spirituale Forza vitale (autocrazia), la “dynamis” che anima il corpo materiale (organismo), scorre senza ostacoli e mantiene tutte le parti in ammirabile ed attiva armonia, sia per quanto riguarda le sensazioni che le funzioni*” [Hahnemann, *Organon of Medicine*, ed. 1994, par. 9]. Il ragionamento procede con l'affermazione che la perturbazione di questo “principio dinamico interno” è responsabile della comparsa delle malattie, come viceversa “*la restitutio ad integrum del principio vitale presuppone necessariamente il ritorno alla salute di tutto l'organismo*” (par. 12). Sulle concezioni mediche di questo autore si tornerà nell'ultima parte del libro.

Ovviamente, il concetto di *forza vitale* ha suscitato molte discussioni in ambito scientifico, soprattutto perché si tratta di un'entità non facilmente definibile in termini operativi. Tuttavia, non si devono confondere le posizioni dovute allo stato delle conoscenze del tempo con un ricorso arbitrario a concetti metafisici. Parlare di forza vitale come qualcosa di misterioso era, per quei tempi, nient'altro che prendere atto delle capacità di difesa e di guarigione dell'organismo, senza poterne dare una spiegazione in termini di fisiologia o di immunologia.

Oggi la biologia (letteralmente, lo “studio della vita”) ha accumulato una grande quantità di conoscenze riguardanti le componenti ed i meccanismi degli esseri viventi, dalle singole cellule agli organismi superiori, fino a sfiorare ormai la definizione scientifica delle funzioni cerebrali, per cui il concetto di forza vitale sembra obsoleto e, comunque, non necessario per la descrizione dei fenomeni biologici, inclusi i processi di guarigione. Anche se la parola “forza vitale” non è stata completamente cancellata dal vocabolario scientifico moderno, venendo ancora usata come sinonimo di “bioenergetica” [Harold, 1986], l'approccio vitalistico è stato ormai superato ed il medico moderno, orientato scientificamente, oggi considera il potere di guarigione naturale come una manifestazione dello sviluppo evolutivo delle funzioni omeodinamiche ed adattative delle cellule, dei tessuti e dei sistemi biochimici umorali. Una volta chiarito questo aspetto, che oggi appare quasi ovvio, si può continuare ad

⁵ Recentemente è sorto a Milano un *Centro Studi St. Ildegarda*, che ha lo scopo di approfondire lo studio di tutti quei sistemi terapeutici che sono basati su una visione integrale dell'uomo. Tra l'altro, il Centro sta curando la traduzione in italiano dei principali testi di Ildegarda di Bingen.

usare la metafora della forza vitale perché rende bene l'idea dell'insieme straordinario di proprietà dinamiche e organizzative che caratterizzano i sistemi viventi.

D'altra parte, se si vuole considerare la biologia e la medicina da diverse angolature, sia storiche che culturali, in modo da costruire un quadro ricco ed integrato (medicina cosiddetta "olistica"), un riferimento alle grandi tradizioni pre-scientifiche ed a quanto esse possono dire ancor oggi è quanto mai utile, sia sul piano teorico che operativo. Infatti, neppure l'approccio scientifico cosiddetto "riduzionistico" o "cartesiano" ha risolto tutti i problemi teorici e tecnici posti dalla biologia. Nonostante l'enorme sviluppo delle conoscenze di base, il nostro modo di descrivere il processo di guarigione naturale e le nostre capacità di orientarlo positivamente sono assolutamente non soddisfacenti, soprattutto se si considerano i problemi posti dalle malattie multifattoriali e degenerative. In questo campo, il contributo di diversi approcci terapeutici potrebbe rivelarsi fruttuoso, soprattutto se sostenuto da ricerche cliniche rigorose e controllate.

Chiaramente, un intero trattato non sarebbe sufficiente a descrivere esaurientemente i meccanismi della forza vitale e della guarigione, che sono oggetto di studio di interi settori delle moderne scienze biomediche che vanno dalla genetica alla biologia cellulare, dall'immunologia alla neurobiologia, dalla farmacologia molecolare all'endocrinologia.

In estrema sintesi, la reintegrazione dello stato di salute può essere descritta come l'esito dello sforzo concordato di molti sistemi di riparazione, di cui la tabella 1 porta solo qualche schematica esemplificazione.

Tabella 1. Alcuni meccanismi coinvolti nei processi di guarigione a diversi livelli della organizzazione biologica.

<i>Meccanismi molecolari</i>
Riparazione del DNA dopo una mutazione
Inattivazione delle tossine da anticorpi
Detossificazione dei radicali liberi
Auto-assemblaggio del collagene
Funzione detossificante del citocromo P450
Capacità tampone dei fluidi biologici
Azione delle "defensine" e del lisozima
Formazione di fibrina e fibrinolisi
Proteine da shock termico (chaperoni)
<i>Meccanismi cellulari</i>
Adesione e movimento dei leucociti
Espulsione di tossine
Omeostasi del calcio ione
Degradazione dell'acido nucleico virale
Rigenerazione della fibra nervosa
Fagocitosi
Uccisione di microbi
Riconoscimento e distruzione di tumori
Rimaneggiamento osseo
<i>Meccanismi sistemici</i>
Infiammazione
Immunità
Rigenerazione e rimodellamento d'organo
Emostasi
Risposta neuroendocrina allo stress
Rete delle citochine
Bilancia simpatico/parasimpatico
Regolazione della sete e dei fluidi
Pressione arteriosa

Purtroppo, la giusta reintegrazione della salute dopo una perturbazione o dopo una serie di concomitanti fattori patogeni non è sempre la norma. Un'ampia serie di agenti dannosi di vario tipo, interni ed esterni, errori della dieta o dello stile di vita, possono modificare permanentemente o progressivamente lo stato di salute della persona. Tra le varianti genetiche che predispongono al peggioramento o comunque all'errore biologico del sistema di guarigione vi sono fattori come le molecole HLA, i fattori della coagulazione, le proteine che fungono da precursori di depositi quali lipoproteine o amiloide, e così via. Tra i fattori endogeni di guarigione ve ne sono moltissimi che si comportano come armi a doppio taglio e, superata una certa soglia di concentrazione o in presenza di particolari sinergie con altri, si rivolgono contro l'organismo diventando essi stessi il principale elemento di danno (v. ad esempio i radicali liberi dell'ossigeno, le proteasi lisosomiali, i delicati equilibri del calcio nell'interno della cellula, e così via).

In breve, la forza vitale non è senza limiti e senza errori e perciò malattie croniche e persino progressive sono strettamente legate ad un suo perverso funzionamento. I risvolti patologici del malfunzionamento della forza vitale sono un motivo in più per cui lo studio della biodinamica si pone come una frontiera della medicina nel campo delle malattie complesse, potendo contribuire a spiegare fenomeni che altrimenti parrebbero solo come dei paradossi.

Studio analitico e sintetico

I fenomeni ed i meccanismi coinvolti nei processi che regolano l'essere vivente possono essere descritti essenzialmente secondo due metodi. Il primo, che potremo chiamare *analitico*, considera i fenomeni individualmente: ad esempio, si potrebbero indagare i cambiamenti molecolari che avvengono allorché un osso si rompe e, successivamente, allorché esso viene riparato con nuovo tessuto connettivo, poi cartilagineo, poi osseo; si potrebbe studiare e descrivere come un infarto guarisce, prima mediante un processo infiammatorio che rimuove il materiale necrotico, poi con formazione di una cicatrice fibrosa; si potrebbe osservare con minuzia di particolari come un leucocita ingerisce un batterio, quali enzimi produce per digerirlo, come elabora gli antigeni da presentare ad altri leucociti, e così via. In questi e molti altri processi di guarigione, un'ampia serie di trasformazioni molecolari, di cicli proliferativi cellulari, di modificazioni metaboliche e di variazioni ematochimiche vengono attivate in un modo specifico e (almeno inizialmente) finalizzato alla difesa ed all'integrità biologica.

Il secondo metodo, che si potrebbe definire *sintetico*, è quello di tentare di costruire modelli che colgano i principi fondamentali, la "logica" di tutto il complesso dei fenomeni osservati, cosicché del linguaggio dell'essere vivente si possa comprendere non solo il vocabolario (molecole, forze fisico-chimiche), ma anche la "grammatica" (regole di interazione a breve raggio) e pure la "sintassi" (interazioni e comunicazioni di tutto il sistema). Per esempio, si potrebbe osservare come la guarigione dopo un trauma o da un'infezione non è dovuta solo a fattori locali (coagulazione, chemiotassi, crescita di epitelio, ecc.), ma anche alla partecipazione *concordata* di tutti questi fattori, in modo che l'entità del loro intervento sia sufficiente per le necessità riparative ma non le ecceda ed in modo che i vari eventi abbiano un'opportuna sequenza temporale; inoltre, si potrebbe osservare che il buon funzionamento del processo non è garantito solo dal coordinamento in sede locale, ma

anche dalla “sorveglianza” di meccanismi gerarchicamente superiori di tipo generale, come l’attivazione dell’asse ipotalamo-ipofisi-surrene, la produzione di citochine⁶ che informano tutto l’organismo di cosa sta succedendo nel tessuto colpito, cui si aggiungono cambiamenti nel metabolismo epatico, sintomi psichici e così via. Miliardi di cellule agiscono in concerto ed in modo finalizzato al fine di distruggere gli aggressori e di ristabilire lo stato di salute sia nella morfologia che nella funzione.

Ma anche all’interno di una singola cellula, miliardi di molecole e di organuli coordinatamente agiscono a produrre e consumare energia, ricevere e trasmettere segnali, costruire e demolire strutture al fine che la cellula possa funzionare in modo efficiente assieme agli altri milioni di cellule di quel certo tessuto. Per raggiungere questo tipo di coordinamento (ordine, coerenza), il legame tra fattori locali e fattori generali è istituito secondo molte linee di comunicazione, rappresentate da ormoni solubili e diffusibili, fibre nervose, citoscheletro, interazioni membrana-membrana e probabilmente anche segnali elettromagnetici [Del Giudice *et al.*, 1988a; Tsong, 1989; Walleczek, 1992; Adey, 1993; Ho *et al.*, 1994; Ho, 1996]. L’influenza reciproca di fattori sistemici e locali è di così grande importanza che uno stress psicologico può essere seguito da aumentata suscettibilità alle infezioni e un’infezione dentale può causare una seria depressione psichica.

Entrambe le vie di conoscenza dei fenomeni vitali, quella analitica e quella sintetica, sono importanti per descrivere l’essere vivente e, possibilmente, per influenzare in modo efficace i processi di guarigione, ma qui si darà più importanza alla seconda prospettiva, quella che si concentra sulla dinamica delle relazioni. Infatti, mentre l’approccio analitico è stato perseguito intensamente dalla ricerca biomedica avanzata e particolarmente dalla biologia molecolare negli ultimi decenni e rappresenta di gran lunga il principale corpo di insegnamento delle scuole mediche, la prospettiva sintetica e dinamica è stata molto trascurata e quindi, per le ragioni dette, merita di essere rivalutata.

Il problema topologico

Un ulteriore punto che si riconnette fondamentalmente all’approccio sintetico è il problema “*topologico*”. Questo termine designa lo studio della posizione che la materia vivente prende nello spazio. L’analisi può dire moltissimo sulla *composizione* di una cellula o di un tessuto, ma dice poco a riguardo dei meccanismi di sviluppo e di restituzione della *forma* in un certo tessuto. Infatti quest’ultima dipende solo in parte dalla composizione, essendo influenzata dalla storia del tessuto stesso, da come è andato evolvendosi in modo dinamico nel tempo, partendo da una singola cellula ed arrivando ad un assemblaggio di un gran numero di tipi differenti di cellule con numerosissime interazioni reciproche. Il problema topologico è particolarmente sentito a livello delle funzioni cerebrali, perché esso riveste importanza tanto maggiore quanto più è complesso un organo o un tessuto. È perciò interessante riprendere, in estrema sintesi, alcuni aspetti di tale complessità del cervello:

a) *Gran numero di componenti.* La morfologia del cervello rivela che i neuroni (10 miliardi) sono connessi da un milione di miliardi di connessioni sinaptiche. Tale numero è

⁶ *Citochine*: proteine con funzioni di segnale che le cellule producono in seguito a vari stimoli; l’argomento sarà sviluppato in seguito.

enormemente più grande di qualsiasi possibile informazione genetica, indicando che la struttura del cervello non è ultimamente determinata geneticamente (in altre parole, essa non è determinata ultimamente dai materiali di cui è fatta), ma piuttosto dall'interazione tra le potenzialità genetiche e le sollecitazioni ambientali. Le ramificazioni dendritiche che collegano vari neuroni si sovrappongono notevolmente (fino anche al 70%), così che non è possibile disegnare dei circuiti unici e precisamente definiti.

- b) *Assenza di predeterminazione.* Esaminando la formazione del cervello, si vede che un preciso modo di connessione tra un neurone e l'altro, pre-specificato dall'inizio, è da escludersi. I neuroni, quando emettono i prolungamenti assonici non sanno dove inviarli, con quale altro neurone connettersi. In ogni individuo, persino in gemelli identici, i neuroni si ramificano in diversi modi. Non è pensabile che le connessioni siano specificate unicamente a livello molecolare (molecole di adesione), perché non esistono marcatori di membrana così specifici da dirigere un'architettura così complessa. Ciò è sostenuto da G. M. Edelman, scopritore delle molecole di adesione neurali e fondatore della topobiologia [Edelman, 1989; Edelman, 1993].
- c) *Variabilità delle mappe.* Studiando il funzionamento di neuroni di aree cerebrali deputate a specifiche funzioni, si osserva che ogni individuo ha mappe diverse e che anche nello stesso individuo le mappe variano a seconda dell'esperienza, allargandosi, restringendosi ed anche spostandosi lateralmente. Nella stessa area, molti neuroni rimangono silenti anche quando la funzione è attiva, ed è impossibile predire quali neuroni saranno silenti e quali scaricheranno applicando un determinato stimolo.
- d) *Fenomeni collettivi.* Le cellule della corteccia cerebrale sono organizzate in gruppi funzionalmente accoppiati: quando arriva uno stimolo alla corteccia, ad esempio uno stimolo luminoso proveniente dalla retina, molti neuroni sono attivati e scaricano impulsi, ma non in modo casuale, bensì in modo coordinato, con oscillazioni alla frequenza di circa 40 Hz. D'altra parte, la regolarità non è una costante: l'elettroencefalogramma rivela che nelle oscillazioni cerebrali è presente, come componente normale, una notevole caoticità [Freeman, 1991].

In sintesi, nel cervello sono rappresentate in modo emblematico tutte le caratteristiche della complessità: enorme *quantità* di informazioni, *reti*, comportamenti *collettivi*, fondamentale importanza della *forma*, *plasticità* evolutiva, *caos*.

La complessità non è ovvia

La parola *complessità* pare ovvia: chi può negare la complessità dei meccanismi di guarigione biologica e delle malattie? Tuttavia, essa è talmente ovvia che si rischia di darla per scontata, lasciare l'argomento sullo sfondo, come una possibile giustificazione della nostra ignoranza o incapacità pratica di esperire fino in fondo le possibilità di affrontare situazioni difficili e, a volta, apparentemente senza soluzioni. Dietro questa posizione, che considera la complessità come qualcosa di ovvio, c'è anche un equivoco: si pensa che la complessità derivi solo dall'aumento quantitativo di nozioni che si sono accumulate negli ultimi venti-trent'anni, aumento tale che nessuno oggi si sognerebbe di poter dire di dominare tutto lo scibile in medicina, forse neppure tutto lo scibile in una specialità. Tuttavia, come si vedrà, un comportamento complesso può determinarsi anche dall'interazione di poche componenti.

Nella storia della medicina, lo studio del corpo umano è proceduto dal macroscopico al microscopico, cominciando con il sezionarlo in diversi organi, poi - con lo sviluppo di nuovi strumenti - procedendo dagli organi alle cellule ed infine dalle cellule alle molecole: il paradigma della biologia molecolare è oggi di gran lunga prevalente nel modo con cui si analizzano e si interpretano i fenomeni biologici ed anche le patologie. L'aumento delle conoscenze biomediche che si è avuto negli ultimi due decenni grazie all'approccio molecolare ha fatto crescere ulteriormente anche la consapevolezza dell'estrema complessità dei sistemi viventi. L'uomo possiede circa 100,000 diversi geni e quindi, teoricamente, potrebbe essere considerato come una costruzione fatta con un gran numero di mattoni di circa 100,000 diversi tipi (considerando solo le proteine). In realtà, tali mattoni non sono mescolati a caso, ma sono *assemblati* tra loro in modo notevolmente coordinato e sono, inoltre, in continua rielaborazione per interazioni interne al sistema e con l'ambiente. A ciò si aggiunga l'accresciuta consapevolezza dell'esistenza di numerose differenze biologiche tra gli individui della stessa specie, che rendono difficile, a volte impossibile, stabilire i valori di normalità e prevedere l'esito di interventi regolatori esterni.

Tale modo di procedere delle conoscenze mediche, indubbiamente fecondo di risultati sperimentali, di tecnologie, di progressi terapeutici, non ha però "risolto" scientificamente la complessità, piuttosto l'ha documentata ad ogni livello dell'indagine. L'enorme aumento delle conoscenze fornite dalla diffusione delle tecniche di analisi 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. 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* [von Bertalanffy, 1950], anzi si individuò nella nozione di sistema⁷ quasi il punto di convergenza di tutte le scienze [Giani, 1995]. 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].

La dimensione della complessità si trova nell'organismo ed in ogni sua componente. Su una scala poli-molecolare, possiamo considerare anche la stessa formazione di "*complessi*" di varie proteine: se una molecola di antigene (ad esempio una tossina) si unisce a una molecola di anticorpo, ne deriva un *immunocomplesso*; le informazioni contenute nella nuova forma molecolare rappresentata dall'immunocomplesso sono nuove: l'immunocomplesso ha perso alcune informazioni delle molecole separate, come ad esempio quelle relative alla tossicità della molecola antigenica ed alla sua capacità di riconoscere il bersaglio cellulare, mentre ha guadagnato informazioni, come ad esempio quelle relative alla capacità di interazione tra l'immunocomplesso stesso e le cellule macrofagiche, che ne sono

⁷ *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) ed 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 $t = 0$).

avide.

Un altro esempio riguarda la coagulazione del sangue: anche questo processo funziona mediante la formazione di *complessi* (è interessante notare come la parola stessa richiami alla complessità del fenomeno). L'inizio della via intrinseca avviene per il formarsi di un complesso tra fosfolipidi, kininogeno di alto peso molecolare e fattore XII, ecc. Il complesso formatosi ha un contenuto informativo perché “informa” il fattore XI nel senso che gli dà una forma attiva, capace di agire sul fattore IX, ecc. Il sistema della coagulazione, proprio grazie (anche se non solo) alla formazione di complessi gode delle proprietà di fine controllo di quel delicatissimo disequilibrio che regola la fluidità del sangue. Il sistema deve avere la flessibilità di poter *assorbire le perturbazioni*, sempre presenti per l'inevitabile errore di qualche singolo elemento localizzato, per mantenere la fluidità del sangue oppure, all'opposto, di *amplificare rapidamente le perturbazioni*, quando vi è il rischio di emorragia. Le patologie di tale fine disequilibrio possono essere altrettanto fini.

Ovviamente, più cresce il numero degli elementi che compongono un sistema biologico, più cresce la sua complessità, che essenzialmente è data dalla quantità di informazioni che tali elementi si scambiano nell'ambito dell'omeostasi fisiopatologica. Se la complessità fosse solo di tipo quantitativo, l'unica soluzione sarebbe quella di ricorrere alla specializzazione: affidando a ciascuno settori sempre più limitati in modo che ogni problema trovi una risposta più possibile adeguata. In realtà, la complessità dell'organismo umano, ma anche di una sola singola cellula, è tale da avere caratteristiche non solo di tipo quantitativo ma anche di tipo *qualitativo*. Vale la pena quindi analizzare ulteriormente quelle che sono le proprietà peculiari dei sistemi dinamici e complessi.

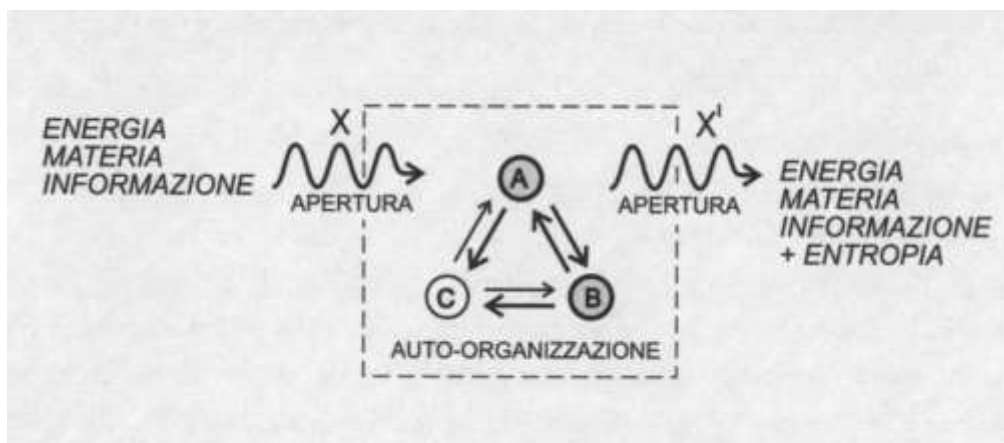
Caratteristiche fondamentali della complessità

La complessità origina là dove le componenti di un sistema sono molteplici, diverse tra loro e, soprattutto, là dove tali componenti sono in *mutua e dinamica interazione*. Non è facile dare una definizione precisa ed univoca di “complessità”, perché essa non coincide strettamente col numero di oggetti o di informazioni che costituiscono un determinato sistema. 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* [Nicolis e Prigogine, 1991; Stein and Varela, 1993; Cramer, 1993; Mainzer, 1994; Bellavite *et al.*, 1995; Bellavite, 1996]. La biologia, la fisiologia, la patologia mostrano innumerevoli esempi di ciò. È la stessa evoluzione che lo mostra: i sistemi *complessi* si formano dall'assemblaggio di componenti monomeriche e da tale assemblaggio nasce un sistema che ha nuove proprietà e nuove funzioni, che prima non erano implicite nelle parti che lo sono andate a comporre. Per formare una proteina servono gli aminoacidi, ma perché la proteina funzioni (ad esempio come un enzima) gli aminoacidi devono essere in un certo ordine: se sono in una sequenza disordinata, non funziona. La proprietà di fungere da enzima non è implicita in nessun singolo aminoacido. Sta nel complesso, e ciò vale fino all'organismo intero, divisibile in parti ma anche insieme unitario.

L'interazione e la comunicazione, *all'interno dell'organismo vivente e tra l'organismo vivente e l'ambiente esterno* sono le due principali caratteristiche che distinguono la vita stessa da qualsiasi altro oggetto presente in natura. Questo importante concetto, che compendia l'essenza di ciò che si intende per *sistema dinamico*, è illustrato in forma

schematica nella figura 3.

Figura 3. Schema di un tipico sistema dinamico, le cui caratteristiche più salienti sono due: capacità di *autorganizzazione* (stabilimento di reciproche relazioni di controllo tra le varie componenti) e *apertura* all'ambiente (scambio di materia, energia e informazione). Per questa apertura l'entropia prodotta nelle trasformazioni interne al sistema può essere dissipata nell'ambiente circostante.



Gli esseri viventi sono partecipi in sommo grado di questa complessità, proprio perché essi sono composti di moltissime parti, diverse tra loro, che instaurano relazioni basate su contatti diretti ed indiretti (mediati da segnali a lunga distanza). Questo tipo di complessità di un sistema biologico, se analizzata in relazione alle sue componenti, è di tipo quantitativo, è detta *complessità statica*, perché si riferisce a proprietà che non cambiano nel tempo. Da questo punto di vista, la complessità del DNA è superiore a quella della plastica perché contiene più variabili nelle costituenti e nella loro disposizione in sequenze.

Evoluzione

Si deve considerare il fatto che un sistema biologico evolve nello spazio e nel tempo. Persino il codice genetico di un organismo non può dirsi completamente statico ma cambia, almeno in alcune parti, nel corso della vita. Vi è quindi un salto qualitativo nel tipo di complessità, salto qualitativo che è descritto dal termine *complessità dinamica*. Le reti costituite dalle relazioni tra i molteplici elementi di un sistema biologico sono in continua attività ed in continuo rimodellamento, anche perché ogni sistema biologico, su qualsiasi scala lo si consideri (molecolare, cellulare, organica, neuropsicologica, di popolazione, ecc.) è *aperto* all'esterno, nel senso che instaura un interscambio d'informazione, di materia e di energia con altri sistemi dello stesso grado o di diverso grado di complessità.

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 con altri sistemi.

Si consideri un sistema (figura 3) composto da un certo numero di elementi (in questo

caso un minimo di tre, chiamati per convenienza **A,B,C**) tra loro teoricamente in equilibrio e le cui modificazioni sono reversibili. **A, B, C** potrebbero rappresentare variabili⁸ 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. I sistemi isolati, nei quali non è permesso alcuno scambio con l'ambiente, tendono in maniera irreversibile verso uno stato⁹ finale di equilibrio, in cui non vi sono più diversità, asimmetrie, modificazioni. Questo comportamento della materia è espresso dalla seconda legge della termodinamica ($dS/dt > 0$): la variazione di entropia¹⁰ dS 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.

Tutte le attività vitali degli esseri viventi che consistono in differenziazione, sviluppo, crescita, riproduzione, assimilazione, guarigione, sono processi che avvengono lontano dall'equilibrio, una condizione che può essere mantenuta solo da un continuo flusso di energia, di materia e di informazione (**X** in figura 3). “Ogni creatura che viene isolata da questo flusso muore per asfissia o per denutrizione. Strutture e molecole complesse si disgregano, il movimento cessa, i gradienti si dissipano, l'ordine decade; l'equilibrio è morte” [Harold, 1986]. La vita implica necessariamente di andar contro all'equilibrio, convertire energia in organizzazione, un continuo lavoro.

⁸*Variabili*: Grandezze fondamentali delle equazioni matematiche e dei sistemi biologici. 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.

⁹*Stato*: Il valore o i valori (uno per ciascuna delle variabili del sistema) ad un dato momento.

¹⁰*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. Quando aumenta l'entropia di un sistema, non cambia la sua energia totale (1^a legge della termodinamica), ma si degrada la *qualità* della sua energia, cioè il modo con cui essa è immagazzinata o utilizzata. 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. Non è ancora stabilito se l'entropia dell'intero universo fisico aumenti o no: infatti, il fatto che esso si stia espandendo e raffreddando secondo alcuni autori consente di ritenere che in esso l'entropia totale sia in diminuzione.

Quindi, se il sistema è aperto, esso riceve un *input* (**X**) di materia, energia¹¹, informazioni¹² dall'ambiente (altri sistemi) e produce un *output* (**X'**) in uscita, sempre di materia, energia ed informazioni. Lo stato di **A**, **B**, **C** in un determinato tempo sarà allora condizionato dal "vincolo" costituito dalla variazione di **X** e **X'** in quel tempo, oltre che, naturalmente, dai limiti fisici "intrinseci" al sistema stesso (massimo e minimo valore raggiungibili da una variabile). Quindi un simile sistema difficilmente sarà stabile, ma subirà continui cambiamenti.

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. I sistemi aperti, come i sistemi viventi, scambiano materia energia ed informazione. 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 e sopravvivere. Tutti i sistemi dinamici possono essere visti come espressioni di *energia organizzata*, o "*informata*".

Reti

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). Le comunicazioni tra individui diversi sono poi affidate ad altri mezzi quali parole, scritti, sguardi, trasmissioni via cavo o via etere.

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

¹¹*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* [Atkins, 1984]. 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.

¹²*Informazione*: "quel particolare tipo di energia richiesta per il lavoro di stabilire ordine" [Harold, 1986]. In altre parole, potrebbe essere definita anche come una funzione intrinseca ad ogni struttura spazio-temporale, capace di essere trasmessa ad altra struttura spazio-temporale e, quindi, di modificarla in modo specifico. 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*, definibile come la quantità d'informazione necessaria per effettuare una scelta tra due possibilità alternative (es.: bianco/nero, acceso/spento, aperto/chiuso e così via). Vi sono ancora notevoli discussioni sul problema della misura dell'informazione nei sistemi viventi, perché non tutta l'informazione biologica può essere *digitalizzata*, cioè misurata in *bit* [Bellavite *et al.*, 1995; Klivington, 1997].

reti (*networks*) connettono diversi elementi e gestiscono l'informazione con meccanismi di amplificazione o di *feedback* multipli ed incrociati. Esempi evidenti di sistemi formati da una rete si trovano nel sistema nervoso, ma anche nei rapporti di controllo reciproco di ghiandole endocrine o di popolazioni linfocitarie, e così via, fino a considerare le reti di connessione inter-individuale (es. telecomunicazioni).

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. 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'estremo limite superiore della complessità è rappresentato dal sistema nervoso.

Organizzazione

La vita si mantiene e si riproduce come un evento termodinamicamente *lontano dall'equilibrio*, grazie all'interscambio di energia e di materia 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*¹³ 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. Qualcuno ha definito, efficacemente, la vita come “disequilibrio controllato” [Guidotti, 1990].

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:

- a) formazione spontanea di *collettività* organizzate spazio-temporali, fenomeni di coerenza e cooperatività (“autorganizzazione”);
- b) *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;
- c) *relazioni dose-effetto* non sempre di tipo lineare, con fenomeni “soglia”, amplificazioni, sinergie ed antagonismi;
- d) *sensibilità* alle piccole perturbazioni, comportamenti caotici, fino ad arrivare alla

¹³*Struttura*: una configurazione di particelle, come atomi, molecole o ioni, ma esistono anche strutture organizzate su scala temporale. Una nota musicale, ad esempio, è una struttura formata da onde vibrazionali dell'aria.

- possibilità di “catastrofi” funzionali;
- e) disposizione dei sistemi in forma di “*strutture dissipative*”, la cui interna stabilità dipende dal flusso di energia e di informazione che le attraversa.

In una parola, si potrebbe sintetizzare la proprietà peculiare dei sistemi complessi nel termine “*autorganizzazione*”, senza però volere con questo chiudere il sistema in se stesso, in quanto l’*autorganizzazione* è molto sensibile all’ambiente.

Sta emergendo dalle frontiere della scienza, soprattutto dalla fisica quantistica e dalla scienza della complessità e del caos, una nuova visione della materia e della vita, in cui gli organismi sono visti come sistemi dinamici altamente regolati e complessi, che mostrano una caratteristica meta-stabilità attorno a certi livelli *omeostatici* (meglio detti, come si è detto, *omeodinamici*). Tale meta-stabilità è fatta da continue oscillazioni, ritmi, reti, amplificazioni e cicli di retroazione. I sistemi viventi sono “sospesi” tra ordine e caos, partecipano di queste due fondamentali caratteristiche della materia e le sfruttano in modo finalisticamente orientato alla sopravvivenza. Ora si comincia ad intravedere che anche la medicina “al letto del paziente” potrà subire uno sviluppo sulla base di queste nuove prospettive dinamiche ed integrate che si vanno elaborando.

Una delle maggiori acquisizioni della teoria dei sistemi dinamici è che il loro comportamento è spesso imprevedibile e che tale imprevedibilità non è dovuta alla mancanza di informazioni sul sistema stesso, non può essere colmata dall’acquisizione di nuove informazioni, bensì è una proprietà intrinseca dei sistemi fisici, che si manifesta in modo più o meno evidente secondo le condizioni interne o esterne al sistema stesso. Da queste evidenze è nata la teoria del caos, che cerca di inquadrare la variabilità e l’apparente disordine delle forme e dei comportamenti nell’ambito delle leggi di natura.

Teleonomia

Le leggi della fisica e della chimica 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.

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. Le caratteristiche peculiari di tale globalità di interazioni possono essere colte in modo particolarmente evidente riflettendo sulla complessità dell’omeodinamica biologica.

2.

I SISTEMI DINAMICI

I sistemi che controllano le variabili fisiologiche (peso, altezza, pressione del sangue, concentrazione dei metaboliti, bioritmi, ecc.) sono tipicamente dei *sistemi dinamici* e la loro peculiare capacità è quella di adattarsi continuamente alle mutate condizioni interne ed esterne all'organismo e, nello stesso momento, consentire una relativa stabilità delle funzioni. Tale dinamicità viene anche detta *omeostasi*, definibile come la capacità di mantenere le variabili fisiologiche *entro determinati limiti*, in modo che i vari parametri e le varie funzioni concorrano al buon funzionamento del sistema nel suo insieme. Si è già detto che, per sottolineare questa proprietà di continuo cambiamento, di disequilibrio controllato, che è tipica dei sistemi viventi, un termine più appropriato è quello di *omeodinamica*. Per garantire la normale omeodinamica sono necessari continui aggiustamenti delle velocità con cui avvengono determinate reazioni biochimiche e determinati processi di trasferimento di informazione, perciò i diversi parametri fisiologici sono in continuo "disequilibrio" e vanno soggetti a continue oscillazioni.

Il concetto di omeostasi fu introdotto dal fisiologo W. Cannon [Cannon, 1928; Cannon, 1935]. Esso è apparentemente molto intuitivo ed ha avuto successo in fisiologia per la sua capacità di descrivere il comportamento di sistemi che vanno dal controllo della frequenza cardiaca alla pressione del sangue, dalla temperatura corporea alla concentrazione di elementi corpuscolati del sangue, dalla glicemia alla crescita dei tessuti.

I sistemi omeodinamici sono presenti ad ogni livello di organizzazione biologica: a livello *cellulare* (per esempio sistemi di trasporto di membrana, induzioni enzimatiche, proteine da shock termico, nucleotidi ciclici), a livello *d'organo* (per esempio la regolazione del flusso ematico, della popolazione cellulare, della struttura e morfologia), a livello *di apparati* (per esempio la regolazione della pressione sanguigna, la termoregolazione, la funzione renale, il ciclo sessuale, ecc.) ed a livello *delle funzioni superiori* (per esempio le funzioni mentali ed emozionali, la personalità, il carattere, le decisioni e frustrazioni, ecc.): anche queste ultime funzioni contribuiscono all'omeostasi in quanto mettono l'individuo in grado di interagire con l'ambiente in modo opportuno o disregolato, a seconda dei casi. Anche su un piano planetario, fenomeni quali l'economia ed il clima seguono le leggi dell'omeodinamica, che, in modo particolarmente manifesto in questo caso, sono quelle dei sistemi caotici.

Tutti i sistemi omeodinamici dell'organismo sono caratterizzati da integrazioni (comunicazioni) sia di tipo "*orizzontale*", come tra cellule e cellule, tra organo ed organo, sia di tipo "*verticale*", tra sistemi molecolari e sistemi cellulari, tra sistemi cellulari ed organi, tra organi e tutto il corpo. Questo importante concetto ha delle notevoli implicazioni anche nell'individuazione degli adatti strumenti per l'indagine medica (figura 4). Chiaramente, se la patologia viene vista e classificata prevalentemente ad un livello molecolare e cellulare, gli strumenti più adatti per studiarla e per intervenire sono di tipo spettrofotometrico e di indagine chimica o microscopica. Se invece ci si interessa delle grossolane modificazioni

anatomo-funzionali o delle disfunzioni psichiche, gli strumenti più adatti sono quelli tradizionali della ispezione, palpazione, auscultazione e, nel caso della psiche, il colloquio interpersonale e l'attenta osservazione del comportamento.

Bisogna notare che nella medicina moderna è prevalsa una tendenza a privilegiare l'analisi chimico-strumentale rispetto al rapporto medico-paziente e all'indagine basata sui sensi e l'intuizione del medico. Tuttavia, se è vero che i sistemi omeodinamici sono tra loro integrati, non è corretto considerare un livello più importante e determinante rispetto agli altri livelli, cosicché l'individuazione delle connessioni "verticali" tra i diversi sistemi coinvolti in un processo patologico è di primaria importanza per la comprensione della vera natura di una malattia e per una cura completa ed efficace.

Figura 4. Diversi livelli di integrazione dinamica dell'organismo ed esempi di strumenti adeguati alla loro indagine



Man mano che la complessità dei sistemi deputati al controllo delle varie funzioni del corpo si è andata rendendo più evidente con il progresso delle scienze biomediche, il concetto di omeostasi si è ampliato, nel senso che mentre inizialmente la sua applicazione poteva essere delimitata nel campo della fisiologia classica di organo, apparato o sistema (ad esempio la circolazione, il sistema endocrino, l'apparato escretore), oggi si può constatare che esiste un'omeostasi anche ad altri livelli, sia sul piano cellulare e molecolare (ad esempio la concentrazioni di ioni nel citoplasma, la velocità di catalisi di un enzima, ecc.) che sul piano dei sistemi che controllano l'integrità e la qualità dell'informazione biologicamente significativa (ad esempio il sistema immunitario, la neurobiologia, ecc.).

È opportuno ribadire e chiarire il fatto che il concetto di omeostasi non deve essere confuso con equilibrio stazionario. I vari sistemi biologici non sono mai in "equilibrio"; piuttosto, essi vanno soggetti a continue oscillazioni nell'intensità dei fenomeni ad essi

correlati in quanto sono mantenuti lontano dall'equilibrio da un continuo flusso di energia.

Si pensi, ad esempio, alla fisiologia della cellula, in cui si può notare come la membrana plasmatica divide due ambienti (intra ed extracellulare) e quindi determina un grande disequilibrio di ioni (soprattutto sodio, potassio e calcio): è proprio grazie a tale disequilibrio ed a sue improvvise oscillazioni che la vita della cellula è mantenuta e molte sue funzioni sono esplicate.

Come si è già detto in precedenza, l'organizzazione biologica genera ed usa *strutture* spazio-temporali in cui non c'è omogeneità né fase statica ad alcun livello. Lo *stato stazionario* (steady-state) non è uno stato, ma un conglomerato di processi organizzati spazio-temporalmente. L'organizzazione consiste nel trasferimento di energia/informazione tra i processi, in cui avvengono continue modificazioni con frequenze¹⁴ che vanno da circa 10^{-14} secondi per il trasferimento di energia risonante tra molecole a 10^7 secondi per i ritmi circannuali [Ho, 1996]. Entro un caratteristico spazio-tempo l'energia può essere immagazzinata, ad esempio come vibrazione di legami o energia di tensione nelle molecole, come sequenza di DNA, come configurazione di sinapsi o come recettori cellulari.

La comunicazione nei sistemi biologici

L'informazione nei sistemi omeodinamici viene trasferita mediante segnali e recettori. Come è ben noto, il paradigma segnale/recettore costituisce uno dei pilastri fondamentali della moderna biologia. Non è questa la sede per analizzare nelle sue molteplici sfaccettature tale problematica. È sufficiente, per il discorso qui sviluppato, accennare al fatto che quando un segnale (solitamente una molecola, ma esistono anche segnali non molecolari, come ad esempio la luce, i suoni, le onde elettromagnetiche di bassa frequenza, variazioni di potenziale elettrico di membrana) raggiunge il suo recettore (solitamente una molecola con cui vi è affinità chimica o fisica) ciò provoca una modificazione conformazionale del recettore e di altre molecole ad esso collegate (ad esempio canali ionici, enzimi, G-proteine, acidi nucleici, citoscheletro, a seconda dei casi), per cui alcune specifiche attività o funzioni controllate da quel recettore sono stimulate o inibite. Stimolazione ed inibizione, accelerazione o rallentamento, espressione o soppressione, sensibilizzazione o desensibilizzazione, attivazione o blocco, sono possibili alternative che si pongono come risposta alla segnalazione mediata dal recettore e che dipendono sia dalla natura del segnale, sia dalle specifiche funzioni che sono “accoppiate” ad un determinato recettore.

Nella sua forma più semplice, un recettore può essere anche solo una parte di una molecola allosterica: ciò vale soprattutto per gli enzimi, la cui attività è regolata dal legame di molecole più o meno complesse (alcuni enzimi sono regolati anche solo dalla concentrazione di ioni come H^+ , Ca^{2+} , Na^+ , Mg^{2+} , ecc.). Nel campo dell'enzimologia è ben noto inoltre il fenomeno dell'inibizione da parte del prodotto della reazione: si tratta del caso più elementare di feed-back, ovvero di sistema omeostatico sul piano biochimico.

D'altra parte, nelle cellule si sono evoluti anche sistemi recettoriali formati da molte componenti assemblate in modo da formare un complesso recettoriale. Basti pensare ad

¹⁴*Frequenza*: Numero di eventi per unità di tempo. La principale unità di misura è l'*Hertz* (Hz): 1 ciclo/secondo.

esempio ai recettori per l'antigene presenti sulle cellule del sistema immunitario, formati da numerose diverse molecole vicine. Tale complessità si spiega per la necessità di discriminare finemente le molecole con cui legarsi, di riconoscere anche il “contesto” in cui tale legame avviene e permettere un'adeguata risposta cellulare.

Varie importanti molecole-segnalet, come ad esempio l'istamina, la serotonina, l'adrenalina, le endorfine, hanno diversi tipi di recettori, talvolta sulle stesse cellule, i quali spesso sono caratterizzati da diverse sensibilità rispetto alle concentrazioni del segnale o dall'accoppiamento con sistemi effettori distinti. Ciò introduce un ulteriore elemento di complessità nella comunicazione tra le cellule e potrebbe rappresentare una delle spiegazioni del noto fenomeno dell'*ormesi*, che si osserva quando una risposta biologica a basse dosi di un farmaco risulta opposta a quella che si osserva quando vengono somministrate dosi più elevate [Furst, 1987; Calabrese *et al.*, 1987; Bellavite *et al.*, 1997a].

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. Ogni singolo recettore, quando attivato da una singola molecola-segnalet, è in grado di trasmettere il processo attivante a molti diversi sistemi di trasduzione, tra cui, ad esempio, le G-proteine. 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*”¹⁵) e l'*adattamento* (ad esempio la desensibilizzazione¹⁶, il fenomeno della “*down-regulation*” recettoriale¹⁷, l'inibizione da contatto¹⁸, ecc.).

¹⁵*Priming*: Ciò che si intende esprimere con il termine “*priming*” è uno stato di iperattivazione 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).

¹⁶ *Desensibilizzazione*: Con il termine “*desensibilizzazione*” si intende esprimere uno 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). In linea generale la desensibilizzazione (sia omologa che eterologa) può essere dovuta a molti meccanismi, tra i quali il distacco e solubilizzazione dei recettori, la “*down-regulation*” o inattivazione dei recettori stessi, il mancato accoppiamento dei recettori coi sistemi di trasduzione e la disattivazione dei sistemi effettori cellulari. Un fenomeno simile alla desensibilizzazione è la “*tolleranza*”, che può essere definita come la non-reattività acquisita del sistema immunitario verso determinati antigeni.

¹⁷ *Down-regulation*: fenomeno per cui i recettori di membrana di una cellula si riducono di numero perché sono trasportati all'interno della cellula stessa, per lo più per un eccessivo impegno degli stessi.

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 [Benzi *et al.*, 1981; Wiesenfeld and Moss, 1995; Cordo *et al.*, 1996; Collins *et al.*, 1996; Glanz, 1997a]. 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.

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 2 sono compendiate una serie di tali fenomeni, di cui è indicato il rispettivo periodo di oscillazione [Breithaupt, 1989; Ho and Popp, 1993; Ho, 1996; Bellavite and Signorini, 1996a].

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

¹⁸ *Inibizione da contatto*: fenomeno per cui le cellule in coltura quando vengono a contatto attraverso le membrane arrestano la propria crescita.

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].

Tabella 2. Fenomeni oscillatori nel sistema vivente e loro approssimative frequenze.

VARIABILE	PERIODO (secondi)	FREQUENZA (Hz)
Bioluminescenza	10^{-15}	10^{15}
Fenomeni di risonanza tra molecole	10^{-14}	10^{14}
Moti collettivi di 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 del motoneurone	10^{-2}	10^2
Onde cerebrali	10^{-1}	10
Battito cardiaco	1	1
Respirazione	10	10^{-1}
Oscillazioni di intermedi metabolici	10^2	10^{-2}
Concentrazione serica 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 stagionali	10^7	10^{-7}
Vita	10^9	10^{-9}

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 ciclici¹⁹ [Meyer, 1991] e dell'inositolo fosfato²⁰ [Berridge and Irvine, 1989], del potenziale di membrana [Pandiella *et al.*, 1989; Maltsev, 1990; Ammala *et al.*, 1991], nel metabolismo ossidativo dei leucociti [Wymann *et al.*, 1989], nella polimerizzazione dell'actina²¹ [Omann *et al.*, 1989; Bellavite *et al.*, 1997a]. È stato sostenuto che 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

¹⁹Nucleotidi ciclici: molecole con funzioni di secondi messaggeri dei segnali intracellulari (cAMP e cGMP).

²⁰Inositolo fosfato: molecola derivata dalla scissione dei fosfolipidi delle membrane cellulari, coinvolta nella trasmissione del segnale recettoriale.

²¹Actina: molecola principale dei microfilamenti cellulari. Esiste in forma monomerica o polimerica.

o onde spazio-temporali [Berridge and Galione, 1988; 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.

Il meccanismo di tali oscillazioni intracellulari di secondi messaggeri non è molto ben compreso, ma è evidente che esse dipendono dal disequilibrio controllato esistente tra i vari meccanismi che tendono ad abbassare il loro livello e quelli che tendono ad innalzarlo [D'Andrea *et al.*, 1993]. Ad esempio, per quanto riguarda il calcio intracellulare si sa che esso tende ad essere mantenuto molto basso per azione sia delle pompe (Calcio-ATPasi) che di controtrasporti (scambio $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$ e $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$), mentre tende ad aumentare per il grande gradiente tra la concentrazione esterna e quella interna e per l'esistenza di canali con maggiore o minore apertura secondo lo stato di attivazione della cellula. Alcuni canali del calcio sono direttamente accoppiati al recettore per segnali esterni, altri al potenziale elettrico di membrana.

Le oscillazioni, più o meno ritmiche, 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 [Breithaupt, 1989; Matthews, 1991]. 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 epiteli, nelle cellule endoteliali, negli epatociti, nei monociti in coltura e negli astrociti. È stato sostenuto che questo meccanismo di comunicazione intercellulare contribuisce alla sincronizzazione di grandi gruppi di cellule svolgenti la stessa funzione [Meyer, 1991].

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. Questo tipo di segnali potrebbero regolare in modo più preciso la risposta cellulare al variare della concentrazione di ormoni [Berridge and Galione, 1988; Catt and Balla, 1989; Cheek, 1991]. Due tipi cellulari simili (basofili e mastcellule) si distinguono per la frequenza delle loro oscillazioni del calcio intracellulare in risposta ad uno stimolo mediato da IgE [MacGlashan and Guo, 1991].

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].

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 trasduzione²² [Adey, 1988] e che anche l'attività proliferativa cellulare è influenzata da campi elettromagnetici, anche di intensità molto debole (0.2 - 20 mT, 0.02 - 1.0 mV/cm) [Luben *et al.*, 1982; Conti *et al.*, 1983; Cadossi *et al.*, 1992; Walleczek and Liburdy, 1990]. 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 [Weaver and Astumian, 1990; Yost and Liburdy, 1992; Tsong and Gross, 1994]. Questo importante aspetto sarà ripreso in seguito.

Il caos come fenomeno fisiologico

Un altro aspetto da sottolineare a riguardo delle variabili soggette a controllo omeodinamico è che le loro oscillazioni non sono mai perfettamente periodiche e stabili (ovvero di frequenza ed ampiezza costanti). Le oscillazioni che si osservano sono per lo più di tipi diversi, che vanno dal tipo periodico-instabile al tipo quasi-periodico-instabile fino al tipo completamente irregolare, meglio detto caotico.

Tra le proprietà fondamentali dei sistemi complessi vi è anche il *caos*²³. Per cercare di far chiarezza su una materia così difficile, è opportuno precisare innanzi tutto che per la scienza attuale *caos* non coincide con la massima *confusione* o, in termini più precisi, con l'entropia di un sistema. Il caos è potuto divenire argomento di ricerca e di dibattito scientifico, in tempi piuttosto recenti, perché si è cominciato a capire che nel caos possono esservi alcune regole, alcune leggi, alcune costanti, in altre parole, un certo ordine [Arecchi e Arecchi, 1990; Casati, 1991; Cramer, 1993; Mainzer, 1994; Vulpiani, 1994; Bellavite *et al.*, 1995; Nicolis, 1995; Musso, 1997]. In questo senso, il concetto di caos si avvicina molto a quello di complessità.

Una delle caratteristiche fondamentali ed universali dei sistemi complessi è rappresentata dal fatto che in essi si manifestano simultaneamente l'ordine ed il disordine, sia nella *forma* (o *struttura*), che nel *comportamento* (o *dinamica* nel tempo). Ciascuno ha la percezione immediata di cosa siano l'ordine ed il disordine, essi ci si presentano all'esperienza immediata nel mondo circostante ed anche, certamente, dentro di noi. Osserviamo il costante susseguirsi del giorno e della notte, il moto dei pianeti, il regolare moto di un pendolo, le linee rettilinee proiettate verso l'alto di un grattacielo, la simmetria perfetta delle nostre mani o delle ali di una farfalla, e così via. D'altra parte, osserviamo molti altri fenomeni in cui

²²*Sistemi di trasduzione*: catene di molecole o eventi biochimici che nella cellula connettono il recettore ai sistemi biochimici effettori, attivandoli, regolandoli o inibendoli.

²³ *Caos*: definibile come "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" [Firth, 1991; Ruelle, 1992; Vulpiani, 1994]. Un'altra efficace definizione è "pseudorandom noise" (lett.: rumore apparentemente casuale) [Elbert *et al.*, 1994]. Questo tipo di comportamento fu sospettato da H. 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 [Lorenz, 1963].

prevale il disordine: basti pensare alle variazioni climatiche, ai terremoti, alle frane in montagna, al pensiero di un paranoico, all'andamento delle quotazioni della moneta sui mercati internazionali.

In realtà, pochi fenomeni sono *totalmente* ordinati o disordinati: la lunghezza del giorno e della notte varia con le stagioni, un pendolo prima o poi si ferma, persino il moto dei pianeti, se giudicato sul lungo periodo, non è così regolare come Galileo credeva in base alle sue, precise ma non assolutamente esatte, misurazioni. D'altra parte, anche i fenomeni apparentemente disordinati nascondono delle regolarità, avvengono secondo delle "regole di comportamento" che in parte sono definibili, almeno in termini di probabilità: un temporale scoppia molto più probabilmente di estate che di inverno, le onde del mare e le onde della sabbia del deserto hanno alcune regolarità, le forme delle nuvole, delle coste, delle montagne, presentano ripetizioni di forme secondo il determinarsi di condizioni fisiche adeguate. Le perturbazioni dell'economia sono sì imprevedibili, ma alcune regole del mercato sono ben note e si applicano sempre.

Ordine e disordine

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 nel disporsi 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.

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.

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) [Ruelle, 1991]. 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.

Una buona parte delle applicazioni pratiche della teoria del caos in medicina sono state avanzate in cardiologia. È stato riportato [Goldberger *et al.*, 1990] che la frequenza cardiaca di un individuo sano varia nel tempo con periodicità intrinsecamente caotica e non, come si riteneva finora, 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 frattale²⁴, nel dominio del tempo anziché in quello dello spazio. Non si tratta, ovviamente, di aritmia, ma di oscillazioni del ritmo normale.

Tecniche di analisi non-lineare possono essere applicate all'elettroencefalogramma per costruire modelli di funzionamento della corteccia cerebrale [Babloyantz and Lourenco, 1994]. 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 orbite²⁵ periodiche instabili [Babloyantz and Lourenco, 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 idiotipo²⁶ e nella rete delle citochine).

Un esempio di oscillazione irregolare di una variabile in immunologia è il comportamento della risposta anticorpale ad un antigene quando essa sia valutata nel tempo con un sistema che evidenzia le variazioni di cellule B antigene-specifiche. Tale andamento è così aperiodico da poter essere definito caotico, ma l'origine della complessità nel caso di sistemi oscillanti di questo tipo potrebbe essere relativamente semplice, risultando, a volte, dall'interazione fra più sistemi oscillanti ciascuno singolarmente descritto da un modello preda-predatore tipo Volterra-Lotka²⁷ [Bellavite *et al.*, 1995].

²⁴ *Frattale*: Oggetto con una complessa struttura sottilmente ramificata, dotato di dimensione frazionaria ed autosomiglianza (invarianza rispetto al cambiamento di scala).

²⁵ *Orbite (o traiettorie)*: le linee (solitamente curve) formate da successivi punti che definiscono il sistema nello spazio delle fasi (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).

²⁶ *Idiotipo*: Regione della parte variabile di un anticorpo che viene legata da un altro anticorpo specifico (quest'ultimo detto anti-idiotipo).

²⁷ Volterra e Lotka nel 1926 proposero un semplice modello di tipo preda-predatore per cercare di spiegare i fenomeni oscillatori riguardanti la cattura di alcune specie di pesci nell'Adriatico. Se **N(t)** è la popolazione della preda e **P(t)** è quella del predatore al tempo **t**, allora il modello potrà essere scritto come

$$\begin{array}{ll} \frac{dN}{dt} = N(a - bP) & \frac{dP}{dt} = P(cN - d) \end{array}$$

La produzione anticorpale specifica come risposta ad una sollecitazione antigenica è un processo complicato, la cui regolazione coinvolge l'interazione di parecchi tipi cellulari: linfociti B, T, macrofagi. Le interazioni tra cellule e molecole da esse prodotte sono spesso del tipo a feed-back. Ad esempio, gli anticorpi prodotti sono a loro volta antigeni per altri anticorpi (gli anticorpi che riconoscono come antigene il sito combinatorio di altri anticorpi si chiamano anti-idiotipi), il tutto composto di una catena circolare di reazioni che coinvolge un gran numero di cloni, che formano il repertorio delle immunoglobuline.

È accertato che il *network* formato dall'interazione idiotipo-anti-idiotipo gioca un importante ruolo nella regolazione della risposta immune, potendo alternativamente assumere carattere soppressivo o stimolatorio e quindi divenendo fonte di oscillazioni. Un'altra fonte di oscillazioni può essere data dalle cellule T suppressor (Ts), che sono in grado di regolare negativamente le cellule T helper (Th), in grado, a loro volta, di amplificare la risposta immune [Andrighetto and Zoller, 1987; Bellavite *et al.*, 1995]. È certo quindi che dinamiche caotiche sono presenti normalmente nell'omeostasi di reti a componenti multiple ed incrociate come le citochine, i neuropeptidi, il sistema endocrino, le reti idiotipo-anti-idiotipo, l'equilibrio HLA-recettori immunitari.

Analizzando le dinamiche dell'andamento della produzione di un certo anticorpo specifico e dell'anticorpo anti-anticorpo, si è visto che esse presentano sempre delle oscillazioni in cui si vedono le loro concentrazioni fluttuare inversamente con picchi ricorrenti ogni circa 80 giorni. Anche altri Autori hanno riportato che simili oscillazioni sono alquanto irregolari, caotiche [Perelson, 1989].

Concludendo, la risposta immune ad un antigene è un fenomeno che si presenta sotto forma di un processo caotico quando si osservano le oscillazioni della produzione anticorpale o della totalità delle cellule T specifiche, ma sia la modellizzazione matematica sia la sperimentazione ha dimostrato che esso è la risultante dell'interazione di più fenomeni ciclici regolari (periodici). In altre parole, 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

dt

dt

dove la variazione delle prede (**dN**) nell'intervallo di tempo **dt** è proporzionale al numero delle prede **N** moltiplicata per un valore dato dalla differenza di un parametro **a** (andamento esponenziale della crescita delle prede se non vi fosse il predatore) meno un parametro **bP** (densità di popolazione del predatore), mentre la variazione della popolazione dei predatori (**dP**) è proporzionale al numero dei predatori **P** moltiplicato per un valore dato dalla differenza tra un parametro **cN** (proporzionale al numero di prede disponibili) meno un parametro **d** (andamento esponenziale della scomparsa del predatore in assenza di prede). Mediante queste equazioni viene descritto in modo efficace l'andamento inverso ed oscillatorio del numero di prede e predatori in un certo territorio.

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. A questo proposito è stato introdotto il concetto di *caos deterministico*, indicando appunto il fenomeno variabile ed imprevedibile, ma soggetto a leggi deterministiche [Casati, 1991].

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 fasi²⁸ verso cui tutte le traiettorie convergono e entro cui sono mantenute nel tempo.

Esistono vari tipi di attrattori:

- a) 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;
- b) 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-limite²⁹;
- c) 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).

Il primo attrattore strano descritto fu quello di Lorenz (figura 5), che rappresenta un sistema dinamico consistente di tre equazioni differenziali non-lineari. Tale sistema disegna delle orbite divergenti, che non si incontrano mai su uno stesso piano, ma che mostrano traiettorie comunque “attratte” da due soli punti nello spazio tridimensionale.

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

²⁸ *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.

²⁹ *Ciclo-limite*: attrattore che descrive traiettorie in forma di curve chiuse approssimativamente circolari o ellittiche.

sistemi isolati; sistemi complessi in cui vi sono molteplici attrattori sono più caotici delle loro singole parti prese singolarmente.

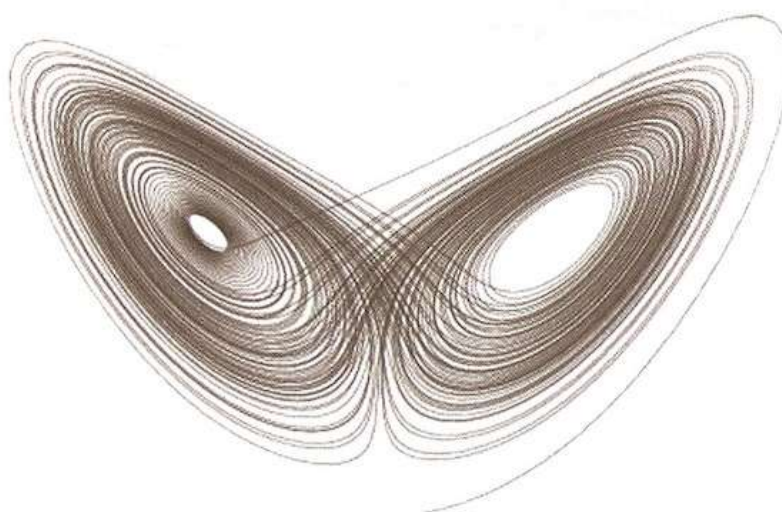
Figura 5. Attrattore di Lorenz. Le traiettorie sono il risultato della serie di punti situati nello spazio tridimensionale (x,y,z) ottenuti dall'iterazione delle seguenti equazioni:

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

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

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

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



In 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"³⁰, 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]. 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

³⁰Biforcazione: cambiamento discontinuo dell'attrattore di un sistema dinamico.

cardiovascolare o nervoso, può indurre cambiamenti imprevedibili. La stessa dose di farmaco può produrre diversi effetti in diverse occasioni a causa della grande sensibilità alle condizioni iniziali. È vero che la variabilità può essere superata dalla media statistica di molte osservazioni, ma gli autori sopra citati sostengono che se il sistema è caotico (cosa che differisce dalla casualità e dalla variabilità biologica) l'uso delle medie non è appropriato, perché annulla proprio la possibilità di prevedere eventi importanti che avvengono a livello individuale.

Frattali

In natura, non solo i fenomeni oscillanti, ma anche le *forme* mostrano sempre una caratteristica commistione di ordine e di irregolarità, che assume frequentemente l'aspetto di strutture simmetriche (ma mai totalmente speculari), di fini suddivisioni e ramificazioni (ma mai totalmente geometriche), di somiglianze tra organismi distinti (ma mai completamente sovrapponibili). Anche questo tipo di "ordine nascosto" fa parte dei fenomeni caotici e va sotto il nome di geometria frattale.

La geometria frattale è la geometria che meglio si adatta allo studio del caos. Il termine fu coniato nel 1975 da B.B. Mandelbrot ed acquisì ampia notorietà nel mondo scientifico a partire dai primi anni '80 [Mandelbrot, 1982]. Le forme frattali possono essere generate al calcolatore con algoritmi³¹ più o meno complessi. Mediante queste operazioni, appaiono figure bi o tridimensionali con gran varietà di forme diverse, presenza di sottili ramificazioni che si possono seguire nei più fini dettagli ed autosomiglianza, in modo che ingrandendo una parte della struttura è possibile rilevare dettagli che si ripetono a diverse scale di ingrandimento. Molte figure di questo tipo, specialmente se eseguite a colori, appaiono anche particolarmente belle, presentando un insieme attraente di varietà e di regolarità. Anche l'attrattore di Lorenz (figura 5) ha una tipica struttura a frattale: le linee delle traiettorie che esso disegna formano delle bande finemente ed irregolarmente spaziate, secondo uno schema a frattale che si osserva su qualunque scala di ingrandimento e di definizione. Per osservare un maggior numero di bande, è sufficiente aumentare il numero delle iterazioni³².

Molti oggetti naturali, apparentemente disordinati, godono di queste proprietà, per cui i frattali sono strumenti utili per descrivere una gran varietà di fenomeni fisici e di forme naturali: nel mondo inanimato sono frattali i fulmini, il delta dei fiumi, molti tipi di aggregati cristallini inclusi i fiocchi di neve, le configurazioni di fluidi non miscibili, gli strati sedimentari che costituiscono montagne quali le Dolomiti; in biologia, gli esempi di frattali si moltiplicano e comprendono le strutture ramificate dei vasi sanguigni, il sistema di Purkinje che conduce i segnali elettrici nel cuore, dell'albero respiratorio, le radici, i rami e le foglie degli alberi, molti fiori, gli ammoniti, le ramificazioni dei mixomiceti, le arborizzazioni dendritiche dei neuroni, gli aggregati molecolari non cristallini (come il glicogeno), le pieghe ed i villi della mucosa intestinale [Sander, 1986; Goldberger *et al.*, 1990; Sommaruga, 1992; Sommerer and Ott, 1993; Nonnemacher *et al.*, 1994].

Nella formazione degli oggetti con dimensioni frattali si assiste ad una particolare

³¹*Algoritmo*: elenco di istruzioni che specifica le operazioni da svolgere per risolvere un determinato problema.

³²*Iterazioni*: successive soluzioni delle equazioni, in cui il risultato della precedente viene posto come variabile nella successiva.

interazione tra eventi stocastici (casuali) ed eventi determinati dallo stato del sistema fisico che va crescendo. Tale tipo di crescita, detto anche *aggregazione per diffusione*, molto probabilmente ha avuto un ruolo fondamentale nella nascita della vita sulla terra e lo ha continuamente nei processi di accrescimento fisici e biologici [Sander, 1986].

Il formarsi e l'accrescimento di tali strutture è bene descritto dalle leggi e dalle formule dei frattali, così che oggi, con l'ausilio indispensabile dei calcolatori, si riesce a "simulare" graficamente molti oggetti che finora sfuggivano, per la loro complessità, a qualsiasi analisi formale e quantitativa. Per misurare la variabilità e quindi la complessità di strutture ramificate o frastagliate si può ricorrere al calcolo della dimensione frattale³³, un parametro che consente l'assegnazione di un valore numerico preciso [Nonnemacher *et al.*, 1994]. Si può calcolare la dimensione frattale di oggetti reali come litorali, montagne, nubi, ecc. Le arterie umane hanno dimensione frattale di 2.7 [Jurgens *et al.*, 1990]. Anche il DNA ha un'organizzazione a frattale! [Peng *et al.*, 1994].

Particolarmente interessante, per il discorso sviluppato a riguardo delle oscillazioni di parametri fisiologici, è l'osservazione fatta che la frequenza del battito cardiaco nei soggetti normali ha un andamento caotico e che l'andamento delle variazioni di frequenza spontanee segue uno stesso schema se osservato su periodi di ore o di minuti, con una sorprendente autosomiglianza, tipica del comportamento a frattale [Goldberger *et al.*, 1990; Goldberger, 1996].

L'organizzazione frattale può essere studiata anche su sistemi in coltura di tessuti o di microrganismi. Per quanto riguarda i primi, si può citare lo studio della ramificazione dei piccoli vasi nella membrana corion-allantoidea del pollo [Kurz *et al.*, 1994]. La velocità di crescita delle cellule endoteliali e delle altre cellule che costituiscono la rete vasale è stata misurata sia come densità di cellule per area di superficie che come dimensione frattale. Si è visto, tra l'altro, che l'aggiunta di un fattore di crescita (*Vascular Endothelial Growth Factor*) aumenta il numero di cellule ma aumenta anche la dimensione frattale (da 1.4 a 1.8 circa) dei vasi neoformati: esso interviene quindi nella organizzazione delle ramificazioni e nell'aumento di complessità. Per quanto riguarda i microrganismi, ad esempio, sono state misurate, in colonie fungine crescenti su agar, le variabili come la "rugosità", la "altezza" e la "autosomiglianza" delle colonie. Tali variabili dipendono dalla concentrazione del glucosio nel mezzo in modo indipendente l'una dall'altra [Matsuura and Miyazima, 1994].

La misura dell'irregolarità della forma è stata utilizzata in studi-pilota anche nella diagnostica istopatologica dei tumori [Landini and Rippin, 1994]. Mentre il profilo di una sezione della mucosa normale del pavimento della bocca è risultata avere una dimensione frattale di 0.97, quello di una sezione di un carcinoma aveva dimensione di 1.61, documentando quindi in termini numerici la maggiore irregolarità. Forme di cheratosi con severa displasia davano valori intermedi.

La membrana delle cellule leucemiche (leucemia "*hairy-cell*") ha una dimensione frattale tra 1.29 e 1.37, mentre quella dei linfociti T normali è tra 1.12 e 1.23 [Nonnemacher, 1994]. È chiaro che per fare la diagnosi in questo caso non servono complicati calcoli matematici, essendo determinanti l'osservazione al microscopio ottico e l'immunocitochimica, ma è pure

³³*Dimensione frattale*: Misura della complessità di una struttura. In una struttura rappresentabile da una linea chiusa su un piano (ad esempio, la costa di un'isola, il contorno di una cellula, ecc.), la dimensione frattale va da 1 a 2, al crescere dell'irregolarità, o della "rugosità" del perimetro.

significativo il fatto che si sia trovato un modo per trasformare un giudizio qualitativo (e per questo in un certo modo soggettivo) in un numero oggettivo.

Dinamiche cerebrali e mentali

Quell'aspetto della complessità che parrebbe porre un limite alla conoscenza scientifica, la perdita di possibilità di previsione globale, ha un risvolto positivo: la natura può impiegare il caos in modo costruttivo. Attraverso l'amplificazione di piccole fluttuazioni, il caos può fornire ad un sistema naturale diverse possibilità di configurazione e di comportamento, quindi la flessibilità rispetto al mutare dell'ambiente. L'evoluzione biologica chiede variabilità ed il comportamento caotico dei sistemi fornisce una sorta di "strutturazione" a tale variabilità, in modo che essa può essere in qualche modo controllata e posta al servizio dell'evoluzione stessa. Tutto ciò assume particolare significato se si pensa al sistema complesso per eccellenza, che è il cervello umano.

Secondo la scienza classica deterministica dei tempi di Laplace, ogni evento naturale dovrebbe avere la sua specifica causa dello stesso ordine di grandezza. Ciò significa che cause di entità relativamente trascurabile non potrebbero generare eventi notevoli. Ma recentemente sono state fornite molte dimostrazioni del fatto che sistemi caotici di vario tipo possono essere influenzati ed addirittura "regolati" da minime perturbazioni dei parametri di controllo del sistema [Shinbrot *et al.*, 1993; Petrov *et al.*, 1993; Moss, 1994; Schiff *et al.*, 1994; Elbert *et al.*, 1994; Bellavite *et al.*, 1995; Goldberger, 1996].

Che il cervello degli organismi superiori rappresenti un esempio di estrema complessità strutturale e dinamica è fuori dubbio. L'assemblaggio di un sistema nervoso può richiedere *miliardi* di precise connessioni tra cellule nervose ma anche tra queste e cellule muscolari e di altri tessuti. Il cervello umano contiene oltre 10^{11} neuroni, molti dei quali hanno migliaia di connessioni con altri neuroni. Ma non si tratta solo di un problema quantitativo: anche se l'organizzazione dei neuroni sembra essere così strettamente simile in tutte le aree neocorticali, esse compiono tuttavia molte funzioni completamente differenti. Questo è in parte spiegato dal fatto che le sinapsi si formano con una specificità capace di discriminare tra milioni di neuroni. A questa precisa discriminazione dei collegamenti neuronici contribuiscono le neurexine, proteine superficiali delle terminazioni nervose di cui esistono oltre mille isoforme includenti recettori capaci di operare il riconoscimento tra cellule.

Le oscillazioni delle scariche della corteccia cerebrale sono probabilmente molto importanti per garantire il coordinamento di diversi gruppi di cellule e di centri nervosi. Tecniche di analisi non-lineare possono essere applicate 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 od altre aree (ad esempio la corteccia visiva riceve informazioni dalle vie ottiche).

Si tratta quindi di un sistema incredibilmente complesso, nel quale l'approccio microscopico, attraverso lo studio delle proprietà di singoli neuroni, non permette di comprendere i fenomeni della percezione se non è accompagnato da osservazioni sull'attività globale e cooperativa, dipendente dal simultaneo coinvolgimento di milioni di unità. E qui è risultato evidente il comportamento tipicamente caotico, vale a dire la tendenza di vasti insiemi di neuroni a transizioni improvvise e simultanee, da un certo grado di attività complessa ad un altro, in risposta a stimoli anche molto piccoli. La rappresentazione nello spazio delle fasi di elettroencefalogrammi generati da modelli computerizzati, che riflettono

l'attività complessiva del sistema olfattivo a riposo o durante percezioni, rivela che in entrambi i casi l'attività cerebrale è caotica, con una transizione ad immagini più ordinate, più approssimate a moti periodici, durante la percezione.

L'attività caotica dei neuroni cerebrali sembra derivare dalla mutua eccitazione di due o più aree, in assenza di una comune frequenza di oscillazione. Ne risulta una notevole sensibilità ed instabilità del sistema, e la capacità di creare nuovi quadri d'attività in rapporto all'apprendimento. I sistemi caotici possono agire entro ampi spettri di condizioni per la loro flessibilità, e quindi i vantaggi funzionali di tali dinamiche sono importanti, non soltanto per il sistema nervoso ma anche per altri sistemi, come le pulsazioni cardiache, che sono sotto il controllo del sistema nervoso.

La capacità del cervello di rispondere in modo flessibile alle sollecitazioni del mondo esterno e di generare nuovi tipi di attività, compreso il concepire idee nuove, è connessa alla tendenza di ampi gruppi di neuroni a passare bruscamente e simultaneamente da un quadro complesso di attività ad un altro in risposta al più piccolo degli stimoli. Questa capacità è una caratteristica primaria di molti sistemi caotici. *“L'emergenza di stati mentali - sostiene K. Mainzer - è spiegata dall'evoluzione di parametri d'ordine (macroscopici) di insiemi di unità cerebrali che sono causati da interazioni non-lineari (microscopiche) di cellule nervose in strategie di apprendimento lontano dall'equilibrio termico”* [Mainzer, 1994].

L'importanza del caos nelle funzioni cerebrali è tale che alcuni autori si sono spinti a considerare questo fenomeno la base per la creatività intellettuale o addirittura il corrispondente fisiologico dell'esistenza di un libero volere [Crutchfield *et al.*, 1986; Freeman 1991]. A livello mentale - si suggerisce - il caos come amplificazione di fluttuazioni potrebbe essere il motore della creatività e come generatore di imprevedibilità potrebbe essere garanzia di libero arbitrio, pur in un mondo governato da leggi esatte. In altre parole, le dinamiche caotiche fornirebbero la possibilità di codificare un infinito numero di orbite periodiche instabili.

Se la materia di cui è costituito il nostro organismo ed in particolare il cervello obbedisse totalmente al determinismo causale come lo pensava Laplace³⁴, ogni evento neurale avrebbe una causa fisica proporzionata, a sua volta connessa ad altre cause analoghe precedenti, per cui difficilmente potrebbero ipotizzarsi eventi neurali (con correlati comportamentali) non determinati dalla catena della cause fisiche. Ogni vera libertà sarebbe esclusa. Ma si è sostenuto che i sistemi naturali lontano dall'equilibrio presentano comportamenti dinamici “complessi”, al limite tra ordine e caos³⁵. Questa classe di comportamenti dinamici è stata

³⁴ Matematico francese vissuto nel diciottesimo secolo, che sosteneva che, se si conosce lo stato di un sistema in un certo istante e le leggi che ne regolano le modificazioni, si potrebbe con certezza prevederne il comportamento futuro: *“Se noi immaginassimo un'intelligenza che a un istante dato comprendesse tutte le relazioni fra le entità di questo universo, essa potrebbe conoscere le rispettive posizioni, i moti e le disposizioni generali di tutte quelle entità in qualunque istante del passato e del futuro”* (da *Essai philosophique sur les Probabilités* di Pierre Simon de Laplace, 1776).

³⁵ Già nel 1903 il matematico Poincaré riconosceva questo fatto: *“Se pure accadesse che le leggi naturali non avessero più alcun segreto per noi, anche in tal caso potremmo conoscere la situazione iniziale solo approssimativamente. Se questo ci permettesse di prevedere la situazione successiva con la stessa approssimazione, non ci occorrerebbe di più e dovremmo dire che il fenomeno è stato previsto, che è governato da leggi. Ma non sempre è così; può accadere che piccole differenze nelle condizioni iniziali ne producano di grandissime nei fenomeni finali. Un piccolo errore nelle prime produce un errore enorme nei secondi”* (da *Science et Méthode* di Henri Poincaré, 1903).

rappresentata per analogia come una transizione di fase tra le due classi fondamentali, fase “solida” (ordine, computabilità) e fase “fluida” (caos, incomputabilità), dei comportamenti dinamici in generale. È intuitivo che in tale condizione limite un sistema è dotato di un certo grado di ordine ma insieme ne è svincolato e possiede una certa creatività e libertà.

Questa ipotesi non fa che estendere la prospettiva di azione degli eventi mentali quale ipotizzata già da altri che l’hanno paragonata a quella dei campi di probabilità della meccanica quantistica su eventi probabilistici sinaptici, che sarebbero quantizzabili³⁶. L’influenza mentale sugli eventi sinaptici potrebbe infatti esponenzialmente amplificarsi attraverso la nota, estrema sensibilità delle dinamiche caotiche alle piccole perturbazioni. La presenza di caos deterministico è stata dimostrata su semplici sistemi neuronali “*in vitro*”, e così pure la possibilità di controllare i sistemi caotici, cioè di rendere il loro comportamento regolare o periodico; o viceversa di “anticontrrollare” comportamenti periodici inducendo il caos [Babloyanz and Lourenco, 1994].

Da una prospettiva ancora più ampia di discussione del problema, vi sono valide ragioni per sostenere che l’esercizio della libera volontà presuppone *necessariamente* che il suo strumento materiale (cervello) non sia rigorosamente deterministico, ma sia soggetto all’indeterminatezza inerente alla materia atomica (fluttuazioni quantistiche) ed alla materia vivente (sistemi lontani dall’equilibrio) [Zatti, 1993].

In conclusione 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.

³⁶*Quantizzazione*: si riferisce all’esistenza del “quanto”, cioè di una suddivisione in parti discrete, a loro volta non suddivisibili. 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. Su piccola scala, non si può essere certi che dopo un certo tempo la situazione del sistema considerato sia proprio quella. Vi è quindi, nel campo dei fenomeni quantizzabili, una notevole imprevedibilità.

3.

MODELLI OMEODINAMICI E RETI

Si è visto che i sistemi viventi sono controllati da cicli di reazioni e contro-reazioni che costituiscono la cosiddetta regolazione *omeodinamica*. Tali “cicli” non sono altro che il ripetersi della stessa operazione in cui il risultato del ciclo precedente serve come base per il successivo. Ad esempio, alla fine di un ciclo di sistole-diastole il cuore riprende dalla condizione telediastolica, alla fine di un ciclo mitotico³⁷ la condizione delle due cellule figlie diventa a sua volta la condizione da cui parte una nuova mitosi, così ogni modificazione ritmica dell’organismo fa leva sullo stato precedente ed avviene secondo regole fisse (nell’analogia stabilita, la regola è la funzione matematica). Le variabili fisiologiche controllate da sistemi omeodinamici sono in continua oscillazione tra un massimo e un minimo consentiti.

A livello fisiologico, un sistema omeodinamico, nei suoi tratti fondamentali, consiste in un gruppo di elementi anatomici, biochimici e funzionali preposti a mantenere una variabile fisiologica entro un limite di oscillazione. La maggior parte dei sistemi omeodinamici è costituita da due o più sotto-sistemi che hanno un preciso e opposto ruolo nel mantenere l’equilibrio. Per esempio, la concentrazione ematica del glucosio è regolata da ormoni (glucagone ed insulina) che hanno su di essa effetti opposti, la fosforilazione delle proteine e nucleotidi è regolata da enzimi (kinasi e fosfatasi) che hanno effetti opposti, la circolazione del sangue è regolata da due sistemi (simpatico e parasimpatico) con effetti opposti, il sistema immunitario è regolato dall’attività di linfociti T helper e T suppressor (e, secondo le più recenti vedute, dai linfociti Th1 e Th2) con funzioni opposte, e così via. In determinate circostanze, l’attività relativa di due o più di questi sotto-sistemi dipende dalla presenza di specifiche sostanze regolatrici.

Analisi della retroazione

Volendo ridurre la complessità delle strutture e delle comunicazioni biologiche alle loro regole essenziali, sono molto utili modelli logico-matematici e geometrici. In questo capitolo si farà uso di questi modelli, iniziando da uno molto semplice che è qui presentato in relazione all’omeodinamica biologica. Nelle sezioni successive, si utilizzeranno anche algoritmi matematici e reti costruite con sistemi informatici per cercare di simulare in modo sempre più rispondente almeno alcuni dei fenomeni dell’essere vivente.

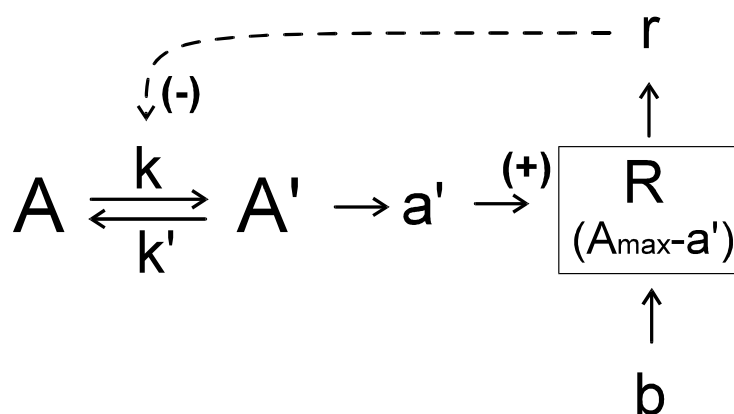
³⁷*Ciclo mitotico*: il processo della divisione replicativa della cellula, per cui da una cellula madre derivano due cellule figlie uguali.

Il feed-back

Nella figura 6 viene rappresentato lo schema degli elementi fondamentali e delle comunicazioni esistenti in un semplice circuito omeodinamico. Qui di seguito si analizzerà minuziosamente questo modello, che è la base delle leggi che regolano la fisiopatologia e che costituisce il nucleo fondamentale anche di modelli più elaborati che saranno presentati successivamente.

Il modello è rappresentato fondamentalmente da un sistema a *feed-back*: esiste una certa *variabile* (in questo caso si considera la variabile A/A') che può modificarsi in modo reversibile, ad esempio aumentando nel passaggio da A ad A' e viceversa diminuendo da A' ad A , grazie all'esistenza di meccanismi che spingono la reazione o la trasformazione nelle due direzioni (nel caso considerato $A \rightarrow A'$ ed $A' \rightarrow A$). Chiamiamo tali meccanismi *sistemi effettori*, essendo essi capaci di effettuare la trasformazione o la modificazione della variabile considerata. Lo stato, livello, concentrazione, attività, numero (a seconda del parametro considerato) di A ed A' dipendono dal relativo "disequilibrio" dell'attività dei due sistemi effettori opposti. Nella figura 6, i parametri di controllo delle attività dei sistemi effettori $A \rightarrow A'$ ed $A' \rightarrow A$ sono denominate rispettivamente k e k' .

Figura 6. Schema di un tipico sistema omeodinamico. A/A' : variabile dinamica; k, k' : parametri di controllo dei sistemi effettori; a', r, b : segnali; R : sistema regolatore; $A_{\max}$: valore massimo di riferimento di A (memoria del sistema).



Il sistema omeodinamico, quindi, è rappresentato da un anello di retroazione (*feed-back* negativo), in cui l'informazione sul risultato di una trasformazione o di una oscillazione di attività vengono rimandate, rivedute e corrette da un sistema regolatore, all'ingresso del ciclo.

Ovviamente, lo schema sopra riportato è limitato all'essenziale, dovendosi contemplare, se si volesse essere più completi, numerose varianti ed aggiunte. Ad esempio, si deve sapere che non esistono solo anelli di retroazione negativi (che garantiscono la stabilità), ma anche anelli positivi, in cui il prodotto della reazione contribuisce ad accelerare la trasformazione. Questo è il caso che si verifica durante la crescita di un tessuto, o quando si devono mettere in moto rapide ed intense modificazioni funzionali (amplificazione).

Affinché la normale omeodinamica sia garantita, l'attività dei sistemi effettori non avviene senza controlli reciproci e senza coordinamento con altri sistemi: a questo scopo, in ogni sistema omeodinamico sono inseriti uno o più "*sistemi regolatori*" che svolgono il

ruolo fondamentale di determinare quale “disequilibrio” A/A' debba essere raggiunto o mantenuto in ogni momento, *integrando* lo stato di A/A' con le esigenze del resto dell'organismo. Per far questo, il sistema regolatore deve “monitorare” lo stato di A ed A' , ricevendo da essi adeguata segnalazione (a' nella figura 6), e deve produrre un segnale di ritorno che viene recepito in senso stimolatorio o inibitorio (a seconda dei casi) dai sistemi effettori. Nella figura 6, il segnale regolatore è chiamato “ r ” ed è, semplificando, posto come inibitore del meccanismo $A \rightarrow A'$. Il sistema regolatore è quindi capace di controllare i sistemi effettori ed è collegato ad altri sistemi da cui riceve informazioni utili alla scelta del controllo da effettuare (quest'ultimo aspetto è illustrato in figura 6 dal segnale “ b ”).

Associato al sistema regolatore vi è anche un controllo “intrinseco”, che potrebbe dirsi la “memoria” dei valori normali di A ed A' . I “valori normali” sono i limiti massimo e minimo del valore A (che oscilla tra A ed A') al di sopra ed al di sotto dei quali il sistema regolatore si mobilita emettendo un segnale che influenza le attività dei sistemi effettori nel senso di riportare i valori nella norma. Nella figura 6 si è sinteticamente espresso tale concetto con la formula $(A_{\max} - a')$ intendendo con questo il fatto che il sistema regolatore si attiva in base al confronto tra il valore massimo di A tollerabile ($A_{\max}$) ed il segnale (a') che indica la situazione reale, in quanto direttamente legato all'entità di A' in ogni momento. In questo schema, tanto più alto sarà a' rispetto ad $A_{\max}$, tanto più intensa sarà la produzione di r e quindi l'inibizione del sistema effettore $A \rightarrow A'$.

I limiti superiore ed inferiore cui si fa qui riferimento sono dati dalle condizioni strutturali intrinseche del sistema regolatore, condizioni che si potrebbero considerare in prima approssimazione come stabilite geneticamente. Tuttavia, è opportuno precisare che anche questi valori fissi di riferimento (“memoria”) nella realtà mutevole dell'organismo possono subire delle modificazioni. Si pensi, ad esempio, al fenomeno per cui molti parametri fisiologici e valori ematochimici cambiano con l'età, o al fatto che molti sistemi omeodinamici si adattano su diverse soglie di risposta quando compaiono malattie croniche.

Il concetto di sistema regolatore è più difficile da illustrare con esempi concreti rispetto a quello di sistema effettore, perché spesso non si tratta di un singolo “apparato” fisicamente definibile o di una singola molecola, come potrebbe essere una pompa ionica o un enzima, ma piuttosto una serie di “comportamenti” o di “vincoli” che i sistemi effettori subiscono nella loro attività in conseguenza della variazione di A o A' . Per semplicità e chiarezza a riguardo delle esemplificazioni che seguiranno e del modello che si vuole costruire, si può considerare il sistema regolatore come “esterno” ai sistemi effettori e ad essi collegato mediante un segnale in uscita capace di influenzarli in positivo (stimolazione) o in negativo (inibizione). 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 “ X ” (es.: ipofisi) è regolata dalla ghiandola “ Y ” (es.: tiroide o surrene), che viene attivata dal prodotto di “ X ” e produce un ormone capace, tra l'altro, di inibire la funzione della stessa ghiandola “ X ” controllata.

Una formula che simula le oscillazioni omeodinamiche

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 di seguito presentato, che consiste in una serie di equazioni non lineari molto semplici:

A_i = valore iniziale della variabile A

$$A_1 = A_i + A_i k (A_{\max} - A_i)$$

$$A_2 = A_1 + A_1 k (A_{\max} - A_1)$$

$$A_3 = A_2 + A_2 k (A_{\max} - A_2)$$

ecc.

dove la variabile A con un determinato valore di partenza A_i diviene A_1 , quindi A_1 diviene A_2 , ecc. (procedimento detto *iterazione*) mediante una trasformazione che consiste nell'aggiunta algebrica alla variabile A di un valore determinato dalla stessa variabile A ad un certo istante moltiplicata per un parametro k e per un valore che è stabilito da un *limite massimo* $A_{\max}$. La stessa funzione iterativa è sintetizzabile in un semplice algoritmo:

$$A_{n+1} = A_n + A_n k (A_{\max} - A_n)$$

dove A_{n+1} è il valore di A nel ciclo successivo $n+1$ che può essere calcolato in base a quello risultante dal ciclo precedente (A_n) sommato della crescita dovuta al ciclo stesso, che è uguale ad A_n moltiplicato per un parametro di crescita k e per un fattore dato dalla differenza tra il massimo consentito ($A_{\max}$) ed A_n .

Una funzione simile a questa fu descritta per la prima volta nel 1845 dal matematico Verhulst per analizzare l'andamento delle popolazioni. Qui la utilizziamo per descrivere l'evoluzione nel tempo del valore di " A ", che potrebbe essere una qualsiasi variabile fisiologica reale o immaginaria. 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. A tale scopo, si effettuerà una dettagliata serie di simulazioni al calcolatore, posti diversi valori di A e di k .

Anche se apparentemente arida in quanto necessariamente descritta con linguaggio matematico, l'analisi del comportamento di questa funzione si dimostra molto istruttiva e molto interessante anche per capire il funzionamento dei sistemi omeodinamici. Per questo l'analisi dei tracciati sarà qui svolta passo per passo, con una certa metodicità. Essa consentirà di precisare i concetti di *oscillazione*, *biforcazione*, *caos*, *attrattore* e *frattale* dal punto di vista matematico, in modo che sia poi più agevole trarre delle analogie con fenomeni fisiopatologici. È vero che questo tipo di formule matematiche non trovano ancora molte applicazioni pratiche dirette nella medicina ma, in ogni caso, non riteniamo che la fatica di affrontare con un po' di pazienza questo tipo di analisi sia mal impiegata. Questi concetti cominciano a far parte in modo sempre più ampio e capillare della cultura odierna e di varie discipline scientifiche, anche perché un grosso impulso a questo settore è dato dalla diffusione degli strumenti informatici.

La crescita (o il calo) additiva di ogni ciclo dell'iterazione che andiamo a considerare è

dipendente dall'andamento precedente, e limitata dal fatto che c'è un massimo raggiungibile: infatti, con l'aumento di A_n aumenta il numero da sottrarre al massimo raggiungibile e quindi si riduce il fattore di moltiplicazione ($A_{\max} - A_n$). Di conseguenza, è intuitivo che A_{n+1} tenda a crescere all'inizio, ma poi l'aumento dovuto ad ogni iterazione è sempre minore fino a fermarsi (plateau). La funzione, quindi, descrive un *feed-back* matematico abbastanza semplice. Ovviamente, quello che varia in questo caso è solo la *quantità* del valore A , cioè si valuta l'*ampiezza* delle variazioni, mentre la *frequenza* della ripetizione del calcolo è fissata e sempre uguale (quindi la *periodicità* è del tutto regolare).

Le simulazioni che seguono sono state eseguite impostando la suddetta funzione nell'ambito del software *Sigma Plot*, utilizzando un comune *personal computer* (figura 7). Il valore di $A_{\max}$ 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.

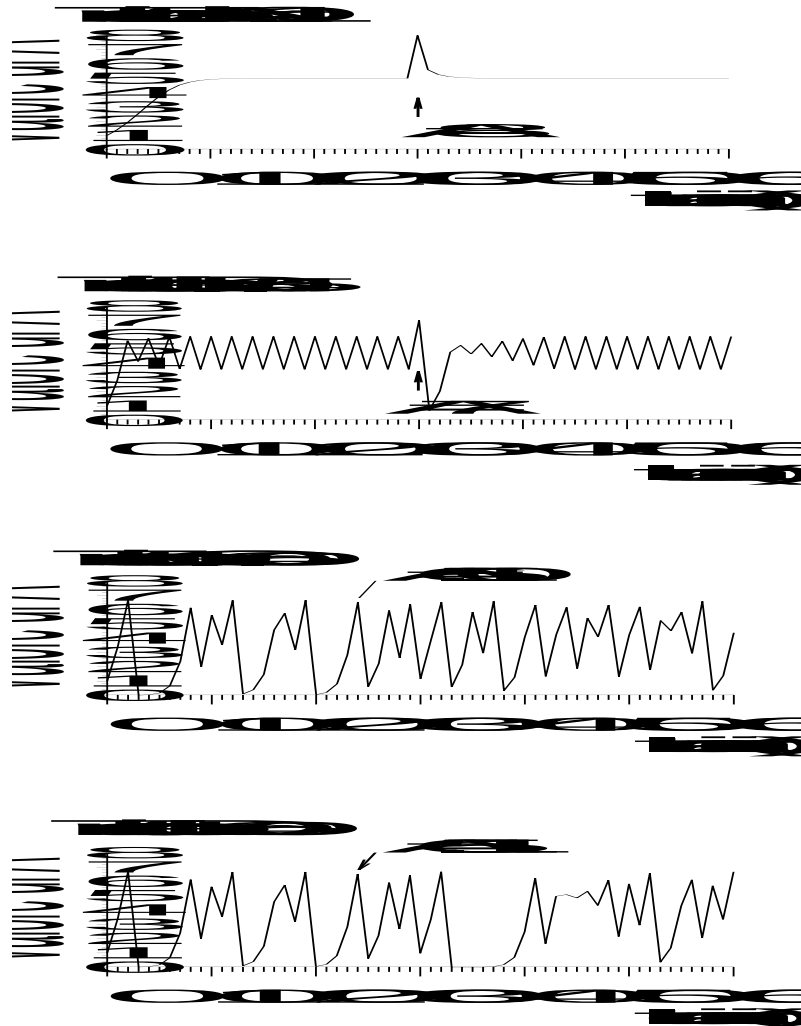
Ponendo il valore di $A_{\text{iniziale}} = 1$ e quello del parametro k a valori abbastanza bassi relativamente alla $A_{\max}$ (ad esempio 0.1), e sviluppando i calcoli iterativi, si ha una curva di crescita mostrata in figura 7A: all'inizio, finché A_n è molto più basso del massimo, la crescita è quasi 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 ad $A_{\max}$), la crescita si ferma.

Ciò è dovuto al fatto che, quando A_n si avvicina ad $A_{\max}$, la differenza ($A_{\max} - A_n$), che serve da moltiplicatore nell'equazione, si riduce fino a zero e quindi la crescita anche si riduce fino a zero. Questo è quanto già anticipato dal 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 (dati non mostrati in figura). Inoltre, anche introducendo arbitrariamente delle "perturbazioni" su A_n la funzione recupera dopo poche iterazioni la sua stabilità attorno al valore di $A_{\max}$ (seconda parte del tracciato 7A).

Se però nella funzione si inserisce un parametro k maggiore di un determinato valore (circa 0.4 quando $A_{\max} = 5$), si ottiene una curva qualitativamente diversa: il risultato dell'iterazione va crescendo rapidamente verso il massimo, poi supera il valore di $A_{\max}$, poi iterazioni successive portano a valori oscillanti in più ed in meno rispetto ad $A_{\max}$ (7 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 5 ($A_{\max}$), quindi nella iterazione successiva il valore ($A_{\max} - A_n$) 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).

Figura 7. Iterazioni della funzione $A_{n+1} = A_n + A_n k (A_{\max} - A_n)$ eseguite con parametro k di valore crescente (indicato nei vari tracciati). In queste prove, $A_{\max} = 5$, A iniziale = 1.000. Nei tracciati A e B le frecce verticali indicano un cambiamento arbitrario introdotto nel valore di A al momento segnato. Nel tracciato C viene indicato il valore reale di A calcolato dal computer alla 24^a iterazione (6.510). Nel tracciato D la freccia indica l'introduzione di una piccolissima modifica del valore di A , da quello reale a quello nuovo di 6.511.



