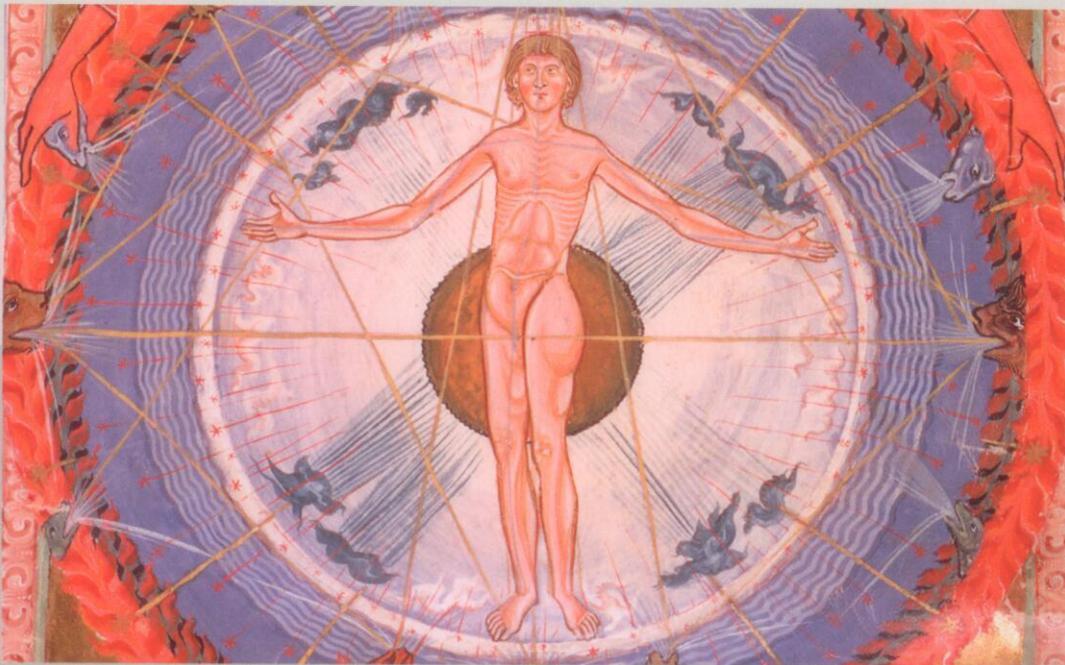


MedicinaNaturale

Paolo Bellavite

# La complessità in medicina

Fondamenti di un approccio  
sistemico-dinamico alla salute,  
alla patologia e alle terapie integrate



tecniche nuove

© 2009 Tecniche Nuove, via Eritrea 21, 20157 Milano  
Redazione: tel. 0239090258 - 257, fax 0239090255  
e-mail: libri@tecnicheNuove.com  
Vendite: tel. 0239090440, fax 0239090373  
e-mail: vendite-libri@tecnicheNuove.com  
www.tecnicheNuove.com

ISBN 978-88-481-2327-3

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte del libro può essere riprodotta o diffusa con un mezzo qualsiasi, fotocopie, microfilm o altro, senza il permesso dell'editore.

All rights reserved. No part of this book shall be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, by any means, electronic, mechanical photocopying, recording or otherwise without written permission from the publisher.

In copertina: *L'uomo nel cerchio delle potenze cosmiche*, da un manoscritto del *Liber divinatorum operum di Ildegarda di Bingen (XII sec.)*, ms. 1942, c. 9r. Lucca, Biblioteca Statale, su concessione del Ministero per i Beni e le Attività Culturali

Copertina di JDT - Milano  
Disegni di Daniele Conserva  
Realizzazione di Graforam - Milano

Stampa Andersen, Borgomanero (No)  
Finito di stampare nel mese di marzo 2009

*Printed in Italy*

# Indice

<b>Presentazione</b> .....	<b>XI</b>
<b>Capitolo 1 – Una prospettiva storica e antropologica</b> .....	<b>1</b>
1.1. La medicina pre-scientifica .....	3
1.1.1. Ippocrate .....	3
1.1.2. Medioevo .....	5
1.1.3. Teorie vitaliste .....	7
1.1.4. Medicina cinese .....	9
1.1.5. Il concetto ayurvedico di salute .....	11
1.2. La nascita della medicina “scientifica” .....	13
1.2.1. Riduzionismo e “olismo” .....	17
1.2.2. I paradigmi in medicina .....	17
1.2.3. Il linguaggio della scienza .....	20
1.2.4. La crisi della medicina occidentale e il mito tecnologico .....	21
1.3. Il nuovo paradigma della complessità .....	23
1.3.1. Il fondamento dell’arte medica .....	26
1.3.2. La “clinical expertise” .....	27
1.3.3. Ricerca di “senso” .....	28
1.3.4. Salute e “salvezza” .....	30
<b>Capitolo 2 – Omeodinamica ed “energia vitale”</b> .....	<b>33</b>
2.1. Omeodinamica .....	33
2.1.1. Controllo quantitativo .....	34
2.1.2. Controllo qualitativo .....	36
2.2. La morte .....	38
2.2.1. Primo principio: l’energia non si crea e non si distrugge .....	39