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 seconda parte della figura 7B dimostra che, pur in presenza di oscillazioni, 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 (seconda parte della figura 7B).

Aumentando ancora k , l'ampiezza delle oscillazioni aumenta rispetto al caso precedente e nelle oscillazioni compaiono irregolarità, sempre più evidenti. All'inizio la funzione alterna

cicli di valori alti, medi e bassi, con periodi di un maggiore grado di complessità rispetto al caso precedente (non mostrati in figura). Successivamente, aumentando ulteriormente il parametro k (approssimativamente oltre il valore di 0.5 quando $A_{\max} = 5$), si nota un'altra "drammatica" *biforcazione*, in cui i periodi si sdoppiano ulteriormente a cascata, finché compare un andamento del tutto caotico (figura 7C). Si vede che non si hanno più cicli ripetuti di oscillazioni periodiche, non si può ritrovare nessun ordine e nessuna predicibilità. I punti corrispondenti al valore di A possono comparire in tutte le posizioni che vanno approssimativamente da 2 a 7. In termine tecnico, si dice che la soluzione costituisce un *attrattore strano*: un numero infinito di punti in un'area non infinita. Praticamente tutte le configurazioni sono ammesse e le oscillazioni della variabile A appaiono totalmente irregolari, prive di un'apparente coerenza. Si è entrati in una "zona" matematica dove si manifesta il caos, sotto forma di risultati totalmente non periodici.

Bisogna precisare che la certezza assoluta della non-ripetitività dopo un gran numero di cicli non viene raggiunta con le prove qui rappresentate: se il ciclo ricorsivo fosse superiore alle 20-30 iterazioni, non lo si potrebbe notare in questo esempio. Per questo si è provato a protrarre le iterazioni fino a 180 e ugualmente non si è osservata alcuna ripetitività (dati non mostrati).

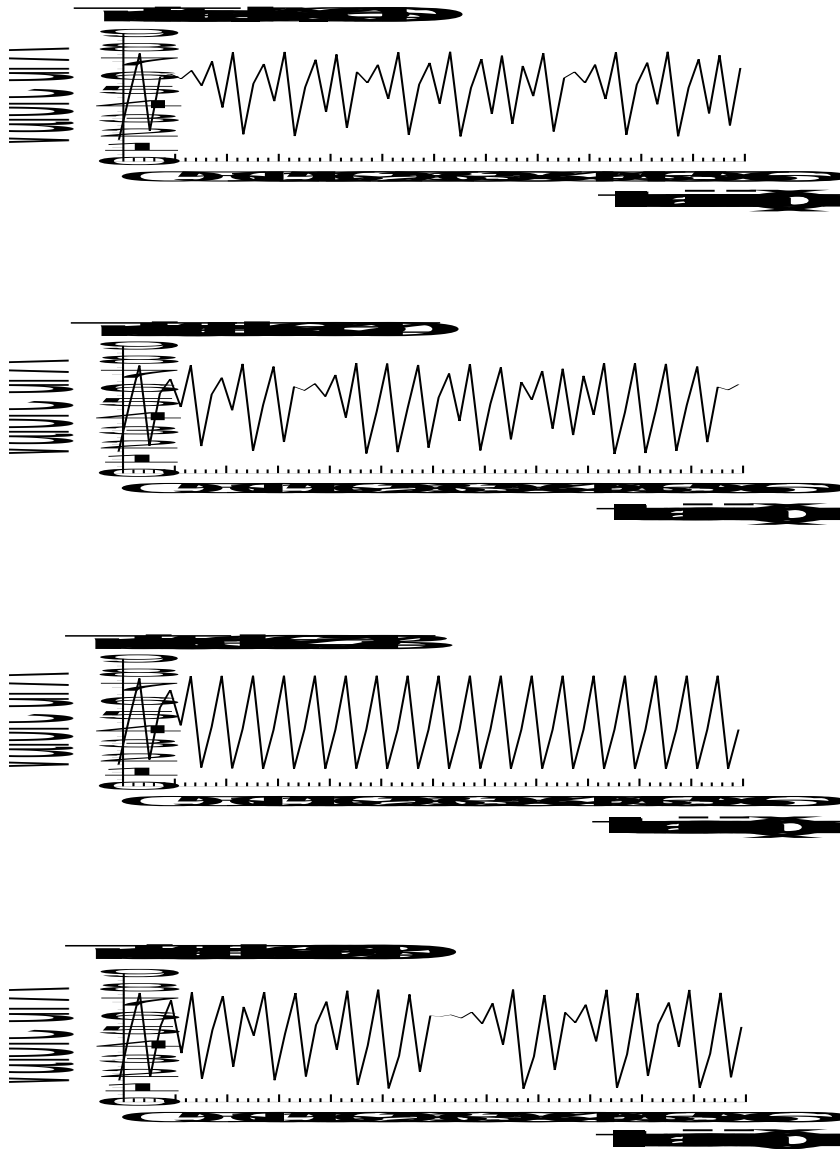
L'“effetto farfalla”

Nella figura 7D viene illustrato il risultato dell'iterazione del caso precedente (figura 7C), dove, però, si è introdotta una "perturbazione", modificando arbitrariamente il valore di A alla 24^a iterazione: anziché il valore di 6.510 dato dal calcolatore, si è introdotto il valore 6.511, consistente nella modifica dell'1/1000 del valore stesso. La figura mostra chiaramente che, dopo alcune iterazioni, i due tracciati divergono drasticamente e completamente, così che nessun punto è più sovrapponibile. Ciononostante, una somiglianza fondamentale tra le due linee 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 potrebbe essere considerata "il bacino d'attrazione" della funzione descritta (fissati i parametri k ed $A_{\max}$).

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 [Lorenz, 1963; Lorenz, 1979]: 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.

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 (figura 8).

Figura 8. Iterazioni della funzione $A_{n+1} = A_n + A_n k (A_{\max} - A_n)$ eseguite con parametro k di valore crescente (indicato nei vari tracciati). In queste prove, $A_{\max} = 6$, A iniziale = 1.5.



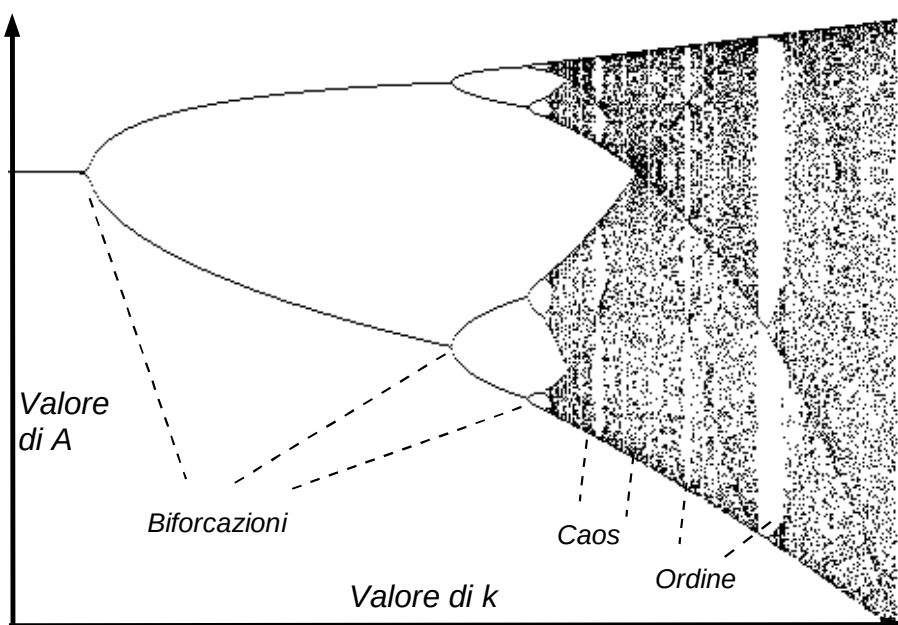
Una fine analisi di una serie successiva di tracciati con incrementi progressivi di k porta ad evidenziare un fenomeno inatteso: mentre con determinati valori di k si distingue l'andamento caotico (tracciati 8A e 8B), ad un certo punto, per una piccola variazione di k , ricompare un *pattern* ordinato (figura 8C). Aumentando ulteriormente, anche di poco, il parametro k , ricompare il caos (figura 8D), poi di nuovo si potrà trovare qualche valore di k che genera l'ordine periodico, e così via (non mostrato). Si può dire quindi che nel caos generato da questa funzione, in presenza di specifiche condizioni, possono presentarsi “isole di ordine”.

Le bande ricorsive di ordine/disordine hanno un tipico andamento non lineare, discontinuo, che non è facile mettere in relazione quantitativa con l'aumento di **k**. Questo schema è tipico dei *frattali*, termine con cui si definiscono quelle figure geometriche o quegli oggetti dotati di dimensione frazionaria (fractus = frammentato) e di autosomiglianza.

Biforcazioni e frattali

Come si è visto nel capitolo precedente, i frattali sono le forme del caos deterministico in natura, ma se ne può trovare anche rappresentazioni matematiche e geometriche. Tali forme sono evidenziate molto bene da grafici bi- o tridimensionali. Ad esempio, la figura 9 riporta tutte le possibili soluzioni dell'equazione al crescere di **k** (figura 9).

Figura 9. Diagramma di biforcazione che mostra la transizione al caos dei possibili valori di A calcolati con la funzione $A_{n+1} = A_n + A_n k (A_{\max} - A_n)$ al crescere del parametro k e lasciando fisso il valore di $A_{\max}$. Grafico tracciato con il software *Fractint*.



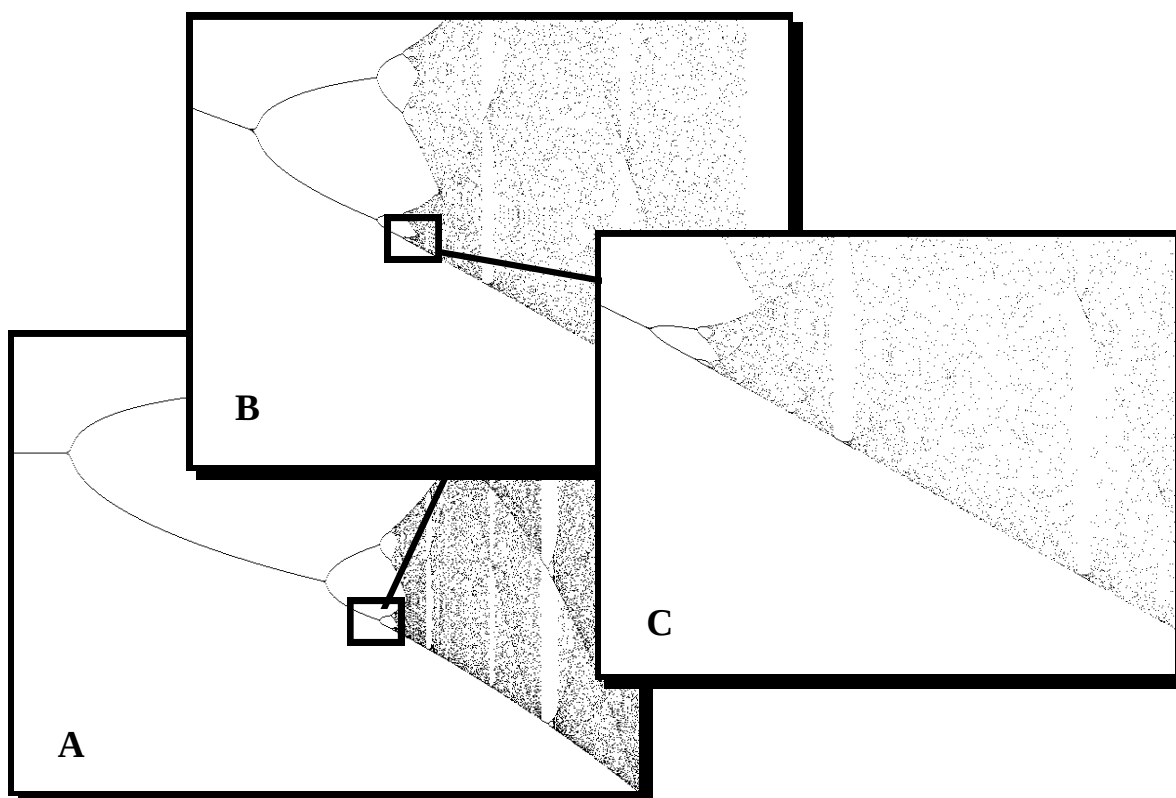
Questo grafico è detto *diagramma di biforcazione*, in quanto vi appaiono biforcazioni ripetute, partendo da una zona dove vi è un'unica soluzione, la quale indica che in diverse e successive iterazioni la funzione dà alla fine un solo risultato costante (corrispondente alla figura 7A).

Aumentando il valore di **k** compare una prima biforcazione, che indica che da questo punto in poi le soluzioni possibili a lungo termine sono due (come nella figura 7B), poi si passa ad una zona dove ve ne sono 4, poi 8, e così via fino alla comparsa della situazione caotica, dove per ogni valore dell'asse delle ascisse si trovano molti punti sull'asse delle ordinate, indicando molteplici soluzioni in diverse iterazioni (come ad esempio i valori di **A** nella figura 7C e 8B). Dopo una zona caotica, si osservano delle bande chiare trasversali, in corrispondenza dei valori di **k** che danno un numero finito di soluzioni (vedi figura 8C). C'è quindi una *regolarità ricorsiva* in successive generazioni di transizioni dal caos all'ordine,

con la ricomparsa di soluzioni rappresentate da oscillazioni regolari periodiche che vanno incontro a cascate di duplicazioni fino al caos all'aumentare del valore del parametro k .

La figura 10 rappresenta ingrandimenti successivi a partire dal diagramma di biforcazione precedentemente illustrato. Si nota innanzi tutto una forte somiglianza dei particolari (quadri B e C) con l'insieme della figura cui appartengono (quadro A) ed, inoltre, un'ulteriore fine suddivisione della zona in bande di ordine alternate a zone di caos. Questo fenomeno è detto *autosomiglianza al variare di scala (self-similarity)*.

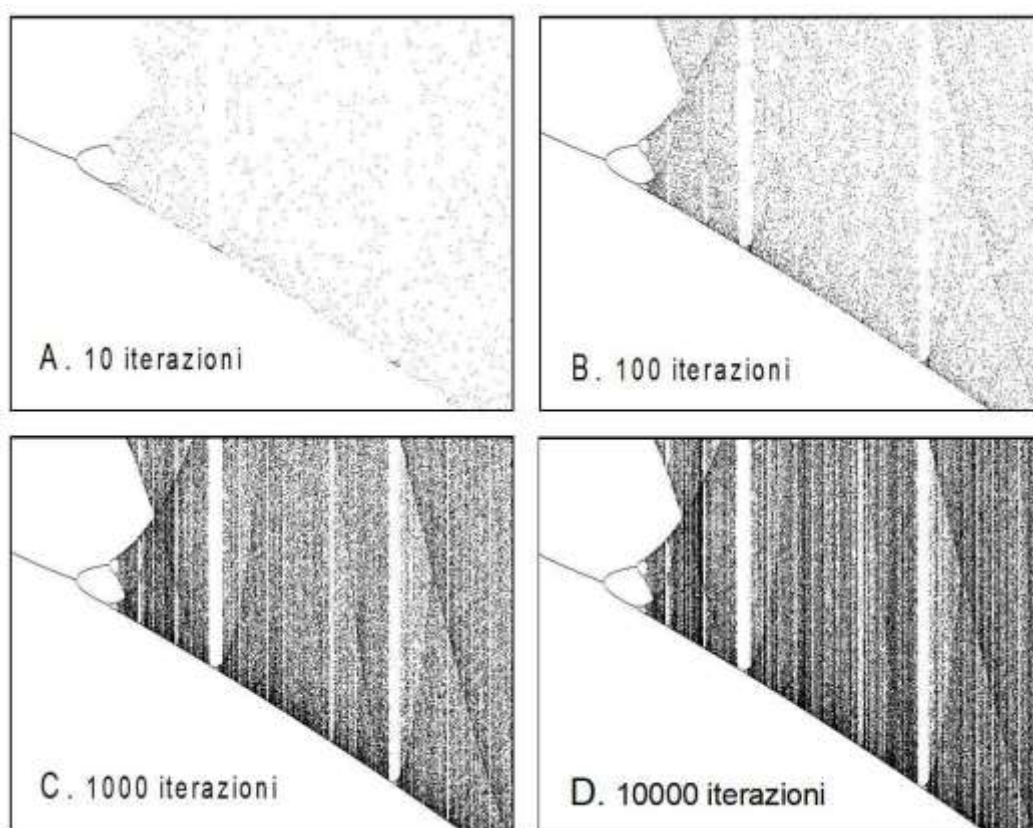
Figura 10. Il diagramma di biforcazione illustrato in figura 9 mostra la classica simmetria dell'invarianza di scala.



La struttura a frattale del diagramma di biforcazione è ancora più evidente se si esegue il programma con un maggior numero di iterazioni (figura 11). 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.

Nelle figure 7-11 si è riportato il cambiamento di una variabile (A) al crescere del parametro k e si è visto che la *dinamica interna* del sistema omeodinamico genera strutture frattali, all'occorrere di specifiche condizioni dei parametri di controllo. Si potrebbero effettuare analoghe prove modificando i valori di $A_{\max}$ e lasciando fisso k : anche in questo caso, si osserverebbe che si passa dall'ordine al caos ed alla disposizione frattale al crescere del parametro usato, mentre si potrebbe tornare dal caos all'ordine riducendo $A_{\max}$ (non mostrato) [Bellavite *et al.*, 1995].

Figura 11. Diagramma di biforcazione della funzione di Verhulst precedentemente descritta, eseguito con diverso numero di iterazioni.



Naturalmente, nei sistemi dinamici naturali i parametri possono essere molteplici: una reazione chimica può comportarsi in modo diverso (velocità costante, oscillazioni periodiche, oscillazioni caotiche) secondo molti parametri, tra cui la temperatura, la concentrazione del substrato, il pH, la presenza di fattori di regolazione, ecc. Se si volesse descrivere le variazioni nel tempo di un sistema con n parametri regolatori, si dovrebbe rappresentarlo nello spazio delle fasi con un numero n di assi, corrispondenti a ciascun parametro. In tale spazio un punto riflette una combinazione particolare dei valori di tutti i parametri in una determinata condizione di funzionamento della reazione. La sequenza dei punti nel tempo descrive la traiettoria dell'attrattore relativo a tale reazione.

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 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. 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 irregolarità e bisogna che l'informazione contenuta in un punto della forma o in un momento dell'evoluzione del sistema sia collegata da una relazione di causa-effetto con gli altri punti e con i momenti successivi.

Reti di tipo booleano

Finora si è descritto un sistema dinamico ad una sola variabile e si è visto come persino un modello così elementare possa generare comportamenti complessi, date certe condizioni. Tuttavia, nella maggior parte dei sistemi complessi e tanto più in quelli tipici dei sistemi viventi, l'omeodinamica è garantita da molte variabili diverse. Si è già avuto occasione di affermare che quanto più un sistema omeodinamico è complesso, tanto più è complesso il suo controllo, che è garantito da molti elementi che vanno a formare una rete dinamica.

Nell'organismo umano, esempi di tali reti sono quelle neurali, quelle del sistema immunitario, delle citochine, dei sistemi che controllano i recettori cellulari, ecc. Tuttavia, i sistemi a rete sono presenti a tutti i livelli, compreso quello che considera i fenomeni sociali, culturali ed i mezzi di comunicazione (vedi ad esempio *Internet*). Inoltre, i vari livelli sono a loro volta collegati in senso "verticale", in quanto un livello inferiore (ad esempio reti molecolari o cellulari) influenza il superiore (ad esempio il pensiero, o le relazioni interumane) e viceversa.

Nell'accezione più astratta, una rete può essere concepita come un insieme di *nodi* tra loro collegati da relazioni più o meno complesse (a esempio, di attivazione o inibizione). Quando una rete è ben funzionante, ben "connessa" al suo interno, il comportamento dell'insieme regola il funzionamento delle singole variabili, ciascuna delle quali dà il suo contributo, direttamente od indirettamente, alla regolazione delle altre.

Per cercare di costruire modelli di tali complessi sistemi, è stato proposto il metodo delle reti Booleane (dal matematico G. Boole) [Kauffman, 1993; Kauffman, 1995]. Le reti booleane 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. Le reti con molti nodi possono essere più o meno ordinate. Variando opportunamente il numero dei nodi ed il numero delle loro connessioni si possono trovare empiricamente dei momenti di transizione tra ordine e disordine.

Tali modelli logico-matematici sono stati sviluppati inizialmente con l'intento di spiegare come si organizza il genoma cellulare, che potrebbe essere visto come un complesso calcolatore in cui si ha la memoria (l'informazione depositata nel DNA, per circa 100.000 diverse proteine) ma anche l'elaborazione, in parallelo, di alcune di queste informazioni (qualche centinaio o migliaio simultaneamente). In più, molte di queste proteine-informazioni influenzano il genoma stesso nella sua attività, in molteplici siti di controllo. In tal modo, molti geni sono "accoppiati" al funzionamento di altri, influenzandosi reciprocamente, costituendo, quindi, una rete. Il comportamento coordinato e sequenziale di questa rete è alla base del funzionamento e della differenziazione cellulare, per cui una cellula di fegato è diversa da una del muscolo cardiaco, svolge funzioni diverse, pur avendo in sé la stessa informazione genetica, essendo costituita degli stessi materiali elementari (aminoacidi, zuccheri, lipidi, carboidrati) e seguendo le stesse "regole generali" di funzionamento (reazioni biochimiche).

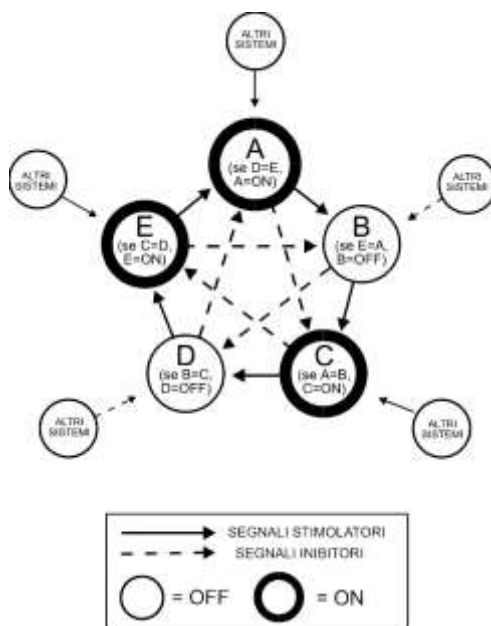
La trasduzione del segnale intracellulare coinvolge decine di sistemi molecolari di membrana e citoplasmatici (che un tempo erano chiamati secondi messaggeri) tra loro finemente coordinati (connessi): il comportamento attuale di una cellula potrebbe essere interpretato come l'esito del prevalere di uno o l'altro attrattore nell'insieme di tutti i sistemi di trasduzione. Il segnale extracellulare, sia esso chimico o fisico, costituirebbe quindi la

perturbazione minima che fa passare la cellula da uno stato stazionario ad un altro bacino di attrazione, con tutta una serie di passaggi consequenziali stabiliti dall'attrattore stesso. Ciò rende conto anche del fatto, ben noto agli studiosi della trasduzione, che segnali diversi possono causare simili effetti finali e lo stesso segnale, al variare delle condizioni (perturbazioni strutturali, o presenza di altri segnali concomitanti) può causare effetti diversi, persino opposti.

Un modello a cinque nodi

Qui presentiamo un modello (figura 12) di una tipica rete dinamica fatta da cinque componenti, elaborato con una formalizzazione logica e con l'applicazione di un programma informatico (*Model Maker for Windows*, Cherwell Scientific Publ.). Tale programma consente di simulare con fantasia praticamente illimitata il "comportamento" di una rete nel tempo (o meglio, in una serie di iterazioni).

Figura 12. Tipica rete a cinque nodi reciprocamente influenzanti in modo positivo e negativo secondo le direzioni indicate. Per le altre spiegazioni, vedi il testo.



Anche in questo caso, come in precedenza per il modello di retroazione, l'analisi del modello è fatta con particolare cura ed approfondimento. Il vantaggio di un simile procedimento sta nel fatto che, pur trattandosi di un modello astratto, esso è allo stesso tempo estremamente generale e preciso.

Questo modello ha alcune implicazioni per comprendere la logica dell'approccio olistico alla regolazione dei sistemi biologici mediante le piccole perturbazioni, una fondamentale linea di pensiero delle medicine tradizionali. Chiaramente, esso non fornisce dimostrazioni quantitative né spiegazioni sull'azione di queste forme di terapia ma, piuttosto, può essere un'occasione per ripensare, in forma analogica, alle fini regole dell'autorganizzazione dei sistemi biologici in termini di reti regolate ciberneticamente. Naturalmente, per illustrare tali regole si possono sviluppare modelli ancora più complessi ed anche alternativi, ma i concetti di base sono gli stessi e quindi l'affronto dello studio del nostro modello, basato

sull'interazione di cinque nodi, può introdurre il lettore interessato allo studio delle reti di gradi superiori di complessità.

Il modello, perciò, può essere utile sia nel campo della biologia cellulare che nella fisiologia e patologia applicate all'organismo nel suo insieme, con le sue molteplici funzioni integrate. Esso, 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.

Nel tipico modello di figura 12 la rete è congegnata in modo che ciascuna delle cinque componenti stimola (attiva) la componente che immediatamente segue (in ordine alfabetico), mentre esercita un effetto inibitore (inattiva) la componente che segue successivamente. Ciascuna componente riceve quindi dalle altre componenti della rete due *inputs*, uno attivante e uno bloccante e viene di conseguenza regolata in modo che nel ciclo (iterazione) successivo il suo stato dipende dallo stato delle due componenti regolatrici nel ciclo precedente. Inoltre, si è previsto che, in caso di parità (se entrambe le componenti regolatrici si trovano nello stesso stato di attività), la scelta per il ciclo successivo è esercitata da un'influenza di un terzo nodo esterno al sistema. In tal modo, il sistema a cinque nodi è concepito anche come un "sistema aperto", nel senso che risente di influssi esterni (di senso positivo o negativo).

Trattandosi di un sistema a cinque nodi con due possibilità di scelta ciascuno, esso può configurarsi in 32 diverse combinazioni (o schemi, o "*patterns*" secondo la terminologia anglosassone), che sono elencate in tabella 3.

Tabella 3. Possibili combinazioni (schemi) della rete descritta in figura 12. A ciascuna delle possibili combinazioni è stato assegnato un numero, al fine di rendere più facile la rappresentazione dei cambiamenti dinamici della rete nelle successive iterazioni che la trasformano.

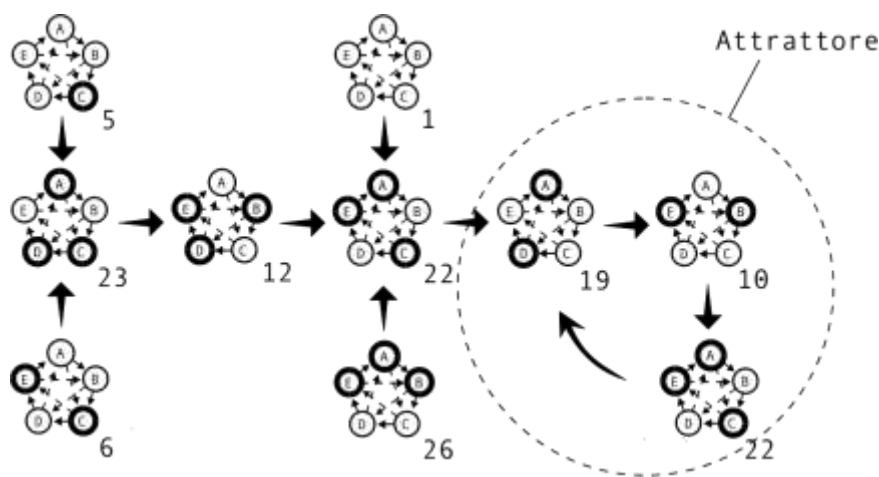
Schema	A	B	C	D	E	Schema	A	B	C	D	E
n.						n.					
32 per	1	1	1	1	1	16 per	0	1	1	1	1
31 per	1	1	1	1	0	15 per	0	1	1	1	0
30 per	1	1	1	0	1	14 per	0	1	1	0	1
29 per	1	1	1	0	0	13 per	0	1	1	0	0
28 per	1	1	0	1	1	12 per	0	1	0	1	1
27 per	1	1	0	1	0	11 per	0	1	0	1	0
26 per	1	1	0	0	1	10 per	0	1	0	0	1
25 per	1	1	0	0	0	9 per	0	1	0	0	0
24 per	1	0	1	1	1	8 per	0	0	1	1	1
23 per	1	0	1	1	0	7 per	0	0	1	1	0
22 per	1	0	1	0	1	6 per	0	0	1	0	1
21 per	1	0	1	0	0	5 per	0	0	1	0	0
20 per	1	0	0	1	1	4 per	0	0	0	1	1
19 per	1	0	0	1	0	3 per	0	0	0	1	0
18 per	1	0	0	0	1	2 per	0	0	0	0	1
17 per	1	0	0	0	0	1 per	0	0	0	0	0

1 sta per ON, 0 sta per OFF

La rete è dinamica: infatti il gioco delle componenti è tale per cui essa cambia continuamente, in successive iterazioni, scegliendo una delle 32 possibili combinazioni in base alle regole stabilite.

Si può osservare quindi, utilizzando il programma informatico, una serie di trasformazioni, partendo da schemi iniziali scelti a volontà. La figura 13 mostra alcune di tali sequenze, partendo dagli schemi n. 5, 6, 1, 26. Si vede che in tutti questi casi le iterazioni portano la rete a *convergere* sullo schema 22 e che, successivamente, seguono gli schemi 19 e 10, per tornare poi sul 22.

Figura 13. Evoluzione degli schemi in cui si dispone la rete di cinque nodi descritta in figura 12 durante successive iterazioni partendo da diversi schemi iniziali. I numeri si riferiscono alla classificazione degli schemi presentata in tabella 3.



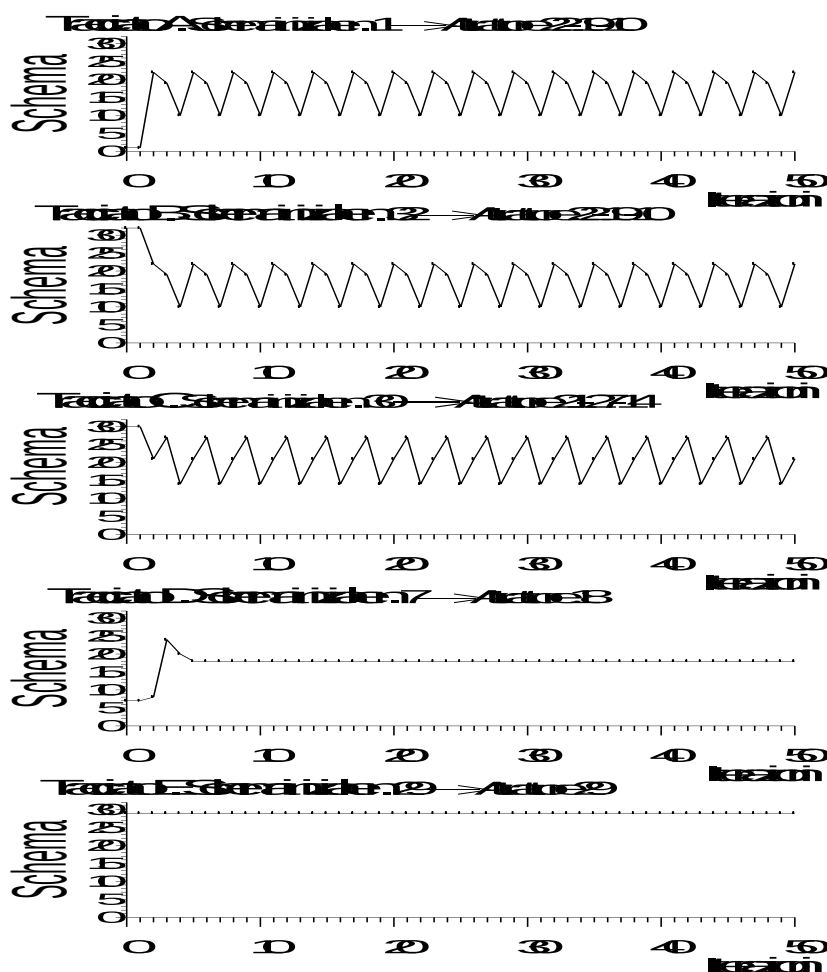
Il sistema quindi passa da uno schema all'altro in modo deterministico ma, alla fine (secondo lo schema di partenza), finisce in uno stato già passato, quindi il ciclo di trasformazioni riprende, utilizzando solo pochi schemi in rapida sequenza. Dalla figura 13 si vede che tutti gli schemi sono "legati" in una catena ramificata, che finisce sempre in un attrattore, in questo caso fatto dagli schemi 22-19-10. 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.

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 in figura 12 sono solo quattro e precisamente quelli rappresentati dagli schemi 22-19-10, oppure 21-27-14, oppure 18, oppure 29 (figura 14).

dallo schema 1 (tutte le componenti=OFF). Il tracciato 14B mostra che lo stesso avviene partendo anche dallo schema 32 (tutte le componenti=ON): il medesimo attrattore è raggiunto partendo anche da molti altri schemi iniziali (precisamente 19 su 32). La stessa rete può avere anche diversi attrattori, di cui un altro (figura 14C, sequenza 21-27-14) ha un periodo di tre schemi ed è raggiunto partendo da cinque schemi iniziali su 32. Altri due attrattori (18 nel tracciato 14D e 29 nel tracciato 14E) sono attrattori *puntiformi*, dove è

raggiunto uno schema su cui la rete rimane come bloccata. Avendo testato tutti gli schemi iniziali, si è visto che sette schemi di partenza su 32 finiscono nell'attrattore 18 e solo uno (schema 29) non si modifica in alcun modo, nel senso che se si parte dallo schema 29 si rimane nel 29.

Figura 14. Grafico dell'evoluzione degli schemi della rete di cinque nodi (v. figura 12) in una serie di 50 iterazioni. Il numero dello schema (asse delle ordinate) si riferisce alla classificazione dei 32 schemi possibili presentata in tabella 3.



Il tracciato 14A riporta la traiettoria dell'attrattore 22-19-10, che si raggiunge partendo 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 libertà³⁸, 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].

Dinamica delle perturbazioni

La dinamica di questa rete può essere messa alla prova con simulazioni più sofisticate. Come illustrato in figura 15, 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). Oppure è possibile variare il *ritardo di risposta*: normalmente, ogni nodo risponde alla regolazione dei suoi due nodi controllori nell'iterazione immediatamente successiva (quindi il ritardo è di una sola iterazione). Volendo, però, il modello messo a punto consente di scegliere arbitrariamente il tempo di risposta, da uno a cinque iterazioni. In tal modo, ovviamente, il comportamento della rete si complica notevolmente ed è interessante andare a vedere cosa accade se si mette alla prova l'ordine del sistema con queste modificazioni.

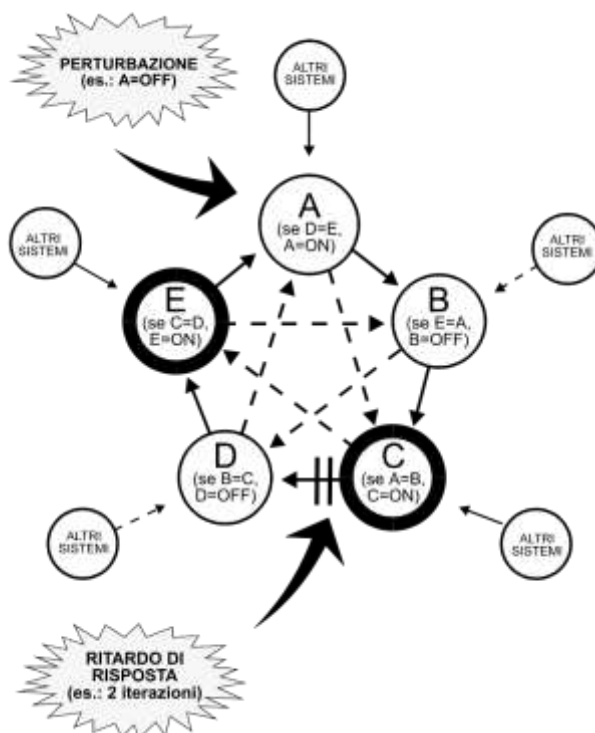
La stabilità degli attrattori dinamici rispetto alle perturbazioni può cambiare notevolmente, come illustrato nella figura 16. Nel tracciato A, a determinati momenti (e solo a quei momenti indicati dalle frecce verticali) si è istruito il calcolatore a "spegnere" il nodo **A** (istruzione: **A=OFF**). Si può notare che se questa perturbazione è introdotta al momento dell'iterazione 15, essa non sortisce alcun effetto, mentre se è introdotta al momento delle iterazioni 28 e 50, essa causa un momentaneo cambiamento, seguito da un recupero del ritmo normale (il ritardo è dovuto al fatto che la risposta di ogni nodo è sempre ritardata di un'iterazione, come detto sopra). Ciò dimostra che questo sistema ha dei momenti in cui è insensibile alla perturbazione, altri in cui la perturbazione sposta l'equilibrio ma solo momentaneamente, perché dopo alcune iterazioni il normale attrattore viene recuperato.

Tuttavia, come si vede nel tracciato B, se la stessa perturbazione viene ripetuta due volte di seguito (iterazioni 28 e 29), si osserva un drammatico e permanente cambiamento: il sistema, dopo alcune oscillazioni viene "catturato" dall'attrattore costituito dallo schema n. 18 e vi rimane per sempre. Quindi, si può osservare come la prima delle due perturbazioni, per quanto di per sé sia una perturbazione reversibile (vedi sopra), *predispone* il sistema ad

³⁸ Per *gradi di libertà* si intende il numero di configurazioni diverse che un sistema può assumere senza alcuna preferenza 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. 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).

essere modificato molto più profondamente da una successiva “somministrazione” dello stesso tipo di modifica.

Figura 15. Possibili modificazioni che sono state introdotte nel funzionamento della rete descritta nelle figure 12-13.



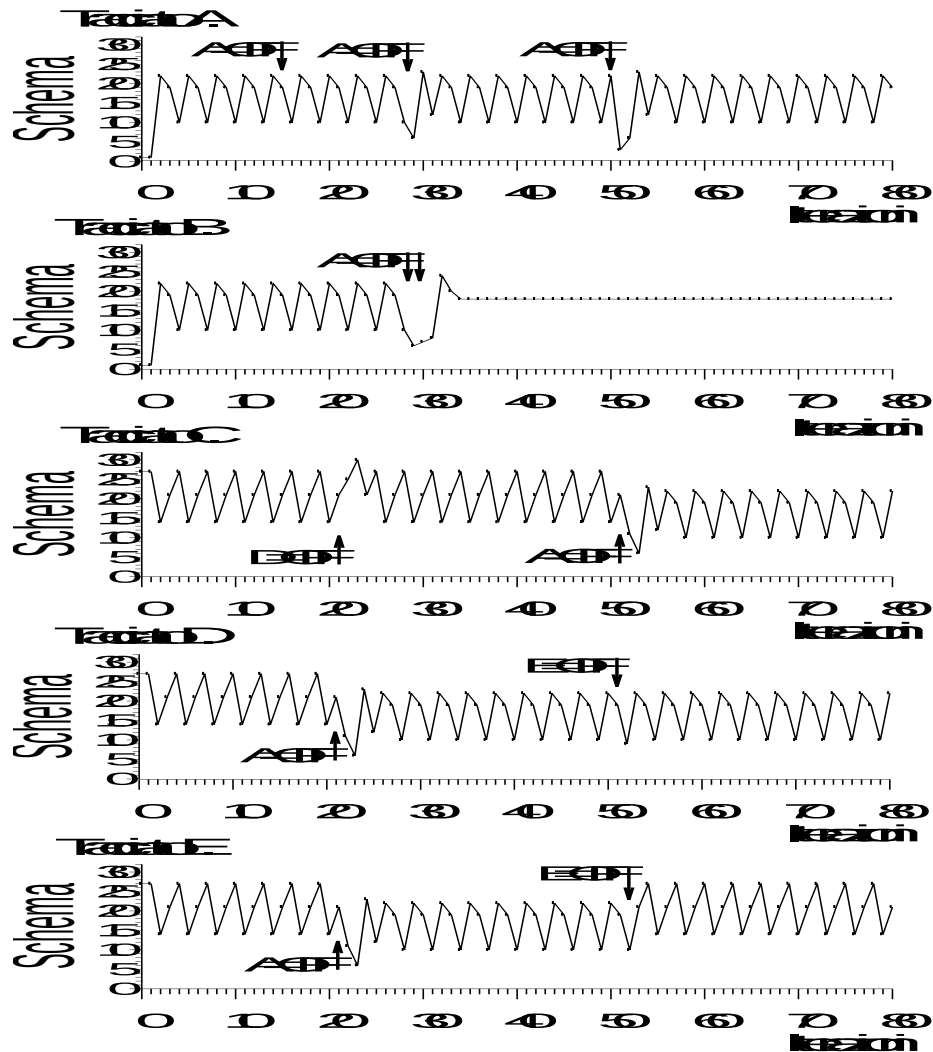
Nel tracciato C della figura 16 si vede l'andamento dell'attrattore 21-27-14, seguito, all'iterazione n. 21, da una perturbazione del tipo **D=OFF**. Questa perturbazione modifica per una breve sequenza gli schemi, ma non fa assolutamente niente sull'attrattore a lungo termine. Invece, se si introduce la perturbazione **A=OFF** al momento dell'iterazione 51 (quando il sistema si trova esattamente nello stesso schema in cui si trovava nella prova precedente quando si è perturbato con **D=OFF**), si vede che questa volta il tracciato diverge da quello precedente ed inizia a seguire l'attrattore 22-19-10, per sempre. Una singola perturbazione (di un solo nodo su 5) ha forzato l'intero sistema entro un diverso attrattore.

A questo punto ci si è chiesto se era possibile, mediante un'altra perturbazione, far recuperare al sistema l'andamento originario. Ciò si è rivelato molto difficile, ma non impossibile. Provando empiricamente, si è dovuto fare moltissimi tentativi prima di trovare una modifica che sortisse quest'effetto.

Un esempio illustrante uno di questi molteplici tentativi non riusciti è mostrato nel tracciato D, dove si è ripetuta quest'ultima perturbazione “efficace” (**A=OFF** all'iterazione 21) e si è ottenuto il cambio di attrattore; poi si è cercato di far recuperare il tracciato precedente introducendo la perturbazione **E=OFF** al momento dell'iterazione 51. Tuttavia, questa nuova perturbazione ha causato solo una minima modifica all'iterazione 52, ma nient'altro. Il tracciato E mostra invece che, se la perturbazione **E=OFF** viene introdotta al momento dell'iterazione 52, la funzione passa repentinamente all'attrattore originario e vi

rimane.

Figura 16. Effetto di alcune perturbazioni sull'andamento delle modificazioni dinamiche della rete descritta in figura 15. Per ulteriori spiegazioni, vedi la descrizione nel testo.



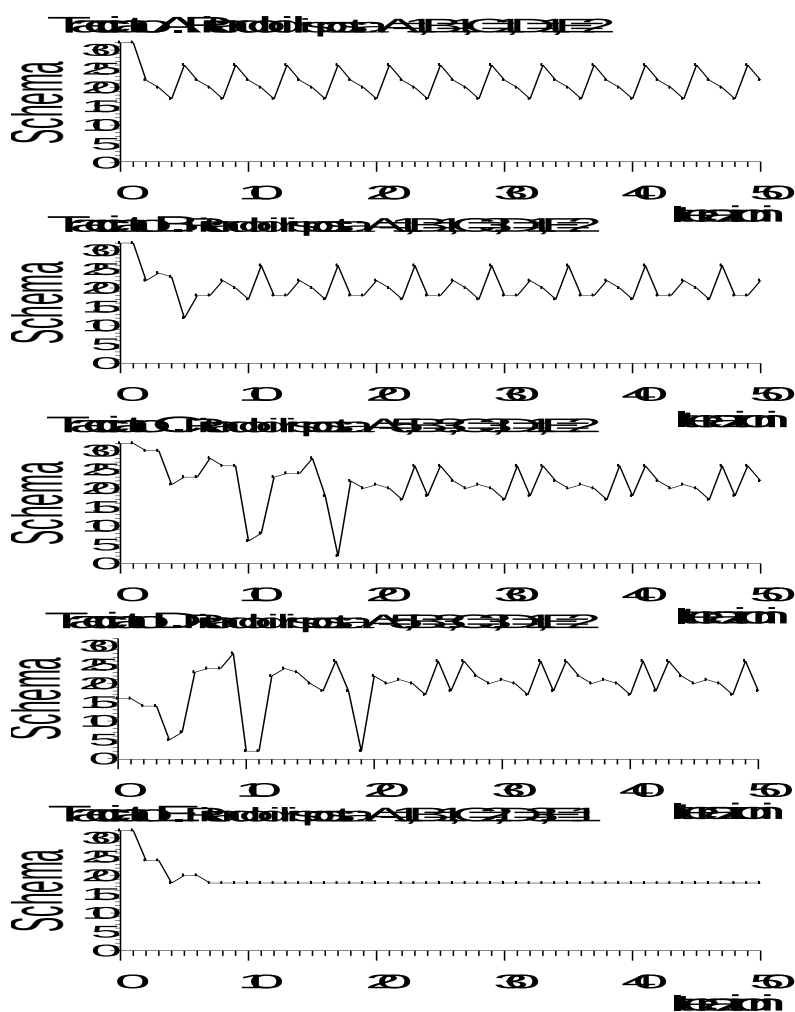
In conclusione, avendo trovato il momento esatto in cui il sistema era “sensibile” a una precisa perturbazione, si è potuto reversibilizzare l’effetto della precedente perturbazione. Tutto questo indica che il comportamento a lungo termine di una rete omeodinamica di questo tipo può essere modificato ed orientato da minime e brevi manipolazioni di una variabile, purché esse siano effettuate in modo preciso ed al momento giusto.

La varietà non è disordine

Un’altra serie interessante di considerazioni viene offerta dall’analisi dell’effetto della modifica di uno o più nodi della rete consistente nel *ritardo di risposta*, in altre parole in un

Il tracciato 17A mostra che un piccolo ritardo nel nodo E perturba notevolmente l'originario andamento (attrattore 22-19-10, vedi figura 14B), cambiandolo cosicché si instaura un altro attrattore di periodo 4 (22-20-17-26). Il tracciato 17B mostra che, inserendo anche un ritardo di tre iterazioni nel nodo C, si ha un'ulteriore complicarsi della situazione: a questo punto l'attrattore, dopo sei iterazioni di "incertezza", si stabilizza secondo la sequenza ripetitiva 18-18-22-20-17-26.

Figura 17. Andamento delle modificazioni della rete descritta in figura 15, in cui alcuni nodi sono caratterizzati da una risposta rallentata. Il ritardo di ciascun nodo, in numero di iterazioni che esso attende prima di rispondere, è riportato sopra ciascun tracciato.



Cercando di complicare ancora di più la situazione del sistema stesso, introducendo svariati e diversi ritardi di risposta (tracciato 17C) si osserva che un andamento ripetitivo (attrattore: 18-26-22-20-21-20-17-26) è raggiunto molto più tardi (dopo ben 18 tentativi diversi) ma viene in ogni caso raggiunto. Il tracciato 17D dimostra che, anche se si parte da un diverso schema iniziale (16 invece che 32), l'attrattore (18-26-22-20-21-20-17-26) viene "trovato" ugualmente dopo un certo numero (20) di iterazioni.

Dopo un'analisi di tutti i possibili attrattori di questo sistema (funzionante con i ritardi di risposta indicati in figura 17C e 17D), si è visto che esso finisce in solo due attrattori, quello appena descritto e un altro abbastanza simile ma non identico (18-18-22-20-17-18-18-26), che non è mostrato in figura. Ciò è molto suggestivo, perché indica che la tendenza all'*ordine collettivo* è molto forte anche se la situazione di reattività di ogni singolo nodo è molto diversa (e quindi il gioco delle reciproche influenze viene enormemente complicato).

In quest'analisi si può concludere che i gradi di libertà del sistema sono ridotti a solo sei se si considerano i possibili schemi utilizzati (17, 18, 20, 21, 22, 26) ed a solo due se si considerano gli attrattori. In altre parole, si potrebbe concludere che la complessità di una rete interconnessa non aumenta il disordine: la tendenza all'autorganizzazione, in una forma caratteristica per quel tipico sistema, rimane intatta o persino si rafforza, anche se, ovviamente, secondo schemi più complessi e raggiunti dopo un maggiore numero di tentativi. L'aumento di complessità, causato dalla diversità delle singole componenti, non si ripercuote in un aumento del disordine. Piuttosto, si vede che viene raggiunto un ordine più "ricco" di forme e che tale ordine richiede maggior tempo per essere raggiunto.

Ogni piccola modifica della risposta (reattività) di un nodo porta a diverse forme di attrattori. Traendo un'analogia con i sistemi biologici, si potrebbe affermare che dalle differenze di ogni singola sub-componente emerge un ordine collettivo diverso, caratteristico ed individuale per quel particolare sistema. Una differenza inter-individuale potrebbe essere la velocità di un enzima, o la quantità di tessuto adiposo, o la velocità di metabolismo energetico di una specie cellulare. Dall'insieme di tutte le differenze dei valori dei nodi della rete emerge un comportamento di insieme ("*pattern*") che è del tutto individuale, anche se le "regole" usate dal sistema sono sempre le stesse.

Nell'ultimo tracciato della figura 17 (17E) si riporta il risultato di un'altra simulazione che colpisce l'attenzione perché evidenzia una situazione "inattesa". Provando a variare i ritardi delle varie componenti, si è visto che una certa combinazione di ritardi ($A=1, B=1, C=2, D=3, E=1$) non portava a complicate sequenze di schemi (si veda, ad esempio, la corrispondente sequenza di ($A=1, B=1, C=3, D=1, E=2$) nel tracciato B della stessa figura) ma a una sola soluzione: l'attrattore puntiforme corrispondente allo schema 18. Questo attrattore è quello che "blocca" tutto il movimento del sistema ed è lo stesso che si era visto nella figura 14D, 16B e che faceva la sua comparsa anche nei tracciati 17B, 17C e 17D.

Si tratta quindi di uno schema "a rischio" di blocco. Tale blocco si manifesta facilmente (come si è spiegato sopra, con sette probabilità su 32) nel comportamento del sistema originale senza ritardi (descritto in figura 14), molto più difficilmente se il sistema è più vario, vale a dire se ogni componente ha ritardi diversi e se lo schema-attrattore è più complesso. Tuttavia, il blocco del sistema non è totalmente evitato neanche dall'accresciuta complessità, perché data una certa *combinazione* di ritardi (ovvero di caratteristiche intrinseche dei singoli nodi) e dato un certo schema iniziale si può verificare una situazione per cui lo schema 18 si fissa irreversibilmente.

Tutto ciò potrebbe apparire forse molto speculativo, ma si deve ricordare che queste

simulazioni hanno lo scopo di illustrare *qualitativamente* il comportamento di una rete e che, per tutto quanto si è detto a proposito delle reti booleane, è altamente probabile che comportamenti analoghi si possano verificare in sistemi biologici e sistemi fisiologici dotati di capacità di autorganizzazione.

In sintesi, questo semplice modello ha illustrato tre delle principali proprietà delle reti dinamiche: *autorganizzazione*, *omeodinamica* ed *adattamento*. Se un sistema si può organizzare in modo da avere un comportamento ritmico, sappiamo che, se si verificano speciali coincidenze di relazioni tra i sotto-sistemi, particolari condizioni iniziali o particolari perturbazioni, si *possono* verificare, in tale sistema, delle discontinuità di funzionamento che possono portare a dei blocchi totali ed irreversibili.

Inoltre, il sistema ha fornito esempi rudimentali ma precisi di come perturbazioni esterne possano avere sia effetti “patologici” (inducendo modificazioni permanenti che si auto-mantengono), che “terapeutici” (inducendo una modificazione che permette al sistema di trovare la via per ritornare all’attrattore originale). È significativo osservare come gli effetti “terapeutici” siano stati ottenuti usando una istantanea perturbazione che consiste nell’inattivazione di una componente per una sola iterazione (figura 16E). Tuttavia, non tutte le possibili perturbazioni, anzi solo una piccola parte di esse, sono efficaci a questo scopo: bisogna che sia modificata la componente giusta ed al momento giusto, altrimenti non avviene niente o avvengono solo piccole e reversibili oscillazioni. Si potrebbe quindi speculare che, analogamente, per modificare un sistema complesso nella direzione voluta (nella fattispecie, se è perturbato da una malattia, indirizzarlo verso la guarigione), bisogna sapere *come* (quale sua componente) e *quando* (in che momento si deve applicare lo stimolo o il blocco esterno) il sistema è *sensibile* all’intervento. Il nostro modello consente di prevedere che, se questa informazione è conosciuta, si può trarre vantaggio dalla capacità auto-organizzativa del sistema ed applicare una piccola e breve perturbazione per avere grandi e duraturi risultati.

In conclusione, grazie a questo interessante tipo di approccio logico-matematico, è stato possibile approfondire la conoscenza dei sistemi complessi e del rapporto tra la comunicazione tra diverse componenti di un sistema dinamico e la nascita dell’ordine a lungo termine. Soprattutto, è stato possibile porre l’attenzione su di un fenomeno che ha indubbia rilevanza nella teoria dell’evoluzione: dalla combinazione di molteplici elementi interconnessi può originare un ordine microscopico (riduzione dei gradi di libertà); da questo nucleo iniziale può originare, spontaneamente, un ordine macroscopico in forma di isole di ordine o in forma di modificazioni che si ripetono secondo cicli descritti dagli attrattori. È opportuno precisare che tutta la discussione svolta sugli attrattori booleani si mantiene su un piano molto generale, in quanto il presente lavoro ha solo scopo introduttivo, ma queste descrizioni qualitative hanno precise formulazioni matematiche [Hirsch and Smale, 1974; Kauffman, 1993], che includono anche modelli più complessi.

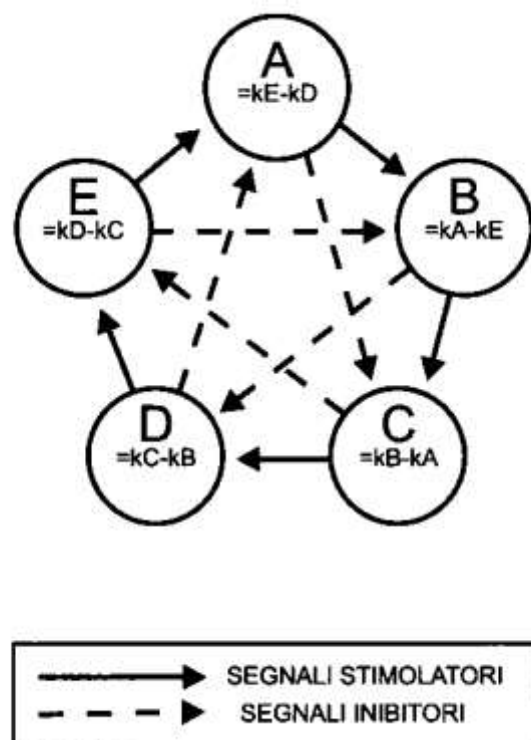
Reti con variabili continue

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). L'utilità di soffermarsi ancora sui modelli matematici può forse non apparire immediatamente evidente, ma è opportuno ribadire che la matematica fornisce alla biodinamica le basi concettuali più solide. È stato sostenuto da un noto biochimico che ha lavorato anche sulla teoria del caos [Cramer, 1993] che il feed-back è talmente importante in biologia da poter essere considerato qualcosa di simile a una "fundamental law of life".

In questa sezione si presenta un modello di una rete a cinque variabili simile a quella illustrata in precedenza, ma con la modifica che qui le relazioni fra gli elementi variano secondo una scala continuo. Ciascuna componente ha due uscite, di cui una invia un segnale attivatore, l'altra un segnale inibitore ad un'altra variabile della rete (figura 18).

Figura 18. Rappresentazione schematica della rete a cinque nodi variabili di continuo utilizzata per le simulazioni al computer.



Ogni nodo X (A,B,C,D,E) della rete risponde alle influenze degli altri producendo i suoi segnali ad un'intensità proporzionale all'attività dei due nodi con cui è connesso. In sintesi il modello potrebbe essere riassunto con il seguente algoritmo:

$$X(A,B,C,D,E)_{t+1} = kNS_{tn} - kNI_{tn}$$

Dove il valore del nodo X al tempo $tn+1$ dipende in positivo dal valore che ha al tempo precedente (tn) 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. Ad esempio, se al tempo tn il nodo $A = 100$ e il nodo $E = 10$ e $k = 0.5$, al tempo $n+1$ il nodo $B = (100 \times 0.5) - (10 \times 0.5) = 45$.

In tale modello si devono predeterminare il *valore iniziale* dei cinque nodi ed il *valore k* , che indica l'“intensità” del segnale. In questa simulazione si è stabilito che il valore iniziale dei nodi sia il seguente: $A=100$, $B=50$, $C=0$, $D=-50$, $E=-100$. Tali 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). Il valore di 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 di k maggiori e minori di 0.53 per questa rete rendono l'andamento instabile, nel senso che i valori di tutte le cinque variabili tendono a ridursi a zero o tendono ad aumentare all'infinito rispettivamente. Una volta fissati detti valori, si avvia l'esecuzione del programma, che calcola i cambiamenti nel tempo dei diversi nodi.

Oscillazioni coerenti

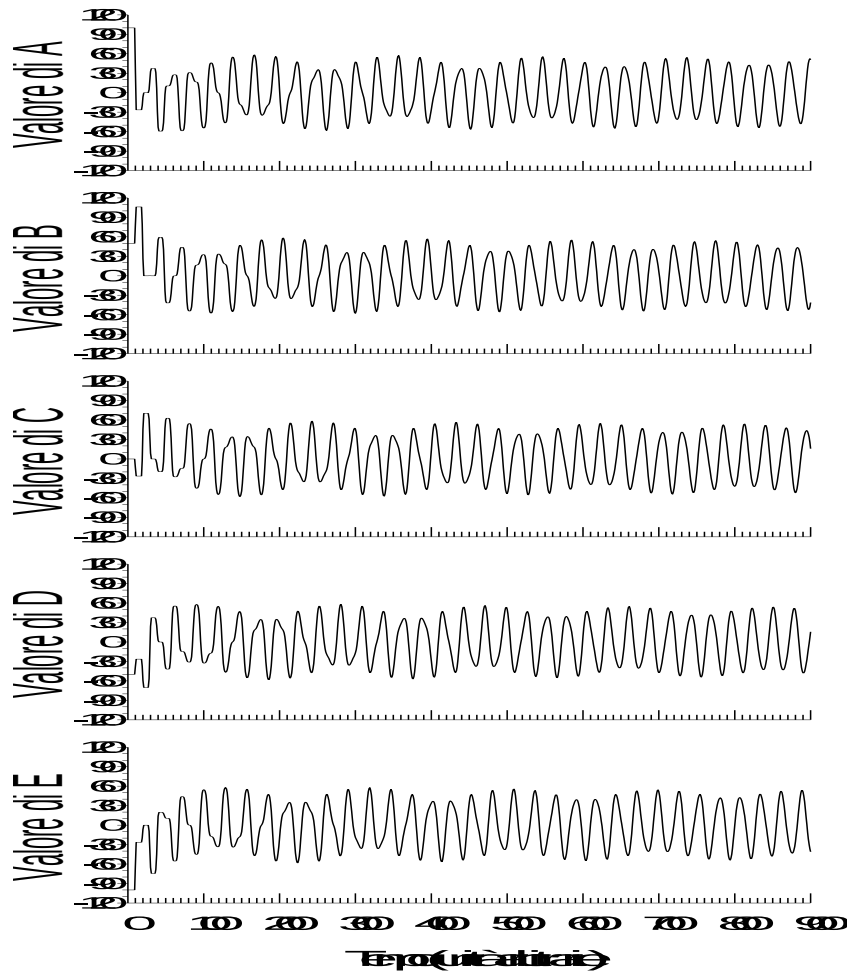
Nella figura 19 si riportano i tracciati nel tempo di tutte e cinque le variabili, separatamente nei diversi quadri per non causare sovrapposizioni confondenti. Si vede chiaramente che alla partenza $A=100$, $B=50$, $C=0$, $D=-50$, $E=-100$ e che rapidamente A diminuisce, B , D ed E salgono, C diminuisce, per poi rapidamente invertire la risposta ed assumere un andamento oscillante, sebbene alquanto irregolare. Andando avanti nel tempo, vale a dire continuando ad eseguire il programma con successive iterazioni, il gioco delle attivazioni ed inibizioni incrociate produce cambiamenti oscillanti che 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.

La rete si comporta in modo molto ordinato e trova quest'ordine spontaneamente. Un altro dato curioso che si può notare è che il periodo di un'oscillazione (distanza tra due picchi) è di circa 30 unità di tempo. Esiste però anche un'organizzazione temporale di lungo periodo (200 unità di tempo) data da onde lunghe comprendenti ciascuna sette oscillazioni. La *coerenza* della rete si ritrova quindi su due diverse scale temporali.

Anche con un simile modello, si possono effettuare delle prove, modificando a volontà i parametri d'interazione o le condizioni iniziali. Ciò consente di individuare in quali condizioni ed entro quali limiti si manifestano delle modificazioni qualitative o quantitative del comportamento della rete stessa. Chiamiamo *perturbazione minima* un momentaneo e transitorio cambiamento di una variabile (o nodo). Chiamiamo *perturbazioni strutturali* quelle che consistono nel modificare permanentemente le *regole* o le *connessioni* tra i nodi, o il valore del parametro k . Tali perturbazioni sono anche dette “*mutazioni*”, utilizzando un linguaggio biologico.

Le perturbazioni minime sono facilmente “riassorbite” da una simile rete. Un esempio di perturbazione strutturale della rete potrebbe essere la rimozione di una connessione tra due nodi della rete. Queste prove (non mostrate) hanno fornito dei tracciati in cui si vedeva che in alcuni nodi l'ampiezza delle oscillazioni aumentava, in altri essa diminuiva; rimaneva comunque la sincronia tra tutte le oscillazioni. Quindi, in condizioni francamente “patologiche”, la rete non perde la sua marcata capacità d'autorganizzazione, ma si *adatta* ad un funzionamento a regime ridotto di un nodo cercando in qualche modo di “*compensare*” questo deficit con una maggiore attività degli altri nodi.

Figura 19. Andamento nel tempo dei cinque nodi (A,B,C,D,E) descritti in figura 18. $k=0.53$ per tutte le variabili.



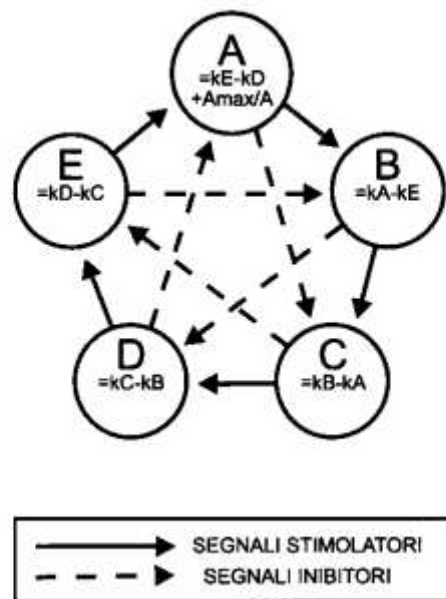
Una rete non-lineare

Una rete omeodinamica così ordinata ed armonica simula solo alcuni aspetti del comportamento dei sistemi fisiologici reali i quali, come si è ampiamente dimostrato, presentano caratteristiche di caoticità e di variabilità. Per questo, si è pensato di inserire nello stesso sistema un elemento non-lineare. Tra le altre varie possibilità, si è ritenuto utile presentare la simulazione in cui un nodo della rete (**A**) è stato “condizionato” da un *fattore di controllo*: si è stabilito che il valore della variabile **A** al tempo **tn+1** dipendesse non solo da **E** e **D** (caso precedente), ma anche dal rapporto tra un valore arbitrario di **A_{max}** ed il valore di **A** al tempo precedente (**A_{tn}**). Precisamente, l’algoritmo della funzione, con riferimento solo al nodo **A**, è il seguente:

$$A_{tn+1} = kE_{tn} - kD_{tn} + (A_{max} / A_{tn})$$

dove $A_{\max}$ è un valore stabilito all'inizio, che si può cambiare a volontà. Questo tipo di fattore di controllo della funzione è molto simile a quello che si è già visto in precedenza nella funzione di Verhulst. La figura 20 mostra lo schema della rete così modificata (lasciando invariati e uguali a quelli usati in figura 18 tutti gli altri parametri).

Figura 20. Rete di cinque nodi a variabile continua modificata con inserimento di un fattore di controllo nell'algoritmo del nodo A.



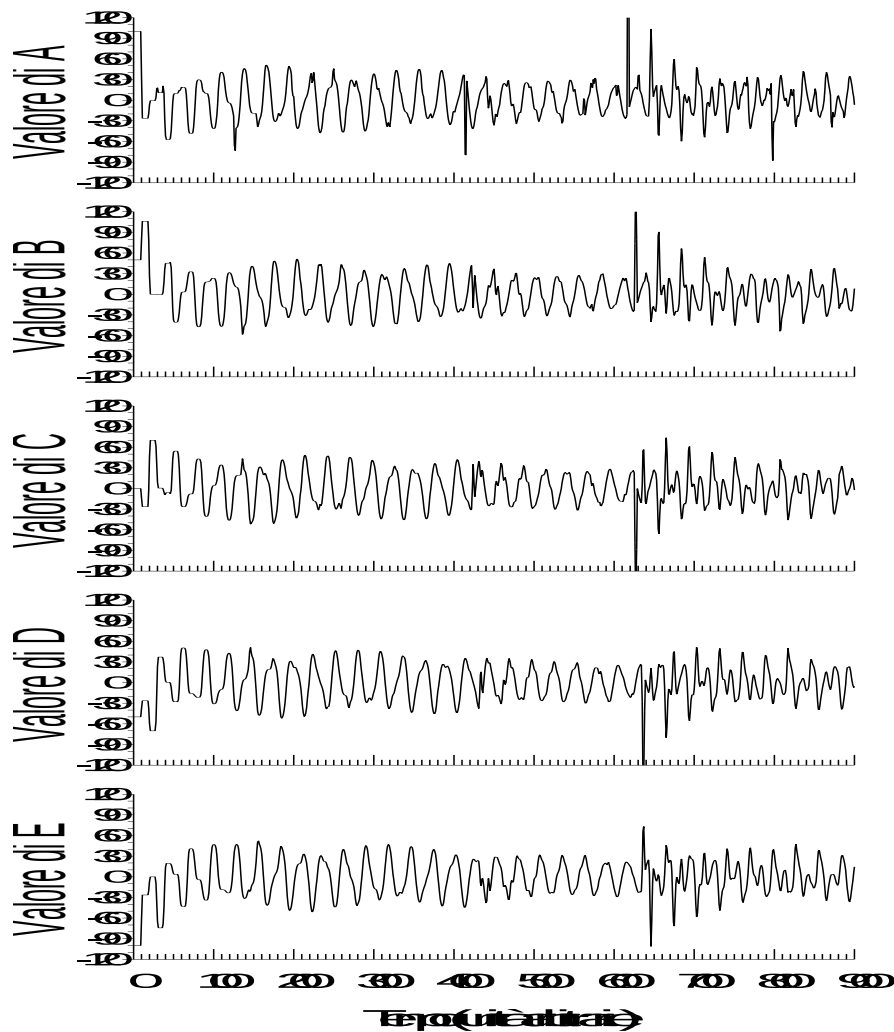
Le prove eseguite al calcolatore hanno mostrato che, con valori di $A_{\max}$ inferiori a 10, l'andamento dei tracciati è molto simile a quello visto sopra in figura 19; ciò significa che la modifica introdotta ha poco effetto sull'andamento globale della funzione. Con valori superiori a 10 cominciano a manifestarsi delle irregolarità, in forma di piccoli picchi che disturbano l'andamento regolare di base, disturbi che divengono sicuramente evidenti con $A_{\max}$ attorno a 20. La figura 21 mostra la simulazione eseguita con valore di $A_{\max} = 20$ ed i tracciati di tutte e cinque le variabili della rete.

Si vede chiaramente che la rete inizia esattamente con l'andamento visto nella figura 19, avendo la tendenza a produrre oscillazioni ritmiche come nei casi descritti in precedenza e con la frequenza uguale a quella vista sopra. Esistono anche oscillazioni di lungo periodo, anche se meno evidenti. Vi sono però alcune caratteristiche peculiari di questi tracciati:

- la presenza di marcate *discontinuità* nell'ampiezza dei picchi (di cui alcuni sono più piccoli del normale, mentre molti presentano un'ampia escursione);
- la comparsa di *picchi supplementari* 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);
- esiste comunque un notevole *coordinamento* di tutta la rete, tale per cui le discontinuità di un nodo si comunicano rapidamente agli altri nodi. Una fine analisi dell'andamento temporale mostra che la prima grossa discontinuità compare come picco positivo nel

tracciato A attorno al tempo 620 e poi si ripercuote immediatamente agli altri nodi: si nota come **B** subisca un immediato aumento, proporzionale all'aumento di **A**, mentre **C** mostra simultaneamente un simmetrico picco negativo, proprio come dettato dalle regole del sistema, descritte in figura 20.

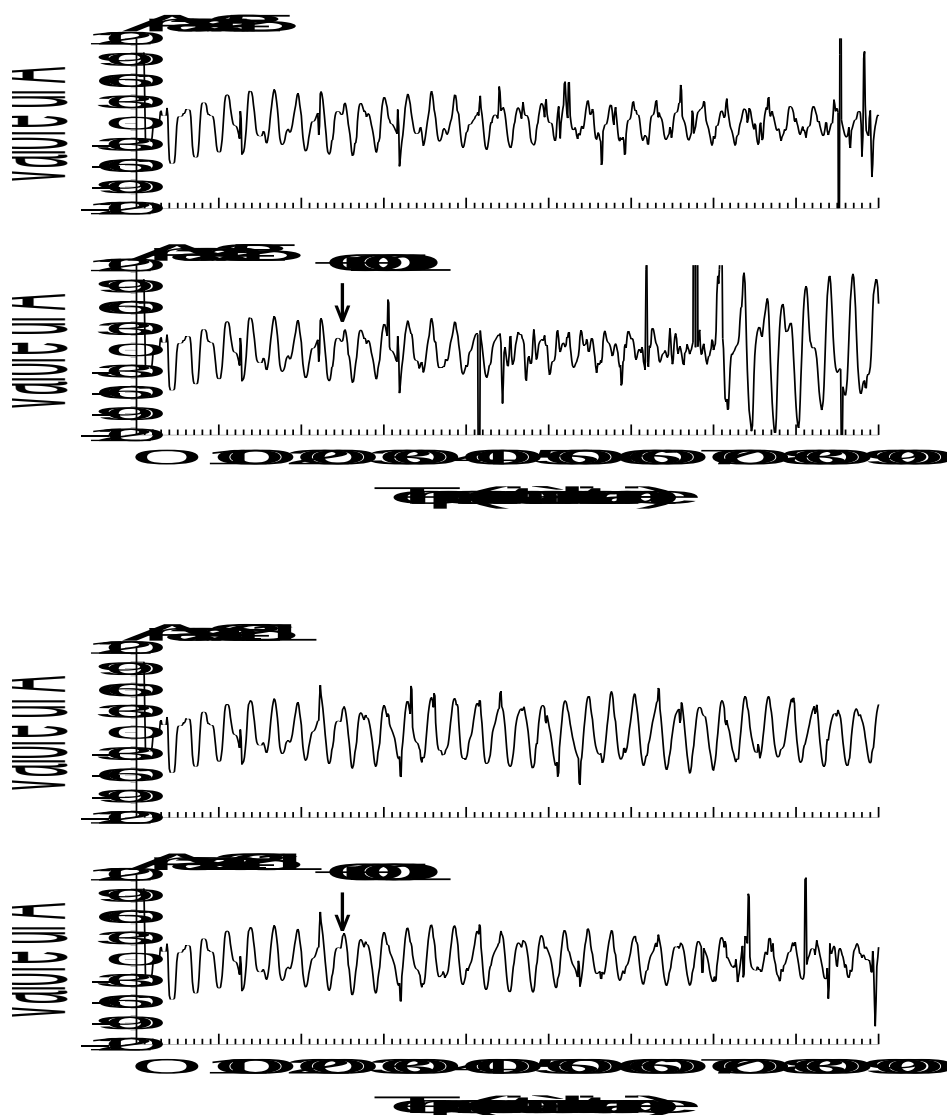
Figura 21. Tracciati dei valori delle cinque variabili della rete descritta in figura 20. $k=0.53$, $A_{\max}=20$.



Inutile dire che questo comportamento è caratteristico di un sistema in cui coesistono la tendenza all'autorganizzazione e un fattore di non-linearità, che genera il caos deterministico. Un fenomeno simile a quello che in precedenza si era prodotto in un sistema a feed-back come quello di Verhulst (figure 7 e 8), ora si ritrova, con caratteristiche di maggiore complessità, nella rete di cinque nodi. Val la pena ribadire che le irregolarità disegnate dai grafici di figura 21 non rappresentano un “disturbo” o un fenomeno dipendente dal caso, ma piuttosto sono indice della presenza del *caos deterministico*. Ripetendo la prova con gli stessi parametri, si ottengono esattamente gli stessi tracciati, fin nei minimi

particolari. Che si tratti sicuramente di un tipico andamento caotico si evidenzia anche da due peculiari caratteristiche, documentate dai tracciati della figura successiva (figura 22).

Figura 22. Tracciati del valore del nodo A della rete descritta in figura 20 ed effetto di una minima variazione del valore dello stesso nodo. $k=0.53$, $A_{\max}=25$ o $=26.1$, come indicato su ciascun tracciato.



Qui si riportano i tracciati, riferiti solo al nodo **A**, utilizzando due diverse $A_{\max}$ ed introducendo una minima perturbazione. Si vede chiaramente che una perturbazione di 0.001 unità, corrispondente quindi a 1/1000 del valore di **A** in un certo istante (ad esempio in questo caso si è modificato il valore di **A** da 12.468 a 12.469), introduce un cambiamento che a lungo termine causa differenze macroscopiche nel comportamento di tutta la rete. Gli altri nodi qui non sono rappresentati per semplicità, ma subiscono cambiamenti analoghi e immediatamente successivi a quelli di **A**. Quindi, anche una rete così fatta subisce l'“effetto

farfalla”.

Inoltre, la figura 22 documenta il fatto che usando determinati valori di $A_{\max}$ (in questo esempio, 26.1) si assiste ad un andamento abbastanza ordinato e regolare. Tali “punti di equilibrio” sono però piuttosto rari e si manifestano solo con precisi valori di $A_{\max}$. Ad esempio, nella nostra simulazione si osserva andamento periodico (poco caos) con $A_{\max} = 26.1$, ma non con $A_{\max} = 25, 26$ e 26.2 . Anche questo comportamento è reminiscente di quanto già osservato a proposito del feed-back ad una singola variabile e del diagramma di biforcazione. Nel comportamento caotico sono presenti “isole di ordine”. Anche in questo caso, però, la situazione della rete non si può definire uno stato di equilibrio, quanto, piuttosto, un tipico stato “metastabile”, in cui piccole perturbazioni possono portare a drastiche modifiche di comportamento (vedi il tracciato in basso nella figura 22, dove si è introdotta, al tempo 250, una minima perturbazione).

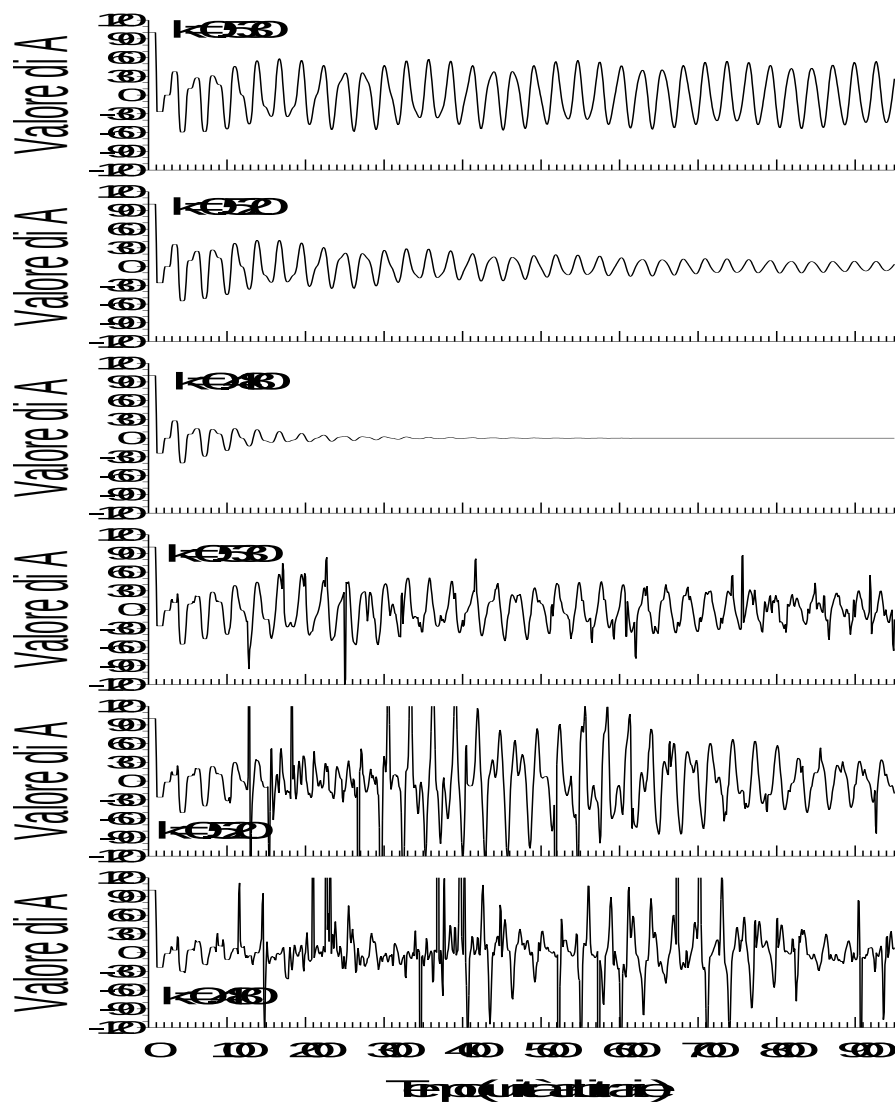
Un vantaggio della non-linearità

Infine, si può approfittare di questo modello per illustrare un altro importante concetto che si riferisce alle proprietà dei sistemi caotici. Nella figura 23 si riportano simulazioni eseguite con diversi valori del parametro k che, come si è detto, regola l'intensità della risposta di ciascun nodo alla sollecitazione da parte di quelli che lo controllano. Si è anche detto che una rete come quella qui descritta ha un valore di k abbastanza ristretto entro cui le oscillazioni si mantengono di ampiezza pressoché costante nel tempo. Infatti, come si vede dai primi tre tracciati in alto della figura 23, se si riduce il valore di k da 0.53 a 0.52 o a 0.50 si assiste ad un andamento tale per cui le oscillazioni progressivamente si smorzano fino a scomparire. Ciò si verifica perché ad ogni ciclo successivo ogni singolo nodo, ricevendo meno “stimoli” dagli altri, ridurrà le proprie escursioni, sia in positivo sia in negativo.

Tuttavia, i tre grafici in basso nella figura 23 dimostrano che questo problema di instabilità non si presenta se nella rete è inserito il fattore di controllo ($A_{\max} / A_{\min}$), che produce l'andamento caotico. A questo punto, nonostante si riduca il fattore k , la rete continua a “funzionare”. Prove successive (non illustrate) hanno mostrato che anche in presenza del caos la funzione si estingue se il valore di k è molto più basso (ad esempio, con $k=0.4$), ma in ogni caso le prove dimostrano che l'andamento della rete caotica è molto più duraturo nel tempo, anche in presenza di una significativa riduzione del parametro di controllo.

Volendo speculare sul significato biologico di quest'ultima proprietà della rete dinamica non-lineare, si potrebbe con molte ragioni sostenere che un simile sistema ha un grande vantaggio su quello perfettamente regolare. Infatti, mentre quello regolare, non caotico, ha bisogno di un valore molto preciso di velocità per funzionare per un certo tempo (quindi, in parole più biologiche, per “sopravvivere”), il sistema dotato di caoticità si accontenta di un intervallo ampio di possibilità e di velocità. Si tratta di un *vantaggio evolutivo* del caos deterministico, se visto in relazione alla nascita e sviluppo della vita sulla terra; si tratta di un *vantaggio fisiologico* di un sistema dinamico se visto in relazione al mantenimento dell'omeodinamica biologica al variare continuo dei parametri di controllo e delle velocità delle reazioni. In conclusione, si potrebbe sostenere che un sistema dinamico come quello qui descritto *deve* essere caotico (il che non significa disordinato) per avere più probabilità di funzionare a lungo in una situazione dove i parametri di controllo sono instabili.

Figura 23. Tracciati del valore del nodo A della rete descritta in figura 18 (tre superiori) ed in figura 20 (tre inferiori), al variare del parametro k . Il valore di k è indicato in ciascun tracciato. $A_{\max}$ (usata nei tre tracciati inferiori)=40.



4.

FENOMENI BIOLOGICI LEGATI AL CAMPO ELETTROMAGNETICO

Nell'ambito della medicina biodinamica i fenomeni di tipo elettromagnetico hanno grande importanza. Infatti nella realtà fisica e quindi anche in quella biologica, se da una parte si ha la materia, misurabile e tangibile (atomi, molecole, organi, farmaci, e così via), dall'altra si ha l'aspetto dualistico della stessa, ovvero il suo spettro oscillatorio 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).

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 elettromagnetici di varia frequenza che percorrono l'essere vivente e rappresentano una fondamentale rete di informazioni controllanti il metabolismo cellulare e organico (omeostasi elettromagnetica). Di conseguenza, la possibilità di registrare queste informazioni e di utilizzare questa via per influenzare in modo mirato quelli che appaiono dei disordini globali o settoriali è una prospettiva di primaria importanza per la medicina biodinamica.

In questo capitolo si affronteranno le basi fisiche e biologiche dell'effetto dei campi elettromagnetici sulle strutture dell'essere vivente, nonché le principali ipotesi sulla biofisica dell'acqua, che hanno rilevanza per l'interpretazione di fenomeni legati alla comunicazione biologica. Nell'ultima parte del testo si illustreranno le principali metodiche diagnostiche elettrodinamiche e quindi si farà cenno alle prospettive terapeutiche che sfruttano questa via per la regolazione dell'omeodinamica perturbata.

Lo studio degli effetti di campi elettromagnetici sull'organismo sta assumendo negli ultimi anni sempre maggiore importanza e dignità scientifica, mentre nel contempo sta diminuendo quell'alone di mistero che ha favorito lo sfruttamento di tali fenomeni da parte di ciarlatani. Le principali ragioni di un rinnovato interesse per le interazioni tra campi elettromagnetici e sistemi viventi sono riconducibili a tre ordini di fattori:

- a) si sono andate accumulando prove dell'efficacia di campi magnetici pulsati di bassissima frequenza (*extreme-low-frequency*, ELF) nella terapia, soprattutto in campo ortopedico;
- b) dal punto di vista della salute pubblica, vi è un'aumentata consapevolezza dei rischi connessi allo sviluppo tecnologico e quindi anche all'esposizione a campi

elettromagnetici generati per esempio da linee elettriche ad alto voltaggio, video terminali, apparecchiature diagnostiche, elettrodomestici, ecc.;

- c) l'argomento viene sempre più affrontato sul piano sperimentale con studi su modelli cellulari e molecolari, così che cominciano ad emergere alcune possibili spiegazioni degli effetti biologici di campi magnetici di bassa energia.

Questi argomenti sono qui di seguito brevemente illustrati, come contributo ad una migliore comprensione dell'emergente paradigma biofisico in medicina e quindi della possibile relazione tra fenomeni elettromagnetici e diagnostica elettrodinamica.

Da questo punto di vista, le interazioni elettromagnetiche sono tipicamente a lungo raggio e quindi sono forme di "connessione informazionale" che, una volta registrate a livello cutaneo e decodificate, forniscono informazioni sulle dinamiche globali di organi e dell'intero organismo. Vanno quindi guardate con attenzione quelle nuove strumentazioni di diagnostica funzionale biodinamica, di cui si parlerà nell'ultima parte di questo testo, che paiono offrire la possibilità di cogliere informazioni sulla dinamica dell'organismo nel suo insieme e nella sua relazione col mondo esterno (dopo contatto dell'organismo con sostanze-test).

Anche in questo caso è opportuno sottolineare che la trattazione non ha la pretesa della sistematicità, bensì costituisce un tentativo di mettere a confronto, in una prospettiva sintetica, molte diverse problematiche altrimenti ritenute dominio di settori specializzati oppure, dall'altra parte, di pratiche mediche considerate "alternative" in quanto basate su fenomeni poco chiari sul piano scientifico.

Allo scopo di rendere più facilmente comprensibili i concetti fondamentali usati in bioelettromagnetismo e le evidenze sperimentali in seguito riportate, è opportuno far breve riferimento alla terminologia ed alle unità di misura utilizzate.

Il campo elettromagnetico

Lo spazio occupato dalla materia vivente è ricco di campi elettromagnetici, dovuti alla sovrapposizione di campi elettrici e magnetici. Il campo elettrico ed il campo magnetico sono in stretta relazione, secondo la legge di induzione di Faraday. Quando un campo magnetico pulsato è applicato a un materiale elettroconduttivo (qual è anche la materia vivente), è indotto un campo elettrico perpendicolare alla direzione (vettore) del campo magnetico. Tale campo elettrico dipende ovviamente dalla superficie dell'area interessata ed è di intensità proporzionale alla frequenza del campo magnetico ed alla sua intensità.

Un campo elettromagnetico è caratterizzato da una frequenza e da una intensità. La frequenza del campo elettromagnetico è il numero di cicli per secondo dell'onda elettromagnetica o il numero di pulsazioni del campo stesso per secondo e si misura in Hertz (Hz). La lunghezza d'onda (λ) è la distanza tra due massimi dell'onda e si misura in metri (o suoi multipli o sottomultipli). Ovviamente, quanto più alta è la frequenza, tanto più bassa è la lunghezza d'onda.

L'intensità del campo elettrico è data dal potenziale elettrico lungo un dato spazio e si esprime in volt/metro (V/m) o millivolt/centimetro (mV/cm). Quando un sistema biologico è esposto a un campo elettrico, le cariche mobili si spostano nella direzione indotta dal campo stesso, formando quindi una corrente, che si misura in amperes (A) o suoi sottomultipli. In riferimento a una certa area del tessuto o dell'organo percorso dalle cariche elettriche, si ha

una certa densità (J) della corrente stessa, che si misura in amperes/metro quadro (A/m^2) o in $\mu A/cm^2$.

L'intensità del campo magnetico si misura in gauss (G) o, più modernamente, in tesla (T) e suoi sottomultipli ($1T = 10^4$ G). Per avere due termini di paragone, l'intensità del campo magnetico terrestre è dell'ordine di 0.02 - 0.07 mT (0.2 - 0.7 G), mentre quella utilizzata nella diagnostica tramite risonanza magnetica è dell'ordine di 0.1 - 10 mT (1 - 100 G) [Walleczek, 1992].

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 in un *range* molto ampio 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 naturali di campi elettromagnetici deboli: le fonti esterne all'organismo sono, ad esempio, il campo magnetico terrestre (che è sfruttato da alcuni uccelli, pesci e delfini per orientarsi), le radiazioni provenienti da stelle che emettono radiofrequenze, lo stesso sole (soprattutto in certe fasi della sua attività) [Konig, 1989], le onde irradiate da sistemi di telecomunicazioni, radar e linee elettriche. Le fonti interne all'organismo stesso sono molteplici e vanno dall'attività elettrica di nervi e muscoli, ai campi elettrici generati da alcuni pesci ed altri organismi marini (usati a scopo di riconoscimento nell'oscurità e di difesa), alla produzione di radiazione luminosa da parte di cellule quali quelle leucocitarie (chemiluminescenza) e di molti sistemi biologici durante attività metaboliche e proliferative [Cheson *et al.*, 1976; Slawinski *et al.*, 1992; van Wijk and van Aken, 1992; Mei, 1994].

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. In realtà, uno dei primi impieghi clinici dei campi magnetici deboli è stato proprio la induzione della riparazione dell'osso [Bassett *et al.*, 1974; Chiabrera *et al.*, 1984].

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 (α -eliche, microtubuli, lo stesso DNA) [Jacobson, 1992; Jacobson 1996]. 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 [Adey, 1988].

Sensibilità degli esseri viventi ai campi elettromagnetici

Gli organismi animali hanno sviluppato sensibilità notevolissime per le onde

elettromagnetiche [Goodman *et al.*, 1995]. 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 [Pool, 1990]. 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 [Chiabrera *et al.*, 1984] ed il trattamento del dolore [Paccagnella *et al.*, 1985].

Gli esperimenti di C.W. Smith e Monro [Smith *et al.*, 1985; Monro, 1987; Smith, 1988; Smith, 1989; Smith, 1994a] permettono di illustrare il concetto di "sensibilità" a minime perturbazioni del campo elettromagnetico. Gli autori hanno riportato una serie di esperienze fatte in collaborazione con allergologi del Lister Hospital di Londra, nelle quali si riusciva ad indurre manifestazioni allergiche in pazienti affetti da ipersensibilità immediata verso molte sostanze, semplicemente avvicinando loro sorgenti di radiazioni elettromagnetiche. Le manifestazioni allergiche potevano comparire rapidamente a particolari bande di frequenze che variavano, a seconda dei pazienti, da pochi mHz a molti MHz. Non era tanto importante l'intensità d'uscita dell'oscillatore (pochi V/m), quanto la frequenza e la sua coerenza.

È curioso il fatto che gli autori non solo hanno dimostrato di poter scatenare attacchi allergici con onde elettromagnetiche, ma anche che i pazienti sensibili a questo tipo di stimolazione producono essi stessi segnali elettromagnetici durante gli attacchi di allergia, anche se provocati chimicamente. Simili emissioni potevano essere documentate mediante l'interferenza con la registrazione di nastri magnetici e persino, in alcuni casi, con effetti di disturbo sul funzionamento di apparati elettronici quali i computer. Si tratta, secondo Smith [Smith, 1988], di fenomeni elettrofisiologici molto simili a quelli ben noti in molte specie di pesci.

È stato dimostrato che alcune specie di pesci sono capaci di sentire e di rispondere a campi elettrici di intensità di 0.000001 V/m [Bullock, 1977], che corrispondono alle più marcate sensibilità trovate nei soggetti allergici. Sempre secondo Smith, simili sensibilità potrebbero servire ai pesci per localizzare il cibo a grandi distanze: infatti è stato visto che cellule viventi, quali ad esempio lieviti, emettono onde elettromagnetiche nelle radiofrequenze a livelli di circa 0.1 V/m [Smith, 1988; Pollock and Pohl, 1988].

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.

Le sensibilità osservate in tali processi biologici di modulazione elettromagnetica sono dell'ordine di 10^{-7} V/cm nello spettro E.L.F. (*extreme-low frequency*); si può notare, per raffronto, che i fenomeni elettrici responsabili dell'elettroencefalogramma creano gradienti di 10^{-1} - 10^{-2} V/cm [Adey, 1988]. Inoltre, molte di queste interazioni sono dipendenti dalla frequenza più che dalla intensità del campo, vale a dire esse compaiono solo in determinate "finestre" di frequenza, fatto che suggerisce l'esistenza di sistemi di regolazione altamente

sensibili [Weaver and Astumian, 1990; Yost and Liburdy, 1992; Adey, 1993]. Simili sensibilità sono state evidenziate in un ampio spettro di tessuti e cellule, indicando che si tratta di una proprietà biologica generale caratteristica delle cellule.

Attraverso il doppio strato lipidico delle membrane biologiche, spesso circa 40 Å, si stabilisce un gradiente elettrico di qualche decina o centinaia di mV, che significa qualcosa come 10^5 volts/cm. Questo gradiente dovrebbe teoricamente costituire una efficace barriera elettrica nei confronti di minime perturbazioni quali quelle date da campi elettromagnetici di bassa frequenza presenti nell'ambiente extracellulare. In altre parole, l'attività elettrica naturale della membrana costituirebbe una specie di "rumore di fondo" che impedirebbe la possibilità di sentire minime variazioni di potenziale.

A ciò si aggiunge l'agitazione termica dovuta alla temperatura corporea, che dovrebbe disturbare notevolmente i segnali deboli ("thermal noise"). Sorge quindi il legittimo dubbio se segnali elettromagnetici ultra-fini come quelli sopra descritti possano avere qualche significato nella comunicazione biologica. Se c'è da aspettarsi un effetto di un campo elettromagnetico endogeno o applicato dall'esterno, bisogna che questo campo causi cambiamenti significativamente superiori a quelli che comunque avvengono casualmente nei sistemi biologici anche allo stato di riposo (per esempio, continuo aprirsi e chiudersi di canali ionici, oscillazioni del potenziale di membrana e di molte attività metaboliche, ecc., tutti processi che sono comunque attivi ad una certa temperatura). Tuttavia, è stato dimostrato che campi elettromagnetici di diversi ordini di grandezza più deboli del gradiente di potenziale trans-membrana possono regolare i processi di attivazione cellulare [Goodman *et al.*, 1995].

Un importante contributo a questo problema si può trovare su un lavoro pubblicato su *Science* [Weaver and Astumian, 1990]. Gli autori propongono modelli fisici secondo i quali le cellule sono considerate come dei rivelatori di campi elettrici periodici molto deboli, modelli in cui vengono stabilite le relazioni tra la grandezza della cellula ed i cambiamenti del potenziale di membrana, dovuti sia alle fluttuazioni indotte dalla temperatura che all'applicazione di campi elettromagnetici. Nella versione più semplice del modello il calcolo fa stimare attorno a 10^{-3} volts/cm l'intensità del minimo campo a cui le macromolecole di membrana potrebbero essere sensibili. Tuttavia, se tra i parametri del modello vengono considerate le "finestre" di frequenze, ovvero la possibilità che certe risposte avvengano solo in una ristretta banda di frequenze, allora l'intensità teoricamente necessaria e sufficiente risulta vari ordini di grandezza più bassa (10^{-6} volts/cm), approssimandosi quindi ai dati derivanti da vari esperimenti su cellule ed animali.

Tutto ciò suggerisce che si instaurino processi altamente cooperativi, caratterizzati dal fatto che minime variazioni ripetute cooperino a causare grandi movimenti. È un effetto analogo a quello che si verifica quando un ponte si mette a oscillare allorché vi passi sopra un gruppo di persone al passo di marcia, oppure quando un vetro si spezza per effetto di una risonanza sonora.

Fenomeni elettromagnetici cellulari

La maggior parte delle molecole proteiche sono capaci di passare reversibilmente tra diversi stati conformazionali, a causa di svariate possibilità di combinazione dei legami idrogeno, dei ponti disolfuro e delle forze idrofobiche. Tali passaggi avvengono mediante cambiamenti

non-lineari, a salti, per superare le barriere energetiche tra uno stato e l'altro. Le proteine sono quindi strutture dinamiche, vibranti e vanno incontro a continui movimenti oscillatori delle loro componenti, oscillazioni che avvengono in scale temporali da femtosecondi (10^{-15} s) a molti minuti. Le vibrazioni più significative nei sistemi biologici sono dell'ordine dei nanosecondi [Hameroff, 1988]. È molto importante sottolineare il fatto che in biologia molte proteine (ed anche altre specie chimiche come i lipidi) si trovano assemblate a gruppi multimerici o polimerici. In tali strutture si verificano molto facilmente interazioni cooperative, o collettive, cosicché le vibrazioni possono propagarsi in modi "coerenti" e, in quanto tali, assumere significato biologico-informazionale [Frohlich, 1988; Del Giudice *et al.*, 1988a; Bistolfi, 1989; Hameroff, 1997].

La crescita dei processi nervosi è guidata da deboli correnti elettriche [Alberts *et al.*, 1989]. Infatti quando un processo nervoso si allunga in coltura, o anche nel tessuto connettivo, al suo apice si forma una struttura chiamata cono di crescita, che appare come un centro di espansione di molti lunghi filamenti (filopodi) che appaiono come digitazioni in continuo lento movimento, effettuando movimenti ameboidi: alcuni si retraggono, altri si allungano, come esplorando il terreno. Il movimento assomiglia a quello di un neutrofilo attratto da un fenomeno di chemiotassi. All'interno dei filopodi si trovano moltissimi filamenti di actina. Allo spostamento vettoriale netto del cono di crescita in una direzione segue l'allungamento della fibra nervosa (si calcola ad una velocità di circa 1 mm al giorno). La direzione del movimento dipende da vari fattori locali, come ad esempio l'orientamento di fibre della matrice connettivale, lungo le quali avviene preferenzialmente la crescita, ed anche l'esistenza di specifici sistemi di riconoscimento di membrana tra cellule adiacenti. Le cellule però sono anche influenzate potentemente da campi elettromagnetici: i coni di crescita di neuroni in coltura si orientano e si dirigono verso un elettrodo negativo, in presenza di campi di bassa intensità (70 mV/cm)

Le cellule hanno capacità di recepire ed integrare segnali luminosi, percependo di essi sia la frequenza che la direzione. Ciò è stato dimostrato mediante speciali apparecchiature microscopiche a contrasto di fase con luce infrarossa [Albrecht-Buehler, 1991]. Fibroblasti 3T3 in coltura estendono gli pseudopodi preferenzialmente verso sorgenti di luce, le più efficaci essendo quelle nel *range* 800-900 nm intermittenti con 30-60 impulsi al minuto. Secondo l'autore di tali sperimentazioni, il recettore cellulare delle radiazioni sarebbe il centrosoma.

Vi sono evidenze che anche l'attività proliferativa cellulare sia influenzata da campi elettromagnetici, anche di intensità molto debole (0.2 - 20 mT, 0.02 - 1.0 mV/cm) [Luben *et al.*, 1982; Conti *et al.*, 1983; Bistolfi *et al.*, 1985; Goodman and Shirley, 1990; Cadossi *et al.*, 1992; Walleczek, 1992].

È importante notare che dai dati della letteratura finora disponibili non è possibile trarre delle conclusioni definitive sull'effetto positivo o negativo, stimolatore o inibitore, di campi elettromagnetici deboli su sistemi cellulari o molecolari e soprattutto sulle dosi e modalità di applicazione [Walleczek, 1992]. Infatti, i segnali elettromagnetici bioattivi utilizzati variano molto per quanto riguarda l'intensità, la frequenza, la durata, la forma dell'onda (sinusoidale, quadrata, a dente di sega, ecc.). Inoltre, l'effetto può dipendere anche dallo stato biologico delle cellule esposte [Cossarizza *et al.*, 1989; Walleczek and Liburdy, 1990], indicando che vi sono coinvolti meccanismi di interazione molto complessi fra diversi fattori.

Secondo Tsong e collaboratori [Tsong, 1989; Liu *et al.*, 1990] le comunicazioni intercellulari convenzionalmente conosciute, come l'interazione ligando-recettore, sono processi lenti ed a breve distanza, ma le cellule hanno bisogno anche di comunicazioni

rapide ed a lunga distanza, per cui viene proposto che le varie reazioni biochimiche, comunque necessarie, siano regolate da forze di natura fisica. Dato che deboli campi elettromagnetici oscillanti sono in grado di stimolare o sopprimere molte funzioni cellulari e che da un punto di vista termodinamico ciò è possibile solo se esistono dei meccanismi di amplificazione del segnale, viene proposto che la membrana cellulare sia un sito di amplificazione.

Ruolo della membrana

La base biologica dell'effetto del campo magnetico sulle cellule è molto complessa e non può essere analizzata esaustivamente in questa sede. La cellula costituisce un tipico sistema elettrochimico, con una differenza di potenziale trans-membrana (esterno negativo rispetto all'interno) e numerosissime proteine dotate di cariche elettriche di vario segno.

Secondo il modello del mosaico fluido della membrana (modello ancora valido, almeno nelle generalità) in una ideale cellula a riposo, le proteine sono distribuite uniformemente sulla membrana, ma, in presenza di un campo elettrico che l'attraversa, subiscono un'attrazione o repulsione elettroforetica, tendendo a spostarsi verso i poli che la cellula presenta verso il campo elettrico. Una corrente di elettroni o di ioni che investe una cellula vi scorre attorno, provocando un movimento di proteine (elettricamente cariche) in senso contrario. Tali movimenti sono detti anche dielettroforetici [Pohl, 1978; Pething, 1994].

Il riarrangiamento delle posizioni delle proteine sulla superficie della membrana non è privo di conseguenze, in quanto favorisce i contatti tra proteine vicine e rallenta quelli tra proteine lontane [Chiabrera *et al.*, 1984]. Poiché il funzionamento di recettori e sistemi di trasduzione di membrana dipende da aggregazioni o almeno contatti di proteine, le conseguenze del campo elettrico sull'attivazione cellulare sono facilmente immaginabili. Il fenomeno dell'aggregazione si verifica normalmente in caso di segnale chimico, perché la molecola segnale può fare un ponte tra due o più recettori, che sono mobili nel piano della membrana.

Gli esperimenti eseguiti dal gruppo di Tsong indicano che un debole campo elettrico (20 V/cm), a 3.5 °C, è in grado di attivare la funzione di un importante sistema della membrana coinvolto nel pompaggio degli ioni, la ATPasi Na^+/K^+ dipendente. Tuttavia, l'attivazione avviene solo se sono usate specifiche frequenze, corrispondenti a 1 kHz per il pompaggio del K^+ e 1 MHz per il pompaggio del Na^+ . Questi risultati hanno permesso di formulare il concetto di "accoppiamento elettroconformazionale". Questo modello postula che una proteina enzimatica vada incontro a cambiamenti conformazionali per un'interazione coulombiana con un campo elettrico (oppure con ogni altro campo di forze oscillante con cui la proteina può interagire). Quando la frequenza del campo elettrico corrisponde alla caratteristica cinetica della reazione di trasformazione conformazionale, viene indotta una oscillazione fenomenologica tra conformazioni differenti dell'enzima. Alla forza di campo ottimale, le conformazioni così raggiunte sono funzionali e le oscillazioni sono utilizzate per compiere l'attività richiesta, come ad esempio il pompaggio di Na^+ e K^+ .

Meccanismi molecolari

Molti enzimi e molti recettori paiono sensibili a stimolazioni di tipo fisico, oltre che chimico [Adey, 1988; Popp *et al.*, 1989; Tsong and Gross, 1994]. La membrana cellulare, grazie alle sue proprietà bioelettriche, è il sito dove più probabilmente si possono esercitare influenze di

tale tipo [Kell, 1988; Smith, 1994a], anche se possibili candidati sono anche le grandi macromolecole organizzate in unità ripetitive, come gli acidi nucleici [Popp, 1985], o le proteine del citoscheletro, in particolare i microtubuli [Hameroff, 1988].

Sul piano molecolare, si sa che molti elementi con funzioni recettoriali, strutturali ed enzimatiche sono sensibili alle variazioni di campi elettromagnetici deboli: fotorecettori [Alberts *et al.*, 1989], clorofilla [Alberts *et al.*, 1989], recettori a 7 domini trans-membrana [Bistolfi, 1989], G-proteine [Adey, 1988], protein chinasi cAMP-dipendente [Byus *et al.*, 1984], proteina chinasi C [Adey, 1988], acetilcolinesterasi [Dutta *et al.*, 1992], recettori (aggregazione) [Chiabrera, 1984], cromosomi [Kremer *et al.*, 1988], biopolimeri proteici e lipidici [Hasted, 1988], Na^+/K^+ ATPasi [Liu *et al.*, 1990], lisozima [Shaya and Smith, 1977].

Il trasferimento di segnali sia chimici che elettromagnetici dalla superficie esterna della cellula attraverso la membrana consiste nella trasmissione di variazioni conformazionali e moti oscillatori delle proteine che hanno dei “domini” (segmenti della molecola) trans-membranari. È stato sostenuto che in questo processo di trasmissione giocano un ruolo chiave le porzioni di proteine che hanno strutture fibrose ad elica o a foglietto pieghettato [Bistolfi, 1989]. Tali strutture sono caratterizzate da notevole ordine e disposizione in sequenze ripetitive, nonché dall’esistenza di legami idrogeno tra i residui amminici di aminoacidi adiacenti e disposti longitudinalmente lungo la fibra. Queste strutture proteiche sono caratteristiche in quanto possono risuonare secondo modi di vibrazione non lineari, per l’interazione con campi elettromagnetici.

Il prototipo di questo tipo di recettori è la batteriorodopsina, il recettore della luce nella retina, che consiste di ben 7 α -eliche ordinatamente disposte in senso trasversale al piano della membrana su cui è disposta. In questo tipo di recettore-trasduttore, l’eccitazione derivante dall’assorbimento del fotone è accoppiata al pompaggio di un protone ed allo stabilirsi di un potenziale trans-membrana.

Bisogna però notare che questa struttura a 7 α -eliche che attraversano la membrana la si trova anche in un’ampia famiglia di glicoproteine che sono coinvolte nei sistemi di trasmissione cellulari accoppiati alle G-proteine: i recettori β -adrenergici, i recettori muscarinici per l’acetilcolina, vari recettori per neuropeptidi, i recettori per peptidi chemiotattici nei globuli bianchi e persino dei sistemi di mutuo riconoscimento delle cellule di lievito coinvolti nella fusione replicativa [Alberts *et al.*, 1989]. È quindi probabile che questi caratteristici motivi strutturali rendano suscettibili di modulazione elettromagnetica i sistemi di trasmissione in cui sono presenti.

Studi eseguiti sulla modulazione elettromagnetica della produzione di collagene da parte di osteoblasti sono in accordo con questa veduta, che implica l’accoppiamento tra recettori a 7 α -eliche e G-proteine. Infatti è stato dimostrato che negli osteoblasti l’ormone paratiroideo si lega a recettori esterni ed attiva l’enzima adenilato ciclasi tramite l’intermediazione di una G-proteina. Un campo elettromagnetico di frequenza 72 Hz e gradiente elettrico di 1-3 mV/cm inibiva per il 90% l’attivazione dell’adenilato ciclasi, senza interferire né col legame del recettore, né con l’enzima stesso. Di conseguenza, l’effetto inibitorio è stato attribuito al blocco della G-proteina [Adey, 1988].

L’AMP ciclico (cAMP) è un importante elemento del controllo della funzione di molti enzimi, soprattutto in quanto un suo aumento intracellulare costituisce un messaggio attivante per le protein-chinasi (enzimi che fosforilano le proteine). In precise condizioni sperimentali di frequenza e durata di esposizione, la protein chinasi cAMP dipendente di linfociti umani è stata inibita da onde elettromagnetiche (campo di 450 MHz modulato in ampiezza a 16 Hz). Anche la protein chinasi di tipo C, il cui coinvolgimento in importanti

processi cellulari ed anche nella cancerogenesi è fuori discussione, è modulabile da onde elettromagnetiche [dati di Byus, cit. in Adey, 1988].

L'organizzazione del DNA nei cromosomi risente di influenze di natura elettromagnetica, come dimostrato in un'ampia serie di lavori dal gruppo di Kremer [Kremer *et al.*, 1988]. Gli autori hanno usato il modello fornito dai cromosomi giganti degli insetti (per la precisione, larve di *Acricotopus lucidus*), che sono facilmente visibili e studiabili al microscopio. È noto che quando l'informazione deve essere trascritta dal DNA al RNA, i cromosomi (bastoncini compatti contenenti migliaia di geni impacchettati e stabilizzati da proteine istoniche) devono parzialmente de-condensarsi, mostrando, nel segmento interessato, degli zaffi ("puffs", nella terminologia inglese) di materiale genetico che fuoriesce dal bastoncello. Questo fenomeno è fortemente e significativamente inibito, nel senso che gli zaffi sono molto più piccoli, dall'irradiazione del cromosoma con frequenze attorno a 40 GHz e 80 GHz e di potenza di appena 6 mW/cm². La natura non-termica del fenomeno fu dimostrata da molti esperimenti di controllo [Kremer *et al.*, 1988].

Omeostasi elettromagnetica

Tutti gli organismi viventi irradiano un campo elettromagnetico di intensità molto bassa (EEMF), nel range di frequenze tra 1Hz a circa 10¹⁵ Hz. Come si è sopra illustrato, tale campo elettromagnetico è il prodotto di processi biologici:

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

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 F.A. Popp [Popp *et al.*, 1992] e M.W. 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.

I processi di adattamento e di trasferimento di informazioni tra l'organismo e l'ambiente

ed all'interno dello stesso organismo sono legati ai campi elettromagnetici; basti pensare all'importanza dell'esposizione alla luce solare ed al campo magnetico terrestre, nonché alle onde di Schumann³⁹, che i tecnici della NASA hanno dovuto riprodurre all'interno delle navicelle spaziali per rendere più gradevole l'ambiente agli astronauti.

È stato sostenuto [Kroy, 1989] che nella filogenesi e nell'ontogenesi degli esseri viventi esiste un ordine cibernetico più ancestrale di quello basato sul sistema nervoso o sul sistema umorale (sangue, ormoni). Tale sistema ancestrale sarebbe di natura elettromagnetica, perché la radiazione elettromagnetica è una fondamentale forma di informazione presente in natura. I segnali elettromagnetici hanno costituito (e costituiscono) sia il linguaggio di comunicazione tra atomi e molecole, sia il mezzo con cui gli organismi primordiali ricevevano una serie di informazioni dall'ambiente (luce solare, altre onde cosmiche). È quindi fuor di dubbio che gli organismi viventi abbiano imparato ad usare l'elettromagnetismo come segnale di informazione, e quindi di comunicazione fra cellule e tessuti. Secondo i lavori del gruppo di Popp [Popp, 1985; Popp *et al.*, 1989], molti sistemi biologici sono capaci di produrre, ricevere ed anche "immagazzinare" onde elettromagnetiche come la luce.

L'omeostasi elettromagnetica, come quella chimica, è 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.

Quando si considera l'organismo ad un livello abbastanza generale delle sue gerarchie dinamiche e funzionali, è più facile effettuare una regolazione che sia coerente con tutto lo sforzo di autoregolazione dell'organismo, una regolazione che segua le vie di comunicazione fisiologiche. Le alterazioni dei parametri biofisici, soprattutto elettrofisici, si comunicano rapidamente a larghe distanze nei liquidi biologici e lungo vie di superconduttività che forse corrispondono approssimativamente alle vie dei meridiani dell'agopuntura cinese [Gerber, 1988; Kroy, 1989]. 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.

Ogni livello della gerarchia organizzativa dell'organismo possiede un caratteristico spettro di oscillazioni elettromagnetiche endogene originanti dai vari processi descritti. Interazioni di risonanza intra-livello ed inter-livello devono avvenire per mantenere il funzionamento armonico, fornendo una correlazione tra i vari processi. La risonanza è una proprietà dei sistemi capaci di oscillare ad una determinata frequenza quando posti in relazione (ottica, acustica, meccanica) con altri sistemi aventi frequenze simili di

³⁹ *Onde di Schumann*: onde elettromagnetiche della frequenza di 7.8 Hz, che si generano per un processo di risonanza tra la superficie della Terra e gli strati della ionosfera.

oscillazione. Le frequenze risonanti stabiliscono un certo tipo di interazione tra oggetti che hanno lo stesso periodo (o multipli di esso - armoniche) cosicché il moto di un oggetto influenzerà quello dell'altro senza una connessione diretta.

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 autorganizzazione. Il problema è quello di identificare i processi alterati e le loro frequenze distorte.

In conclusione, 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.

NOTE SULLA BIOFISICA DELL'ACQUA

Anche l'acqua, la principale costituente dei liquidi biologici e delle cellule, ha una struttura e un "comportamento" dinamici. L'acqua, nonostante la semplicità della molecola, manifesta un comportamento complesso nelle transizioni di fase ed allo stato liquido. I suoi comportamenti e l'interazione tra essa e le sostanze sciolte sono oggetto di studi di chimica e fisica che occupano interi trattati. Qui ci limitiamo ad alcuni accenni, cercando di illustrare soprattutto quegli aspetti che possono avere una rilevanza nell'interpretazione dei fenomeni medici e terapeutici in cui questo straordinario liquido prende parte.

L'acqua allo stato liquido

Le interpretazioni del comportamento dell'acqua allo stato liquido vengono generalmente formulate in termini di interazioni a corto raggio, come ad esempio i legami idrogeno e le forze di van der Waals, che in qualche modo connettono le molecole d'acqua in una specie di "network". La molecola d'acqua non è lineare, ma l'ossigeno forma con i due idrogeni un angolo di 104.5° . Poiché i legami tra idrogeno e ossigeno sono covalenti polari, con l'idrogeno positivo rispetto all'ossigeno, la molecola ha un momento dipolare risultante. L'attrazione tra la regione negativa correlata all'atomo di ossigeno e la regione positiva correlata all'atomo di idrogeno di un'altra molecola porta all'associazione di varie molecole d'acqua, così che si forma un reticolo irregolare di forme tetraedriche interallacciate.

Ogni molecola d'acqua è capace di formare quattro legami idrogeno con le molecole vicine, in ciascuno dei quali un protone (H^+) è diretto verso la zona elettronegativa dell'atomo di ossigeno. Una molecola si comporta come donatore di protoni verso altre due, mentre diventa accettore di protoni da altre due: i protoni sono quindi condivisi tra due atomi di ossigeno e di conseguenza sono in continuo "movimento", in continua oscillazione tra i due atomi. Questo tipo di interazioni sono descritte come degli "uncini" che uniscono le molecole d'acqua vicine e le vincolano, quando la temperatura è inferiore a cento gradi, in uno stato fisico più condensato (liquido) rispetto al vapore in cui non esistono legami ma solo scontri casuali tra molecole.

Il liquido deve essere definito come un insieme omogeneo ma irregolare di molecole. La struttura del liquido non è cristallina come avviene per un solido e si esclude anche la possibilità che nel liquido possano esistere regioni cristalline, tuttavia alcuni propongono una struttura "quasi-cristallina". Infatti affermare che la disposizione delle molecole sia irregolare non significa che le molecole d'acqua siano in un totale disordine; il disordine è ristretto dalla particolare geometria delle molecole, che tendono a formare legami in forma di tetraedri, o aggregati più grandi e, probabilmente, da altri fenomeni che qui saranno considerati (superradianza).

Nel modello sopra presentato (tetraedri interallacciati in moto caotico) si deve fare l'assunzione che l'energia totale di N molecole dipenda dalla somma delle energie di

interazione tra ciascuna singola coppia di molecole. Si trascura, quindi, un eventuale influsso da parte di molecole vicine sull'energia di interazione, cioè di ciascun legame idrogeno. Date due molecole che interagiscono in un liquido, si deve assumere che l'energia di legame non sia alterata da altre molecole vicine. Tale assunzione non sembra che si possa applicare all'acqua, sulla base di considerazioni sia teoriche che sperimentali. L'esistenza di influenze di altre molecole vicine sul legame di due molecole non è certo priva di conseguenze: si vengono a realizzare interazioni multiple a cascata che possono cambiare notevolmente il comportamento casuale, introducendo fenomeni di *cooperatività* e di *coerenza*.

L'acqua "vicina"

Quando una molecola viene sciolta o immersa nell'acqua, la struttura chimico-fisica di quest'ultima si modifica, a seconda delle proprietà della nuova molecola. All'interfaccia tra macromolecole e solvente si verificano enormi riorganizzazioni della struttura dell'acqua, che assume configurazioni del tutto nuove, anche a distanze considerevoli dalla molecola del soluto. In questo caso sicuramente gli effetti cooperativi sono molto importanti. A questo proposito, vari autori parlano di "acqua vicina" per intendere l'acqua che si trova vicino a superfici solide o a macromolecole e da queste viene influenzata. Ad esempio, una catena proteica con gruppi chimici positivi (NH) e negativi (CO) alternanti dovrebbe polarizzare l'acqua circostante, ridurne i movimenti di rotazione e traslazione e dar luogo alla formazione di molti strati ordinati di molecole d'acqua. Tali modificazioni peculiari della struttura dell'acqua si estendono, a seconda degli autori, da 5 a 200 diametri molecolari di distanza dalla superficie considerata [Drost-Hansen, 1982].

Questo fenomeno non coincide con le ben riconosciute interazioni molecolari tra l'acqua e la superficie (ad esempio interazioni ione-dipolo o dipolo-dipolo), che sono ad alta energia ed a breve raggio. L'acqua vicina, invece, si estende molto più lontano delle interazioni specifiche di superficie. Ciò potrebbe avere grosse implicazioni nel funzionamento delle cellule che, come è noto, sono ricchissime di macromolecole, di fibre e di membrane.

Le proprietà dell'acqua vicina sono peculiari: essa è più densa dell'acqua normale e congela solo a molti gradi sotto lo zero ed anche le sue proprietà di solvente sono alterate. È stato suggerito che molti enzimi, ritenuti sciolti nel citoplasma, in realtà siano debolmente associati alle superfici di fibre o membrane per l'interazione con l'acqua vicina, così che molti processi metabolici si svolgerebbero in condizioni di organizzazione su piani bidimensionali piuttosto che nel moto caotico dell'acqua libera [Clegg, 1982].

Le possibili implicazioni dell'acqua vicina sulla fisiologia della cellula sono state discusse e documentate da Bistolfi nell'ambito di una teoria biofisica sui sistemi di comunicazione biologici [Bistolfi, 1989]. Ricollegandosi ai lavori di Hameroff [Hameroff, 1988], l'autore ipotizza che l'acqua adiacente al citoscheletro sia altamente ordinata, vale a dire allineata con legami polari sulla superficie delle proteine filamentose. Tale acqua ordinata potrebbe accoppiarsi alle dinamiche coerenti delle proteine (che, come è noto, sono fatte dall'assemblaggio di tante subunità identiche), opponendosi alla dissipazione termica dell'energia di oscillazione delle proteine. In altre parole, le proteine filamentose potrebbero essere dei conduttori di segnali vibrazionali e l'acqua vicina potrebbe essere una specie di isolante che favorisce la conduzione.

Recentemente stanno accumulandosi evidenze a favore della partecipazione di molecole

d'acqua nel trasferimento di protoni in varie reazioni biochimiche, fra cui, tra l'altro, i fotorecettori e vari enzimi [Khorana, 1993; Tuckerman, 1997]. Una serie di molecole d'acqua collegate in catene riunite da legami idrogeno formerebbe un sistema attraverso il quale i protoni (H^+) “saltano” da un atomo di ossigeno all'altro (“*jumping* protonico”), percorrendo distanze significative all'interno o attorno alle macromolecole. In altre parole, le molecole d'acqua disposte in ordine sarebbero assimilabili ad un “filo” che conduce una corrente di cariche positive.

Elettrodinamica quantistica

È stato mostrato che l'irradiazione di una soluzione fisiologica con onde elettromagnetiche nel range delle microonde (non-termiche) modifica la capacità della soluzione di influenzare l'apertura e chiusura dei canali ionici di membrana. Anche dopo la fine del periodo di irradiazione, l'acqua mantiene le proprietà acquisite [Fesenko and Gluvstein, 1995; Fesenko *et al.*, 1995]. Ciò suggerisce che gli effetti dei campi elettromagnetici sulle strutture biologiche potrebbero essere mediati da modificazioni nella strutturazione del solvente (in questo caso, acqua). Gli autori citati parlano esplicitamente di un fenomeno di “memoria” elettromagnetica dell'acqua.

Un gruppo di fisici dell'Istituto di Fisica Nucleare di Milano (E. Del Giudice, G. Preparata e collaboratori) sta portando avanti da diversi anni la formulazione di un modello descrittivo della fisica dell'acqua allo stato liquido [Del Giudice *et al.*, 1988b; Del Giudice, 1990; Del Giudice *et al.*, 1995; Arani *et al.*, 1995; Del Giudice and Preparata, 1995; Del Giudice, 1997]. I loro studi entrano in quella che è l'organizzazione della materia condensata e toccano il problema della cosiddetta “memoria dell'acqua”.

Tutta la fisica dell'Ottocento e del Novecento si è strutturata attorno al problema dei componenti elementari della materia (atomi, molecole, elettroni, protoni, quark, ecc.). La definizione delle parti dell'atomo ha posto subito in rilievo il problema della loro interazione, che è di sempre maggiore rilevanza quanto più si scende nella scala delle grandezze. In altre parole, mentre un atomo o una molecola possono essere certamente descritti come entità isolate, i quark non hanno vita individuale ma sono in continuo scambio e rapidissima riorganizzazione. L'organizzazione “sociale” delle componenti della materia assume però una sua importanza a tutte le scale dimensionali, perché processi di interazione avvengono continuamente e generano di conseguenza delle “strutture” spazio-temporali.

Si è visto che le molecole d'acqua sono dei dipoli elettrici. Il contributo del piccolo campo elettromagnetico di ciascuna molecola alle dinamiche dell'acqua è trascurabile in termini quantitativi se l'interazione tra molecole è vista come una somma di interazioni binarie molecola-molecola. Tuttavia, quando un gran numero di elementi (molecole) interagisce attraverso il campo elettromagnetico, oltre una certa densità il cui valore dipende dalla lunghezza d'onda del campo elettromagnetico, il sistema si situa in una configurazione in cui la maggior parte delle molecole oscillano *coerentemente*, tenute in fase dal campo stesso.

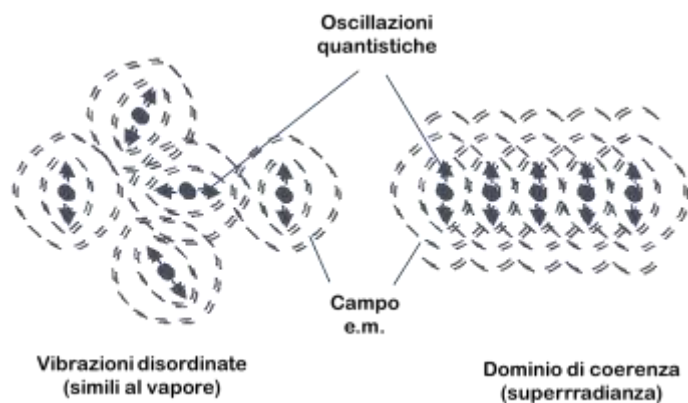
Secondo la teoria esposta da Del Giudice e Preparata, atomi e campo elettromagnetico oscillano in fase e tale accoppiamento è tanto maggiore quanto maggiore è la densità della materia. Il motivo di tale comportamento sta essenzialmente nel fatto che, mentre per fare oscillare un atomo o un campo elettromagnetico serve dell'energia, quando i due elementi

entrano in relazione di sincronia, si genera un'energia attrattiva, che costituisce un guadagno di energia per il sistema intero. Il fenomeno dipende molto dalla temperatura. Così avviene nell'acqua quando da vapore diventa liquida, sotto i 100 °C. Nonostante la fortissima agitazione termica, si ha un brusco e massiccio fenomeno attrattivo tra le molecole, che non si spiega solo con l'esistenza del legame idrogeno che unisce due molecole vicine. La condensazione necessita dell'interazione mediata dal campo elettromagnetico radiante, visto come un "messaggero a lungo raggio" che porta *ordine* nel moto vibratorio delle molecole. Questo fenomeno è detto "superradianza" e consiste praticamente in una oscillazione all'unisono nel tempo in un certo spazio (corrispondente a metà della lunghezza d'onda) di un gran numero (si calcola 10^{15}) di molecole di acqua.

In questo modo la materia si organizza in domini di coerenza al cui interno c'è un campo elettromagnetico che non viene irradiato, perché, se lo fosse, perderebbe energia, mentre questo stato è quello di minore energia possibile. La teoria di Del Giudice e Preparata (di cui si fornisce una libera interpretazione in figura 24) prevede che i gruppi di molecole che si muovono coerentemente siano mantenuti in regime di superradianza per effetto del campo elettromagnetico (che, come si è visto, controlla significative distanze). Nell'acqua liquida, perciò, si creerebbe un equilibrio dinamico per cui, ad una data temperatura, alcune molecole dell'acqua restano organizzate, mentre altre si disorganizzano e rimangono come molecole singole nella "intercapedine" tra i gruppi di molecole (domini) che sono in fase di superradianza. Lo spessore dell'intercapedine è tanto più ampio quanto maggiore è la temperatura.

Secondo gli autori citati, all'interno della fase coerente l'entropia sarebbe pressoché zero, e le proprietà termiche e di solvatazione dell'acqua sarebbero dipendenti solo dalla fase fluida (simil-gassosa). Inoltre, i domini di superradianza, che a loro volta possono ruotare ad una certa frequenza, possono interagire tra loro, in un gioco di coerenza superiore, una coerenza tra domini di coerenza.

Figura 24. Schematica rappresentazione del concetto di superradianza. Si illustrano alcune molecole d'acqua, ciascuna col suo proprio campo elettromagnetico derivante dalle sue vibrazioni (linee tratteggiate). Le molecole d'acqua possono vibrare in modo incoerente e disordinato, simile ad un gas (A), oppure le loro vibrazioni possono accoppiarsi grazie al campo elettromagnetico, generando dei domini oscillanti in fase (B). L'acqua liquida sarebbe composta da entrambi questi tipi di disposizione delle molecole d'acqua e l'informazione biologicamente significativa sarebbe veicolata dai domini di superradianza.



Ora ci si deve chiedere come un simile modello possa essere la base per un trasferimento di qualche tipo di informazione: ciò sarebbe possibile se la vibrazione elettromagnetica coerente potesse essere influenzata, modulata, da forze chimiche o fisiche esterne, in modo da assumere una certa frequenza e poter entrare in qualche modo in comunicazione con altri sistemi chimici, fisici o biologici. Questa ipotetica proprietà dell'acqua è sostenuta dal modello secondo cui essa è assimilabile ad un laser a dipoli elettrici liberi. In tale tipo di laser, un campo ondulatorio induce in un fascio di elettroni liberi un dipolo elettrico oscillante, trasversale al loro movimento, che si accoppia alla radiazione elettromagnetica vibrando coerentemente ad essa [Del Giudice *et al.*, 1988b].

Dato il fenomeno della interazione collettiva, non è necessario postulare un campo elettrico molto forte, in quanto sarebbe sufficiente la piccola perturbazione elettrica attorno ad una macromolecola con momento dipolare, o il campo presente sulla superficie di un aggregato colloidale. Attorno a tali macromolecole presenti nell'acqua, si potrebbe quindi generare un dominio macroscopico formato dalla superradianza dell'acqua. Il numero di frequenze che possono eccitare le vibrazioni delle molecole d'acqua e dei domini di superradianza è enormemente alto: *“un dominio di coerenza dell'acqua rotante può assumere pressoché tutte le frequenze e quindi può simulare tutte le voci”* [Del Giudice, 1997].

Si potrebbe allora sostenere che una certa macromolecola, sciolta nell'acqua, svolga la funzione di catalizzatore (in senso lato) dell'eccitazione del campo di vibrazione del dominio di superradianza. Essa sarebbe da vedere come un'antenna, che lancia un messaggio, una certa frequenza, che fa ruotare i domini di superradianza alla propria frequenza. Il moto coerente dei domini di superradianza non è perturbato dalla temperatura (diversamente da ciò che avviene nelle molecole libere dell'interapedine), grazie alle loro dimensioni. Perciò, esiste una stabilità degli stati eccitati di questi domini, che coincide col concetto di “memoria”. La memoria non è quindi una caratteristica delle singole molecole, ma di enormi blocchi di molecole che nel loro moto coerente simulano la frequenza vibratoria di altre molecole o di campi elettromagnetici.

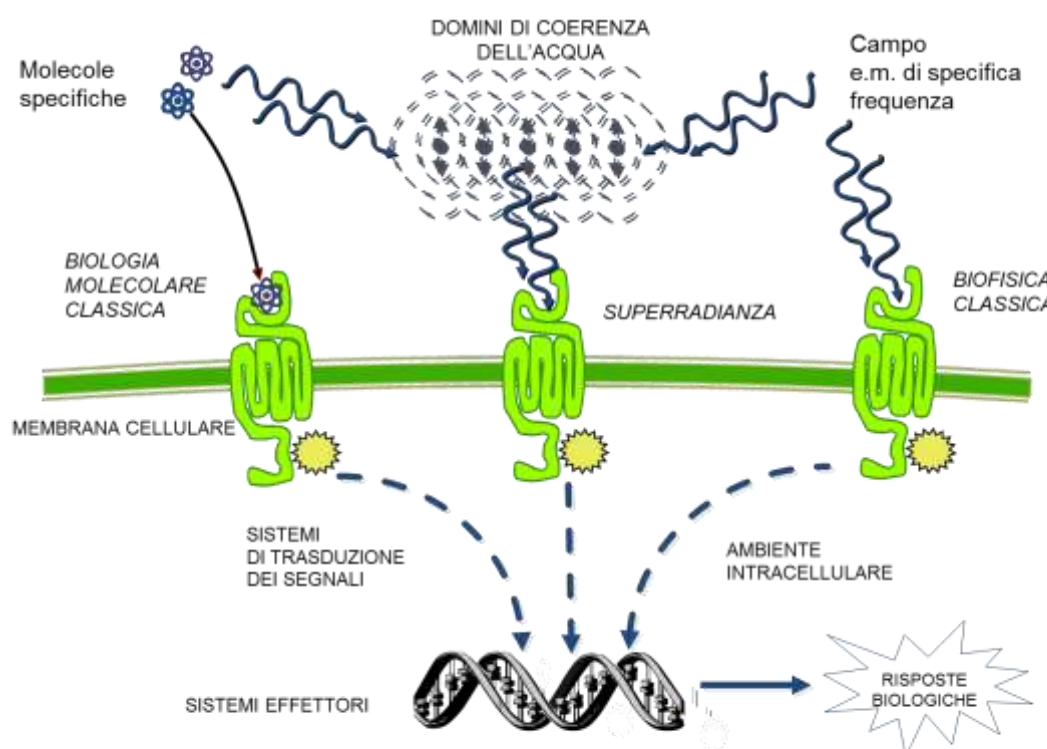
A questo punto, è intuitiva quella che potrebbe essere l'importanza di simili fenomeni nell'organizzazione biologica. La figura 25 cerca di rappresentare in modo didattico tale problematica in riferimento alle possibili vie con cui l'informazione biologica influisce sui recettori cellulari nella trasmissione del segnale.

Mentre la visione classica della biologia molecolare (a sinistra nella figura) implica l'ingresso di una molecola-segnaletica in un'apposita tasca del recettore e mentre la biofisica classica (a destra nella figura) dimostra che i recettori sono sensibili anche ai campi elettromagnetici, la superradianza si potrebbe collocare in una situazione “intermedia”: la molecola segnaletica “informa” il dominio di coerenza dell'acqua trasmettendogli una certa frequenza oscillatoria; a sua volta il dominio di coerenza modulerebbe i recettori e quindi avrebbe influsso sui successivi eventi della trasduzione del segnale.

Per quanto a questo punto sia opportuno ricordare che allo stato attuale delle conoscenze le teorie su esposte sono ancora in attesa di una convincente conferma sperimentale (ad esempio che dimostri con mezzi chimici o fisici l'esistenza dei postulati domini di superradianza), si può sottolineare come la moderna fisica quantistica *non esclude* che l'acqua abbia proprietà finora sconosciute e che sono in qualche modo compatibili con le osservazioni empiriche sopra citate [Fesenko *et al.* 1995] e con le teorie proposte tradizionalmente dall'omeopatia [Del Giudice, 1990; Schulte, 1994], su cui si ritornerà

nell'ultima parte di questo testo.

Figura 25. Modello illustrativo della trasmissione dell'informazione attraverso la superradianza dell'acqua. Per semplicità, la figura è limitata ai recettori di membrana; non si può però escludere che il dominio di coerenza (come anche il campo elettromagnetico) influenzi direttamente anche le strutture intracellulari quali enzimi, oscillazioni di secondi messaggeri, nucleotidi e DNA.



“Clusters” di acqua

Secondo altri autori [Smith, 1989; Smith, 1994a; Smith, 1994b; Anagnostatos, 1994] le peculiari proprietà dell'acqua quale mezzo di trasferimento di informazione biologicamente significativa sarebbero basate sulla formazione di aggregati di molecole d'acqua in forma di “clusters” o “clatrati”. Si intende per clatrati, dal latino “clathrus” (= inferriata), delle formazioni cave che verrebbero ad assumere le molecole d'acqua con una disposizione a rete, ripiegata attorno ad una nicchia interna. La possibilità di formazione di cavità in liquidi è universalmente accettata [Wei *et al.*, 1991]. Nell'acqua, le molecole possono allinearsi in forme pentagonali o esagonali grazie a legami idrogeno; a loro volta, varie conformazioni poligonali possono costruire, in certe condizioni (agitazione o sonicazione del liquido),

figure geometriche complesse, cave al loro interno. Formandosi delle cavità, la tensione superficiale produce una pressione negativa all'interno, che, nella sua forma più piccola, assume la forma di un dodecaedro (12 pentagoni legati tra loro in forma geometricamente ordinata), ma che può comprendere anche esagoni non planari. Inoltre, possono essere interessate varietà di legami chimici diversi da quello idrogeno, come dipoli tra ioni idrogeno ed ioni idrossile.

Con una visione fisico-chimica di questo tipo si può arrivare a comprendere la possibilità teorica che l'acqua, dopo essere stata a contatto con un'informazione molecolare, la possa mantenere anche a diluizioni elevate delle molecole sciolte in partenza. Secondo l'ipotesi dei clatrati, un certo numero di molecole del composto originale, una volta sciolte in acqua o in mezzo idroalcoolico verrebbero circondate da un maggior numero di molecole d'acqua che formano come un piccolo guscio, una nicchia. Una simile nicchia potrebbe avere stabilità anche se il composto originale viene espulso dalla nicchia stessa. Di conseguenza, con continue diluizioni e succussioni (tipiche delle metodologie di preparazione dei rimedi omeopatici), comincerebbero a formarsi clatrati vuoti all'interno, i quali a loro volta potrebbero divenire il nucleo per la formazione di altri clatrati, sempre con lo stesso schema originale.

Quindi una notevole variabilità di forme e combinazioni sarebbe possibile nella formazione di simili micro-cavità. Le forme dodecaedriche dovrebbero essere capaci di legarsi assieme in forme simili a collane elicoidali, unite dalle facce pentagonali. Tali catene potrebbero rappresentare il luogo dell'interazione coerente tra l'acqua ed il campo magnetico di una corrente che potrebbe provocare salti sincronizzati tra protoni (atomi di idrogeno) che connettono atomi di ossigeno adiacenti.

Grazie alla disposizione ordinata e sequenziale di legami idrogeno, simili cavità sarebbero in grado di vibrare coerentemente, in risonanza con un campo magnetico. Le frequenze di vibrazione dipenderebbero dalla forma e dalla lunghezza di tali strutture (a loro volta dipendenti dal soluto originale), nonché dal grado di strutturazione progressiva dell'acqua, al procedere delle diluizioni e "dinamizzazioni"⁴⁰.

Il modello dei clatrati è interessante in quanto consentirebbe di spiegare come "aggregati" di molecole d'acqua possano divenire il mezzo di trasmissione dell'informazione. Tuttavia ancora non esiste una base fisica per spiegare la *permanenza* di tali aggregati, in forme definite, per un tempo sufficientemente lungo da poter rappresentare una "memoria" a lungo termine.

⁴⁰ *Dinamizzazione*: nella procedura di preparazione del farmaco omeopatico la regola prevede che, dopo ogni diluizione, la soluzione risultante sia sottoposta a forte scuotimento. La tradizione omeopatica sostiene che questo procedimento aumenterebbe il potere terapeutico del rimedio. Le norme classiche indicano 100 colpi dall'alto in basso, ma sono state sviluppate altre procedure di succussione, anche automatizzate. Le diluizioni/dinamizzazioni omeopatiche (chiamate anche "potenze"), coprono un'ampia serie di concentrazioni in termini molecolari. La maggior parte degli omeopatici attualmente sul mercato contengono quantità molecolari dei principi attivi, seppure in basse concentrazioni. La virtuale assenza di molecole originali si ha nelle diluizioni superiori alla 12^a centesimale o 24^a decimale.

Studi spettroscopici

Sul piano della fisica sperimentale, un tentativo di approccio al problema della natura fisica delle soluzioni acquose altamente diluite è stato fatto da vari autori mediante l'analisi degli spettri (bande di assorbimento, di emissione o di risonanza di onde elettromagnetiche a diverse frequenze o intensità) ottenuti con le tecniche del Raman-laser, dell'assorbanza nell'infrarosso (I.R.) e soprattutto di risonanza magnetica nucleare (NMR). La NMR è oggi nota soprattutto per le sue applicazioni nella diagnostica per immagini, ma è stata ed è usata soprattutto per studiare atomi e molecole, in quanto permette di indagare il comportamento del nucleo atomico quando sottoposto ad un campo magnetico. Poiché il nucleo ha un momento dipolare, il dipolo può entrare in risonanza con onde elettromagnetiche sufficientemente forti ed ogni tipo di atomo ha una sua particolare frequenza di risonanza. Quindi lo spettro NMR (vale a dire il grafico che riporta i picchi di risonanza) è direttamente correlato alle componenti del campione misurato ed alla "geometria" delle molecole.

Oltre allo spettro, altri parametri che vengono considerati sono i tempi di rilassamento della risonanza (T1, tempo di rilassamento longitudinale; T2, tempo di rilassamento trasversale). Il rilassamento è un parametro complesso risultante dall'interazione magnetica dipolare tra protoni vicini intra- ed intermolecolari, dal movimento molecolare di rotazione e traslazione, dallo scambio di protoni e dalla presenza eventuale di sostanze paramagnetiche (alcuni metalli, ossigeno molecolare, radicali liberi).

O. Weingartner [Weingartner, 1990; Weingartner, 1992] ha mostrato chiaramente che la differenza tra uno spettro NMR del solvente (acqua + etanolo) rispetto ad uno spettro NMR di una soluzione altamente diluita di zolfo (circa 10^{23} M, quindi vicino al numero di Avogadro) riguarda la intensità dei segnali H_2O e OH . L'autore suggerisce che l'abbassamento dei picchi osservato con NMR è indice di un accelerato scambio di protoni. Questo dato può avere molte interpretazioni, ma sembrerebbe essere in accordo con chi attribuisce un importante ruolo al legame idrogeno nell'associazione di molecole d'acqua in modo non casuale.

Variazioni delle caratteristiche di risonanza NMR, ed in particolare dei tempi di rilassamento T1 e T2, in soluzioni altamente diluite di silicio, sono state rilevate anche da un altro gruppo in Francia e pubblicate su una rivista ufficiale di fisica [Demangeat *et al.*, 1992]. In sintesi, è stato osservato che soluzioni di silicio/lattosio, preparate in diluizioni centesimali, presentavano aumento di T1 ed aumento del rapporto T1/T2 se comparate ad acqua distillata o a soluzioni diluite di NaCl. Questo esperimento è importante anche perché in precedenza era stato dimostrato un effetto stimolatorio di alte diluizioni di silicio sui macrofagi peritoneali di topo [Davenas *et al.*, 1987]. Si tratta quindi del primo caso in cui sia stata dimostrata rigorosamente una differenza di natura fisica tra il solvente e l'alta diluizione di un medicamento la cui attività biologica sia stata evidenziata sperimentalmente.

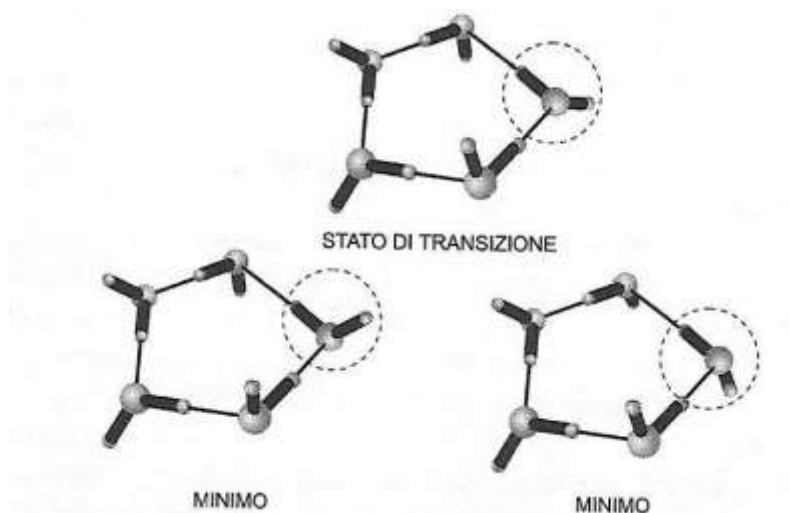
Pare che anche l'analisi spettrofotometrica I.R. consenta di evidenziare cambiamenti fisico-chimici nelle alte diluizioni. Il gruppo di Heinz [citato da Barros and Pasteur, 1977] con tale metodica avrebbe dimostrato che sostanze altamente diluite (oltre il numero di Avogadro) e "dinamizzate" presentano bande di assorbimento allo spettro I.R.; esse non si presentano in soluzioni diluite ma non dinamizzate. Inoltre, secondo tali autori, l'assorbanza I.R. viene eliminata dall'ebollizione, fatto che deporrebbe per una modificazione della struttura fisica del solvente.

Un altro metodo che è stato utilizzato per lo studio delle modificazioni fisiche delle alte diluizioni è l'analisi dello spettro Raman-laser. Quando un raggio laser illumina una

sostanza, una piccola parte dei raggi luminosi viene diffusa con lunghezza d'onda diversa rispetto a quella della luce originaria. Esaminando i picchi di emissione di tali raggi di diffusione (effetto Raman) si ottengono informazioni sullo stato fisico (viscosità, distorsioni molecolari, costante dielettrica) del liquido analizzato. È stato riportato [Luu, 1976] che diluizioni di varie piante (ad esempio *Aesculus*, *Bryonia*, *Rosmarinus*) fatte in etanolo al 70 %, modificano lo spettro Raman-laser dell'etanolo, nel senso che provocano un significativo abbassamento dei picchi dello spettro a varie frequenze. Nel caso delle soluzioni più diluite (anche in questo caso, gli autori si sono spinti oltre il numero di Avogadro), l'abbassamento dell'intensità dell'effetto Raman-laser è stato attribuito a un riarrangiamento elettrostatico dell'ambiente molecolare.

Bisogna comunque precisare che gli ultimi due lavori spettroscopici citati non sono comparsi su riviste internazionali di primo piano. In ogni caso, è interessante il fatto che molto recentemente sono comparsi lavori sulla rivista *Science* [Liu *et al.*, 1996; Gregory *et al.*, 1997] che dimostrano sia teoricamente che sperimentalmente con tecniche spettroscopiche (*vibration-rotation-tunneling*) l'esistenza dei *clusters* di molecole d'acqua in forme di trimeri, tetrameri, pentameri e esameri. Tali aggregati molecolari possono avere diversi dipoli elettrici e minimi di energia, quindi diverse configurazioni spaziali (un esempio è riportato in figura 26).

Figura 26. Possibili diverse configurazioni delle molecole d'acqua che formano un pentamero, legate mediante il legame idrogeno.



PARTE SECONDA

LA DINAMICA DEI PROCESSI PATOLOGICI

“Le malattie non sono delle entità”
A. Carrel

CAOS, COMPLESSITÀ E PATOLOGIA

Dopo quanto si è presentato e discusso a proposito delle dinamiche del sistema vivente, ci si può chiedere se i modelli del caos e delle reti interconnesse possano essere adattati allo studio delle cause e dei meccanismi responsabili delle malattie: la risposta è positiva ed in questo capitolo si fornirà una serie di esempi di tali nuove applicazioni. Un ragionamento teorico ed analogico, che tenta di riferire modelli matematici alla realtà dei sistemi fisici complessi e degli esseri viventi, sta cominciando a dimostrarsi operativamente fecondo per la messa a punto di nuove metodologie sperimentali in vari campi della medicina.

La relazione tra le acquisizioni sui sistemi caotici e la medicina sono molteplici, ma il concetto fondamentale si può così esprimere: la teoria dei sistemi dinamici è uno degli strumenti interpretativi più importanti allorché si vada a considerare i meccanismi che regolano il passaggio tra la salute e la malattia ed i loro possibili modi di analisi (anamnesi, laboratorio, bioelettronica) e di regolazione (farmacologica o di altro tipo).

Un approccio dinamico alla patologia

La patologia, che studia le cause ed i meccanismi delle malattie, ci dice che esse sono dei fenomeni complessi nella stragrande maggioranza dei casi.

Comunemente si pensa alla biologia molecolare, alla genetica, come al campo più avanzato della medicina, quindi si potrebbe pensare che in quei settori ci si interessi dei fenomeni più complessi che esistono. In realtà, le malattie genetiche sono tra gli esempi più “semplici” da fare per spiegare la patogenesi⁴¹ delle malattie. Un’anemia falciforme avrà sì delle varianti e delle sotto-varianti, ma la lesione genetica è chiara, ben definita, così anche le sue conseguenze sul globulo rosso e sull’intero paziente. Le malattie genetiche in cui la lesione molecolare è di un singolo gene sono quelle più semplici perché in esse vige un rigido determinismo: data una causa, lì si avranno certe conseguenze. Tuttavia, la maggior parte delle patologie correnti oggi non rientrano in questa categoria: *“Molte delle più comuni malattie che costituiscono la maggior parte della spesa sanitaria nazionale nei paesi occidentali non sono causate da difetti di singoli geni, per quanto vi sia una significativa componente genetica nella loro eziologia. L’ipotesi corrente è che la variazione di molti differenti geni, che causa piccoli e sottili cambiamenti nel livello di espressione o di funzione genica, possa predisporre un individuo allo sviluppo di una malattia. Tali varianti geniche predisponenti possono quindi interagire con fattori ambientali e determinare quindi il rischio finale di sviluppare la malattia clinica”* [Talmud and Humphries, 1992].

Se la malattia è disinformazione di sistemi complessi, bisogna riconoscere che l’approccio

⁴¹*Patogenesi*: studio dei meccanismi responsabili di una malattia. Per comprendere anche le cause (fattori eziologici) si usa il termine eziopatogenesi.

molecolare, che analizza solo un aspetto dell'informazione, è utile, ma non basta. Nuovi approcci, nuovi modelli, nuovi concetti cominciano ad essere introdotti in medicina al fine di superare questo problema. Man mano che i meccanismi di fine regolazione dell'omeodinamica si chiariscono, si trovano modi di intervento sempre più specifici e farmaci sempre più simili ai mediatori endogeni (ad esempio citochine, interferoni, growth factors, derivati dell'ossido nitrico, prostanoidi, antagonisti di recettori, ecc.). Tuttavia, anche la scoperta di sempre nuovi farmaci, pur utile a contrastare con efficacia problemi particolari, non esaurisce le problematiche poste dalle malattie dove domina la complessità. Inoltre, pare evidente che quanto più potenti sono i farmaci, tanto più difficile e delicato è il loro uso nella pratica clinica, a causa dei loro effetti collaterali e della necessità di valutare con attenzione la sensibilità del soggetto.

Quanto più è elevato il grado di complessità di un fenomeno patologico che si prende in considerazione, tanto più è importante porsi il problema di un approccio integrato e globale alla sua soluzione. Se è vero che la malattia è un processo evolutivo e complesso, è importante che ogni aspetto della sintomatologia e della diagnostica strumentale o laboratoristica relativo alle manifestazioni patologiche che si presentano in un individuo sia tendenzialmente inquadrato in modo unitario.

La “scommessa” che sta alla base della medicina biodinamica, con le sue potenzialità a livello diagnostico e terapeutico, è che un *metodo* complesso ed integrato sia il più adeguato in questi casi, sia per impostare l'intervento preventivo che per trovare il rimedio terapeutico. La questione non è marginale, perché è prevedibile che un metodo più *adeguato* sia anche più *efficace*, ovviamente entro determinati limiti, e che quindi una modifica metodologica sulla linea di quella qui delineata possa in prospettiva essere di aiuto anche in malattie che attualmente non sono considerate curabili o comunque in cui le cure attuali non sono sufficienti o soddisfacenti.

Il sottile confine tra normalità e patologia

Introdurre i concetti di caos e di complessità nel campo della biologia e della medicina costituisce un aiuto ad interpretare fenomeni che finora erano considerati talmente complicati da poter essere affrontati unicamente con il classico metodo riduttivo (scomporli nelle loro parti le quali poi possano essere analizzate una per una). Se il metodo riduttivo è stato ed è fondamentale per la conoscenza dei singoli particolari, le metodologie introdotte dallo studio dei sistemi caotici e dei frattali sono e saranno sempre più importanti per la comprensione del funzionamento dei sistemi in cui molti singoli particolari sono integrati in un quadro strutturale o funzionale d'insieme. In altre parole, l'individuazione delle proprietà peculiari dei sistemi complessi può aiutare a non perdersi nell'infinita varietà delle loro costituenti elementari (vedi molecole) o dei loro meccanismi regolatori.

Scrivono Nicolis e Prigogine: *“Il nostro universo fisico non ha più come simbolo il moto regolare e periodico dei pianeti, moto che è alla base della meccanica classica. È invece un universo di instabilità e fluttuazioni, che sono all'origine dell'incredibile ricchezza di forme e strutture che vediamo nel mondo intorno a noi. Abbiamo quindi bisogno di nuovi concetti e nuovi strumenti per descrivere una natura in cui evoluzione e pluralismo sono divenute le*

parole fondamentali” [Nicolis e Prigogine, 1991].

La grande forza della scienza sta nella sua capacità di collegare degli effetti alle loro cause costruendo modelli descrittivi e predittivi. Mentre fino a non molto tempo fa gli scienziati si sono rivolti allo studio dei fenomeni apparentemente ordinati, ora la loro attenzione si rivolge anche a quelli apparentemente disordinati, per vedere se si possono trovare delle “leggi del disordine”, o per vedere se si può distinguere un fenomeno apparentemente disordinato, ma con un ordine soggiacente, da uno totalmente disordinato e realmente casuale (*random*). I concetti matematici del caos e della geometria frattale introducono nuovi strumenti nella descrizione della struttura irregolare delle forme viventi e del loro complesso funzionamento, con inevitabili ricadute in campo biologico e medico.

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.

Sulla scorta delle prove matematiche sopra eseguite, si possono dedurre, in sintesi, i seguenti punti:

- a) *Oscillazioni*. Un sistema omeodinamico presenta spontaneamente delle oscillazioni allorché la velocità di cambiamento delle variabili che lo caratterizzano supera un determinato valore. Il sistema si comporta come lineare quando va a “basso regime”, dove vi può effettivamente essere un equilibrio statico; la non-linearità diviene apprezzabile con l’aumento di velocità. Analogamente, si vede che nei sistemi viventi la continua richiesta ed il continuo consumo di energia spingono e mantengono il sistema lontano dall’equilibrio, in uno stato che si potrebbe definire “intermedio” tra ordine e caos [Firth,

- 1991; Cramer, 1993]. Così come la situazione meteorologica è in continuo cambiamento fondamentalmente per la continua fornitura di energia solare, così l'ordine biologico è continuamente fluttuante per l'afflusso di nutrienti e di ossigeno al metabolismo cellulare.
- b) *Caoticità*. La stessa semplice regola di funzionamento (algoritmo) produce oscillazioni che possono essere periodiche o caotiche, indicando che la caoticità è normale nel funzionamento del sistema omeodinamico. Il caos è “endemico” in sistemi dissipativi attivamente funzionanti. Quindi, mentre i sistemi caotici possono in realtà sembrare casuali (stocastici), in realtà essi sono deterministici e, entro certi limiti, prevedibili. Ciò che sembra casuale può invece essere un ordine complesso, non-lineare, deterministico, altamente sensibile alle perturbazioni, flessibile, dotato di memoria (cambiamenti irreversibili).
 - c) *Stabilità del sistema*. Il sistema omeodinamico con oscillazioni periodiche è generalmente molto stabile e resiste alla variazione delle condizioni iniziali ed alle perturbazioni, mentre il sistema omeodinamico in regime caotico è sempre molto sensibile alle perturbazioni. Tuttavia, il modello della rete mostra che anche il sistema che incorpora fattori che inducono comportamenti caotici ha una sua caratteristica “robustezza”, non tanto nei singoli dettagli quanto nel comportamento d'insieme, cosa che gli conferisce una maggiore adattabilità e durata.
 - d) *Frattali*. Col variare della velocità con cui un sistema omeodinamico può oscillare (nei nostri esempi, il valore di k), si possono trovare ripetute zone di confine tra comportamento caotico e comportamento periodico. Esistono quindi delle *fasce di regolarità*, presentanti oscillazioni periodiche, anche all'interno del regime caotico. Tali fasce, che si presentano secondo uno schema tipicamente frattale, fanno sì che in queste condizioni di instabilità il sistema possa passare bruscamente da un andamento apparentemente regolare ad uno apparentemente irregolare (e viceversa) al minimo cambiamento dei parametri di controllo o al seguito di minime perturbazioni.
 - e) *Autoamplificazioni*. La più “grave” patologia dell'omeostasi è rappresentata dal caso in cui le oscillazioni sono così ampie da portare alla rottura “strutturale” del sistema di *feed-back* per l'innescò di un meccanismo di autoamplificazione o per il consolidamento di un difetto di comunicazione tra gli elementi del sistema stesso. Ciò è parso particolarmente evidente sia nell'analisi del comportamento delle reti booleane che in vari esempi di fisiopatologia reale.
 - f) *Blocchi*. All'estremo opposto, quando la risposta è unica e non esistono oscillazioni, si potrebbe configurare un altro tipo di “patologia”: il sistema non si modifica al cambiare delle condizioni iniziali o all'insorgere di perturbazioni o al cambiare dei parametri di controllo. Considerando i sistemi biologici e organici, esistono alcuni in cui una simile fissità e costanza dei parametri può essere “fisiologica” (vedi ad esempio lo scheletro, il peso corporeo o la stabilità dell'identità biologica codificata dagli antigeni HLA), mentre in molti altri sistemi, implicati proprio nell'adattamento, la rigidità degli schemi morfologici o comportamentali può essere grave patologia.
 - g) *Regolazioni dei parametri di controllo*. I modelli consentono di prevedere che si può reversibilizzare un andamento caotico riducendo il parametro di velocità k : portando quindi il “livello di attività” di un sistema ad un regime più basso (variazione quantitativa) si ottengono variazioni qualitative del sistema stesso. Un altro modo per intervenire in modo stabile sui comportamenti dei sistemi complessi è quello di indurre piccole e mirate perturbazioni che inducano cambiamenti di attrattore.
 - h) *Ulteriore complessità*. Per quanto riguarda le analogie con i sistemi fisiologici reali e con

la patologia, è chiaro che sarebbero necessari ulteriori approfondimenti (presenza di $A_{\min}$ oltre che $A_{\max}$, reti più complesse, caos nelle frequenze oltre che nelle ampiezze, ecc.) per avvicinarsi alla descrizione della loro complessità. Alcuni di questi argomenti sono sviluppati in modo più sistematico in lavori della letteratura citata [Kaiser, 1988; Breithaupt, 1989; Casati, 1991; Firth, 1991; Nicolis e Prigogine, 1991; Ditto and Pecora, 1993; Kauffman, 1993; Cramer, 1993; Nonnemacher *et al.* 1994; Vulpiani, 1994; Babloyantz and Lourenco 1994; Kauffman, 1995].

Patologia della complessità

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:

- a) aumento di caoticità per circoli viziosi di autoamplificazione;
- b) 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.

Circoli viziosi

Certamente, lo stesso aumento di velocità con cui determinati cambiamenti avvengono, può porre dei problemi alla stabilità di un sistema dinamico, perché si è visto che il cambiamento di un parametro di controllo (k o $A_{\max}$) può causare *biforcazioni*, vale a dire cambiamenti qualitativi improvvisi. Al limite, variazioni troppo rapide ed intense delle variabili implicate in un sistema omeodinamico possono configurare una situazione di feed-back positivo e quindi autoamplificazione del disordine del sistema.

Questo potrebbe essere il caso di sistemi biologici sottoposti ad un continuo e forte stress, quindi costretti a un grande sforzo di adattamento e di riparazione. A titolo esemplificativo, alcune dinamiche di autoamplificazione patologica di un disordine omeodinamico potrebbero essere le seguenti (riportate con necessarie semplificazioni):

- a) shock → vasocostrizione compensatoria → ipoperfusione → danno cellulare → vasodilatazione → ipotensione → shock, ecc.;
- b) ipertensione → vasocostrizione → ipoperfusione renale → attivazione del sistema renina/angiotensina → ipertensione, ecc.;
- c) lesione cellulare per anossia → deficit di energia → mancata funzione delle pompe di

membrana → ingresso di calcio → eccitazione cellulare → aumento di consumo di energia → deficit di energia, ecc.;

- d) modificazione casuale (mutazione) di un gene che codifica per proteine implicate nei sistemi di riparazione del DNA → sintesi di enzimi malfunzionanti → alterazione dei sistemi di riparazione del DNA → ulteriori danni genetici → modificazioni dei geni della crescita cellulare → tumore;
- e) infezione da HIV → distruzione dei linfociti → immunodeficienza → infezione → attivazione del sistema immunitario → attivazione del virus latente → replicazione del virus → distruzione dei linfociti, ecc. ;
- f) infezione batterica → richiamo di leucociti con funzioni difensive → attivazione dei leucociti → produzione di sostanze (citochine) che richiamano ed attivano altri leucociti → ascesso.

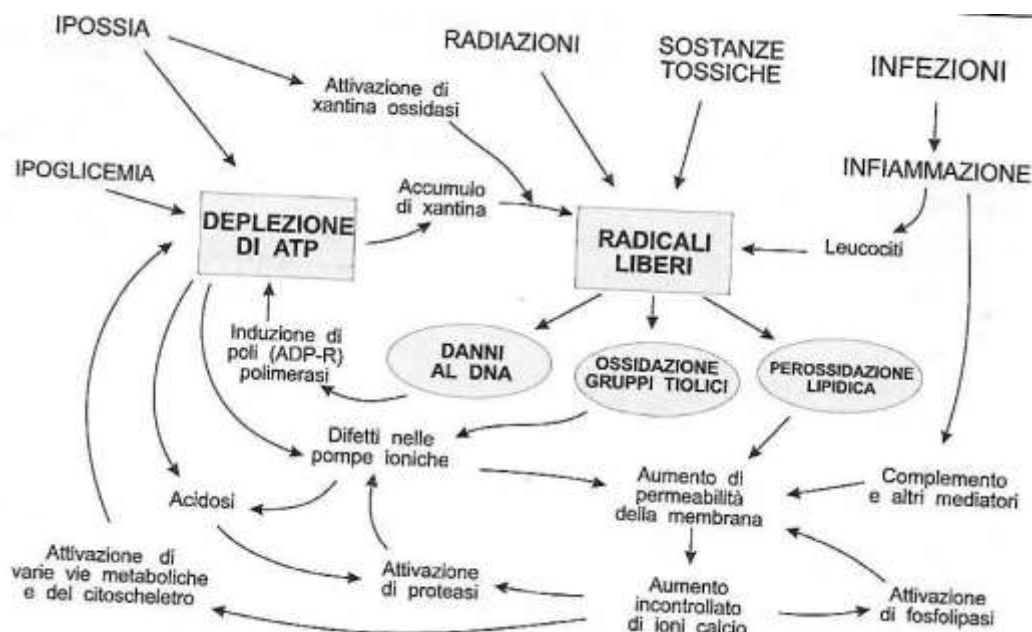
Una forma particolarmente grave di aumento di caoticità si può verificare in tutte quelle situazioni in cui la perdita di controllo omeodinamico per ragioni esterne al sistema stesso si accompagna a incapacità del sistema di compensare la perturbazione indotta. Ciò si verifica facilmente a livello di patologia della cellula quando è perturbata l'omeodinamica energetica. Una gran parte dei fattori patogeni che possono colpire la cellula interferiscono su un delicato equilibrio di sistemi che producono e consumano energia.

La figura 27 cerca di illustrare la rete intracellulare di interazioni che si stabilisce nella cellula sotto stress e che, se non opportunamente corretta, può diventare il principale meccanismo finale di tossicità e di necrosi per l'innescarsi di meccanismi di autoamplificazione. Qui si intersecano problemi di vera e propria "bioenergetica", intendendo con questo termine l'equilibrio della produzione e del consumo di energia [Harold, 1986], di biochimica degli enzimi e delle pompe di membrana, di omeodinamica del calcio ione, di controllo della formazione e dello smaltimento dei radicali liberi dell'ossigeno. Ogni grave disordine derivante dalla perdita di una tale omeodinamica porta alla necrosi cellulare [Boobis *et al.*, 1992].

Un disordine del metabolismo cellulare è implicato in molte lesioni patologiche acute e croniche, tra cui i processi infiammatori. Oltre al danno causato da sostanze chimiche quali tossine esogene o endogene, radicali liberi, enzimi proteolitici e lipasi, vi è anche il meccanismo dell'ipossia. In ogni caso, a partire da un danno chimico o fisico, si giunge a un problema di deficit energetico intracellulare (deplezione di ATP, con tutte le conseguenze relative). Come illustrato dalla figura 27, uno degli eventi possibili in questo circolo vizioso è il fatto che nell'interno della cellula si ha formazione di radicali liberi e deplezione di ATP. Entrambi i fenomeni possono, se non rapidamente bloccati, portare a formazione di circoli viziosi: i radicali liberi danneggiano il DNA ed i sistemi di riparazione del DNA consumano ATP. Il consumo di ATP (e di ADP ed AMP) provoca accumulo di xantina che, ad opera della xantina-ossidasi, forma radicali liberi. Si ha poi l'ossidazione dei gruppi tiolici e quindi difetto nelle pompe ioniche, maggiore permeabilità di membrana, aumento del calcio, attivazione di proteasi, difetto di pompe ioniche. La sofferenza cellulare può portare sino alla morte per necrosi o per il fenomeno dell'apoptosi⁴².

⁴²*Apoptosi*: morte cellulare programmata, che avviene con un meccanismo controllato dalla cellula stessa e senza liberazione di enzimi idrolitici nei tessuti.

Figura 27. Effetto di vari stress esterni su alcuni importanti elementi della cellula e possibile innesco di circoli viziosi.



Non essendoci lo spazio per un'esauriente trattazione di un tema così vasto, si ritiene sufficiente avervi accennato, visto anche che tali problemi sono trattati in tutti i principali testi di Patologia.

I modelli delle reti prevedono anche che un nuovo attrattore, nel caso considerato "patologico", possa conservarsi anche se il cambio di attrattore è dovuto ad una perturbazione iniziale e solo temporanea. In patologia, si potrebbe parlare di cronicizzazione, o di auto-mantenimento di una malattia che vede alla sua origine eventi non necessariamente gravi (traumi, infezioni, stato di sollecitazione, ecc.) ma sufficienti ad innescare un processo più grave del normale se l'organismo è predisposto o alterato per altre cause concomitanti.

Perdita di connettività

I sistemi biologici hanno molteplici parti che agiscono coerentemente per produrre un'azione globale. Essi possono essere considerati come "patterns" collettivi metastabili di molti oscillatori più o meno accoppiati. La caoticità di ogni sistema conferisce ad esso la flessibilità tale da poter variare con facilità (cioè grazie a piccole influenze esterne) il proprio comportamento per adattarsi ai cambiamenti degli altri. Al contrario, la patologia può cominciare come perdita di connettività tra gli elementi del sistema globale. Tale perdita di connessioni per un verso rende meno complessa la rete di comunicazioni, ma può d'altra parte aumentare il disordine del sistema, perché alcuni elementi (cellule, tessuti, organi) sfuggono al gioco dei controlli incrociati ed iniziano a presentare dinamiche proprie, autonome, soggette molto più facilmente ad ampie oscillazioni. L'oscillazione diventa quindi disordine, assume l'aspetto della malattia in quanto provoca l'emergere di sintomi e danni consistenti.

Molte malattie riconoscono nella loro patogenesi, almeno nelle fasi iniziali, dei difetti

della comunicazione che insorgono nelle reti complesse dei sistemi integrati, quali quelli considerati in altre sezioni di questo lavoro: controllo della proliferazione cellulare, sistema immunitario, equilibrio tra fattori pro- ed antiinfiammatori, ecc. In una rete in cui molti sistemi omeodinamici (molecolari, cellulari, sistemici) sono interconnessi, l'informazione del sistema intero "percorre" dei cicli (attrattori) che hanno forme spazio-temporali variabili, fluttuanti, ma sempre riconducibili, nello stato di normalità, ad uno schema armonizzato con il tutto visto nella sua globalità, schema finalizzato alla sopravvivenza dell'organismo, con il minore dispendio di energia possibile. Se uno o più nodi di tali reti perdono le connessioni informative (il sistema omeodinamico in sé si spezza), o si interrompe il flusso di informazione tra diversi sistemi (mancanza di comunicazione coll'esterno), si ha un processo patologico proprio in quanto si genera il caos, o, meglio, il sistema caotico passa in un altro attrattore, così come si è visto possibile nei modelli booleani.

Il cambiamento di attrattore di un sistema dinamico può essere indotto da perturbazioni che lo colpiscono nel momento di sensibilità, oppure da mutazioni strutturali che rallentino le funzioni di una componente o che alterino le comunicazioni (perdita di integrità e di connettività). Si è anche visto che non sempre un sistema più semplice è più ordinato e che date certe condizioni nel sistema si possono anche bloccare tutte le dinamiche.

Nei differenti quadri fisiopatologici che si associano alle varie malattie, si possono riconoscere alcuni modi con cui un sistema integrato perde di complessità e di connettività e qui ne sono elencati alcuni a titolo esemplificativo (in fondo, gran parte della patologia potrebbe essere vista in questa ottica):

- a) diminuzione del *numero di elementi* cellulari in gioco (vedi, ad esempio, processi di atrofia senile o di anossia cellulare);
- b) alterazioni di numero o di sensibilità dei *recettori* quando essi sono troppo a lungo o troppo intensamente occupati (è il caso della "down-regulation" già citato), o quando sono direttamente attaccati dalla malattia (ad esempio nella miastenia grave), o quando sono geneticamente difettosi (ad esempio nell'ipercolesterolemia familiare);
- c) mancata produzione del *segnale* (ad esempio un difetto anatomico o una malattia di ghiandola endocrina, o un'alterazione dei processi di sintesi cellulari) o sua intercettazione durante il percorso (interruzione di nervi, presenza di autoanticorpi verso proteine segnale);
- d) difetto nei meccanismi intracellulari di *trasduzione* del segnale (dal recettore all'interno della cellula): si pensi ad esempio all'azione di tossine batteriche che alterano le G-proteine, oppure all'adattamento delle stesse G-proteine nello scompenso cardiaco, o all'azione di molte sostanze farmacologicamente attive come i calcio-antagonisti o gli agenti che modulano i nucleotidi ciclici. Molti oncogeni agiscono proprio su questi delicati passaggi del controllo della proliferazione.

I sopraelencati meccanismi potrebbero essere compendati nel termine "adattamento" allo stato di sollecitazione abnorme del sistema: si instaurano modificazioni permanenti o semi-permanenti in qualche componente o nei sistemi di comunicazione.

Una serie di disordini dell'omeodinamica si possono ricondurre essenzialmente a "deficit" di caoticità, come quando si verifica la distruzione di connessioni e/o la perdita di complessità di specifici sistemi, che può far ridurre le fini variazioni omeodinamiche e caotiche, accompagnandosi ad una semplificazione degli schemi omeodinamici. Qui si farà cenno ad alcune evidenze cliniche e sperimentali di questo importante concetto, limitandosi ad alcune esemplificazioni.

- a) *Invecchiamento*. Il caso più emblematico è quello dell'invecchiamento dell'organismo nel

suo insieme e delle cellule su scala microscopica. La sclerosi, alterazione tipica, anche se non esclusiva, dei tessuti dell'anziano, rappresenta fisicamente una modificazione del connettivo con riduzione della flessibilità, della deformabilità ed, infine, della vitalità (atrofia). Riduzione di complessità (misurata come riduzione della dimensione frattale) si è osservata nelle trabecole ossee in caso di osteoporosi [Benhamou *et al.*, 1994]. Secondo alcuni autori [Caldwell *et al.*, 1994], la dimensione frattale fornisce un'informazione qualitativa sulla struttura dell'osso, che va ad aggiungersi, integrandola con nuovi significati, all'informazione puramente quantitativa fornita dalla tradizionale densitometria ossea. In neurologia, si è visto che l'anziano presenta una minore ramificazione delle cellule di Purkinjie, quindi una riduzione della loro dimensione frattale [Lipsitz and Goldberger, 1992]. Particolari metodi di analisi basati sulle dinamiche non-lineari hanno permesso di paragonare gruppi di soggetti giovani ed anziani per quanto riguarda la complessità del ritmo cardiaco e delle variazioni di pressione [Kaplan *et al.*, 1991]. Si è visto che tale complessità è ridotta nel corso dell'invecchiamento. Per questo alcuni sostengono che la misura della complessità basata sulla teoria del caos e dei frattali può fornire un nuovo strumento per monitorare l'invecchiamento e testare l'efficacia di interventi indirizzati specificamente a modificare il declino di capacità adattativa che avviene con l'età [Lipsitz and Goldberger, 1992].

- b) *Neurologia*. La comparsa di crisi epilettiche si associa a perdita di caoticità nelle onde cerebrali e comparsa di treni di impulsi periodici a partenza da determinati focolai [Babloyantz and Destexhe, 1986; Schiff *et al.*, 1994]. Nel campo dello studio dell'epilessia è stato utilizzato il concetto di dimensione frattale per analizzare l'evoluzione temporale delle onde EEG. La computazione dei dati di ratti normali ha consentito di costruire un attrattore di dimensione 5.9, mentre l'attrattore durante le crisi epilettiche aveva una dimensione di 2.5, quindi indicava un grado minore di caoticità. È stato suggerito che in questo caso la dimensione frattale correla con la flessibilità ed adattabilità dell'organismo. Secondo alcuni autori, questo modello potrebbe trovare applicazione nel controllo in vivo dei foci epilettici, un concetto che sta recentemente acquistando sempre più credito tra i neurologi [Schiff *et al.*, 1994; Glanz, 1997b].
- c) *Psicopatologia*. In psichiatria, si potrebbe considerare come esempio di perdita di caoticità l'insorgere di idee fisse o di ossessioni: mentre la psiche normale segue un attrattore "strano", ricco di variabilità pur con caratteristiche di stabilità (patterns psicologici, archetipi secondo Jung), nell'ossessivo emergono comportamenti stereotipati, ripetitivi o fissi, difficili da influenzare dall'esterno (se non con grosse dosi di farmaci o manovre estreme). Anche la patologia psichica spesso origina e trova consolidamento dalla perdita di capacità di comunicare con i propri simili (perdita di complessità e di flessibilità). Si è anche notato che le oscillazioni patologiche dell'umore sono più organizzate delle oscillazioni normali e che eventuali interventi terapeutici dovrebbero essere diretti appropriatamente a rimuovere le fissità e le ripetitività, cercando di aumentare la complessità dinamica nel soggetto portatore di sindromi maniaco-depressive [Orsucci, 1996]. Modelli al computer degli stati psicotici hanno posto in evidenza l'importanza della riduzione del numero di connessioni per ciascun neurone al fine di scatenare la patologia psichica (fenomeno del "*cortical pruning*"⁴³) [Hoffman and McGlashan, 1993].

⁴³ *Cortical pruning*: lett. "potatura della corteccia".

L'organizzazione delle reti neurali secondo uno schema di ridotta complessità condurrebbe alla genesi di nuovi attrattori dinamici patologici che agiscono come "parassiti" del sistema ed innescano i sintomi secondari della schizofrenia.

- d) *Cardiologia*. Il battito cardiaco normale non è perfettamente regolare nei soggetti sani, ma presenta ampie variazioni che mostrano dinamiche caotiche, mentre soggetti con scompenso cardiaco congestizio hanno minore variabilità nella frequenza cardiaca. La variabilità nel ritmo diminuisce in corso di grave malattia coronarica, uso di digossina o cocaina ed anche semplicemente nell'invecchiamento [Casolo *et al.*, 1989]. La morte cardiaca improvvisa è preceduta da periodi in cui si è evidenziata la scomparsa del caos normale e l'insorgere di una periodicità più regolare ma, proprio per questo, patologica [Kleiger *et al.*, 1987; Goldberger and West, 1987; Goldberger, 1996]. La fibrillazione ventricolare potrebbe, a prima vista, apparire come il massimo della caoticità. Tuttavia, alla luce della teoria del caos, ciò non è esatto: vi è infatti una sostanziale differenza tra eventi contrattili totalmente casuali e slegati tra loro e comportamento caotico. Nell'analisi ECG del cuore in fibrillazione non è stato identificato nessun attrattore [Kaplan and Cohen, 1990a; Kaplan and Cohen, 1990b], così che gli autori concludono che la fibrillazione appare come un segnale *random*, non caotico.
- e) *Immunità*. La malattia autoimmune viene oggi interpretata come un difetto di funzionamento del *network* immunitario. Il comportamento dinamico di cloni auto-reattivi è alterato in quanto essi sono meno densamente connessi, cosicché essi si espandono e possono essere selezionati mutanti ad alta affinità per auto-antigeni. È stato riportato che gli schemi di fluttuazione degli anticorpi naturali sono alterati nell'uomo e nel topo affetti da malattie autoimmunitarie: le fluttuazioni sono o totalmente ritmiche, o totalmente casuali (*random*), mentre nel normale le fluttuazioni hanno schemi caotici ma non totalmente casuali (cioè una situazione intermedia tra i due estremi) [Varela and Coutinho, 1991]. È interessante il fatto che gli stessi autori sopra citati suggeriscono che la comprensione di queste dinamiche porterebbe a modificare i convenzionali schemi terapeutici: piuttosto che sopprimere in modo aspecifico l'immunità, il trattamento dovrebbe rinforzare il *network* immunitario stimolando la connettività delle regioni variabili di recettori per l'antigene, di anticorpi e di recettori per l'idiotipo. Di fatto, prime recenti applicazioni di questo principio sono la somministrazione di immunoglobuline naturali in una serie di malattie autoimmunitarie e la somministrazione dell'antigene nella immunosoppressione specifica, diretta verso lo stesso antigene responsabile della malattia [Miller *et al.*, 1992; Weiner *et al.*, 1994; Weiner, 1997].
- f) *Endocrinologia*. Nelle persone sane, l'insulina è secreta con pulsazioni che si ripetono ogni 12-15 minuti, comandate da un "*pacemaker*"⁴⁴ pancreatico probabilmente influenzato dal nervo vago. L'insulina secreta in pulsazioni è metabolicamente più efficiente nel mantenere i normali livelli di glucosio ed è significativo il fatto che l'irregolarità o persino la perdita di tali oscillazioni è la più precoce anomalia rilevabile nella secrezione di insulina in pazienti con diabete di tipo 2 [Polonsky *et al.*, 1988; Holffenbuttel and Van Haeften, 1993]. La produzione di ormoni glucocorticoidi (secreti dalla corteccia surrenale) nel soggetto normale ha un andamento periodico diurno (ritmo circadiano), con picchi legati a situazioni di forte sollecitazione motoria o metabolica. È

⁴⁴*Pacemaker*: segnapassi. Strumento elettrico o gruppo di cellule capaci di dettare un ritmo ad un organo.

stato chiaramente dimostrato che nei pazienti affetti da artrite reumatoide la periodicità diurna del cortisolo plasmatico è spesso ridotta od assente, in altre parole mancano le normali oscillazioni. Inoltre, tali pazienti non mostrano una risposta dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene a situazioni di sollecitazione quali un intervento chirurgico. Il difetto, che in pratica consiste in una mancata connessione informativa tra il sistema immunitario-infiammatorio e quello neuroendocrino, pare risiedere a livello ipotalamico [Neeck *et al.*, 1990; Chikanza *et al.*, 1992].

Patologie su diverse scale di complessità

Passando dalle molecole alle cellule (fatte di molte molecole) si ha un incremento di complessità, così come passando dalle cellule agli organi, all'uomo intero ed alla società degli uomini. In relazione a questa "scala di complessità" si possono considerare anche le malattie, ponendo quindi all'inizio le malattie della molecola, alla fine le malattie dell'ambiente e del corpo sociale. Si deve comunque precisare che nessuna malattia è totalmente molecolare o totalmente ambientale, trattandosi, in ogni caso, di fenomeni complessi. In questa sezione si passeranno rapidamente in rassegna, a titolo esemplificativo, patologie distinguibili per il loro diverso grado (in crescendo) di complessità.

Patologia molecolare

La malattia consiste nell'alterazione qualitativa e talvolta quantitativa dei cromosomi o della sequenza del DNA, indotta da sostanze chimiche (mutageni) o da agenti fisici (radiazioni). Al limite, anche il cambiamento di una singola base altera il significato di un codone e quindi la struttura o funzione di una proteina. La conseguenza è una lesione informazionale permanente, geneticamente trasmissibile se il cambiamento interessa le cellule della linea germinativa. Se il cambiamento molecolare interessa alcuni particolari geni delle cellule somatiche (oncogeni o anti-oncogeni) si può avere anche una neoplasia, ma quest'ultima nella maggior parte dei casi (esclusi pochi tumori) è da considerarsi una malattia più complessa, perché non dipende solo dal livello genetico.

Un tipico esempio di patologia molecolare è dato dalle emoglobinopatie: una mutazione causa la sintesi di catene globiniche anomale, le quali possono provocare vari problemi nel funzionamento del globulo rosso e quindi anemia. Altri esempi: mongolismo, fibrosi cistica, distrofia muscolare, ecc.

Nota bene: l'insorgenza, la gravità e l'evoluzione di tali malattie non sono comunque totalmente dipendenti dalla molecola, ma dipendono anche dalla reazione che la cellula (livello organizzativo superiore) può attuare (ad esempio la presenza di fattori antiossidanti, i sistemi di riparazione del DNA, i compensi metabolici a particolari deficit proteici o enzimatici, ecc.).

Patologia cellulare

Il processo patologico consiste fondamentalmente nell'alterazione chimico-fisica, strutturale e funzionale della cellula, dovuta ad alterazioni acquisite per il contatto di componenti della cellula con agenti fisici, sostanze tossiche o parassiti. Si tratta quindi di malattie che hanno come principale caratteristica un'anomalia nel numero o nel

funzionamento delle cellule.

Un tipico esempio è l'epatopatia alcolica: l'introduzione di quantità elevate di alcool provoca varie modificazioni biochimiche del metabolismo dell'epatocita, con accumulo di acetaldeide, radicali liberi, perossidi lipidici, fattori che portano a una degenerazione precoce della cellula e, in tempi medio-lunghi, a un processo cirrotico. Altri esempi: anossia, influenza, malaria, atrofia da denervazione.

Nota bene: l'informazione genetica in questo caso non è primariamente alterata, anche se non si esclude che una patologia cellulare possa essere dovuta anche alle conseguenze di una patologia primariamente genetica (ad esempio la mancanza di un enzima, che porta all'accumulo di glicogeno nella cellula). Né si esclude che una patologia che coinvolga primariamente l'elemento cellulare abbia delle spiegazioni sul piano molecolare (ad esempio la perossidazione lipidica, l'inattivazione di enzimi, ecc.).

Patologia di organizzazioni multicellulari localizzate

Il processo patologico principale in questo caso consiste nell'anomala organizzazione o nell'anomalo funzionamento di *gruppi* di cellule ed eventualmente della matrice extracellulare (tessuti, organi). La struttura ed il funzionamento delle singole cellule coinvolte possono essere normali; la malattia origina dall'errata localizzazione, dall'errato coordinamento con altri eventi, o dalla modalità (eccesso, difetto) con cui determinate funzioni delle cellule sono poste in atto. Si tratta quindi fondamentalmente di una perturbazione del funzionamento collettivo e coordinato di cellule, dovuta a molteplici fattori, esterni o interni. Nonostante le cellule, di per sé, funzionino in modo deterministicamente corretto, alla fine, sono prodotte conseguenze patologiche a livello del tessuto e dell'organo.

Un tipico esempio di questo problema è dato dalla trombosi: brevemente, le piastrine e la fibrina si aggregano in forma di una massa occludente il vaso sanguigno utilizzando gli stessi meccanismi dell'emostasi normale (sistema evolutosi al fine di arrestare le emorragie); ciò che è patologico riguarda la sede, il momento, la durata o la grandezza dell'aggregato che si forma, ma i suoi elementi cellulari e molecolari sono per lo più perfettamente normali. Altri esempi: ascesso, granuloma silicotico, cisti, manifestazioni allergiche.

Nota bene: non si esclude che una simile patologia possa essere causata anche da un meccanismo prevalentemente cellulare o molecolare (come nel caso della mancanza genetica di qualche proteina che controlla la coagulazione del sangue o il processo infiammatorio), ma queste sono eccezioni. Inoltre, è chiaro che i processi patologici localizzati sono influenzati in molti modi da condizionamenti sistemici, quali il sistema immunitario, fattori alimentari, ecc.

Patologie sistemiche multifattoriali

In questo caso, la malattia consiste fondamentalmente nella disorganizzazione e nel malfunzionamento di interi sistemi o più sistemi dell'organismo, a seguito del concorrere di molti fattori patogeni ambientali e di predisposizione individuale, ma senza che nessun singolo fattore possa dirsi decisivo. Le alterazioni organiche e molecolari localizzate ed obiettabili sono più la conseguenza che la causa della patologia osservata.

Un esempio di patologia sistemica multifattoriale è dato dall'aterosclerosi: nella maggior parte dei casi, la patologia aterosclerotica non riconosce una singola causa precisa, ma deriva dal concorrere di molti fattori di rischio genetici (come il tipo e la concentrazione delle

lipoproteine o il livello di omocisteina nel sangue) ed acquisiti (alimentazione, vita sedentaria, fumo, pressione arteriosa, ormoni tiroidei, ecc.). Altri esempi: immunodeficit parziali (abnorme suscettibilità alle infezioni), disordini ormonali, autoimmunità, depressione nervosa, dislipidemie, ipertensione essenziale, tumori (per le componenti patogenetiche come la promozione e la progressione). Anche l'AIDS è oggi considerata una malattia molto complessa, in cui il virus è una componente necessaria, ma non sufficiente a spiegare la gravità del quadro patologico e del disordine immunitario.

Nota bene: come si capisce dagli esempi portati, su questo tipo di processi patologici hanno un forte impatto fattori di rischio ambientali, legati cioè non al singolo individuo, ma al contesto sociale in cui vive.

Patologie complesse del corpo sociale

In questo caso, la patologia che colpisce l'individuo ha il suo "centro fondamentale" nell'esistenza di fattori patologici complessi e multipli, legati per lo più all'organizzazione sociale. Potenzialmente tutti gli individui sono coinvolti in tale patologia, anche se essa può presentare manifestazioni più o meno evidenti. Le alterazioni organiche ci sono, ma sono l'ultima conseguenza.

Un esempio potrebbe essere dato dal disadattamento e connesso stress psico-sociale. Le eccessive pressioni sociali, non compensate da adeguate gratificazioni, provocano una sindrome neuro-ormonale di disadattamento, avvertita soggettivamente con cambiamenti dell'umore, insonnia, ansia, e facilmente somatizzata a livello di vari organi ed apparati (asma, ulcera, colite, impotenza, ecc.). Altri esempi che si potrebbero ricondurre a quest'ampio spettro di patologie d'origine psico-sociale: nevrosi, psicosi, suicidio, omicidio, aborto, guerra, fame, incidenti stradali.

Nota bene: non si esclude che molte di tali patologie abbiano un'importante componente genetica o trovino spiegazioni biochimiche (vedi la depressione, la denutrizione, e così via), ma la natura essenziale del fenomeno e la sua causa fondamentale sono, solitamente, di tipo sociale, economico, culturale.

La "doppia faccia" delle malattie e degli interventi medici

La malattia è, nella sua essenza, un *disordine* della fine omeodinamica biologica. 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.

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. 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.

Il “terreno” è sempre stato considerato di grande importanza, in tutte le tradizioni mediche. Accenniamo ad esempio alla concezione di Hahnemann, presentata soprattutto nel suo principale libro, l’*“Organon”* [Hahnemann, 1994]. I paragrafi 29-31 definiscono chiaramente ciò che Hahnemann intende per malattia: *“Ogni malattia (non di spettanza della chirurgia) consiste in una perturbazione patologica dinamica della nostra forza vitale”* (par. 29). D'altra parte, gli agenti patogeni costituiscono solo una causa scatenante: *“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 ed i fenomeni risultanti da interazione con stimoli patogeni esterni sono sia passivi che reattivi, il che serve per evitare il danno.

Osservazioni tradizionali e storiche

Le proprietà reattive intrinseche dell'organismo fanno sì che l'effetto di un certo trattamento (farmacologico o di altro tipo) possa essere molto diverso, anche opposto, a seconda delle dosi, delle modalità di somministrazione e della sensibilità individuale del soggetto. Tutto ciò ha una grande importanza in terapia.

La storia della medicina dimostra che in molte tradizioni mediche si è osservato che quando una sostanza è capace di indurre una serie di sintomi in un organismo sano, essa sarebbe anche in grado, a certe condizioni, di curare quegli stessi sintomi se applicata a bassa dose (*"similia similibus curentur"*). Questo enunciato empirico, detto di "principio di similitudine", è profondamente radicato fin dall'antichità e lo vediamo affiorare nel corso dei secoli in diversi paesi. Applicazioni primitive del principio di similitudine possono essere ritrovate nelle pratiche magiche dei popoli primitivi, per esempio nel bere decotti preparati col corpo di animali prolifici (vespe, mosche) per curare problemi di sterilità, oppure nel cibarsi dei nemici uccisi (cannibalismo) per assumerne il coraggio, o nel preparare filtri afrodisiaci con orchidee, il cui fiore ha aspetto simile a testicoli [Boyd, 1936].

Tra i Greci Ippocrate (460-377 a.C.), che è considerato il primo rappresentante della medicina razionale nel mondo occidentale, propose una dottrina di similitudine: *"Attraverso il simile la malattia si sviluppa ed impiegando il simile la malattia si cura. Così ciò che provoca tenesmo urinario nel sano, lo cura in chi ne è affetto. Anche la tosse è provocata e curata dal medesimo agente, esattamente come il tenesmo urinario"* [cit. in Boyd, 1936].