V

2.2.2. Secondo principio: il disordine è inevitabile .....	40
2.2.3. Necrosi: la morte "brutta" .....	41
2.2.4. La morte "programmata" .....	42
2.3. La vita .....	44
2.3.1. Autorganizzazione .....	45
2.3.2. Autorganizzazione in sistemi di flusso fisici .....	48
2.3.3. Apertura .....	53
2.3.4. Energia e informazione .....	55
2.3.5. Misura dell'informazione .....	57
2.3.6. Informazione come energia organizzata .....	60
2.3.7. Teleonomia .....	61
2.3.8. La specificità umana .....	66
<b>Capitolo 3 – La comunicazione biologica .....</b>	<b>69</b>
3.1. Segnali e recettori .....	69
3.2. I linguaggi dell'informazione .....	71
3.2.1. Fenomeni oscillanti .....	73
3.2.2. La sensibilità nel sistema vivente .....	78
3.3. Risposte paradossali .....	82
3.3.1. Effetti stimolanti di piccole dosi di agenti inibitori o tossine .....	82
3.3.2. Effetti inibitori di piccole dosi di sostanze stimolanti .....	85
3.3.3. Ruolo del valore iniziale .....	86
3.3.4. Effetti opposti di trattamenti acuti e cronici .....	88
3.4. Omeodinamica elettromagnetica .....	89
3.4.1. Produzione di elettricità e campi elettromagnetici .....	91
3.4.2. Bersagli del segnale elettromagnetico .....	92
3.4.3. Effetti utili o dannosi? .....	94
3.4.4. Segnali elettrodermici e possibili applicazioni .....	95
3.5. Teorie sull'acqua .....	98
3.5.1. Cluster .....	100
3.5.2. Domini di coerenza .....	101
3.5.3. Evidenze sperimentali .....	102
<b>Capitolo 4 – Connettivo e infiammazione .....</b>	<b>105</b>
4.1. Componenti del tessuto connettivo .....	105
4.1.1. L'acqua e i potenziali redox .....	108
4.1.2. Struttura e funzione .....	109
4.2. Dinamiche dell'infiammazione .....	111

4.2.1. Modificazioni fisiopatologiche nell'infiammazione acuta .....	113
4.2.2. Modificazioni fisiopatologiche nell'infiammazione cronica .....	116
4.3. Rapporti tra infiammazione e coagulazione .....	119
4.4. Citochine: mezzi di comunicazione .....	121
4.5. Tra fisiologia e patologia .....	131
<b>Capitolo 5 – Sistemi dinamici, caos e frattali .....</b>	<b>135</b>
5.1. Il sistema dinamico .....	135
5.2. Modello di Volterra-Lotka e sua applicazione in immunologia .....	136
5.3. La retroazione nel modello di Verhulst .....	140
5.3.1. Schema del feedback .....	140
5.3.2. Dinamica iterativa .....	143
5.4. Il caos .....	146
5.4.1. Una rivoluzione epistemologica .....	149
5.4.2. Caos e caso .....	150
5.4.3. L'effetto "farfalla" .....	152
5.5. Attrattori .....	153
5.6. Frattali .....	156
5.6.1. Forme ancora più complesse .....	159
5.6.2. Analogie con fenomeni naturali .....	163
5.6.3. Dimensione frattale .....	165
5.7. L'indeterminazione .....	169
5.7.1. Biforcazioni .....	172
5.7.2. Differenza tra complessità e disordine .....	174
5.8. Altre applicazioni mediche .....	177
<b>Capitolo 6 – Modelli di reti dinamiche .....</b>	<b>185</b>
6.1. Approccio sistemico e reti .....	185
6.1.1. Nota sull'uso dell'analogia .....	188
6.2. Modello di reti booleane .....	190
6.2.1. Le "regole" del gioco tra ordine e libertà .....	191
6.2.2. Lo spazio delle fasi .....	193
6.2.3. Perturbazioni della rete .....	195
6.2.4. Mutazioni .....	198
6.3. Reti con variabili continue .....	200
6.4. Reti neurali .....	203
6.4.1. Apprendimento, adattamento e memoria .....	206
6.4.2. Attrattori nello spazio dell'energia .....	209