Come è noto si racconta che il Re Mitridate VI (132-63 a.C.) assumeva piccole quantità di veleni e tossici per proteggersi da ripetuti tentativi di attentati alla sua vita mediante avvelenamento. Un rappresentante di questa linea di pensiero fu P.T. von Hohenheim, noto anche come Paracelso (1494-1541), il quale propose la "dottrina delle segnature" (*"signa naturae"*), secondo la quale le proprietà terapeutiche dei rimedi potevano essere desunte dall'osservazione dell'aspetto esterno di piante e minerali: rimedi rossi per malattie del sangue, foglie appuntite acutamente per dolori da accoltellamento, Eufrasia colore dell'iride per le affezioni dell'occhio, e così via. Il "simile magico" fu in tal modo utilizzato per secoli in modo empirico, senza alcuna comprensione scientifica o prova sperimentale.

La prima utilizzazione seria e sistematica del principio di similitudine, all'alba della moderna medicina, risale alla fine del diciottesimo secolo, quando furono avviate le prime pratiche di vaccinazione, ad opera di pionieri come Jenner, Behring e Pasteur. Tuttavia è chiaro che l'uso di un "simile" come vaccino fu giustamente progettato dall'inizio come pratica di profilassi e non come farmaco da somministrare a persone già affette dalla malattia.

I primi tentativi di indagare il principio di similitudine su basi sperimentali possono essere fatti risalire alla fine del diciannovesimo secolo, quando H. Schulz pubblicò una serie di articoli che prendevano in considerazione l'azione di vari tipi di veleni (iodio, bromo, cloruro di mercurio, acido arsenioso, ecc.) sul lievito, mostrando che quasi tutti questi tossici, che inibiscono la crescita del lievito a dosi alte, avevano un certo effetto stimolante sul metabolismo del lievito quando forniti in bassa dose [Schulz, 1877; Schulz, 1888]. Egli poi venne in contatto con lo psichiatra R. Arndt ed insieme essi elaborarono un principio che più tardi fu conosciuto come "legge di Arndt-Schulz", che dichiarava che deboli stimoli accelerano modestamente l'attività vitale, uno stimolo di intensità media la incrementa, uno forte la deprime e uno molto forte l'arresta [Martius, 1923]. Simili osservazioni furono riportate da molti altri autori negli anni '20 e dalle loro osservazioni si può concludere che il fenomeno di effetti inversi, o bifasici, secondo la dose di una stessa sostanza era già ben

conosciuto prima ancora dell'era della medicina molecolare [Boyd, 1936; Oberbaum and Cambar, 1994].

Effetti paradossali dei farmaci

Il manifestarsi di due opposti effetti (sia stimolatorio che inibitorio) da parte di una stessa sostanza quando sia usata a dosi differenti o per periodi diversi è stato descritto in vari modelli sperimentali ed è stato spesso chiamato “ormoligosi” o “ormesi” [Stebbing, 1982; Furst, 1987; Calabrese *et al.*, 1987; Sagan, 1989; Oberbaum and Cambar, 1994].

Nel 1960 Townsend e Luckey esaminarono il campo della farmacologia della medicina classica per evidenziare esempi di effetti ormetici e pubblicarono una lista di 100 sostanze note per essere in grado di provocare inibizione ad alte concentrazioni e stimolazione a basse concentrazioni. In generale, gli effetti descritti ricadevano tutti in tre categorie: quella che coinvolgeva la risposta muscolare, quella riguardante la respirazione e quella riguardante la trasmissione dell'impulso nervoso [Townsend and Luckey, 1960].

Nella letteratura scientifica biomedica sono riportati parecchi casi di effetti duplici (cioè sia positivo/stimolante che negativo/inibente) con vari composti, secondo le diverse dosi impiegate o delle differenti condizioni sperimentali. Per esempio, questi effetti paradossali (inversi rispetto alle attese) sono stati riportati utilizzando prostaglandine [Ashby, 1990; Sergeeva *et al.*, 1995], beta-proteina amiloide [Yankner *et al.*, 1990], radicali liberi dell'ossigeno [Smith, 1994b], ossido nitrico [Anggård, 1994], neuropeptidi [Skerret, 1990], citochine [Adams and Hamilton, 1992; Tilg *et al.*, 1997], neurotrofine [Koh *et al.*, 1995], glucocorticoidi [Wilckens and De Rijk, 1997], insulina [Metz *et al.*, 1979], trombina [Griffin *et al.*, 1995], agenti antiinfiammatori non-steroidi [Andrioli *et al.*, 1996; Andrioli *et al.*, 1997], endotossina [Strauss and Stetson, 1960; Rietschel and Brade, 1992]. Questi risultati dimostrano sostanzialmente la complessità dei vari sistemi di regolazione coinvolti e l'esistenza di un sottile equilibrio tra azioni opposte in tutti gli analoghi sistemi omeodinamici composti da “networks” tra molteplici tipi e segnali cellulari. Questa complessità è così grande che alcune ricerche hanno evidenziato l'utilità di applicare modelli matematici per descrivere certi sistemi, come quello immunitario [Varela and Coutinho, 1991; Segel *et al.*, 1995]. Questi modelli hanno dimostrato che un'efficace regolazione dei disordini immunitari può essere ottenuta con gli stessi antigeni o con gli stessi linfociti responsabili dell'insorgenza della malattia, a patto che le dosi o le procedure di somministrazione siano diverse.

La ricerca tossicologica è un campo dove sono stati descritti spesso effetti inversi a basse dosi. Effetti benefici come la proliferazione cellulare indotta dallo stato di sollecitazione sono stati osservati in cellule esposte a basse dosi di tossici o radiazioni [Furst, 1987; Calabrese *et al.*, 1987; Wolff, 1989; Bascands *et al.*, 1990; Luckey, 1993; Delbancut *et al.*, 1993; Linde *et al.*, 1994; Wiegant and van Wijk R, 1996; Wiegant *et al.*, 1997; Luckey, 1997]. In particolare per quanto riguarda l'effetto delle radiazioni, il vecchio assioma che il rischio di cancro è proporzionale alla dose è stato recentemente riveduto in base a dati che dimostrano che la mortalità per cancro in popolazioni che vivono in zone a più alta esposizione a radiazioni naturali sarebbe più bassa rispetto a quella di popolazioni che vivono in regioni meno esposte a radiazioni [Goldman, 1996].

Questo fenomeno paradossale offre supporto al concetto di *ormesi delle radiazioni*, cioè un effetto protettivo spiegato da basse dosi dell'agente che è sicuramente dannoso ad alta dose. Così, somministrando a degli animali un composto diluito di sostanze tossiche, è stato

riportato l'incremento del potere detossificante del fegato o della cinetica di eliminazione di prodotti identici con conseguente effetto di protezione sugli animali [Lapp *et al.*, 1955; Ugazio *et al.*, 1972; Cambar *et al.*, 1983; Cazin *et al.*, 1987; Palmerini *et al.*, 1993], anche se va detto che il numero di studi condotti in modo metodologicamente corretto e ripetuti in laboratori diversi è ancora troppo piccolo per permettere di trarre conclusioni definitive sull'efficacia terapeutica di simili trattamenti [Linde *et al.*, 1994].

Il nostro gruppo in collaborazione con A. Conforti ha sviluppato alcuni modelli sperimentali nell'animale. Nel primo si è dimostrato che l'istamina in dosi molto diluite è in grado di inibire la risposta infiammatoria acuta indotta da alte dosi di istamina nella zampa del ratto [Conforti *et al.*, 1993]. In un altro modello, questa volta di flogosi cronica, si è osservato che l'iniezione di una piccola dose di adiuvante immunitario (estratto da *Mycobacterium butyricum*) nella cavità peritoneale dei ratti è in grado di prevenire e curare l'artrite indotta mediante inoculazione a livello della pianta della zampa di alte dosi dello stesso adiuvante [Conforti *et al.*, 1995; Conforti *et al.*, 1997].

Questo è un ulteriore esempio dell'induzione di tolleranza immunologica mediante basse dosi di antigene (allergeni, collagene, mielina), un procedimento di immunomodulazione che è stato ampiamente evidenziato negli ultimi anni in numerose condizioni anche nell'uomo [Scadding and Brostoff, 1986; Miller *et al.*, 1991; Trentham *et al.*, 1993; MacDonald, 1994; Weiner *et al.*, 1994; Yang *et al.*, 1995; Malling, 1996; Weiner, 1997].

Interessanti e nuove prospettive sono offerte anche dalla cosiddetta terapia isoormonale delle malattie endocrine (ad esempio la somministrazione profilattica di insulina nei pazienti ad alto rischio di diabete) [Schlott and Eisenbarth, 1995] e dall'uso di vaccini anti-cancro, ottenuti da estratti tumorali o componenti delle proteine neoplastiche, nel trattamento di neoplasie [Dranoff *et al.*, 1993; Fathman, 1993; Dalglish, 1994; Tamura *et al.*, 1997]. Bisogna comunque precisare che la maggior parte di queste terapie sono ancora nella fase sperimentale e non riconosciute ufficialmente come valide nell'uomo.

Altri esempi di effetti paradossali dei farmaci si possono trovare in altri modelli: la digitale, che oggi è vista come un vero e proprio ormone prodotto probabilmente dalle surrenali [Lancet (editoriale), 1991], provoca, in dosi farmacologiche, una depressione della funzione cardiaca nel soggetto sano, mentre nel cuore scompensato ha un effetto inotropo positivo. Viceversa, l'adrenalina ha un effetto inotropo positivo nel sano, mentre nel cuore scompensato non ha effetto, o ha effetto negativo (quando attiva i recettori beta2-adrenergici e sono stimolati anche i recettori muscarinici e adenosinici) [Braunwald, 1991]. Queste modificazioni delle capacità di risposta sono legate ad aumenti e depressioni di sensibilità e di numero di specifici recettori e, anche, di sistemi di trasduzione quali le G-proteine. Un altro possibile esempio, tra tanti che si potrebbero fare a riguardo del sistema vascolare, è il fatto che l'acetilcolina provoca, nelle arterie affette da patologia aterosclerotica, un effetto vasocostrittore che è paradossale, in quanto normalmente causa vasodilatazione [Ludmer *et al.*, 1986]. La serotonina, che provoca vasodilatazione nelle arterie normali, induce vasocostrizione in alcune forme di ipertensione e di diabete e nelle arterie aterosclerotiche; questo potrebbe essere un meccanismo importante negli attacchi ischemici transitori [Ware and Heistad, 1993].

Un altro modello, concernente effetti paradossali su una scala cellulare, è stato esplorato in studi condotti nel nostro laboratorio [Bellavite *et al.*, 1993a; Bellavite *et al.*, 1993b; Bellavite *et al.*, 1997a]. Alte dosi (1000 $\mu\text{mol/l}$) di peptidi batterici (fMLP) inducono un marcato aumento dell'adesione cellulare a superfici plastiche rivestite con siero, un fenomeno ben noto in letteratura; d'altra parte, quando le cellule (neutrofili umani) vengono

pre-trattate con endotossina batterica (LPS), esse aderiscono spontaneamente alle superfici. In queste condizioni di adesione spontanea, una bassa dose (1-10 $\mu\text{mol/l}$) di fMLP inibisce e reversibilizza l'adesione cellulare. Quindi, gli stessi peptidi batterici, che sono considerati come *attivatori* dell'adesione dei neutrofili, paradossalmente *inibiscono* questa stessa risposta cellulare se usato in *dosi bassissime* (1/1000 di quelle attivatrici) e in cellule che sono di per sé già *iper-adesive*. Il fenomeno dell'inversione dell'effetto dell'fMLP non è stato riscontrato solamente nelle cellule pre-trattate con LPS, ma anche in cellule infiammatorie, per esempio cellule ottenute da essudato cutaneo di infiammazione sperimentale [Bellavite *et al.*, 1994a]. Tutto ciò dimostra su un sistema *in vitro* che l'effetto di uno stesso stimolo può dipendere grandemente dallo stato di sensibilità e di responsività del sistema bersaglio. In questo fenomeno è coinvolto probabilmente l'aumento di AMP ciclico intracellulare indotto da minime dosi di agonisti, che regola la fisiologia dei leucociti *in vitro* e *in vivo* [Bellavite *et al.*, 1992; Bellavite *et al.*, 1997b; Carletto *et al.*, 1997].

Van Wijk e collaboratori hanno focalizzato l'attenzione sulle “*heat-shock proteins*”⁴⁵, che, nei loro modelli sperimentali, sarebbero responsabili degli effetti protettivi di piccole dosi di sostanze tossiche [van Wijk and Wiegant, 1995; Wiegant and van Wijk, 1996; van Wijk *et al.*, 1997]. Il trattamento di cellule in coltura con piccole dosi (3-10 μM) di agenti tossici (cadmio, arsenico) le protegge dall'intossicazione con alte dosi (100 μM) e, nello stesso tempo, provoca l'espressione di un “pattern” specifico di heat-shock proteins. La protezione è alquanto specifica per gli agenti usati e questo, nella veduta degli autori, sta in favore dell'ipotesi che un principio di riconoscimento del “simile” (sostanza tossica simile a quella terapeutica) sia operativo anche a livello cellulare.

Curve dose-risposta ed inversione degli effetti

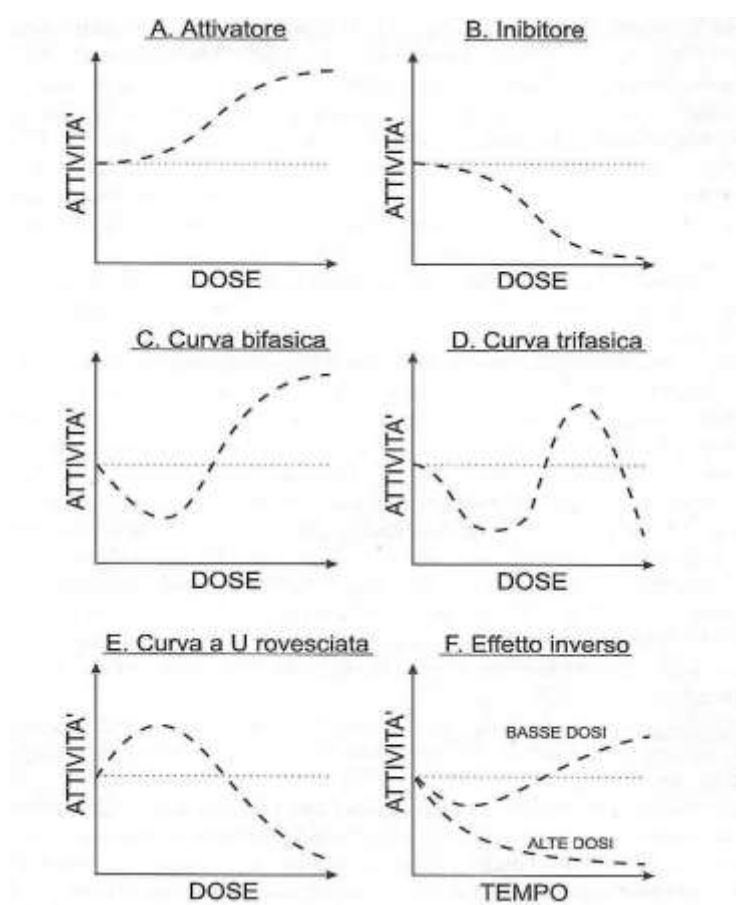
Si è visto che esistono molti esempi di effetti *inversi* o *paradossali*. Questo significa che un composto (o un trattamento) che, secondo le conoscenze attuali, è considerato un inibitore agisce come stimolante, o al contrario uno stimolante provoca effetti inibitori. Stimolazione ed inibizione sono i principali effetti finali valutabili in quasi tutti gli allestimenti sperimentali: ogni composto o trattamento può indurre - direttamente o indirettamente - modificazioni quantitative misurabili di alcune variabili come ad esempio la crescita cellulare, il peso corporeo, il ritmo cardiaco, la frequenza di crisi epilettiche, l'aggregazione delle piastrine, il tempo di sanguinamento, il volume urinario, ecc. La registrazione degli effetti eccitatori ed inibitori prodotti da una sostanza e la costruzione di curve dose-risposta rappresentano gli strumenti fondamentali della farmacologia, data la loro importanza basilare per caratterizzare il meccanismo d'azione di ogni sorta di rimedio.

Nella figura 28 si riportano delle tipiche curve dose-risposta. Nelle prime due (A e B) si vedono delle curve “classiche”, dove al crescere della concentrazione di una sostanza stimolante o inibente si ha un crescere dell'effetto, con un andamento esponenziale o sigmoide, secondo il tipo di interazione tra la sostanza testata e il sistema bersaglio. Nelle

⁴⁵*Heat-shock proteins*: lett. proteine da shock termico, 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 oligomerici, la riparazione delle modificazioni della struttura secondaria e terziaria, la traslocazione intracellulare e l'escrezione di proteine, la stabilizzazione del citoscheletro.

curve C, D ed E si osservano degli andamenti alquanto diversi, ma certamente molto comuni in biologia. Si può andare da una curva bifasica (basse dosi inibizione, alte dosi stimolazione) ad una trifasica (le dosi più alte provocano inibizione, anche se con meccanismo molto diversi rispetto alle dosi più basse), ad una curva “a U-rovesciata”, dove si ha una stimolazione con basse dosi seguita da una progressiva inibizione (tipico effetto di “ormesi”).

Figura 28. Curve dose-risposta tipiche e atipiche, che mostrano il fenomeno della non-linearità, dell’“ormesi” e dell’effetto “rebound”.



Nella letteratura scientifica il ritrovamento di questo tipo di curve dose-risposta atipiche è molto più frequente di quanto si potrebbe immaginare. Anche nel corso di nostri studi su granulociti trattati con diverse dosi di tossina del *Podophyllum peltatum* e con la colchicina [Chirumbolo *et al.*, 1997] abbiamo trovato effetti stimolatori con dosi basse o medie, seguiti da effetti inibitori in alte dosi. In una recente serie di esperimenti, abbiamo studiato l’effetto dei comuni farmaci antiinfiammatori e analgesici, di tipo non-steroido, sull’adesione delle piastrine umane [Andrioli *et al.*, 1995; Andrioli *et al.*, 1997]. Poiché tali farmaci sono noti inibitori dell’enzima cicloossigenasi piastrinica, ci si aspettava di ottenere effetti inibitori sulle attività funzionali piastriniche. Invece, paradossalmente, si è osservato un effetto stimolatore sulla adesione, almeno a dosi medio-basse (200 μ M), mentre a dosi elevate (1000 μ M) l’effetto è stato di inibizione. Il meccanismo di questo effetto paradossale è

probabilmente legato ad un aumento di calcio intracellulare, all'esposizione di proteine adesive sulla membrana ed al fatto che l'adesione piastrinica (diversamente dall'aggregazione) non risente dell'inibizione della cicloossigenasi.

Nell'ultimo quadro (F) si delinea il fenomeno dell'effetto "*rebound*" (letteralmente, effetto "rimbalzo"): il sistema sovraccaricato con una dose elevata di una sostanza tossica subisce una progressiva inibizione, mentre se la dose è più bassa, ad una prima fase inibitoria segue un recupero che porta il sistema, col tempo, ad una maggiore funzionalità rispetto allo stato di partenza (prima del trattamento). Chiameremo questo fenomeno "inversione dell'effetto" o "ipercompensazione" ed è un altro modo per rappresentare il fenomeno dell'ormesi [Furst, 1987]. Un tipico esempio di questo fenomeno si ha quando si trattano cellule in coltura con basse dosi di un composto tossico (ad esempio il cadmio): dopo un'iniziale aumento di mortalità, si sviluppa uno stato di maggiore resistenza al tossico rispetto a cellule che non erano mai state trattate [Wiegant *et al.*, 1997].

Un altro punto importante da considerare è la sensibilità in rapporto alla situazione biologica dell'organismo che viene trattato. Se prendiamo in considerazione un sistema perturbato (o l'animale ammalato o il paziente) questo è un sistema in cui i meccanismi di auto-guarigione lavorano ad un *livello sub-ottimale* a causa del continuo stato di sollecitazione o di insufficienti risposte di adattamento. Si può affermare che in particolari circostanze la sensibilità del sistema a una regolazione esterna è profondamente alterata dalla malattia stessa. Per esempio, è molto probabile che certe sensibilità siano esaltate, mentre altre sensibilità, specialmente dopo ripetuti e specifici contatti con certi recettori, siano diminuite o assenti. È possibile che un composto che non ha quasi effetti su un organismo sano provochi a bassa dose specifici effetti rilevabili o eclatanti su un sistema malato presensibilizzato. Oppure al contrario, è anche possibile che un diverso composto il cui effetto su un organismo sano appare come una stimolazione, non abbia effetto alcuno o abbia un effetto opposto su un organismo malato. In questo caso l'inversione degli effetti può essere determinata dall'esistenza di uno squilibrio tra due opposti sistemi omeodinamici, come si diceva al punto precedente.

In conclusione, l'*inversione degli effetti* di un certo trattamento può essere ottenuta fondamentalmente in tre modi:

- a) modificando le *dosi* del composto o la *durata* di applicazione del trattamento: per esempio alte dosi o lungo periodo di applicazione possono risultare inibitori, basse dosi o breve periodo di applicazione possono essere eccitatori (come vedremo in dettaglio più avanti, può anche verificarsi il contrario, secondo i metodi sperimentali utilizzati);
- b) applicando sempre la stessa dose o lo stesso trattamento ad un sistema che può presentare *differenti stati di sensibilità* o reattività al composto: lo stesso composto può causare stimolazione ed effetti di incentivazione della crescita se il sistema su cui è applicato è in salute o non perturbato, mentre può risultare inibitorio e con effetti soppressori qualora applicato ad un sistema patologico o in precedenza perturbato;
- c) somministrando lo stesso composto (o due composti simili) attraverso differenti vie di somministrazione: una via (per esempio iniezione parenterale) può causare attivazione o incremento della risposta, l'altra via (per esempio quella orale) può causare soppressione o tolleranza.

Interesse generale dei fenomeni di inversione degli effetti

Gli studi riportati fin qui indicano che i succitati modelli di inversione degli effetti nei

sistemi biologici sono supportati da una vasta serie di dati sperimentali emergenti da varie branche della ricerca biomedica moderna. Nessuno può ignorare che la maggior parte degli effetti tossicologici e farmacologici mostra tipiche curve dose-risposta di tipo sigmoide. D'altro canto c'è una serie di eccezioni a questa regola che dimostra che l'effetto di una certa sostanza può essere sia positivo (cioè stimolante o sensibilizzante) che negativo (cioè inibente o bloccante) secondo la dose impiegata e dalle condizioni in cui si trova il sistema trattato.

Gli effetti ormetici possono avere più di una spiegazione a livello dei recettori, dei meccanismi di trasduzione del segnale, della regolazione enzimatica e dell'espressione genica, secondo il modello sperimentale e del sistema implicato. Senza considerare i singoli meccanismi coinvolti, è evidente che i denominatori comuni si situano nelle risposte a livello della soglia di percezione dell'organismo al farmaco e/o alle sostanze tossiche.

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

In ogni caso, questo studio mostra che il tradizionale concetto di "similitudine" è ancora un problema biologico e medico di importanza cruciale: molte ragioni suggeriscono che la rivalutazione scientifica del principio di similitudine è degna di attenzione [Bellavite et al., 1997c]. La ragione principale è che questo concetto può rappresentare una vasta e unificante struttura di riferimento per modelli teorici che spieghino sia il *corpus* di evidenze empiriche ricavate dalla vecchia letteratura medica che l'emergente evidenza sperimentale di effetti paradossi o di effetti apparentemente opposti descritti da diversi ricercatori in branche diverse che vanno dalla biologia molecolare all'immunologia e alla neurobiologia. Se questa struttura concettuale acquisterà credibilità e sarà sempre più documentata sul piano sperimentale, alcuni degli apparenti contrasti tra l'approccio della medicina empirica e l'approccio della medicina scientifica potrebbero essere appianati in un unico percorso razionale.

Una seconda ragione sul perché la rivalutazione del principio di similitudine sia degna di attenzione è che esso può essere utilizzato come "principio euristico", ossia come idea trainante sulla base della quale possono essere concepite nuove ipotesi sperimentali. Ogni ricercatore nel suo specifico campo potrebbe progettare nuovi esperimenti basati sul principio inversione degli effetti. Inoltre, la conoscenza del fenomeno potrebbe favorire una spiegazione positiva e fruttuosa del risultato di certi esperimenti che possono sembrare in disaccordo o anche in netto contrasto con le ipotesi iniziali. Il trovare risultati inaspettati, controversi o paradossali è esperienza comune degli scienziati, ma spesso questi risultati sono ignorati e scartati perché non supportano le teorie correnti. Guardare agli effetti inversi secondo il principio generale della similitudine potrebbe aiutare e stimolare gli scienziati a sottoporre questi dati ad un riesame positivo: essi appariranno come un'espressione dei fenomeni di auto-guarigione che sono tipici dei sistemi biologici complessi.

In terzo luogo, la consapevolezza che i composti tossici e le radiazioni a bassa dose possono esplicare effetti benefici potrebbe condizionare positivamente la valutazione dei livelli ottimali di esposizione ambientale agli agenti ai quali la popolazione risulta esposta. Sulla base delle evidenze sopra discusse, è ragionevole che il rigido calcolo del rischio,

basato su un modello lineare, possa essere sostituito in molte circostanze da un approccio di giudizio più pragmatico, basato su un'accurata valutazione delle analisi dei dati epidemiologici e sperimentali sugli effetti dell'esposizione ad una sostanza in una data area [Goldman, 1996]. È stato dimostrato che, se si tiene conto dell'esistenza dell'ormesi, il modello logistico standard per la determinazione del ED50 (ossia la concentrazione di sostanza alla quale si manifesta il 50% degli effetti) e l'intervallo di confidenza non è adatto e dovrebbe essere riesaminato e riparametrizzato [Brain and Cousens, 1989; Van Ewijk and Hoekstra, 1993]. Inoltre, immaginando che una certa sostanza tossica o un certo grado di irradiazione abbia un effetto positivo a piccole dosi, in una certa area attorno alla zona maggiormente a rischio di patologie potrebbe stabilirsi una zona di maggior benessere, quindi diventerebbe cruciale, nello studio epidemiologico, delimitare l'area di indagine (prendere in considerazione un'area troppo vasta potrebbe annullare statisticamente l'effetto reale nell'area ad alto rischio).

Infine, il principio di similitudine potrebbe essere rivalutato come una strada di ripensamento delle strategie terapeutiche, secondo le due linee principali, cioè sia somministrando il "simile" inteso come sostanza che interviene sui noti meccanismi patogenetici della malattia (quello che in farmacologia si chiama composto "analogo"), sia somministrando il "simile" inteso come un composto che provoca sintomi simili a quelli della malattia (omeopatia hahnemanniana classica o omeopatia di risonanza elettromagnetica). Questo punto, riguardante le applicazioni omeopatiche del principio di similitudine, sarà ampiamente trattato nell'ultima parte del testo.

In un senso ancor più ampio, si potrebbe speculare che è "simile" qualsiasi trattamento terapeutico che, di per sé, provoca manifestazioni simili alla malattia che si vuol curare. Un esempio non farmacologico, ma fisico, viene offerto dal massaggio di una parte contusa o di una parte affetta da dolore reumatico: il massaggio fa passare il dolore (probabilmente perché rimuove mediatori attivi che il trauma ha fatto accumulare in loco o perché innesca qualche meccanismo riflesso nervoso), ma lo stesso massaggio costituisce un piccolo trauma e, se effettuato con particolare forza, è effettivamente un trauma che causa dolore persistente anche per un certo tempo. Si potrebbe anche menzionare il sollievo dal dolore muscoloscheletrico causato dall'iniezione di acqua distillata in sede sottocutanea: si tratta di una procedura che causa immediato dolore, ma induce un'anestesia, detta "da contro-irritazione" o "da iperstimolazione" [Byrn *et al.*, 1993].

Riflessioni sul dolore

Affrancare l'uomo dal dolore è uno dei principali obiettivi della medicina. Tuttavia, spesso ciò non è totalmente possibile, altre volte, forse, non è nemmeno utile, qualora il dolore stesso avesse una funzione fisiologica. Anche il dolore, quindi, va visto in una prospettiva *dinamica*, va visto in relazione a tutto il sistema-uomo, considerato nella sua globalità psicofisica ed in relazione con gli altri suoi simili. In questo modo, le riflessioni sul senso o il nonsenso del dolore possono allargarsi notevolmente, fino a toccare argomenti di tipo filosofico. Senza voler entrare troppo a fondo in questo difficile e complesso tema, in questa sede si offrono alcuni spunti di riflessione, prevalentemente tratti da un lavoro più esteso scritto dall'Autore in collaborazione con M. Zatti [Bellavite e Zatti, 1995; Zatti, 1996].

Dolore e libertà

Innanzitutto si può osservare una relazione molto stretta tra dolore, complessità e libertà umana [Zatti, 1992; Zatti, 1994]. Si è già avuto occasione di sostenere che la materia di cui è costituito l'universo ed in particolare il nostro organismo non ubbidisce totalmente a regole meccanicistiche, fisse e prevedibili. Per questo, facilmente possono accadere eventi quali quelli che noi definiamo imprevedibili sciagure, calamità, errori accidentali che comportano malattia, e dunque la presenza di dolore. Ciò vale sia per quanto riguarda in generale l'ambiente (la biosfera), sia per quanto si riferisce alla relativa instabilità dell'ordine biologico. Ma è proprio questa materia, non completamente determinata nella successione degli eventi possibili, che serve da supporto per l'esistenza di soggetti con libertà d'azione.

Ogni sorta di male ha dunque una relazione causale con la libertà, o perché può essere provocato dalla libera volontà defettibile (il male di Caino); o perché la stessa esistenza della libertà, di soggetti liberi, in questo universo è permessa soltanto da quella incompletezza dell'algoritmicità dalla quale sono permesse anche le catastrofi, e che viene descritta oggi dalle teorie del caos. Le leggi che governano la natura non sono rigidamente deterministiche, ma lasciano ampi spazi all'indeterminazione, all'imprevedibilità, quindi all'incomprensibile sciagura. Solo una stoffa materiale di questo tipo può d'altra parte permettere l'esistenza di soggetti capaci di esercitare la libertà in questo universo.

Significato fisiologico del dolore

Un certo approccio al senso del dolore viene fornito anche dalla medicina scientifica. Considerando la fisiopatologia degli organi e dei sistemi degli esseri viventi, si vede chiaramente che il dolore fisico è sempre associato a una situazione di attivazione, localizzata o generalizzata, dell'omeodinamica cellulare o tissutale. 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). Quindi, da un punto di vista biologico e biomedico, se non esistesse il dolore 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 (rallentato flusso di sangue in un certo distretto) 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 antibatterica. Il dolore quindi, da questo punto di vista, si presenta come un'esperienza 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.

Questo approccio alla problematica del dolore, soprattutto quello fisico, ne dà sicuramente una visione per certi aspetti positiva, che induce il medico (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 e si deve necessariamente cercare di riferirsi a qualche considerazione di altro genere.

Dolore come occasione di apertura

Nella prospettiva sopra delineata, che consente di vedere in qualche modo un ruolo positivo del dolore, si può cogliere un positivo *non nel dolore in quanto tale*, ma solo *in relazione a qualcosa d'altro* e precisamente in relazione alle prospettive di guarigione dell'*organismo nel suo insieme* ed alla sua salute. Può questo concetto essere applicato anche al dolore apparentemente privo di finalismo fisiologico? A questa difficile domanda si può forse dare risposta positiva, se si ammette che le "leggi della complessità" valgano anche per la vita psichica e la vita spirituale.

In questo campo l'uomo ha dato molte risposte al problema del dolore, che è stato trattato da filosofi, poeti, mistici e ha costituito un punto forte di tutte le religioni. In generale, è chiaro che la sofferenza non è totalmente negativa solo se *chi la prova* riesce a trovarvi un senso. Ma è possibile un approccio razionale ed è possibile qualche generalizzazione, al di là delle esperienze soggettive dei singoli, che sono ciascuna unica ed in un certo senso forse anche non comunicabili? Secondo la prospettiva della complessità, tale senso non può che risiedere nel *recupero di potenzialità interne* finora non utilizzate o nell'*apertura* del sistema-uomo a qualcosa d'altro o a qualcun altro-da-sé, apertura che faccia sperimentare un riassetto del proprio io (interno) verso uno stato di maggiore armonia e di maggiore consapevolezza.

In precedenza si è illustrato il concetto di sistema vivente come *sistema aperto e dissipativo*, nel senso che mantiene il proprio ordine interno per il continuo flusso di energia, materia ed informazione che lo attraversa e per la continua dispersione di entropia nell'ambiente. L'"apertura" del sistema vivente, che si mantiene in uno stato di continuo disequilibrio e di continua cooperazione di molti sotto-sistemi, fa sì che esso sia in grado di disperdere l'entropia che altrimenti - se fosse chiuso - lo porterebbe inevitabilmente, secondo le leggi della fisica, all'equilibrio termodinamico ed alla dissoluzione. Quindi apertura, comunicazione, instaurazione di legami, dissipazione dell'entropia di un sistema caotico equivalgono a vita ed evoluzione.

L'uomo è un sistema complesso, che potrebbe essere rappresentato come 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". L'*apertura* del sistema-uomo "in quanto uomo" non può che essere in primo luogo verso l'altro uomo, la società degli uomini ed eventualmente verso il proprio padre-Creatore (una volta ammessane l'esistenza). Se il dolore è funzionale a questo, possiamo prenderlo in considerazione come occasione di crescita dell'uomo in quanto uomo. Allora il dolore, che potrebbe non avere un senso su un determinato piano (ad esempio, sul piano cellulare e organico perché incurabile e "non-curante"), potrebbe assumere un senso se visto in un contesto diverso, che tiene conto dell'importanza dell'evolvere dei rapporti dell'uomo - in quanto uomo - con i propri simili, con il Creatore, ma anche con se stesso.

Il "modo di pensare" secondo il paradigma della complessità ci induce a sostenere che *analogie* esistano tra i diversi piani della realtà, dal microcosmo al macrocosmo, che le leggi

della complessità siano applicabili alle molecole, alle cellule ed anche alla vita psichica e relazionale. Perciò una prospettiva di *apertura* anche all'altro-da-sé - e quindi all'altro uomo o al trascendente - non solo non è irrazionale ma è profondamente funzionale alla natura stessa dell'uomo ed alla sua crescita.

Si entra però qui in un campo in cui la scienza sa e dice poco, perché il dolore appare come un grande mistero, inscindibilmente legato al mistero dell'uomo e dell'esistenza stessa dell'universo. Gli interrogativi sul senso della sofferenza, in particolare di quella dell'innocente, non sono solo dei filosofi, ma anche della gente comune, dei malati e dei medici. Molte delle manifestazioni della crisi spirituale dei singoli e della società derivano ultimamente dalla mancata risposta a queste domande. Perciò, un tentativo di revisione olistica ed allo stesso tempo razionale della medicina quale quello che stiamo qui conducendo non può del tutto eluderle, anche se chi scrive non ha, come nessuno può avere, delle risposte definitive e che possano risultare necessariamente convincenti per tutti.

Per finire, un pensiero sintetico dal grande capolavoro di Van der Meersch, "Corpi e Anime", in cui il dialogo tra i protagonisti - due medici dalla profonda umanità - sintetizza molte riflessioni e considerazioni sul significato clinico ed allo stesso tempo spirituale del dolore: *"La sofferenza è la grande educatrice dell'uomo, Doutreval. La medicina classica ha dimenticato fino a che punto questa sia la verità, anche sul piano fisiologico. Essa ci ha insegnato ad odiare la malattia. Eppure la malattia chiarisce, previene, purifica. Essa ha su un piano materiale le medesime cause, ignoranza, eccessi, ribellioni, che la sofferenza ha sul piano morale. Vi è in tutto questo uno strano parallelismo, non è vero?... E adesso, andiamo a vedere i nostri ammalati, Doutreval"* [Van der Meersch, 1997].

DINAMICHE EVOLUTIVE DELLE MALATTIE

La complessità e dinamicità dei processi patologici può essere considerata non solo per l'instaurarsi di un disordine strutturale nelle relazioni (reti) tra le varie loro componenti (molecole, cellule, organismo intero, ecc.), ma anche per la loro evoluzione temporale. Nell'andamento di una tipica malattia possiamo distinguere vari fenomeni e varie fasi che si susseguono. Solo comprendendo i nessi di causalità che legano tali fenomeni e la loro catena consequenziale si ha un quadro attendibile della malattia. Anche in questo capitolo si dovrà inizialmente restare su un piano molto generale. Successivamente si esemplificheranno alcuni concetti a riguardo del problema dell'infiammazione.

Il quadro fisiopatologico generale

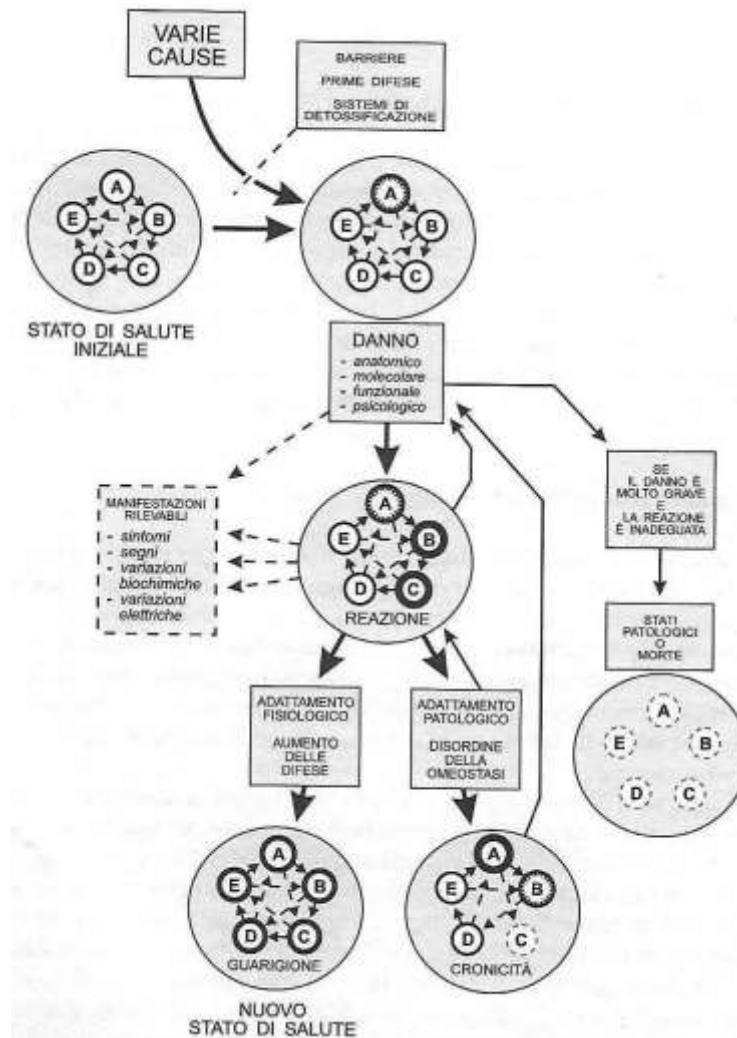
Uno schema semplificato degli eventi fisiopatologici che si verificano nel corso di una malattia-tipo è riportato in figura 29. Questo schema rappresenta un quadro di riferimento generale, utile soprattutto per illustrare l'interconnessione di vari passaggi che si integrano dinamicamente. Si vede come *cause varie*, di diversi tipi (fattori chimici, fisici, biologici, carenziali, ecc.), se riescono a superare le *barriere* naturali e i primi sistemi di difesa, provocano un *danno* biochimico strutturale e/o funzionale.

Ad ogni tipo di danno (perturbazione dello schema strutturale o funzionale omeodinamico) segue una fase di *reazione* dei sistemi deputati alla conservazione ed al ripristino della integrità biologica (sistemi biologici omeodinamici, chiamati comunemente anche sistemi omeodinamici di controllo dell'integrità biologica). Tali sistemi occupano quindi una *posizione centrale* nella dinamica evoluzione di una malattia: un buon funzionamento conduce ad una risposta adattativa efficace (adattamento fisiologico), quindi alla difesa, alla riparazione ed alla *guarigione*. Quasi sempre, la guarigione lascia rafforzato il sistema o qualche sua componente.

È anche possibile, d'altra parte, che i sistemi reattivi possano di per sé provocare ulteriore danno, innescando una sorta di feed-back positivo patologico (freccia di ritorno reazione → danno in figura 29). Ovviamente, se il danno, diretto o indiretto, è molto grave o irreversibile, si entra in un quadro di non-ritorno che può portare alla *morte* o alla presenza di invalidità permanenti (*stati patologici*).

Ad ogni tipo di danno (perturbazione dello schema strutturale o funzionale omeodinamico) segue una fase di *reazione* dei sistemi deputati alla conservazione ed al ripristino della integrità biologica (sistemi biologici omeodinamici, chiamati comunemente anche sistemi omeodinamici di controllo dell'integrità biologica). Tali sistemi occupano quindi una *posizione centrale* nella dinamica evoluzione di una malattia: un buon funzionamento conduce ad una risposta adattativa efficace (adattamento fisiologico), quindi alla difesa, alla riparazione ed alla *guarigione*. Quasi sempre, la guarigione lascia rafforzato il sistema o qualche sua componente.

Figura 29. Schema di un tipico quadro fisiopatologico che rappresenta i possibili eventi di una malattia e le loro relazioni causa-effetto. Per le spiegazioni, vedi il testo.



È anche possibile, d'altra parte, che i sistemi reattivi possano di per sé provocare ulteriore danno, innescando una sorta di feed-back positivo patologico (freccia di ritorno reazione → danno in figura 29). Ovviamente, se il danno, diretto o indiretto, è molto grave o irreversibile, si entra in un quadro di non-ritorno che può portare alla *morte* o alla presenza di invalidità permanenti (*stati patologici*).

Nello schema della figura 29 è indicata un'altra possibile evoluzione del quadro fisiopatologico-tipo: l'*adattamento patologico*. Esso rappresenta un'evoluzione in un certo senso intermedia tra guarigione e continuo peggioramento auto-indotto, rappresentando un nuovo stato di "pseudo-normalità", adattata alle mutate circostanze. Ad esempio, se vi è stato un danno polmonare che ha ridotto la superficie di scambio alveolo-capillare, il sistema omeodinamico che controlla il livello di ossigenazione reagirà con produzione di un maggior numero di globuli rossi (poliglobulia). La poliglobulia non è normale in soggetti che non

soggiornino in alta montagna, ma non si può neanche considerare uno stato patologico, anche se si tratta di una modificazione a lungo termine. Se per ipotesi si riuscisse a far regredire il quadro polmonare, la poliglobulia scomparirebbe.

Altri esempi di adattamenti potrebbero essere l'ipertrofia cardiaca e le modificazioni della funzionalità renale in corso di ipertensione, la linfadenomegalia del bambino esposto a continua stimolazione immunologica, l'iperinsulinemia nell'obeso, l'ipercheratosi cutanea a seguito di continuo sfregamento, ecc. Anche i depositi patologici che si riscontrano nell'aterosclerosi, nell'amiloidosi, nelle glicogenosi o lipidosi, nelle calcificazioni eterotopiche ed in molti altre situazioni patologiche che si riscontrano nelle malattie croniche possono essere considerati degli adattamenti del tessuto in sede locale, le cui cellule e tessuti cercano di confinare o di "impacchettare" il materiale che non riescono a metabolizzare.

Anche nell'adattamento patologico c'è quindi un finalismo difensivo, ma esso è solo parziale, in quanto è limitato ad un settore anatomico o a un certo periodo. L'economia generale dell'organismo è profondamente alterata, ma il sistema "tollera" questa situazione abnorme come un apparente e provvisorio equilibrio. Tuttavia, la patologia è presente e continua il suo corso, quindi prima o poi il disordine omeodinamico si ripercuote su altri sistemi fino ad innescare problemi non più gestibili con aggiustamenti, quali necrosi cellulare, emorragia, embolia, ecc.

L'adattamento consente di "convivere" con la malattia, ma rappresenta, in un certo senso, una rinuncia alla guarigione completa. È chiaro che nella strategia terapeutica che tenda a portare l'organismo del paziente verso la guarigione devono essere cercati interventi tesi a rimuovere o by-passare i blocchi costituiti dall'adattamento. La malattia cronica non è quindi assolutamente ed inevitabilmente irreversibile (per questo nella figura 29 è stata inserita una freccia di ritorno dalla cronicità alla reazione), ma la reversibilità è sempre molto difficile in assenza di corretti rimedi che aiutino il sistema a cambiare struttura e comportamento.

Il quadrante con bordo tratteggiato in figura 29 sta ad indicare che gran parte dei *segni e sintomi* della malattia e delle altre *manifestazioni rilevabili* mediante indagini laboratoristiche e strumentali derivano non tanto dal danno diretto dell'agente eziologico⁴⁶, quanto dalle reazioni dell'organismo, sia di tipo attivo (fasi acute) che adattativo (fasi croniche). I sintomi sono *espressioni* della malattia, ma non sono *la* malattia. Ciò è molto importante perché un corretto intervento regolatore a livello dei sistemi omeodinamici (terapia) deve tenere conto del significato "espressivo" dei sintomi e non considerarli solo come *i* fenomeni patologici, da eliminare ad ogni costo.

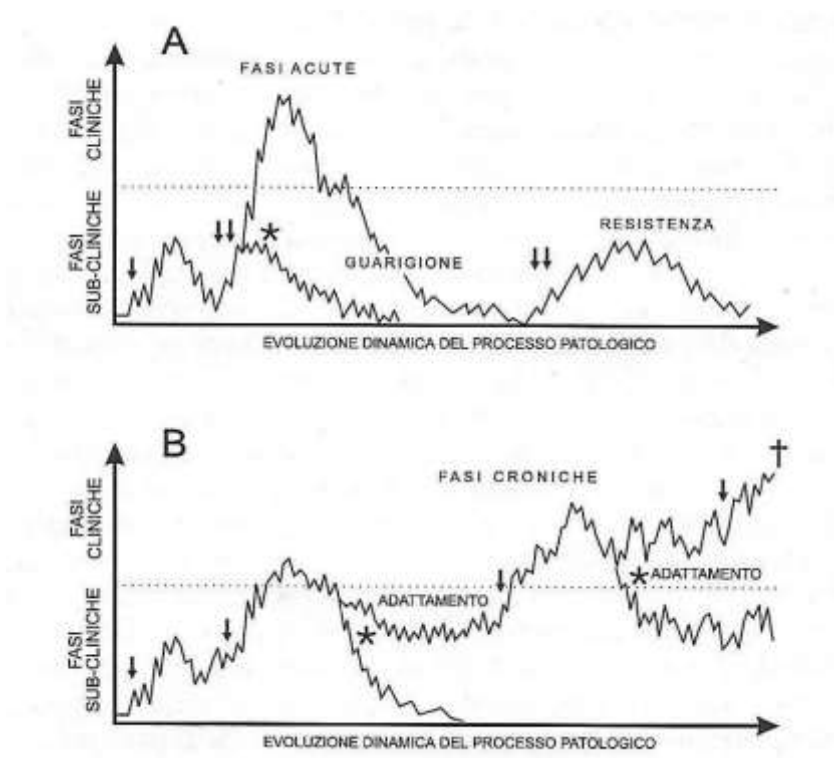
Fasi evolutive

Dopo aver precisato questi importanti punti sulle dinamiche interne e le manifestazioni esterne delle malattie, si deve approfondire un altro aspetto, quello che tradizionalmente distingue varie fasi dei processi patologici per il loro andamento temporale e la loro evoluzione. Nella figura 30 si tenta di rappresentare, in modo schematico, i possibili andamenti temporali (le cinetiche) dei processi patologici. In tale schematica

⁴⁶ *Agente eziologico*: la causa iniziante o scatenante una determinata malattia.

rappresentazione, le malattie, indotte da ripetuti eventi stressanti o dannosi (rappresentati con delle frecce verticali), sono rappresentate su una scala di intensità come dei picchi più o meno elevati.

Figura 30. Possibile andamento dei processi patologici nel tempo. Le frecce verticali indicano l'intervento di fattori di danno esterni. Gli asterischi indicano i punti di biforcazione, il cui significato è spiegato nel testo. Il quadro A descrive una tipica malattia acuta seguita da guarigione, il quadro B descrive una malattia cronica.



Schematicamente, la figura 30 distingue tra fasi acute/fasi croniche e tra fasi sub-cliniche/fasi cliniche. Tali distinzioni si comprendono facilmente se si segue la linea continua dell'evoluzione dinamica del processo patologico.

Disordine sub-clinico

Il primo picco sulla sinistra in figura 30A ed anche in figura 30B rappresenta una prima reazione dell'organismo ad un insulto patogeno di modesta entità (piccolo stress di vario tipo). Tale reazione minore decorre acutamente nel giro di poche ore o pochi giorni, mobilitando il sistema di difesa in modo sub-clinico, nel senso che si svolge prevalentemente senza provocare una "malattia". Fenomeni di questo genere avvengono continuamente anche negli individui "sani", per il semplice fatto che chiunque è esposto a stress ambientali e che qualsiasi organismo, anche quello più sano, presenta fluttuazioni oscillanti di alcuni parametri fisiologici. Anche le oscillazioni spontanee, più o meno caotiche, dell'omeodinamica interna rappresentano un piccolo stato di sollecitazione biologico perché costringono in ogni caso a sforzi di adattamento e di compensazione.

Il primo picco *sub-clinico* rappresenta, simbolicamente, questo stato di instabilità e fluttuazioni continue. Non si tratta di una malattia clinica, nel senso che un breve e minore aumento di segni e sintomi o alterazioni laboratoristiche non ha di solito un nome nosologico, non viene “etichettato” come malattia e spesso non porta il malato neppure a chiedere l’aiuto del medico. Tuttavia, sarebbe non corretto pensare che tali variazioni quantitativamente minori non abbiano importanza. Tali fenomeni soggettivi e oggettivi si realizzano spesso e chiunque ponga un po’ di attenzione alle proprie sensazioni si accorge che spesso si fanno sentire sintomi quali astenia, dispepsia, palpitazioni, cefalea, dolori articolari, colpi di tosse o starnuti, insonnia, anoressia o bulimia, desiderio o avversione per qualche alimento, irritabilità eccessiva, dolori addominali transitori, variazioni nell’alvo, ecc. Il fatto che questo tipo di manifestazioni rappresentino una frequente condizione di “non-salute” ma non configurino una vera e propria “malattia” con un preciso nome si documenta dal numero di pazienti che sono considerati “malati immaginari” ma che, in realtà, esprimono un disagio psicofisico che in qualche modo ha, o avrà in seguito, ricadute negative sul piano biologico.

Il soggetto che subisce una modificazione di questo tipo non è definibile come malato, ma è più predisposto ad ammalarsi rispetto al normale, ha una tendenza ad ammalarsi. In questo stadio si potrebbe, ad esempio, inserire chi è sottoposto a superlavoro (stress) o ad alimentazione non equilibrata, chi fuma, chi è esposto a basse dosi di radiazioni non ionizzanti, o è dotato di particolari caratteri genetici statisticamente “a rischio” (eterozigoti portatori di malattie autosomiche recessive, alcuni gruppi HLA, razza, ecc.). Quanto questo disordine sia “normale”, nel senso di una semplice oscillazione reversibile di uno stato di equilibrio e quanto sia “patologico”, nel senso di generare patologia in presenza di altri fattori perturbanti, è questione estremamente sottile, sfumata, tanto che spesso le stesse situazioni, anche pesanti, sono sopportate come normale retaggio della vita da alcuni soggetti, mentre sono considerate malattie serie da altri. È chiaro che a questo livello, l’equilibrio tra normale e patologico è estremamente precario, e l’evoluzione successiva può essere spostata da una parte o dall’altra secondo lo spostamento di piccoli fattori.

In sintesi, quindi, partendo da un ideale stato di salute, si ha un primissimo stadio in cui un iniziale disordine, per lo più non apparente ad eccezione di sintomi molto sfumati o variazioni di parametri molto fini, rende l’organismo più suscettibile a perturbazioni indotte da agenti esterni.

Malattia acuta

Il secondo picco, più alto, rappresentato nella figura 30A simboleggia la tipica malattia acuta. Un insulto patogeno sufficientemente forte causa una serie di danni e di reazioni tali da configurare un “quadro nosologico” con la sua tipica o quasi tipica serie di manifestazioni. L’emergere del quadro clinico solitamente spinge il malato a ricorrere alla medicina. Il quadro dei sintomi e delle variazioni anatomopatologiche, unito alle analisi strumentali e laboratoristiche adatte, permette spesso di identificare la causa scatenante, per cui la malattia si definisce in modo chiaro con una precisa diagnosi clinica.

Riflettendo sulla *patogenesi* della malattia in un determinato soggetto, ci si può (e deve) chiedere: cosa distingue una prima reazione (sub-clinica) da una più grave, che raggiunge l’evidenza clinica? Nello schema si è stabilito che la malattia clinica è causata da uno stress sufficientemente forte (doppia freccia); ciò è valido in linea generale, ma troppo schematico. Infatti, se è vero quello che si è illustrato in precedenza, le manifestazioni della malattia

dipendono fondamentalmente dal tipo di risposta dell'ospite. Uno stesso stato di sollecitazione può causare differenti risposte in differenti individui: al limite, nessuna malattia in un soggetto e malattia gravissima in un altro. Questo è il caso documentato in modo indiscutibile dalle malattie infettive: non tutti si ammalano durante una epidemia, provocata dallo stesso agente eziologico, e chi si ammala non lo fa allo stesso modo. Lo stesso concetto si può estendere a innumerevoli campi della medicina, fino a considerare, ad esempio, il caso di un'improvvisa emozione che può uccidere un cardiopatico e far solo impallidire un soggetto normale.

Quindi, anche nell'evoluzione dinamica di una *malattia acuta* gioca un ruolo chiave non solo l'intensità della causa ma (soprattutto) il buon funzionamento dell'insieme dei sistemi omeodinamici, così che la malattia si manifesta in modo tanto più grave quanto meno ottimale è tale funzionamento. Ecco perché nella rappresentazione grafica della figura 30 si è voluto indicare con un asterisco un primo *punto di biforcazione*, intendendo con ciò un momento in cui l'insieme dei sistemi deputati alla difesa ed alla riparazione può influenzare - anche con piccole e sottili differenze di comportamento - il successivo decorso della malattia stessa. Se le "decisioni strategiche" di tali sistemi sono ottimali, la malattia "clinica" viene stroncata sul nascere e non si manifesta neppure, oppure viene facilmente superata.

Biforcazioni

Dove stanno le "decisioni" dei *punti di biforcazione*, sensibili quindi a piccoli ma determinanti fattori di regolazione? Esse risiedono fondamentalmente nella fase delle reazioni dei sistemi biologici omeodinamici. Tali sistemi, soprattutto quello infiammatorio ed immunitario, ma anche i sistemi di detossificazione del fegato ed il sistema emostatico, e molti altri, hanno una "*doppia faccia*", fanno guarire ma anche provocano danno. Quanto, in ogni singolo caso, prevalga il danno o prevalga la reintegrazione dello stato di salute, dipende da fini variazioni nel comportamento del sistema omeodinamico stesso. In particolare, il destino della reazione dipende dalla "scelta" che il sistema deve fare tra il prezzo da pagare, in termini di tossicità e di sofferenza, e le garanzie di riuscita dell'operazione in termini di sopravvivenza dell'organismo. Ad esempio, in presenza di una lesione della superficie del vaso sanguigno, i sistemi emostatici (coagulazione, aggregazione piastrinica, aumento del connettivo e muscolatura vasale) entrano in azione per bloccare il rischio di emorragia e per iniziare la riparazione. Tuttavia, mediante gli stessi meccanismi effettori può verificarsi un evento patologico: il sistema emostatico blocca interamente la circolazione nel vaso sanguigno (trombosi, aterosclerosi).

Cosa fa "pendere la bilancia" verso l'azione finalisticamente positiva rispetto a quella non necessaria e francamente patologica? È la complessità dei molteplici meccanismi in gioco. Una simile "scelta" infatti dipende sia dai singoli elementi (recettori, concentrazione di mediatori, presenza di sostanze chimiche esogene), sia dal tipo di coordinamento esistente, da un controllo "centralizzato" che valuta le informazioni provenienti dai vari distretti e dai vari elementi in gioco, regolando di conseguenza l'intensità delle varie risposte. Quindi, a livello di una tale biforcazione, l'esito della reazione può dipendere da una informazione che sia significativa sul piano del coordinamento del o dei sistemi di reazione. Poiché un simile coordinamento è garantito dalle reti cibernetiche quali i sistemi nervoso ed emato-ormonale, ma anche, come si vedrà, da fini regolazioni di natura elettromagnetica e probabilmente da un sistema di regolazione che può essere assimilato ai meridiani descritti dall'antica tradizione cinese, ne deriva che una informazione, piccola ma ben indirizzata, che raggiunga

e venga decodificata da tali sistemi potrebbe essere utile nella “scelta” ottimale della reazione al danno. Il problema delle possibili regolazioni a scopo terapeutico secondo un approccio biodinamico sarà ripreso nella terza parte del testo.

Aumento di resistenza

Un concetto ben noto alla medicina è che il soggetto che ha superato la malattia acuta presenta, di norma, uno stato di maggior resistenza (nel caso delle malattie infettive si parla anche di immunità). Ecco quindi il significato del terzo picco, nella figura 30A: esso rappresenta la possibilità che l'organismo reagisca ad uno stimolo ambientale anche piuttosto forte con una risposta efficiente e coordinata ottimale, tale per cui le reazioni si svolgono prevalentemente al livello sub-clinico.

Cronicità

La maggior parte delle malattie acute presentano un andamento tale per cui, dopo alcuni giorni o al massimo alcune settimane, si ha il ritorno alla normalità (guarigione ed aumento di resistenze, come rappresentato in figura 30A). Tuttavia, è possibile che l'andamento dei processi patologici abbia un decorso molto diverso (Figura 30B). La malattia si presenta in modo subdolo, senza molti sintomi, ma non evolve verso la guarigione completa: qualche residuo problema rimane, o perché la “battaglia” della malattia acuta è stata così intensa da danneggiare in parte l'ospite stesso (v. ad esempio le cicatrici residue dopo fenomeni di danno tessutale, o i deficit ormonali dopo patologie che colpiscono le ghiandole endocrine, ecc.), o perché la causa provocante la malattia acuta non è stata completamente rimossa, o perché l'organismo ha problemi di debolezza genetica dei sistemi di difesa e/o di riparazione. Si presenta quindi a questo punto una seconda possibilità, rappresentata dalla cronicizzazione del processo patologico, in cui gioca un ruolo-chiave l'adattamento patologico.

In figura 30B si è rappresentato una malattia che all'inizio presenta un picco sub-clinico, seguito da un emergere clinico (presenza di segni e sintomi) e quindi da un andamento fluttuante. A questo proposito, bisogna precisare che non tutte le malattie croniche si manifestano inizialmente come malattie acute, ma spesso si manifestano con lunghe fasi di fluttuazioni omeodinamiche a livello sub-clinico. Molte malattie genetiche sono prevalentemente di questo tipo.

L'adattamento patologico, cui si è già accennato commentando la figura precedente, è una fase della risposta dell'organismo in cui si verifica un altro momento “decisionale” molto critico, che scatta quando i sistemi reattivi non riescono a fronteggiare adeguatamente la *noxa* ed a ripristinare rapidamente lo stato originario. A questo punto, può instaurarsi una modificazione semi-permanente che, se da una parte riduce la sintomatologia (cioè riconduce la malattia a fasi paucisintomatiche o sub-cliniche o la mantiene in esse se vi è già), d'altra parte può comportare varie conseguenze, tra cui: deposito di tossine, iperplasie, spostamento delle soglie di sensibilità recettoriali e modificazioni biochimiche ed anatomiche che “rimandano il problema” a tempi lunghi o spostano le conseguenze patologiche da un organo ad un altro.

La malattia cronica potrebbe essere vista come il risvolto negativo delle capacità di autorganizzazione della materia vivente, già ampiamente illustrate in precedenza. Sotto la pressione di condizionamenti ambientali e di stress endogeni, in concomitanza con una predisposizione genetica e/o con eventi patologici acuti, l'equilibrio omeodinamico

dell'organismo entra in un nuovo attrattore. Il sistema si riorganizza in un "nuovo ordine", con le sue regole, i suoi controlli multipli e incrociati, una sua relativa stabilità. Questo nuovo ordine non trova in sé stesso l'energia per un ritorno allo stato di salute originario ma, anzi, dopo una perturbazione tende a ritornare al comportamento patologico.

Rimuovere l'adattamento patologico in questa fase rimane comunque un obiettivo che il medico può prendere in seria considerazione, perché ciò consentirebbe all'organismo di ritornare allo stato di salute ideale. Ciò però è più facile a dirsi che a farsi, sempre a causa della complessa dinamica, variabile da individuo a individuo, di tali adattamenti; inoltre bisogna considerare che, poiché l'adattamento è una nuova situazione di stabilità che in qualche modo "conviene" all'organismo, il tentativo di rimuoverlo sposta facilmente tutto il sistema verso la fase di reazione (vedi anche quanto illustrato in figura 29). Di conseguenza, ogni manovra volta a contrastare o rendere reversibile l'adattamento comporta, con grande probabilità, un aumento dei segni e dei sintomi con ricomparsa di quelli precedenti all'adattamento stesso.

Ecco quindi nuovamente l'importanza di una prospettiva, quale quella offerta dalla biodinamica, che concentri la propria attenzione a tracciare quadri fisiopatologici più completi possibile (servendosi di tutti i mezzi utilizzati dalle varie tradizioni mediche) ed a cercare i più adatti rimedi a livello individuale in considerazione delle fasi della malattia e della situazione globale del paziente.

Complicazioni

Infine, sempre in riferimento alla figura 30B, si delinea il destino di una malattia in cui si sovrappongano fenomeni di adattamento e ripetuti insulti dati dall'intervento di fattori patogeni interni od esterni. Dalle fasi sub-cliniche si passa alle fasi cliniche, il malato diviene cronico e, nella migliore delle evoluzioni, può aspettarsi di alternare fasi cliniche col ritorno in fasi sub-cliniche (asterisco), finché un'ulteriore biforcazione porta l'organismo in una situazione di non-reversibilità o addirittura di progressione (fasi di auto-mantenimento, di complicazioni, di malignità, a seconda dei casi). A questo punto, piccoli stress esogeni o endogeni possono portare il malato alla morte.

Invecchiamento

Quanto detto sulle ultime fasi del progressivo complicarsi del quadro patologico, che porta a morte il paziente, richiama l'attenzione su un punto di non trascurabile importanza. È un dato di fatto che, in un modo o nell'altro, tutti gli esseri viventi percorrono la linea della figura 30B e finiscono nella zona in alto ed a destra. Esistono individui (rari) che "non si ammalano mai" e che ugualmente invecchiano, finché qualche evento patologico minore - un'infezione, un trauma - li porta a morte.

Cos'è l'invecchiamento in una prospettiva biodinamica? Si tratta di un progressivo accumularsi di fenomeni di adattamento patologico che avvengono a livello sub-clinico. Lo stato di salute ideale viene mantenuto nel corso dell'età grazie ad un prodigioso controllo dei disequilibri, locali e globali, che permette di gestire in modo fine e rapido le fluttuazioni dell'omeostasi causate dai danni continui che inevitabilmente avvengono. Tale controllo ha comunque un costo, in termini di progressiva perdita di efficienza delle cellule e dei tessuti. Anche se l'efficace riassorbimento di tutti i microtraumi consente di non manifestare segni e sintomi tipici di una malattia, ugualmente l'organismo perde la propria flessibilità e perde l'originaria integrità delle comunicazioni biologiche.

Invecchiare è adattamento allo stato puro e quindi, in questo, può essere considerato una malattia cronica, anzi, la più cronica delle malattie. Certamente, la maggiore o minore efficienza dei meccanismi di smaltimento delle scorie tossiche e di riparazione dei danni può avere un ruolo fondamentale nel determinare la durata della vita ed in ciò hanno importanza notevole anche fattori di tipo genetico.

Si potrebbe dire che l'invecchiamento sia dovuto alla continua insorgenza di innumerevoli malattie sub-cliniche, che costituiscono pur sempre degli insulti sul piano cellulare e tissutale. Ad esempio, per le cellule costituiscono dei traumi spesso consistenti le sostanze tossiche, i virus, le scariche di adrenalina, le variazioni di pH, le radiazioni ultraviolette, lo stesso ossigeno che serve per ricavare l'energia metabolica. Inoltre, molti micro-danni si producono endogenamente, perché è ben noto che molte cellule dell'organismo possono liberare tossine, acidi, enzimi litici, radicali dell'ossigeno, e che nello stesso plasma sanguigno vi sono innumerevoli precursori di sostanze biologicamente molto potenti e quindi molto "traumatizzanti" allorché i peptidi attivi sono liberati.

Una serie di fenomeni reattivi che avvengono inevitabilmente è anche legata al normale ricambio cellulare. Tutti questi eventi biochimici innescano continue reazioni sub-cliniche nel soggetto sano e poiché il mantenimento della reazione in fase sub-clinica è proprio il segno di una buona omeodinamica (vedi gli asterischi in figura 30A e 30B), questa situazione è il massimo che si possa ragionevolmente aspettarsi dall'organismo. In conclusione, il fenomeno della progressiva e lenta perdita di efficienza organica e funzionale pare inevitabile, anche se la velocità con cui questo avviene può essere probabilmente modulata da opportuni interventi preventivi e correttivi sullo stile di vita e sull'esposizione ai fattori patogeni ambientali.

L'esempio dell'infiammazione

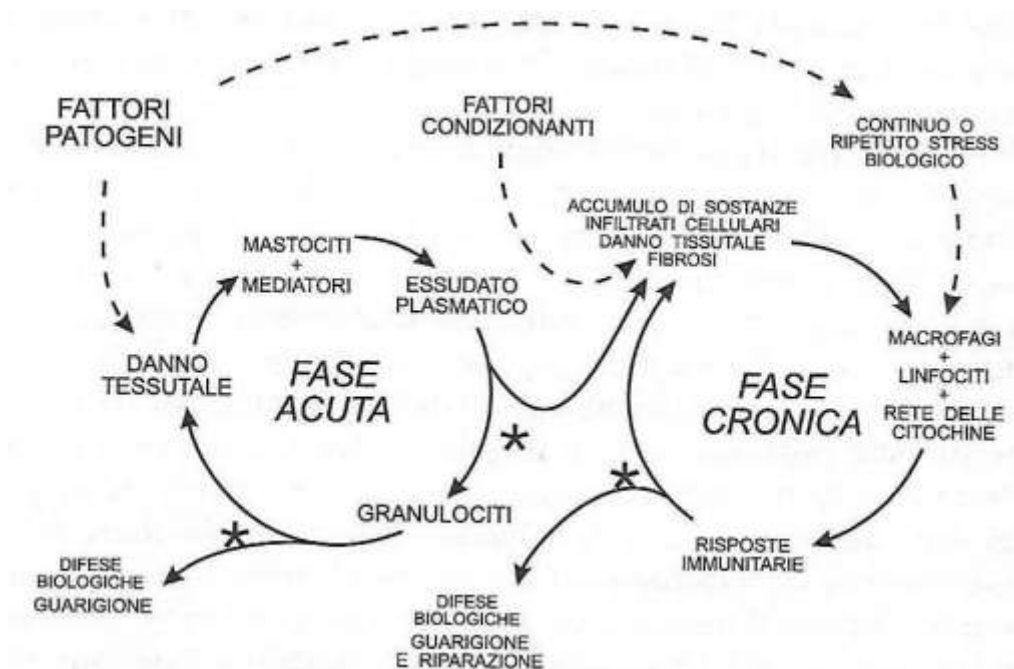
Si è già più volte menzionato il fatto che i processi difensivi e reattivi sono delle tipiche "armi a doppio taglio". Data l'importanza centrale che questo concetto occupa nell'ambito della reazione a qualsiasi danno, i concetti dell'evoluzione dinamica delle malattie vengono qui ripresi, con intento esemplificativo, in relazione ad uno dei più grossi problemi della medicina, la comprensione e la regolazione dei processi infiammatori.

È ben noto che una notevole parte delle patologie oggi più diffuse può essere ricondotta a disordini del processo infiammatorio, dovuti essenzialmente a due meccanismi, o un anormale riconoscimento delle componenti proprie che vengono considerate come estranee, o un'eccessiva espansione di un meccanismo reattivo, altrimenti opportuno quanto a bersaglio molecolare (amplificazione abnorme, mancato spegnimento del processo, diffusione oltre alla zona anatomicamente necessaria). Il campo dell'infiammazione rappresenta un argomento ideale di studio per la biodinamica e la medicina integrata in generale. Infatti, è proprio obiettivo di tale tipo di approccio terapeutico quello di cercare di utilizzare sistemi di cura che cooperino col processo di guarigione naturale sfruttandone le grandi potenzialità intrinseche.

L'infiammazione, detta anche *flogosi* (l'origine etimologica è la stessa e richiama, significativamente, il fuoco), è un fenomeno reattivo complesso in cui sono coinvolti molteplici componenti dell'organismo, di tipo molecolare, cellulare e sistemico. In questa sezione si esaminerà, in modo molto sintetico, la dinamica dell'infiammazione, con

particolare riguardo al problema della cronicizzazione nelle sue tappe essenziali, illustrate schematicamente nella figura 31. Non si tratta di una esposizione sistematica di un argomento così vasto, ma di una serie di riflessioni sui principali argomenti che riguardano l'infiammazione da un punto di vista biologico e, là dove possibile, terapeutico.

Figura 31. Schema generale dei principali meccanismi biologici coinvolti nell'infiammazione acuta e nell'infiammazione cronica. Gli asterischi si riferiscono ai “punti di biforcazione”, dove si verifica una delicata scelta tra la reazione efficiente che porta alla guarigione e la reazione patologica che perpetua l'infiammazione stessa e causa il danno per mantenimento del circolo vizioso.



Schema generale

A partire dalle più svariate cause endogene ed esogene di stimolo lesivo si mette in moto un processo cui partecipano in modo coordinato varie componenti molecolari (proteine del plasma, lipidi, prostaglandine, ormoni, peptidi, ioni, ecc.) e cellulari (leucociti, piastrine, macrofagi, endoteli, neuroni, ecc.). Per quanto solitamente l'infiammazione sia un'alterazione locale del tessuto, appare sempre più evidente che alla sua regolazione partecipano direttamente o indirettamente vari organi e sistemi.

Nella figura 31 è presentato uno schema delle dinamiche complesse che sono coinvolte nella flogosi, cercando di enucleare i passaggi fondamentali tra la flogosi acuta e quella cronica. Questo schema è una cascata di eventi quasi consequenziali nel quale, partendo dal danno, di solito si ha una reazione acuta che sarebbe finalizzata alla guarigione ma può anche diventare un danno al tessuto (come nel caso dell'ascesso). Se questo circuito non si risolve rapidamente, si ha cronicizzazione: si ha chemiotassi, attivazione di macrofagi, formazione di citochine ed attivazione di linfociti. Si ha dunque flogosi cronica. Nella visione classica è proprio il prolungarsi di questo circuito e l'incapacità di guarire che produce la flogosi

cronica.

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. Tuttavia, essa può divenire il meccanismo principale di patologia quando il fenomeno non riesce ad evolvere verso la guarigione.

La funzione difensiva dell'infiammazione è fuori di dubbio, ma sempre più si presta oggi attenzione alle malattie da eccessiva attivazione di tale meccanismo fisiopatologico ed ai danni secondari che esso provoca. Gli stessi sistemi effettori e gli stessi meccanismi di regolazione si rivolgono contro l'ospite, causando una serie di malattie, sempre più diffuse, non dovute tanto a cause esterne quanto a mal funzione dei sistemi dell'infiammazione e dell'immunità. Poiché gli stessi meccanismi possono agire in funzione difensiva od offensiva, l'“interpretazione” del linguaggio dell'infiammazione (in altre parole dei vari “messaggi” che si scambiano i sistemi in essa coinvolti) è di fondamentale importanza per il suo possibile controllo e modulazione.

Se si conoscesse il meccanismo dell'infiammazione come si conoscono i circuiti elettrici e meccanici di un'automobile o il programma di un computer, si potrebbe disporre di comandi ben precisi, di interruttori on/off, di spie di sicurezza, di parametri di valutazione e previsione del comportamento del sistema. La differenza con l'auto sarebbe che al posto degli interruttori si userebbero le molecole. Oggi è possibile progettare molecole molto efficaci su vari aspetti del processo infiammatorio, grazie all'ingegneria genetica. Esse consentirebbero, se si conoscessero precisamente i meccanismi coinvolti, di attuare un vero e proprio controllo sull'infiammazione.

Gli interventi attuali sono invece, sul piano pratico, molto aspecifici e tendono a fermare tutto il sistema senza poter incidere selettivamente su un meccanismo; oppure, d'altra parte, farmaci molto potenti e selettivi agiscono solo su uno o pochi fattori coinvolti nell'infiammazione, senza perciò portare ad una completa reintegrazione dell'equilibrio dell'organismo. Tutto ciò giustifica la ricerca di nuovi approcci e di nuove terapie, che agiscano in modo più complessivo ed integrandosi con i sistemi di difesa endogeni. In ogni caso, la concezione biodinamica delle malattie consente di affermare con sufficienti ragioni che l'organismo non è una macchina e che per questo la conoscenza dei singoli pezzi, pur importante, non consente e non consentirà mai di avere a disposizione un “quadro di comando” con sufficienti spie ed interruttori per controllare l'evoluzione di una malattia in modo completo e favorevole.

Quanto detto non significa che l'uso di farmaci antiinfiammatori o immunomodulatori sia ingiustificato, anzi, l'esperienza dimostra che spesso essi funzionano, ma spesso non in modo risolutivo quanto piuttosto sintomatico e soppressivo.

Le difficoltà che si prospettano nell'applicazione in questo campo delle nuove conoscenze di biologia molecolare derivano principalmente dal fatto che sia l'infiammazione in generale che la produzione dei derivati tossici dell'ossigeno, in particolare, hanno aspetti contrastanti ed apparentemente paradossali, potendo essere visti come fenomeni sia difensivi che offensivi. Sul piano molecolare, non è facile distinguere ciò che è “difensivo” da ciò che è “offensivo”: gli stessi meccanismi biochimici (recettori, molecole segnale, enzimi quali adenilato ciclasi, cicloossigenasi, chinasi, pompe ioniche, radicali dell'ossigeno, ecc.) sono usati, secondo le circostanze, con i due esiti opposti. Il carattere “difensivo” e “offensivo”, come anche quelli di “normale” e “patologico” in senso più generale, assumono un significato più evidente se, spostandosi dal livello molecolare, si passa a considerare il

sistema su un livello più alto di organizzazione (tessuto, organo, organismo), da un punto di vista più ampio, globale e finalistico, capace di valutare nel suo insieme la salute dell'individuo portatore di una determinata affezione.

Fenomeni difensivi e fenomeni offensivi

Il processo infiammatorio è vitale per la sopravvivenza di tutti gli organismi complessi ed è implicato per molteplici aspetti nella salute e nella malattia. Non vi è dubbio che il processo infiammatorio sia un fondamentale meccanismo di protezione dell'integrità dell'organismo. Tale protezione si esercita sia nei confronti della possibile invasione di microrganismi patogeni presenti nell'ambiente (lotta contro le infezioni), sia nei confronti di modificazioni patologiche delle normali costituenti dell'organismo: ad esempio, un processo infiammatorio interviene dove insorgono processi necrotici per anossia tissutale, trauma o ustione, dove si ha danno vascolare ed emorragia, dove si sviluppa un tumore, dove si inserisce un trapianto, nel tessuto colpito da radiazioni ionizzanti, ecc. In tutti questi casi, è molto evidente il significato fondamentalmente difensivo e riparativo del processo infiammatorio. La controprova di ciò è il fatto che alcuni deficit funzionali o la diminuzione di numero delle cellule dell'infiammazione portano facilmente a uno stato di elevata suscettibilità alle infezioni.

Poiché gli organismi viventi si trovano perennemente sottoposti a stati di sollecitazione, insulti ed aggressioni di vario tipo, lo sviluppo di processi infiammatori, più o meno evidenti, è inevitabile e, in un certo senso, può essere considerato come un fatto positivo, in quanto contribuisce ad incrementare le difese naturali stesse. Vi sono manifestazioni del processo infiammatorio, anche grossolane e dolorose, che si inquadrano con gran facilità come uno scotto inevitabile da pagare al fine di raggiungere l'effetto dell'eliminazione degli agenti patogeni. Queste sono, ad esempio, gran parte delle sintomatologie che accompagnano le malattie infettive acute (febbre, astenia, anoressia, dolore della parte infetta, eritemi). D'altra parte, vi sono fenomeni infiammatori francamente ingiustificati e, quindi, prevalentemente dannosi all'organismo, e questi sono, ad esempio, quelli legati all'autoimmunità, o a quei rari difetti dei sistemi inibitori dell'infiammazione (vedi ad esempio l'angioedema ereditario), o al rigetto dei trapianti.

In mezzo, fra questi due estremi, si trova un'ampia serie di malattie in cui l'infiammazione, pur iniziata a fini difensivi e/o riparativi, diviene per varie ragioni un meccanismo patogenetico che condiziona, anche pesantemente, l'evolvere della malattia stessa. In questi casi, i processi fisiopatologici innescati oscillano tra il dannoso ed il difensivo in continuo disequilibrio. Il processo infiammatorio non riesce a raggiungere il suo scopo riparativo e viene coinvolto in un "disordine organizzativo" generale dell'organismo, per cui il finalismo originario va perduto.

Fenomeni locali acuti

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. 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 *mast cellule* presenti nel connettivo liberano i loro granuli contenenti istamina ed altre sostanze, causando di conseguenza l'apertura di spazi tra le cellule dell'endotelio con fuoriuscita della parte liquida del sangue (plasma) e formazione di essudato (l'antico "*tumor*", nel senso di edema, gonfiore).
- c) L'*essudato* può diluire e portare via microbi e sostanze tossiche, per lo più attraverso la rete linfatica, concorrendo così 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 [Serra *et al.*, 1988; Perianin *et al.*, 1989; Skerret, 1990].
- d) Vi è poi l'intervento, nel focolaio flogistico, 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.

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.

Fase cronica

La reazione vascolare e vascolo-essudativa tende ad esaurirsi ed autolimitarsi nel tempo e come localizzazione. Tuttavia, 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). 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" [Ross, 1986]. 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 [Eikelenboom *et al.*, 1994].

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.

Cellule fondamentali della flogosi cronica sono i fagociti mononucleati (monociti, macrofagi). 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 epitelioidei (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.

Negli ultimi 10/15 anni sono state esplorate le sensibilità recettoriali ed i prodotti dei macrofagi. I macrofagi hanno una sensibilità recettoriale per decine di sostanze diverse, che possono andare dalle immunoglobuline alle lipoproteine, ai fattori del complemento, nonché alle proteine adesive del connettivo ed ormoni (fattori timici, steroidi e neuropeptidi). Il macrofago residente, ma soprattutto quando è coinvolto nella flogosi, può produrre sostanze

del tessuto connettivo, radicali dell'ossigeno, interferone, citochine, fattori del complemento, fattori della coagulazione, prostaglandine, eccetera. È una fabbrica di mediatori molto attivi che amplificano il fenomeno infiammatorio, quando il macrofago viene a contatto con le sostanze citate.

Non tutti i segnali visti provocano tutti i fenomeni citati: alcuni segnali controllano il macrofago in un senso (gli interferoni, ad esempio, potrebbero indurre una sua attivazione nel senso di produrre radicali ossigeno). Altri segnali, come le lipoproteine ossidate, potrebbero indurre la sintesi di apoproteine o l'espressione di radicali, di molecole di adesione o la fagocitosi. Il macrofago subisce l'attivazione a stadi multipli: si ha un macrofago responsivo che ha espresso dei recettori per certi fattori chemiotattici o sostanze fagocitabili. Quando riceve un segnale diventa pre-attivato: esso è molto capace di adesione e di presentare l'antigene ai linfociti. Un ulteriore segnale porta all'attivazione completa: ad esempio attività tumoricida ed azione citotossica.

In sintesi, i processi di cronicizzazione hanno le seguenti caratteristiche:

- a) flogosi con accentuata componente di mononucleati (linfociti, monociti, macrofagi);
- b) crescita del tessuto connettivo sia come cellule che come matrice, spesso a discapito del parenchima (vedi ad esempio la cirrosi, in cui il tessuto connettivo viene a rimpiazzare il parenchima);
- c) aumento del rapporto collagene/elastina;
- d) tendenza alla neo-vascolarizzazione;
- e) accumuli patologici intra- ed extracellulari, quali quelli dell'amiloidosi, della gotta, delle glicogenosi, gli accumuli di bilirubina, di emosiderina, di colesterolo;
- f) si hanno poi fenomeni di adattamento: l'organismo nel suo insieme, comprese le cellule coinvolte nel focolaio infiammatorio, è come se si adattassero alla situazione. Mentre la flogosi acuta presenta forti reattività e rapidi fenomeni, la flogosi cronica è come se frenasse la reazione: quest'ultima c'è ma è molto minore di quanto il tessuto disastrato pretenderebbe.

Esistono anche flogosi croniche dette "*ab initio*", essendo esse dovute al fatto che la causa è una causa sottile, torpida e dovuta a meccanismi non molto intensi, in cui pare che non ci sia flogosi acuta anche se questa è comunque presente in forma molto attenuata.

Meccanismi di cronicizzazione

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 (v. figura 31), 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.

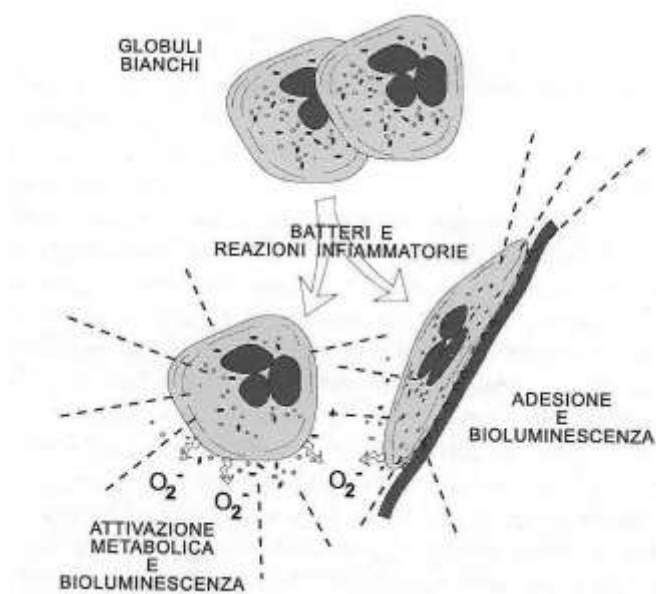
Le oscillazioni possono indurre un sistema che si trovasse vicino a una soglia di reazione a cambiare drasticamente il proprio comportamento reattivo, ad esempio, innescando un sistema di autoamplificazione o innescando il blocco di una sensibilità recettoriale. Tutto ciò porta alla perdita del coordinamento 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).

Radicali liberi

Un ruolo importante nell'evolvere della flogosi è giocato anche dai radicali liberi che sono prodotti dai fagociti attivati. I più importanti tra i radicali sono quelli derivati dall'ossigeno e dall'azoto. Sono sostanze paramagnetiche poiché c'è un elettrone spaiato sull'orbitale più esterno della molecola. È interessante ricordare, a questo proposito, che la produzione di radicali liberi si accompagna a fenomeni biofisici quali l'emissione di quanti luminosi (di λ di circa 570 nm) da parte dei leucociti attivati (figura 32). Il significato biologico di questo fenomeno non è ancora molto chiaro, ma, visti gli effetti di radiazioni luminose e campi elettromagnetici sugli stessi fagociti [Baiguera *et al.*, 1986; Ricevuti *et al.*, 1989; Shen *et al.*, 1994; Roy *et al.*, 1995], non è da escludere che si tratti di un segnale efficace nella comunicazione intercellulare o nel controllo metabolico intracellulare.

Figura 32. Rappresentazione del fenomeno della luminescenza emessa dai leucociti polimorfonucleati quando essi sono attivati da batteri o nel corso di reazioni infiammatorie. Nella figura sono anche rappresentati altri due fenomeni collegati all'attivazione leucocitaria: la produzione di radicali altamente reattivi dell'ossigeno (O_2^-) e l'adesione a superfici per cui esistono adatti recettori. Maggiori dettagli si possono trovare in altri lavori dell'autore [Bellavite, 1988; Bellavite *et al.*, 1994b].

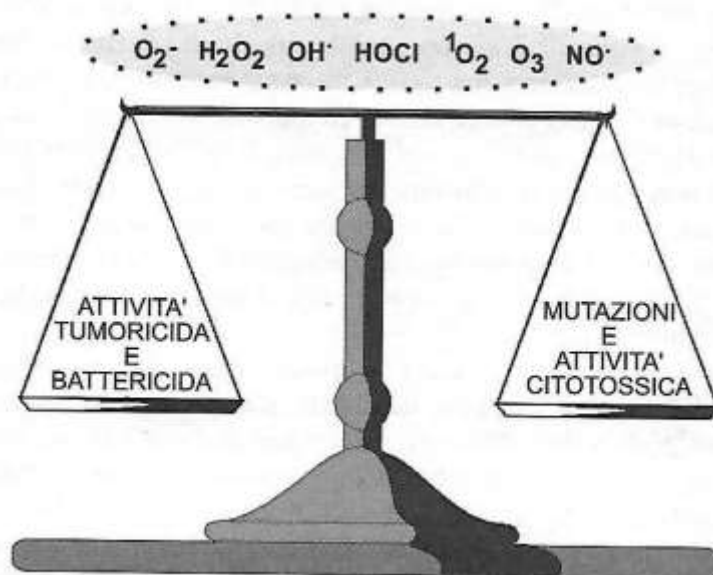


I radicali liberi sono, com'è noto, specie molecolari molto reattive, che hanno funzioni microbicide, citotiche, di inattivazione tossinica e causano depolimerizzazione del tessuto connettivo. La fluidificazione del connettivo nell'infiammazione acuta è legata, tra l'altro, alla grande quantità di radicali liberi generati dai neutrofili e dai macrofagi. Gli effetti intracellulari sono l'attività battericida e l'ossidazione dei vari substrati.

Una visione realistica del ruolo dei radicali liberi (figura 33) è basata sul fine equilibrio dei fenomeni che tali molecole possono causare. Anch'esse sono, in pratica, delle *armi a doppio taglio*. Da una parte effetti utili (attività battericida, tumoricida, inattivazione tossinica ed anche inattivazione dei mediatori in eccesso e quindi il rallentamento della flogosi) e dall'altra la tossicità, la mutagenesi, la cancerogenesi a livello del DNA, l'inattivazione degli inibitori (l'enfisema polmonare è legato al fatto che gli inibitori

dell'elastasi che distruggono le fibre elastiche, sono inibiti dai radicali liberi dell'ossigeno: in questo modo l'elastasi può distruggere le fibre polmonari).

Figura 33. I derivati tossici dell'ossigeno e loro effetti positivi e negativi. O_2^- = anione superossido; H_2O_2 = perossido di idrogeno; OH^* = anione idrossile; 1O_2 = ossigeno singoletto; O_3 = ozono; NO^* = ossido nitrico.



Gli effetti dei radicali liberi sul piano molecolare sono essenzialmente modificazioni delle proteine (ossidazione, aggregazione), dei polisaccaridi (depolimerizzazione), dei lipidi (perossidazione), degli acidi nucleici (rottura di catene, mutazioni). Quanto tali effetti siano utili o dannosi dipende dalla situazione in cui tali modifiche si realizzano. Infatti, se il rilascio di radicali tossici avviene nel contesto di un'azione distruttiva nei confronti di microrganismi patogeni invasori o nei confronti di tossine (endogene o esogene) o di cellule tumorali, esso può ritenersi sicuramente utile. D'altra parte, le stesse modificazioni biochimiche possono presentare significati prevalentemente patologici in altri contesti quali i fenomeni di aterosclerosi, danno tissutale post-ischemico, cataratta, enfisema polmonare, malattia di Parkinson, sclerosi multipla, shock, ustioni, artrite reumatoide, sindrome da distress respiratorio, ecc. Evidentemente, anche in questo tipo di problematiche, ciò che determina il risultato "ultimo" di una reazione biochimica non è tanto la molecola stessa, né la sua quantità, ma la "regolazione" del processo in senso più ampio.

Anche l'ossidazione delle lipoproteine è provocata dai radicali liberi: oggi l'arteriosclerosi è imputata non più tanto al colesterolo ed al rapporto LDL/HDL, ma alla parte di LDL che sono alterate legandosi ad altre molecole come ad esempio dermatan solfati, glicoproteine del connettivo, oppure alterate finemente nella sequenza aminoacidica per ossidazione radicalica, rendendosi così appetibili al recettore "scavenger" del macrofago [Steinberg, 1989].

Le citochine

La febbre nei processi infettivi è certamente dovuta alla presenza di sostanze liberate dai

microrganismi. Tali sostanze sono state descritte già agli albori della microbiologia. Un pioniere di questi studi fu E. Centanni, che verso la fine dell'ottocento (1893) dimostrò in colture di microrganismi la presenza di una sostanza non proteica, termostabile, che egli chiamò “*pirotossina*”. Più fortuna ebbe il termine di “*sostanze pirogene*”, descritte da Seibert nel 1923 in filtrati di microrganismi patogeni e non patogeni. Co Tui e collaboratori nel 1944 isolarono dei polisaccaridi da *Salmonella typhosa*, capaci di indurre febbre nell'animale. Robinson e Flusser nel 1944 isolarono simili sostanze da *Proteus vulgaris* e da *Pseudomonas*. Tali sostanze agiscono in dosi bassissime (microgrammi), e sono state poi identificate con le *endotossine* (lipopolisaccaride dei gram-negativi). Nell'uomo l'iniezione endovenosa di endotossina produce un innalzamento della temperatura corporea, dopo circa 75 minuti. L'esistenza del periodo di latenza ha fatto supporre che l'endotossina non agisce direttamente sui centri termoregolatori, ma attraverso la produzione di qualche mediatore endogeno. Il termine di “*pirogeno endogeno serico*” fu introdotto nel 1953 da R. Grant e W.J. Whalen che identificarono, nel siero di soggetti trattati con lipopolisaccaridi, la presenza di un fattore ipertermizzante, chimicamente distinguibile dal lipopolisaccaride stesso. Furono I.L. Bennet e P.B. Beeson nello stesso anno a scoprire che il pirogeno endogeno è prodotto dai leucociti.

Verso la fine degli anni sessanta fiorivano gli studi sui mediatori endogeni della febbre, che però non erano stati ancora caratterizzati sul piano molecolare, bensì come *attività*. Quindi si parlava ora di pirogeno endogeno (EP), ora di “*leukocytic endogenous mediator*” (LEM), ora di “*lymphocyte activating factor*” (LAF), ora di “*mononuclear cell factor*” (MCF). La “caccia” al pirogeno endogeno è stata conclusa dalla scoperta, ad opera di C. Dinarello, che il principale pirogeno leucocitario è una molecola del peso di circa 15.000 daltons, che fu deciso di chiamare *interleukin-1* (IL-1) in un *workshop* internazionale sulle citochine tenuto ad Ermatingen in Svizzera nel 1979. Così iniziò l'era delle *interleuchine*, che poi entrarono nella grande famiglia delle *citochine*. All'IL-1 sono state attribuite molte altre funzioni, come quelle di attivare la sintesi epatica di proteine della fase acuta, di stimolare la leucocitosi midollare, di innescare la risposta immunitaria. Si deve comunque aggiungere che negli ultimi dieci anni molte altre citochine sono state scoperte e caratterizzate. Di queste, sicuramente la IL-6 ed il TNF- α hanno attività pirogena.

Qui di seguito forniremo alcune notizie sulle citochine, senza alcuna pretesa esaustiva di un argomento così vasto e complesso, ma solo per inquadrare il loro ruolo nella fisiologia dell'organismo e per introdurre alcuni concetti che hanno importanza per la concezione biodinamica del processo infiammatorio. L'interesse per queste molecole non è solo teorico, ma riguarda anche la loro possibile importanza in campo diagnostico e terapeutico come fattori di regolazione “naturali”.

Il termine *citochine* si riferisce ad una vasta serie di componenti proteiche prodotte dalle cellule come risposta ad una varietà di stimoli inducenti. I classici ormoni peptidici soddisfano una simile definizione ma essi sono prodotti da organi endocrini specifici mentre le citochine sono prodotte da diversi tipi cellulari in differenti tessuti.

Tutte le citochine condividono, dal punto di vista molecolare, la caratteristica comune di essere piccoli fattori proteici, in alcuni casi modificati da residui carboidratici (glicoproteine). In generale, si può ritenere come valido il concetto generale che l'azione delle citochine è quella di una componente che agisce su recettori definiti presenti sulle cellule bersaglio ed attiva una serie di modificazioni funzionali che possono essere principalmente:

a) mediazione della risposta immunitaria naturale o/e specifica tramite produzione di altre

- citochine o di altri mediatori e regolazione delle molecole di membrana (recettori);
b) azione sulla crescita ed il differenziamento cellulare;
c) azione sull'espressione e la sintesi proteica di altri fattori.

L'interazione citochina-cellule "bersaglio" può essere distinta in tre categorie: *autocrina*, se la citochina agisce sulla cellula che l'ha prodotta; *paracrina*, se la citochina agisce su una cellula contigua ma differente rispetto al tipo cellulare che l'ha prodotta; *telecrina* se la citochina, prodotta da un definito tipo cellulare, è rilasciata nel circolo sanguigno per agire su una cellula bersaglio in altra sede.

Per quanto riguarda la classificazione, si possono delineare alcune classi o raggruppamenti di citochine sulla base delle loro funzioni e del loro ruolo. Le più recenti classificazioni [Akira *et al.*, 1990; Benton, 1991; Thompson, 1992; Gallin *et al.*, 1992; Romagnani, 1992; Chirumbolo *et al.*, 1995; Cassatella, 1996] distinguono:

- a) le *interleuchine* (IL1...IL-18);
- b) le *chemochine* (C-C, C-X-C, ed altre);
- c) gli *interferoni* (α , β , γ);
- d) i *tumor necrosis factors*, TNF (α , β);
- e) i *colony-stimulating factors* (CSF) per vari tipi di leucociti;
- f) i *growth factors* (per cellule epiteliali, endoteliali, eritroblasti, piastrine, ecc.);
- g) i *transforming growth factors* (TGF);
- h) i *fattori neurotrofici*.

Questa classificazione assume un semplice significato didattico, in quanto la maggior parte delle citochine ha un notevole *pleiotropismo*⁴⁷ di bersagli e *ridondanza*⁴⁸ d'azione e pertanto il ruolo di una citochina di un gruppo può spesso sovrapporsi a quello di una seconda citochina di altro raggruppamento.

Un gruppo molto ampio di citochine (tra cui molto importanti sono i fattori di crescita, l'IL-1, l'IL-6, il TNF- α) sono prodotte dai fagociti a seguito di stimolazioni di vario tipo, che vanno dal contatto con sostanze batteriche all'interazione con messaggeri biochimici e ormonali endogeni. Come si è cercato di illustrare in figura 34, queste citochine hanno molteplici azioni nella dinamica della risposta sistemica all'infiammazione, in quanto, trasportate dai liquidi biologici (sangue e linfa) vanno ad attivare molti tessuti che hanno specifici recettori.

Uno dei ruoli più significativi delle citochine è quello di promuovere e controllare la crescita, la proliferazione ed il differenziamento cellulare; numerose citochine assolvono questo compito in modo pressoché univoco e per tale motivo vengono più comunemente conosciute con il nome di fattori di crescita (*growth factors*).

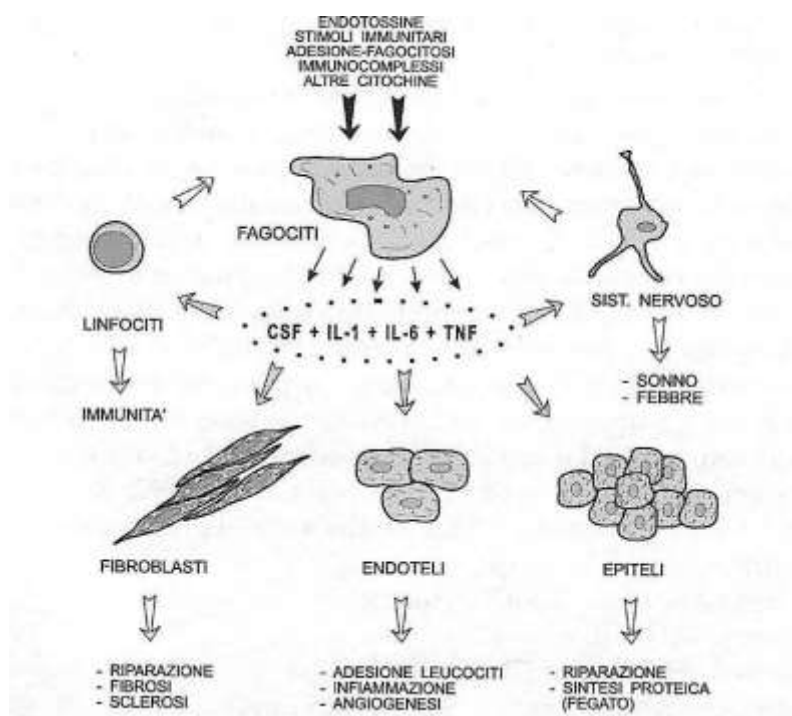
Il ruolo di fattori di crescita, proliferazione cellulare e differenziamento è una caratteristica abbastanza comune alla maggioranza di questi fattori. Si tratta di una proprietà che consente a queste molecole di controllare la fisiologia cellulare in un modo che ricorda molto da vicino quello assunto dai classici ormoni peptidici. Da questo punto di vista, si tratta di una funzione molto delicata e per ciò stesso "vulnerabile" dalla patologia: un'eccessiva produzione o un'abnorme struttura molecolare delle citochine può rappresentare un elemento patogenetico fondamentale nello sviluppo delle neoplasie, come è

⁴⁷ *Pleiotropismo*: capacità di una singola molecola o un singolo segnale di influire su molti diversi bersagli.

⁴⁸ *Ridondanza*: diversi fattori hanno simili attività biologiche.

dimostrato dal fatto che i geni codificanti per molte citochine si comportano da oncogeni quando affetti da mutazioni.

Figura 34. Citochine multifunzionali prodotte dai fagociti e loro molteplici effetti.



Molte citochine sono definite in un contesto più stringente, che è quello della risposta immunitaria. Sicuramente, si possono ritenere citochine per antonomasia un gruppo di citochine prodotte dal sistema immunitario e definite *interleuchine*. Questo termine è attribuito ad un gruppo di almeno 18 molecole note a tutt'oggi che hanno il compito precipuo di mediatori nella risposta immunitaria naturale e/o specifica. Queste molecole assolvono un compito strategico mediando la funzione del sistema immune naturale o aspecifico con quella del sistema immunitario specifico o anticorpo dipendente. La funzione stessa di queste citochine costituisce un "network" di interazioni nel quale le medesime citochine agiscono su più cellule bersaglio.

Le *chemochine* sono una famiglia di citochine con attività chemiotattica nei confronti dei fagociti mononucleati e dei granulociti polimorfonucleati. Esse assumono un ruolo nel sistema immunitario aspecifico e, di recente, sono state individuate anche come fattori importanti nel reclutamento delle cellule implicate nelle reazioni allergiche. Le chemochine sono distinte in due sottoclassi, α e β , sulla base della presenza di un motivo di residui cisteinici (C-X-C nell' α e C-C nel β).

Gli *interferoni* costituiscono un gruppo di citochine (distinte in IFN- α , IFN- β ed IFN- γ o interferone immune) che inducono una risposta anti-virale e partecipano alla regressione e necrosi dei tumori. L'IFN- γ è un potente attivatore dei monociti-macrofagi.

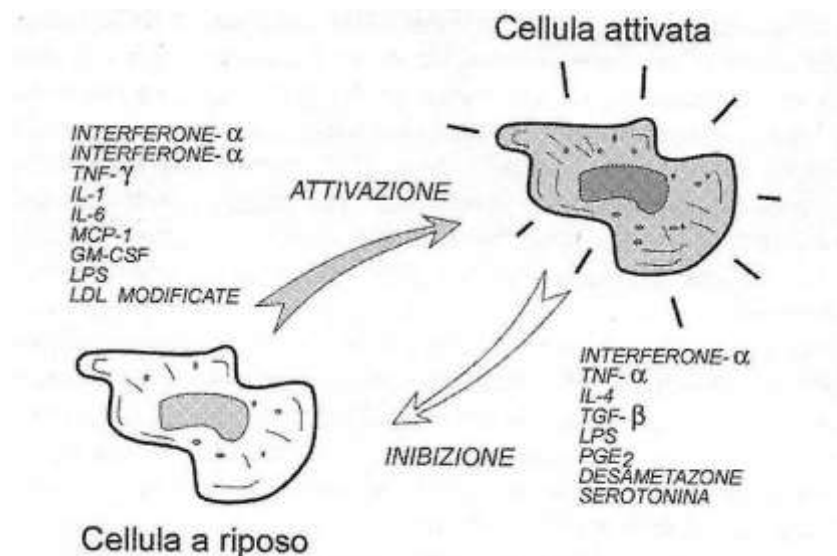
Notevole importanza fisiopatologica assumono i *fattori di necrosi tumorale* (TNF, distinti in TNF- α e TNF- β). La loro importanza si rivela sia nell'azione contro le infezioni che nell'azione contro i tumori. Come l'IL-1, anche i TNF sono alla base delle reazioni febbrili.

A piccole concentrazioni il TNF- α svolge funzioni essenziali nella risposta immune naturale: attiva i monociti ed i macrofagi in sinergia con l'IFN- γ , è chemiotattico per i monociti, induce la differenziazione di queste cellule proteggendole dall'apoptosi probabilmente perché induce il rilascio di CSF-1, aumenta la risposta dei linfociti T attivati all'IL-2 e la produzione di IL-2, induce la proliferazione dei timociti in presenza di IL-1, IL-2 ed IL-7, regola l'affinità e la risposta ai formil peptidi da parte dei neutrofili. Inoltre agisce sulle cellule endoteliali, sul sistema della coagulazione, sull'espressione delle citochine ematopoietiche, sui fibroblasti, sulla cartilagine e tessuto osseo, sul tessuto adiposo. Ad alte dosi induce febbre, sonnolenza, produzione di ACTH e stimolazione epatica alla sintesi delle proteine della fase acuta, fino a gravi sindromi come lo shock. Inoltre il TNF- α sembra che sia implicato anche nelle patologie autoimmuni.

Lo spettro di effetti provocato da una singola citochina può dipendere sia dalla natura che dallo stato funzionale della cellula bersaglio. Una stessa citochina può avere attività inibitoria nei confronti di certi tipi cellulari ed attività stimolatoria nei confronti di altri. È il caso, ad esempio, del TGF- β che è un inibitore della crescita di cellule epiteliali, endoteliali ed ematopoietiche ma è un mitogeno (attivatore della crescita) per alcuni tipi cellulari di origine mesenchimale. Per la sua attività inibitoria sullo sviluppo della risposta immunitaria, il TGF- β è oggi considerato un potenziale immunosoppressore naturale che potrebbe assumere grande importanza nelle terapie delle malattie autoimmunitarie.

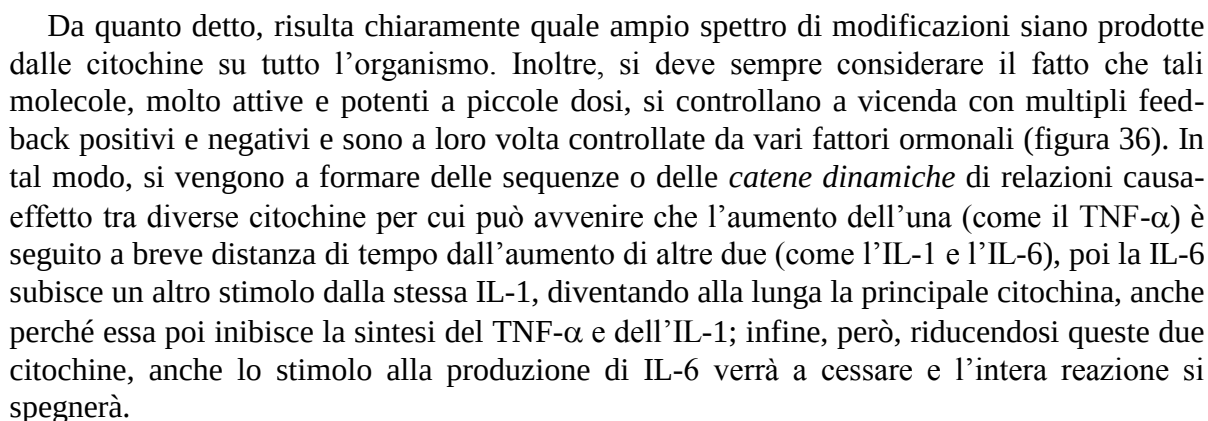
In cellule che possono assumere stati funzionali diversi, proprietà tipica, ad esempio, del macrofago (residente, infiammatorio, attivato), alcune citochine hanno ruoli diversi, persino opposti, secondo la sensibilità e disponibilità della cellula in un determinato momento o in una determinata localizzazione (figura 35) [Adams and Hamilton, 1992].

Figura 35. Composti che causano attivazione e/o inibizione del macrofago. Come si vede, alcune sostanze attivano i macrofagi a riposo ed inibiscono i macrofagi già attivati. Ciò rende teoricamente problematico il loro uso come farmaci regolatori.



Come si è detto, le citochine interagiscono una con l'altra in una varietà di *rete in vivo*. Le citochine possono stimolare o inibire la sintesi e la secrezione di altre citochine, sia in modo

Figura 36. Rapporti di reciproco controllo tra le principali citochine multifunzionali.



Se si tiene conto di quanto si è detto sulle complesse interrelazioni mediate dalle citochine nell'ambito del sistema immunitario, si capisce anche perché non sia facile un loro utilizzo terapeutico. Innanzitutto le molteplici e potenti azioni biologiche da esse possedute fanno sì che la loro somministrazione causi facilmente notevoli effetti indesiderati. Inoltre, non sempre gli effetti ottenuti nei trials sperimentali si sono rivelati corrispondenti alle aspettative.

151

γ e TNF- α . In contrasto, un effetto benefico e migliorativo è causato dalla somministrazione di linfociti T helper di tipo 2 (Th2), che producono IL-4 ed IL-10.

Nell'autoimmunità esisterebbe quindi un bilancio tra citochine "buone" prodotte dai Th2 e citochine "cattive" prodotte dai Th1 [Charlton and Lafferty, 1995]. Sulla base di questi presupposti, sono state iniziate molte ricerche per cercare strategie terapeutiche che promuovessero lo sviluppo di cloni Th2 (soprattutto con citochine come IL-4 e IL-10).

D'altra parte, nelle malattie allergiche e in particolare nell'asma, vi è una eccessiva produzione di IgE, probabilmente dovuta ad uno sbilanciamento del sistema immunitario verso la produzione di cloni Th2 [Vogel, 1997]. Ecco perché alcuni autori cominciano ad osservare che le infezioni in età infantile prevengono lo sviluppo delle malattie allergiche e che l'aumento di malattie atopiche può essere correlato alla forte diminuzione di malattie a prevalente componente Th1 come la tubercolosi [Matricardi, 1997].

Tuttavia, recentemente è stato riportato che la distinzione tra Th1 e Th2 è troppo schematica perché esisterebbero, almeno nell'uomo, forme intermedie tra i due tipi cellulari (Th0) e che in alcuni modelli sperimentali IL-10 ed IL-4 hanno causato peggioramento dell'autoimmunità anziché miglioramento. La conclusione di questi studi è, significativamente, che: *"Quando ci si muove nella clinica per trattare malattie croniche utilizzando trattamenti che sono efficaci in qualche modello animale, i clinici devono monitorizzare accuratamente gli effetti di questi trattamenti. Vi è infatti una grande probabilità di ottenere risultati differenti da quelli predetti su modelli sperimentali"* [McFarland, 1996]. Si deve tener conto del fatto che nelle malattie allergiche ed autoimmunitarie giocano un ruolo di primaria importanza i fattori di tipo psicologico e endocrino [Ader *et al.*, 1995; Solomon, 1997].

In conclusione, il compito delle citochine nella fisiologia dell'organismo e l'utilità delle citochine nelle terapie delle sindromi infiammatorie e del cancro è ancora un argomento di indagine. Tutto ciò è dovuto al fatto che la complessità delle citochine e delle loro interrelazioni fa sì che la comprensione dell'attività di queste molecole nell'organismo sia ancora piena di lacune. Probabilmente, lo sviluppo crescente della ricerca in questo campo consentirà notevoli progressi nello studio del ruolo di questi fattori e del significato della loro pleiotropicità di azioni.

La risposta allo stress

Il focolaio dell'infiammazione ha profondi rapporti con tutto il resto dell'organismo. Tali rapporti sono bidirezionali, ovvero da una parte l'infiammazione localizzata può influenzare tutto il corpo mentre, viceversa, lo stato di salute generale dell'organismo influisce sul decorso e sull'ampiezza del processo flogistico. Oggi si ritiene che gli effetti sistemici dell'infiammazione siano dovuti prevalentemente alla produzione, da parte delle cellule coinvolte in qualsiasi modo nel focolaio, di messaggi biochimici costituiti soprattutto dalle citochine, ma anche da veri e propri ormoni quali ACTH e TSH, oppure da endorfine.

L'altra direzione in cui si realizza il rapporto tra infiammazione e sistema globale riguarda l'influenza del sistema neuroendocrino sull'infiammazione [Goetzl and Sreedharan, 1992]. Un elenco delle molecole di origine neuroendocrina con effetto sui leucociti comprende corticotropina-releasing factor (CRF), tireotropina-releasing factor (TRF), vasopressina, vasoactive-intestinal peptide (VIP), endorfine, ormone della crescita (GH), sostanza P,

angiotensina 2, glucocorticoidi, adrenalina, prolattina.

Si tratta di un argomento vastissimo ed anche di difficile affronto, perché si va dalla biochimica alla immunologia, alla neurologia, alla psicologia, campi evidentemente tra loro molto distanti e difficilmente posseduti con competenza da una stessa persona e neppure da uno stesso gruppo o Istituto di ricerca. Era noto già da tempo che le reazioni immunitarie possono essere condizionate come altre reazioni fisiologiche in modo pavloviano classico, ed era anche noto che durante lo stress si ha una involuzione del timo e una depressione dell'immunità. Si sa che le risposte immunitarie possono essere aumentate o sopresse da numerose situazioni di forte sollecitazione psichica come perdita del coniuge, depressione, ansia per esami e concorsi, persino nel bambino affidato all'asilo nido.

Per quanto riguarda lo stress in particolare, bisogna comunque precisare che si tratta di una condizione costante nella vita dell'uomo e che, per quanto di solito ne siano messi in luce gli aspetti negativi, esso ha una componente positiva. Infatti, esiste anche uno stress costruttivo, detto “*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:

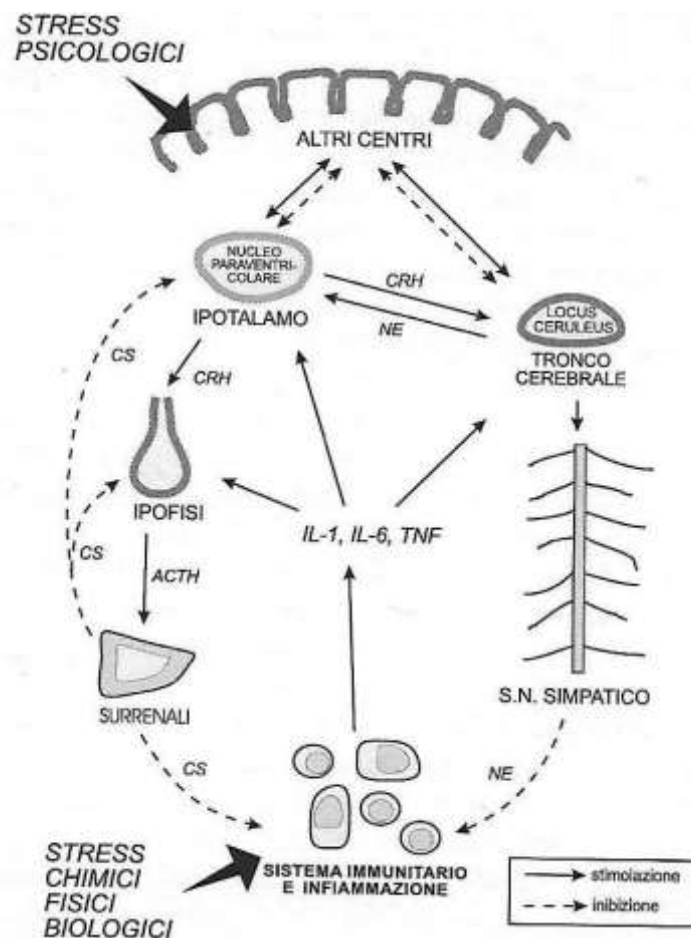
- a) redistribuzione della circolazione sanguigna con dirottamento dell'ossigeno e dei nutrienti verso il sistema nervoso centrale, il cuore ed i muscoli scheletrici;
- b) aumento della pressione sanguigna, dell'attività cardiaca e della funzione respiratoria;
- c) aumento della gluconeogenesi, della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

L'argomento della fisiopatologia dello stress è estremamente vasto e sfaccettato, potendo essere trattato da diversi punti di vista. In questa sede viene data particolare importanza agli aspetti che sono in relazione col processo infiammatorio.

Come si è visto in figura 36, la produzione delle citochine multifunzionali è inibita direttamente dai glucocorticoidi, tipici ormoni prodotti dall'organismo sottoposto a vari tipi di sollecitazione intensa. Le interazioni neuroimmunoendocrine che si verificano in caso di stress (psicologico o biologico) sono illustrate ancora in maggiore dettaglio nella figura 37, su cui è opportuno soffermarsi con attenzione perché raffigura gli “assi portanti” di gran parte delle reazioni allo stato di sollecitazione se considerate su un piano della globalità dell'organismo.

Stimoli di varia natura, sia di tipo psicologico (paura, forti emozioni, preparazione alla lotta, improvvise frustrazioni e vessazioni, rapporti sessuali, ecc.) che di tipo fisico-chimico (traumi, alte e basse temperature, diminuzione o eccesso di ossigeno, ipoglicemia, attività muscolare estenuante, intossicazioni, gravi infezioni, ecc.) determinano una massiccia attivazione del *sistema di risposta allo stress*, responsabile delle risposte adattative sopra elencate, i cui meccanismi fisiologici sono costituiti essenzialmente da due “assi” (catene di stimolazioni verticali dal cervello alle ghiandole), qui rappresentati ai due lati, destro e sinistro, della figura 37 e da una rete di connessioni centrali tra ipotalamo ed altre aree cerebrali.

Figura 37. Interazioni neuroimmunoendocrine in risposta a stress. Per le spiegazioni, vedi il testo.



Gli “assi” neuroendocrini

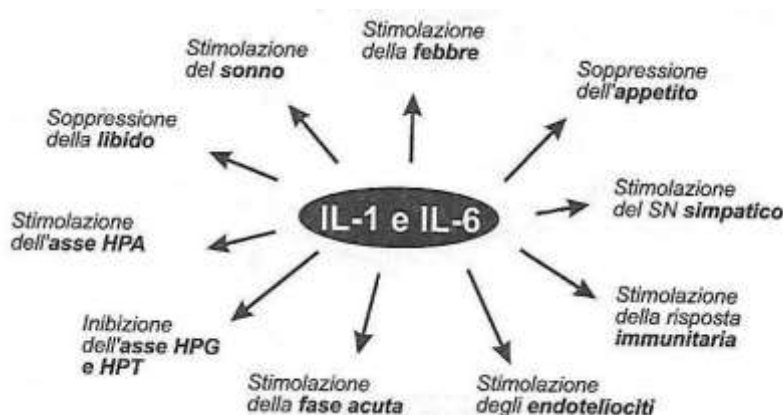
Da una parte (sinistra in figura 37) si mobilita il centro paraventricolare dell’ipotalamo, che produce una serie di mediatori, tra cui il *corticotropin-releasing hormon* (CRH), che stimola l’ipofisi a produrre ACTH (ormone adrenocorticotropo) che, a sua volta, aumenta la produzione di corticosteroidi (CS) da parte del surrene. I corticosteroidi hanno molte azioni sul metabolismo, sul fegato e su altri organi, ma se li consideriamo in riferimento al sistema immunitario ed alle cellule infiammatorie, essi hanno un effetto inibitore sulle reazioni mediate da tali cellule (effetto antiinfiammatorio che è sfruttato anche terapeuticamente). I CS hanno anche un effetto di feed-back negativo sull’ipofisi e sull’ipotalamo, cosicché il loro eccessivo aumento causa l’arresto della produzione degli ormoni che ne stimolano la produzione. Bisogna tuttavia notare che recentemente sono emerse evidenze che il ruolo dei glucocorticoidi non è solo immunosoppressore [Wilckens and De Rijk, 1997]: innanzitutto essi stimolano la produzione di proteine della fase acuta da parte del fegato (alcune di queste proteine hanno funzione difensiva); inoltre, a dosi basse (fisiologiche basali) e in presenza di endotossine il corticosterone stimola la produzione di citochine, mentre alle dosi dieci volte superiori (quelle raggiunte durante un forte stress) la inibisce.

Dall'altra parte (destra in figura 37) si determina una massiccia attivazione del sistema simpatoadrenomidollare, iniziata dal *locus coeruleus* e mediata dai nervi simpatici e dalla midollare del surrene. Per questa via si ha accelerazione del ritmo cardiaco, vasocostrizione nell'area splanchnica e cutanea, aumento della pressione sanguigna, accelerazione della coagulazione del sangue, liberazione di glucosio dalle riserve epatiche di glicogeno. Gli ormoni del sistema simpatico hanno anche un lieve effetto inibitore sui processi infiammatori. Tutte queste reazioni hanno, evidentemente, il senso di preparare l'organismo alla lotta o alla fuga di fronte a qualsiasi minaccia che metta in pericolo la sua incolumità.

Sintomi centrali e periferici

Nella figura 37 sono illustrati altri due concetti molto importanti di questi meccanismi adattativi: il fatto che esistono molteplici connessioni a livello centrale tra ipotalamo, locus coeruleus ed altri centri superiori (cosicché la risposta allo stato di sollecitazione è integrata da proiezioni reciproche, da afferenze di natura psichica e provoca cambiamenti ad ampio spettro), ed il fatto che la risposta è stimolata anche dalle citochine multifunzionali (cosicché si spiega il fatto che l'infiammazione a livello periferico causa risposte ipotalamiche ed indirettamente cambiamenti ormonali come l'ipercorticosurrenalismo). Quest'ultimo aspetto che riguarda le molteplici funzioni, centrali e periferiche, delle citochine è schematicamente riassunto in figura 38.

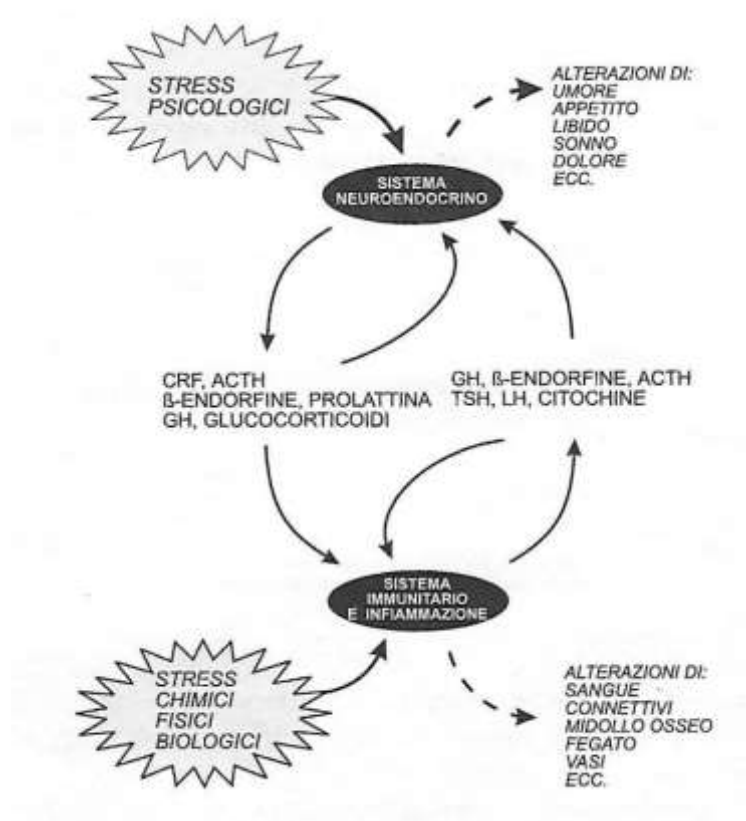
Figura 38. Effetti pleiotropici di IL-1 ed IL-6. Molti dei sintomi degli stati infiammatori acuti e della risposta allo stress sono riprodotti nell'animale dalla somministrazione di citochine purificate.



Il nucleo paraventricolare ed il locus coeruleus rispondono in modo simile agli stessi mediatori: serotonina ed acetilcolina esercitano su di essi un effetto eccitatorio, mentre l'acido γ -aminobutirrico, le β -endorfine ed i glucocorticoidi esercitano un effetto inibitorio. Inoltre lo stato di sollecitazione, soprattutto di natura emotiva, determina l'attivazione di sistemi neuronali nel proencefalo coinvolti nel controllo delle emozioni e dei processi cognitivi, come l'amigdala, l'ippocampo ed i sistemi dopaminergici mesocorticali e mesolimbici. Dal nucleo paraventricolare partono vie attivatrici verso il nucleo arcuato, il quale, a sua volta, produce una sostanza (POMC) precursore delle endorfine, che riducono la sensibilità al dolore.

Nella figura 39 sono ulteriormente dettagliati i mediatori neuroormonali che sono implicati nella complessa rete di interazioni omeodinamiche tra sistema neuroendocrino e sistema immunitario ed infiammazione. È interessante notare che molti neuroormoni sono prodotti anche dalle cellule leucocitarie. Questo schema spiega anche l'insorgenza di sintomi centrali e sintomi periferici, o derivati da particolari organi, come una totalità integrata.

Figura 39. Cicli di interrelazioni tra sistema nervoso e sistema immunitario e molecole in essi coinvolte



I tre stadi dello stress

Anche in questo argomento, si può notare che esiste una complessità di interrelazioni “nello spazio”- tra vari organi, ghiandole e centri nervosi - ma anche una complessità di dinamiche “nel tempo”. Già i primi studiosi dello stress notarono, in un’ampia e fondamentale serie di sperimentazioni condotte sugli animali [Cannon, 1928; Cannon, 1936; Selye, 1936], che le varie reazioni dello stress avvengono in modo dinamico, distinguibile schematicamente in tre fasi:

- a) *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;
- b) *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;

- c) 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.

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 determinanti 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.

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. 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.

Aspetti psicologici dello stress

Un'analisi puramente fisiopatologica non chiarisce affatto il processo dinamico che avviene in determinate malattie, come le distonie neurovegetative o molte malattie croniche che, pur manifestandosi con sintomi organici, hanno un'origine in stress di prevalente origine endogena, in conflitti interiori di natura psicologica o psicosomatica. Esistono malattie come quelle contagiose epidemiche o come le malattie da carenza che si manifestano in determinati territori per colpa di situazioni ambientali, in cui sarebbe assurdo cercare la causa in un conflitto psichico individuale. Esistono molte altre in cui fattori biologici ed anatomici si sovrappongono con complesse relazioni di causa-effetto a situazioni di disordine dinamico della sfera psichica. Per quanto questo concetto sia generalmente accettato dalla cultura medica attuale e sia verificabile nella pratica ambulatoriale corrente da parte di qualsiasi medico di base, in pratica la dimensione psicosomatica delle malattie non trova adeguata valorizzazione nella metodologia clinica.

Le esperienze affettive nelle età più precoci hanno un forte impatto sul modo con cui il sistema neuroendocrino risponde alle sollecitazioni ambientali per tutta la vita [v. ad es. Solomon *et al.*, 1968; Sapolsky, 1997; Liu *et al.*, 1997]. Questo fenomeno pare essere mediato, almeno in parte, dal condizionamento del sistema di risposta allo stress. Infatti, è

stato visto (nel ratto) che gli animali molto amorevolmente assistiti dalle madri, al confronto di quelli cresciuti senza cure materne, sviluppano un maggior numero di recettori per i corticosteroidi a livello dell'ippocampo. Ciò causa un'aumentata sensibilità all'effetto inibitorio (feed-back) degli steroidi prodotti in periferia e quindi, di conseguenza, si avrà minore produzione di *corticotropin-releasing hormone* (CRH) e di arginina-vasopressina (AVP). Queste modificazioni sono permanenti e fanno sì che l'animale adulto risponderà con più breve e quantitativamente minore secrezione di corticosteroidi allo stato di sollecitazione. Poiché è ben noto che un eccesso di steroidi si associa a danno neuronale (è noto che questo fenomeno ha grande importanza anche nell'uomo in malattie neurodegenerative come l'Alzheimer) ed a immunosoppressione, è evidente come un equilibrato sistema di risposta allo stress - "programmato" da un buon rapporto madre-figlio - abbia effetti benefici sulla salute a lungo termine.

È noto che comunicazioni neuroendocrine anormali hanno importanza nello sviluppo di malattie come l'artrite reumatoide [Chikanza *et al.*, 1992] e l'AIDS [Glaser and Kiekolt, 1987]. Fattori psicologici hanno un ruolo non indifferente nell'insorgenza di turbe del sistema immunitario [Keller *et al.*, 1983; Khansari *et al.*, 1990; Walker *et al.*, 1993] e dell'emostasi [Hjemdal *et al.*, 1991] e nell'aumento di frequenza di molte patologie, come le artriti [Vandvik *et al.*, 1989], l'ipertiroidismo [Winsa *et al.*, 1991], l'infarto [Denollet *et al.*, 1996], il diabete [Hagglof *et al.*, 1991], il comune raffreddore [Cohen *et al.*, 1991] e persino il cancro [Invernizzi e Gala, 1989].

In questo testo - di impostazione essenzialmente biologica - non vi è lo spazio per un affronto esaustivo delle ampie tematiche poste dalla psicosomatica e soprattutto dell'approccio psicoanalitico al sintomo ed alla malattia, che sono state e sono oggetto di una lunga tradizione di studi [v. ad es. Gentile, 1924; Carrel, 1935; Alexander, 1951; Lazarus, 1963; Jores, 1965; Mitscherlich, 1976; Goleman and Gurin, 1993]. È molto importante, però, che nell'ambito di un approccio olistico ed integrato alla medicina anche questi aspetti siano tenuti in considerazione in quanto un certo tipo di sollecitazione psichica abnorme può aver origine nei conflitti dell'inconscio, che portano all'acquisizione di comportamenti biologici patologici ("risposte condizionate") e quindi all'insorgenza di malattie. Senza l'individuazione del nucleo fondamentale di tali conflitti, difficilmente la dinamica di una malattia psicosomatica sarà chiarita e quindi una terapia potrà essere risolutiva.

La complessità della patologia neoplastica

Il cancro consiste nella crescita più o meno incontrollata di cellule, per i gravi disordini delle informazioni cellulari (soprattutto a livello del DNA) e dei messaggi che le cellule si scambiano tra loro e con l'ambiente. Esso è perciò un fenomeno patologico complesso, come complesse sono le cellule ed i loro meccanismi di regolazione, come complesso è l'organismo umano nella sua interezza e nei suoi rapporti con l'ambiente.

Qui non si può e non si vuole fare una trattazione completa su un problema di così vasta portata, ma solo offrire una panoramica dei concetti più importanti, che hanno relazione con l'approccio biodinamico alla patologia.

Ogni cellula nel corso della sua vita, che può essere più o meno lunga secondo il tipo, svolge molte attività, utili sia a se stessa sia all'organismo, ma essenzialmente si trova di fronte ad una scelta fondamentale di comportamento: entrare in mitosi o differenziarsi, detto

in altri termini, replicarsi o maturare. Schematicamente, si può accettare la semplificazione che le due possibilità siano in alternativa, vale a dire si escludano vicendevolmente. Tale scelta di comportamento va spesso ripetuta più volte nel corso della vita della cellula e del clone che da essa deriva. La scelta di replicarsi, di proliferare, è tipica delle cellule meno specializzate nella linea evolutiva sia dell'individuo (embrione), che del tessuto (es. cellule basali dell'epidermide, blasti del midollo osseo, ecc.). Quando il risultato della scelta è la divisione, si avranno di conseguenza due cellule figlie uguali a quella progenitrice, cioè piuttosto immature. Quando la scelta è quella di differenziarsi, la cellula assume progressivamente morfologia e proprietà di maggiore maturità nella linea evolutiva di quello specifico tessuto.

In un tessuto si trovano quindi cellule in replicazione e cellule che via via maturano, poi gradualmente invecchiano e muoiono. Com'è noto, le cellule mature di alcuni tessuti (es. muscolo striato, sistema nervoso) hanno un'attività proliferativa praticamente nulla ed irrecuperabile, mentre altre cellule la mantengono più o meno attiva secondo le esigenze funzionali e degli stimoli ambientali. Le regolazioni dell'attività proliferativa sono particolarmente evidenti nelle ghiandole e nei tessuti regolati per via endocrina. Alcuni cloni cellulari nei tessuti a rapida proliferazione (midollo emopoietico, mucose) conservano un'altissima attività proliferativa e scarsa differenziazione, rappresentando il pool germinativo che rifornisce costantemente grandi quantità di cellule al pool maturativo.

Ad esempio, in una popolazione di cellule mieloidi come quelle del midollo osseo normale, sono presenti cellule (blasti) in una fase proliferativa, assieme a cellule in una fase differenziativa, verso i vari tipi di leucociti. Anche le cellule molto immature ed in rapida proliferazione però sono sotto stretta sorveglianza affinché la loro attività sia sempre in equilibrio con la velocità di scomparsa delle cellule mature ed in generale con le necessità dell'organismo. Il controllo è operato soprattutto da parte di altre cellule vicine o lontane (per via endocrina) mediante fattori di crescita e fattori di differenziazione, oltre che da contatti cellula-cellula e cellula-matrice. Tali fattori sono abbastanza specifici per ogni tessuto e spesso sono anche prodotti dalle cellule stesse del tessuto man mano che maturano.

Nella neoplasia va perduto questo fine controllo ed è quindi a questo livello che i biologi cellulari ed i biologi molecolari hanno iniziato a capire quali meccanismi di controllo sono saltati. Sia lo studio del ciclo cellulare normale, che lo studio, più recente, della genetica delle cellule neoplastiche stanno rapidamente delineando un quadro su come l'attività proliferativa sia regolata e su quali siano le differenze fondamentali tra cellule normali e cellule cancerose. Ad esempio, in una popolazione di cellule leucemiche, si troveranno molte più cellule in fase proliferativa e meno cellule (o niente affatto) differenziate, mature. Come è noto, in linea generale, tanto più le cellule sono immature, tanto più la neoplasia è maligna. Alcune possibili ragioni di questo sbilanciamento sono legate al fatto che le cellule leucemiche hanno scarsa necessità di fattori di crescita, oppure ne producono esse stesse in quantità superiore al necessario, oppure non producono fattori di differenziazione. Simili comportamenti hanno le cellule di quasi tutti i tumori.

I principali agenti cancerogeni sono, come è ben noto, sostanze chimiche contenute nel fumo, nell'aria inquinata, negli alimenti, radiazioni ionizzanti ed eccitanti, radioisotopi, farmaci genotossici, virus. Ovviamente, qui si sono considerate solo le categorie generali dei cancerogeni, in quanto le molecole con attività cancerogena e/o mutagena sono nell'ordine delle centinaia. L'estrinsecarsi o meno dell'azione trasformante del cancerogeno dipende sia dalla dose e dalla durata dell'esposizione, sia da fattori legati all'organismo, quali ad esempio le capacità di detossificazione ed eliminazione del cancerogeno e le capacità dei sistemi

cellulari di riparazione del DNA. Non va però dimenticato che molte sostanze esogene diventano mutagene e quindi cancerogene a seguito di particolari conversioni metaboliche che si attuano nell'organismo e le rendono attive.

Perché un tumore si sviluppi, a partire dalla cellula trasformata, sono necessari anche altri eventi biologici a livello epigenetico, eventi legati all'azione dei cosiddetti “*tumor promoters*” (fattori promoventi, detti anche fattori co-cancerogeni). Tali fattori non agiscono direttamente a livello del patrimonio genetico, ma a livello *epigenetico*, cioè a livello di tutta quella serie di reazioni che condizionano l'espressione dei geni implicati nella proliferazione e le attività degli enzimi implicati nel processo di divisione cellulare. Gli agenti promoventi classici includono sostanze varie di origine prevalentemente vegetale o di sintesi chimica: esteri di forbolo e diterpeni collegati, alcaloidi indolici come la teleocidina, l'acido iodacetico, il fenolo, l'olio di cedro, alcuni detergenti, il n-dodecano, ecc.

Anche se il meccanismo d'azione di vari promoventi è ancora oggetto di studio, pare chiaro che essi non fanno che inserirsi nella rete attivatrice informativa che si è sopra considerata, mimando sostanzialmente alcune azioni di sostanze fisiologiche (a volte con effetti più marcati e duraturi). Per questo sembra logico includere nella tabella dei composti con attività promovente anche molti altri agenti, come ormoni, fattori di crescita, citochine, anche neuropeptidi [Rozengurt, 1991]. Vi sono evidenze che persino mediatori con funzioni “tradizionali” completamente diverse (catecolamine, serotonina, angiotensina) possano, in particolari circostanze, fungere da fattori di crescita [Williams, 1991]. Anche in questo caso ha grande importanza lo “stato” di sensibilità e di predisposizione di una cellula, a partire dalla presenza degli adatti recettori, fino alla sussistenza di condizioni favorevoli all'espressione di particolari vie di trasduzione, per precedenti o concomitanti condizionamenti da parte di fattori di tipo farmacologico od ormonale.

Va sottolineato il fatto che, se un effetto promovente può essere esercitato da svariate sostanze endogene, è da rivalutare l'importanza del fattore “*terreno*” su cui si sviluppa la malattia cancerosa. Pare legittimo quindi chiedersi quale “contributo” l'organismo ospite dia alla crescita del tumore, se cioè possa giocare un ruolo permissivo o addirittura, in particolari condizioni, incentivante. È chiaro che un certo “aiuto” viene al tumore dall'ospite con la fornitura dell'impianto connettivale, della rete vascolare e dei substrati energetici, ma è probabile che l'aiuto possa consistere anche di particolari mediatori biochimici come i fattori di crescita e ormoni [Lang and Burgess, 1990].

Sul piano della patogenesi della neoplasia i leucociti potrebbero essere implicati direttamente nella trasformazione genetica, in quanto essi potrebbero metabolizzare (e quindi attivare) sostanze cancerogene [Trush *et al.*, 1985], ma soprattutto produrre proprio i radicali tossici dell'ossigeno. È noto, infatti, che mutazioni del DNA possono aver origine, fra l'altro, per effetto dei radicali liberi prodotti dai leucociti [Weitzman *et al.*, 1985]. Anche in questo caso, si può constatare la “doppia faccia” di un fenomeno biologico: i radicali possono avere vari effetti in dipendenza dalla loro quantità e dall'esistenza o meno di specifici enzimi o sostanze “scavenger”. A dosi elevate i radicali hanno effetto citotossico e quindi difensivo in quanto cooperano alla distruzione delle cellule tumorali (soprattutto se queste non hanno sviluppato sistemi detossificanti); a basse dosi i radicali dell'ossigeno non hanno alcun effetto perché sono rapidamente degradati; a dosi intermedie hanno effetti sia genetici (mutazioni) che epigenetici (attivazione di protein chinasi e di altri enzimi tra cui la poli-ADP ribosil-transferasi), potendosi quindi comportare sia da cancerogeni sia da promoventi [Cerutti, 1991].

Quindi nel focolaio infiammatorio (particolarmente in quello cronico, dove gli eventi

istogenetici e proliferativi sono più accentuati) ed anche nell'ambito delle popolazioni macrofagiche che si infiltrano nel tumore, potrebbero coesistere, in equilibrio instabile, eventi anti-tumorali ed eventi cancerogenetici. Di fatto, la comparsa di displasie, metaplasie e neoplasie sovrapponentisi a flogosi croniche, particolarmente a livello broncopolmonare, gastrointestinale ed epatico, siti dove facilmente si localizzano anche agenti cancerogeni, è un fenomeno ben noto.

Fattori cancerogeni e co-cancerogeni (o promoventi) portano ad un progressivo complicarsi della situazione biologica del tumore. Si è visto che in realtà nei tumori sono attivati più oncogeni nella stessa cellula, e che vi è una progressione di malignità in relazione al numero di oncogeni che sono attivati. Nuove mutazioni a livello genetico insorgono, magari favorite da una riduzione dei sistemi di difesa e di riparazione, nuove spinte alla disorganizzazione cellulare compaiono, magari a seguito dell'esprimersi in maniera inappropriata anche di geni normali, o per riduzione delle capacità delle cellule immunitarie per effetto di sostanze rilasciate dal tumore stesso. Se si esaminano le cellule di un tumore, si riscontrano molteplici atipie biochimiche e spesso è difficile stabilire se esse siano direttamente legate alla trasformazione o siano alterazioni secondarie ad essa.

Nella *progressione* neoplastica gioca un ruolo fondamentale il fatto che i successivi errori generano una certa eterogeneità nella popolazione di cellule proliferanti, tale per cui alcuni cloni, con caratteristiche che permettono una migliore resistenza ai sistemi di difesa ed ai farmaci, possono prendere via via il sopravvento. La malignità del tumore tende quindi sempre ad aumentare.

La storia naturale di un tumore è, quindi, estremamente dinamica. Agenti mutageni, virus, agenti promotori e fattori regolatori endogeni interagiscono a livello di recettori, di sistemi di trasduzione e di informazione genetica. In relazione a questo modello, la crescita della neoplasia non appare come un evento del tipo "tutto o nulla", ma come un progressivo accumularsi di errori informazionali che portano le cellule a livelli di atipia, quindi di malignità, sempre più accentuati. È vero che clinicamente il tumore può rendersi manifesto anche all'improvviso, ma la sua storia biologica risale a molto tempo prima. Questo concetto è in accordo con la teoria della crescita multi-stadi del tumore, già sviluppata sulla base di solide evidenze sperimentali in era pre-oncogeni, ed ora accettata da tutti.

La situazione è complicata anche per molti altri motivi: a prescindere da tutto il grosso problema delle reazioni immunitarie - argomento che richiederebbe trattazione a sé per la sua importanza - vi sono molti altri fattori locali (ossigenazione del tessuto, mobilità dell'organo, costituzione biochimica della sostanza fondamentale del connettivo, fattori legati alla compressione o all'erosione di organi vicini) e generali (metabolismo energetico, mediatori bio-umoral, cachessia, ormoni, farmaci, ecc.) che condizionano la progressione del tumore. Anche stress psicosociali o caratteristiche psicologiche o neuro-endocrine simili alla "personalità di tipo C" (frustrazioni familiari precoci, negazione dei conflitti emotivi, riduzione di comunicazione con l'ambiente, fantasie distruttive, ecc.) costituiscono un fattore di rischio per il cancro [Invernizzi e Gala, 1989]. La progressione del tumore è condizionata dall'interazione tumore-ospite anche nel senso che il tumore stesso, man mano che cresce, influisce in vario modo sull'organismo sia attraverso la disseminazione metastatica sia attraverso il rilascio di prodotti solubili, provocando alterazioni dirette o indirette a organi vicini e lontani, incluso il sistema nervoso. Si generano quindi situazioni di danno organico e di disorganizzazione bio-umorale di grande complessità e di grande varietà.

Data l'eterogeneità della malattia neoplastica e la grande importanza del fattore ospite nella sua progressione, si capisce perché la terapia del cancro sul piano pratico trovi così

grandi difficoltà ed anche perché spesso trattamenti con tutti i presupposti teorici e scientifici per essere efficaci diano risultati incoraggianti in alcuni singoli casi, ma poco significativi sul piano statistico. Allo stato attuale del problema appare poco realistico pensare che vi possa essere “una” cura per il cancro, e ciò vale sia per le terapie convenzionali sia per quelle non convenzionali. Ciò è dovuto semplicemente al fatto che “il cancro” è un’astrazione, esistendo nella realtà solo casi particolari e diversi tra loro. Pare quindi importante procedere, senza trascurare l’importanza dei *trials* clinici controllati su singoli trattamenti, verso un tentativo di valorizzare l’“individualizzazione” dell’approccio al malato di cancro. Tale individualizzazione dovrebbe partire dal piano diagnostico per poi trasferirsi, possibilmente, sul piano terapeutico.

L’approccio metodologico necessario per affrontare una malattia così complessa deve tendere ad inquadrare il paziente nella sua interezza e nella sua peculiare individualità fisiopatologica, avendo come caratteristiche programmatiche e metodologiche imprescindibili la raccolta ragionata del maggior numero possibile di informazioni sullo stato e la storia del paziente, nonché il concetto che un trattamento per essere efficace deve puntare innanzi tutto sul trattamento del “terreno”, cioè sul malato e non solo sulla malattia.

PARTE TERZA

LA LOGICA BIODINAMICA E LA MEDICINA INTEGRATA

*“Dobbiamo attribuire identica importanza ai sentimenti
ed alla termodinamica”*
A. Carrel

UN METODO ADEGUATO ALL'OGGETTO

Il fondamento dell'arte medica - diceva Ippocrate - è essere padroni del metodo di indagine [cit. in: Federspil e Scandellari, 1991]. Il principale problema nell'applicazione di questo principio basilare è che qualsiasi *metodo* (sia di indagine che di terapia) dovrebbe essere *adeguato* all'oggetto che si indaga e con cui si vuole in qualche modo interferire. Se si vuole indagare i ribosomi, si ha bisogno di un microscopio elettronico, se si vuole indagare il battito cardiaco serve uno stetoscopio o un elettrocardiografo, se si vuole diagnosticare il diabete lo si può forse fare assaggiando le urine, ma è meglio rivolgersi al laboratorio, e così via.

In sintesi: il metodo deve essere all'altezza dell'oggetto. Solo così si può arrivare alla massima precisione diagnostica ed efficacia terapeutica. Tutto ciò è logico ed è in realtà ciò che si fa nella medicina moderna (compatibilmente con le risorse disponibili): ad ogni problema, un approccio quanto più possibile adeguato sul piano tecnologico, diagnostico e terapeutico. Ma c'è un aspetto fondamentale che in questo discorso deve essere approfondito e chiarito: le malattie reali, nella maggior parte dei casi, sono dei fenomeni dinamici e complessi e, di conseguenza, il progresso della medicina è legato alla continua ricerca di teorie e metodologie adeguate a tale tipo di complessità. In questo settore c'è sempre molta strada da fare, sia sul piano teorico che nelle applicazioni al letto del paziente.

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 terapia.

In questo testo non si intende fornire degli insegnamenti pratici su un metodo terapeutico o un altro, quanto fornire delle informazioni di base sull'utilità che i vari metodi possono avere nell'ambito di una prospettiva diagnostica e terapeutica coerente con i principi fin qui esposti. Dopo l'esposizione di alcuni concetti generali, ci si soffermerà più in particolare sulla medicina cinese, sulla diagnostica funzionale elettrodinamica e sul principio di similitudine.

Principi di base

Innanzitutto pare opportuno iniziare con delle linee-guida generali che, nella loro genericità, potrebbero apparire ovvie e pleonastiche, se non fosse che, di fatto, spesso tali principi sono trascurati nella prassi medica attuale.

L'obiettivo del consiglio terapeutico più coerente con la prospettiva biodinamica è quello

di aiutare l'autorganizzazione 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.

Igiene e prevenzione

Nella medicina ad impostazione biodinamica la prescrizione di un farmaco o qualsiasi altro atto medico non vanno mai disgiunti da suggerimenti di igiene, stile di vita e nutrizione.

La prima terapia è sempre rimuovere i fattori di stress individuali ed ambientali. Ciò può realizzarsi a seguito di un'attenta valutazione delle condizioni di vita, di alimentazione, di igiene personale, di abitazione, di lavoro, di svago, di rapporti interpersonali, di stagionalità dei sintomi, ecc.

Alcuni interventi possono essere fatti sull'ambiente, altri sullo stile di vita. In questo settore si deve porre la massima cura nella valutazione dell'alimentazione e nell'assoluta proibizione, almeno nelle prime fasi della terapia, dell'ingestione di alimenti cui è provata un'intolleranza o un'allergia. Altrettanto dicasi di tutti i fattori di disturbo chimico e fisico cui l'individuo malato è esposto. La questione è ovvia ma non per questo meno importante: la medicina attuale è troppo "sbilanciata", per ciò che riguarda le spese sanitarie, la ricerca ed il personale impiegato, verso la terapia piuttosto che favorire un'ampia, capillare ed efficace prevenzione.

Stile di vita

Oggi si parla molto di *stress* come causa di malattia, intendendo con questo termine il fatto che la vita moderna nei paesi civilizzati propone, o più spesso impone alla persona molti fattori patogeni che riguardano lo stile di vita: ritmi di lavoro, abitudini alimentari, consumi voluttuari, comportamenti ed atteggiamenti fisici, sedentarietà, coabitazione con le macchine, concentrazione di individui in uno stesso ambiente, esposizione a campi elettromagnetici, idee fisse proposte dai mass-media, preoccupazioni per l'incertezza del futuro, ecc. Tutta questa serie di fattori patogeni colpiscono indubbiamente le persone causando instabilità dei sistemi omeodinamici e patologie a vario livello nei soggetti più sensibili. Si tratta quindi di chiedersi se, nella prospettiva biodinamica che attribuisce molta importanza alla globalità delle interazioni tra molti fattori, è possibile intervenire in senso positivo, cercando di limitare i danni, con opportuni consigli sullo stile di vita.

Molti squilibri organici e psichici risentono positivamente di un cambiamento nello stile di vita implicante l'abolizione di fattori di stress chimico (fumo, alimenti) e psichico (mutamenti nei rapporti sociali) e l'introduzione di abitudini positive: cambiamenti di clima, training fisico, sport agonistico o amatoriale, training autogeno, meditazione, altre tecniche di rilassamento, partecipazione a gruppi ricreativi e/o terapeutici. Il medico deve avere la capacità di discernere i casi in cui queste terapie possono essere prescritte e saper ricorrere alla collaborazione di altre figure professionali. Il paziente deve anche essere informato nel modo più completo possibile sulle cause ambientali di malattia (ambiente urbano, esposizione a fattori di rischio chimici o fisici, cattive abitudini alimentari, e così via).

Lo stress è una condizione normale e utile entro determinati limiti. In una scala arbitraria di stress, da un minimo a un massimo, si potrebbe stabilire una fascia inferiore ("distress" per scarso stimolo) di rischio patologico, una media ("eustress") ottimale, una alta ("distress" per eccesso di stimolazione). Chiaramente, questa valutazione può far parte, in modo molto generale, della fase anamnestica della visita. Se emerge un simile disordine delle condizioni

di esposizione allo stato di sollecitazione, è consigliabile intervenire col consiglio o con altre forme di sostegno affinché il paziente possa aumentare la propria esposizione allo stress o diminuirla a seconda dei casi.

Come si è visto anche in precedenza (parte seconda), esistono due grandi categorie di cause di stress: quelle di tipo fisico-chimico-biologico e quelle di tipo psicologico. Le une hanno il primo impatto a livello del corpo e successivamente a livello mentale, le altre colpiscono primariamente a livello della mente e solo successivamente hanno ripercussioni organiche. La distinzione ha importanza perché una valida regolazione della risposta allo stress potrebbe essere quella di regolare lo stress psichico utilizzando un piccolo stress fisico e, viceversa, regolare lo stress fisico utilizzando un piccolo stress psichico.

Potrebbe, a prima vista, sembrare un'ovvietà, ma questo metodo ha profonde ragioni biologiche: infatti, il problema di qualsiasi stress cronico è la sua dis-regolazione, è sostanzialmente il fatto che si instaurano progressivamente dei blocchi regolativi che non consentono il reintegro della normale omeodinamica. Ad esempio, un continuo stress psicologico alza i livelli di catecolamine nelle prime fasi della reazione, ma poi si assiste ad un adattamento e quindi una mancata risposta. La scarsa risposta ormonale potrebbe sembrare un vantaggio in termini di minor sintomatologia (ansietà, tachicardia, ecc.) ma, in realtà, ciò rappresenta pur sempre un disordine della risposta e quindi si ripercuote inevitabilmente su altri sistemi, rendendoli meno reattivi e quindi più vulnerabili sul piano biologico.

I modelli dei sistemi omeodinamici a *feed-back* mostrano che il caos viene progressivamente aumentato (nel senso che le oscillazioni delle variabili fisiologiche aumentano di ampiezza ed il disordine cresce, fino a raggiungere una fase di irreversibilità) all'aumentare della velocità con cui il sistema stesso è portato a funzionare dai parametri di controllo (vedi l'effetto dell'aumento del parametro *k* nella figura 7 precedentemente descritta). Se questo è vero, si deve prevedere che, quando il disordine omeodinamico si trova nelle sue prime fasi di espressione, ridurre lo stress (riposo) consente, sia ai sistemi biologici che alla psiche del paziente, di ritornare spontaneamente in una omeodinamica corretta, ovvero di passare da un grado superiore ad uno inferiore di caoticità e di allontanarsi dal pericolo di deviazioni irreversibili.

D'altra parte, se i processi omeodinamici sono troppo rallentati, il sistema è poco reattivo di fronte alle novità e ha gravi problemi di adattamento, nel senso che non riesce a variare il suo stato e quindi non riesce ad avere quella flessibilità che gli consente l'armonica integrazione col contesto in cui è inserito. In questo caso, si deve prevedere che il sistema malato potrebbe trovare giovamento da un aumento generale del proprio livello di stimolazione, perché aumenta il grado di disordine riportandosi nello stato di "stress fisiologico".

Da quanto detto, ci si può ragionevolmente aspettare che una persona affetta da distress per eccesso di stimoli psicologici trovi giovamento dall'esposizione a moderate "dosi" di stimoli fisici, quali quelli che fornisce un'attività sportiva regolare. Infatti, poiché la risposta allo stress è piuttosto stereotipata indipendentemente dalla causa determinante, uno stress moderato, che raggiunga l'organismo da un ingresso diverso da quello subito per la via psicologica, dovrebbe "rimettere in moto" tutti i meccanismi di adattamento allo stress, anche quelli che si erano bloccati per un eccessivo e protratto impegno sul piano psichico.

Sull'altro versante, pare anche chiaro che se un soggetto si trova esposto a un notevole carico di lavoro fisico (ciò si verifica solitamente per ragioni di lavoro o allenamento intensivo alla pratica agonistica), egli potrà trarre giovamento dall'esposizione a stimoli di

tipo intellettuale e psicologico (cinema, letture, relazioni sociali, e così via).

Infine, nello stile di vita non si può trascurare l'igiene mentale. Nella visione biodinamica, anche la mente va curata, non meno del corpo, mediante opportune tecniche ed atteggiamenti che favoriscono l'eliminazione di tensioni, rigidità e blocchi. Per limitarsi a qualche accenno, si potrebbe ricordare l'importanza di atteggiamenti e pratiche mentali quali:

- a) il *rilassamento*: visualizzazione dei distretti muscolari e articolari, controllo della respirazione, reintegrazione dell'io nello schema corporeo;
- b) la *concentrazione*: capacità di indirizzare il pensiero e di mantenerlo su di un oggetto anche in presenza di disturbo, richiamo alla memoria di persone o situazioni;
- c) la *meditazione*: riflessione sulle domande fondamentali dell'esistenza, sui misteri della vita e della morte, sul proprio rapporto con il cosmo e con il prossimo;
- d) la *contemplazione*: saper vedere ed apprezzare ciò che è bello e ciò che è vero;
- e) la coltivazione dei *rapporti sociali*: anche la vita psichica, fin negli affetti, è una vita di rapporti con gli altri e, più in generale, con l'universo circostante;
- f) in generale, il "*pensiero positivo*": cercare il lato positivo di ogni situazione, apprezzare le cose più semplici, mantenere un certo distacco, trattare l'universo umano come fonte di beneficio e non di ostilità. Volendo condensare questo concetto in una formula molto generale, si potrebbe sostenere che "*il corpo dell'uomo è quel punto in cui la natura diventa una questione di soddisfazione*" [Contri, 1994, p. 49].

Tutto ciò "nutre" e riabilita la mente, previene il suo chiudersi in se stessa e - data la stretta unità tra mente e corpo - facilita l'azione di ogni progetto terapeutico.

Dieta

Il discorso sulla dieta potrebbe essere sviluppato in modo estremamente lungo e dettagliato, ma qui non c'è tale spazio, quindi ci si limita a linee-guida essenziali.

Non c'è una dieta per ogni terapia, se per dieta si vuole restrittivamente considerare una serie di ricette. Piuttosto, si tratta di dare un consiglio competente e convincente a proposito delle abitudini alimentari a ciascun singolo paziente.

Nella dieta sono importanti la quantità e la qualità.

Per la quantità, è ben noto che ci si deve riferire alle calorie totali ed alla massa (per quanto riguarda la sazietà). Oggi, nella nostra società occidentale, si tende ad introdurre troppe calorie e le malattie in cui è implicato un eccesso di alimentazione sono di gran lunga prevalenti su quelle da carenza. Sia i bambini che gli adulti in genere mangiano troppo ed è ben noto che ciò rappresenta un fattore di rischio per gravi malattie tra cui infarto, diabete, emorragie cerebrali e, probabilmente, il cancro. Quest'ultima malattia ha cause ambientali nel 95% dei casi ed in ciò ha grande importanza l'alimentazione [Perera, 1997], non solo per quanto riguarda, ovviamente, i tumori dell'apparato intestinale, ma anche altri, come quelli della mammella e dell'endometrio. Sono degni di nota gli studi [Franceschi *et al.*, 1995; Franceschi *et al.*, 1996] che dimostrano un leggero aumento del rischio di cancro della mammella nelle donne con alimentazione troppo ricca di carne di maiale, carni conservate e zucchero. Viceversa il latte, la carne di pollame, il pesce e i vegetali sembrano avere un ruolo protettivo. L'obesità si associa ad aumentato rischio di cancro dell'endometrio [La Vecchia *et al.*, 1982].

Esistono numerose teorie e scuole che suggeriscono comportamenti alimentari, tra cui la macrobiotica e il vegetarianismo. La prima si fonda sulla filosofia zen e consiste nella suddivisione degli alimenti in due categorie polari, *Yin* e *Yang*, che devono essere dosati in

modo equilibrato ed in armonia con le stagioni, evitando gli eccessi da una parte e dall'altra. La dieta vegetariana non è solo una selezione di alimenti, ma una scelta di vita, spesso motivata da convinzioni scientifiche (parrebbe che l'anatomo-fisiologia umana abbia più somiglianze con gli erbivori che con i carnivori) ma soprattutto filosofico-religiose o semplicemente da un grande amore per gli animali. Qualsiasi siano tali convinzioni, è comunque verosimile che un'auto-restrizione dell'introduzione di alimenti e, al limite, un digiuno periodico potrebbe sortire ottimi risultati non solo per pazienti francamente obesi, ma per molte altre patologie di tipo biodinamico. Ovviamente, la restrizione di calorie ed il digiuno possono essere consigliati solo a pazienti che non abbiano specifiche controindicazioni.

Per quanto riguarda la qualità, a parte l'abolizione delle cause di stress alimentare (v. colesterolo, alcool), si consiglia di considerare le seguenti caratteristiche ottimali della dieta:

- a) deve essere varia, evitando di introdurre sempre uno stesso alimento;
- b) deve essere ricca di fibre vegetali;
- c) nei condimenti, la quantità di grassi di origine vegetale deve essere di gran lunga prevalente su quelli di origine animale;
- d) deve essere ricca in vitamine, soprattutto A, C, E. Il ruolo di queste vitamine nella protezione da molte patologie dell'apparato cardiovascolare [Sato *et al.*, 1990; Mason, 1993; Rimm *et al.*, 1993; Pandey *et al.*, 1995] e del sistema immunitario [Lehmann *et al.*, 1994; Kodayama *et al.*, 1994; Fishman, 1994; Greenspan and Aruoma, 1994; van der Ven and Boers, 1997] è accertato. Tuttavia, bisogna precisare che non è certo che una forte supplementazione della dieta con aggiunta di vitamine antiossidanti abbia effetti preventivi sul cancro o sul rischio di re-infarto [Halliwell *et al.*, 1992; Peterson, 1996; Rapola *et al.*, 1997].
- e) Anche il contenuto di oligoelementi nella dieta, integrabile a scopo terapeutico, è di estrema importanza [Moatti, 1987; Marcelli, 1993; Bianchi, 1994; Tirillini, 1995] e dovrebbe essere sempre preso in considerazione.

Queste nozioni elementari non esauriscono ovviamente il discorso sulla dieta, argomento su cui esistono ampi studi ed esperienze sia nel campo delle medicine tradizionali occidentali (ad esempio, il sistema medico di Ildegarda di Bingen, cui si è già fatto cenno) e orientali (medicina cinese), sia nel campo della medicina scientifica, dove la bibliografia è vastissima. Fra l'altro, si sta sviluppando tutto un nuovo campo di ricerca chiamato "immunologia nutrizionale", che studia i benefici delle componenti alimentari (soprattutto vegetali) sul sistema immunitario [Chen, 1996]. La scienza dell'alimentazione, patrimonio dell'umanità e delle diverse culture e società, è il tipico settore dove la distinzione tra medicina convenzionale e medicina alternativa non ha alcun senso e nessuna utilità pratica.

La logica biodinamica

Onde illustrare il concetto di approccio sistemico e dinamico alla terapia, ci si potrebbe riferire al grande problema della regolazione dell'infiammazione. Da quanto detto nella prima parte del testo, pare chiaro come, da un punto di vista biologico, nell'infiammazione non vi siano fenomeni totalmente patologici, ma fenomeni che diventano patologici quando eccessivi, dis-regolati, oppure mal localizzati. Ogni medico sa che l'intensità dei sintomi della malattia a prevalente componente infiammatoria non è sempre direttamente correlata

alla sua gravità e ciò vale soprattutto nella flogosi cronica. Da quanto detto, ne consegue che, almeno da un punto di vista teorico ed ideale, gli interventi terapeutici ottimali non dovrebbero essere sempre mirati a sopprimere il fenomeno infiammatorio, quanto piuttosto ad “orientarlo” ed a prevenire le complicazioni ed i circoli viziosi. In altre parole, l’infiammazione va vista come un fenomeno fisiologico, quindi da aiutare e da sostenere, quando ha una durata limitata nel tempo, quando ha una estensione limitata topograficamente e soprattutto quando il beneficio (difesa, riparazione) prevale sul danno al tessuto sano.

Il sistema neuroimmunoendocrino è un tipico insieme di sistemi biologici omeodinamici che ai vari livelli tentano di mantenere l’equilibrio più idoneo alla sopravvivenza dell’organismo. Come per tutti i sistemi omeodinamici, è noto che ciascun sotto-sistema ha i suoi propri meccanismi di feed-back. Esistono inibitori endogeni per ogni principale sistema attivatore, dalla coagulazione, alle citochine, ai fattori di crescita, ai controlli dei flussi ionici di membrana, ai secondi messaggeri intracellulari, alla sensibilità dei recettori, ecc. Tali sistemi di feed-back sono uno degli elementi decisivi nella dinamica del processo patologico.

Nelle malattie a prevalente componente infiammatoria, si genera una catena di modificazioni e di adattamenti in cui raramente si vede con chiarezza un difetto che si possa dire determinante, la cui correzione porterebbe la malattia a risolversi. Il fatto è che nella maggior parte delle malattie, se si escludono i difetti da singolo gene, la patogenesi è multifattoriale e per di più dinamica, ovvero essa continua a cambiare con l’evoluzione della malattia stessa. Si trovano fattori esterni ed endogeni, equilibri spostati in senso positivamente reattivo, equilibri non spostati o adattamenti patologici a situazioni di anormalità. In questo quadro, se è vero che le malattie guariscono solo quando si rimuove la causa (o si interferisce in modo corretto con la patogenesi), gli interventi immunostimolanti ed immunosoppressori correnti sono ancora troppo lontani dal cogliere il livello eziologico, o comunque il meccanismo patogenetico, limitandosi a toccare il livello effettore finale o quasi finale.

Il fatto che il sistema tenda ad autoregolarsi e che le funzioni difensiva ed offensiva dell’infiammazione siano difficilmente separabili rende molto arduo il tentativo di interferire farmacologicamente. Infatti il farmaco ideale dovrebbe, in linea teorica, contemporaneamente attivare le funzioni difensive riparative ed inibire quelle distruttive e dolorose. Una tale azione integrata e specifica non è ovviamente posseduta da nessuna molecola, anche perché le varie funzioni sono spesso attuate dagli stessi meccanismi biochimici. In questa ottica, appare ragionevole il dubbio che lo stesso uso degli antiinfiammatori (steroidi e non), pur ritenuto necessario in molte situazioni per sopprimere i segni ed i sintomi clinici, sia sempre scientificamente giustificato. Come raggiungere l’obiettivo terapeuticamente ideale di modulare l’infiammazione invece di sopprimerla? Senza scendere in dettagli, che sarebbero comunque diversi per ogni singola patologia ed ogni singolo paziente, si possono elencare alcune “regole generali” di comportamento (di cui alcune sono qui delineate a titolo ipotetico e meriterebbero opportuni studi confermativi):

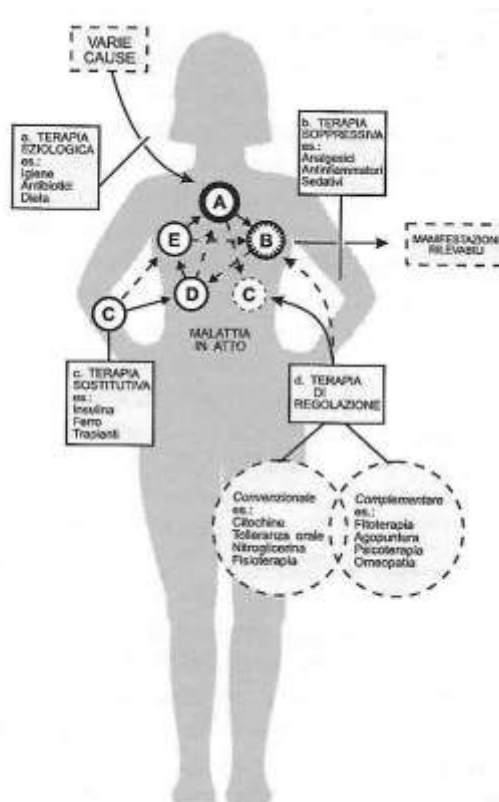
- a) fare ogni sforzo per scoprire le possibili cause individuali e/o ambientali che potrebbero essere rimosse;
- b) prestare attenzione alla dieta, che sia ricca di vitamine antiossidanti, fibre vegetali e olii poliinsaturi (soprattutto quelli di tipo omega-3);
- c) prevenire e curare i fattori scatenanti delle ricadute (dismicrobismi, allergie, ipersensibilità);
- d) valutare la possibilità di utilizzare oligoelementi come manganese, selenio, rame;

- e) condizionare le reti di comunicazione immunitarie con sostanze specifiche (v. induzione della tolleranza specifica od opportune miscele di citochine che spostino gli equilibri di sottopopolazioni linfocitarie Th1/Th2);
- f) ridurre l'uso di analgesici ed antiinfiammatori (soppressione aspecifica) a quando indispensabile;
- g) curare la salute psicofisica globale del paziente e stimolare l'attività fisica che potrebbe tonificare il sistema simpatico e l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene;
- h) un contributo alla regolazione di questo processo fisiopatologico potrebbe essere fornito anche dalle medicine "complementari", che hanno programmaticamente un'attenzione all'intero paziente nella sua individualità. Come si cercherà di dimostrare nei capitoli seguenti, è probabile che da una integrazione della medicina convenzionale con le metodologie complementari - criticamente vagliata e verificata con opportuni studi controllati - possano emergere notevoli avanzamenti anche in campo terapeutico.

Quattro linee di condotta terapeutica

Se è vero che il primo atto 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 (figura 40).

Figura 40. Schematica rappresentazione dei diversi modi di esercitare una terapia. Per le spiegazioni, vedi il testo.



- a) 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. Ovviamente, questa terapia è possibile solo là dove è nota la causa e dove esistono adeguati mezzi chimici o di altro genere per combatterla. Inoltre, alcune limitazioni della terapia eziologica possono risiedere negli effetti indesiderati dei farmaci antimicrobici, che normalmente vengono impiegati in dosi piuttosto ampie per essere sicuramente efficaci.
- b) 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. La soppressione può essere molto efficace sia per il sollievo immediato della sintomatologia, sia per il blocco di processi espansivi pericolosi, sia perché interrompe circoli viziosi che, altrimenti, potrebbero amplificare il danno ed il disordine omeodinamico. Di fatto, si potrebbe sostenere che questo tipo di intervento è quello oggi largamente prevalente, fino quasi ad essere considerato la norma. Il lato debole di questo tipo di approccio è che non è diretto alla reintegrazione "logica" dell'equilibrio perduto ed al meccanismo patogenetico iniziale, per cui, spesso, si tratta di terapie non risolutive.
- c) 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. Nella maggior parte dei casi, gli interventi sostitutivi sono delle necessità imposte dall'urgenza (processo patologico rapido che non lascia tempo all'organismo di riequilibrarsi spontaneamente, ad esempio un'emorragia o un'intossicazione botulinica) oppure dalla profondità ed irreversibilità degli esiti di un processo patologico (esempio: distruzione di isole pancreatiche nel diabete, sclerosi d'organo, gangrena). Anche questi interventi sono oggi molto popolari e spesso molto efficaci, ma soffrono sostanzialmente del difetto di essere necessariamente ripetuti perché non rimuovono la causa e, spesso, inducono dipendenza.
- d) È vero che spesso l'intervento sostitutivo o soppressivo si impone, ma se la terapia si riduce ad essi si finisce col trascurare le dinamiche precedenti e concomitanti che interessano il paziente nella sua globalità. Ecco quindi l'importanza del concetto di terapia di regolazione. 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 il medico è di sostenere e possibilmente indirizzare il processo di guarigione, di rimuovere i blocchi che si sono instaurati e di prevenire le ricadute. Questo è il campo della medicina biodinamica, che in questo testo si è analizzata nelle sue basi teoriche e

che in quest'ultima parte si cerca di illustrare nelle sue principali metodologie terapeutiche.

La terapia di regolazione non necessariamente deve essere una terapia complementare, ma può benissimo rientrare nella farmacologia scientifica convenzionale. È possibile che la somministrazione opportuna ed in giuste dosi di un singolo farmaco abbia un'efficiente funzione regolatoria e promuova la guarigione. Perché ciò avvenga, però, è necessario che il sistema oggetto del trattamento sia *al centro* della dinamica patologica che sottintende al quadro clinico, bisogna che il bersaglio del farmaco regolatore abbia veramente un ruolo chiave a livello dei primi stadi del processo patogenetico.

Un esempio di questo approccio potrebbe essere la terapia di induzione della tolleranza verso antigeni: il disordine omeodinamico del sistema immunitario ha portato all'instaurarsi di un'abnorme sensibilità verso una determinata sostanza. Se questo è dovuto a un evento momentaneo ed isolato nel tempo, è possibile che la dinamica patologica riguardi proprio e solo *quella* sostanza. A quel punto, è possibile che intervenendo opportunamente a regolare il *network* idiotipico con la stessa sostanza (variando le dosi, il tipo di somministrazione o la via di introduzione), si aiuti l'organismo a riportare la reazione nell'ambito della normalità, con sparizione dei sintomi. Altre importanti applicazioni di questo principio sono la terapia con citochine/fattori di crescita ed i tentativi di terapia dei tumori con vaccinazione mediante cellule autologhe opportunamente modificate [Dranoff *et al.*, 1993; Dalglish, 1994].

Modello dinamico generale di regolazione

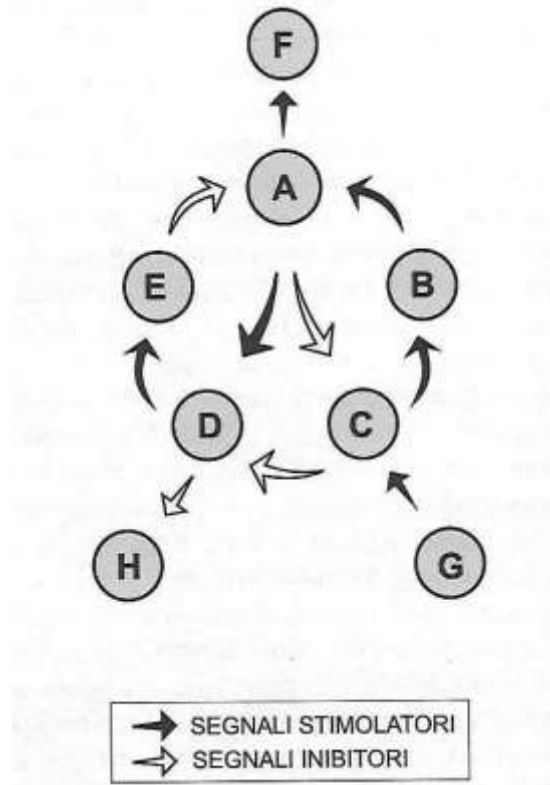
Una gran mole di evidenze sperimentali ottenute su sistemi cellulari ed animali indica l'esistenza di un principio biologico generale che si esplica con l'inversione degli effetti e con risposte non lineari. Questo fenomeno è collegato con il problema di identificare i rimedi più adeguati alla regolazione in senso terapeutico dei sistemi omeodinamici alterati dalla malattia. In questa sezione ci si propone di presentare un modello generale della regolazione dei sistemi omeodinamici, basato sui principi che si sono fin qui discussi (figura 41).

L'utilità di questo modello è data dal fatto che esso consente di riassumere e sintetizzare molti dei concetti sin qui emersi e, allo stesso tempo, di orientare il ragionamento verso la terapia di regolazione. Il suo limite, ovviamente, è dato dalla sua astrazione, necessaria se si vuole restare su un piano molto generale.

Il modello è stato originariamente concepito per spiegare le applicazioni del principio di similitudine classico, basato sulla rilevazione dei sintomi del malato [Bellavite *et al.*, 1997b; Bellavite *et al.*, 1997c]. Qui se ne fornisce una presentazione approfondita ed aggiornata, utilizzando come base un modello di rete a cinque elementi che costituiscono un sistema omeodinamico (figura 41). Tuttavia, con opportune modifiche, la stessa serie di concetti si applica analogicamente anche ad altri approcci terapeutici che puntano alla fine regolazione delle dinamiche dell'organismo.

La figura 41 riporta una serie di componenti (nodi), che sono in equilibrio omeodinamico. Si tratta di una rete più semplice (con minor numero di connessioni) di quelle descritte nella prima parte del testo, ma essa ha il vantaggio che consente di seguire con facilità ed in modo intuitivo le modificazioni dei nodi che seguono ad uno stress.

Figura 41. Modello di una tipica rete omeodinamica di cinque nodi tra cui esiste una relazione di controlli attivatori o inibitori.



In questo modello:

- Il nodo **A** stimola **D**, che a sua volta stimola **E**, che a sua volta inibisce **A** (circuitto di retroazione a feed-back negativo);
- Il nodo **A** inibisce **C**, che a sua volta stimola **B**, che a sua volta stimola **A** (circuitto di retroazione negativo);
- La rete è completata da un influsso inibitore di **C** su **D** e da altri segnali che vanno da **A** a **F**, **D** a **H** e da **G** a **C**. Queste ultime connessioni sono state postulate in coerenza col concetto che nessun sistema dell'organismo, per quanto complesso sia, è "isolato", ma sempre manda e riceve messaggi da altri sistemi.

Il modello della figura 41 è quindi una semplificata illustrazione di ogni realtà biologica di rete omeodinamica, il "cuore" di un sistema omeodinamico-tipo. Naturalmente se ne potrebbero concepire di diversi, con diverso numero di connessioni e di elementi, ma il significato fondamentale di quanto andiamo ad esporre non cambierebbe.

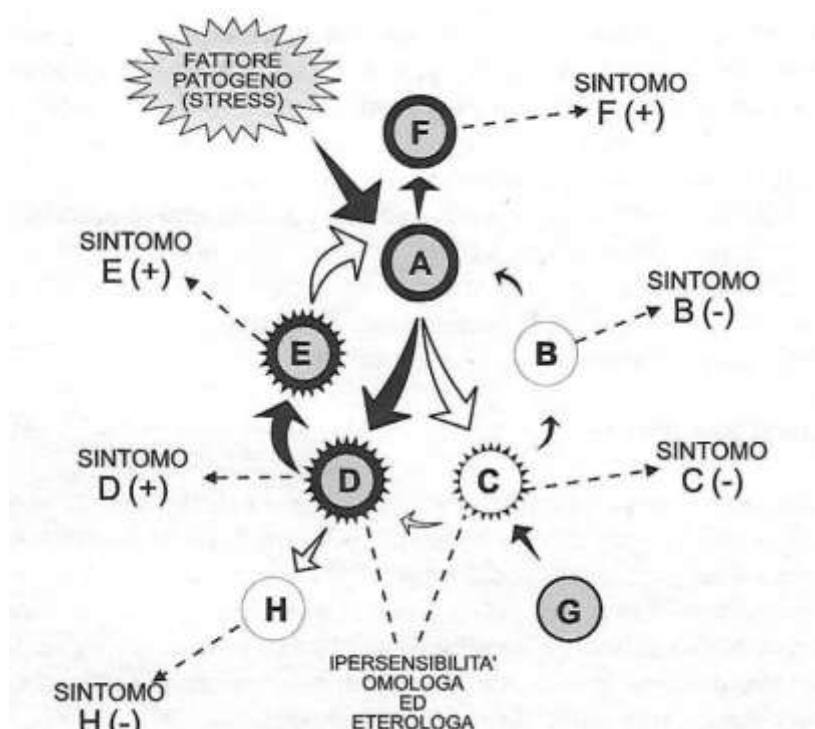
Effetto di uno stress

Si è già ampiamente illustrato come ogni causa di danno/stress provoca la mobilitazione di uno o più (di solito molteplici) sistemi omeodinamici. Ciò può essere considerato "patologia", ovvero una manifestazione di malattia, quando si associa a sintomi spiacevoli o danni organici. Nello schema che stiamo analizzando si è schematicamente considerato lo stress iniziale come quello che induce un marcato aumento di attività di una componente,

nella fattispecie il sotto-sistema “A”.

Andando quindi a considerare come un simile sistema si modifica quando uno stress altera lo stato di una delle sue componenti, si vede (Figura 42) che se il nodo **A** viene alterato nel senso che il suo livello di attività aumenta, esso “informa” con aumento di segnale attivatore il nodo **D** e con aumento di segnale inibitore il nodo **C**. A quel punto il nodo **D** attivato stimolerà il nodo **E**, il quale a sua volta produrrà un notevole aumento di segnali inibitori che tentano di controllare l’aumento di **A** causato dallo stress. Dall’altra parte, **C** viene inibito e quindi tutto l’asse **C** → **B** → **A** viene a ridursi e quindi cessa lo stimolo “endogeno” all’attività di **A**; anche questo si può definire un *meccanismo di compenso*.

Figura 42. Modificazioni omeodinamiche reattive allo stress applicato su una componente (A) del sistema. La figura illustra anche il rapporto tra attivazione o blocco dei singoli nodi e comparsa di diversi sintomi. Gli elementi che sono stati coinvolti dall’aumento di segnali sono rappresentati con un contorno di punte sporgenti, per indicare il fenomeno del “priming”, vale a dire l’acquisizione di uno stato di ipersensibilità (ad esempio, dato dall’aumento del numero di recettori).



Si noti che lo “stress” su una componente del sistema è qui rappresentato come “aumento” di attività, ma nella realtà fisiopatologica uno stress può essere legato anche ad una “diminuzione”. Ad esempio, l’inattività prolungata rappresenta uno stress, così anche la mancanza di elementi nutritivi, la mancanza di ossigeno, ecc. Ugualmente, l’omeodinamica si mobilita, ma in modo opposto a quello indicato dalla figura 42, nel senso che, in tal caso, i nodi **D-E** subirebbero un calo di attività e **B-C** un aumento.

In questa prima fase della reazione allo stress, la rete che simula l’omeodinamica di molti sistemi reagisce logicamente e efficientemente nella direzione dell’equilibrio e della guarigione. Quindi, se l’aumento di **A** rappresenta ad esempio un forte contatto tra tossine

esogene e globuli bianchi per un'infezione, l'organismo produce una serie di segnali che da una parte mobilitano le difese immunitarie per arrivare alla neutralizzazione delle tossine stesse e dei batteri che le hanno prodotte, dall'altra si preoccupa di evitare che un'eccessiva attivazione del sistema infiammatorio porti a danni consistenti ai tessuti. Ecco quindi che si innesca la produzione di sostanze inibitrici dell'infiammazione (antiproteasi, inibitori di recettori, ormoni surrenalici, ecc.).

Gran parte delle modificazioni fisiopatologiche delle reti omeodinamiche nelle fasi reattive sono un mosaico di fenomeni in "aumento" e di altri in "diminuzione", cosicché si arriva ad un riaggiustamento degli equilibri in funzione delle necessità dell'organismo nel suo insieme.

Un punto molto importante di questo modello di ragionamento riguarda il concetto di sensibilità del sistema sotto trattamento. La moderna biologia cellulare e l'immunologia hanno dimostrato che la sensibilità dei sistemi biologici (e degli individui) ad un trattamento somministrato può variare considerevolmente in base ad un numero di fattori che vanno dalla predisposizione genetica a cause ambientali, a precedenti esperienze (memoria). Le ragioni di questi modelli comportamentali dei sistemi biologici sono complesse, riguardando i modi attraverso i quali le cellule, i tessuti e gli organi regolano il grado di sensibilità al recettore, a livello biochimico e genetico.

La sensibilità dei sistemi biologici a dei regolatori endogeni o esterni (compresi i farmaci) è perciò il prodotto di delicati equilibri dinamici, che possono facilmente mutare per malattie o per precedenti o concomitanti contatti con altre sostanze. L'alterazione dei sistemi fisiologici durante una malattia li predispone a cambiamenti di sensibilità a livello di recettori specifici, cosa ben nota alla farmacologia classica [Brodde and Michel, 1989].

Nella figura 42 è contemplata quindi l'insorgenza dell'ipersensibilità: i nodi "reclutati" dalla reazione allo stress, che significa i sistemi biologicamente attivati, aumentano la propria sensibilità, ad esempio esprimendo un aumentato livello di recettori per molecole segnale. È il fenomeno del "priming", già menzionato in precedenza e che ha notevoli conferme biologiche. Il "priming" è dovuto all'esposizione di nuovi recettori, all'attivazione degli stessi recettori e/o a un certo numero di modificazioni nella comunicazione intracellulare o nei sistemi enzimatici.

È il caso di sottolineare che il "priming" è stato descritto non solo a livello cellulare, come nei leucociti [Bellavite *et al.*, 1993c; Biasi *et al.*, 1993; Hallet and Lloyds, 1995], ma anche a livello tissutale e d'organo, come ad esempio nel sistema respiratorio di soggetti allergici dopo ripetuti contatti con allergeni [Koh *et al.*, 1994]. Tale fenomeno è, nelle prime fasi della attivazione del sistema, sia *omologo* (ovvero riguarda proprio quel segnale che ha innescato la risposta), sia *eterologo* (ovvero riguarda altri possibili e diversi segnali che la cellula o il sistema in questione può ricevere).

In altre parole, come ampia generalizzazione si potrebbe sostenere che l'ipersensibilità acquisita durante la reazione è piuttosto "aspecifica", interessa un ampio ventaglio di segnali. Ad esempio, i linfociti attivati dalle interleuchine o dagli antigeni batterici aumentano i loro recettori, non solo per l'antigene (HLA) ma anche per molte altre citochine e per le molecole di adesione, come se si "preparassero" a svolgere molte altre funzioni oltre a quella di legare l'antigene. Questo fenomeno è già stato sfruttato terapeuticamente da tutta quell'ampia serie di pratiche cosiddette di immunostimolazione aspecifica: è noto da tempo che il trattamento con B.C.G. (una forma attenuata del bacillo di Koch) proteggerebbe, almeno parzialmente, anche dalla diffusione di un tumore, proprio perché le sensibilità dei sistemi fagocitari e linfocitari aumentano secondo un ampio spettro di molecole [Hall, 1997; Lowy, 1997].

Un altro interessante fenomeno che ha qualche relazione col *priming* è il “precondizionamento ischemico” del miocardio [Cohen *et al.*, 1996]. In breve, è stato visto in molti modelli sperimentali che un breve periodo di ischemia (occlusione coronarica per 2-5 minuti) protegge il cuore dall’effetto dannoso di un’ischemia più prolungata e riduce le dimensioni dell’infarto. Il fenomeno viene interpretato con il fatto che il breve stress della prima ischemia provoca la liberazione di molte sostanze (adenosina, catecolamine, bradichinina, ecc.) la cui presenza (di per sé non sufficiente a causare effetti dannosi) protegge le cellule miocardiche ed endoteliali dallo stress più grave dell’ischemia prolungata.

Il significato dei sintomi

Un altro punto-chiave del modello riguarda i sintomi e le diverse manifestazioni esterne della malattia che in questa sede, per semplicità, chiameremo semplicemente “sintomi”. Come è illustrato nella figura 42, l’attivazione dei sistemi omeodinamici produce l’insorgenza di sintomi. Ritornando anche a quanto detto nel capitolo sulle dinamiche generali delle malattie (figura 29), si ribadisce che i sintomi non sono tanto direttamente avvertiti in relazione al danno, quanto in relazione alle modificazioni reattive. Ad esempio, un’irradiazione causa notevoli danni molecolari, ma i sintomi si avvertono a seguito della reazione infiammatoria o delle conseguenze del danno midollare (infezioni, emorragie) o intestinale (diarrea, nausea). I sintomi sono l’espressione delle oscillazioni di un certo numero di variabili oltre i livelli-soglia predeterminati.

Un altro esempio di facile comprensione riguarda la malattia infettiva: febbre, tachicardia, perdita di appetito, ansietà, debolezza muscolare, riduzione della libido, pallore, sete, dolori articolari, sono tutti sintomi derivanti dalle reazioni dei sistemi cellulari del sangue e del sistema nervoso autonomo allo stress biologico che è insorto primitivamente in un certo tessuto. Infatti, molti di questi sintomi possono essere riprodotti dall’attivazione di uno o più di questi sistemi mediante la somministrazione delle adatte molecole-segnale di origine ipotalamico o periferico.

Nella figura 42 i sintomi sono rappresentati schematicamente come sintomi di “aumento” (+), quando derivano dall’aumento di attività di un certo sistema, oppure di “diminuzione” o “deficit” (-) quando derivano dall’inattivazione di un altro sistema. Ad esempio, se consideriamo una malattia disendocrina come il diabete, avremo sintomi di aumento (poliuria, polidipsia, polifagia, ipersensibilità, dolori) e di diminuzione (astenia, difficoltà di concentrazione, deficit visivi, perdita di peso, iposensibilità cutanea, coma). Ovviamente, nell’evoluzione di una malattia i sintomi possono cambiare: ad esempio, sempre nel diabete, se all’inizio possiamo avere polifagia, con la gravità dello scompenso si può presentare uno stato di anoressia.

Bisogna aggiungere che le differenti espressioni dei diversi sintomi in diversi individui riflettono le peculiari caratteristiche individuali della reattività di ogni persona. Certamente esistono molti casi in cui i principali sintomi sono comuni a molti individui diversi colpiti dalla stessa malattia, ma anche in questi casi, in proporzione a quanta attenzione si mette nell’anamnesi, si può sempre identificare la tipica *modalità* di espressione di certi sintomi e diverse tipiche associazioni tra sintomi. Non in tutti gli individui le febbri influenzali sono uguali, non in tutti si presentano associate a bronchite o a raucedine o a cefalea, non in tutti hanno la stessa durata ed intensità, non sempre i soggetti colpiti soffrono la notte più del giorno o sono irrequieti o prostrati, o hanno sete o insonnia, e così via.

Le differenti espressioni dei sintomi di una stessa malattia - nosologicamente etichettata -

in diversi individui confermano ancora una volta il fatto che il disordine dell'omeodinamica è un fatto globale che interessa in modo spesso inestricabile fattori esogeni e fattori endogeni. In una comune malattia la cui causa risiede fondamentalmente in un fattore esogeno, avremo dei sintomi che sono “tipici” di quella malattia e che orientano alla diagnosi eziologica ed all'individuazione dei meccanismi eziopatogenetici comuni; d'altra parte, avremo dei sintomi che rappresentano l'affiorare di problemi endogeni, che lo stress costituito da quella malattia ha fatto sì che si esprimessero. Ad esempio, un paziente affetto da tumore al pancreas presenterà facilmente ittero, dimagrimento, problemi digestivi: questi sintomi sono presenti ovviamente nella maggior parte dei casi; lo stesso paziente, però, potrà presentare un'altra costellazione di segni e sintomi che sono più “suoi”, come ad esempio disturbi dell'umore, del sonno (incluso i sogni), del suo rapporto col lavoro (uno potrà reagire chiudendosi in se stesso, un altro aumentando la propria attività), della suscettibilità alle infezioni o ai disordini immunitari o endocrini. Si pensi, anche, alla varietà possibile di sindromi “paraneoplastiche”. In una visione dinamica dell'omeostasi di quel paziente, non si deve pensare che i sintomi tipici della malattia siano necessariamente i più importanti. Infatti, da una parte i sintomi tipici della malattia sono l'ovvia *conseguenza* dell'*esistere* della malattia e del suo *diffondersi* (perciò intervenire su di essi può poco sulla progressione del male), dall'altra i sintomi particolari del soggetto sono quelli che indicano “*il vissuto*” della malattia da parte del soggetto (perciò sono importanti come tracce che ci dicono se e come egli si adatta o reagisce alla malattia).