6.4.3. Libertà "informata" .....	212
6.5. Riassunto delle proprietà dei sistemi complessi .....	214
<b>Capitolo 7 – La complessità delle malattie .....</b>	<b>217</b>
7.1. La natura della malattia e le risposte della medicina .....	217
7.1.1. Patologia di energia e di informazione .....	219
7.1.2. Una rivalutazione del concetto di "terreno" .....	221
7.1.3. Eziologia e patogenesi .....	222
7.1.4. La malattia come perturbazione dinamica .....	223
7.1.5. Il sottile confine tra normalità e patologia .....	225
7.2. La malattia "acuta" .....	226
7.2.1. Il danno .....	228
7.2.2. Reazione .....	229
7.2.3. Adattamento fisiologico .....	230
7.2.4. La "vera" patologia .....	231
7.2.5. L'errore della forza vitale .....	233
7.2.6. La complessa eziopatogenesi dell'influenza .....	235
7.3. Lo stress .....	238
7.3.1. Le fasi dello stress .....	239
7.3.2. L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene .....	241
7.3.3. Autoregolazione .....	243
7.3.4. Il sistema simpatoadrenomidollare e il locus coeruleus .....	244
7.3.5. Interazioni complesse nello stress .....	246
7.3.6. Alterazioni fisiopatologiche dell'asse dello stress .....	250
7.3.7. Coping e resilienza .....	252
7.4. La cronicizzazione delle malattie .....	256
7.4.1. Il disordine omeodinamico .....	258
7.4.2. Cronicità e blocco dell'omeodinamica .....	262
7.4.3. La perdita di connettività .....	264
7.4.4. Cronicizzazione della flogosi .....	265
7.4.5. Cancro e complessità .....	267
7.5. Sintomi e segni .....	270
7.5.1. Note sul dolore .....	272
7.6. Patologia della libertà: l'errore "originale" .....	275
7.7. Sintesi .....	278
<b>Capitolo 8 – Complessità e medicina integrata .....</b>	<b>281</b>
8.1. La crisi dell'approccio tradizionale e i nuovi paradigmi .....	281
8.1.1. Pensiero sistemico e integrazione .....	284
8.2. La cura nella complessità .....	285

8.2.1. Terapie di regolazione .....	287
8.2.2. Dolore e approccio integrato .....	289
8.2.3. Promozione della salute .....	291
8.3. Medicine complementari e loro possibile integrazione .....	293
8.3.1. Possibile efficacia di alcune medicine complementari ...	295
8.3.2. Integrazione fattibile? .....	298
8.3.3. Limiti e rischi .....	299
8.3.4. Libertà terapeutica e informazione .....	302
8.3.5. Gli atti regionali e le medicine complementari .....	304
8.4. Conclusioni e prospettive .....	305
<b>Glossario .....</b>	<b>309</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>323</b>
<b>Indice analitico .....</b>	<b>341</b>

# Presentazione

*“L'uomo è al tempo stesso complessità e semplicità, unità e molteplicità.*

*Ogni individuo è una storia diversa da tutte le altre.*

*È un aspetto unico nell'universo”*

Alexis Carrel (Premio Nobel per la Medicina, 1912)

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

Qualsiasi approccio diagnostico e terapeutico si fonda su di una particolare concezione della salute e della malattia, delle cause e dei meccanismi implicati, anche se ciò non viene direttamente e immediatamente riconosciuto da chi opera “al letto del paziente”. Il fatto è che, oggi, la pratica della medicina è fortemente determinata da automatismi, protocolli o “linee-guida”, col coinvolgimento di molti enti (es. laboratorio, diagnostica per immagini, reparto ospedaliero, distretti, specialisti, amministratori, etc.) nella diagnosi e nella “presa in carico” del paziente. Si parla molto di “medicina individualizzata”, un concetto che però resta spesso nel vago, o viene attribuito alle promesse della biogenetica e della farmacogenomica. Di conseguenza, la conoscenza delle reali e profonde dinamiche fisiopatologiche individuali, strettamente connesse alla storia dell'individuo e al suo “modo di vivere” il disagio attuale, passa in secondo piano rispetto agli aspetti organizzativi o purtroppo addirittura a quelli burocratici, che chiedono la restrizione delle singolarità e l'adozione di categorie nosologiche-standard.