In sintesi, da un punto di vista biodinamico sono probabilmente da rivalutare sia i sintomi che comunemente sono considerati come accessori o meno importanti, sia i sintomi che riflettono lo stato generale del paziente, più che i disturbi locali. Ciò vale sia per le malattie molto gravi (come nell'esempio precedente, perché se clinicamente c'è poco da fare per la quantità di vita che rimane, resta molto da fare per la qualità di vita), sia per le malattie meno gravi, perché è proprio sulle “riserve endogene” di reattività e sulle sue possibili disfunzioni che si basa il tentativo di regolazione attraverso l'approccio biodinamico.

Regolazione nelle fasi acute

Secondo la logica della regolazione delle reti omeodinamiche già ampiamente descritta in precedenza, nelle fasi acute delle malattie, se la reazione si svolge in modo adeguato, senza che vi siano “eccessi” nell'attivazione/inibizione dei vari sistemi coinvolti e quindi nei sintomi, non dovrebbe essere necessario alcun intervento regolatore e basterebbe cercare di rimuovere le cause che hanno determinato l'alterazione (terapia eziologica). Se, invece, si valuta che la reazione raggiunge fasi sproporzionate rispetto al fabbisogno o rispetto alle capacità di regolazione e di tolleranza del soggetto colpito, si deve, ovviamente, intervenire cercando di inibire l'attività dei sistemi che sono iper-attivati o, viceversa, di stimolare l'attività dei sistemi caratterizzati da funzione troppo scarsa.

Qui si potrebbero fare molti esempi secondo le patologie. Limitandosi al campo delle malattie a prevalente partecipazione dell'infiammazione, è chiaro che, come sa ogni medico, è disponibile una serie di farmaci antiinfiammatori, antipiretici, analgesici, e così via. L'uso di questi farmaci potrebbe presentare dei problemi secondo la logica biodinamica. Il problema è che effettivamente la maggior parte dei sintomi sono prodotti dai sistemi regolatori e che la maggior parte dei farmaci che sopprimono i sintomi (analgesici, antiinfiammatori, antispastici, broncodilatatori, ecc.) non sono molto specifici sul piano biochimico e biologico. Di conseguenza, l'interferenza con l'azione regolativa endogena, che

è sempre presente a molteplici livelli, può essere notevole. Inoltre, l'uso di farmaci di questo tipo, soprattutto se le dosi usate sono notevoli e ripetute, causa spessissimo effetti collaterali di notevole importanza. L'effetto "collaterale" o "secondario" di un farmaco è la conseguenza dell'inevitabile perturbazione dell'omeostasi che ogni sostanza biologicamente attiva provoca.

In sintesi, non si riesce ancora a trovare un approccio che sia sufficientemente "fisiologico" da non causare danni collaterali e, soprattutto, che sia mirato a raggiungere i vari livelli dell'omeostasi. Il problema è essenzialmente quello menzionato nella sezione precedente: in qualsiasi reazione che sia omeodinamicamente sbilanciata (e per questo patologica) esistono molti sistemi troppo attivati ma anche molti altri troppo repressi. La molecola "anti-", soprattutto se usata in alte dosi, rischia sempre di agire in modo aspecifico senza avere un effetto "orientatore" sull'omeodinamica verso la guarigione. Se in una malattia infettiva si usa l'antiinfiammatorio, si può ridurre i sintomi, almeno per un certo tempo, ma poco o tanto si inibisce anche ciò che non si dovrebbe, come ad esempio il sistema dell'immunità o della fagocitosi.

La farmacologia dell'infiammazione sta anche sviluppando altri approcci regolatori basati sull'imitazione del sistema naturale. Molto emblematico, a questo proposito, è quel filone di studi che si basa sulla produzione (mediante ingegneria genetica) di molecole antiinfiammatorie di natura proteica come gli antagonisti delle citochine e gli antagonisti dei recettori per le citochine. Se queste ultime (soprattutto, come si è visto, IL-1 e TNF- α) sono potenti sostanze che aumentano e propagano le reazioni infiammatorie, esistono dei circuiti omeodinamici endogeni che le tengono sotto controllo. Si cerca, perciò, di produrre gli "anti-mediatori" per bloccare l'azione delle citochine, come si sono cercati per lungo tempo gli anti-mediatori chimici per bloccare l'azione di istamina, prostaglandine, *platelet-activating-factor*, leucotrieni, e così via.

Un altro filone molto interessante della farmacologia sperimentale è quello della ricerca di farmaci antiinfiammatori più specifici e meno tossici [v. ad esempio Wallace and Cirino, 1994]. Fra l'altro, attualmente sono allo studio farmaci che agiscono specificamente sul sottotipo 2 della cicloossigenasi (che avrebbero quindi come bersaglio specifico solo le cellule infiammatorie e non quelle in tessuti normali) o farmaci nitroderivati, vale a dire quelli che hanno nella stessa molecola un gruppo antiinfiammatorio classico (aspirina, flurbiprofene, ecc.) e un gruppo $(\text{CH}_2)_3\text{-O-NO}_2$ che libera ossido nitrico (un mediatore fisiologico che causa vasodilatazione). Quest'ultima classe di farmaci, testati su animali, ha dimostrato minori effetti ulcerogenici di quelli convenzionali [Mariotto *et al.*, 1995]. Studi condotti dal nostro gruppo in collaborazione con altri [Lechi *et al.*, 1996; Andrioli *et al.*, 1997] indicano che nitroderivati dell'acido acetilsalicilico e del flurbiprofene hanno effetti inibitori sulle prime fasi dell'adesione piastrinica ed in ciò dimostrano una differenza nel meccanismo d'azione rispetto alle molecole non modificate.

Nonostante questi ed altri avanzamenti della ricerca sperimentale, è evidente che nelle situazioni cliniche reali non sempre si riesce ad individuare le molecole appropriate e sufficienti per il sistema che si vorrebbe trattare. Ciò è dovuto alla molteplicità delle alterazioni, che colpiscono solitamente molteplici livelli e molteplici centri regolatori.

In linea ideale, nella prospettiva di un'azione regolatrice, i requisiti "ideali" di tali sostanze dovrebbero essere, ovviamente, i seguenti:

- a) agire in piccole dosi, perché solo così è garantita la specificità d'azione (più le dosi sono basse, più è probabile che le molecole interagiscano solo con i sistemi specificamente regolati in modo fisiologico, dotati di alta affinità);

- b) agire solo sui sistemi coinvolti nell'infiammazione in modo esagerato;
- c) agire come inibitori sui sistemi troppo attivi e come stimolatori sui sistemi troppo deboli;
- d) agire in modo coerente sul piano delle alterazioni fisiche rispetto a quello delle alterazioni psicologiche, perché è ben nota l'interdipendenza tra le due sfere;
- e) avere un effetto pleiotropico (su molti bersagli), per non obbligare ad usare molte sostanze diverse per i molti meccanismi coinvolti;
- f) non indurre dipendenza;
- g) possibilmente, avere un basso costo ed essere largamente disponibili per la popolazione.

Chiaramente, un simile rimedio⁴⁹ ideale non esiste, ma ciò che si vuole qui suggerire è che in questo campo è assolutamente necessario ragionare in termini di complessità dinamica e che la possibilità di un'integrazione tra le moderne conoscenze scientifiche e le varie metodiche complementari potrebbe costituire per questo un'interessante ipotesi di lavoro.

A titolo esemplificativo e rimanendo su un livello molto generale, nella regolazione delle fasi acute si potrebbe suggerire una potenziale utilità di tre diversi approcci:

- a) *Polifarmacia e fitoterapia*: oltre alle misure di carattere generale già discusse, si tratterebbe di ricorrere a molti diversi principi farmacologici che agiscano in concerto per regolare i vari punti in cui si manifesta l'eccesso disfunzionale (in "plus" o in "minus"). Ciò potrebbe essere ottenuto sia attraverso l'approccio scientifico moderno, che identifica i sistemi biochimici o immunologici che richiedono sostegno o freno (es.: ormoni, citochine, interferoni, fattori di crescita, vitamine, ecc.), sia attraverso il bagaglio di empirismo delle tradizioni fitoterapeutiche occidentali o orientali (ad esempio, fitoterapia cinese, medicina tibetana, Ayurveda). Dove c'è empirismo c'è sempre qualche conoscenza che, filtrata dall'esperienza di secoli, rivela una probabile efficacia che andrebbe presa in considerazione quando opportuno ed in mancanza di altre possibilità. La possibilità di sfruttare l'effetto sinergico di principi biologicamente attivi contenuti in piante medicinali è stata rivalutata anche nella letteratura scientifica recente [Greenspan and Aruoma, 1994].
- b) *Medicine orientali*: come si vedrà in un capitolo successivo, l'approccio agopunturistico e tutte le tecniche manipolative correlate, pur avendo ancora solo limitate spiegazioni su piano scientifico, si stanno imponendo per la loro efficacia pratica. Ciò che però più interessa, in questo contesto, è la "filosofia di fondo" della medicina orientale che, forse proprio perché non "intaccata" dal riduzionismo scientifico occidentale per molti secoli, ha sviluppato una concezione dinamica, olistica ed ecologica dell'organismo, visto come un sistema integrato, in armonia con gli elementi naturali e con i ritmi cosmici. Il medico cinese, ad esempio, non è interessato tanto al sintomo locale, quanto alla dinamica interna che lo sottintende e lo provoca. Solo agendo su quelle dinamiche, stimolando o inibendo il "flusso di energia" alterato si dovrebbe impostare una terapia duratura e consistente.
- c) *Principio di similitudine omeopatico*: nella seconda parte del testo si è ampiamente discussa l'evidenza sperimentale che gli effetti di molte sostanze si invertono (da stimolanti ad inibitori e viceversa) secondo le dosi e dello stato in cui si trova il sistema trattato. Un esempio classico di questo fenomeno è quello, di cui si sono già forniti i dati sperimentali, per cui l'istamina in basse dosi inibisce il fenomeno infiammatorio (edema,

⁴⁹ Qui si usa il termine "rimedio" volutamente in modo molto generico, per indicare qualsiasi intervento regolatore che abbia effetti regolatori positivi sul sistema malato.

eritema), probabilmente in quanto blocca l'attivazione dei granulociti basofili. Quindi, in un malato affetto da malattia acuta, si potrebbe teoricamente ottenere un effetto terapeutico somministrandogli, in piccole dosi, quella sostanza che nel sano produce gli stessi sintomi, o meglio, il quadro più simile possibile di sintomi caratteristici ed individuali (cioè accentrati sul sistema regolatore). Secondo questa logica, nel caso illustrato in figura 43 si tratterebbe di somministrare quella sostanza che, se provata in un sano, induce sintomi di "aumento" dei sistemi (organi, o centri nervosi, o insiemi di cellule) **D** ed **E** e sintomi di "diminuzione" dei sistemi **B** e **C**. Il rimedio prescritto secondo la similitudine agirebbe quindi come un contro-regolatore rispetto alla tendenza di deviazione, in più o in meno, degli stessi sistemi che sono implicati nella malattia. L'azione sarebbe quella di attenuare la tendenza patologica.

Quelle qui presentate sono solo delle linee di metodo molto ipotetiche, non delle certezze scientificamente acquisite, il cui valore sta nell'orientare il ragionamento clinico verso la ricerca di metodologie sempre più adeguate ed aderenti alla complessità della malattia.

Desensibilizzazione, adattamento e cronicità

A questo punto, bisogna continuare l'analisi del sistema omeodinamico-modello, in riferimento alla cronicizzazione delle malattie, cioè a quella forma di disordine dell'omeodinamica che, come si è visto già abbondantemente in capitoli precedenti, si automantiene per un grave spostamento dell'attrattore del sistema nel suo insieme (adattamento patologico). Una rappresentazione, molto schematica ma efficace di tale problema è fornita in figura 43.

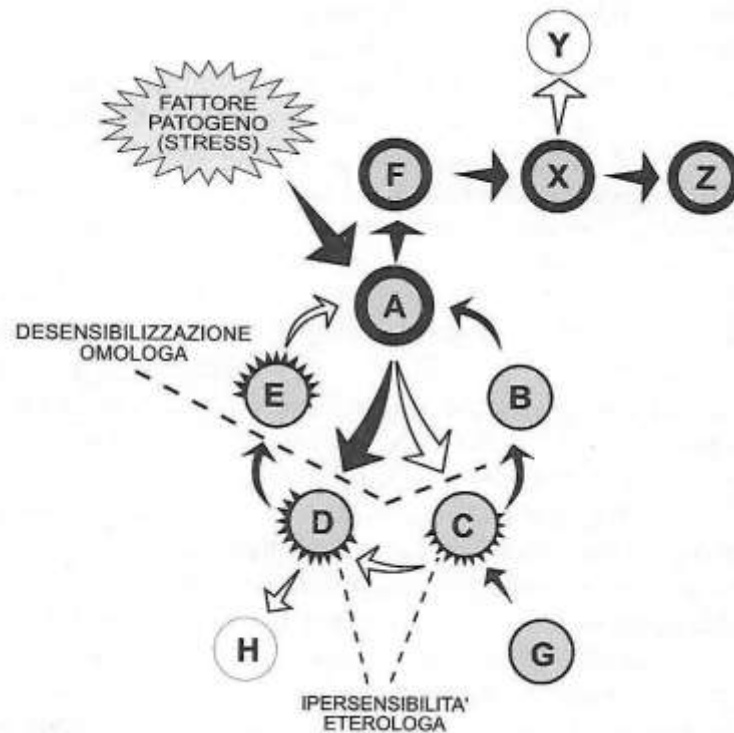
Il passaggio-chiave verso la cronicizzazione è l'*adattamento* dei sistemi stressati nei confronti dei segnali "stressanti", fenomeno che si può rappresentare in modo altamente schematico con la scomparsa dei recettori o delle sensibilità. Si instaura uno stato di mancata responsività nei confronti di un determinato stimolo. In genere, la desensibilizzazione può essere dovuta a molti meccanismi, tra cui consumo o inattivazione dei recettori, disaccoppiamento dei recettori dai sistemi di trasduzione, de-attivazione dei sistemi effettori cellulari. Ciò è stato dimostrato sia in sistemi in coltura sia su cellule "ex vivo", estratte da soggetti sani e pazienti affetti da varie patologie.

Questo tipo di prove non sono, quindi, dei semplici artefatti di laboratorio, ma consentono di riprodurre una situazione che si verifica in vivo, il fatto che le cellule in un malato che ha manifestazioni infiammatorie sono "diverse" dalle cellule di un sano. Noi ed altri abbiamo dimostrato che i leucociti estratti da un focolaio infiammatorio sono più attivi nelle risposte a particolari fattori (peptidi batterici, complemento e neuropeptidi) rispetto ai leucociti estratti dal sangue circolante dello stesso soggetto, mentre sono meno responsivi nei confronti di altri fattori (citochine come il $\text{TNF-}\alpha$) [Briheim *et al.*, 1988; Biasi *et al.*, 1993].

Altri esempi di un blocco della reattività indotto da sovraccarico di un sistema biologico sono l'anergia immunologica [Whitacre *et al.*, 1991; Friedman and Weiner, 1994] e la tolleranza ai farmaci, specialmente conosciuta nel caso degli oppiacei [Goodman *et al.*, 1992]. Un meccanismo molto noto in campo endocrinologico è quello della desensibilizzazione nei confronti dell'insulina nel soggetto diabetico (tipo 2) ed iperinsulinemico. Un altro importante fenomeno descritto in soggetti affetti da patologie reumatiche gravi ed anche da AIDS è la perdita di sensibilità ai corticosteroidi: "*I pazienti con AIDS che presentano ipercortisolismo e resistenza periferica agli steroidi sono caratterizzati da anomalie dei recettori dei linfociti per gli steroidi (...) La resistenza ai*

glucocorticoidi implica un complesso cambiamento nella funzione immunoendocrina, che può essere importante nell'evoluzione della sindrome da immunodeficienza" [Norbiato et al., 1992].

Figura 43. Rappresentazione del disordine cronico dell'omeodinamica in un sistema modello a cinque nodi. Molti studi di biologia indicano che in un sistema abnormemente stressato la desensibilizzazione è omologa, cioè porta alla scomparsa dei recettori per i segnali eccessivi, mentre i recettori per altri segnali rimangono in uno stato di aumentata espressione.



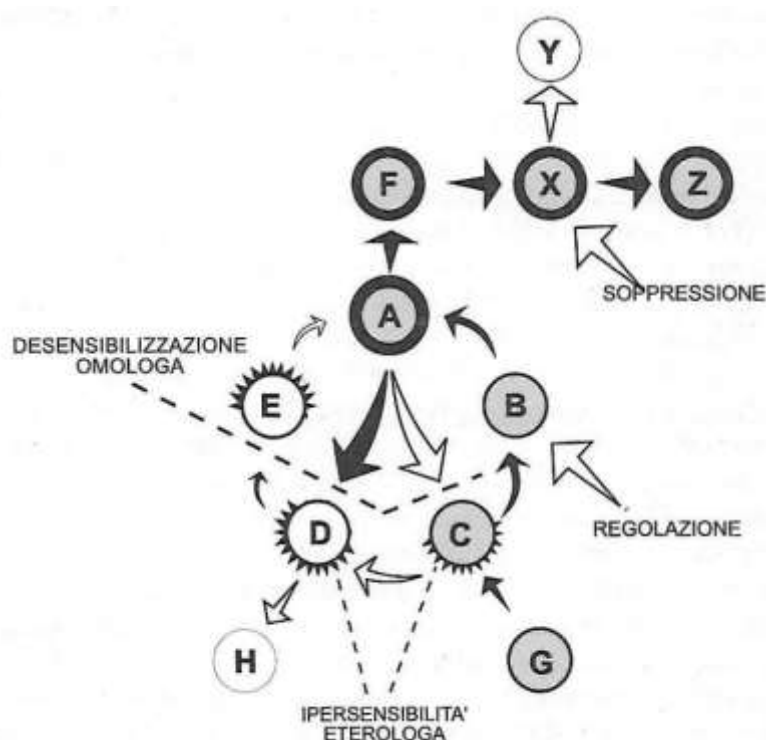
Dallo schema della figura 43 risulta evidente come la desensibilizzazione omologa induca uno squilibrio nel flusso di informazione tra i nodi della rete, per cui alla fine il segnale inibitore da **E** su **A** (a sinistra) è relativamente basso. D'altra parte, il segnale stimolatore da **B** su **A** riprende quando invece "non dovrebbe", perché così facendo va in senso contrario allo scopo di ricondurre **A** allo stato normale. In una tale situazione, **B** ed **E** tornano ad equivalersi negli effetti su **A** e quindi non ne compensano più l'eccesso di attività dovuto allo stress.

A questo punto, lo stress ormai continuo e non compensato su **A** si ripercuote su altri nodi, che sono collegati ad **A** stesso, nodi che nella figura 43 sono schematicamente chiamati **F**, **X**, **Y**, **Z**. Poiché nessuna rete è chiusa in sé, la patologia si espande coinvolgendo altri sistemi. Pensando all'andamento dei sintomi, si potrebbe a questo punto osservare una diminuzione dei primi sintomi della malattia (quelli presenti nella fase acuta iniziale) e un aumento di altri tipi di sintomi, collegati ad altri sistemi. Per fare un esempio, nel soggetto con ipertensione arteriosa essenziale, nelle prime fasi si può avere un aumento di sintomi da

iper-attività del sistema simpatico (es. tachicardia, ansietà), nelle fasi più avanzate questi sintomi diminuiscono (adattamento), mentre compaiono sintomi dovuti alla patologia di organi compromessi secondariamente (patologia renale e/o cardiovascolare).

Permanendo questo stato di squilibrio (mancanza di compenso), si può facilmente postulare che anche se lo stress iniziale scomparisse, un sistema così fatto si manterrebbe fuori dall'omeodinamica spontaneamente (figura 44). È così schematicamente rappresentato il vero stato di cronicità.

Figura 44. Disordine cronico nell'omeodinamica in cui permane il blocco di sensibilità o responsività degli elementi stressati. In tale sistema, sono illustrati anche i possibili interventi regolatori e soppressori, secondo la logica discussa nel testo.



Regolazione nelle fasi croniche

Nel caso in cui il processo patologico presenti i caratteri della cronicizzazione (presenza di blocchi, perdita di comunicazione nelle reti cibernetiche dell'organismo), la condotta terapeutica deve tenere conto di questo fatto e cercare di "rimuovere" tali problemi dell'omeodinamica, che impediscono la normale attività della "forza vitale". Si deve supporre che in un sistema cronicamente "bloccato" nell'omeostasi per l'insorgenza di un adattamento patologico, si potrebbe *riattivare il circuito omeodinamico* mediante quel rimedio capace di by-passare il blocco (perché esso va a stimolare le sensibilità espresse e rimaste attive, in quanto la desensibilizzazione è omologa) ed avere l'effetto di stimolare **D** e/o **E** e di inibire **B** e/o **C**.

Lo schema qui presentato (figura 44) consente di stabilire che non tutti i sistemi alterati sono di pari importanza nell'identificazione del rimedio adatto per una regolazione efficace e

risolutiva. Nel percorso logico sin qui seguito, lo stress ha portato ad uno squilibrio nell'elemento **A**, poi uno squilibrio reattivo "primario" nel circuito omeodinamico **A-B-C-D-E** e, successivamente, ad uno squilibrio "secondario" nei sistemi **F-X-Y-Z**. Quest'ultima apparizione di disordini e di sintomi sono la conseguenza meccanica e logica del permanere dello squilibrio sull'elemento **A** che non è più controllato dal suo circuito omeodinamico regolatore.

Chiaramente, in ordine all'efficacia di un approccio regolante terapeuticamente logico, la prima cosa da fare sarebbe rimuovere lo stress sull'elemento **A** (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 **A-B-C-D-E**, altri alle conseguenze inevitabili. Di conseguenza, i rimedi indirizzati ai sistemi/sintomi **A-B-C-D-E** sono da considerarsi rimedi di "regolazione", quelli indirizzati agli altri sistemi/sintomi (**F-X-Y-Z**) sono da considerarsi rimedi di "soppressione".

Ovviamente, nelle situazioni reali non è sempre facile distinguere tra queste due diverse possibilità, perché i sistemi biologici sono strettamente intrecciati. Anche un intervento tipicamente "soppressore" (vedi ad esempio l'uso di corticosteroidi in alte dosi in una malattia autoimmune) potrebbe in taluni casi avere positivi effetti regolatori, se impedisse che il danno tissutale si espanda e provochi l'innescio di circuiti di amplificazione. Si tratta, comunque, di una problematica che si dovrebbe porsi sempre per impostare e valutare gli interventi terapeutici.

Data la grande complessità del problema delle terapie regolative nelle malattie croniche, esso non può essere risolto in poche battute e va analizzato approfonditamente. L'idea generale che qui si intende proporre è che si tratta di un argomento così difficile da affrontare su un piano pratico che richiede un approccio integrato. Con questo termine si intende essenzialmente il tentativo di ricorrere a diversi tipi di medicina in modo razionale e controllato, a seconda delle necessità del paziente e utilizzando al meglio le diverse competenze dei terapeuti.

Non tutte le malattie richiedono per forza un approccio integrato. Là dove la scienza medica individua un preciso meccanismo alterato (ad esempio un difetto genetico o anatomico, un blocco locale della circolazione ematica, un'iperfunzione di una ghiandola endocrina dovuta ad un tumore, ecc.), si può intervenire efficacemente e risolutivamente. In molti casi, è possibile che una terapia intensiva riesca a rimuovere il problema principale della patologia (vedi ad esempio le chemioterapie anti-tumorali), permettendo all'organismo di recuperare e giungere alla guarigione definitiva. Tuttavia, queste sono, purtroppo, solo delle eccezioni rispetto alla gran massa delle patologie da disordini cronici dell'omeodinamica. Ciò richiede necessariamente un allargamento di orizzonti della medicina che, senza in alcun modo negare le conquiste della scienza esatta, quanto piuttosto utilizzandole, si volga a verificare il possibile contributo teorico e pratico di altre tradizioni di pensiero medico, basate sin dal loro inizio su una visione olistica della persona.

MEDICINA INTEGRATA, NON “ALTERNATIVA”

Il ricorso a pratiche mediche cosiddette “alternative” (vedremo che questo stesso termine sarebbe da evitare) è in espansione in tutti i paesi europei e negli Stati Uniti. Ciò pone un’ampia serie di problemi sociosanitari, deontologici, etici, scientifici di cui è importante che si occupino sia le Autorità competenti, sia i medici, che vengono spesso a contatto con quesiti posti dagli stessi pazienti. Il modo più corretto di guardare al problema è quello di esaminarne le ragioni d’essere, individuare e eliminare le distorsioni, sfruttarne le potenziali positività. Evitare di prenderlo in considerazione sarebbe sbagliato, oltre che inutile, perché allo stato attuale si può constatare che il fenomeno si mantiene ed amplifica per iniziativa della base (pazienti, opinione pubblica, mass-media, associazioni professionali del settore, “scuole” professionalizzanti non riconosciute ufficialmente ma ugualmente operative, industrie, e così via).

Un dato che giustamente preoccupa la categoria medica e disorienta i pazienti è il diffondersi di “professioni” alternative che sono esercitate senza la laurea in medicina, dopo “corsi” di dubbia qualificazione, magari attestati da un “diploma” internazionale. A fronte di questi aspetti disdicevoli e preoccupanti, esistono indubbiamente anche molti medici che hanno volto l’attenzione verso tradizioni terapeutiche diverse da quelle apprese all’università, inserendole con soddisfazione nella loro attività clinica. Tali medici iniziano a porsi il problema della regolamentazione di nuove “professionalità” o competenze acquisite, necessaria se non altro per impedire abusi e speculazioni. Poiché nessuno ha soluzioni pronte, è importante che il confronto tra gli operatori sanitari sia aperto, evitando in via preliminare opposizioni preconcepite, atteggiamenti fideistici e schieramenti ideologici.

In questo capitolo si affrontano alcuni aspetti “semantici”, cioè riguardanti i termini con cui spesso vengono definite le diverse forme di medicina. Successivamente, si tratterà, a scopo introduttivo ed esemplificativo, di due tipiche metodiche complementari, quella di derivazione cinese e l’omeopatia.

Considerazioni semantiche

La chiarezza del linguaggio è uno dei presupposti di un percorso di integrazione o almeno di collaborazione di diversi approcci terapeutici. È necessario quindi definire la medicina convenzionale, le “altre” medicine e chiarire il significato di alcuni vocaboli che spesso sono usati in modo improprio, equivoco o comunque confondente. Chiaramente, questo contributo - molto schematico per ragioni di spazio - vuole inserirsi come una voce in un dibattito appena aperto, senza alcuna pretesa di rigida definizione della materia.

Si tratta innanzi tutto di esaminare i termini essenziali del confronto e di tracciare *due* confini: 1) tra ciò che è medicina e ciò che è “altro” e 2) tra medicina convenzionale e medicina alternativa (o complementare, o non-convenzionale). Siamo in grado di tracciare questi confini? Non è facile, perché la pratica medica è strettamente intrecciata con il

contesto socioculturale ed economico, che non è mai rigido ed immutabile. La nostra cultura ha fatto da tempo propria la distinzione tra fedi religiose, convinzioni filosofiche e pratiche mediche, mentre in altre civiltà figure quali lo sciamano, lo stregone o il guaritore hanno avuto ed hanno ancora un loro significato, che in quell'ambiente culturale può anche essere compreso e giustificato. Su questi temi il discorso potrebbe allargarsi a dismisura, ma almeno alcuni limiti dovrebbero poter essere disegnati da qualsiasi persona dotata di buon senso.

In sintesi, oggi e nell'attuale società, per parlare di "medicina", a prescindere da qualsiasi aggettivo, bisogna che siano soddisfatti tutti i seguenti requisiti:

- a) sia praticata da medici o comunque sotto controllo medico;
- b) come scopo abbia la cura della salute fisica o psichica;
- c) esista un corpus teorico di riferimento con una sua coerenza logica almeno intrinseca;
- d) il sapere sia depositato in testi (farmacopee, testi metodologici, letteratura corrente) che descrivono chiaramente i metodi diagnostici e terapeutici utilizzati, le loro indicazioni e controindicazioni;
- e) sia possibile verificare in qualche modo (rispettando le metodiche inerenti alle singole discipline) l'attendibilità e l'efficacia dei vari interventi.

Da quanto detto finora si deduce che non possono definirsi pratiche mediche (e quindi neppure "medicine alternative") quelle che hanno scopi diversi dalla terapia (es. questioni affettive, socioeconomiche, filosofiche, religiose, ecc.), facciano riferimento a dottrine o metodi occulti, utilizzino rimedi la cui provenienza non sia nota e, infine, vantino risultati terapeutici senza fornire alcuna documentazione e senza possibilità di verifica.

Restiamo quindi nel campo autenticamente medico, analizzando il secondo confine, quello tra medicina convenzionale ed altre medicine. La medicina *convenzionale* potrebbe trovare questa definizione: "*l'insieme di teorie fisiopatologiche e di metodologie clinico-terapeutiche che derivano dal patrimonio di conoscenze sviluppate dalle scienze naturali dal suo sorgere ai giorni nostri*". Le sue caratteristiche fondamentali sono:

- a) si fonda sul metodo sperimentale e per questo è detta anche medicina "*scientifica*";
- b) è insegnata in corsi universitari che rilasciano un diploma avente corso legale;
- c) è praticata come forma largamente prevalente in Europa e America, certamente in tutti i paesi sviluppati;
- d) il suo esercizio richiede l'abilitazione ed è riconosciuto e finanziato dal Sistema Sanitario Nazionale.

In tale contesto, sarebbe opportuno evitare i due termini, che sono anche molto usati, di "*medicina ufficiale*" e di "*medicina allopatica*". L'aggettivo "ufficiale" non pare appropriato perché richiama una "medicina di stato", degna di altri tempi e perché non esiste alcun pronunciamento di autorità ufficiali a favore di questa o quell'altra pratica medica. I riferimenti fondamentali dell'atto clinico sono sempre la *libertà e la responsabilità di scelta da parte del medico*, esercitate, come si dice, in scienza e coscienza. Per quanto riguarda il termine "allopatia", esso entrò in uso verso i primi dell'ottocento per distinguere la pratica della *cura mediante i contrari* da quella, allora emergente, della *cura mediante i simili* (omeopatia). I "contrari" sarebbero i presidi terapeutici che vanno contro le tendenze patologiche dell'organismo e comprenderebbero ad esempio i purganti contro la stipsi, gli sciroppi contro la tosse, i farmaci "anti-" (antipiretici, antiinfiammatori, antibiotici...), la chemioterapia, nonché alcuni interventi chirurgici di resezione di parti corporee. Risulta quindi immediatamente chiaro come il termine "allopatia" sia molto limitativo nel definire i caratteri della medicina scientifica moderna, la quale comprende un'ampia serie di nuovi

approcci non allopatrici, quali ad esempio le vaccinazioni, le terapie con interferoni e citochine, quelle ormonali sostitutive, i trapianti d'organo, la chirurgia plastica, la terapia genica, senza parlare dei vasti campi della medicina preventiva e riabilitativa.

Un altro aspetto da riconsiderare è la cosiddetta *scientificità* della medicina convenzionale, che, talvolta, viene eccessivamente enfatizzata. La scienza non è un dogma intoccabile, non è concepibile come un'entità astratta dal contesto umano, come se esistesse una verità scientifica oggettiva al di sopra di tutto, criterio di riferimento unico. Salvo rare eccezioni, la maggior parte degli operatori medici e degli scienziati concordano che il criterio etico debba prevalere su quello scientifico. Non per nulla si vanno costituendo comitati etici che, vigilando sulla ricerca clinica, controllano che l'aspetto tecnico sia in armonia con quello umanistico, legale, etico, economico. Dove anche vi fosse la possibilità di un grande progresso tecnico-scientifico, se questo contrastasse con principi etici, non sarebbe accettato e permesso. Quanto alla scientificità della medicina, bisogna anche precisare che le cosiddette "basi scientifiche" non sono immutabili, incrollabili ed assolute. In breve: la medicina non è una scienza esatta e, anche se lo fosse, sarebbe comunque in continuo divenire ed aggiornamento.

Medicine complementari o non-convenzionali

Esistono indubbiamente molte pratiche mediche - estremamente eterogenee quanto a metodologia e teoria sottostante - che *non rientrano nei canoni accettati dalla medicina convenzionale*. Esse sono spesso dette *alternative* in quanto:

- a) sono spesso praticate in sostituzione o in opposizione alla medicina convenzionale;
- b) si ricorre ad esse come alternativa al fallimento delle cure convenzionali;
- c) sono per lo più originate da culture diverse dalla razionalità scientifica occidentale;
- d) spesso sono considerate tali, cioè escluse, da parte delle principali istituzioni (Università, Servizio Sanitario Nazionale, Consiglio Nazionale delle Ricerche);
- e) la loro pratica non è ufficialmente riconosciuta.

Che quest'area extra-istituzionale della prassi medica esista e stia crescendo è un dato di fatto, ma il termine stesso di "medicina alternativa" va criticamente analizzato e discusso. A molti questo termine non piace, sia perché si presta facilmente a creare un conflitto tra due mondi separati, sia perché favorisce la confusione con pratiche "alternative" che nulla hanno a che fare con la medicina (vedi sopra). Inoltre, il ricorso a terapie alternative come "ultima spiaggia" in malattie gravi - una pratica molto discutibile - non è certo il maggiore impiego di tali approcci nell'attuale panorama sanitario.

Oltre che di medicine alternative si è parlato in passato anche di medicine *eretiche*, accentuando ancor più il significato di trasgressione in esse contenuto, oppure di medicine *parallele*, di medicine *ecologiche*, di medicine *non violente* o medicine *dolci*, di medicina *biologica*, di medicina *naturale*. Tutti questi aggettivi sono piuttosto riduttivi, perché evidenziano solo alcuni aspetti della questione e, talvolta, lo fanno in modo abbastanza impreciso. Il termine di *medicina naturale* è suggestivo, ma bisogna fare attenzione perché esso si presta a facili equivoci, là dove per naturale si intende qualcosa che è necessariamente buono, contrapposto ad esempio a "artificiale", quest'ultimo termine attribuito con significato di negativo e dannoso alla salute. Chiaramente, tale veduta è errata e fuorviante; basti pensare al fatto che molti fenomeni "naturali" sono pericolosi per l'uomo e molte

sostanze “naturali” sono tossiche, mentre dei ritrovati tecnici o chimici “artificiali” sono entrati efficacemente nell’uso medico e - se ben utilizzati - possono salvare la vita (sostituti del plasma, anticorpi monoclonali, farmaci antiblastici, protesi valvolari cardiache, rene artificiale e così via). Il termine di *medicina naturale* è comunque oggi entrato nell’uso più che altro per la giustificabile reazione all’eccessivo tecnicismo e burocraticismo da cui è afflitta la medicina convenzionale.

Le dizioni più usate a livello internazionale (nelle riviste scientifiche e nelle commissioni appositamente istituite dalle autorità sanitarie) sono quelle di “*medicina complementare*” [v. ad es. Wharton and Lewith, 1986; Fisher and Ward, 1994] o “*medicina non-convenzionale*” [v. ad es. Eisenberg *et al.*, 1993; Lewith and Watkins, 1996]. Esistono anche una rivista, pubblicata da Churchill Livingstone, intitolata appunto “*Complementary Therapies in Medicine*”, ed un “*Complementary Medicine Index*”, edito dalla British Library. La CEE ha lanciato un’indagine e un progetto di ricerca (COST B4) dal titolo “*Unconventional Medicine in Europe*”.⁵⁰ L’Index della British Library è dedicato alle seguenti categorie terapeutiche: “Agopuntura”, “omeopatia”, “terapie manipolatrici”, “terapie psicosomatiche”, “dieta e nutrizione”, “fitoterapia” (in inglese “*herbalism*”, che include anche l’Ayurveda) e “altre terapie”.

Per quanto finora detto e per il consenso internazionale che si sta creando, pare che i termini più corretti siano “*medicina complementare*” o “*medicina non-convenzionale*”, di entrambi i quali si potrebbe dare la seguente definizione: “*l’insieme di pratiche cliniche derivanti, per ragioni storiche o geografiche, da basi teoriche e metodologiche più o meno diverse e distinguibili dalla scienza biomedica, ma non necessariamente ad essa opposte*”.

L’aggettivo “*complementare*” vorrebbe indicare che il ricorso a tali medicine potrebbe essere fatto in aggiunta alla medicina convenzionale. Questa dizione è probabilmente la più appropriata, perché suggerisce che l’uso di una o più di queste terapie rappresenta uno “strumento in più” rispetto a terapie già consolidate, quando esse si dimostrino insufficienti. Tuttavia, bisogna ammettere che il termine “*complementare*” non è completamente soddisfacente, perché potrebbe non cogliere tutta la sostanza del problema e sminuire il valore di tradizioni ricche di cultura e di fini metodologie, anche se non scientifiche. Per un medico che pratica l’agopuntura o l’omeopatia, è probabile che quella metodica “preferita” divenga prevalente, mentre egli potrebbe considerare come terapie complementari gli analgesici o gli antibiotici nei casi in cui fossero necessari. Nella prospettiva di un’integrazione, però, che parta dalla base costituita dalle universali conoscenze della medicina scientifica, sarebbe opportuno usare questo termine anche se può sembrare riduttivo.

Il termine “*non-convenzionale*” è molto chiaro, ma esso ha un fondamentale punto debole: che è molto provvisorio. Ciò che oggi è “*non-convenzionale*” potrebbe un domani divenire “convenzionale”. Anzi, si può notare che esiste già un’ampia area di pratiche mediche e terapeutiche “intermedie”: si pensi alla dietetica, alla psicoterapia, alle terapie termali, all’ipnosi medica, ad alcuni tipi di terapie manipolatrici come la chiropratica, alla riflessoterapia, all’ossigeno-ozono terapia, alle tecniche di rilassamento, agli oligoelementi, agli antiossidanti basati su estratti di piante, all’immunoterapia con estratti batterici in

⁵⁰ European Commission COST Action B4. “Unconventional Medicine”. Annual Report 1995-1996. Ed. by J. Monckton, Cairman COST B4.

piccole dosi. Molte di queste pratiche e sono in uso perché hanno dimostrato una certa efficacia pur senza che se ne possa garantire la piena scientificità.

Vi sono parecchi segni di una progressiva accettazione da parte delle istituzioni ufficiali e della comunità scientifica di quanto le medicine complementari possono offrire di positivo. I lavori pubblicati su riviste scientifiche internazionali su temi come omeopatia, agopuntura e fitoterapia crescono di numero e di qualità. Stanno uscendo nuove riviste che si interessano di questo campo e le pubblicazioni presenti sulle banche-dati internazionali sono in notevole aumento (vedi, ad esempio, il sito Internet della Columbia University [Wootton, 1997]: <http://cpmcnet.columbia.edu/dept/rosenthal/>).

Anche le istituzioni di ricerca pubbliche si stanno aprendo a questo settore: la Comunità Europea ha lanciato un'indagine (progetto COST B4) al cui primo censimento hanno risposto 550 dei gruppi che fanno ricerca in medicina non-convenzionale. Il Parlamento Europeo ha promulgato il 29/5/97 una risoluzione (A4-0075/97) sullo “*Status of non-conventional medicine*”, che invita la Commissione Europea a lanciare rigorosi studi sulla sicurezza e l'efficacia delle medicine di natura complementare o alternativa, nonché ad inserire nozioni di medicina complementare nei curriculum universitari ufficiali. Il governo degli Stati Uniti ha istituito, presso i *National Institutes of Health* di Bethesda un ufficio specificamente dedicato allo studio delle medicine alternative (*Office of Alternative Medicine*).

MEDICINA CINESE

Come si è già avuto occasione di affermare, la medicina orientale e in particolare quella cinese hanno una forte base teorica e metodologica di impostazione biodinamica, quindi un riferimento a queste antiche tradizioni è d'obbligo in questo testo, anche perché si tratta di un tipo di medicina che è oggi in espansione anche nelle civiltà occidentali. In questo capitolo si fornisce un inquadramento generale della medicina cinese, utilizzando anche del materiale gentilmente messo a disposizione da L. Sotte, direttore della *Rivista Italiana di Medicina Cinese* [Sotte e Muccioli, 1992; Di Concetto *et al.*, 1992; Sotte, 1993].

La medicina cinese si sta diffondendo sempre più rapidamente e capillarmente in Italia, Europa e Stati Uniti. L'agopuntura è stata la testa d'ariete di questo sfondamento in Occidente e, gradualmente, anche le altre tecniche cinesi di terapia si stanno introducendo: massaggio, moxibustione, ginnastiche mediche, dietetica e farmacoterapia.

Molti fattori hanno contribuito a promuovere la conoscenza di questa medicina in Occidente, dopo che per millenni è stata rinchiusa all'interno di una certa area geografica:

- a) In primo luogo, la Cina ha gradualmente aperto le sue frontiere nell'ultimo secolo. Questo fenomeno è accaduto non senza difficoltà e ostacoli (la guerra Cino-giapponese e la rivoluzione culturale hanno infatti interrotto per anni questo processo), tuttavia, le modifiche della politica interna cinese, le variate condizioni internazionali ed il progresso dei mezzi di comunicazione hanno, senza dubbio, avvicinato l'Estremo Oriente all'Occidente.
- b) D'altra parte, il mondo occidentale ha iniziato ad osservare le varie civiltà extraeuropee con meno pregiudizi. L'idea che la civiltà occidentale sia sempre e comunque la migliore e che quelle degli altri popoli siano, sempre e comunque, inferiori ha ceduto il passo ad un atteggiamento di maggiore ascolto, di maggiore attenzione. Così l'uomo occidentale ha iniziato a scoprire ed apprezzare gli apporti positivi delle altre culture.
- c) La "crisi" che la medicina occidentale sta attraversando negli ultimi 15 anni è terzo fattore che ha promosso la conoscenza e la diffusione della medicina cinese. Si tratta di una crisi positiva che certamente ne promuoverà un ulteriore sviluppo. Analizziamone brevemente la natura. Le recenti acquisizioni ampiamente illustrate in questo testo hanno dimostrato che l'evento morboso non è un fenomeno localizzato, ma deve essere concepito come la conseguenza di uno squilibrio generale in cui i fattori interni ed esterni agiscono attraverso l'alterazione generale di complessi meccanismi omeodinamici. La gastrite non può più essere definita soltanto in base alle lesioni organiche che colpiscono la mucosa dello stomaco così come l'ulcera duodenale non equivale alla presenza di un "viscere malato" in un organismo sano. Ogni malattia, anche se caratterizzata da una lesione organica, deve essere concepita come l'effetto locale di complessi squilibri più generali di cui l'endocrinologia, la neurofisiologia e l'immunologia ci stanno facendo intuire le caratteristiche.

Questo è il punto di arrivo della medicina occidentale. Questo punto di arrivo è stato, tremila anni or sono, il punto di partenza della medicina cinese. Ciò giustifica la sua estrema attualità. Nel *Classico di Medicina Interna dell'Imperatore Giallo*, compilato in Cina in era

precristiana, si afferma che “bisogna curare il malato e non la malattia”. L’antica concezione cinese di malattia, intesa come disarmonia, squilibrio, che si pensava arcaica e limitativa, dimostra oggi tutta la sua modernità, anche se la possibile rielaborazione di tali concezioni mediche in termini scientifici rimane per lo più una grande sfida. Delle complesse e spesso filosofeggianti concezioni naturalistiche orientali si può spiegare solo una piccola parte con le categorie di pensiero e le strumentazioni della scienza occidentale [Pomeranz and Stux, 1988; Staebler *et al.*, 1994; Bensoussan, 1994].

Secondo la teoria medica estremo-orientale, “*curare*” equivale a “*governare*”. L’ideogramma “*Zhi*” esprime il significato dell’atto del medico, il curare e, contemporaneamente, quello del lavoro del funzionario dello Stato, il governare.

Principi fondamentali del pensiero medico cinese

La medicina cinese è dunque approdata in Occidente per tre fondamentali motivi: l’apertura delle frontiere della Cina, l’atteggiamento di maggior interesse nei confronti degli apporti positivi delle culture extraeuropee, la modernità del concetto di salute-malattia su cui l’arte medica cinese si fonda. Ma come è strutturata questa medicina?

Si tratta di un complesso sapere medico che comprende numerose ed elaborate discipline.

In primo luogo occorre ricordarne i principi: la teoria *Yin-Yang*, quella dei *cinque movimenti* e quella dell’*energia e del sangue*.

Sulla base di questi principi si fonda l’anatomo-fisiologia che descrive le strutture-funzioni principali dell’uomo: gli organi, i visceri ed i meridiani principali e secondari ad essi correlati. L’uomo è una centrale energetica in cui gli apporti esterni forniti dall’alimentazione e dalla respirazione sono assimilati e trasformati dagli organi e visceri e trasportati e distribuiti in tutto il corpo dai vasi e dai meridiani. L’eziopatogenesi affronta il problema delle cause di malattia che agiscono, attraverso complessi meccanismi, alterando la circolazione dell’energia e del sangue e producendo gli squilibri che provocano l’evento morboso.

La semeiologia e la diagnostica forniscono i mezzi per interpretare segni e sintomi di malattia: occorre ricordare l’importanza di due complesse metodiche diagnostiche fornite dall’osservazione della lingua: la *glossoscopia* e dalla palpazione dei polsi: la *sfigmologia*.

Unendo segni e sintomi di malattia ed interpretandoli, si arriva alla *clinica*, in cui i quadri sindromici differiscono notevolmente da quelli in uso in Occidente. La diversità nasce dall’approccio funzionale e globale della medicina cinese che si oppone a quello organico e settoriale di quella occidentale. La medicina cinese fotografa la realtà dell’uomo con un “grand’angolo” mentre quella occidentale la osserva con il “microscopio”. Il primo ha un ottica globale che tiene conto della totalità del malato ed ha il limite di non cogliere i particolari, il secondo mette a fuoco con profondità di campo gli elementi più piccoli dell’evento morboso con il difetto di perdere di vista l’uomo nella sua integrità. Da questa diversità nasce l’integrabilità delle due medicine che forse si potrebbero completare a vicenda proprio sulla base della differenza del loro metodo di analisi dell’uomo.

A livello di terapia, la medicina cinese offre un ampio ventaglio di possibilità: tecniche esterne, tecniche interne e ginnastiche mediche. Tra le tecniche esterne rientrano l’agopuntura, la moxibustione, la coppettazione, il massaggio e le metodiche più moderne di stimolazione dei punti di agopuntura: l’elettroagopuntura, la magnetopuntura, la

laseragopuntura e la chimioagopuntura. La farmacologia e la dietetica rappresentano invece le terapie interne che in Cina si utilizzano nel 65-70% dei casi, quindi in un'alta percentuale di pazienti.

Sembra doveroso definire un chiaro e deciso criterio di metodo: l'utilizzo della medicina cinese non può e non deve prescindere da quello della medicina occidentale. Solo una conoscenza profonda di entrambe le medicine consente al medico di osservare il paziente secondo un orizzonte adeguato a rispondere nella maniera ottimale alle sue esigenze.

Punti e meridiani

I punti di agopuntura paiono essere delle “finestre”, dove i canali più profondi diventano superficiali, che perciò forniscono accesso a informazioni sullo stato di funzionamento di specifici organi e sistemi corporei. Le caratteristiche elettriche dei punti di agopuntura sono rappresentate da una diminuzione della resistenza elettrica cutanea. La resistenza elettrica cutanea su tali punti è di circa 50.000 ohms, rispetto al resto della cute, dove è superiore a 200.000 ohms. La riduzione di resistenza esprime un aumento di conducibilità, per cui sui punti si possono applicare stimoli fisici (aghi, scariche elettriche, pressione, laser, ecc.) che verrebbero trasmessi a organi ed apparati fungendo, secondo la teoria tradizionale, da riequilibratori della “energia vitale” (“*Ch'i*”, secondo la tradizione cinese) persa o disordinata (squilibrio di *Yin* e *Yang*).

Il concetto di energia per la medicina cinese è di estrema importanza, proprio perché essa non si basa su una concezione meccanica del corpo ma dinamica. L'energia, in tal senso, non coincide con i concetti sviluppati dalla fisica (energia termica, meccanica, nucleare), ma ha una maggiore pregnanza, includendo anche l'informazione biologica ed il finalismo, in una visione di integrazione e di armonia tra la parte ed il tutto.

Dai punti partono i *meridiani*, che “connettono” la superficie corporea con organi specifici e con una rete bioenergetica interna la cui natura resta ancora in gran parte sconosciuta, non coincidendo né col sistema nervoso, né con l'apparato vascolare o linfatico. È stato dimostrato [cit. in Smith, 1988; Darras *et al.*, 1992] che iniettando isotopi radioattivi in punti di agopuntura, essi viaggiano lungo i meridiani ad una velocità di 3-5 cm/minuto e che la velocità si riduce in caso di organi malati. La velocità di diffusione aumenta stimolando il punto di ingresso con aghi, con corrente elettrica o con una luce prodotta da laser ad elio-neon. Iniettando l'isotopo in altre zone della cute non coincidenti col punto, esso non si diffonde apprezzabilmente.

L'esistenza dei punti di agopuntura è quindi inequivocabilmente dimostrata, come anche l'efficacia della stessa in molte malattie. Non è però ancora chiarita completamente la base fisiopatologica della sua azione, perché non vi sono dirette correlazioni tra l'anatomia dell'agopuntura con quella del sistema nervoso o della linfa.

I meridiani e punti sono distribuiti in modo non casuale sulla superficie corporea, rappresentando, in molti casi, delle aree con distribuzione cosiddetta somatotopica. Ad esempio, in zone quali le estremità delle dita, l'orecchio, la pianta del piede, la lingua, i punti si presentano secondo delle precise mappe di organi e sistemi, disposte con un certo ordine. Anche a livello dell'iride vi sarebbero delle “mappe” rappresentative dell'integrità di tutti gli organi [Fagnay, 1979; Jausas, 1985]. Tutto ciò è reminiscente del modello frattale: in una “parte” è rappresentato lo schema del “tutto”, proprio come si è visto nei modelli matematici

dei sistemi dinamici presentati nella prima parte del testo (v. figura 10) e nell'organizzazione spazio-temporale di organi e sistemi del corpo.

È molto significativo il fatto che tramite l'agopuntura tradizionale si ottengano effetti dimostrabili anche sul sistema immunitario [Pui-Fung *et al.*, 1986; Bianchi *et al.*, 1991; Chou *et al.*, 1991; Kasahara *et al.*, 1992; Zhao, 1993; Shi, 1994; Watkins, 1994] e l'infiammazione sperimentale [Ceccherelli *et al.*, 1996]. Nonostante queste ed altre evidenze (ottenute soprattutto in campo anestesilogico), non esiste a tutt'oggi una soddisfacente teoria scientifica per l'agopuntura. Tutto comunque lascia pensare che alla base del funzionamento delle terapie agopunturistiche non vi sia semplicemente un meccanismo nervoso (anche se questo ha probabilmente una sua importanza, tanto che si usa anche il termine di "reflessoterapia"), ma una trasmissione di energie o informazioni - probabilmente di natura elettromagnetica - lungo reti di comunicazione più complesse e varie.

L'ipotesi più accreditata è quella dell'azione regolatrice dell'elettromagnetismo del corpo. Le premesse di tale teoria vengono fondate su questi tre punti certi [Zukauskas and Dapsys, 1991; Chen and Han, 1992; Bensoussan, 1994]:

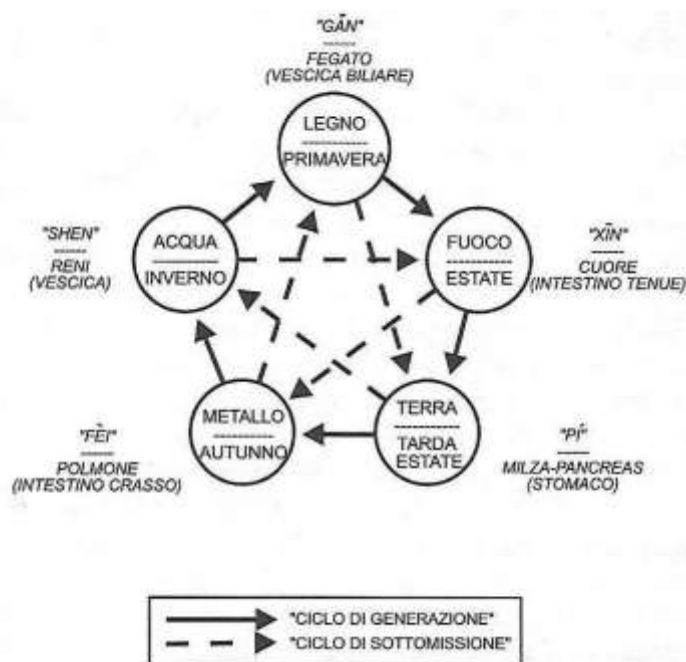
- a) i punti ed i canali dell'agopuntura hanno una natura elettromagnetica (alta conducibilità elettrica);
- b) l'inserzione di aghi induce alterazioni nelle proprietà elettromagnetiche dei canali e dei tessuti locali;
- c) i campi elettromagnetici influiscono significativamente sulla materia biologica e sulle funzioni fisiologiche.

Una concezione energetica e cibernetica

L'agopuntura si basa su concetti molto profondamente radicati nel pensiero taoista e energetico dell'antica Cina, sviluppati nel corso dei millenni in seguito a meticolose osservazioni della fisiologia, della patologia e, più in generale, della natura e dei suoi ritmi. Per restare sugli aspetti più essenziali, una delle acquisizioni più importanti del pensiero medico e naturalistico cinese è che l'energia (positiva/negativa, stimolatrice/inibitrice, maschile/femminile, ecc.) scorre ciclicamente tra gli elementi di cui è fatto l'universo ed il corpo umano (che dell'universo è una piccola rappresentazione). Tale "legge universale" della natura si condensa in uno schema di interrelazioni che viene rappresentato in vario modo, uno dei quali è quello riportato in figura 45. In tale schema, che non va visto come una rappresentazione *anatomica* ma *energetica* e soprattutto va visto in relazione *analogica* con i concetti filosofici e naturalistici cinesi, si compendiano sia le forze elementari sia gli organi cui esse sono associate, con le loro reciproche influenze. È la famosa "legge dei cinque elementi" che secondo la tradizionale medicina cinese regolerebbe 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).

Come è già stato discusso nella prima parte del testo, questa visione contiene una logica che può essere affrontata anche da un punto di vista cibernetico. È interessante notare la forte analogia tra questo modello e la rete a cinque componenti già descritta in precedenza (figura 12). La natura "cibernetica" di questo antico modo di vedere le cose tipico dei cinesi viene confermata e rafforzata dalla sua traduzione in un modello operabile tramite il computer.

Figura 45. Cicli di “generazione” e di “sottomissione” dell’energia secondo l’agopuntura cinese. Si tratta di cinque forze elementari ognuna delle quali predomina in una delle cinque stagioni del calendario cinese generandosi e sottomettendosi reciprocamente secondo le regole indicate dalle frecce. Ogni “organo” ha una parte Yin (piena) e una parte Yang (cava). L’intero schema ruota in senso antiorario nel tempo in modo che ogni elemento domina (occupando la posizione più alta nel disegno) nella stagione che gli corrisponde. Per ulteriori dettagli, v. ad esempio i libri di S. Marcelli e di G. Di Concetto [Marcelli, 1993; Di Concetto *et al.*, 1992].



L’energia vitale, nella concezione cinese, soggiace a questa legge. Il legno, che corrisponde analogicamente alla primavera, genera il fuoco, che corrisponde all’estate. Il fuoco genera la terra (fine estate), la quale genera il metallo (autunno). Il metallo genera l’acqua (inverno), dal quale poi rinasce il legno (primavera). C’è quindi un rapporto di generazione di un elemento rispetto a quello successivo (“la madre genera il figlio”). Nello stesso tempo, ogni elemento “sottomette”, temperandolo, un altro elemento: il metallo taglia il legno, il legno (vegetazione) ricopre la terra, la terra ferma o argina l’acqua, l’acqua spegne il fuoco ed il fuoco fonde il metallo. Quindi, sempre secondo il filo dell’analogia tipica del pensiero cinese, ogni elemento sottomette quello che segue dopo il figlio (“il nonno tempera il nipote”).

Da questo nucleo dinamico, si è costruita tutta una serie di relazioni di generazione/stimolazione o sottomissione/inibizione tra il clima (ad esempio, vento, umidità, caldo, secco, freddo, e così via), le stagioni, gli organi del corpo, i diversi sensi, i cibi adatti, la costituzione corporea. Da un tale tipo di inquadramento, dovrebbe emergere uno schema di relazioni causa-effetto dinamiche che inquadrino in modo analogico tutti gli squilibri della forza vitale della persona in relazione al suo ambiente.

Sarà su questo “ragionamento”, appoggiante sulla minuziosa raccolta di segni e sintomi

fisici, che si baserà la terapia. Quando il medico agopuntore valuta, sulla base di una particolare metodica semeiologica, estremamente fine e sofisticata, che il flusso dell'energia tra questi elementi è bloccato o squilibrato (nel senso che c'è eccessivo accumulo di energia o sua carenza in qualche sistema dell'organismo), interviene con gli aghi sui percorsi di tale energia rappresentati dai meridiani, con ricette erboristiche derivate dalle antiche tradizioni, oppure con adatti consigli dietetici e comportamentali. L'abilità del medico sta proprio nel saper individuare "il punto" dove agire e "la direzione" (stimolo o rallentamento) verso cui orientare l'energia. Data la complessità delle regole, che qui si sono appena tratteggiate, e della farmacopea fitoterapica cinese e data la diversità del pensiero medico-filosofico orientale rispetto a quello occidentale, questa capacità non si acquisisce se non dopo lungo studio ed esperienza.

Le discussioni sull'agopuntura potrebbero allargarsi senza limite, anche perché molti aspetti non sono stati definiti scientificamente e forse non possono neppure esserlo. Qualunque sia il meccanismo d'azione dell'agopuntura, tale metodica resta una delle principali dimostrazioni di come si possano ottenere effetti *biochimici* (vedi ad esempio l'aumento di endorfine o l'attivazione del sistema immunitario) e *terapeutici* (vedi ad esempio l'analgesia) mediante stimolazioni di tipo *fisico* (stimolo meccanico, calore, deboli correnti elettriche o luce laser) e *non con farmaci*.

Alla luce delle moderne vedute sulla complessità delle fini risposte regolative dell'organismo, pare alquanto sorprendente il fatto che la scienza medica convenzionale ed accademica dedichi così poco impegno alla ricerca in questo settore: "...*Sono particolarmente colpito dal fatto che, dopo almeno due decenni in cui si sono accumulate evidenze cliniche e di ricerca sulla natura elettromagnetica dei punti, nonostante la grande importanza di ciò nelle scienze mediche e nella terapia medica, non appaia menzione di questo fatto nei testi di anatomia e di fisiologia, né ciò abbia generato interesse nel mondo della ricerca medica ufficiale*" [Bensoussan, 1994].

Altre importanti tecniche di origine orientale che hanno certamente delle analogie con l'approccio agopunturistico, pur rappresentando dei filoni sviluppatisi almeno in parte autonomamente, sono la dietoterapia cinese [Sotte, 1994a], il massaggio e il micromassaggio [Caspani, 1982; Caspani, 1997a; Sotte, 1994b; Sotte, 1994c; Sotte *et al.*, 1997], lo shiatsu [Anderson, 1997], la mesoterapia [Pistor, 1979; Multedo e Marcelli, 1990, Marcelli, 1993], l'auricoloterapia [Nogier, 1969; Caspani, 1997b] e l'iridologia [Fragnay, 1979; Jausas, 1985; Knipschild, 1989]. In questo testo non si è dato molto spazio alla medicina cinese, come anche si è solo accennato ad altri rilevanti argomenti di medicina complementare come le tecniche di rilassamento, la fitoterapia e gli oligoelementi non perché questi filoni di pensiero e di prassi medica non abbiano importanza in una visione dinamica della medicina, ma solo perché questi argomenti oltrepassano, in gran parte, gli scopi del libro, che vogliono essere solo introduttivi.

APPLICAZIONI DI DIAGNOSTICA FUNZIONALE ELETTRODINAMICA

La logica derivante dall'approccio integrato e regolativo ha anche dei risvolti sul piano diagnostico, dove si devono cercare delle metodologie che esplorino gli aspetti dinamici e allo stesso tempo individuali delle malattie. Chiaramente, quanto più la malattia sarà considerata sul piano dell'alterazione biochimica ed anatomica, tanto più si ricorrerà, necessariamente, alle indagini di laboratorio ed alla diagnostica per immagini, mentre poco senso avrebbe una "diagnostica" tesa a mettere in evidenza piccole differenze di personalità e di sintomatologia tra un malato e l'altro. D'altra parte, i mezzi diagnostici convenzionali poco riescono a fare nell'ambito delle iniziali fini variazioni dei complessi equilibri omeodinamici, oppure, se riescono ad evidenziare singole variazioni di parametri biochimici o funzionali, non danno criteri per "ricostruire" il quadro d'insieme e quindi attuare una terapia completa.

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.

All'interno di queste problematiche si collocano i tentativi di sviluppare metodologie bioelettroniche sensibili e versatili, capaci di aiutare il medico nell'individuazione degli squilibri funzionali che sono associati alle varie malattie. È chiaro che la medicina scientifica utilizza già l'elettricità a scopo diagnostico, soprattutto nelle patologie di alcuni organi (cuore, cervello) e che anche le apparecchiature convenzionali possono e devono essere integrate in qualsiasi approccio clinico. Tuttavia, non è questa la sede per descrivere strumenti quali l'elettrocardiogramma o l'elettroencefalogramma, di cui sono noti utilità e principi di funzionamento a qualsiasi medico. Qui si riferirà in particolare su alcune metodiche di diagnostica elettrodermica biodinamica utilizzate per lo più in medicina complementare.

Le metodiche bioelettroniche non hanno la pretesa di sostituire altre consolidate metodologie diagnostiche, quanto, piuttosto, di offrire la possibilità di una valutazione funzionale e dinamica dei fenomeni bioelettrici collegati alle perturbazioni - esogene ed endogene - dell'organismo nella sua globalità e nella sua complessità.

Esistono positive esperienze nelle applicazioni diagnostiche e terapeutiche di varie apparecchiature di questo tipo, anche se, in questo campo esistono ancora poche ricerche che possano garantire il livello di sensibilità e di specificità di questi test. Perciò, più che in altre parti del testo, in questo capitolo si userà con maggiore frequenza il condizionale per enunciare risultati e teorie che, seppure interessanti e stimolanti, devono essere considerate ancora come molto preliminari. Si tratta di un campo di studio in cui vi è certamente molto da scoprire, lungo una frontiera che unisce i temi della complessità, della biologia

molecolare, dell'elettromagnetismo con altri temi posti in luce recentemente dall'immunologia, dalla neurobiologia e dalla biofisica.

Principi fondamentali

La risposta allo stress, oltre a comportare numerose variazioni funzionali e biochimiche (v. in precedenza, figura 37), comprende anche tutta una serie di modificazioni bioelettriche dell'organismo che pare possano essere rilevate mediante elettrodi posti a livello cutaneo [Ionescu-Tirgoviste and Pruna, 1990a; Qiao, 1991; Fredrikson *et al.*, 1993; Kirsch *et al.*, 1993; Kroner *et al.*, 1993; Bischof, 1994; Turkstra, 1995].

Esistono applicazioni dei test elettrodermici in campo convenzionale, soprattutto in psichiatria e medicina psicosomatica, ma sono state riferite applicazioni anche in reumatologia ed endocrinologia [Ionescu-Tirgoviste and Pruna, 1990b; Fredrikson *et al.*, 1990; Dawson, 1990; Venables, 1991; Qiao *et al.*, 1991; Pestell, 1991; Barry and Furedy, 1993;]. Inoltre tali metodiche, nelle più svariate applicazioni, sono attualmente utilizzate per lo più da medici facenti parte della cosiddetta “medicina complementare”, o “medicina funzionale”, quindi operanti in un ambito empirico e non rigorosamente controllato. Tuttavia, la sempre crescente diffusione di tali apparecchiature rende molto importante il controllo delle prestazioni da esse fornite e rende importante verificare se esse possano essere integrate nella diagnostica “convenzionale”.

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.

L'organismo deve essere visto come un insieme estremamente complesso di feed-backs, sia interni sia in relazione all'ambiente. Ci sono moltissime ragioni, sia di tipo psicologico sia di tipo fisiologico, per cui un organismo si trova sotto carico eccessivo di stimoli e continua a spendere molta energia per cercare di adattarsi, che significa cercare di trovare un attrattore soddisfacente per tutte le funzioni simultaneamente. Chiaramente, se un organismo è idealmente in perfetto equilibrio interno e con l'ambiente, esso non manifesta nessuna difficoltà di adattamento, anzi, non necessita proprio di adattamento, oppure è perturbato da un certo piccolo stress per un periodo molto breve, ritrovando subito l'equilibrio ottimale. Perciò, l'individuo “perfettamente sano” dovrebbe fornire solo brevi, piccole risposte alle perturbazioni elettromagnetiche. L'ipotesi che sta alla base del funzionamento delle apparecchiature bioelettroniche è che lo stato di malattia sia rilevabile come una patologica reazione bioelettrica alle perturbazioni indotte dal contatto con sostanze chimiche o campi elettromagnetici (esogeni o endogeni). A causa della loro bassa intensità e non-località, tali segnali entrano in gioco a livelli molto ampi e globali dei sistemi di omeostasi elettromagnetica e quindi consentirebbero di valutare le dinamiche bioelettriche dell'organismo in modo globale ed olistico.

Nel processo di autoregolazione rispetto a un qualsiasi stato di sollecitazione si instaurano stati metastabili⁵¹ nell'omeodinamica biochimica e bioelettrica (vicino al punto di biforcazione/transizione di fase). Questi stati metastabili 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 può 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. È stato chiaramente dimostrato che un punto particolarmente sensibile alle variazioni di conduttanza elettrica cutanea è la falange distale [Scerbo *et al.*, 1992].

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 [Leonhardt, 1982; Kenyon, 1983; Meletani, 1990; Fuller Royal and Fuller Royal, 1991; Brugemann, 1993; Lednyiczky and Nieberl, 1997].

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.

Qui di seguito si descriveranno alcune apparecchiature e metodiche della diagnostica funzionale elettrodinamica, ribadendo ancora una volta che questa presentazione è fatta a titolo informativo ed esemplificativo, non avendo alcuna pretesa di completezza né di insegnamento pratico sull'uso di tali apparecchiature. I lettori già esperti di biorisonanza probabilmente troveranno le sezioni seguenti alquanto lacunose e forse troppo semplicistiche; d'altra parte si confida che i lettori che si avvicinano per la prima volta alla conoscenza di queste metodiche trovino in quanto segue spunti di interesse.

Elettroagopuntura e tecniche correlate

Una prima interessante applicazione dell'elettromagnetismo a scopo diagnostico è rappresentata dalle esperienze dell'elettroagopuntura secondo Voll (EAV). Questa tecnica

⁵¹ *Stato metastabile*: si intende quello in cui un determinato sistema dinamico può facilmente passare da un bacino di attrazione ad un altro, a causa di minime perturbazioni che lo indirizzano da una parte o dall'altra. Si può rappresentare la posizione di un sistema dinamico come una pallina che si trova su un percorso fatto da creste e da buche. Quando un sistema è stabile, i suoi movimenti (oscillazioni) avvengono sempre dentro la stessa "buca di potenziale": anche se perturbato da un qualsiasi apporto o sottrazione di energia, torna spontaneamente all'organizzazione spazio-temporale di partenza, verso il fondo della buca, dove l'energia libera è minore. Il sistema metastabile si trova invece sulla "cresta" fra due buche di potenziale e subisce facilmente un cambiamento irreversibile, finendo in una buca di potenziale diversa da quella originale. Si richiama quanto già illustrato a proposito degli attrattori booleani (figure 12-16).

costituisce una speciale sintesi tra pensiero medico orientale e tecnologia occidentale [Leonhardt, 1982; Kenyon, 1983; Ionescu-Tirgoviste and Pruna, 1990a; Fuller Royal, 1990; Fuller Royal and Fuller Royal, 1991; Bechtloff, 1991; Lencioni, 1994]. Dell'agopuntura cinese sono usate le vie di conduzione dell'"energia", come i meridiani ed i punti che giacciono sopra di essi. Delle conoscenze e metodiche elettroniche vengono usate quelle che consentono di misurare la resistenza cutanea sotto appropriate condizioni di voltaggio ed intensità di corrente.

Tale metodo è stato introdotto dal medico tedesco R. Voll nel 1955, tanto che va ancora sotto il suo nome; successivamente è stato perfezionato ed elaborato sia nella teoria che nelle applicazioni. Vi sono oggi molte varianti della metodica originale e molti tipi di strumenti capaci di effettuare rilevazioni bioelettroniche - anche di tipo alquanto diverso da quelle dell'EAV - tanto che si configura un'ampia area detta di diagnostica funzionale bioelettronica. EAV e bioelettronica in generale sono molto diffuse nell'area germanica, ma iniziano ad essere conosciute anche in Italia, soprattutto ad opera di medici naturalisti.

Grazie agli studi di Voll e di altri, sarebbero stati individuati nuovi punti di misura prima sconosciuti all'agopuntura classica, nonché varie correlazioni cliniche tra variazioni di resistenza cutanea e patologie d'organo. Compito dell'EAV sarebbe quindi in primo luogo quello di costituire un ausilio alla diagnostica basato non sull'oggettivazione di alterazioni biochimiche o anatomopatologiche, ma sulla valutazione delle perturbazioni elettrofisiologiche connesse alle malattie.

Sono stati riportati punti di misura per tutti i grandi organi, per i vari sistemi tissutali, per il sistema osseo, articolare, vasale, nervoso e linfatico, come anche punti specifici per manifestazioni degenerative. Il fatto forse più interessante - e fonte di non pochi problemi pratici sull'interpretazione di tali informazioni - è che molte malattie inizierebbero a manifestare disturbi misurabili con l'EAV prima di dare altre manifestazioni cliniche [Leonhardt, 1982].

Il sistema di misura dell'EAV è costituito essenzialmente da uno strumento che applica una corrente continua di circa 8 μ Ampere e una differenza di potenziale di circa 0.5-1 Volt ai punti di agopuntura. La corrente è inviata lungo un circuito fatto da un cavo che termina in un elettrodo a puntale che viene usato dall'operatore per testare i vari punti, poi dal paziente che tiene nella mano controlaterale un elettrodo cilindrico da cui si diparte un cavo che ritorna ad un misuratore di corrente e quindi al generatore. Collegato coll'elettrodo che tiene in mano il paziente, si diparte un altro cavo che va verso un porta-fiale di metallo, usato per le misure di interferenza dei farmaci o di altre soluzioni col sistema bioelettrico del paziente. Questo porta-fiale in alcuni apparecchi si trova sopra la stessa macchina misuratrice.

Se la reazione del corpo o dell'organo corrispondente al punto testato è normale, la forza elettromotrice misurata dovrebbe essere circa 0.8 Volts. In pratica, la tensione viene impostata in modo che l'ohmetro registri "50", su una scala arbitraria di 100 unità. La densità di corrente in queste condizioni va dai 5 agli 11 μ Ampere. In caso di patologie a carico degli organi in relazione col punto testato, si può misurare un aumento della resistenza elettrica cutanea, quindi un calo della conducibilità che si riflette con una caduta dell'indice di lettura. Bisogna comunque precisare che non in tutte le malattie si riscontra un abbassamento della conducibilità elettrica; in caso di patologie con prevalenti fenomeni infiammatori si può avere un aumento di conducibilità.

A queste caratteristiche variazioni degli indici bioelettrici, di per sé di interesse diagnostico non indifferente, si aggiunge un'altra proprietà del sistema EAV: in presenza di un abbassamento dell'indice di conducibilità, se si inserisce nel circuito elettrico, in

un'apposita vaschetta collegata con un cavo all'elettrodo, una fiala di un farmaco con effetto positivo sull'equilibrio energetico-informazionale del paziente, il punto recupera la conducibilità, l'indice ritorna al livello normale. Viceversa, se si inserisce nel circuito una sostanza tossica o con cui il soggetto reagisce in modo patologico (vedi ad esempio allergeni, sostanze tossiche o un farmaco non appropriato), un indice precedentemente normale si abbassa a livelli patologici.

Si stabilirebbe quindi un qualche tipo di interazione tra il composto inserito nella vaschetta porta-fiale ed un apparato che controlla la conducibilità elettrica cutanea nell'organismo (probabilmente rappresentato dal sistema dei punti e meridiani considerato dall'agopuntura). Non v'è dubbio che una simile affermazione, prima di poter essere accettata nel quadro delle attuali conoscenze fisiologiche e fisiopatologiche, richieda ulteriori prove e consistenti documentazioni. La ricerca in questo campo è oggi orientata da una parte a ottimizzare le metodiche per raggiungere la massima riproducibilità delle misurazioni, dall'altra a svelare i meccanismi attraverso cui insorgono le variazioni di conduttanza a seguito di malattie o di farmaci e sostanze tossiche.

Cercando di semplificare l'uso dell'EAV, vari medici, tra cui si è distinto H. Schimmell [Schimmell and Penzer, 1996], hanno introdotto apparecchi che si basano sulla valutazione di un solo punto cutaneo, messo in contatto elettrico con un'ampia serie di sostanze in adatti porta-fiale. In tal modo, la "diagnosi" prescinderebbe dalla necessità di conoscere le mappe dei punti di agopuntura e si appoggerebbe maggiormente sulle interazioni tra organismo e campo elettromagnetico di farmaci o sostanze presunte tossiche. Il principio fondamentale di questo tipo di metodiche sarebbe nel fatto che anche un solo punto o pochi punti possono essere utilizzati come "porta" per accedere alle informazioni sul sistema intero, sfruttando proprio il fatto che:

- a) l'organismo reagisce come totalità integrata allo stimolo esterno;
- b) il campo elettromagnetico comunica il segnale a lunghe distanze con estrema rapidità;
- c) la specificità dell'analisi, che non si fonda più sulla "anatomia" dei punti e dei meridiani, è raggiunta utilizzando diverse sostanze (che in questo caso è come dire diverse frequenze) con cui il sistema-paziente viene cimentato.

Il capostipite di tali apparecchi è stato il cosiddetto "Vega-test". Un'altra apparecchiatura analoga, di fabbricazione italiana, si chiama DBE 204 della ditta Tekav. Tali strumenti eseguono essenzialmente una misura della reazione dell'organismo all'applicazione di una debole tensione continua fra l'arto destro e le dita della mano sinistra (o viceversa). La corrente che scorre nel soggetto testato è limitata elettronicamente e non può mai superare i pochi mA. In pratica, la misura consiste nella valutazione della conducibilità elettrica su pochi e determinati punti di agopuntura, scelti tra quelli delle dita della mano. Un elettrodo viene applicato al polso del soggetto da testare, mediante una pinza in ottone, mentre l'altro elettrodo, a puntale, viene tenuto dall'operatore ed applicato sui punti scelti. Il puntale può essere dotato anche di un sensore di forza, per cui al momento dell'applicazione si registra sia la conducibilità che la pressione.

Utilizzando il voltmetro digitale ed il relativo registratore, si misura per ciascun punto una differenza di potenziale il cui valore dipende dallo "stato energetico" del soggetto. Applicando la differenza di potenziale tra la pinza ed il puntale si crea un'interazione con il potenziale del punto cutaneo testato ed il conseguente raggiungimento di uno stato di equilibrio. Tale stato di equilibrio, sia esso stabile o no, può subire notevoli variazioni nel caso in cui il paziente venga messo a contatto con particolari sostanze-test, opportunamente diluite. Il risultato non cambia se la sostanza in questione viene racchiusa in una fiala posta

all'interno di un pozzetto elettricamente connesso con la persona. Disponendo di un numero elevato di fiale contenenti composti (allergeni, alimenti, farmaci, tossici) con cui il paziente stabilisce un'interazione di tipo elettrico, sarebbe possibile raccogliere una serie di informazioni sulla reattività del soggetto a tali composti-test.

Altre esperienze clinico-terapeutiche che sono derivate da applicazioni particolari e varianti dell'EAV riguardano l'uso di apparecchiature quali il MORA (dalle iniziali degli inventori, Morell e Rasche) ed il BICOM, per i quali però si rimanda ad altri testi più specifici [Meletani, 1990; Brugemann, 1993]. Alcune di queste apparecchiature sono divenute sempre più complesse e raffinate, e permetterebbero non solo di testare il paziente con fiale, ma anche direttamente con frequenze elettromagnetiche erogate dalla macchina, oppure, persino, di operare in modo che la frequenza somministrata abbia effetti terapeutici. Nonostante il potenziale interesse di queste apparecchiature, la nostra attuale scarsa conoscenza della letteratura (quella sicuramente valida è invero piuttosto povera e difficilmente reperibile) preclude una trattazione più approfondita.

Lo sviluppo di questo tipo di apparecchiature e soprattutto la loro valutazione mediante opportuni studi controllati potranno forse rendere disponibile uno strumento per sondare l'omeostasi elettromagnetica - e quindi quella biochimica che è con questa strettamente intrecciata - in modo semplice, rapido e non invasivo. Probabilmente in futuro si assisterà al progressivo inserimento, nella logica diagnostica sottostante a questi strumenti, di sonde (costituite dalle fiale-test) ottenute con precise sostanze purificate o prodotte mediante l'ingegneria genetica. Potenzialmente, potrebbero essere impiegate tutte quelle molecole che sono emerse come fattori-chiave o mediatori dalla moderna ricerca in campo neurologico, immunologico e genetico (sonde di DNA). Si tratta di prospettive indubbiamente affascinanti, anche se tutte da verificare.

Nonostante i positivi risultati riportati da vari autori [Tsuei *et al.*, 1984; Tsuei *et al.*, 1989; Lam *et al.*, 1990; Fuller Royal, 1990; Fuller Royal and Fuller Royal, 1991; Fox, 1991; Fox, 1993; Chaltin, 1994], molti aspetti della metodologia EAV e delle tecniche correlate sono ancora incerti, come lo sono le basi elettrofisiologiche e biofisiche, per cui anche le sue possibili applicazioni diagnostiche devono essere ancora considerate come sperimentali ed ipotetiche. La questione più controversa riguarda il ruolo dell'operatore che effettua il test e ci si chiede se egli sia solo un osservatore o possa avere una partecipazione nell'insieme della procedura (ad esempio, alterando il campo elettrico del paziente, o effettuando la misurazione con diversa pressione sull'elettrodo a seconda delle aspettative o di altri fattori inconsci) [van Wijk and Wiegant, 1994].

In ogni caso, non può sfuggire l'importanza del fenomeno descritto, che, una volta confermato ed accettato, porterebbe a conclusioni che possono essere così riassunte:

- a) l'organismo presenta un'aumentata conduttanza elettrica cutanea sui punti di agopuntura;
- b) questa conduttanza non è stabile ma sarebbe influenzata dallo stato di salute o malattia del soggetto nel suo insieme e degli organi che, secondo la concezione agopunturistica, sono a ciascun punto collegati;
- c) la conduttanza elettrica potrebbe essere alterata (sia in senso positivo che negativo) dall'introduzione in circuito di sostanze tossiche o farmaci;
- d) le alterazioni della conduttanza da parte di soluzioni poste in collegamento elettrico col sistema sono di natura da determinare, ma possederebbero un carattere di specificità che farebbe pensare a fenomeni di risonanza elettromagnetica;
- e) il sistema EAV permetterebbe di dimostrare che le molecole in una soluzione hanno la proprietà di interazione a lungo raggio con frequenze elettromagnetiche e ciò avrebbe

un'utilità diagnostica in campo allergologico;

- f) pare che anche i farmaci possono essere testati per la loro reattività col paziente, così che si verrebbe a disporre di un metodo che consente in qualche modo di prevederne e/o controllarne l'impatto dinamico sul sistema-paziente (con un grado attendibilità che resta comunque da dimostrare).

Apparecchi automatici di rilevazione della risonanza

Come si è detto, uno dei principali problemi delle tecniche di EAV risiede nel fatto che l'intervento dell'operatore ha un ruolo chiave, soprattutto per quanto riguarda l'esattezza della rilevazione del punto da testare e della pressione da applicare. Operatori con maggiore o minore esperienza ed abilità possono ottenere risultati molto diversi. Per ovviare a questo problema, vi è stato chi ha cercato di rendere le procedure di misurazione più automatiche possibile. Uno di questi apparecchi, chiamato *cerebellum multifunction medical instrument* (CMMI) è stato descritto come un sistema automatizzato di misura della reazione elettrica della cute al contatto con un'ampia serie di sostanze, contenute in apposite capsule e collegate elettronicamente col paziente per brevi tempi [Lednyiczky *et al.*, 1997; Lednyiczky and Nieberl, 1997].

Il test CMMI consiste nell'esposizione del paziente per breve periodo (40 ms) al campo elettromagnetico della sostanza, quindi nella misura della reazione per altri 60 ms. La reazione dell'organismo si manifesterebbe con cambiamenti di voltaggio tra diversi elettrodi, posti ai polsi, alle caviglie, alle estremità delle dita e sulla fronte. Tale perturbazione degli equilibri elettrici (differenze di potenziale) è analoga alla registrazione dei potenziali dell'ECG a livello cutaneo. La differenza sta nelle posizioni di applicazione degli elettrodi e soprattutto nel fatto che si misura la perturbazione indotta, a livello globale e non settoriale. Il concetto di perturbazione dei potenziali equivale alle "fluttuazioni" del voltaggio che registrano i test elettrodermici usati in campo convenzionale per valutare l'attività del sistema nervoso autonomo e di cui si è già riferito in precedenza.

Il principio di funzionamento di questo test (la cui attendibilità è ancora da verificare da parte di gruppi indipendenti) si baserebbe sul fatto che i sistemi biologici sono sensibilissimi all'informazione elettromagnetica, sia sul livello dei recettori che di enzimi ed altre strutture macromolecolari metastabili. Come si è già ampiamente discusso, la teoria del caos sostiene che le reti in cui predomina il feed-back multiplo ed incrociato sono intrinsecamente dotate della capacità di autorganizzazione (biforcazioni, attrattori) ma anche della capacità di variare in modo discontinuo e non lineare (effetto farfalla). In questo caso, si postula che una specifica frequenza presente in una soluzione o in una sostanza possa interagire per un processo di risonanza col sistema vivente, qualora sussista una particolare "finestra" di sensibilità. Il sistema vivente, trovandosi in uno stato meta-stabile, almeno in alcune sue componenti (per un processo di eccitazione dovuto a stress o malattia), andrebbe incontro ad una globale e rapidissima transizione adattativa (cambio di attrattore) che si manifesterebbe come un grande disequilibrio elettrico globale.

In breve, la reazione misurata dal CMMI consiste in una sommatoria delle fluttuazioni del voltaggio su vari canali (differenze tra due punti cutanei, considerati "+" e "-"). Nel periodo di registrazione la macchina attua un campionamento di molte centinaia di punti ed esprime un valore per ogni sostanza testata in relazione al paziente. Il valore non ha un significato

immediatamente relativo alla positività o negatività della reazione, ma indica solo che le perturbazioni indotte hanno spostato e fatto fluttuare l'asse elettrico del corpo, il vettore risultante dalle diverse derivazioni. Una reazione forte (lontana dallo "0") indicherebbe che l'organismo "manca" o "necessita" di quella informazione, perché non la riesce più a captare dall'ambiente. La reazione si verificherebbe perché qualche elemento del sistema omeodinamico del malato entrerebbe in risonanza con la frequenza della sostanza-test ed ecciterebbe tutta la dinamica elettrica connessa con quel sistema (e quindi, poi col sistema autonomo che si riflette sui potenziali cutanei). L'informazione così piccola riuscirebbe a "smuovere" quell'elemento del sistema perché esso è stato reso ipersensibile ("*primed*") dalla malattia, secondo il concetto già discusso a proposito delle dinamiche dei processi patologici. Lo stesso elemento è però disturbato nella malattia e non riesce a reagire in maniera appropriata (altrimenti, non si avrebbe la patologia). La presenza di un'informazione elettricamente "significativa" ecciterebbe tutto lo stato metabolico e biochimico del sistema stesso, innescando la reazione elettrodermica che viene rilevata.

Attraverso l'applicazione del contatto elettromagnetico per tempi diversi si potrebbe determinare l'adattabilità di un paziente ad una certa sostanza/frequenza e ciò rivelerebbe quanto una certa informazione è "necessaria" al sistema omeodinamico (ne facilita l'adattamento) o "dannosa" (ne induce un continuo sforzo di adattamento e quindi un continuo squilibrio), suggerendo quindi *l'esistenza di possibili patologie per l'incapacità di adattarsi ad una determinata sostanza*. Quest'ultimo aspetto potrebbe avere rilevanza anche per impostare la terapia. Poiché però è altamente probabile (come l'esperienza insegna) che ogni malato sia reattivo a molte sostanze, diventa anche importante disporre di un metodo di ragionamento fisiopatologico corretto che consenta in qualche modo di farsi degli schemi gerarchici dell'importanza delle varie sostanze in un certo paziente. In assenza di tale metodo interpretativo, i dati che la strumentazione fornisce sono di difficile interpretazione.

Altre apparecchiature di diagnostica elettrodinamica

Esistono anche alcuni strumenti che sfruttano i principi e le tecnologie della cosiddetta "*dermografia ad impulsi*", o "*segmentoelettrografia computerizzata*", che si basano sulla acquisizione di una serie di grandezze elettriche presenti nell'organismo, sottoponendolo a prove di regolazione. Tali strumenti sfruttano il fatto che, dal punto di vista elettrico, l'organismo può essere visto come una grande e complessa rete non-lineare, composta da un'infinità di elementi. Si tratta, per la maggior parte, di resistenze, capacità, generatori di tensione e corrente con frequenza variabile. Sono elementi caratterizzati dal fatto di non avere un valore fisso ma di adattarsi continuamente al contesto dinamico in cui sono inseriti.

La miriade di generatori presenti nell'organismo crea delle differenze di potenziale e quindi delle micro-correnti elettriche costituite da un flusso di elettroni e/o di elettroliti. Una caratteristica importante della corrente elettrica è quella di cercare la strada di minore resistenza. Questa strada passa sostanzialmente attraverso i fluidi del corpo ed i tessuti connettivi e la resistenza è profondamente influenzata dallo stato del tessuto e del fluido.

Attraverso processi di diffusione nel tessuto cutaneo si può interagire elettricamente dall'esterno (con misure e stimolazioni) grazie all'ausilio di elettrodi posti a contatto con la pelle. Essa svolge funzione di interfaccia fra l'interno del corpo (sistemi biologici) ed il mondo circostante (sistema di acquisizione elettronico, nel nostro caso).

L'esame diagnostico consiste nell'invio di piccolissimi stimoli elettrici di ampiezza e frequenza predeterminate attraverso i vari settori distinti da vari elettrodi cutanei (es.: fronte-mano, mano-piede, sia a destra che a sinistra, e fronte destra-fronte sinistra, mano destra-mano sinistra, piede destro-piede sinistro). Grazie alle moderne tecniche elettroniche, è possibile acquisire in tal modo tutta una serie di grandezze elettriche, ben definite anche se estremamente tenui, la cui elaborazione fornirebbe una grande quantità di informazioni sui tessuti e gli organi, evidenziando eventuali problematiche di dis-regolazione. Un sistema di diagnostica di questo tipo, utilizzando microprocessori, consentirebbe di eseguire un check-up biofunzionale-elettromagnetico dell'organismo umano. È opportuno comunque precisare che il test è controindicato, per ragioni precauzionali, in gravidanza e in pazienti con aritmie cardiache o epilessia.

La scansione completa di tutti i quadranti del corpo richiede pochi minuti e fornisce informazioni riguardanti la situazione biologica globale dell'organismo e di sue parti, elaborata in base ai *potenziali di zona* (che sarebbero indici di infiammazione), alla *dinamica funzionale* (che starebbe ad indicare la capacità di risposta attiva alla sollecitazione elettromagnetica), al *pH tessutale* (che altererebbe profondamente la forma dei pacchetti d'onda registrati dallo strumento). Tenendo conto dei dati nella loro globalità, viene poi elaborata una rappresentazione organometrica su figura anatomica e una scheda riassuntiva. Una stampante consente di trasferire su supporto cartaceo i risultati del check-up.

Pur essendo apparecchiature molto sofisticate sul piano del programma che elabora i dati, il loro impiego pratico è semplice in quanto la procedura è interamente automatizzata. Mediante l'applicazione di elettrodi specifici vengono rilevate, in tutte le parti del corpo, le correnti elettriche, le tensioni, le frequenze e le conduttanze. Gli elettrodi fanno capo ad una unità di acquisizione che si occupa di campionare i dati in ingresso e di interfacciare il paziente con l'unità di elaborazione, cosa che dovrebbe garantire la sicurezza mediante collegamenti a fibre ottiche.

Il problema principale dell'uso di tali apparecchiature sta nell'interpretazione dei risultati sul piano della diagnosi, perché lo studio bioelettronico dell'organismo umano è stato finora sviluppato molto per quanto riguarda singoli segmenti (cuore, cervello, muscolo, ecc.), ma non è ancora codificato sul piano della conduzione elettrica secondo i parametri presi in esame da queste apparecchiature di check-up. Perciò la ricerca attualmente si prefigge di paragonare i risultati forniti da questi test con dati clinici ottenuti secondo le metodiche convenzionali, onde stabilire l'attendibilità del responso diagnostico.

OMEOPATIA E “PRINCIPIO DI SIMILITUDINE”

Nonostante si tratti di argomenti distinti, esistono svariate correlazioni tra le nuove scoperte sulla biofisica dell'acqua, le applicazioni della diagnostica funzionale elettrodinamica e l'uso (diagnostico e terapeutico) di sostanze secondo il principio di similitudine (usate tradizionalmente da quel filone della medicina che va sotto il nome di omeopatia). È opportuno, perciò, trattare anche di quest'ultimo tema, o almeno alcuni dei punti più importanti.

Il principio di similitudine - il trattamento del “simile col simile” – costituisce la base della concezione terapeutica proposta tradizionalmente dall'omeopatia, ma, come si è visto, si trova anche come un antico principio presente nella storia della medicina sin dai suoi albori. Esso fu inizialmente basato su evidenze empiriche, oggi è fondato su prove sperimentali, anche se molti aspetti restano da chiarire e da sviluppare. Il nostro gruppo ha svolto importanti lavori teorici di chiarimento epistemologico a riguardo della scientificità del principio di similitudine [Bellavite, 1990; Bellavite and Signorini, 1995; Bellavite *et al.*, 1996; Bellavite *et al.*, 1997b; Bellavite *et al.*, 1997c]. Di questi avanzamenti si forniscono qui i principali concetti, soprattutto perché oggi *il principio di similitudine appare come una possibile chiave interpretativa e orientativa nel campo della complessità dei fenomeni biologici e patologici*. Come si vedrà, in questo settore vi sono ormai molte prove che il principio “tiene” anche allo scrutinio di un metodo scientifico rigoroso.

Come già spiegato nella Prefazione, questo testo non ha una pretesa enciclopedica e quindi alcuni aspetti, pur importanti, dell'approccio integrato alla medicina sono stati necessariamente sottovalutati, mentre qui vengono sviluppati con maggiore accuratezza gli argomenti collegati all'approccio omeopatico. Ciò è dovuto essenzialmente al fatto che l'autore ha esperienza diretta in questo campo. Nonostante lo “sbilanciamento” quantitativo verso l'omeopatia, il capitolo risulterà interessante anche per i cultori di altre discipline e per lo studente che si avvicina alla medicina integrata volendo allargare i propri orizzonti culturali. Infatti, sta proprio nella “logica” della medicina integrata la capacità di stabilire collegamenti trasversali tra diverse tradizioni e di trovare i molti punti di contatto che hanno ragione di esistere in quanto l'oggetto dello studio - l'uomo con i suoi problemi di salute - è sempre lo stesso.

La concezione tradizionale

La più evidente ed estesa utilizzazione del principio di similitudine fu espressa dall'omeopatia, una corrente medica fondata dal medico tedesco C.F.S. Hahnemann (1755-1843). Due secoli orsono fu pubblicato su un giornale medico tedesco il lavoro “*Versuch über ein neues Prinzip zur Auffindung der Heilkräfte der Arzneisubstanzen*” (“Saggio su un nuovo principio per verificare il potere curativo dei farmaci”) [Hahnemann, 1796]. Questa pubblicazione è considerata dagli storici della medicina come la prima nella quale il sistema

di Hahnemann viene enunciato in dettaglio. L'uso delle medicine sulla base del principio di similitudine - "*similia similibus curentur*" - non era assolutamente una novità per quel tempo, potendosi trovare tracce di questo uso dei farmaci in altri autori come von Haller, Stoerck, Alberti-La Bruguiera [Boyd, 1936], ma certamente Hahnemann è colui che fonda tutto l'edificio omeopatico su nuove basi.

Qualche citazione tratta dalle opere di questo medico tedesco può essere utile per introdurre la sua visione del principio di similitudine: "*Uno imita la natura che a volte risana un disturbo cronico aggiungendone un altro ed impiega nella malattia quel rimedio che è in grado di suscitare un'altra malattia artificiale quanto più simile possibile a quella che si vuole guarire ed essa sarà guarita: similia similibus*" [Hahnemann, 1796]; "*Scegliendo un rimedio per una determinata malattia naturale che sia capace di produrre una malattia artificiale molto simile, noi saremo in grado di curare le malattie più ostinate*" (ibidem); "*Ogni singolo caso di malattia è tanto più sicuramente, radicalmente, rapidamente e definitivamente sconfitto e guarito quanto più la medicina (che lo cura) è capace di produrre nell'organismo sano nel modo più completo e simile la totalità dei suoi sintomi, che allo stesso tempo sono più forti della malattia*" [Hahnemann, Organon of Medicine, ed.1994].

Riassumendo, la formulazione classica della similitudine omeopatica è la seguente:

- a) ogni sostanza biologicamente attiva (farmaco, composto tossico, prodotto batterico, estratto di pianta) produce caratteristici sintomi nel corpo di un soggetto che la assume ("*proving*"⁵²);
- b) ogni persona malata presenta caratteristici sintomi, tipici sia dell'individuo stesso (reattività individuale, "terreno", costituzione), che della particolare alterazione da cui è stato colpito;
- c) la guarigione di un malato potrebbe essere indotta dalla somministrazione, ad opportune diluizioni, della stessa sostanza che nel soggetto sano produce i sintomi del quadro patologico.

Questo principio fu applicato ad una gran serie di sostanze di origine vegetale, minerale ed animale. Una mole immensa di sperimentazioni condotte secondo un metodo originale (prova sul soggetto sano) ha permesso al principio di similitudine di passare dal puro empirismo alla sperimentazione sistematica e quindi ha favorito l'accumulo, nel corso del diciannovesimo secolo, di un patrimonio di conoscenze farmacologiche e cliniche vastissimo, raccolto nelle "Materie Mediche".

La farmacopea omeopatica si arricchì anche delle osservazioni degli effetti provocati da intossicazioni accidentali o volontarie, dalle evidenze della tossicologia industriale e dalla stessa esperienza clinica degli omeopati, per cui una sostanza che dimostrava di poter curare determinati quadri sintomatologici nei malati veniva a consolidare la sua posizione all'interno delle materie mediche.

Un'interessante variante del principio di similitudine, citata anche nelle edizioni posteriori

⁵² *Proving*: termine anglosassone ormai entrato nell'uso per descrivere la procedura di sperimentazione di un rimedio sul soggetto sano. I segni e i sintomi provocati in soggetti sani da una certa sostanza vengono registrati nella cosiddetta "patogenesi" o "patogenesia" del rimedio. Secondo il principio di similitudine, quando l'insieme di questi segni e sintomi sono presenti in una malattia naturale, quest'ultima viene curata dalla somministrazione dello stesso rimedio che nel sano li provoca.

del testo di Hahnemann “Organon of Medicine”, è la cosiddetta *isopatia*⁵³. Il termine fu probabilmente coniato altrove dal veterinario W. Lux intorno agli anni 1831-1833 [Lux, 1833]. Questi suggerì che basse dosi di prodotti di contagio (batteri, virus, secrezioni infette e materiali organici), dopo speciali preparazioni comprendenti la sterilizzazione, potevano esercitare un effetto terapeutico sui disturbi derivanti da quello stesso contagio. Il principio di similitudine “*Similia similibus*” diventa così “*Aequalia aequalibus*”, o principio di identità. Molti degli antichi medici in questo campo usavano nei loro rimedi terapeutici sia principi dei *similia* che degli *aequalia*.

Negli ultimi due secoli, le fortune dell’omeopatia hanno fluttuato notevolmente: per la maggior parte del diciannovesimo secolo, nonostante l’opposizione spesso veemente della medicina convenzionale, essa andò incontro ad un grande sviluppo di popolarità e di pubblicazioni, poi seguito da un declino progressivo nel corso del ventesimo secolo, fino a ridursi ad un’ombra negli anni sessanta e settanta. Eppure, negli ultimi dieci-quindici anni, si è assistito ad un inatteso nuovo sviluppo del settore, documentato anche dalle statistiche delle vendite dei prodotti omeopatici, dall’apertura di molte “scuole” di omeopatia, dalla comparsa di nuovi giornali specializzati e di pubblicazioni sull’omeopatia su giornali non omeopatici, dall’aumento dei congressi dedicati all’argomento.

Ricerche cliniche

Nel campo omeopatico si nota un notevole aumento dell’attenzione per la ricerca scientifica: sono ormai qualche decina i lavori di ricerca in omeopatia pubblicati su riviste internazionali “*peer-reviewed*” negli ultimi anni, in tutti i principali congressi delle Associazioni omeopatiche vi sono sessioni sulla ricerca, le case farmaceutiche del settore hanno aumentato notevolmente i fondi per la ricerca e hanno cominciato a finanziare specifici progetti anche nelle Università, l’omeopatia è stata recentemente inclusa negli argomenti dei progetti di ricerca finanziati dalla Comunità Europea, che ha anche costituito un gruppo permanente di osservazione sull’argomento delle medicine complementari. Per alcune rassegne sull’argomento, vedi la bibliografia [Bellavite, 1990; Ullman, 1991; Kleijnen et al, 1991; Poitevin, 1993; Linde *et al.*, 1994; Reilly *et al.*, 1994; Bellavite e Signorini, 1995; Ullman, 1996; Jonas and Jacobs, 1996; Linde *et al.*, 1997; Bellavite, 1997c; Bellavite, 1998a].

Per quanto riguarda la ricerca clinica esplicitamente rivolta ai trattamenti omeopatici, si può notare che, fermo restando l’esistenza dei limiti storici sopra descritti, questo campo è lentamente evoluto e ora le cose stanno cambiando, grazie all’applicazione sempre più estesa

⁵³ *Isopatia*: si intende l’uso, quale rimedio, di preparazioni diluite e dinamizzate di agenti eziologici delle stesse malattie, secondo il principio non della similitudine dei sintomi, ma dell’uguaglianza dell’agente eziologico. Ad esempio, l’uso di pollini nell’asma allergico, l’uso degli stessi veleni per curare gli avvelenamenti, l’uso di preparazioni “omeopatizzate” di farmaci allopatici per combattere gli eventuali effetti tossici dei farmaci stessi. Per *isopatico* si intende l’uso terapeutico di materiale patologico, di secrezioni ed escrezioni provenienti dal malato stesso. Ad esempio, la materia del foruncolo diventa (ovviamente dopo opportuna preparazione) l’isopatico, per il paziente che l’ha fornita, della sua foruncolosi cronica. Una particolare forma di isopatia è l’*autoemoterapia*, in cui viene usato lo stesso sangue del paziente, somministrato di solito per via intramuscolare, dopo opportuno trattamento (ad esempio, diluizione-dinamizzazione, ozonizzazione, aggiunta di farmaco omeopatico).

dei metodi della medicina moderna (*trials* clinici, statistica, programmi computerizzati per la repertorizzazione⁵⁴, studi di laboratorio) anche all'omeopatia. Trials clinici allestiti per verificare l'efficacia di trattamenti omeopatici hanno fornito spesso (ma non sempre) risultati positivi. Gli autori di una meta-analisi di oltre cento trials clinici in omeopatia [Kleijnen *et al.*, 1991] scrivono sul *British Medical Journal*: “L'evidenza presentata in questa rassegna della letteratura potrebbe essere sufficiente per considerare l'omeopatia come un trattamento da prendere realmente in considerazione per determinati casi”, sebbene essi raccomandino ulteriori studi - e di migliore qualità - prima che possano essere tirate conclusioni definitive.

In un lavoro pubblicato su *Lancet* è stato dimostrato che l'immunoterapia omeopatica è significativamente più efficace del placebo ($p=0.003$) nei confronti dei sintomi dell'asma bronchiale [Reilly *et al.*, 1994]. Un altro studio randomizzato in doppio-cieco confrontava il trattamento omeopatico della diarrea acuta infantile con il placebo [Jacobs *et al.*, 1994]. Un rimedio omeopatico individualizzato (o placebo nel gruppo di controllo) fu prescritto per ciascun bambino in aggiunta al trattamento reidratante tradizionale. I risultati indicano che il gruppo trattato ebbe in modo significativo ($p<0.05$) durata dei sintomi più breve ed intensità minore rispetto al gruppo di controllo. Questi risultati ed altri simili hanno suscitato notevole discussione sugli aspetti metodologici e sull'interpretazione dei risultati. Come punto di partenza, i sopra citati trials ed altri studi clinici in omeopatia [Kleijnen *et al.*, 1991] sono promettenti, ma i loro risultati clinici, sebbene indicativi, sono quantitativamente piuttosto scarsi e necessitano di essere riprodotti da gruppi di ricercatori indipendenti prima che i loro risultati possano essere unanimemente accettati.

Il 6 maggio 1997 è stato pubblicato un primo rapporto di una commissione istituita dalla Comunità Europea (*Homoeopathic Medicine Research Group, Advisory group 1*), intitolato “Overview of data from homoeopathic medicine trials”. I membri di tale gruppo (professori Universitari, assieme a massimi esperti della ricerca in omeopatia e farmacologia sperimentale) riferiscono di aver reperito 377 lavori clinici in omeopatia, di cui, dopo aver escluso quelli senza controlli e quelli su animali, hanno valutato i risultati in 184. Tra i 184 lavori recensiti, pochi (20) avevano un buon livello di qualità clinica essendo stati condotti in doppio cieco, randomizzati e con adeguati controllo con placebo. Sui trials migliori è stata eseguita una minuziosa ricerca di significatività delle differenze riportate, utilizzando particolari procedure statistiche che consentono di calcolare la significatività complessiva. Lo studio si riferisce quindi ai risultati cumulativi di ricerche fatte su circa 2000 pazienti. Pur ritenendo il campione ancora piccolo per una sicura conclusione sull'efficacia dell'omeopatia, il risultato di quest'accurata analisi statistica è comunque chiaro: “Il risultato fornisce un valore di $p<0.001$. Questo significa che, in almeno un lavoro, l'ipotesi nulla che l'omeopatia non abbia alcun effetto può essere rigettata con certezza, cioè che in almeno uno dei lavori considerati, i pazienti trattati col rimedio omeopatico hanno avuto qualche beneficio rispetto ai pazienti di controllo (quelli ricevuti il placebo)”.

⁵⁴ *Repertorio*: Un indice dei rimedi omeopatici che causano determinati sintomi, molto usato per individuare il rimedio adatto per il singolo paziente. Nella *repertorizzazione*, dopo un'accurata anamnesi ed una comparazione dei vari rimedi associati ai diversi sintomi, si deve giungere alla definizione del quadro di insieme che corrisponde al rimedio più simile. La repertorizzazione viene di solito fatta con l'ausilio di testi scritti (di cui ne esistono alcuni composti dai principali omeopati della tradizione) e, più recentemente, di programmi informatici (come ad esempio il *MacRepertory* e il *Radar*).

A questo proposito è opportuno di riportare recenti valutazioni scientifiche delle terapie omeopatiche. K. Linde, che opera presso l'Università di Monaco, assieme ad un'ampia équipe mista (omeopati e medici convenzionali, più esperti di statistica) ha svolto un tentativo di meta-analisi [Linde, 1997]. Si tratta sicuramente della rassegna più documentata, in cui è stato fatto un notevole lavoro soprattutto per raggiungere delle conclusioni cumulative e quantitative. Il lavoro di questi Autori è partito dal ritrovamento, in letteratura, di 186 trials eseguiti su soggetti umani. Di questi, per vari difetti metodologici della maggior parte, sono stati giudicati validi per una meta-analisi 89 trials, pubblicati dal 1943 al 1995. Essi avevano una media di 60 pazienti per studio, si riferivano a 24 differenti categorie cliniche, 4 tipi diversi di omeopatia (15% classica, 55% omeopatia clinica, 22% complessi e 8% isopatia) e 50 differenti rimedi testati. 37% dei lavori usavano basse potenze, 22% medie potenze e 37% alte potenze. Degli 89 studi analizzati, 26 (29%) furono giudicati di alta qualità metodologica.

L'efficacia del trattamento è valutata nello studio di Linde sostanzialmente sulla base dell'*odds ratio*⁵⁵(OR). Da tali risultati dell'analisi di Linde si conferma l'esistenza di effetti significativi della terapia omeopatica. La conclusione è contraria all'ipotesi di un effetto placebo generalizzato. Anche escludendo dal calcolo tutti i lavori con qualche difetto metodologico, il risultato rimane positivo per l'omeopatia. Lo stesso vale dopo ricalcolo dell'OR sulla base di una stima approssimativa del "*publication bias*"⁵⁶, eseguita con specifici accorgimenti statistici. Molto importante è anche il fatto che tutte le forme di omeopatia sembrano mostrare una efficacia comparabile, con una certa prevalenza dell'isopatia (OR>5), in cui, però, sono riportati solo sette studi.

Un approccio razionale alla similitudine omeopatica

Il principio di similitudine "classico" è fondato sulla "*similitudine dei sintomi*", ma questo principio, nelle sue applicazioni pratiche, è molto controverso e non è ancora accettato dalla medicina convenzionale, perché l'analisi dei sintomi non sembra essere "scientifica" come la rilevazione oggettiva di alcuni parametri fisiologici o biochimici. L'uso dei sintomi alla base della scelta del rimedio sembra in contraddizione colla medicina scientifica moderna che cerca conferme a livello biochimico e molecolare. Tuttavia questa contraddizione è più apparente che sostanziale. Infatti, ciascun sintomo può essere visto come l'espressione di una serie di modificazioni biochimiche e fisiopatologiche che spesso possono essere riconosciute. Per esempio la febbre può essere l'espressione di una reazione del centro della termoregolazione al rilascio di citochine da parte delle cellule infiammatorie attivate; il rossore cutaneo può essere espressione della reazione locale di cellule endoteliali e muscolari

55 Questo parametro è molto importante perché dà una immediata stima quantitativa dell'effetto del trattamento: un risultato di 1.0 significa che non vi è alcuna differenza nel risultato tra soggetti trattati e soggetti non trattati; un valore superiore a 1 indica quante volte migliore è risultata l'omeopatia rispetto al controllo, mentre un valore inferiore a 1 indica l'opposto.

56 *Publication bias*: errore nella valutazione cumulativa di una serie di lavori clinici, dovuto alla possibilità che molti studi, i cui risultati sono negativi, non vengono pubblicati, soprattutto quando l'argomento è controverso come nel caso dell'omeopatia.

lisce a molti fattori dell'infiammazione acuta quali l'istamina prodotta dai basofili e dai mastociti attivati; l'ansia può essere l'espressione dell'effetto a livello centrale di molte molecole endogene come le catecolamine prodotte dal sistema nervoso autonomo simpatico come reazione ad uno stress; il desiderio di mangiare cose salate può essere visto come espressione della reazione dell'ipotalamo allo squilibrio elettrolitico conseguente a ritenzione idrica, e così via.

Se questo è vero, nell'attività clinica sia la descrizione del sintomo che il rilievo dei parametri di laboratorio e strumentali sono utili per il medico. Quello che cambia è il livello di integrazione di tutte le informazioni che queste diverse procedure diagnostiche possono fornire. Perciò, secondo il concetto tradizionale di similitudine, una sostanza che in un organismo sano e sensibile è capace di provocare l'espressione di una serie di modificazioni (sintomi), potrebbe essere in grado di inibire le stesse o "simili" modificazioni che si sviluppano durante una malattia. Questo è possibile per il fatto che quando una sostanza è in grado di indurre in un organismo sano sintomi simili a quelli prodotti dalla malattia, ci si può aspettare che quella sostanza "tocchi" gli stessi o simili sistemi omeodinamici di regolazione insiti nell'organismo ed alterati dalla malattia. Sulla base del principio di inversione degli effetti (secondo lo stato di sensibilità e responsività o secondo le dosi impiegate), ci si aspetta dunque che il sistema omeodinamico alterato dalla malattia risponda alla stessa sostanza con risultato opposto, favorendo così il processo di guarigione.

In sintesi, secondo questa ipotesi l'attenta analisi dei segni e dei sintomi clinici secondo la procedura tradizionale di Hahnemann potrebbe aiutare il medico a raggiungere diversi, ma non contrastanti, livelli di comprensione delle proprietà farmacologiche di composti biologicamente attivi e ad aumentare forse la possibilità di modificazione dei complessi e sottili disordini fisiopatologici che avvengono nella malattia.

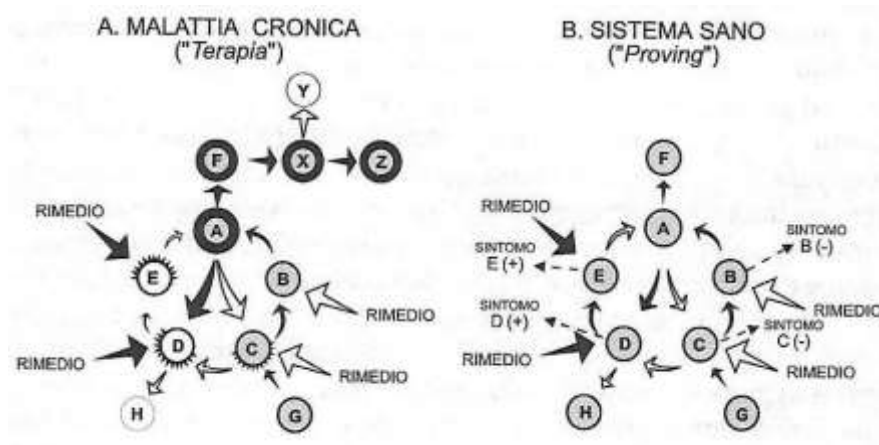
La prima applicazione terapeutica del principio di similitudine è stata perseguita dalla scuola dell'omeopatia classica ed è basata sulla "similitudine dei sintomi". Un punto cruciale dell'applicazione di qualsiasi procedura terapeutica esclusivamente basata sulla descrizione dei sintomi è che in molte affezioni i sintomi sono generici, poco rilevanti ed anche ambigui, e così anche l'effetto del rimedio prescritto in accordo con essi potrebbe essere imprevedibile. D'altra parte, nella procedura dell'omeopatia classica l'attenzione non è diretta verso un singolo sintomo o verso qualche sintomo, ma verso la totalità dei sintomi, cioè verso l'intero insieme di sintomi caratteristici che definisce una persona malata. Perciò è possibile che la mancanza di specificità di un sintomo possa essere compensata, almeno in parte, dalla valutazione accurata di un numero maggiore di sintomi, dalla loro comparazione o concomitanza e dalla definizione di un tipico ritratto di ciascun paziente (la cosiddetta "personalizzazione della cura").

Una ragionevole spiegazione dell'azione di un rimedio, scelto mediante il principio di similitudine, si può trovare ricorrendo ancora allo schema della reazione allo stress nelle reti omeodinamiche (figura 46). Secondo questo schema, in una situazione fisiopatologica cronica, dove coesistono fenomeni di desensibilizzazione dei sistemi regolatori e di sintomi che sono conseguenze di questi problemi, il rimedio adatto sarà quello che stimola i sistemi regolatori bloccati (in questo caso, **D** e/o **E**) ed inibisce quelli che invece sono troppo attivi in relazione alle necessità per la guarigione (in questo caso, **C** e/o **B**) (figura 46a).

La "logica" del principio di similitudine prevede che, in questo tipo di disordine, si dovrebbe somministrare quel rimedio che, quando provato su di un soggetto sano, altera proprio quei sistemi che sono implicati nella malattia. Tale alterazione (di tipo stimolante o inibitorio) provoca quindi gli stessi o simili sintomi della malattia nella sua fase più acuta ed

evidente (prima che insorgano i blocchi), cioè, in questo caso, sintomi di aumento di D e/o E e sintomi di diminuzione di B e/o C (figura 46b). Il “malato” dovrebbe essere *ipersensibile* a quelle sostanze che nel soggetto sano provocano *sintomi simili* a quelli che in lui ha provocato la malattia nelle sue fasi più acute. Di conseguenza, quelle sostanze dovrebbero essere in grado di far riprendere il circuito omeostatico regolatore con grande efficienza *nella direzione della guarigione*.

Figura 46. a) Rappresentazione schematica dell’azione ottimale di un rimedio o di più rimedi sul sistema omeodinamico cronicamente bloccato (“malato”); b) azioni sul sistema sano di un rimedio “simile” al rimedio che ha azione terapeutica sul sistema malato (“proving” del rimedio).



Alcuni corollari

Questo tipo di logica e di modello di affronto della similitudine consente anche di sottolineare alcuni importanti corollari che non sono solo teorici, ma sono anche orientativi nella pratica terapeutica che volesse basarsi su questi principi.

Innanzitutto, dallo schema presentato (figura 46), risulta che la somministrazione del farmaco “simile” potrebbe *provocare dei sintomi* correlati alla riattivazione del sistema regolatore. Per quanto le dosi siano basse, la terapia di riattivazione può comunque provocare effetti che in qualche modo assomigliano alla malattia, o che possono apparire come un riacutizzarsi della sintomatologia. Infatti l’attivazione del sistema di regolazione non comporta solo la produzione di segnali direttamente indirizzati al ripristino dell’omeodinamica, ma anche di segnali che vengono trasmessi a sistemi che producono sintomi. Questo è un fatto ben noto nella pratica omeopatica, tanto che è definito “aggravamento omeopatico”. È il prezzo che si deve pagare alla rimozione dei sistemi di adattamento. È anche possibile che, se la malattia attuale è il risultato di eventi patogenetici successivi, la regressione dell’ultimo evento si accompagni alla ricomparsa di sintomi precedentemente scomparsi. La terapia omeopatica, in questo senso determina un ripercorrere all’indietro la storia di una malattia o persino la storia patologica di un paziente,

con un procedimento che potrebbe trovare un analogo nella terapia psicanalitica [Laplantine, 1988].

Un altro interessante corollario riguarda l'inversione dei sintomi. Dal nostro schema del disordine cronico dell'omeodinamica (figure 42, 43 e 44) si può osservare che gli stessi sistemi che nelle prime fasi della malattia avevano dato sintomi di iper-attività nelle fasi croniche, paradossalmente, possono comportarsi in modo opposto e dare sintomi di inattività o di deficit. È interessante il fatto che questa osservazione è riportata spesso dalle Materie Mediche della tradizione omeopatica [Charette, 1982]: un certo rimedio provoca (nel sano) e cura (nel malato) sintomi che paiono opposti, o paradossali: desiderio/avversione per un cibo, spasmi/paralisi, diarrea/costipazione, euforia/depressione, catarro/secchezza delle mucose, peggioramento/miglioramento al mare, poliuria/oliguria, ecc. Ad esempio, *Natrum muriaticum* (sale marino) provocherebbe nel "proving" e curerebbe nel malato sia il desiderio di sale che la sua avversione. Evidentemente gli estensori delle Materie Mediche si erano accorti dell'andamento *oscillatorio* anche di molti quadri sintomatologici. L'oscillazione di un sintomo che cresce, ritorna a calare fino ad invertirsi, può apparire paradossale se non si adotta una visione dinamica dell'omeostasi. A seconda delle fasi della malattia, lo stesso sistema (responsabile del *tipo* di sintomo, più che del suo senso positivo o negativo) può trovarsi iper-attivo o ipo-funzionante.

Da quanto di è visto, la cosa più importante, al fine di capire di che sistema si tratta (e quindi quale rimedio somministrare) sarebbe identificare un'oscillazione di un certo sistema disturbato, in altre parole il sistema regolatore attualmente sotto stress. Nell'anamnesi accurata, che viene eseguita al fine di identificare il rimedio più corretto nella malattia cronica secondo il principio di similitudine, si deve porre molta attenzione all'*identità* dei sistemi destabilizzati dalla dinamica patologica, più che all'*intensità* (quantità) o alla *direzione* (positiva o negativa, aumento o diminuzione) del sintomo. Infatti è proprio il fatto che il sistema stia oscillando eccessivamente (quindi che superi le soglie che provocano sintomi) che ci dice che esso si trova in uno stato meta-stabile e quindi facilmente suscettibile di regolazione qualora disponessimo del segnale regolatore specifico. Al limite, si potrebbe dire che quanto più meta-stabile è un certo sistema, tanto più vicino si trova al suo punto di biforcazione e quindi tanto più facilmente è influenzabile da informazioni minime.

Poiché la logica della complessità e delle reti indica che tutti i disturbi sono tra loro collegati, si deve cercare di costruire una "gerarchia" dei sintomi, in ordine alla loro importanza nella regolazione. Questo è il passaggio più difficile e più critico per la buona riuscita del tentativo di intervenire in modo biodinamicamente corretto. La gerarchia di importanza dei sistemi/sintomi deve tenere conto che non è la quantità o l'intensità del sintomo che conta. I parametri più importanti sono piuttosto il *tempo* di comparsa dei sintomi, il *livello* della loro produzione, le loro *relazioni dinamiche*.

- a) Per quanto riguarda il *tempo*, da quanto detto risulta evidente che nella ricostruzione del quadro hanno maggiore importanza i sintomi più antichi, quelli "storici" che caratterizzano il paziente alla base, piuttosto che gli ultimi sintomi comparsi. Se la malattia è cronica, curare gli ultimi sintomi vuol dire molto probabilmente (anche se non necessariamente) fare un intervento soppressore che, una volta esaurito, è seguito dal riemergere del sintomo o di altri correlati.
- b) Per quanto riguarda il *livello* a cui si collocano le manifestazioni della malattia, è opinione comune tra gli omeopati "classici" che il livello mentale sia il più importante, seguito da quello emozionale, da quello delle sensazioni generali ed infine da quello fisico. Questa

gerarchia rispetta in qualche modo la complessità crescente degli “strati” che compongono l’essere umano e che hanno portato alla sua evoluzione innalzandosi dal livello puramente biochimico per sviluppare il livello emozionale e poi dal livello emozionale/animale a quello di essere razionale. Su questo punto vi sono notevoli discussioni di non facile soluzione, ma era importante farvi cenno in questo contesto.

- c) Per quanto riguarda le *relazioni dinamiche* tra i sistemi/sintomi, con ciò si intende il chiarimento della relazione di causa-effetto per cui si può dire che un sistema/sintomo ha influenzato o modificato un altro sistema/sintomo. Ad esempio, si può facilmente capire che un mal di stomaco in un soggetto che vive un senso di sottomissione rispetto al capoufficio indica una relazione dinamica fra i due sintomi, nel senso che è il sintomo psichico che causa quello di stomaco e non viceversa il mal di stomaco che causa la sottomissione frustrante al capoufficio. Di fronte ad una relazione dinamica chiara, è fondamentale indirizzare l’attenzione e la terapia verso le cause piuttosto che verso gli effetti.

L’attenzione alle relazioni dinamiche sarebbe un valido criterio per stabilire la priorità tra vari sistemi/sintomi nella scelta del rimedio, ma non sempre è di facile applicazione per l’intricata sovrapposizione di molte situazioni di feed-back e di reti. In ogni caso, esso va sempre cercato, ricorrendo a tutti i mezzi possibili di conoscenza, compreso le scoperte dell’immunologia, della neurobiologia, della genetica. Le conoscenze biologiche possono aiutare notevolmente a costruire dei modelli fisiopatologici adeguati, di volta in volta, a stabilire la dinamica di un processo di disordine che si instaura nell’individuo.

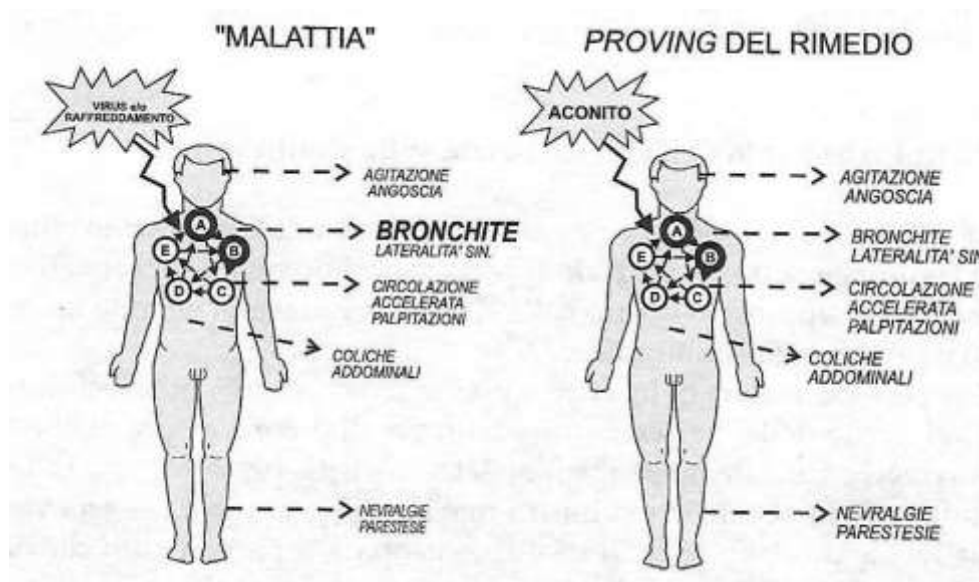
In sintesi, si potrebbe sostenere che il principio di similitudine, applicato nel campo della complessità così come considerata in questa sezione e soprattutto in riferimento a quanto detto in precedenza a proposito delle reti e degli attrattori, equivale ad un tentativo di *aumentare la connettività* dei sistemi regolativi omeodinamici, introducendo nei sistemi stessi delle *informazioni mirate* che siano di un *grado adeguato di complessità e di finezza*, proprio perché individuate in base a una grande serie di informazioni reperite dalla sintomatologia. Aumentare il *flusso di informazioni* che passa nei sistemi dinamici complessi può significare, secondo la logica fin qui seguita, orientarli a riprendere i rapporti tra loro interrotti o dis-regolati e, quindi, orientarli in modo specifico verso la funzionalità originaria.

Un tipico esempio della logica basata sulla similitudine

La figura 47 è di aiuto per riassumere in modo didatticamente efficace la differenza tra un approccio ai sintomi parziale e localizzato all’organo e un approccio basato sulla fine osservanza dei sintomi secondo il principio di similitudine.

Una persona malata di bronchite presenta notevoli sintomi al livello delle vie aeree (tosse e un po’ di dolore, dispnea). Il medico convenzionale interroga il malato, lo visita, fa fare una radiografia, poi in genere prescrive uno sciroppo per la tosse ed eventualmente un antibiotico. Il medico omeopata, a parte il fatto che deve effettuare le stesse analisi di quello convenzionale per una precisa diagnosi (se non altro per escludere gravi processi infettivi o tumorali), sul piano terapeutico ragiona in altro modo: a lui interessa meno il sintomo “tosse”, che è ovvio tutte le volte che l’apparato respiratorio è coinvolto. Esistono moltissimi rimedi possibili per pazienti con “tosse” ed anche per “tosse con dolori al torace”, perciò sapere solo questo aiuta poco.

Figura 47. Un soggetto con bronchite come è “visto” dalla medicina convenzionale e dall’omeopatia.



Per identificare il rimedio per *quel* paziente, il medico omeopatico si deve riferire alle sperimentazioni i cui risultati sono riportati nelle materie mediche e quindi andare a trovare altre caratteristiche di quel paziente. Quindi traccia un quadro anamnestico per cui si rileva che il paziente ha spesso agitazione ed angoscia, che la bronchite è più spesso localizzata a sinistra, si viene a sapere che qualche volta avverte parestesie agli arti inferiori, che ha avuto per vari anni delle coliche addominali cui non aveva dato però importanza perché non particolarmente gravi. Dopo aver soppesato questi ed altri sintomi (figura 47), averne rilevato le *modalità* caratteristiche con cui in quel paziente i sintomi si manifestano, il medico ricerca nella Materia Medica⁵⁷ il “simile”, quel rimedio che nel “proving” ha dato sintomi simili, soprattutto a livello mentale (anche non necessariamente la bronchite). Quei sintomi sono di *quel* rimedio, nel nostro esempio si tratta di *Aconitum*, una pianta velenosissima che contiene un principio attivo sul cuore, i vasi ed il sistema nervoso.

Ci si aspetta che il rimedio “simile” non curi direttamente la tosse, ma aiuti l’organismo nel suo insieme ad essere ben equilibrato su tutti i livelli dell’omeodinamica, così che anche l’inflammazione a livello della mucosa bronchiale possa essere “recuperata” in una logica di omeodinamica efficiente. L’organismo in cui l’omeodinamica ha trovato un aiuto efficace e “logico” (secondo la “sua” logica, non quella del medico o dello stesso malato che vorrebbe veder sparire il sintomo quanto prima), trova sicuramente la via per regolare l’inflammazione in modo efficiente. In questo caso, si tratta essenzialmente di produrre difese efficienti nei confronti dei microrganismi, mobilitando fagociti e linfociti e nel contempo di ridurre l’eccessiva secrezione di muco e l’edema della mucosa. Questo era solo un esempio della

⁵⁷ *Materia Medica*: il testo in cui vengono raccolti tutti i sintomi delle sperimentazioni omeopatiche per ciascun rimedio. Materie Mediche, più o meno vaste, sono state scritte da molti autori, soprattutto nel cosro dell’800.

logica “olistica” che sottende al principio di similitudine.

Certamente la possibilità di efficace applicazione del metodo omeopatico trova dei limiti oggettivi nella pratica difficoltà di analizzare tutta la sintomatologia lamentata dal paziente ed ad attribuire il giusto peso ai vari sintomi. Non si tratta in questo caso di un problema teorico, ma applicativo. Infatti, se è vero che la teoria del simile dice che si deve usare lo stesso farmaco che provoca i sintomi della malattia, in realtà le malattie sono processi dinamici e spesso i sintomi cambiano con gran rapidità. Anche gli stessi sistemi regolatori possono trovarsi in fase di buona risposta o in fase di adattamento patologico. Nella medesima malattia, i rimedi potenzialmente attivi in una fase potrebbero essere diversi da quelli attivi in una fase diversa. Inoltre, una volta somministrato il farmaco, se esso è efficace, i sintomi cambiano. A quel punto, il nuovo quadro dovrebbe, teoricamente, richiedere un altro farmaco.

In conclusione, l'attività del medico omeopata diventa molto impegnativa per il continuo cambiare del quadro a causa dell'evoluzione della malattia e dell'effetto dei farmaci. Per questo l'omeopatia, per quanto possa forse sembrare logica e utile sul piano teorico, nella pratica è difficile da applicare, richiede molto studio, grande esperienza e una buona dose di intuizione e presenta tutti i ben noti problemi di standardizzazione e riproducibilità a livello di ricerca clinica.

Il metodo classico per la ricerca del “simillimum”⁵⁸

La ricerca del rimedio adatto per ogni paziente è uno studio difficile ed in divenire, per il gran numero di sostanze potenzialmente utilizzabili e per la quantità di sintomi che ogni paziente esprime, in modo dinamico ed individuale, nel corso della sua malattia. Lo stesso Hahnemann si confrontò con queste difficoltà. All'inizio egli impiegò la similitudine comparando sintomi particolari, locali della “patogenesi”⁵⁹ a problemi particolari, locali, dei suoi pazienti (ad esempio, un rimedio capace di provocare il mal di stomaco per curare la gastrite). Tuttavia, dopo dieci anni di esperienze e di riflessione sui suoi casi clinici (soprattutto su quelli negativi), nelle “Malattie Croniche” definì il suo metodo con un criterio più olistico. Osservò che i sintomi della “patogenesi”, pur manifestandosi a diversi livelli (mentale, emozionale, funzionale, fino alla lesione organica), sono comunque molteplici manifestazioni di un'unità alterata. Tutta la tradizione omeopatica classica osserva che quando questa unità non viene colta e l'azione terapeutica è indirizzata solo ad aspetti parziali più o meno ampi (“soppressione” dei sintomi), in un tempo variabile si generano altri sintomi a livelli più profondi o un peggioramento delle condizioni generali. Viceversa, i casi andati bene, dove i sintomi guariscono e la loro scomparsa non solo non provoca effetti negativi ma si accompagna ad un senso di benessere psicofisico generale (miglioramento

⁵⁸ Questa sezione metodologica è stata scritta da M. Castellini, direttore della Scuola di Medicina Omeopatica di Verona.

⁵⁹ *Patogenesi*: in omeopatia, il termine ha un significato molto diverso da quello convenzionale e indica infatti i segni e i sintomi che la sperimentazione omeopatica di un certo rimedio (“proving”) fa emergere nell'uomo sano. In altre parole, secondo il principio di similitudine la patogenesi caratterizza gli effetti di un certo rimedio (“patogeni” nel sano e “terapeutici” nel malato che presenta quei sintomi).

dell'intero sistema), sono quelli in cui il rimedio prescritto al paziente somiglia alla totalità dello stesso (“*simillimum*”).

Nella sperimentazione, risultato delle modificazioni indotte dall'informazione-rimedio, appaiono sintomi mentali ed emozionali importanti come paure ancestrali, angoscia sine causa, sensi di colpa variamente correlati. La presenza di un ordine profondo di sintomi che motivano il comportamento individuale, ha stimolato una serie di studi che sono arrivati a dimostrare come la molteplicità delle manifestazioni della patogenesi traduce un “contenuto mentale” di sofferenza, *primum movens* del malessere individuale somatico [Masi Elizalde, 1984; Whitmont, 1987; Candegabe, 1989; Castellini, 1997a; Castellini, 1997b; Candegabe e Carrara, 1997]. Avvalendosi della chimica, della fisica, delle scienze naturali in senso lato, della psicosomatica, dell'analisi junghiana, delle intuizioni simboliche e degli usi storici nelle varie tradizioni, si sta progressivamente definendo il “senso centrale” di ciascun rimedio. Purtroppo finora si è giunti al massimo livello di comprensione solo per un numero relativamente piccolo di rimedi.

Il metodo omeopatico classico è quindi la risposta storica, in dinamica evoluzione, alla necessità di confrontare due complessità, rimedio e paziente, in modo preciso e con tempi accettabili. La prescrizione del rimedio è l'ultimo atto di una sequenza che è condizionata anche dalla qualità del rapporto medico-paziente. Solo un rapporto correttamente impostato, caratterizzato da una relazione piena e positiva, permette di individuare i nodi essenziali della sofferenza profonda del paziente, di cui la prescrizione deve tenere conto.

Esiste tutta una serie di soluzioni tecniche che permette di applicare il principio di similitudine, cercando di affrontare la difficoltà principale costituita dal gran numero di rimedi da confrontare col singolo caso. Da circa vent'anni sono in uso sistemi informatici che permettono di cercare nelle “patogenesi” dei rimedi (Materie Mediche) con grande precisione e velocità e che permettono di assegnare a ciascun sintomo gli adatti rimedi, pervenendo infine ad una sintesi che fa emergere il rimedio più probabile (Repertori).⁶⁰ Per dare un'idea della mole di dati a disposizione nelle librerie informatiche, le Materie Mediche del programma “Zizia” della Kent Homeopathic/Idea hanno un volume complessivo di informazioni digitalizzate pari a 520 MB, mentre la libreria “Reference Works” è pari a 580 MB (per riferimento, il testo di questo libro è di circa 1 MB).

Un aspetto importante che va notato è che, di fronte alla complessità dei segni e dei sintomi del paziente e del rimedio, il metodo classico punta molto, come elementi di distinzione utili a restringere il campo della scelta, sulle peculiarità, sulle “stranezze” presenti nel vissuto del paziente e nei sintomi sperimentati. Così, sintomi generici quali ansia, mal di stomaco, insonnia, appartengono all'esperienza comune di molte malattie e di molti rimedi ed aiutano meno nella prescrizione rispetto a sintomi rari, particolari, inaspettati e caratteristici quali ad esempio tosse per la rabbia, mal di testa per esposizione al vento, crisi di ansia sentendo il suono delle campane. Questi ultimi, appartenendo alla storia naturale e patologica di pochi individui e di pochi rimedi, danno indicazioni molto utili al medico omeopata, che comunque lavora sulla totalità del paziente. Per arrivare ad una scelta valida i sintomi utilizzati debbono essere pochi, peculiari, e “modalizzati”, vale a dire ricchi di particolari che li caratterizzino rispetto alla genericità dei sintomi comuni. Ad esempio, un

⁶⁰ Ad esempio, si possono citare il “Mac Repertory” della Kent Homeopathic Associates, Mission Avenue, St. Raphael, California e il RADAR, della Archibel S.A., Rue de Pourrain 73, 5330 Assesse (B).

sintomo ben modalizzato è quello che compare ad una precisa ora del giorno, o a seguito di una determinata azione o movimento, o dopo l'ingestione di un certo cibo, o ha relazione con un certo clima o luogo, e così via. Infine, di estrema importanza è la persistenza dei sintomi rispetto al tempo, in quanto l'omeopata presta molta più attenzione a quelli “storici”, cioè quelli che appartengono “da sempre” all'esperienza del paziente, piuttosto che a quelli “attuali”, legati all'ultima patologia presentata (che spesso è quella che ha portato il paziente dal medico, ma che rappresenta solo una conseguenza di un disordine più lontano e profondo).

Dall'elaborazione dei sintomi che traducono la relazione del paziente con l'ambiente in termini di orari di aggravamento, miglioramento, coincidenze, concomitanze, meteorologia, ecc., emerge un gruppo di rimedi possibili. Ciascuno di questi viene confrontato nella sua totalità con il carattere, la costituzione, il modo relazionale complessivo del paziente, compreso il suo soffrire profondo, e così per esclusione si arriva ad identificare il rimedio più probabile. Questo percorso metodologico può essere un cammino non semplice e nella pratica clinica le difficoltà possono essere tali da non permettere di arrivare all'individuazione immediata di un rimedio “*simillimum*”. Tuttavia, il metodo seguito secondo la strategia corretta scopre progressivamente livelli personali più profondi ai quali applicare la similitudine, fino ad arrivare all'ideale *simillimum*, al centro della sofferenza personale del paziente, con l'effetto di un cambiamento generale della percezione di sé e della reattività. Questo procedimento allarga l'esperienza di sé, favorisce una maggiore consapevolezza del senso della propria esperienza di vita. Si tratta di un cammino di crescita che non riguarda soltanto il paziente ma anche il medico che, grazie al processo di immedesimazione, lo studio e l'applicazione del “senso compiuto” del rimedio, cresce nelle sue conoscenze e nelle sue capacità di capire i malati.

La questione delle diluizioni/dinamizzazioni

Le diluizioni/dinamizzazioni omeopatiche (dette anche “potenze”), coprono un ampio ventaglio di concentrazioni in termini molecolari. Non è assolutamente corretta l'opinione diffusa che i rimedi omeopatici siano sempre e comunque “acqua fresca” in quanto non conterebbero alcuna molecola del prodotto di partenza. Al contrario, è vero che la maggior parte degli omeopatici attualmente sul mercato contengono quantità molecolari dei principi attivi, seppure in basse concentrazioni.

Le tecniche di preparazione dei vari tipi di rimedi oggi sono dettagliatamente codificate nelle varie farmacopee, di cui le più importanti sono quella francese e quella tedesca, anche se c'è la tendenza a trovare un consenso almeno a livello di Comunità Europea. In pratica, i materiali grezzi sono estratti mediante solubilizzazione in alcool contenente varie percentuali di acqua, o, se insolubili, sono inizialmente polverizzati e triturati con lattosio, quindi portati in soluzione idroalcolica. Le soluzioni iniziali, contenenti la massima concentrazione dei principi attivi, sono dette “*Tinture Madri*” (TM). Da queste si procede a successive diluizioni, seguite da forte agitazione (“dinamizzazione”). Le diluizioni più usate sono: quelle decimali (sigla “D”, “DH”, “X”, o “x”), quando 1 parte della soluzione più concentrata è diluita in 9 parti di solvente; oppure centesimali (sigla “C”, oppure “CH”, oppure “c”), quando 1 parte della soluzione più concentrata è diluita con 99 parti di solvente. Esistono anche diluizioni cinquantamillesimali (sigla “LM”), basate su diluizioni seriali

1/50000, e diluizioni “korsakoviane” (sigla “K”), basate su diluizioni fatte svuotando il recipiente con la soluzione più concentrata, lasciandovene qualche goccia e riempiendolo con il solvente (ovviamente quest’ultimo metodo è meno standardizzabile, pur essendo di più facile esecuzione). Infine, sono utilizzate oggi anche procedure meccanizzate in flusso continuo. Esistono anche preparazioni in granuli, o in globuli, costituiti da sferette di saccarosio e lattosio, che vengono impregnate con la diluizione del rimedio, della quale assumono la denominazione.

Le potenze omeopatiche si possono, schematicamente distinguere nelle seguenti fasce di diluizione:

- a) “*Basse potenze*” (basse diluizioni): preparate su scala decimale tra D1 e D8 o su scala centesimale tra C1 e C4. Si calcola che questo livello di bassa diluizione abbia concentrazioni molecolari di agenti potenzialmente attivi somministrati al paziente tra 10^{-5} e 10^{-12} [Linde 1997] (in dipendenza, ovviamente, anche della concentrazione nell’estratto originale).
- b) “*Medie potenze*” (medie diluizioni): tra D9 e D23 o tra C5 e C11. Si tratta di preparazioni altamente diluite che però contengono teoricamente almeno qualche molecola.
- c) “*Alte potenze*” (alte o ultra-alte diluizioni): diluizioni/dinamizzazioni oltre la D24 e C12. Si tratta di preparazioni in cui la diluizione supera certamente il numero di Avogadro e che quindi non contengono alcuna molecola di preparato originale.

Poiché uno dei principali argomenti in discussione nella teoria omeopatica riguarda proprio la possibilità che esistano azioni farmacologiche in assenza di molecole, il tema delle alte diluizioni omeopatiche si collega ai temi di biofisica dell’acqua e di elettromagnetismo, già trattati nella prima parte. Qui di seguito si fa cenno alle sperimentazioni ed alle ipotesi proposte per spiegare il possibile effetto biologico di tali preparazioni.

La questione della presunta trasmissione di informazione biologicamente significativa attraverso l’acqua è di fondamentale importanza per l’interpretazione dei paradossi proposti dall’uso medico di soluzioni di sostanze talmente diluite da non contenere alcuna molecola originale. Vi sono stati, negli ultimi anni, molti tentativi di affrontare lo studio di questo problema su basi scientificamente ineccepibili e soprattutto mediante studi “*in vitro*”, fatti su colture cellulari. Anche se tutto il problema è ancora allo stadio molto preliminare così che non si possono trarre delle conclusioni certe, vale la pena accennare ad alcuni di questi studi. A nessuno può sfuggire il fatto che, se il fenomeno fosse confermato ed accettato, si tratterebbe non solo di un elemento probativo a favore delle teorie hahnemanniane, ma anche e soprattutto di un grande avanzamento teorico e scientifico che non mancherebbe di avere ricadute in vari campi della scienze naturali e della tecnologia farmaceutica.

Esperimenti di laboratorio sulla “memoria dell’acqua”

Uno studio multicentrico guidato dal ricercatore francese J. Benveniste, condotto in collaborazione con altri quattro laboratori, ebbe grande risonanza nel 1988 perché fu presentato come la dimostrazione della “memoria dell’acqua”, ma poi fu seguito da una serie di smentite e di polemiche, non ancora sopite: è uscito recentemente un libro sull’intera questione [Schiff, 1995] e nel gennaio del 1997 l’autorevole quotidiano *Le Monde* ha pubblicato tre ampi servizi sulla questione, mostrando che non è ancora chiusa, perché gli esperimenti continuano in vari laboratori nel mondo. Data l’importanza della questione, vi si dedicherà qui un po’ di spazio, per concludere con qualche speculazione sugli ipotetici meccanismi che giustificerebbero questo fenomeno.

Il gruppo di Benveniste (facendo seguito ad altri lavori pubblicati da lui e da altri su riviste meno prestigiose) ha mostrato che i basofili umani sono sensibili a dosi infinitesimali di sostanze che già si conosce avere un effetto stimolatore a dosi ponderali, quali anticorpi anti IgE, ionofori per il calcio, fosfolipasi A2. La specificità d'azione era comprovata dal mancato effetto di altre sostanze ultra-diluite, quali anticorpi anti IgG (infatti i basofili sono attivati da anti-IgE solamente) e fosfolipasi C (la quale ha diversa specificità biochimica sulle membrane) [Davenas *et al.*, 1988].

Le curve dose-risposta mostravano, al decrescere della dose, prima una scomparsa dell'attività, poi una ricomparsa e poi vari picchi di attività ed inattività alternantisi fino a diluizioni altissime, corrispondenti a concentrazioni di anticorpo praticamente nulle. Venne inoltre riportato che per avere la massima attività nelle diluizioni infinitesimali era necessario che il processo di diluizione fosse accompagnato da forte agitazione e che l'attività stimolante delle soluzioni diluite di anticorpo permaneva anche dopo ultrafiltrazione attraverso membrane con pori inferiori alle dimensioni di 10 kDa, che avrebbero dovuto trattenere l'anticorpo.

Un gruppo olandese ha riferito di non essere riuscito a riprodurre l'effetto di alte diluizioni di IgE [Ovelgonne *et al.*, 1992]. In tale studio non fu possibile dimostrare alcuna azione di alte diluizioni di anticorpi anti-IgE sulle mastcellule e gli autori (uno dei quali aveva appreso la tecnica nel laboratorio di Benveniste) conclusero che si tratta di un modello difficilmente riproducibile. Risultati simili sono stati riferiti anche da un altro gruppo [Hirst *et al.*, 1993]. Altre comunicazioni attestano che Benveniste insiste ancora sulla validità dei suoi dati, contestando la correttezza sperimentale dei lavori che lo avrebbero smentito, e che altri ricercatori sono attualmente impegnati in questo settore e hanno risultati positivi [Benveniste, 1994; Wiegant, 1994]. Il libro di Schiff citato sopra riporta, a testimonianza dell'interesse ancora acceso su questo argomento, una lista di 35 lavori scientifici sulle alte diluizioni, pubblicati tra il 1985 ed il 1994 su riviste ufficialmente citate dal "*Science Citation Index*". Di questi, 13 hanno dato risultati negativi (nessun effetto), 22 hanno dato risultati in favore della reale esistenza del fenomeno della memoria dell'acqua in campo biologico.

Un altro gruppo francese ha investigato l'effetto di sostanze altamente diluite, e soprattutto dell'istamina diluita secondo le metodiche omeopatiche (diluizioni seriali decimali o centesimali, seguite da forte succussione), sulla "degranulazione" dei basofili [Cherruault *et al.*, 1989; Boiron and Belon, 1990]. L'attività inibitoria di diluizioni centesimali progressive era evidente con picchi di attività che si alternavano a diluizioni inefficaci. I massimi erano attorno alle diluizioni 7C, 17C, 28C, 39C e 51C (diluizioni superiori alla 12C non hanno più molecole, secondo il principio di Avogadro).

Il gruppo di Sainte-Laudy e Belon ha riportato altri dati a conferma del fatto che alte diluizioni di istamina (cloruro di istamina puro) inibiscono significativamente la degranulazione dei basofili (sensibilizzati con anticorpi IgE verso il dermatofagoide) indotta *in vitro* da estratti di dermatofagoide. Su una serie di sedici diluizioni centesimali progressive (da 5C a 20C), gli autori hanno osservato attività inibitoria dell'istamina in diluizioni attorno alla 7C ed alla 18C. Gli autori quindi propendono per il coinvolgimento dei recettori H2 nell'azione delle alte diluizioni, anche se ammettono che "è paradossale pensare in termini di biologia molecolare quando teoricamente non vi sono molecole dell'effettore in alcune delle diluizioni attive testate" [Sainte-Laudy *et al.*, 1991]. Lo stesso gruppo ha pubblicato un lavoro eseguito "in cieco" e con rigorosa analisi statistica in cui dimostrano che l'attivazione dei basofili umano da parte di IgE è inibita fortemente e

significativamente ($p < 0.001$) da diluizioni di istamina [Sainte-Laudy and Belon, 1993; Sainte-Laudy and Belon, 1996]. In queste sperimentazioni, sono stati ottenuti due picchi principali di inibizione: il primo con diluizioni tra 10^{-16} e 10^{-22} M, il secondo con diluizioni tra 10^{-28} e 10^{-36} M. Recentemente, gli stessi autori hanno dimostrato che l'inibizione esercitata da altissime diluizioni di istamina (10^{-30} - 10^{-34} M) è abolita dalla cimetidina (antagonista dei recettori H_2 dell'istamina) [Sainte-Laudy and Belon, 1997].

Un gruppo di ricerca dell'Università di Montpellier, guidato da M. Bastide, ha messo in evidenza l'effetto del fattore di crescita dell'epidermide (EGF) sulla proliferazione di cellule in coltura (linee di cheratinociti e fibroblasti umani). L'EGF in bassissime dosi (10^{-19} M) ed in alte diluizioni (10^{-45} M) ha causato significativi effetti su tali cellule, nel senso di una riduzione della crescita dei cheratinociti e di una stimolazione della crescita dei fibroblasti [Fougeray *et al.*, 1993]. Lo stesso gruppo ha mostrato effetti stimolatori dell'ormone bursina, in diluizioni che superano il numero di Avogadro, sullo sviluppo del sistema immunitario dell'embrione di pollo [Youbicier-Simo *et al.*, 1993; Youbicier-Simo *et al.*, 1996].

Altri lavori sono stati pubblicati su riviste non recensite a livello internazionale o su atti di simposi scientifici. È noto che il cadmio, agente contaminante dell'ambiente, ed il cisplatino, farmaco citostatico usato in terapie antitumorali, hanno marcati effetti tossici sui tubuli renali. È stato riportato che il pre-trattamento di cellule renali in coltura (per 5 giorni) con bassissime dosi (10^{-16} M) ed alte diluizioni (10^{-40} M) di tali sostanze ha un effetto protettivo rispetto alla tossicità causata da dosi medio-alte (10^{-4} - 10^{-6} M) di cadmio e cisplatino [Delbancut *et al.*, 1993].

Nel nostro laboratorio è in uso corrente un metodo per la misura della funzionalità (come produzione di anione superossido e dell'aderenza) dei globuli bianchi, in particolare dei neutrofili. Con tale metodica è stato seguito un approccio simile a quello del gruppo di Benveniste, cercando di attivare tali cellule con soluzioni di agonisti o antagonisti diluite col metodo omeopatico. I nostri risultati [Bellavite *et al.*, 1991; Bellavite *et al.*, 1997a] sono stati sostanzialmente negativi, nel senso che le attività cellulari subivano un'influenza dei composti testati in un range di diluizioni tra 4D e 10D, quindi in condizioni in cui le dosi erano simili a quelle comunemente usate nella ricerca convenzionale. Un altro approccio allo studio dei farmaci omeopatici su sistemi cellulari è stato da noi perseguito mediante la diretta valutazione di soluzioni omeopatiche (farmaci in fiale diluiti in soluzione fisiologica), sul metabolismo ossidativo dei neutrofili in coltura, attivati con peptidi formilati [Chirumbolo *et al.*, 1993]. I risultati di tali ricerche, basate sull'analisi di una larga serie di composti in molteplici diluizioni, possono essere così riassunti:

- a) *Manganum phosphoricum* 6D e 8D, *Magnesium phosphoricum* 6D e 8D, *Sulphur* 6D, *Acidum citricum* 3D; *Acidum succinicum* 3D e 4D hanno effetti inibitori altamente riproducibili;
- b) *Acidum fumaricum* ed *Acidum malicum* (entrambi alla diluizione 4D) hanno effetti lievemente potenzianti sul metabolismo ossidativo;
- c) *Phosphorus* e *Magnesium phosphoricum* hanno presentato spesso, nel corso delle varie sperimentazioni, degli effetti inibitori anche a diluizioni molto elevate (superiori alla 15D), ma tali effetti non comparivano sempre nelle stesse diluizioni e non si riproducevano in tutti i campioni di cellule testati, rendendo così difficile una valutazione statistica del fenomeno.

Tali risultati indicano che preparazioni omeopatiche in basse diluizioni (dosi ponderali) possono avere effetti riproducibili in sistemi cellulari, mentre confermano la difficoltà di riprodurre risultati nel campo delle alte diluizioni/dinamizzazioni. Allo stato attuale delle

ricerca, non possiamo pronunciare un giudizio definitivo sulla base della nostra esperienza diretta, anche se sembra comunque improbabile che un simile fenomeno, osservato da molti laboratori, sia solo frutto di artefatti sperimentali.

Ipotesi sull'azione biologica delle alte diluizioni

La principale obiezione all'uso di diluizioni che entrano nel campo "meta-molecolare" [Davenas *et al.*, 1988] è costituita dal fatto che essa apparentemente contraddice il modello biomedico dominante, che è quello biochimico-molecolare. Con una preparazione dove poche o nessuna molecola di farmaco sono presenti, non si riesce a spiegare, sulla base delle conoscenze farmacologiche attuali, come possa esserci un qualsiasi effetto. Per molti, l'assenza di spiegazione preclude qualsiasi credito scientifico che si possa dare ai risultati clinici e sperimentali, per altri costituisce una sfida a cercare comunque delle plausibili spiegazioni [Vithoulkas, 1980; Rubik, 1990; Popp, 1990; Ullman, 1991; Schulte and Endler, 1994; Jonas and Jacobs, 1996; Bellavite and Signorini, 1996b; Bellavite, 1998b].

Da quanto finora esposto, si potrebbe ipotizzare che il farmaco altamente diluito, contenente poca materia del soluto originale (o nessuna, a seconda della diluizione), possieda un alto "contenuto informativo" (per il meccanismo della diluizione frattale) e possieda un preciso "tropismo biologico" (per la procedura di selezione altamente individualizzata). Tale contenuto informativo sarà capace di costituire in condizioni critiche di sensibilità del sistema, un orientamento verso una riorganizzazione terapeutica, qualcosa come un "catalizzatore di ordine", o un "segnapassi".

L'informazione, ricevuta, amplificata ed elaborata da uno o più sistemi di regolazione, potrebbe contrastare l'effetto del disordine indotto dal fattore patologico che ha perturbato la normale omeodinamica dell'organismo. Se ci si riferisce al campo delle alte diluizioni, è chiaro che una simile informazione "attrattiva" deve basarsi sulla permanenza dell'immagine del composto originale, o di una immagine ad esso correlata, nel solvente sottoposto a successive diluizioni e dinamizzazioni. Per "immagine" qui non si intende solo una geometria spaziale, ma potenzialmente anche un ordine spazio-temporale, sotto forma (forma = informazione e memoria) di una certa frequenza di oscillazione dei dipoli molecolari o degli scambi protonici a livello di legami idrogeno.

Si è già ampiamente illustrato il fatto che gli esseri viventi capaci di sentire minime perturbazioni, soprattutto quando a tale sensibilità sono predisposti, eventualmente proprio dal processo patologico. Nuove evidenze da studi sull'elettromagnetismo sostengono la possibilità che i sistemi viventi rispondano a campi magnetici estremamente deboli, soprattutto a certe frequenze specifiche. Nello stesso tempo, studi sulla fisica dell'acqua suggeriscono, o quanto meno non escludono, che l'acqua stessa possa essere deposito e veicolo di oscillazioni elettromagnetiche. La malattia potrebbe quindi essere vista non solo come anomalia funzionale o strutturale-molecolare come nella visione classica, ma anche (e non in contrasto) come un disturbo di tutta una rete di comunicazioni elettromagnetiche basate su interazioni "long-range" tra elementi (molecole, centri nervosi, organi, ecc.) che oscillano a frequenze coerenti e specifiche e quindi capaci di risonanza. Si tratterebbe di un disturbo degli oscillatori interni e delle loro comunicazioni. Non esistono ancora sufficienti conoscenze per dire se tali oscillatori si identificano con alcuni centri nervosi in particolare (è tipico, ma non esclusivo dei centri nervosi la capacità di oscillare a frequenze caratteristiche) o col comportamento collettivo di centri nervosi e/o altri tessuti o cellule.

Un disturbo dell'oscillazione e della comunicazione ad essa collegata potrebbe essere

riportato all'equilibrio mediante “sintonizzazione”, che significa mediante il cambiamento della frequenza imposto dall'interazione con un altro oscillatore. Secondo questa idea, il rimedio, preparato mediante successive diluizioni e “dinamizzazioni” che avrebbero modificato la struttura del solvente (v. sopra) potrebbe agire nel malato come una frequenza-guida esterna.

Il fenomeno della *risonanza* è ben noto in fisica, interessandone molti rami: l'acustica, la meccanica, l'elettromagnetismo, nonché la fisica nucleare. Per tale fenomeno un sistema che è 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 amplificare 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. Naturalmente, i sistemi biologici sono caratterizzati da frequenze oscillatorie molto complesse, in relazione alla complessità dei loro componenti. Perché avvengano fenomeni di risonanza non è necessario che le frequenze siano esattamente sovrapponibili, ma è sufficiente che vi sia corrispondenza di una o più loro armoniche⁶¹.

La risonanza è quindi 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. Tali fenomeni di accoppiamento tra oscillatori, che generano sincronia e cooperatività, occupano una importanza fondamentale in molte funzioni fisiologiche, soprattutto nel sistema nervoso, ma anche nelle cellule regolatrici del ritmo cardiaco, nelle cellule che secernono insulina nel pancreas, negli epitelii ciliati, nelle contrazioni involontarie della muscolatura liscia [Breithaupt, 1989; Engel *et al.*, 1992; Strogatz and Stewart, 1993].

Un farmaco altamente diluito, ma veicolante informazioni sotto forma di particolari strutture chimico-fisiche del solvente, potrebbe quindi essere visto come una piccola quantità di materia contenente elementi oscillanti in fase (coerentemente), capaci di trasmettere con un processo di risonanza tali frequenze oscillatorie ai liquidi biologici (a loro volta fatti per la maggior parte di acqua), ma anche a strutture “metastabili”, complesse, soggette a comportamenti non lineari, capaci a loro volta di oscillare (macromolecole, alfa-eliche, membrane, strutture filamentose, recettori). Vi sarebbe quindi una possibilità di accoppiamento tra frequenze del farmaco ed oscillatori presenti nell'organismo vivente perturbato dalla malattia. In tale fenomeno potrebbe giocare un ruolo molto importante anche l'amplificazione dei segnali prodotta dal meccanismo della risonanza stocastica, la cui possibile implicazione nell'effetto omeopatico è stata suggerita da altri autori [Torres and Ruiz, 1996].

In sintesi, segnali anche estremamente piccoli, ma dotati di informazione altamente specifica e capace di risuonare col sistema ricevente, potrebbero agire da regolatori, se si ammette che il sistema, o i sistemi, dis-regolati siano in uno stato di precario equilibrio, vicino alla “*biforcazione*”, là dove la scelta se spostarsi da una parte o dall'altra è legata a fluttuazioni minime, alla frontiera tra ordine e caos. I nuovi concetti emergenti dagli studi sul

⁶¹*Armoniche*: sono le componenti più semplici in cui funzioni periodiche date dalla loro sovrapposizione possono essere scomposte; le armoniche di un certo sistema periodico hanno tutte frequenza multipla di una fondamentale, detta prima armonica.

caos ci dicono che tale “frontiera” manifesta il fenomeno della “dipendenza sensibile dalle condizioni iniziali”. In altri termini, è possibile che a questo livello minime variazioni delle condizioni del sistema (quali quelle indotte da una risonanza oscillatoria anche molto piccola) abbiano un ruolo determinante sulla successiva evoluzione del sistema stesso [Shinbrot *et al.*, 1993].

È stata anche proposta un’esplicita correlazione con la teoria del caos [Garner and Hock, 1991; Shepperd, 1994]. Secondo quest’ipotesi, le successive diluizioni e dinamizzazioni che vengono eseguite nella preparazione del rimedio omeopatico introdurrebbero un elemento di guadagno di informazione, analogamente a quanto si osserva nei frattali con successive iterazioni. Viene suggerito che le basse diluizioni (poche iterazioni) hanno scarsa definizione dei dettagli, portano informazioni grezze ed imprecise, mentre le alte diluizioni (molte iterazioni) sono caratterizzate da una migliore definizione dei particolari. Se le diluizioni-iterazioni sono poche, l’immagine è “sfuocata”, se esse si ripetono molteplici volte, l’immagine si precisa e, fatto sorprendente, “ricompare”, è riprodotta nei dettagli in sotto-insieme ed in sotto-sotto-insieme. L’immagine di una certa struttura (nel caso omeopatico, la “tintura madre”) ricompare in forma “simile” in diluizioni successive, praticamente all’infinito. Un esempio chiaro di questo fenomeno può ritrovarsi in quanto mostrato in precedenza a riguardo del diagramma di biforcazione (figure 10 e 11).

Un simile fenomeno potrebbe stare alla base del fatto che nell’omeopatia classica le alte diluizioni sono considerate più specifiche, più precise e profonde nell’effetto terapeutico se vi è una perfetta corrispondenza di sintomi tra rimedio e paziente, vale a dire se i “dettagli” dell’analogia sono emersi chiaramente dall’anamnesi omeopatica. In pratica, quanti meno sintomi sono presenti in comune tra il malato ed il rimedio, tanto più basse saranno le diluizioni usate; quanti più sintomi comuni saranno presenti, tanto più alte le diluizioni prescritte.

In conclusione, pur ribadendo la natura altamente speculativa di queste ipotesi, si può suggerire quanto meno che l’effetto biologico di soluzioni altamente diluite di farmaci non è così assurdo come forse il senso comune potrebbe far ritenere e che quindi in questo importante settore si aprono molti spazi per la ricerca alla ricerca biomedica avanzata nel prossimo futuro.

Le varie scuole omeopatiche

Nel corso della sua storia, l’omeopatia ha subito molte varianti, che nell’intento di coloro che le proponevano avevano lo scopo di facilitare il suo uso e/o di aumentarne il potere terapeutico. Tuttavia, la mancanza di un consenso sulle basi scientifiche e metodologiche si è tradotta frequentemente in dispute fra le varie scuole, che ancor oggi facilmente disorientano chi si avvicina a questa disciplina con l’intento di comprenderne le ragioni e di accertarne la reale efficacia. Qui di seguito si presentano in forma sintetica e riassuntiva questi diversi filoni, per cercare di delinearne gli elementi essenziali.

Il metodo tradizionale, rappresentato dalla scuola Hahnemanniana *classica*, detta anche unicista, mira a trovare il farmaco “simile” al quadro sintomatologico del paziente e tendenzialmente usa farmaci in alte o altissime diluizioni (potenze), mentre un altro grosso filone mira a trovare un farmaco che copra le necessità di regolazione di tipo organico, cellulare, biochimico ed immunologico. Quest’ultima tendenza, detta anche “*complessista*” e

cui si rifà anche la *scuola omotossicologica*, usa prevalentemente basse diluizioni e le prescrive per una similitudine più parziale e settoriale rispetto alla globalità dell'organismo.

Inoltre, la similitudine dei sintomi non è l'unico modo di applicare il principio degli effetti inversi. Infatti, le alterazioni omeodinamiche reattive descritte dettagliatamente come sintomi che emergono dal sistema stressato possono essere rilevate mediante prove elettrodinamiche. In pratica, sarebbe possibile anche individuare con metodi elettrodinamici il rimedio che vada a "toccare" quel o quei sistemi che nel paziente sono sotto stress o che sono bloccati per ragioni legate alla dinamica della malattia. Questa potrebbe essere definita tout-court "*omeopatia di risonanza*", approccio che cerca di trovare il farmaco ideale utilizzando il "test dei medicinali", collegato alle metodiche bioelettroniche.

Nonostante queste ed altre differenze, vi è un principio comune, accettato da tutti gli omeopati e si tratta del *principio di similitudine*. L'approccio biodinamico consente di riconciliare tutte le forme di omeopatia sotto una nuova luce, fornita dalla considerazione dei diversi livelli dell'omeodinamica biologica. Si è visto che tale principio consente addirittura di inserire nella stessa logica anche molte terapie scientifiche moderne. Alla luce di queste considerazioni, è possibile tracciare le linee essenziali dei diversi modi di utilizzare il simile:

- a) Esisterebbe un *simile molecolare*, detto dalla farmacologia classica anche "analogo", quel simile che si lega allo stesso recettore. Esso viene impiegato con successo quando si vuole ottenere un effetto molecolare preciso e quando il sistema richiede essenzialmente solo *quella* informazione. Esempi: terapia di induzione specifica della tolleranza, terapia con citochine, molti psicofarmaci. Qui la letteratura scientifica è molto ampia.
- b) Esisterebbe un *simile elettromagnetico*, usato dall'omeopatia di risonanza. Si tratta essenzialmente di quella sostanza (o quella frequenza elettromagnetica se si usano alte diluizioni) che interagisce col sistema omeodinamico elettromagnetico dell'individuo malato in modo positivo, così come si sostiene possa essere rilevato da apparecchiature come l'EAV, il Vega-test, il DBE 204, il CMMI ed altre, che sono state descritte succintamente in un precedente capitolo. L'esperienza empirica degli operatori che usano queste apparecchiature mostrerebbe che varie sostanze che fanno parte della categoria del simile molecolare rientrano anche in questa categoria del simile elettromagnetico (ad esempio: istamina, interferoni, estratti batterici).
- c) Esisterebbe il *simile sintomatologico*, usato dall'omeopatia hahnemanniana classica. Dopo un'anamnesi accuratissima, si usa il rimedio che nel soggetto sano provoca un quadro sintomatologico simile a quello del malato. Molti omeopati classici tendono a ritenere che solo quest'ultima forma di applicazione del simile sia da definirsi omeopatia. Con questa metodologia, apparentemente il simile viene a perdere di "scientificità", perché il campo dei sintomi è spesso poco oggettivabile mediante misure e definizioni precise. Il metodo e gli strumenti fondamentali su cui si basa (Materie Mediche) non hanno subito grandi avanzamenti negli ultimi 100 anni, se si eccettua l'inserimento dell'informatica nelle repertorizzazioni (che ha velocizzato le procedure). D'altra parte, bisogna ammettere che se ci si riferisce a molti sintomi mentali, individuali e caratteristici di un paziente, non si hanno molti altri metodi di indagine oltre al rapporto medico-paziente e l'anamnesi accurata, strumenti pressoché identici a quelli che avevano i medici dell'800. In conclusione, quanto più si entra nel campo del soggettivo, del sottile e del complesso (qual è l'indagine nel campo mentale), tanto più pare ancora giustificabile il ricorso al metodo unicista (purché non venga fatto in modo esclusivo e fanaticamente escludente le altre metodologie).

Alla luce di quanto si è esposto a riguardo dei modelli del principio di similitudine, si può

concordare sul fatto che, teoricamente, l'unicismo sia il “vertice” dell'applicazione della logica omeopatica e biodinamica, perché tende a inquadrare tutti i fenomeni che il paziente manifesta in un unico quadro. Non è possibile, però, concordare con una visione esclusivista, dove l'omeopatia classica sia l'unico valido approccio. Infatti, il *simile* hahnemanniano, la cui metodologia è basata ancora sui sintomi è, proprio per questo, da vedersi come un approccio parziale, rispetto a tutte le possibili indagini con cui un quadro patologico potrebbe essere definito.

Quanto si è qui discusso sulle varie forme di similitudine suggerisce una definizione allargata di omeopatia, come *quella forma di terapia che usa farmaci in basse dosi (o alte diluizioni) prescritti secondo il principio di similitudine*. Di conseguenza, esiste la possibilità di applicare il ragionamento ed il metodo omeopatico sia a livello molecolare/cellulare che a livello dei sistemi integrati più “alti” sul piano mentale e simbolico. Ad una simile conclusione era giunto anche L.J. Boyd, professore presso una delle ultime università (New York) dove si insegnava omeopatia negli Stati Uniti negli anni tra la prima e la seconda guerra mondiale [Boyd, 1936]. Ciò non significa, comunque, che ogni tipo di omeopatia sia giustificabile, né che i loro effetti siano equivalenti. Il dibattito sulla metodologia ottimale deve restare aperto e, soprattutto, le dispute teoriche dovrebbero trasferirsi sul piano della ricerca sperimentale.

LIMITI, RISCHI E CONTROINDICAZIONI DELLE MEDICINE NON-CONVENZIONALI

Per quanto riguarda i temi trattati in questo libro, si ribadisce quanto già accennato nell'introduzione, vale a dire il fatto che l'illustrazione di alcune metodologie non-convenzionali in questo testo non significa che l'autore sia convinto fautore del loro uso nella pratica clinica. Di fatto, quanto più si approfondisce lo studio di qualsiasi disciplina (convenzionale e non) se ne colgono anche i limiti e forse anche i rischi.

Trattandosi di settori della medicina in cui la ricerca scientifica fatta con criteri moderni è ancora allo stato iniziale per tutta una serie di ragioni storiche ed economiche, una buona parte di ciò che viene riportato nella letteratura in questo campo dev'essere considerato ancora preliminare ed in attesa di consolidamento. La cautela nell'uso in campo terapeutico delle terapie non completamente consolidate e provate è d'obbligo, come, d'altra parte, quanto si è sin qui illustrato dovrebbe bastare a sostenere che anche la conoscenza delle possibili applicazioni della biodinamica è oggi necessaria al medico moderno, al fine di affrontare il problema terapeutico con un bagaglio quanto più ampio ed aggiornato.

In ogni caso, è importante che sia chiaro che la diagnosi e la terapia, di ogni tipo, sono *atti medici*, perché vanno eseguite all'interno di un rapporto col malato che ne porti alla luce tutte le problematiche di salute, di cui non è mai facile individuare la gravità attuale e l'evoluzione. Anche l'approccio alle dinamiche iniziali delle malattie, quali quelle qui individuate come "fasi sub-cliniche", deve essere fatto con grande cura ed attenzione perché è spesso a quel punto che si realizzano quelle "biforcazioni" che decidono della salute del resto della vita. La medicina biodinamica come scienza olistica non può essere posseduta interamente e quindi non può essere applicata adeguatamente da figure professionali non-mediche. Le difficoltà intrinseche della materia, così come sono emerse da questo libro, stanno a testimoniare che queste non sono affermazioni dettate dal corporativismo ma dal realismo.

Il problema delle terapie complementari va impostato in questo quadro. Sarebbe ottimale che ogni medico possedesse almeno i rudimenti di agopuntura, fitoterapia e omeopatia e che poi avesse l'opportunità di ricorrere al consulto con colleghi specialisti nelle varie discipline. Purtroppo, oggi non esistono ancora corsi universitari di introduzione né di specializzazione. In attesa che le Istituzioni competenti si decidano finalmente a regolamentare questa ampia area della medicina (non per sopprimere ciò che c'è di valido ma per eliminare abusi e distorsioni pericolose), dovrebbe comunque essere possibile iniziare esperienze di *medicina integrata*, mettendo in comune competenze diverse tra medici convenzionali e medici cultori di qualche medicina non-convenzionale.

La medicina biodinamica non contrasta con nessun'altra forma di intervento terapeutico, purché esso sia eseguito nel rispetto della dinamica del processo patologico in atto e delle possibilità di guarigione. L'approccio basato sulle fini regolazioni di tipo biodinamico si pone come obiettivo un'azione sui primi livelli "decisionali" dei sistemi riparativi e difensivi. Quando si arriva ad uno stadio in cui sono presenti grossolane conseguenze

biochimiche ed anatomiche del processo patologico, si entra in un campo dove maggiormente pare indicato l'impiego di terapie forti, basate sulla chirurgia, sulla terapia sostitutiva, sull'uso di farmaci in alte dosi, pur non escludendo che un approccio globale possa sempre essere di utilità.

Come tutte le terapie, anche quelle complementari hanno le loro controindicazioni, che gli operatori devono conoscere tanto bene quanto le potenziali indicazioni. Senza poter scendere nei dettagli di ogni singola materia, è opportuno sottolineare un problema comune a tutte le medicine complementari: il rischio che il paziente venga "diagnosticato" e trattato con metodologie che prescindono dalla diagnosi convenzionale e che quindi delle patologie, anche gravi, possano passare inosservate. Un altro rischio è che i pazienti e gli stessi medici non siano in grado di giudicare obiettivamente il risultato delle cure, mancando dei parametri obiettivi di riferimento.

Si deve inoltre prendere in seria considerazione il rischio che le preparazioni medicinali o erboristiche - soggette a minori controlli dei farmaci convenzionali prima di essere immesse sul mercato - possano essere contaminate con principi attivi diversi da quelli dichiarati o essere scadute.

Dall'analisi dei modelli presentati deriva, come logica conseguenza, anche una migliore delimitazione dei possibili campi di applicazione dei trattamenti biodinamici. Se è vero che un approccio olistico e regolativo può avere una sua efficacia di base, il nostro modello esclude che una terapia del tipo di quelle presentate nelle sezioni precedenti possa essere *risolutiva* in casi come i seguenti:

- a) nelle malattie in cui la componente genetica è preponderante, o, meglio, nella componente genetica (intesa come alterazione permanente del codice genetico) che è presente, in modo maggiore o minore, in quasi tutte le malattie;
- b) nelle malattie in cui vi sia un difetto di tipo organico troppo accentuato ed irreversibile, come ad esempio casi di aterosclerosi avanzata, necrosi infartuale, ernia del disco, cirrosi in stadio avanzato, ecc.;
- c) quando il fattore eziologico permane ed è esorbitante rispetto ai sistemi reattivi: in questo caso, anche se il sistema regolatore viene riattivato, permanendo troppo intensa la perturbazione, la malattia non può guarire utilizzando solo un intervento biodinamico;
- d) quando il sistema regolatore stesso è intaccato in modo da non presentare recettori o non produrre segnali: si potrebbe ad esempio ipotizzare che vari sistemi di reazione diminuiscano di efficienza nell'anziano o in soggetti che assumono tossici o droghe.

Da ciò discende, come logica conseguenza, che non è proponibile come prima opzione una terapia fondata essenzialmente sull'analisi dei sintomi, sull'analisi delle fini modificazioni elettromagnetiche e sull'uso di piccole dosi di rimedi, quando esista il fondato sospetto di essere in presenza di uno dei casi sopra menzionati. Per fare solo un esempio, un dolore precordiale insorto improvvisamente, con caratteri che potrebbero far pensare trattarsi di angina o infarto, non consente un approccio esclusivamente omeopatico o agopunturistico, ma richiede, quanto meno, un'indagine elettrocardiografica e un profilo ematochimico per sostanziare la diagnosi. Simili concetti paiono oggi del tutto ovvii e la necessità di integrare vari metodi nella pratica, adattando la terapia alla diagnosi, non può essere messa in discussione.

Per quanto riguarda la terapia dei tumori, trattasi di un caso intermedio. La terapia regolativa trova difficile applicazione in casi in cui grossolane alterazioni anatomiche localizzate, quali sono le crescite neoplastiche, sfuggono al controllo del sistema omeodinamico generale e divengono, esse stesse, il meccanismo patogenetico principale

della malattia. Inoltre, in questo tipo di malattie, vi è spesso una componente patologica di tipo genetico (mutazione o traslocazione o inserzione di oncogeni) che non rientra nel quadro di un disordine della funzione di sistemi omeodinamici, bensì di lesioni praticamente irreversibili sul piano molecolare. Ciononostante, un approccio finalizzato all'attivazione delle difese endogene, non solo è possibile, ma anche auspicabile, perché tali difese - o meglio tali sistemi di auto-regolazione - sono sempre mobilitati, indipendentemente dalla causa del danno iniziale.

Sul piano terapeutico, l'omeopatia ed in particolare la scuola omotossicologica [Reckeweg, 1991; Bianchi, 1990] ha anche introdotto il concetto di "vicariazione regressiva", secondo cui lo stimolare con vari mezzi biologici il processo di eliminazione delle tossine ("fase di escrezione") ed il promuovere la reazione infiammatoria ("fase di reazione") possono costituire un mezzo per prevenire o contrastare il passaggio a fasi degenerative e neoplastiche. Tali concetti, pur nella loro genericità, paiono in coerenza con le moderne terapie con citochine le quali, pur essendo molto più controllabili e scientificamente fondate, si basano sostanzialmente sullo stesso principio biologico: attivare l'infiammazione e l'immunità allo scopo di utilizzare al massimo tali sistemi per attaccare il tumore. Usare citochine purificate o miscele di esse, come si fa oggi in alcuni protocolli anti-tumoral non è sostanzialmente molto diverso dalla somministrazione del vecchio BCG (bacillo di Calm  tte e Guerin, una forma attenuata del bacillo di Koch) o dei nosodi omeopatici (i quali sono essenzialmente degli estratti di tessuti con processi patologici in atto e quindi contenenti miscele di citochine, oltre all'agente eziologico). Le citochine, infatti, sono normalmente prodotte per via endogena ogni volta che la reazione infiammatoria viene attivata. Da un punto di vista teorico, la terapia con citochine  , in un certo senso, assimilabile all'approccio omeopatico. Infatti, tali molecole sono prodotte nel malato di tumore e sono responsabili di buona parte della sintomatologia: pensiamo, ad esempio, agli effetti del TNF, che causa inappetenza, dimagrimento fino alla cachessia, febbre, shock e un'ampia serie di disordini biochimici. In piccole dosi, la stessa molecola serve per attivare le difese anti-tumoral leucocitarie.

Un grado di analogia ancora pi  marcato con l'approccio omeopatico si pu  riscontrare nelle terapie volte alla immunoterapia specifica del cancro. In questo campo vi sono stati molti tentativi in passato, con scarso successo, ma l'interesse per questo filone di ricerca si   rinnovato grazie a nuove idee e nuovi esperimenti [Chen *et al.*, 1992; Boon, 1993; Fathman, 1993; Dranoff *et al.*, 1993; Dalglish, 1994; Tamura *et al.*, 1997].

Anche se non   questa la sede per un'analisi sistematica di un problema cos  vasto e vario,   opportuno accennare almeno al principio fondamentale di tale immunoterapia specifica. Ci  che in comune hanno le varie proposte   l'utilizzo delle stesse cellule cancerose, opportunamente trattate per "smascherare" i loro antigeni, al fine di stimolare in modo specifico le difese verso il tumore. Un modo molto interessante per attuare questo "smascheramento" pare essere quello di inserire all'interno delle cellule tumorali, mediante ingegneria genetica, segnali addizionali per i linfociti che in tal modo potrebbero "capire" che le cellule tumorali sono estranee all'organismo e quindi dare il via al rigetto del tumore. In altre parole, si cerca di "presentare" le cellule tumorali al sistema immunitario, che in precedenza non riconosceva il tumore, in modo da attivarne la reazione. Un altro sistema   quello di utilizzare solo alcune proteine, specifiche del tumore, purificate dal tumore stesso o da tumori simili. Tale approccio si   dimostrato efficace in studi su animali da esperimento [Tamura *et al.*, 1997].

L'approccio sopra menzionato rappresenta un uso molto sofisticato del "simile" per

entrare nella fine rete informativa di quel complesso sistema omeodinamico che è l'immunità. Il principio di similitudine viene trasferito dalla similitudine dei sintomi a quella dei meccanismi cellulari e molecolari. Ciò non soddisfa completamente la logica omeopatica classica che, per le ragioni già esposte, cerca programmaticamente di puntare sull'inezienza e sulla complessità dell'essere umano. Il fatto però che non la soddisfi completamente, non significa che con essa sia in contrasto. Piuttosto, si potrebbe cominciare a pensare - sempre restando sul piano delle indicazioni teoriche - ad un intervento su vari livelli:

- a) lotta contro la massa tumorale secondo l'approccio convenzionale "allopatico" (chirurgico, chimico o radiante);
- b) interventi regolatori sul piano biologico (vitamine, dieta?) ed immunoterapia aspecifica;
- c) immunoterapia specifica mediante l'uso delle stesse cellule tumorali o proteine purificate;
- d) tentativo di riequilibrio dell'omeodinamica globale psico-neuro-endocrina tramite la psicoterapia e/o altre metodiche complementari a seconda delle esperienze dei medici disponibili alla terapia integrata.

In conclusione, pur con tutte le imprecisioni legate alla scarsità di ricerca scientifica condotta in questo campo (situazione che va oggi migliorando), l'approccio omeopatico e omotossicologico pare potersi integrare con i moderni concetti derivati dalla cancerologia sperimentale. Ovviamente, conviene sottolineare ancora che le presenti considerazioni restano sul piano di speculazioni teoriche e non vogliono essere un sostegno all'effettiva utilità, in oncologia, dei rimedi omeopatici ed omotossicologici. Tale possibile utilità resta, a nostro avviso, tutta da dimostrare in pratica, mediante appropriati studi clinici.

PROSPETTIVE

In questo lavoro si è seguito un percorso che va dalla *complessità* alla *medicina integrata*, perché la seconda è in qualche modo una risposta possibile alla prima. Il concetto di *biodinamica* ha una funzione di stimolo al pensiero biomedico, che va oltre alla sua utilizzazione pratica in campo non-convenzionale, rappresentando la più adeguata chiave di lettura della fisiopatologia del vivente.

Il messaggio principale che emerge dalla presente trattazione consiste in una rivisitazione del concetto fondamentale della medicina, quello di malattia o, più precisamente, della differenza tra il normale ed il patologico, alla luce di nuovi approcci matematici e sperimentali. La tradizione medica si è per lo più 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, 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.

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 dell'omeodinamica, 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.

Sia la natura che il singolo organismo consistono di un inimmaginabile numero di circuiti di controllo. La scienza oggi non può procedere senza incorporare la cibernetica come modo di guardare alla realtà ed anche la medicina inizia a utilizzare questi principi nella terapia. Molti processi e fenomeni sono visti ancora con una logica di pensiero lineare e riduzionistico, ma oggi ci si accorge che questo modo di pensare rischia di farci sfuggire il controllo sull'ambiente e sulla salute. La complessità dell'organismo, la natura multi-dimensionale dei processi biologici, l'enorme numero delle cellule e dei centri fra loro collegati spingono inevitabilmente a considerare la dinamica cibernetica di messaggi e di trasformazioni come il terreno su cui intervenire anche terapeutamente.

La crescente evidenza di sistemi di informazione e di controllo a diversi livelli, di tipo chimico, fisico e psico-sociale rende possibile utilizzare tutti questi sistemi per decodificare i disturbi dell'omeodinamica che chiamiamo malattie e per cercare di indirizzare il sistema malato nel modo più logico e fine. La biologia molecolare viene quindi a saldarsi con la biofisica in un quadro unitario in cui si scorgono grandi e nuove prospettive per la medicina

del futuro. Ma il progresso consentito da questa visione unitaria e biodinamica non è solo di tipo tecnologico, perché la consapevolezza della complessità dell'essere vivente e della sua assoluta dipendenza dall'ambiente genera anche una concezione aperta dell'essere umano, non riducibile a quanto definito scientificamente. Ecco perché la medicina biodinamica è anche medicina umanistica e medicina integrata, dove la conoscenza scientifica si va ad aggiungere, in sinergia, alla conoscenza accumulata da tradizioni mediche diverse ed al patrimonio di discipline di area psicologica, psicosomatica ed ecologica.

La medicina biodinamica si arricchisce con le più recenti scoperte scientifiche in vari campi delle scienze, così che, oggi, si delinea un modello vasto ed integrato dell'essere umano e di conseguenza, delle patologie che lo affliggono. Rifacendosi alle varie tappe percorse in questo libro, in tale modello si possono schematicamente individuare diverse e complementari dimensioni:

- a) Dimensione *morfologica-strutturale*: l'uomo è un insieme di membra, di organi, di tessuti, di cellule e di molecole. L'analisi sempre più fine verso il microscopico ha portato ad individuare delle diversificazioni straordinariamente precise e sottili delle strutture dello stesso individuo e tra individui diversi (polimorfismi), nonché ha dimostrato che tali strutture sono in continuo rimaneggiamento e cambiamento. Ogni uomo è un essere unico ed assolutamente irripetibile.
- b) Dimensione della *comunicazione biologica*: tutte le parti che compongono l'organismo si scambiano *messaggi* regolatori. Esistono comunicazioni a lungo raggio attraverso i nervi (potenziali d'azione, sinapsi) ed il sangue (ormoni), esistono comunicazioni a breve raggio (contatti membrana-membrana, rilascio di mediatori chimici locali). Anatomia, fisiologia, biologia molecolare ed ingegneria genetica hanno consentito, negli ultimi decenni, di decifrare il "linguaggio" di queste comunicazioni e, spesso, di imitarlo così da produrre farmaci simili ai mediatori endogeni. Molte patologie sia organiche che psichiche sono viste come difetti della comunicazione biologica, blocchi o anomalie nel flusso di informazioni interno o delle comunicazioni con l'ambiente.
- c) Dimensione della *complessità*: non basta conoscere tutte le singole parti ed i messaggi che si scambiano per capire il sistema nel suo insieme morfo-strutturale, funzionale e, soprattutto nella sua dinamica nel tempo, nella sua evoluzione. Si sta sviluppando la "scienza della complessità" che concepisce grandi sintesi tra diverse discipline mediche, fino a integrare modelli matematici e lo studio dei frattali e del caos. È un percorso difficile, perché va in qualche modo "a ritroso" rispetto alla scienza cartesiana degli ultimi secoli, ma è una tendenza che pare emergere inevitabilmente e quasi spontaneamente in vari campi del pensiero umano agli albori del terzo millennio. Questa tendenza ad accettare la complessità come dimensione dell'uomo, anche nei rapporti sociali e nell'economia, è idealmente foriera anche di prospettive per una più civile convivenza tra i popoli.
- d) Dimensione *biofisica-informatica*: sono due aspetti in parte diversi, ma che a scopo di sintesi si possono considerare assieme. L'essere vivente produce e riceve continuamente messaggi di natura fisica e non solo chimica; le informazioni non sono solo molecole, ma anche suoni, luce, vibrazioni, tensioni, campi elettrici e magnetici, differenze di potenziale, frequenza con cui certi eventi si determinano. La civiltà dell'informatica ci sta abituando a questo tipo di intercambiabilità tra informazioni di varia natura. L'uomo è un essere chimico ma anche un essere elettromagnetico, perché vive in un mondo chimico ed elettromagnetico, in cui materia e energia, particelle e onde, sono aspetti dell'unica realtà.
- e) Dimensione *spirituale-ontologica*: qui la scienza non può dire quasi nulla, ma l'intrinseca

tendenza della ragione a comprendere *tutte* le dimensioni della realtà fa sì che qualsiasi modello di uomo che si limiti a considerarne le dimensioni chimico-fisiche-informatiche appaia subito come riduttivo. La riflessione dell'uomo su se stesso ha quasi sempre generato la convinzione dell'esistenza di una dimensione superiore che in qualche modo spieghi e regoli le altre. Tranne che nelle forme di materialismo estremo (prevalenti nel mondo scientifico più in passato che al presente), una volta che il riduzionismo molecolare si sia ritenuto insufficiente e si sia imboccata la strada verso la complessità e l'informazione, si fa meno difficoltà a credere che possano esistere nell'uomo delle dimensioni ancora più fini di quelle rilevabili con gli attuali mezzi di indagine scientifica. Anche solo considerando le *espressioni* artistiche o mistiche di individui particolarmente dotati, queste non si spiegano e non si spiegheranno mai con una teoria scientifica. Chiaramente, qui c'è lo spazio delle dimensioni più elevate del pensiero, lo spazio per la libertà umana, per teorie filosofiche e fedi religiose. Queste espressioni, di fatto, continuano a rappresentare per l'uomo moderno, altamente tecnologizzato, una forte attrattiva.

Considerate queste cinque dimensioni della realtà umana, si capisce come anche la medicina - come scienza ed arte della guarigione - possa essere esercitata in modi estremamente diversi che vanno dall'infissione di un ago, al trapianto di un organo, al sostegno psicologico, alla terapia fisica. 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. Significa, soprattutto, utilizzare gli strumenti concettuali e tecnici del metodo sperimentale per distinguere la realtà dalla fantasia, il plausibile dal dimostrato, l'effetto organico da quello psicologico, il caso sporadico dall'effetto statisticamente significativo, per stabilire delle probabilità di attendibilità di un certo test, per prevedere le possibilità di successo o i rischi di una certa terapia.

Le medicine "naturali", di cui grandi rappresentanti sono la tradizione orientale (con agopuntura, fitoterapia cinese, medicina indiana e tibetana) e quella occidentale (con omeopatia, fitoterapia, medicina antroposofica e moltissime altre tecniche di intervento "dolce") si prefiggono programmaticamente di intervenire stimolando il potere endogeno di guarigione dell'organismo ed è per questo che possono essere comprese solo all'interno di un paradigma che fa riferimento alla scienza della complessità, alla biofisica ed all'accettazione di una dimensione integrata ed ecologica dell'essere umano.

In questo libro non si è voluto e potuto trattare con uguale esaustività tutti gli aspetti della medicina biodinamica, ma ci si è soffermati più in particolare sull'omeopatia, una tradizione empirica che contiene in sé una ricchezza profonda, quella di aver posto sempre al centro dell'analisi del caso clinico la *totalità* dei sintomi e l'*individualità* del paziente. Da questo punto di partenza, assistiti dal metodo sperimentale e dalle nuove tecniche di ricerca clinica e laboratoristica, i medici e gli scienziati interessati a questi fenomeni possano riportare gli approcci terapeutici complementari nel solco della medicina scientifica convenzionale. Molte delle difficoltà di integrazione tra i diversi metodi, incluse le difficoltà linguistiche ed epistemologiche, potrebbero essere affrontate e superate se si cercasse innanzi tutto di valutare "il positivo" che c'è nelle tradizionali medicine empiriche, pur senza perdere di vista

gli errori e le deviazioni troppo evidentemente divergenti dalla razionalità e, talvolta, persino dalla deontologia medica. Tali errori si condensano proprio là dove si accentua il carattere di “medicina alternativa” di questa o quell’altra metodica.