Il metodo clinico tradizionale consiste, semplificando, nel binomio diagnosi-terapia. Per la diagnosi, dai segni e sintomi manifestati si risale, con procedimento induttivo e analogico, alla malattia di cui il soggetto è “portatore” o da cui è “colpito”, si assegna il “nome” alla malattia, quell'entità che rappresenta il comune denominatore di tanti soggetti che hanno segni e sintomi simili. Spesso, ma non sempre, si riesce a identificare la causa e ciò ovviamente facilita la terapia. Per quest'ultima, oggi il criterio prevalente è la cosiddetta “evidenza” (evidence-based medicine), per cui la terapia da prescrivere è quella che ha dato, statisticamente, i migliori risultati nel grande gruppo di tutti i malati con la stessa malattia. Tale procedimento, che ha radici secolari nella trasformazione della medicina in una scienza e nella nascita della metodologia clinica occidentale, è spesso utile e necessario, ma non costituisce l'unico approccio al malato, che com'è ben noto chiede di essere considerato e trattato non solo come un “caso clinico” o un “problema tecnico” ma prima di tutto come una persona che ha dei *suoi* problemi di salute.

È ampiamente riconosciuto che la medicina moderna ha bisogno di una maggiore attenzione agli aspetti umanistici, senza trascurare quelli scientifici più avanzati. Nella medicina non sono mai state negate esplicitamente le istanze di cura olistica, i programmi di prevenzione basati sullo stile di vita, gli studi di integrazione bio-psico-sociale, la “medicina della complessità”, ma anzi oggi sono rivalutati [1;2]. Certamente la maggior parte degli operatori sanitari avverte il compito di dedicarsi al paziente, considerato

nella sua interezza di persona bisognosa di cure; ciò che qui si evidenzia non è a livello etico o deontologico ma culturale e metodologico. Nella pratica medica di tutti i giorni, tali vedute hanno difficoltà a essere attuate, per le ragioni storiche ed epistemologiche che saranno qui illustrate. Nella prima parte di questo lavoro cercheremo, infatti, di analizzare questa “dicotomia” del pensiero medico, evidente nelle polarità soggettività-oggettività, tecnica-umanesimo, mente-corpo.

La malattia non è solamente “disease”, uno stato patologico oggettivabile, misurabile, classificabile, ma anche “illness”, malessere, una condizione in cui la sofferenza soggettiva s’intreccia con il disordine biochimico e l’anatomia patologica, riflettendo un disagio che spesso ha origini profonde e motivazioni lontane dalla causa immediata. Di più, essa può essere il necessario passaggio verso un nuovo rapporto tra individuo e ambiente, verso un adattamento che sia anche maturazione e cambiamento in meglio, una “lezione da imparare”: “Spesso i dolori sono insegnamenti per gli uomini”, scriveva Esopo (Favole, 183: Il cane e il macellaio).

Dal punto di vista teorico, ma anche con delle prime e rilevanti prove sperimentali, un campo di “interfaccia” tra visione umanistica e scienza contemporanea può essere identificato negli studi sui sistemi complessi, altrimenti detti sistemi dinamici, nel senso che si accentua l’aspetto della capacità di continuo cambiamento e di adattamento. Il termine *complessità* è molto generico e non è ancora facilmente definibile: con esso s’intende identificare quelle problematiche o quei fenomeni, emergenti in qualunque ambito scientifico, che si presentano come non riducibili, cioè non scomponibili in problemi o fenomeni più elementari e già risolti. Finora gli aspetti complessi e dinamici della fisiologia e della patologia sono stati alquanto trascurati dalla medicina accademica, che ha favorito un progresso di conoscenze di tipo analitico, settoriale, specialistico.

Questo lavoro affronta, in modo elementare e introduttivo, le basi logico-matematiche della teoria della complessità e del caos, spiegando il significato dei termini usati in questo campo e facendo notare le possibili ricadute in medicina. Si illustra come sia possibile, sulla base di modelli relativamente semplici, descrivere alcune proprietà dei sistemi omeodinamici in forma di algoritmi e di reti, simulandone il comportamento mediante prove al calcolatore. Si cercherà, dove possibile, di suggerire alcune analogie tra tali modelli e le situazioni fisiopatologiche reali, indicando anche le prime applicazioni in campo diagnostico e terapeutico.