Alla luce dei cambiamenti che si stanno verificando nel panorama sanitario dei paesi più sviluppati, una tendenza all’integrazione di diversi approcci terapeutici pare inevitabile, anche se il processo sarà molto contrastato e caotico se non sarà guidato in modo equilibrato e competente. Affinché tale integrazione avvenga, bisogna che ci si renda conto innanzi tutto del possibile ruolo dei diversi approcci – convenzionali e non - mentre, d’altra parte, bisogna stabilire alcuni passaggi che garantiscano adeguati controlli di qualità.

In questa prospettiva, la *medicina convenzionale* contribuisce e contribuirà sempre con:

- a) le *conoscenze di base*, universali anche se rinnovabili: fisica, chimica, biologia, ecc.;
- b) il *metodo sperimentale*: ogni teoria e ogni affermazione sulla efficacia di un metodo terapeutico dovrebbero poter essere confermate (o, più propriamente, essere “falsificabili”, per dirla con Popper [Popper, 1980]) mediante appositi esperimenti o valutazioni statistiche;
- c) *tecnologie* indispensabili per arrivare ad una diagnosi classica, da cui non si può mai prescindere: laboratorio, diagnostica per immagini, indagini funzionali bioelettriche, ecc.;
- d) *mezzi terapeutici* dimostratisi efficaci in molte patologie;
- e) il *linguaggio* non equivoco come strumento fondamentale di comunicazione tra gli operatori. Nella prospettiva di un’integrazione, esso potrebbe essere implementato con nozioni derivate dalle medicine non-convenzionali, i cui elementi fondamentali dovrebbero essere inseriti nel curriculum universitario.

D’altra parte, le *medicine complementari* porterebbero il contributo di:

- a) un patrimonio di *conoscenze empiriche*: tradizione agopunturistica, fitoterapica, farmacopee omeopatiche: dove c’è empirismo c’è anche esperienza e conoscenza, le quali non possono essere scartate solo perché attualmente non codificate e spiegate in termini scientifici;
- b) una serie di *procedure anamnestiche e semeiotiche* orientate programmaticamente ad inquadrare la globalità e l’individualità del paziente: si tratta di un patrimonio di metodologie clinico-terapeutiche finissime e per lo più concepite per rispondere alle carenze individuate nell’equilibrio psicofisico dei pazienti;
- c) un serie di *idee nuove per la ricerca*, che possono servire da stimolo e da orientamento a chi si pone il problema di indagare in modo scientifico e razionale il campo della complessità fisiologica, dei sistemi dinamici e delle microdosi di farmaci.

Se questo processo di osmosi si verificherà, si può prevedere che, progressivamente, alcune categorie terapeutiche oggi considerate complementari potrebbero essere un domani considerate convenzionali e contribuire all’unica cura del malato, che chiameremo *medicina integrata*. Nell’immediato, però, sono indispensabili i seguenti passaggi:

- a) *esperienze-pilota* di cooperazione tra medici convenzionali e medici cultori di medicine non-convenzionali ed istituzione di gruppi di esperti che esaminino le possibilità di integrazione, in via sperimentale;
- b) *ricerca scientifica* sull’efficacia ed i possibili meccanismi d’azione delle terapie complementari;
- c) istituzione di *centri di documentazione*, osservatori sugli effetti avversi e banche-dati della letteratura;
- e) affronto del problema della *didattica* e del riconoscimento delle qualifiche.

Un ambiente ideale dove la medicina integrata potrebbe essere posta in atto

concretamente è l'università. Infatti, quest'istituzione (originata dall'antica e gloriosa "*Universitas*" del sapere) è per sua natura il luogo della ricerca aperta al nuovo e delle grandi sintesi culturali. Inoltre, solo in università sarebbe garantito un insegnamento qualificato di discipline complementari e soprattutto indipendente da esigenze commerciali. Tuttavia, oggi sono in funzione regole accademiche che, di fatto, bloccano la creatività e lo sviluppo in campi nuovi: la ricerca è svolta solo nei settori disciplinari in cui esistono delle cattedre e quindi, poiché non esistono cattedre e tanto meno istituti o dipartimenti che si occupano specificamente delle medicine complementari, tutta quest'area emergente della medicina è trascurata, quando non proprio ostacolata.

Un altro problema di non minore impatto riguarda i finanziamenti: i fondi pubblici alla ricerca universitaria sono irrisori ed anche le industrie produttrici di farmaci di tipo non-convenzionale investono poco o niente sulla sperimentazione, perché tali medicinali nella maggior parte dei casi non sono brevettabili. Sarebbe perciò auspicabile un maggiore supporto da parte delle istituzioni sanitarie a questo settore emergente della ricerca biomedica. La costituzione di un raccordo tra operatori convenzionali e non-convenzionali a livello universitario rappresenterebbe non solo un probabile progresso della metodologia clinica e uno stimolo alla ricerca scientifica, ma anche un servizio alle attese di una buona parte dell'opinione pubblica, che è sempre più attenta alle problematiche della salute e della medicina ma è spesso disorientata per la miriade di proposte non verificate scientificamente.

L'attuale sviluppo dell'omeopatia ed in generale di tutte le medicine non-convenzionali è più un fenomeno culturale e socio-sanitario che l'esito di un progresso delle conoscenze scientifiche, pur importanti, ma è ben noto che i due aspetti non sono privi di connessioni e reciproche influenze: è quindi probabile che la diffusione dell'omeopatia abbia delle ricadute sotto forma di una forza propulsiva per il pensiero biomedico, sempre alla ricerca di nuovi modelli interpretativi ed ipotesi sperimentali. La Fisiopatologia e la Patologia Generale, ma in generale tutta la ricerca biomedica avanzata, potranno giocare un importante ruolo in questo lavoro di integrazione delle conoscenze in medicina, per affrontare anche le grandi questioni poste dall'omeopatia e tuttora non risolte: fondare una metodologia "olistica" ed individualizzante, utilizzare il principio di similitudine in modo razionale e controllato, usare dosi basse o addirittura infinitesimali di farmaci. Per chiarire questi punti la ricerca dovrà svilupparsi secondo tre grandi linee:

- a) studi clinici rigorosi per valutare l'efficacia terapeutica delle varie metodiche complementari (doppio cieco randomizzato, placebo, varie diluizioni/dinamizzazioni, adattamento dei protocolli alle specificità dell'omeopatia, ecc.);
- b) studio dei meccanismi della comunicazione biologica (recettori e sistemi di trasduzione, ruolo dell'acqua, elettromagnetismo, neuroimmunologia, individuazione dei principi attivi dei rimedi, ecc.);
- c) considerare il contributo di quella che si è chiamata "scienza della complessità" (caos, frattali, modelli matematici, informatica, psicosomatica, linguistica, ecc.). Quest'ultima è probabilmente la sfida più difficile, perché più nuova, per la nostra mentalità occidentale, dopo almeno quattro secoli di riduzionismo metodologico.

In una prospettiva complessa ed integrata, non dovrebbero esserci difficoltà insormontabili nel conciliare, o meglio, nell'associare opportunamente i metodi semeiotici classici con i metodi bioelettronici e con le nozioni derivate dalla considerazione dinamica dell'organismo così come è fornita dalla medicina cinese. Neppure dovrebbe essere impossibile tracciare i confini e le possibilità di associazione tra rimedi biodinamici e rimedi convenzionali (inclusa la chirurgia), questi ultimi volti alla cura di affezioni gravi o di

situazioni in cui per una serie di motivi è necessario un effetto immediato su un problema più e prima che un effetto regolatore sull'omeodinamica. L'impresa è difficile ma è l'unica strada che la medicina ha per essere adeguata all'oggetto che si prefigge di trattare, l'uomo portatore di quelle sue dinamiche alterazioni che chiamiamo malattie.

BIBLIOGRAFIA

- Adams, D.O. and Hamilton, T.A. (1992) Macrophages as destructive cells in host defense. In: *Inflammation, 2nd edition* (J.I. Gallin *et al.*, eds.). Raven Press, New York: 637-662.
- Ader, R., Cohen, N. and Felten, D. (1995) Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet* 345: 99-103.
- Adey, W.R. (1988) Physiological signalling across cell membranes and cooperative influences of extremely low frequency electromagnetic fields. In: *Biological Coherence and Response to External Stimuli* (H. Frohlich, ed.) Springer-Verlaag, Berlin-Heidelberg: 148-170.
- Adey, W.R. (1993) Whispering between cells: electromagnetic fields and regulatory mechanisms in tissue. *Frontier Perspect.* 3: 21-25.
- Akira, S., Hirano, T., Taga, T. and Kishimoto, T. (1990) Biology of multifunctional cytokines: IL 6 and related molecules. *FASEB J.* 4: 2860-2867.
- Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. and Watson, J.D. (1989) *Molecular Biology of the Cell. 2nd edition.* Garland Publ., New York.
- Albrecht-Buehler, G. (1991) Surface extensions of 3T3 cells towards distant infrared light sources. *J. Cell Biol.* 114: 493-502.
- Alexander, F. (1951) *Medicina Psicosomatica.* Giunti, Firenze.
- Ammala, C., Larsson, O., Berggren, P.O., Bokvist, K., Juntti-Berggren, L., Kindmark, H. and Rorsman, P. (1991) Inositol triphosphate-dependent periodic activation of a Ca^{2+} -activated K^{+} conductance in glucose-stimulated pancreatic B-cells. *Nature* 353: 849-852.
- Anagnostatos, G.S. (1994) Small water clusters (clathrates) in the preparation process of homoeopathy. In: *Ultra High Dilution* (P.C. Endler and J. Schulte eds.). Kluwer Acad. Publ., Dordrecht: 121-128.
- Anderson, M. (1997) Shiatsu-terapia: una nuova frontiera. *Riabilitazione Oggi* 14 (2): 27-41.
- Andrighetto, G. and Zoller, M. (1987) Activation of help and contrasuppression as essential prerequisites for immune response. *J. Mol. Cell. Immunol.* 3: 199-214.
- Andrioli, G., Lussignoli, S., Ortolani, R., Minuz, P., Vella, F. and Bellavite, P. (1996) Dual effects of diclofenac on human platelet adhesion in vitro. *Blood Coag. Fibrinol.* 7: 153-156.
- Andrioli, G., Lussignoli, S., Gaino, S., Benoni, G. and Bellavite, P. (1997) Study on the paradoxical effects of NSAIDs on platelet activation. *Inflammation* 21: 519-530.
- Anggard, E. (1994) Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. *Lancet* 343: 1199-1206.
- Arani, R., Bono, I., Del Giudice, E. and Preparata, G. (1995) QED coherence and the thermodynamics of water. *Int. J. Mod. Phys. B* 9: 1813-1841.
- Arecchi, F.T. e Arecchi, I. (1990). *I Simboli e la Realtà.* Jaca Book, Milano.
- Ashby, B. (1990) Novel mechanism of heterologous desensitization of adenylate cyclase: prostaglandins bind with different affinities to both stimulatory and inhibitory receptors on platelets. *Molec. Pharmacol.* 38: 46-53.
- Atkins, P.W. (1984) *The Second Law.* Scientific American Books, New York.

- Babloyantz, A. and Destexhe, A. (1986) Low dimensional chaos in an instance of epilepsy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83: 3513-3517.
- Babloyantz, A. and Lourenco, C. (1994) Computation with chaos: A paradigm for cortical activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91: 9027-9031.
- Baiguera, R., Rossini, S., Mazzone, A., Jucci, R., Dell'Acqua, R., Sacchi, S., Casali, G. and Ricevuti, G. (1986) Inhibition of neutrophil migration by laser irradiation. *J. Leuk. Biol.* 40: 272-278.
- Barros, J. and Pasteur, S. (1977) *Homeopatia, Medicina del Terreno*. E. Bibl. Universidad. Central de Venezuela, Caracas.
- Barry, R.J. and Furedy, J.J. (1993) Stimulus intensity and novelty interact in elicitation of the phasic electrodermal orienting response. *Int. J. Psychophysiol.* 14: 249-254.
- Bascands, J.L., Cabos-Boutot, C., Manuel, Y. and Girolami, J.P. (1990) Pretreatment with low doses of cadmium (Cd) protects rat mesangial cells against the direct toxic effect of cadmium. *J. OMHI* 3: 9-13.
- Bassett, C.A.L., Pawluk, R.J. and Pilla, A.A. (1974) Augmentation of bone repair by inductively coupled electromagnetic fields. *Science* 184: 575-579.
- Bechtloff, F. (1991) *EAV-Elektroakupunktur nach Voll-Eine Darstellung in Bereichen*. Medizinisch Literar. Verlag, Uelze.
- Bellavite, P. (1988) The superoxide-forming enzymatic system of phagocytes. *Free Radical Biol. Med.* 4: 225-261.
- Bellavite, P. (1990) Ricerca in omeopatia: Dati, problemi e prospettive. *Ann. Ist. Sup. Sanità* 26: 179-187.
- Bellavite, P., Chirumbolo, S., Signorini, A., Bianchi, I. and Dri, P. (1991) Simultaneous measurement of oxidative metabolism and adhesion of human neutrophils and evaluation of multiple doses of agonists and inhibitors. In: *Ultra Low Doses* (C. Doutremepuich, ed.) Taylor and Francis Ltd., London: 93-117.
- Bellavite, P., Chirumbolo, S., Mansoldo, C., Gandini, G. and Dri, P. (1992) A simultaneous assay for oxidative metabolism and adhesion of human neutrophils. Evidence for correlations and dissociations of the two responses. *J. Leukocyte Biol.* 51: 329-335.
- Bellavite, P., Chirumbolo, S., Lippi, G., Andrioli, G., Bonazzi, L. and Ferro, I. (1993a) Dual effects of formylpeptides on the adhesion of endotoxin-primed human neutrophils. *Cell. Biochem. Funct.* 11: 231-239.
- Bellavite, P., Lippi, G., Signorini, A., Andrioli, G. and Chirumbolo, S. (1993b) Nonlinear dose-dependent metabolic and adhesive responses of human neutrophils to chemotactic agents. In: *Omeomed92* (C. Bornoroni, ed.) Editrice Compositori, Bologna: 135-150.
- Bellavite, P., Chirumbolo, S., Lippi, G., Guzzo, P. and Santonastaso, C. (1993c) Homologous priming in chemotactic peptide stimulated neutrophils. *Cell Biochem. Funct.* 11: 93-100.
- Bellavite, P., Carletto, A., Biasi, D., Caramaschi, P., Poli, F., Suttora, F. and Bambara, L.M. (1994a) Studies of skin-window exudate human neutrophils. Complex patterns of adherence to serum-coated surfaces in dependence on FMLP doses. *Inflammation* 18: 575-587.
- Bellavite, P., Schinella, M., Andrioli, G., Lippi, G., Lussignoli, S., Carletto, A. and Lippi, U. (1994b) Risposte funzionali dei neutrofili e loro regolazione in vivo e in vitro. *Medicina di Laboratorio* 2: 192-206.
- Bellavite, P., Andrighetto, G. e Zatti, M. (1995) *Omeostasi, Complessità e Caos, un'Introduzione*. Franco Angeli, Milano.
- Bellavite, P. and Signorini, A. (1995) *Homeopathy: a Frontier in Medical Science. Experimental Studies and Theoretical Foundations*. North Atlantic Books, Berkeley.
- Bellavite, P. (1996) Le scienze biomediche tra biologia molecolare e complessità. *KOS* 125: 36-41.
- Bellavite, P. and Signorini, A. (1996a) Biologische wirkungen elektromagnetischer felder. In: *Homoopathie und Bioresonanztherapie. Physiologische und Physikalische Voraussetzungen Grundlagenforschung* (P.C. Endler and J. Schulte, eds.). Medizinverlag Maudrich, Wien: 41-56.

- Bellavite, P. and Signorini, A. (1996b) Pathologie, komplexe systeme, und resonanz. In: *Homoopathie und Bioresonanztherapie. Physiologische und Physikalische Voraussetzungen Grundlagenforschung* (P.C. Endler und J. Schulte, Hrsg.). Medizinverlag Maudrich, Wien: 65-76.
- Bellavite, P. e Zatti, M. (1996) Il paradigma della complessità nelle scienze e in medicina. *La Nuova Secondaria* (ed. La Scuola, Brescia) 13 (7): 45-53.
- Bellavite, P., Conforti, A., Lussignoli, S., Chirumbolo, S., Andrioli, G. and Signorini, A. (1996) Recent research developments in homeopathy. *Leader for Chemist* 7: 4-15.
- Bellavite, P., Chirumbolo, S., Santonastaso, C., Biasi, D., Lussignoli, S. and Andrioli, G. (1997a) 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., Lussignoli, S., Semizzi, M.L., Ortolani, R. and Signorini, A. (1997b) The similia principle: from cellular models to regulation of homeostasis. *Brit. Hom. J.* 86: 73-85.
- Bellavite, P., Andrioli, G., Lussignoli, S., Signorini, A., Ortolani, R. and Conforti, A. (1997c) A scientific reappraisal of the "Principle of Similarity". *Medical Hypotheses* 49: 203-212.
- Bellavite, P. (1988a) *Lo Stato della Ricerca Scientifica in Omeopatia*. A cura di A.N.I.P.R.O., Milano.
- Bellavite, P. (1998b) The biological basis of healing processes. In: *Textbook of Complementary and Alternative Medicine* (W.B. Jonas and J.S. Levin eds.). William Wilkins, Baltimore (in press).
- Benhamou, C.L., Harba, R., Lespessailles, E., Jacquet, G., Tourliere, D. and Jennane, R. (1994) Changes in fractal dimension of trabecular bone in osteoporosis. A preliminary study. In: *Fractals in Biology and Medicine* (T. F. Nonnemacher et al., eds.). Birkhauser Verlag, Basel: 292-299.
- Bensoussan, A. (1994) Acupuncture meridians-myth or reality. *Complem. Med. Ther.* 2: 80-85.
- Benton, H.P. (1991) Cytokines and their receptors. *Curr. Opinion Cell Biol.* 3: 171-175.
- Benveniste, J. (1994) Further biological effects induced by ultra high dilutions. Inhibition by a magnetic field. In: *Ultra High Dilution* (P. C. Endler and J. Schulte, eds.). Kluwer Acad. Publ., Dordrecht: 35-38.
- Benzi, R., Sutura, A. Vulpiani, A. (1981) The mechanism of stochastic resonance. *J. Phys.* A14: L453-L457.
- Bernard, C. (1973) *Introduzione allo Studio della Medicina Sperimentale*. Feltrinelli, Milano.
- Berridge, M. and Galione, A. (1988) Cytosolic calcium oscillators. *FASEB J.* 2: 3074-3082.
- Berridge, M.J. and Irvine, R.F. (1989) Inositol phosphates and cell signalling. *Nature* 341: 197-205.
- Bianchi, M., Jotti, E., Sacerdote, P. and Panerai, A.E. (1991) Traditional acupuncture increases the content of beta-endorphin in immune cells and influences mitogen induced proliferation. *Am. J. Clin. Med.* 19: 101-104.
- Bianchi, I. (1987) *Argomenti di Omotossicologia. Vol. I*. Guna Editore, Milano.
- Bianchi, I. (1994) *Gli Oligoelementi nella Pratica Terapeutica*. Guna Editore, Milano.
- Biasi, D., Bambara, L.M., Carletto, A., Caraffi, M., Serra, M.C. and Chirumbolo, S., Bellavite, P. (1993) Factor-specific changes of the oxidative metabolism of exudate human neutrophils. *Inflammation* 17: 13-23.
- Bischof, M. (1994) The history of bioelectromagnetism. In: *Bioelectrodynamics and Biocommunication* (M.W. Ho et al., eds.). World Scientific, Singapore: 1-31.
- Bistolfi, F., Olzi, E. and Asdente, M. (1985) *Campi Magnetici e Cancro*. Ed. Minerva Medica, Torino.
- Bistolfi, F. (1989) *Radiazioni Non Ionizzanti, Ordine, Disordine e Biostrutture*. Ed. Minerva Medica, Torino.
- Boiron, J. and Belon, P. (1990) Contributions of fundamental research in homeopathy. *Berlin J. Res. Hom.* 1: 34-45.
- Boobis, A.R., Fawthrop, D.J. and Davies, D.S. (1992) Mechanisms of cell injury. In: *Oxford Textbook of*

- Pathology*, Vol. 1. (J.O.D. McGee *et al.*, eds.). Oxford University Press, Oxford: 181-193.
- Boyd, L.J. (1936) *A Study of the Simile in Medicine*. Boericke and Tafel, Philadelphia.
- Brain, P. and Cousens, R. (1989) An equation to describe dose-responses where there is stimulation of growth at low doses. *Weed Res.* 29: 93-96.
- Braunwald, E. (1991) Cellular and molecular biology of cardiovascular disease. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill, N.York: 835-841.
- Breithaupt, H. (1989) Biological rhythms and communication. In: *Electromagnetic Bio-Information* (F.A. Popp *et al.*, eds.). Urban & Schwarzenberg, München: 18-41.
- Briheim, G., Stendahl, O., Coble, B.I. and Dahlgren, C. (1988) Exudate polymorphonuclear leukocytes isolated from skin chambers are primed for enhanced response to subsequent stimulation with the chemoattractant fMet-Leu-Phe and C3 opsonized yeast particles. *Inflammation* 12: 141-152.
- Brodde, O.E. and Michel, M.C. (1989) Disease states can modify both receptor number and signal transduction pathways. *Trends Pharmacol. Sci.* 10: 383-384.
- Brugemann, H. (ed.) (1993) *Bioresonance and Multiresonance Therapy (BRT)*. Vol. 1. Haug International, Brussels.
- Bullock, T.H. (1977) Electromagnetic sensing in fish. *Neurosci. Res. Program. Bull.* 15: 17-22.
- Byrn, C., Olsson, I., Falkheden, L., Lindth, M., Hosterey, U., Fogelberg, M., Linder, L.E. and Bunketorp, O. (1993) Subcutaneous sterile water injections for chronic neck and shoulder pain following whiplash injuries. *Lancet* 341: 449-452.
- Byus, C.V., Lundak, R.L., Fletcher, R.M. and Sadey, W.R. (1984) Alterations in protein kinase activity following exposure of cultured lymphocytes to modulated microwave fields. *Bioelectromagnetics* 5: 34-51.
- Cadossi, R., Bersani, F., Cossarizza, A., Zucchini, P., Emilia, G., Torelli, G. and Franceschi, C. (1992) Lymphocytes and low-frequency electromagnetic fields. *FASEB J.* 6: 2667-2674.
- Calabrese, E.J., McCarthy, M.E. and Kenyon, E. (1987) The occurrence of chemically induced hormesis. *Health Phys.* 52: 531-541.
- Caldwell, C.B., Rosson, J., Surowiak, J. and Hearn, T. (1994) Use of the fractal dimension to characterize the structure of cancellous bone in radiographs of the proximal femur. In: *Fractals in Biology and Medicine* (T. F. Nonnemacher *et al.*, eds.). Birkhauser Verlag, Basel: 300-306.
- Cambar, J., Desmouliere, A., Cal, J.C. and Guillemain, J. (1983) Mise en évidence de l'effet protecteur de dilutions homéopathiques de Mercurius corrosivus vis-à-vis de la mortalité au chlorure mercurique chez la souris. *Ann. Homéopathiques Fr.* 5: 160-167.
- Candegabe, M.E. e Carrara, H.C. (1997) *Approssimazione al Metodo Pratico e Preciso della Omeopatia Pura*. Centro Internaz. della Grafica, Venezia.
- Candegabe, E. (1989) *Materia Medica Comparata*. Ed. Red, Como.
- 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.
- Carletto, A., Biasi, D., Bambara, L.M., Caramaschi, P., Bonazzi, M.L., Lussignoli, S., Andrioli, G. and Bellavite, P. (1997) Studies of skin-window exudate human neutrophils: Increased resistance to pentoxifylline of the respiratory burst in primed cells. *Inflammation* (in press)
- Carrel, A. (1935) *Man the Unknown*. Harper & Bros, New York (ed. Italiana: *L'Uomo, Questo Sconosciuto*. Città Armoniosa, Reggio Emilia, 1991).
- Carrel, A. (ed.) (1945) *Médecine Officielle et Médecines Hérétiques*. (ed. Italiana: *Medicina Ufficiale e*

- Medicine Eretiche*. Bompiani, Milano 1950). Plon, Paris.
- Casati, G. (ed.) (1991) *Il Caos. Le Leggi del Disordine*. Le Scienze, Milano.
- Casolo, G., Balli, E., Taddei, T., Amuhasi, J. and Gori, C. (1989) Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 64: 1162-1167.
- Caspani, F. (1982) *Micromassaggio Estremo-orientale*. Edizioni Red, Como.
- Caspani, F. (1997a) Il micromassaggio estremo-orientale razionale: rito e mito millenario. *Riabilitazione Oggi* 14 (2): 9-19.
- Caspani, F. (1997b) L'auricoloterapia; un "nuovo" antichissimo metodo terapeutico. *Riabilitazione Oggi* 14 (2): 20-26.
- Cassatella, M. (1996) *Cytokines Produced by Polymorphonuclear Neutrophils: Molecular and Biological Aspects*. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg.
- Castellini, M. (1997) *Appunti di Materia Medica Minerale*. Ed. Scuola Med. Omeopatica, Verona.
- Castellini, M. (1997) *Dai Traumi all'Omeopatia*. Cortina, Verona.
- Catt, K.J. and Balla, T. (1989) Phosphoinositide metabolism and hormone action. *Ann. Rev. Med.* 40: 487-509.
- Cazin, J.C., Cazin, M., Gaborit, J.L., Chaoui, A., Boiron, J., Belon, P., Cherruault, Y. and Papapanayotou, C. (1987) A study of the effect of decimal and centesimal dilutions of Arsenic on the retention and mobilisation of Arsenic in the rat. *Human Toxicology* 6: 315-320.
- Ceccherelli, F., Gagliardi, G., Matterazzo, G., Visentin, R. and Giron, G.P. (1996) The role of manual acupuncture and morphine administration on the modulation of capsaicin-induced edema in rat paw. A blind controlled study. *Acupunct. & Electrother. Res. Int. J.* 21: 7-14.
- Cerutti, P.A. (1991) Oxidant stress and carcinogenesis. *Eur. J. Clin. Invest.* 21: 1-5.
- Chaltin, L. (1994) Clinical homeopathy, bioallergic remedies, and electroacupuncture devices. *Townsend Lett.* Jan.: 38-42.
- Charlton, B. and Lafferty, K.J. (1995) The Th1/Th2 balance in autoimmunity. *Curr. Biol.* 7: 793-798.
- Cheek, T.R. (1991) Calcium regulation and homeostasis. *Curr. Opin. Cell Biol.* 3: 199-205.
- Chen, X.H. and Han, J.S. (1992) All three types of opioid receptors in the spinal cord are important for 2/15 Hz electroacupuncture analgesia. *Eur. J. Pharmacol.* 211: 203-210.
- Chen, J.F. (1996) *Plant Foods and Nutritional Immunology. A Scientific Approach*. Bright Ideas Press, Provo (Utah).
- Cherruault, Y., Guillez, A., Sainte-Laudy, J. and Belon, Ph. (1989) Étude mathématique et statistique des effets de dilutions successives de chlorhydrate d'histamine sur la réactivité des basophiles humains. *Bio-Sciences* 7: 63-72.
- Cheson, B.D., Christensen, R.L., Sperling, R., Kohler, B.E. and Babior, B.M. (1976) The origin of chemiluminescence of phagocytosing leukocytes. *J. Clin. Invest.* 58: 789-796.
- Chiabrera, A., Grattarola, M., Parodi, G. and Marcer, M. (1984) Interazione tra campo elettromagnetico e cellule. *Le Scienze* 192: 78-94.
- Chikanza, I.C., Petrou, P., Kingsley, G., Chrousos, G. and Panayi, G.S. (1992) Defective hypothalamic response to immune and inflammatory stimuli in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.* 35: 1281-1288.
- Chirumbolo, S., Signorini, A., Bianchi, I., Lippi, G. and Bellavite, P. (1993) Effects of homeopathic preparations of organic acids and of minerals on the oxidative metabolism of human neutrophils. *Brit. Hom. J.* 82: 227-244.
- Chirumbolo, S., Conforti, A., Lussignoli, S., Ortolani, R. and Bellavite, P. (1995) Biologia molecolare e funzioni delle citochine. *Med. Biol.* 13 (1): 3-14.

- Chirumbolo, S., Conforti, A., Lussignoli, S., Metelmann, H. and Bellavite, P. (1997) Effects of *Podophyllum peltatum* compounds in various preparations and dilutions on human neutrophil functions in vitro. *Brit. Hom. J.* 86: 16-26.
- Chou, Y., Tao, M. and Qiou, M. (1991) Influence of acupuncture on the induction of interferon by peripheral leukocytes of asymptomatic hepatitis B virus carriers (ASC). *Int. J. Acupunct.* 2: 255-260.
- Clegg, J.S. (1982) Alternative views on the role of water in cell function. In: *Biophysics of Water* (F. Franks and S. Mathias, eds.). Wiley & Sons Ltd., New York: 365-383.
- Cohen, S., Tyrrel, D.A.J. and Smith, A.P. (1991) Psychological stress and the susceptibility to the common cold. *New Engl. J. Med.* 325: 606-612.
- Collins, J.J., Imhoff, T.T. and Grigg, P. (1996) Noise-enhanced tactile sensation. *Nature* 383: 770.
- Conforti, A., Signorini, A. and Bellavite, P. (1993) Effects of high dilutions of histamin and other natural compounds on acute inflammation in rats. In: *Omeomed92* (C. Bornoroni, ed.). Editrice Compositori, Bologna: 163-169.
- Conforti, A., Lussignoli, S., Bertani, S., Ortolani, S., Verlato, G. and Bellavite, P. (1995) Intraperitoneal administration of adjuvant inhibits the development of adjuvant arthritis in rats. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 8: 113-121.
- Conforti, A., Lussignoli, S., Bertani, S., Verlato, G., Ortolani, R., Bellavite, P. and Andrighetto, G. (1997) Specific and long-lasting suppression of rat adjuvant arthritis by low-dose *Mycobacterium butyricum*. *Eur. J. Pharmacol.* 324: 241-247.
- Conti, P., Gigante, G., Cifone, M.G., Alesse, E., Ianni, G.F., Reale M. and Angeletti, P.U. (1983) Reduced mitogenic stimulation of human lymphocytes by extremely low frequency electromagnetic fields. *FEBS Lett.* 162: 156-160.
- Contri, G. (1994) *Il Pensiero di Natura*. Sic-Sipiel, Milano.
- Cordo, P., Inglis, J.T., Verschueren, S., Collins, J.J., Merfeld, D.M., Rosenblum, S., Buckley, S. and Moss, F. (1996) Noise in human muscle spindles. *Nature* 383: 769.
- Cossarizza, A., Monti, D., Bersani, F., Cantini, M., Cadossi, R., Sacchi, A. and Franceschi, C. (1989) Extremely low frequency pulsed electromagnetic fields increase cell proliferation in lymphocytes from young and aged subjects. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 160: 692-698.
- Cramer, F. (1993) *Chaos and Order. The Complex Structure of Living Systems*. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim.
- Crutchfield, J.P., Farmer, J.D., Packard, N.H. and Shaw, R.S. (1986) Chaos. *Scientific American* 255: 38-49.
- D'Andrea, P., Zacchetti, D., Meldolesi, J. and Grohovaz, F. (1993) Mechanism of $[Ca^{2+}]_i$ oscillations in rat chromaffin cells. Complex Ca^{2+} -dependent regulation of a ryanodine-insensitive oscillator. *J. Biol. Chem.* 268: 15213-15220.
- Dalgleish, A.G. (1994) Cancer vaccines. *Eur. J. Cancer* 30A(7): 1029-1035.
- Darras, J.C., de Vernejoul, P. and Albaredo, P. (1992) Nuclear medicine and acupuncture: a study on the migration of radioactive tracers after injection at acupoints. *Am. J. Acupunct.* 20: 245-256.
- Davenas, E., Poitevin, B. and Benveniste, J. (1987) Effect on mouse peritoneal macrophages of orally administered very high dilutions of silica. *Eur. J. Pharmacol.* 135: 313-319.
- 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. (1988) Human basophil degranulation triggered by very dilute antiserum against IgE. *Nature* 333: 816-818.
- Dawson, M.E. (1990) Psychophysiology at the interface of clinical science, cognitive science, and neuroscience. *Psychophysiology* 27: 243-255.
- Del Giudice, E. and Preparata, G. (1995) Coherent dynamics in water as a possible explanation of biological

- membranes formation. *J. Biol. Phys.* 20: 105-116.
- Del Giudice, E., Doglia, S., Milani, M. and Vitiello, G. (1988a) Structures, correlations and electromagnetic interactions in living matter: Theory and applications. In: *Biological Coherence and Response to External Stimuli* (H. Frohlich, ed.) Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg: 49-64.
- Del Giudice, E., Preparata, G. and Vitiello, G. (1988b) Water as a free electric dipole laser. *Phys. Rev. Lett.* 61: 1085-1088.
- Del Giudice, E., Galimberti, A., Gamberale, L. and Preparata, G. (1995) Electrodynamical coherence in water: A possible origin of the tetrahedral coordination. *Mod. Phys. Lett.* B9: 953-961.
- Del Giudice, E. (1990) Collective processes in living matter: A key for homeopathy. In: *Homeopathy in Focus*. VGM (Verlag fur Ganzheitsmedizin) Essen: 14-17.
- Del Giudice, E. (1997) Ancora a proposito di memoria. (Atti convegno "La memoria dell'acqua", a cura di M. Di Stefano). *Medicina Naturale* 5: 48-49.
- Delbancut, A., Dorfman, P. and Cambar, J. (1993) Protective effect of very low concentrations of heavy metals (cadmium and cisplatin) against cytotoxic doses of these metals on renal tubular cell cultures. *Br. Hom. J.* 82: 123-124.
- Demangeat, J.L., Demangeat, C., Gries, P., Poitevin, B. and Constantinesco, A. (1992) "Modifications des temps de relaxation RMN a 4 MHz des protons du solvant dans les très hautes dilutions salines de Silice/Lactose. *J. Med. Nucl. Biophy.* 16 (2): 135-145.
- Denollet, J., Sys, S.U., Stroobant, N., Rombouts, H., Gillebert, T.C. and Brutsaert, D.L. (1996) Personality as independent predictor of long-term mortality in patients with coronary heart disease. *Lancet* 347: 417-421.
- Di Concetto, G., Sotte, L., Pippa, L. and Muccioli, M. (1992) *Trattato di Agopuntura e Medicina Cinese*. UTET, Torino.
- Ditto, W.L. and Pecora, L.M. (1993) Padroneggiare il caos. *Le Scienze* 302: 58-64.
- Dranoff, G., Jaffee, E., Lazenby, A., Golumbek, P., Levitsky, H., Brose, K., Jackson, V., Hamada, H., Pardoll, D. and Mulligan, R.C. (1993) Vaccination with irradiated tumor cells engineered to secrete murine GM-CSF stimulates potent, specific and long lasting anti-tumor immunity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 3539-3543.
- Drost-Hansen, W. (1982) The occurrence and extent of vicinal water. In: *Biophysics of Water* (F. Franks and S. Mathias eds.) Wiley & Sons Ltd., New York: 163-168.
- Dutta, S.K., Das, B., Ghosh, B. and Blackmann, C.F. (1992) Dose-dependence of acetylcholinesterase activity in neuroblastoma cells exposed to modulated radiofrequency electromagnetic radiation. *Bioelectromagnetics* 13: 317-322.
- Edelman, G.M. (1989) La topobiologia. *Le Scienze* 251: 34-43.
- Edelman, G.M. (1993) Morphology and mind: Is it possible to construct a perception machine?. *Frontier Perspect.* 3 (2): 7-12.
- Eikelenboom, P., Zhan, S.S., van Gool, W.A. and Allsop, D. (1994) Inflammatory mechanisms in Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 15: 447-450.
- Eisenberg, D.M., Kessler, R.C., Foster, C., Norlock, F.E., Calkins, D.R. and Delbanco, T.L. (1993) Unconventional medicine in the United States: prevalence, costs, and patterns of use. *New Engl. J. Med.* 328: 246-252.
- Elbert, T., Ray, W.J., Kowalik, Z.J., Skinner, J.E., Graf, K.E. and Birbaumer, N. (1994) Chaos and physiology: deterministic chaos in excitable cell assemblies. *Physiol. Rev.* 74: 1-47.
- Engel, A.K., Konig, P. and Schillen, T.B. (1992) Why does the cortex oscillate? *Curr. Biol.* 2: 332-334.
- Farné, M. (1990) Lo stress, aspetti positivi e negativi. *Le Scienze* 263: 40-47.
- Fathman, G.G. (1993) Stimulating the lymphocytes. >New approaches to tumor immunotherapy are being made based on recent advances in understanding the immune system. Results so far augur well for potential appl.

- Curr. Biol.* 3: 558-559.
- Federspil, G. and Scandellari, C. (1991) L'evoluzione storica della metodologia in medicina. *Feder. Medica* 44: 481-490.
- Fesenko, E.E. and Gluvstein, A.Y. (1995) Changes in the state of water, induced by radiofrequency electromagnetic fields. *FEBS Lett.* 367: 53-55.
- Fesenko, E.E., Geletyuk, V.I., Kazachenko, V.N. and Chemeris, N.K. (1995) Preliminary microwave irradiation of water solutions changes their channel-modifying activity. *FEBS Lett.* 366: 49-52.
- Firth, W.J. (1991) Chaos-predicting the unpredictable. *Br. Med. J.* 303: 1565-1568.
- Fisher, P. and Ward, A. (1994) Complementary medicine in Europe. *Br. Med. J.* 309: 107-111.
- Fishman, R.H.B. (1994) Antioxidants and phytotherapy. *Lancet* 344: 1356.
- Fougeray, S., Moubry, K., Vallot, N. and Bastide, M. (1993) Effect of high dilutions of epidermal growth factor (EGF) on in vitro proliferation of keratinocyte and fibroblast cell lines. *Br. Hom. J.* 82: 124-125.
- Fox, A.D. (1991) Milk intolerance and Vegatest diagnosis. *Biol. Ther.* 9: 127-130.
- Fox, A.D. (1993) General practice management of gastrointestinal problems assisted by Vegatest techniques. *Br. Hom. J.* 82: 87-91.
- Fragnay, P. (1979) *Vous ne Pouvez Plus Ignorer l'Iridologie*. Ed. Camugli, Lyon.
- Franceschi, S., Favero, A., La Vecchia, C., Negri, E., Dal Maso, L., Salvini, S., Decarli, A. and Giacosa, A. (1995) Influence of food groups and food diversity on breast cancer risk in Italy. *Int. J. Cancer* 63: 785-789.
- Franceschi, S., Favero, A., Decarli, A., La Vecchia, C., Russo, A., Conti, E., Ferraroni, M., Salvini, S., Amadori, D., Montella, M. and Giacosa, A. (1996) Intake of macronutrients and risk of breast cancer. *Lancet* 347: 1351-1356.
- Fredrikson, M., Edman, G., Levander, S.E., Schalling, D., Svensson, J. and Tuomisto, M. (1990) Electrodermal responsivity in young hypotensive and hypertensive men. *Psychophysiology* 27: 649-655.
- Fredrikson, M., Annas, P., Georgiades, A., Hursti, T. and Tersman, Z. (1993) Internal consistency and temporal stability of classically conditioned skin conductance responses. *Biol. Psychol.* 35: 153-163.
- Freeman, W.J. (1991) The physiology of perception. *Sci. Am.* 264: 34-41.
- Friedman, A. and Weiner, H.L. (1994) Induction of anergy or active suppression following oral tolerance is determined by antigen dosage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91: 6688-6692.
- Frohlich, H. (ed.) (1988) *Biological Coherence and Response to External Stimuli*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg.
- Fuller Royal, F. (1990) Understanding homeopathy, acupuncture and electrodiagnosis: Clinical applications of quantum mechanics. *Am. J. Acupuncture* 18: 37-53.
- Fuller Royal, F. and Fuller Royal, D. (1991) Scientific support for electrodiagnosis. Relationship to homeopathy and acupuncture. *Br. Hom. J.* 80: 166-178.
- Furst, A. (1987) Hormetic effects in pharmacology: pharmacological inversions as prototypes for hormesis. *Health Phys.* 52: 527-530.
- Gallin, J.I., Goldstein, I.M. and Snyderman, R. (1992) *Inflammation. Basic Principles and Clinical Correlates*. Raven Press, New York.
- Garner, C. and Hock, N. (1991) Chaos theory and homeopathy. *Berlin J. Res. Hom.* 1: 236-242.
- Gentile, N. (1924) *La Medicina Psicologica*. Fratelli Bocca, Torino.
- Gerber, R. (1988) *Vibrational Medicine*. Bear & Company, Santa Fe, New Mexico.
- Giani, U. (1995) Apprendimento e intelligenza artificiale. I. Reti dinamiche, apprendimento stocastico e darwiniano. *La Formazione del Medico* 9: 48-59.

- Glanz, J. (1997a) Sharpening the senses with neural "noise". *Science* 277: 1759.
- Glanz, J. (1997b) Mastering the nonlinear brain. *Science* 277: 1758-1760.
- Glaser, R. and Kiecolt-Glaser, J. (1987) Stress-associated depression of cellular immunity: implications for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Brain Behav. Immun.* 1: 107-112.
- Goetzl, E.J. and Sreedharan, S.P. (1992) Mediators of communication and adaptation in the neuroendocrine and immune system. *FASEB J.* 6: 2646-2652.
- Goldberger, A.L. and West, B.J. (1987) Applications of nonlinear dynamics to clinical cardiology. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 504: 195-213.
- Goldberger, A.L., Rigney, D.R. and West, B.J. (1990) Chaos and fractals in human physiology. *Scientific American* 262: 42-49.
- Goldberger, A.L. (1996) Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet* 347: 1312-1314.
- Goldman, M. (1996) Cancer risk and low-level exposure. *Science* 271: 1821-1822.
- Goleman, D., Gurin, J. and (eds.) (1993) *Mind-body Medicine*. Consumer Reports Book, New York.
- Goodman, R. and Shirley-Henderson, A. (1990) Exposure of cells to extremely low-frequency electromagnetic fields: relationship to malignancy? *Cancer Cells* 2: 355-359.
- Goodman, E.M., Greenbaum, B. and Marron, M.T. (1995) Effects of electromagnetic fields on molecules and cells. *Int. Rev. Cytol.* 158: 279-338.
- Goodman Gilman, A., Rall, T., Nies, A.L. e Taylor, P. (1992) *Le Basi Farmacologiche della Terapia*. Zanichelli. Bologna.
- Greenspan, H.C. and Aruoma, O.I. (1994) Oxidative stress and apoptosis in HIV infection: a role for plant-derived metabolites with synergistic antioxidant activity. *Immunol. Today* 15: 209-213.
- Gregory, J.K., Clary, D.C., Liu, K., Brown, M.G. and Saykally, R.J. (1997) The water dipole moment in water clusters. *Science* 275: 814-817.
- Griffin, J.H. (1995) The thrombin paradox. *Nature* 378: 337-338.
- Gronau, E. (1996) *Hildegard*. Ed. Ancora, Milano.
- Guidotti, G.G. (1990) *Patologia Generale*. C. ed. Ambrosiana, Milano.
- Hagglof, B., Blom, L., Dahlquist, G., Lonnberg, G. and Sahlin, B. (1991) The Swedish childhood diabetes study: indications of severe psychological stress as a risk factor for Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in childhood. *Diabetologica* 34: 579-583.
- Hahnemann, C.F.S. (1796) Essay on a new principle for ascertaining the curative powers of drugs, and some examinations of the previous principles. *Hufeland's Journal* 2: 391-439.
- Hahnemann, C.F.S. (1994) *Organon of Medicine*. Edited from the 5th and 6th edition (1842) by Joseph Reves. Homeopress Ltd, Haifa.
- Hallet, M.B. and Lloyds, D.S.O. (1995) Neutrophil priming: the cellular signals that say "amber", but not "green". *Immunol. Today* 16: 264-268.
- Hall, S.S. (1997) *A Commotion in the Blood. Life, Death, and the Immune System*. Holt, New York.
- Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C. and Cross, C.E. (1992) Free radicals, antioxidants, and human disease: Where are we now? *J. Lab. Clin. Med.* 119: 598-620.
- Hameroff, S.R. (1988) Coherence in the cytoskeleton: Implications for biological information processing. In: *Biological Coherence and Response to External Stimuli* (H. Frohlich, ed.) Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg: 242-265.
- Hameroff, S.R. (1997) Quantum vitalism. *Advances (J. Mind-Body Health)* 13: 13-22.

- Harold, F.M. (1986) *The Vital Force: A Study of Bioenergetics*. Freeman and Company, New York.
- Hasted, J.B. (1988) Metastable states of biopolymers. In: *Biological Coherence and Response to External Stimuli* (H. Frohlich, ed.). Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg: 102-113.
- Hirsch, M.W. and Smale, S. (1974) *Differential Equations, Dynamical Systems and Linear Algebra*. Academic Press, New York.
- Hirst, S.J., Hayes, N.A., Burridge, J., Pearce, F.L. and Foreman, J.C. (1993) Human basophil degranulation is not triggered by very dilute antiserum against human IgE. *Nature* 366: 525-527.
- Hjemdahl, P., Larsson, P.T. and Wallen, N.H. (1991) Effects of stress and Beta-blockade on platelet function. *Circulation* 84 (VI): 44-61.
- 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.
- Hoffman, R.E. and McGlashan, T.H. (1993) Neurodynamics and schizophrenia research. *Schizophrenia Bulletin* 19: 15-19.
- Holffenbuttel, B.H.R. and Van Haeften, T.W. (1993) Non-insulin dependent diabetes mellitus: defects in insulin secretion. *Eur. J. Clin. Invest.* 23: 69-79.
- Invernizzi, G. and Gala, C. (1989) Aspetti psicologici del problema cancro. In: *Progressi nella ricerca sul cancro*. Le Scienze, Milano: 163-166.
- Ionescu-Tirgoviste, C. and Pruna, S. (1990) The acupoint potential, electroreception and bio-electrical homeostasis of the human body. *Am. J. Acupuncture* 18: 15-24.
- Ionescu-Tirgoviste, C. and Pruna, S. (1990) Quantitative noninvasive electrophysiological evaluation of the activity of the cutaneous division of the sympathetic nervous system. *Arch. Int. Physiol. Biochim.* 98: 111-119.
- Jacobs, J., Jimenez, L.M., Gloyd, S.S., Gale, J.L. and Crothers, D. (1994) Treatment of acute childhood diarrhea with homeopathic medicine: a randomized clinical trial in Nicaragua. *Pediatrics* 93: 719-725.
- Jacobson, J.I. (1992) Exploring the potential of magneto-recrystallization of genes and associated structures with respect to nerve regeneration and cancer. *Int. J. Neurosci.* 64: 153-165.
- Jacobson, J.I. (1996) Therapeutic radiology: A potential unfolding through bioelectromagnetic sciences. *Altern. Ther.* 2 (5): 49-55.
- Jausas, G. (1985) *L'Iridologia Rinnovata. Diagnosi e Terapia delle Malattie Attraverso l'Esame degli Occhi*. IPSA Ed., Palermo.
- Jonas, W.B. and Jacobs, J. (1996) *Healing With Homeopathy. The Complete Guide*. Warner Books, New York.
- Jores, A. (1965) *Trattato di Medicina Psicosomatica*. Giunti, Firenze.
- Jurgens, H., Peitgen, H.O. and Saupe, D. (1990) Il linguaggio dei frattali. *Le Scienze* 266: 42-49.
- Kaiser, F. (1988) Theory of non-linear excitations. In *Biological Coherence and Response to External Stimuli* (H. Frohlich, ed.) Springer Verlag, Berlin-Heidelberg.
- Kaplan, D.T. and Cohen, R.J. (1990) Searching for chaos in fibrillation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 591: 367-374.
- Kaplan, D.T. and Cohen, R.J. (1990) Is fibrillation chaos? *Circ. Res.* 67 (4): 886-892.
- Kaplan, D.T., Furman, M.I., Pincus, S.M., Ryan, S.M., Lipsitz, L.A. and Goldberger, A.L. (1991) Aging and the complexity of cardiovascular dynamics. *Biophys. J.* 59: 945-949.

- Kasahara, T, Wu, Y., Sakurai, Y. and Oguchi, K. (1992) Suppressive effect of acupuncture on delayed type hypersensitivity to trinitrochlorobenzene and involvement of opiate receptors. *Int. J. Immunopharmacol.* 14: 661-665.
- Kaufman, S.A. (1991) Anticaos ed evoluzione biologica. *Le Scienze* 278: 82-91.
- Kauffman, S.A. (1993) *Origins of Order: Self-Organization and Selection in Evolution*. Oxford University Press, Oxford.
- Kauffman, S. (1995) *At Home in the Universe. The Search for Laws of Self-Organization and Complexity*. Oxford University Press, Oxford.
- Kell, D.B. (1988) Coherent properties of energy-coupling membrane systems. In: *Biological Coherence and Response to External Stimuli* (E. Frohlich, ed.) Springer Verlag, Berlin-Heidelberg: 233-241.
- Keller, S.E., Weiss, J.M., Schleifer, S.J., Miller, N.E. and Stein, M. (1983) Stress-induced suppression of immunity in adrenalectomized rats. *Science* 221: 1301-1304.
- Kenyon, J.N. (1983) *Modern Techniques of Acupuncture*. 3 Vols. Thorson Publ. Ltd., Wellinborough.
- Khansari, D.N., Murgo, A.J. and Faith, R.E. (1990) Effects of stress on the immune system. *Immunol. Today* 11: 170-175.
- Khorana, H.G. (1993) Two light-transducing membrane proteins: Bacteriorhodopsin and the mammalian rhodopsin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 1166-1171.
- Kirsch, P., Boucsein, W. and Baltissen, R. (1993) Electrodermal activity as an indicator of information processing in a nonaversive differential classical conditioning paradigm. *Integr. Physiol. Behav. Sci.* 28: 154-157.
- Kleiger, R.E., Miller, J.P., Bigger, T., Moss, A.J. and multicenter Post-infarction research group (1987) Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 59: 256-262.
- Kleijnen, J., Knipschild, P. and ter Riet, G. (1991) Clinical trials of homoeopathy. *Brit. Med. J.* 302: 316-323.
- Klvington, K.A. (ed.) (1997) Information, energy, and mind-body medicine. *Advances (J. Mind-Body Health)* 13: 3-42.
- Knipschild, P. (1989) Changing belief in iridology after an empirical study. *Br. Med. J.* 299: 491-492.
- Kodama, M., Kodama, T., Murakami, M. and Kodama, M. (1994) Autoimmune disease and allergy are controlled by vitamin C treatment. *In Vivo* 8(2): 251-258.
- Koh, Y.Y., Lim, H.S. and Min, K.U. (1994) Airways of allergic rhinitis are "primed" to repeated allergen inhalation challenge. *Clin. Exp. Allergy* 24: 347-353.
- Konig, H.L. (1989) Bioinformation. Electrophysical aspects. In: *Electromagnetic bio-information* (Popp et al., eds.) Urban & Schwarzenberg, München: 42-73.
- Kremer, F., Santo, L., Poglitsch, A., Koschnitzke, C., Behrens, H. and Genzel, L. (1988) The influence of low-intensity millimeter waves on biological systems. In: *Biological Coherence and Response to External Stimuli* (H. Frohlich, ed.). Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg: 86-101.
- Kroner-Herwig, B., Fritsche, G. and Brauer, H. (1993) The physiological stress response and the role of cognitive coping in migraine patients and non-headache controls. *J. Psychosom. Res.* 37: 467-480.
- Kroy, W. The use of optical radiation for stimulation therapy. In: *Electromagnetic Bio-Information* (F.A.Popp et al., eds.) Urban & Schwarzenberg, München: 200-212 1989.
- Kurz, H., Wilting, J. and Christ, B. (1994) Multivariate characterization of blood vessel morphogenesis in the avian chorio allantoic membrane: cell proliferation, length density and fractal dimension. In: *Fractals in Biology and Medicine* (T.F. Nonnemacher et al., eds.). Birkhauser Verlag, Basel: 132-140.
- La Vecchia, C., Franceschi, S., Gallus, G., Decarli, A., Colombo, E., Mangioni, C. and Tognoni, G. (1982) Oestrogens and obesity as risk factors for endometrial cancer in Italy. *Int. J. Epidemiol.* 11: 120-125.

- Lam, F.M.K., Tsuei, J.J. and Zhao, Z. (1990) Study on the bioenergetic measurement of acupuncture points for determination of correct dosages of allopathic and homeopathic medicines in the treatment of diabetes mellitus. *Amer. J. Acupun.* 18: 127-133.
- Lancet (Editoriale) (1991) Welcome to ouabain-a new steroid hormone. *Lancet* 338: 543-544.
- Landini, G. and Rippin, J.W. (1994) Fractal dimension as a characterisation parameter of premalignant and malignant epithelial lesions of the floor of the mouth. In: *Fractals in Biology and Medicine* (T.F. Nonnemacher, G.A. Losa, E.R. Weibel editors). Birkhauser Verlag, Basel: 315-322.
- Lang, R.A., Burgess, A.W. (1990) Autocrine growth factors and tumorigenic transformation. *Immunol. Today* 11: 244-249.
- Laplantine, F. (1988) *Antropologia della Malattia*. Sansoni, Firenze.
- Lapp, C., Wurmser, L. and Ney, J. (1955) Mobilization de l'arsenic fixé chez le cobaye sous l'influence des doses infinitesimales d'arseniate. *Thérapie* 10: 625-638.
- Lazarus, R.S. (1963) *Psicologia della Personalità*. Martello Editore, Milano.
- Lechi, C., Andrioli, G., Gaino, S., Tommasoli, R., Zuliani, V., Ortolani, R., Degan, M., Benoni, G., Bellavite, P and Lechi, A. (1996) The antiplatelet effects of a new nitroderivative of acetylsalicylic acid – An in vitro study of inhibition on the early phase of platelet activation and on TXA₂ production. *Thromb. Haemost.* 76: 791-798.
- Lednyiczky, G. and Nieberl, J. (1997) Biological resonance and the state of the organism-Functional electrodynamic testing. In. *Potentiating Health and the Crisis of the Immune System* (Mizrahi et al., ed.). Plenum Press, New York: 223-242.
- Lednyiczky, G., Zhalko-Tytarenko, O. and Topping, S. (1997) A new diagnostic theory and its application. *Townsend Letter* 162: 74-78.
- Lehmann, D., Karussis, D., Misrachi-Koll, R., Shezen, E., Ovadia, H. and Abramsky, O. (1994) Oral administration of the oxidant-scavenger N-acetyl-L-cysteine inhibits acute experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Neuroimmunol.* 50: 35-42.
- Lencioni, R. (1994) *Compendio di Elettroagopuntura Secondo Voll (2 Volumi)*. Guna Editore, Milano.
- Leonhardt, H. (1982) *Fondamenti dell'Elettroagopuntura sec. Voll*. Piccin, Padova.
- Lewith, G.T. and Watkins, A.D. (1996) Unconventional therapies in asthma: an overview. *Allergy* 51: 761-769.
- Linde, K., Jonas, W.B., Melchart, D., Worku, F., Wagner, H. and Eitel, F. (1994) Critical review and meta-analysis of serial agitated dilutions in experimental toxicology. *Hum. Exp. Toxicol.* 13: 481-492.
- Linde, K., Clausius, N., Ramirez, G., Melchart, D., Eitel, F., Hedges, L.V. and Jonas, W. (1997) Are the clinical effects of homoeopathy all placebo effects? A meta-analysis of randomized, placebo controlled trials. *Lancet* 350: 834-843.
- Lipsitz, L.A. and Goldberger, A.L. (1992) Loss of complexity and aging: potential applications of fractals and chaos theory to senescence. *J.A.M.A.* 267: 1806-1809.
- Liu, D.S., Astumian, R.D. and Tsong, T.Y. (1990) Activation of Na⁺ and K⁺ pumping modes of (Na,k)-ATPase by an oscillating electric field. *J. Biol. Chem.* 265: 7260-7263.
- Liu, K., Brown, M.G., Carter, c., Saykally, R.j., Gregory, J.K. and Clary, D.C. (1996) Characterization of a cage form of the water hexamer. *Nature* 381: 501-503.
- Liu, D., Diorio, J., Tannenbaum, B., Caldji, C., Francis, D., Freedman, A., Sharma, S., Pearson, D., Plotsky, P.M. and Meaney, M.J. (1997) Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science* 277: 1659-1662.
- Lorenz, E.N. (1963) Deterministic nonperiodic flow. *J. Atmos. Sci.* 20: 130-141.
- Lorenz, E. (1979) Predictability: Does the flap of a butterfly's wings in Brazil set off a tornado in Texas? *Address at the Annual Meeting of the American Association for the Advancement of Science*. Washington,

DC.

- Luben, R.A., Cain, C.D., Chen, M-Y., Rosen, D.M. and Adey, W.R. (1982) Effects of electromagnetic stimuli on bone and bone cells in vitro: inhibition of responses to parathyroid hormone by low-energy, low-frequency fields. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 79: 4180-4183.
- Luckey, T.D. (1993) Low-dose irradiation. Advantage east! *Radiat. Protect. Management* 10: 59-63.
- Luckey, T.D. (1997) Radiation hormesis. In: *Signals and Images* (M. Bastide, ed.). Kluwer, Dordrecht: 31-39.
- Ludmer, P.L., Selwyn, A.P., Shook, T.L. and et al. (1986) Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *New Engl. J. Med.* 315: 1046-1051.
- Ludwig, W. (1993) The fundamentals of bio-resonance therapy (BRT). In: *Bioresonance and Multiresonance Therapy* (H. Brugemann, ed.). Haug International, Brussel.
- Luu, C. (1976) *Étude des Dilutions Homéopathiques par Spectroscopie Raman-Laser*. Ed. Boiron, Paris, France.
- Lux, W. (1833) *Isopathie der Contagionen*. Ed Kollmann, Liepzig.
- MacDonald, T.T. (1994) Eating your way towards immunosuppression. *Curr. Biol.* 4: 178-181.
- MacGlashan, D. and Guo, C.B. (1991) Oscillations in free cytosolic calcium during IgE-mediated stimulation distinguish human basophils from human mast cells. *J. Immunol.* 147: 2259-2269.
- Mainzer, K. (1994) *Thinking in Complexity. The Complex Dynamics of Matter, Mind, and Mankind*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg.
- Malling, H.J. (1996) Sublingual immunotherapy. *Clin. Exp. Allergy* 26: 1228-1231.
- Maltsev, V.A. (1990) Oscillating and triggering properties of T-cell membrane potential. *Immunol. Lett.* 26: 277-282.
- Mandelbrot, B.B. (1982) *The Fractal Geometry of Nature*. Freeman & Co., New York.
- Marcelli, S. (1993) *Medicine Parallele*. Libreria Cortina, Torino.
- Mariotto, S., Menegazzi, M., Carcereri, A., Cuzzolin, L., Adami, A., Suzuki, H. and Benoni, G. (1995) Protective effect of NO on gastric lesions and inhibition of expression of gastric inducible NOS by flurbiprofen and its nitroderivative, nitroflurbiprofen. *Br. J. Pharmac.* 116: 1713-1714.
- Martius, F. (1923) Das Arndt-Schulz Grundgesetz. *Muench. Med. Wschr.* 70: 1005-1006.
- Masi Elizalde, A. (1984) *Appunti di Materia Medica Omeopatica*. Ed. Associazione Medica Hahnemanniana per lo Studio dell'Omeopatia (AMHSO).
- Mason, R.S. (1993) Vitamin E and cardiovascular disease. *Complem. Med. Ther.* 1: 19-23.
- Matricardi, P.M. (1997) Infections preventing atopy: facts and new questions. *Allergy* 52: 879-882.
- Matsuura, S. and Miyazima, S. (1994) Colony morphology of the fungus *Aspergillus oryzae*. In: *Fractals in Biology and Medicine* (T.F. Nonnemacher et al., eds.). Birkhauser Verlag, Basel: 274-290.
- Matthews, D.R. (1991) Physiological implications of pulsatile and adaptation in the *neuroendocrinol. Sci.* 618: 28-37.
- McFarland, H.F. (1996) Complexities in the treatment of autoimmune disease. *Science* 274: 2037-2038.
- Mei, W.P. (1994) On the biological nature of biophotons. In: *Bioelectrodynamics and Biocommunication* (M.W. Ho et al., eds.). World Scientific, Singapore: 269-291.
- Meletani, S. (1990) *Mora Terapia. Teoria e Pratica*. Guna Editore, Milano.
- Metz, S.A., Halter, J.B. and Robertson, R.P. (1979) Paradoxical inhibition of insulin secretion by glucose in human diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 48: 827-835.
- Meyer, T. (1991) Cell signaling by second messenger waves. *Cell* 64: 675-678.

- Miller, A., Hafler, D.A. and Weiner, H.L. (1991) Immunotherapy in autoimmune diseases. *Curr. Opin. Immunol.* 3: 936-940.
- Miller, S.D., Tan, L.J., Pope, L., McRae, B.L. and Karpus, W.J. (1992) Antigen-specific tolerance as a therapy for experimental autoimmune encephalomyelitis. *Int. Rev. Immunol.* 9: 203-222.
- Mitscherlich, A. (1976) *Malattia come Conflitto*. Feltrinelli, Milano.
- Moatti, R. (1987) *Curarsi con gli Oligoelementi*. Edizioni Red, Como.
- Monro, J. (1987) Electrical sensitivities in allergic patients. *Clin. Ecol.* 4: 93-102.
- Moss, F. (1994) Chaos under control. *Nature* 370: 596-597.
- Multedo, J.P. e Marcelli, S. (1990) *Manuale di Mesoterapia*. Ed. Minerva Medica, Torino.
- Musso, P. (1997) *Filosofia del Caos*. Franco Angeli, Milano.
- Neeck, G., Federlin, K., Graef, V., Rusch, D. and Schmidt, K.L. (1990) Adrenal secretion of cortisol in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 17: 24-29.
- Nicolis, G. and Prigogine, Y. (1991) *La Complessità. Esplorazioni nei Nuovi Campi della Scienza*. Einaudi, Torino.
- Nicolis, G. (1995) *Introduction to Nonlinear Science*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Nogier, P. (1969) *Traité d'Auriculothérapie*. Maisonneuve, Moulin lés Metz.
- Nonnemacher, T.F., Losa, G.A. and Weibel, E.R. (eds.) (1994) *Fractals in Biology and Medicine*. Birkhauser Verlag, Basel.
- Nonnemacher, T.F. (1994) Spatial and temporal fractal patterns in cell and molecular biology. In: *Fractals in Biology and Medicine* (T.F. Nonnemacher et al., eds.). Birkhauser Verlag, Basel: 22-37.
- Norbiato, G., Bevilacqua, M., Vago, T., Baldi, G., Chebat, E., Bertora, P., Moroni, M., Galli, M. and Oldenburg, N. (1992) Cortisol resistance in acquired immunodeficiency syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 74: 608-613.
- Oberbaum, M. and Cambar, J. (1994) Hormesis: dose-dependent reverse effects of low and very low doses. In: *Ultra High Dilution* (P.C. Endler and J. Schulte). Kluwer Acad. Publ., Dordrecht: 5-18.
- Omann, G.M., Porasik, M.M. and Sklar, L.A. (1989) Oscillating actin polymerization/depolymerization responses in human polymorphonuclear leukocytes. *J. Biol. Chem.* 264: 16355-16358.
- Orsucci, F. (1996) Caos e complessità in psicopatologia. *Giorn. Ital. Psicopatol.* 3: 267-271.
- Ovelgonne, J.H., Bol, A.W.J.M., Hop, W.C.J. and van Wijk, R. (1992) Mechanical agitation of very dilute antiserum against IgE has no effect on basophil staining properties. *Experientia* 48: 504-508.
- Paccagnella, F., Ori, C., Ceccherelli, F., Volpe, A. and Pozza, V. (1985) The treatment of chronic benign pain by means of low frequency pulsating electromagnetic fields. *Bioelectrochem. Bioenerg. (Lausanne)* 14: 241-244.
- Palmerini, C.A., Codini, M., Floridi, A., Mattoli, P., Buffetti, S. and Di Leginio, E. (1993) The use of Phosphorus 30 CH in the experimental treatment of hepatic fibrosis in rats. In: *Omeomed92* (C. Bornoroni, ed.). Editrice Compositori, Bologna: 219-226.
- Pandey, D.K., Shekelle, R., Selwyn, B.J., Tangney, C. and Stamler, J. (1995) Dietary vitamin C and beta-carotene and risk of death in middle-aged men: the Western Electric study. *Am. J. Epidemiol.* 142: 1269-1278.
- Pandiella, A., Beguinot, L., Vicentini, L.M. and Meldolesi, J. (1989) Transmembrane signalling at the epidermal growth factor receptor. *Trends Pharmacol Sci.* 10: 411-414.
- 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 heart rate intervals. In: *Fractals in Biology and Medicine* (T.F. Nonnemacher et al., eds.).

- Birkhauser Verlag, Basel: 55-65.
- Perelson, A.S. (1989) Immune network theory. *Imunol. Rev.* 110: 5-36.
- Perera, F.P. (1997) Environment and cancer: who are susceptible? *Science* 278: 1068-1073.
- Perianin, A., Snyderman, R. and Malfroy, B. (1989) Substance P primes human neutrophil activation: a mechanism for neurological regulation of inflammation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 161: 520-524.
- Pernoud, R. (1996) *Storia e Visioni di Sant'Ilegarda*. Ed. Piemme, Casale Monferrato.
- Pestell, R.G., Kirsner, R.L. and Best, J.D. (1991) Validation and evaluation of test for sympathetic cholinergic function in diabetes mellitus. *Diabetes* 40: 867-872.
- Peterson, K. (1996) "Natural" cancer prevention trial halted. *Science* 271: 441.
- Pething, R. (1994) Dielectric and AC electrodynamic properties of cells. In: *Bioelectrodynamics and Biocommunication* (M.W. Ho et al., eds.). World Scientific, Singapore: 229-249.
- Petrov, V., Gàspàr, V., Masere, J. and Showalter, K. (1993) Controlling chaos in the Belusov-Zhabotinsky reaction. *Nature* 361: 240-243.
- Pistor, M. (1979) *Mésothérapie. Un Défi Thérapeutique*. Maloine Éditeur, Paris.
- Pohl, H.A. (1978) *Dielectrophoresis: The Behavior of Matter in Non-uniform Electric Fields*. Cambridge University Press.
- Poitevin, B. (1993) Les grandes directions de la recherche en homéopathie. *Encycl. Med. Nat., Editions Techniques* (Paris).
- Pollock, J.K. and Pohl, D.G. (1988) Emission of radiation by active cells. In: *Biological Coherence and Response to External Stimuli* (H. Frohlich, ed.) Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg: 139-147.
- Polonsky, K.S., Given, B.D., Hirsch, L.J., Tillil, H., Shapiro, E.T., Beebe, C., Frank, B.H., Galloway, J.A. and Cauter, E.V. (1988) Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.* 318: 1231-1239.
- Pomeranz, B. and Stux, G. (1988) *Scientific Basis of Acupuncture*. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg.
- Pool, R. (1990) Is there an EMF-cancer connection? *Science* 249: 1096-1098.
- Popp, F.A. (1990) Some elements of homoeopathy. *Br. Hom. J.* 79: 161-166.
- Popp, F.A., Li, K.H. and Gu, Q. (eds.) (1992) *Recent Advances in Biophoton Research and its Applications*. World Scientific, Singapore.
- Popp, F.A., Warnke, U., König, H.L. and Peschla, W. (eds.) (1989) *Electromagnetic Bio-Information*. Urban and Schwarzenberg, München.
- Popp, F.A. (1985) *Nuovi Orizzonti in Medicina. La Teoria dei Biofotoni*. I.P.S.A. Editore, Palermo.
- Popper, K.R. (1980) *The Logic of Scientific Discovery*. Hutchinson, London.
- Pui-Fung, K., Kit Wun Chow, O. and Yeung So, S. (1986) Attenuation of exercise-induced asthma by acupuncture. *Lancet* 2: 1419-1421.
- Qiao, Z.G., Vaeroy, H. and Morkrid, L. (1991) Electrodermal and microcirculatory activity in patients with fibromialgia during baseline, acoustic stimulation and cold pressor tests. *J. Rheumatol.* 18: 1383-1389.
- Rapola, J.M., Virtamo, J., Ripatti, S., Huttunen, J.K., Albanes, D., Taylor, P.R. and Heininen, O.P. (1997) Randomised trial of α -tocopherol and β -carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. *Lancet* 349: 1715-1720.
- Reckeweg, H.H. (1981) *Homotoxikologie. Ganzheitsschau Einer Ssynthese der Medizin*. Aurelia Verlag, Baden-Baden (trad. Italiana: *Omotossicologia*, Guna Editore, Milano 1988).
- Reilly, D., Taylor, M.A., Beattie, N.G.M., Campbell, J.H., McSharry, Ch., Aitchison, T.C., Carter, R. and Stevenson, R.D. (1994) Is evidence for homoeopathy reproducible? *Lancet* 344: 1601-1606.

- Ricevuti, G., Mazzone, A., Monaia, C., Fratino, P., Degiulio, R., Leonardi, G., Dell'Acqua, R., Jucci, A. and Sacchi, S. (1989) In vivo and in vitro HeNe laser effects on phagocyte functions. *Inflammation* 13: 507-527.
- Rietschel, E.T. and Brade, H. (1992) Le endotossine batteriche. *Le Scienze* 290: 34-42.
- Rimm, E.B., Stampfer, M.J., Ascherio, A., Giovannucci, E., Colditz, G.A. and Willet, W.C. (1993) Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in men. *New Engl. J. Med.* 328: 1444-1449.
- Romagnani, S. (1992) Le citochine: basi biologiche e applicazioni cliniche. *Giorn. It. Chim. Clin.* 17: 397-413.
- Ross, R. (1986) The pathogenesis of atherosclerosis. An update. *New Engl. J. Med.* 314: 488-500.
- Roy, S., Noda, Y., eckert, V., Traber, M.G., Mori, A., Liburdy, R. and Packer, L. (1995) The phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA)-induced oxidative burst in rat peritoneal neutrophils is increased by a 0.1 mT (60 Hz) magnetic field. *FEBS Lett.* 376: 164-166.
- Rozengurt, E. (1991) Neuropeptides as cellular growth factors: role of multiple signalling pathways. *Eur. J. Clin. Invest.* 21: 123-134.
- Rubik, B. (1990) Homeopathy and coherent excitation in living systems. *Berlin J. Res. Hom.* 1: 24-27.
- Ruelle, D. (1991) *Hasard et Chaos*. Éditions Odile Jacob, Paris. (Ed. Italiana: *Caso e Caos*, Bollati Boringhieri, Torino, 1992).
- Sainte-Laudy, J., Sambucy, J.L. and Belon, P. (1991) Biological activity of ultra low doses: I. Effect of ultra low doses of histamine on human basophil degranulation triggered by D. pteronissinus extract. In: *Ultra Low Doses* (C. Doutremepuich, ed.) Taylor and Francis, London: 127-138.
- Sainte Laudy, J. and Belon, P. (1993) Inhibition of human basophil activation by high dilutions of histamine. *Agent Actions* 38: C245-247.
- Sainte-Laudy, J. and Belon, P. (1996) Analysis of immunosuppressive activity of serial dilutions of histamine on human basophil activation by flow cytometry. *Inflamm. Res.* 45 (S1): 33-34.
- Sainte-Laudy, J. and Belon, P. (1997) Application of flow cytometry to the analysis of the immunosuppressive effect of histamine dilutions on human basophil activation: effect of cimetidine. *Inflamm. Res.* 46: S27-S28.
- Sander, L.M. (1986) Fractal growth processes. *Nature* 322: 789-793.
- Sapolsky, R.M. (1997) The importance of a well-groomed child. *Science* 277: 1620-1621.
- Sato, S., Niki, E. and Shimasaki, K. (1990) Free radical mediated chain oxidation of low density lipoprotein and synergistic inhibition by vitamin E and vitamin C. *Arch. Biochem. Biophys.* 279: 402-405.
- Scadding, G.K. and Brostoff, J. (1986) Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite. *Clin. Allergy* 16: 483-491.
- 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.
- Schiff, S.J., Jerger, K., Duong, D.H., Chang, T., Spano, M.L. and Ditto, W.L. (1994) Controlling chaos in the brain. *Nature* 370: 615-620.
- Schiff, M. (1995) *The Memory of Water. Homeopathy and the Battle of Ideas in the New Science*. Thorsons, London.
- Schimmel, H. and Penzer, V. (1996) *Functional Medicine, Vol. 1. The Origin and Treatment of Chronic Diseases*. Haug Verlag, Heidelberg.
- Schlott, N. and Eisenbarth, G.S. (1995) Isohormonal therapy of endocrine autoimmunity. *Immunol. Today* 16: 289-294.
- Schulte, J. (1994) Conservation of structure in aqueous ultra high dilutions. In: *Ultra High Dilutions* (P.C. Endler and J. Schulte, eds.). Kluwer Acad. Publ., Dordrecht: 105-115.
- Schulte, J. and Endler, P.C. (1994) Preliminary elements of a theory on ultra high dilutions. In: *Ultra High Dilutions* (P.C. Endler and J. Schulte, eds.). Kluwer Acad. Publ., Dordrecht: 245-251.

- Schulz, H. (1877) Über die Theorie der Arzneimittelwirkung. *Virchows Archiv*. 108: 423-434.
- Schulz, H. (1888) Über Hefegifte. *Arch. Fuer Physiol*. 42: 517-541.
- Segel, L.A., Jager, E., Elias, D. and et al., (1995) A quantitative model of autoimmune disease and T-cell vaccination: does more mean less? *Immunol. Today* 16: 80-84.
- Selye, . (1936) Thymus and adrenals in the response of the organism to injuries and intoxications. *Br. J. Exp. Path.* 17: 234-248.
- Sergeeva, M.G., Gonchar, M.V., Grishina, Z.V., Mevkh, A.T. and Varfolomeyev, S.D. (1995) Low concentrations of nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect cell functions. *Life Sci*. 56: 313-319.
- Serra, M.C., Bazzoni, F., Della Bianca, V., Grzeskowiak, M. and Rossi, F. (1988) Activation of human neutrophils by substance P: Effect on oxidative metabolism , exocytosis, cytosolic Ca²⁺ concentration and inositol phosphates formation. *J. Immunology* 141: 2118-2124.
- Shaya, S.Y. and Smith, C.W. (1977) The effects of magnetic and radiofrequency fields on the activity of lysozyme. *Collective Phenomena* 2: 215-218.
- Shen, X., Mei, W. and Xu, X. (1994) Activation of neutrophils by a chemically separated but optically coupled neutrophil population undergoing respiratory burst. *Experientia* 50: 963-968.
- Shepperd, J. (1994) Chaos theory: Implications for homeopathy. *J. Am. Inst. Homeopathy* 87: 22-29.
- Shi, J.S. (1994) Traditional Chinese medicine in the treatment of autoimmune and immune disorders. *Chin. Med. J.* 107: 295-299.
- Shinbrot, T., Grebogi, C., Ott, E. and Yorke, J.A. (1993) Using small perturbations to control chaos. *Nature* 363: 411-417.
- Skerret, P.J. (1990) Substance P causes pain, but also heals. *Science* 249: 625.
- Slawinski, J., Ezzahir, A., Goldlewski, T., Kwiecinska, T., Rajfur, Z., Sitko, D. and Wierzuchowska, D. (1992) Stress-induced photon emission from perturbed organisms. *Experientia* 48: 1041-1058.
- Smith, C.W., Choy, R. and Monro, J.A. (1985) Water-friend or foe? *Lab. Pract.* 34: 29-34.
- Smith, C.W. (1988) Electromagnetic effects in humans. In: *Biological Coherence and Response to External Stimuli* (H. Frohlich, ed.) Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg: 205-232.
- Smith, C.W. (1989) Coherent electromagnetic fields and bio-communication. In: *Electromagnetic Bio-Information* (F.A. Popp et al., eds.) Urban and Swarzenberg, München: 1-17.
- Smith, C.W. (1994a) Biological effects of weak electromagnetic fields. In: *Bioelectrodynamics and Biocommunication* (M.W. Ho et al., eds.). World Scientific, Singapore: 81-107.
- Smith, C.W. (1994b) Electromagnetic and magnetic vector potential bio-information and water. In: *Ultra High Dilution* (P.C. Endler and J. Schulte, eds.). Kluwer Acad. Publ., Dordrecht: 187-201.
- Smith, J.A. (1994c) Neutrophils, host defense, and inflammation: a double-edged sword. *J. Leukocyte Biol.* 56: 672-686.
- Solomon, G.F., Levine, S. and Kraft, J.K. (1968) Early experience and autoimmunity. *Nature* 220: 821-822.
- Solomon, G.F. (1997) Stress, hormones, immunity, the complexity of intertwined systems, and the simplicity of humanism. *J. Intensive Care Med.* 12: 219-222.
- Sommaruga, P. (1992) Modelli frattali di oggetti naturali. *Le Scienze* 282: 36-44.
- Sommerer, J.C. and Ott, E. (1993) Particles floating on a moving fluid: a dynamically comprehensible physical fractal. *Science* 259: 335-339.
- Sotte, L. and Muccioli, M. (1992) *Diagnosi e Terapia in Agopuntura e Medicina Cinese*. Tecniche Nuove, Milano.
- Sotte, L., Pippa, C., De Giacomo, E. and Schiantarelli, C. (1997) *Trattato di Massaggio, Fisiocinesiterapia e*

- Ginnastiche Mediche Cinesi. UTET, Torino.
- Sotte, L. (1993) *Medicina Cinese: Come, Perché, Dove*. Suppl. a Riv. Ital. Medicina Cinese.
- Sotte, L. (1994a) *Ricette Naturali Cinesi*. Suppl. a Riv. Ital. Medicina Tradizionale Cinese.
- Sotte, L. (1994b) *Massaggio Pediatrico Cinese*. Edizioni Red, Como.
- Sotte, L. (1994c) *Il Massaggio Cinese, Fondamenti, Manipolazioni, Terapie*. Ed. Mediterranee, Roma.
- Staebler, F.E., Wheeler, J., Young, J. and Blackwell, R. (1994) Why research into Traditional Chinese acupuncture has proved difficult. Strategies of the Council for Acupuncture, U.K., to overcome the problem. *Complem. Ther. Med.* 2: 86-92.
- Stebbing, A.R.D. (1982) Hormesis: the stimulation of growth by low levels of inhibitors. *The Science of Total Environment* 22: 213-234.
- Stein, W. and Varela, F.J. (editors) (1993) *Thinking About Biology*. Addison Wesley, Reading, MA.
- Steinberg, D., Parthasarathy, S., Carew, T.E., Khoo, J.K. and Witztum, J.L. (1989) Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *New Engl. J. Med.* 320: 915-924.
- Strauss, B.S. and Stetson, C.A. (1960) Studies on the effect of certain macromolecular substances on the respiratory activity of the leukocytes of peripheral blood. *J. Exp. Med.* 112: 653-669.
- Strogatz, S.H. and Stewart, I. (1994) Oscillatori accoppiati e sincronizzazione biologica. *Le Scienze* 306: 62-68.
- Talmud, P.J. and Humphries, S. (1992) Molecular genetic analysis of coronary artery disease: an example of a multifactorial disease. In: *Oxford Textbook of Pathology. Vol. 1* (J.O.D. McGee et al., eds.) Oxford University Press, Oxford: 126-138.
- Tamura, Y., Peng, P., Liu, K., Daou, M. and Srivastava, P.K. (1997) Immunotherapy of tumors with autologous tumor-derived heat shock protein preparations. *Science* 278: 117-120.
- Thompson, A. (ed.) (1991) *The Cytokine Handbook*. Academic Press, New York.
- Tilg, H., Dinarello, Ch. A. and Mier, J.W. (1997) IL-6 and APSs: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators. *Immunol. Today* 18: 428-432.
- Tirillini, B. (1995) *Compendio Bioterapico di Integrazione Alimentare, di Oligoterapia e Fitoterapia*. Akros, Verona.
- Torres, J.L. and Ruiz, G. (1996) Stochastic resonance and the homoeopathic effect. *Br. Hom. J.* 85: 134-140.
- Townsend, J.F. and Luckey, T.D. (1960) Hormologosis in pharmacology >hormesis, hormologosis, and the Arndt-Schulz law all refer to the same phenomenon, which is widespread in pharmacology (dato da P. Fisher). *J. Am. Med. Ass.* 173: 44-48.
- Trentham, D.E., Dynesius-Trentham R.A., Orav, E.J., Combitechi, D., Lorenzo, C., Sewell, K.L., Hafler, D.A. and Weiner, H.L. (1993) Effects of oral administration of type II collagen on rheumatoid arthritis. *Science* 261: 1727-1730.
- Trush, M.A., Seed, J.L. and Kensler, T.W. (1985) Oxidant-dependent metabolic activation of polycyclic aromatic hydrocarbons by phorbol ester- stimulated human polymorphonuclear leukocytes: possible link between inflammation and cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82: 5194-5198.
- 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: 131-158.
- Tsong, T.Y. (1989) Deciphering the language of cells. *Trends Biochem. Sci.* 14: 89-92.
- Tsuei, J.J., Lechman, C.W., Lamb, F.M.K. and Zudh, A. (1984) A food allergy study using the EAV acupuncture technique. *Am. J. Acupunct.* 12: 105-116.
- Tsuei, J.J., Lam, F.M.K., Mi, Ming-Pi and Zhao, Z. (1989) Study on bioenergy in diabetes mellitus patients. *Amer. J. Acupun.* 17: 31-38.

- Tuckerman, M.E., Marx, D., Klein, M.L. and Parrinello, M. (1997) On the quantum nature of the shared proton in hydrogen bonds. *Science* 275: 817-820.
- Turkstra, L.S. (1995) Electrodermal response and outcome from severe brain injury. *Brain Inj.* 9: 61-80.
- Ugazio, G., Koch, R.R. and Rechnagel, R.O. (1972) Mechanism of protection against carbon tetrachloride by prior carbon tetrachloride administration. *Exp. Mol. Path.* 16: 281-285.
- Ullman, D. (1991) *Discovering Homeopathy: Medicine for the 21st Century*. North Atlantic Books, Berkeley.
- Ullman, D. (1996) *The Consumer's Guide to Homeopathy*. Putnam, New York.
- Van der Meersch, M. (1997) *Corpi e Anime*. Biblioteca Universale Rizzoli, Milano.
- Van der Ven, A.J.A.M. and Boers, G.H.J. (1997) Oxidative stress in immunodeficiency. *Eur. J. Clin. Invest.* 27: 731-732.
- Van Ewijk, P.H. and Hoekstra, J.A. (1993) Calculation of the EC50 and its confidence interval when subtoxic stimulus is present. *Ecotoxicol. Environ. Safety* 25: 25-32.
- van Rossum, J.M. and de Bie, J.E.G.M. (1991) Chaos and illusion. *Trends Pharmacol. Sci.* 12: 379-383.
- van Wijk, R. and van Aken, J.M. (1992) Photon emission in tumor biology. *Experientia* 48: 1092-1101.
- van Wijk, R. and Wiegant, F.A.C. (1994) Physiological effects of homoeopathic medicines in closed phials; a critical evaluation. In: *Ultra High Dilution* (P.C. Endler and J. Schulte eds.). Kluwer Acad. Publ., Dordrecht: 81-95.
- van Wijk, R. and Wiegant, F.A.C. (1995) Stimulation of self-recovery by similia principle. Mode of testing in fundamental research. *Br. Hom. J.* 84: 131-139.
- van Wijk, R., Wiegant, F.A.C., Souren, J.E.M., Ovelgonne, J.H., van Aken, J.M. and Bol, A.W.J.M. (1997) A molecular basis for understanding the benefits from subharmful doses of toxicants. *Biomed. Ther.* 15: 4-13.
- Vandvik, I.H., Hoyeraal, H.M. and Fagertun, H. (1989) Chronic family difficulties and stressful life events in recent onset of juvenile arthritis. *J. Rheumatol.* 16: 1088-1092.
- Varela, F.J. and Coutinho, A. (1991) Second generation immune networks. *Immunol. Today* 12: 159-166.
- Varela, F.J., Coutinho, A. and Stewart, J. (1993) What is the immune network for? In: *Thinking About Biology* (W. D. Stein et al., eds.). Addison-Wesley Publ. Co., Reading, MA: 215-230.
- Venables, P.H. (1991) Autonomic activity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 620: 191-207.
- Vithoulkas, G. (1980) *The Science of Homeopathy*. Grove Press Inc., New York.
- Vogel, G. (1997) New clues to asthma therapies. *Science* 276: 1643-1646.
- von Bartalanffy, L. (1950) The theory of open systems in physics and biology. *Science* 111: 23-29.
- Vulpiani, A. (1994) *Determinismo e Caos*. La Nuova Italia Scientifica, Roma.
- Walker, L.G., Johnson, V.C. and Eremin, O. (1993) Modulation of the immune response to stress by hypnosis and relaxation training in healthy volunteers: a critical review. *Contemp. Hypn.* 10: 19-27.
- Wallace, J.L. and Cirino, G. (1994) The development of gastrointestinal-sparing nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Trends Pharmacol. Sci.* 15: 405-406.
- Walleczek, J. and Liburdy, R.P. (1990) Nonthermal 60-Hz sinusoidal magnetic-field exposure enhances $^{45}\text{Ca}^{2+}$ uptake in rat thymocytes: dependence on mitogen activation. *FEBS Lett.* 271: 157-160.
- Walleczek, J. (1992) Electromagnetic effects on cells of the immune system: the role of calcium signaling. *FASEB J.* 6: 3177-3185.
- Ware, J.A. and Heistad, D.D. (1993) Platelet-endothelium interactions. *New Engl. J. Med.* 328: 628-635.
- Watkins, A.D. (1994) The role of alternative therapies in the treatment of allergic disease. *Clin. Exp. Allergy* 24: 813-825.

- Weaver, J.C. and Astumian, R.D. (1990) The response of living cells to very weak electric fields: the thermal noise limit. *Science* 247: 459-462.
- Wei, S., Shi, Z. and Castleman, A.W. (1991) Mixed cluster ions as a structure probe: experimental evidence for clathrate structure. *J. Chem. Phys.* 94: 3268-3273.
- Weiner, H. (1992) *Perturbing the Organism*. University of Chicago Press, Chicago.
- Weiner, H.L., Friedman, H., Miller, A., Khoury, S.J., Al-Sabbagh, A., Santos, L., Sayegh, M., Nusseblatt, R.B., Trentham, D.E. and Hafler, D.A. (1994) Oral tolerance: Immunologic mechanisms and treatment of animal and human organ-specific autoimmune diseases by oral administration of autoantigens. *Annu. Rev. Immunol.* 12: 809-837.
- Weiner, H.L. (1997) Oral tolerance: immune mechanisms and treatment of autoimmune diseases. *Immunol. Today* 7: 336-343.
- Weingartner, O. (1990) NMR-Features that relate to homoeopathic sulphur-potencies. *Berlin J. Res. Hom.* 1: 61-68.
- Weingartner, O. (1992) *Homoopathische Potenzen*. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg.
- Weitzman, S.A., Weitburg, A.B., Clark, E.P. and Stossel, T.P. (1985) Phagocytes as carcinogens: malignant transformation produced by human neutrophils. *Science* 227: 1231-1233.
- Wharton, R. and Lewith, G. (1986) Complementary medicine and the general practitioner. *Brit. Med. J.* 292: 1498-1500.
- Whitacre, C.C., Gienapp, I.E., Orosz, C.G. and Bitar, D.M. (1991) Oral tolerance in experimental autoimmune encephalomyelitis. III. Evidence for clonal anergy. *J. Immunol.* 147: 2155-2163.
- Whitmont, E. (1987) *Omeopatia e Psicanalisi*. Ed. Red, Como.
- Wiegant, F.A.C. and van Wijk, R. (1996) Self-recovery and the similia principle: an experimental model. *Complem. Ther. Med.* 4: 90-97.
- Wiegant, F.A.C. (1997) Enhancement of the stress response by minute amounts of cadmium in sensitized Reuber H35 hepatoma cells. *Toxicology* 116: 27-37.
- Wiegant, F.A.C. (1994) Memory of water revisited (letter). *Nature* 370: 322.
- Wiesenfeld K. and Moss, F. (1995) Stochastic resonance and the benefits of noise: from ice ages to crayfish and SQUIDS. *Nature* 373: 33-36.
- Wilckens, T. and De Rijk, R. (1997) Glucocorticoids and immune function: unknown dimensions and new frontiers. *Immunology Today* 18: 418-424.
- Williams, L.T. (1991) Growth factors. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 12th edition (J.D. Wilson *et al.*, eds). McGraw-Hill, New York: 60-64.
- Winsa, B., Adami, H.O., Bergstrom, R., Gamstedt, A., Dahlberg, P.A., Adamson, U., Jansson, R. and Karlsson, A. (1991) Stressful life events and Graves'disease. *Lancet* 338: 1475-1479.
- Wolff, S. (1989) Are radiation-induced effects hormetic? *Science* 245: 575 and 621.
- Wootton, J.C. (1997) Directory of databases for research in alternative and complementary medicine. *J. Alternat. Complement. Med.* 3: 179-190.
- Wymann, M.P., Kernen, P., Deranleau, D.A. and Baggiolini, M. (1989) Respiratory burst oscillations in human neutrophils and their correlation with fluctuations in apparent cell shape. *J. Biol. Chem.* 264: 15829-15834.
- Yang, X.D., Tisch, R. and McDevitt, H.O. (1995) Selective targets for immunotherapy in autoimmune disease. *Chem. Immunol. (Basel)* 60: 20-31.
- Yankner, B.A., Duffy, L.K. and Kirschner, D.A. (1990) Neurotrophic and neurotoxic effects of amyloid β protein: reversal by tachykinin neuropeptides. *Science* 250: 279-282.
- Yost, M.G. and Liburdy, R.P. (1992) Time-varying and static magnetic fields act in combination to alter

- calcium signal transduction in the lymphocyte. *FEBS Lett* 296: 117-122.
- Yubicier-Simo, B.J., Boudard, F., Mekaouche, M., Bastide, M. and Bayle, J.D. (1993) Effects of embrionic bursectomy and in ovo administration of highly diluted bursin on adenocorticotropic and immune responses of chickens. *Int. J. Immunother.* 9: 169-180.
- Youbicier-Simo, B.J., Boudard, F., Mekaouche, M., Bayle, J.D. and Bastide, M. (1996) Specific abolition reversal of pituitary-adrenal activity and control of the humoral immunity in bursectomized chickens through highly dilute bursin. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 9: 43-51.
- Zatti, M. (1992) Evolution, beauty and pain. *Biology Forum* 85: 225-231.
- 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.
- Zhao, P. (1993) Rheumatic arthritis treated with acupuncture: clinical observation of 368 cases. *Int. J. Clin. Acupunct.* 4: 419-421.
- Zukauskas, G. and Dapsys, K. (1991) Bioelectrical homeostasis as a component of acupuncture mechanics. *Acupunct. Electrother. Res.* 16: 117-126.

*“Non bisogna mai diventare prigionieri
delle proprie idee o delle teorie scientifiche
né farsi troppe illusioni
sul valore di esse.
Bisogna invece avere gli occhi bene aperti
su ogni cosa nuova
e rimanere scettici e indipendenti
per potere esaminare liberamente
tutto quello che cade sotto i nostri occhi
e non lasciarsi sfuggire nulla
senza ricercarne la ragione”*

Claude Bernard
(In: *Introduzione allo Studio della Medicina Sperimentale*)

Paolo Bellavite

BIODINAMICA

Basi fisiopatologiche e tracce di metodo per una Medicina Integrata

La *biodinamica* è lo studio delle dinamiche dell'essere vivente, cioè dell'organismo visto come sistema integrato ed aperto, in continua evoluzione. Si tratta quindi di un certo modo di considerare i fenomeni fisiologici e patologici, che vengono inquadrati soprattutto come espressioni della complessa rete di interazioni tra l'individuo e l'ambiente e tra i diversi sistemi che compongono l'organismo stesso. Questa concezione abbraccia un vastissimo corpo di conoscenze che vanno dai sistemi di comunicazione biologica alle regolazioni dei fenomeni omeostatici, dai modelli matematici del caos e delle reti alle nuove frontiere dell'immunologia, della fisica e dell'elettromagnetismo.

La maggior parte del testo è dedicata alle basi teoriche e sperimentali di una "*medicina della complessità*", ma nell'ultima parte l'Autore si pone anche il problema di delineare le possibili ricadute della scienza biodinamica nella pratica medica sul piano metodologico. Viene quindi indicato un approccio alla problematica della malattia (anzi, del malato, perché è ad esso che il medico rivolge la sua prima attenzione) tale da valorizzare al massimo le acquisizioni della scienza moderna, ma al tempo stesso aperto al contributo di altre tradizioni mediche, che hanno alla base una concezione dinamica ed olistica dell'essere vivente.

L'Autore è medico, ematologo, professore associato di Patologia Generale presso l'Università di Verona. Ha conseguito il Master in Biotecnologia presso l'Università di Cranfield (Inghilterra). La sua attività di ricerca scientifica ha riguardato principalmente i globuli bianchi e le piastrine, occupandosi di nuove metodologie analitiche e, in collaborazione con clinici e farmacologi, delle modificazioni della funzionalità cellulare in corso di varie patologie o per il trattamento con farmaci. È autore di oltre 120 pubblicazioni, la maggior parte delle quali su riviste internazionali. Sposato, ha tre figli. Oltre che di medicina, si interessa di filosofia della scienza ed è un amante della montagna.