La rivalutazione di questa multidimensionale natura della salute e della cura è, fra l’altro, uno dei motivi che giustifica il ricorso di strati sempre più ampi di popolazione alle medicine “complementari” o “non-convenzionali”, le quali per lo più (con notevoli eccezioni, perché è impossibile generalizzare) partono da una concezione diversa di patologia, legata più all’individuo, alla globalità e al “terreno” che non all’aspetto meccanicistico anatomico e molecolare [3]. Una precisazione può aiutare il lettore a comprendere l’inserimento di tali problematiche, che hanno notoriamente degli aspetti controversi, fra gli argomenti di questo libro. L’approfondimento delle medicine non convenzionali o complementari (Complementary and Alternative Medicine nella dizione anglosassone), è stato portato avanti da un gruppo di medici e ricercatori nell’ambito dell’Osservatorio per le Medicine Complementari col patrocinio dell’Ordine dei Medici Chirurghi e Odontoiatri [4;5]. La nostra esperienza è che le tradizioni mediche sviluppatasi in ambito “extra-

scientifico”, vagliate con criteri di razionalità e sottoposte a ricerca con metodi rigorosi, possano costituire uno stimolo a “allargare gli orizzonti” del pensiero medico e ad aprire nuovi filoni di ricerca. Accennando in più punti del libro al contributo di queste tradizioni mediche “diverse”, non s’intende in alcun modo sostenerne la validità come metodi di cura, che è in corso di accertamento e che comunque esula dai nostri scopi, né s’intende sostenere che una “integrazione” della visione umanistica con quella scientifica della medicina passi necessariamente attraverso le medicine non convenzionali. Si tratta di conoscenze e competenze, acquisite dall’autore e dal suo gruppo di ricerca in questi anni di lavoro “di frontiera”, che sono rese disponibili al pari di quelle riguardanti altri argomenti qui trattati.

Il testo riprende e sintetizza quanto riportato in precedenti lavori dell'autore e collaboratori [6-9], alcuni dei quali esauriti da tempo, aggiornando gli argomenti con la letteratura ed integrandoli con nuove tematiche. Si è cercato di curare particolarmente l’iconografia, utilizzando materiale dalle lezioni accademiche di patologia e dalle conferenze dell’autore sui temi della medicina complementare.

Tra le discipline che più si prestano alla revisione e all’aggiornamento dei principi fondamentali sottostanti la pratica medica, vi sono la patologia generale (studio delle cause e dei meccanismi dei principali processi patologici) e la fisiopatologia generale (là dove ci si interessa delle alterazioni funzionali di organi e sistemi). Qui intendiamo per “generale” quella dimensione o quel “punto di vista” che privilegia lo studio dei principi fondamentali rispetto all’approfondimento dei particolari. Ecco perché questo lavoro è proposto innanzitutto agli studenti dei vari corsi afferenti alla facoltà di Medicina come introduzione alla patologia generale, per guidarli in un ragionamento rigoroso e allo stesso tempo capace di prevedere e “padroneggiare” l’incertezza e l’imprevedibilità del singolo caso clinico, che si troveranno di fronte, inevitabilmente, nell’esercizio della loro professione. Per questo, uno sforzo particolare è stato posto nel cercare di chiarire i concetti e il linguaggio, anche mediante l’aggiunta di un breve dizionario dei principali termini usati.

Questo testo si propone anche come strumento utile per tutti coloro che si pongono il problema dell’integrazione dei saperi in medicina, in un periodo in cui la straordinaria crescita delle conoscenze e delle comunicazioni rischia di creare dispersione di interventi e confusione terapeutica. Solo il superamento dell’approccio strettamente meccanicista e analitico, senza rinunciare alla razionalità - ma piuttosto usandola fino in fondo e senza paura di mettere in discussione i dogmi dello scientismo – può consentire di affrontare le sfide della medicina nel terzo millennio.

Desidero ringraziare i colleghi e collaboratori, particolarmente Giovanni Scolaro, Andrea Signorini, Anita Conforti, Riccardo Ortolani, Antonio Vella, Marialucia Semizzi, Paolo Magnani, Francesco Pontarollo, Graciela Martinez, Marta Marzotto, che hanno contribuito, sia con le attività sperimentali, sia con consigli, suggerimenti e critiche, al miglioramento del testo. Un ringraziamento particolare al prof. Mario Zatti che ha permesso la continuazione dei miei studi nell’Istituto da lui diretto per molti anni.

# Capitolo 1

## Una prospettiva storica e antropologica

In un documento del Comitato Nazionale di Bioetica (CNB) “Scopi, limiti e rischi della medicina”, pubblicato nel 2001, si trova questa sintetica definizione: “La medicina è l'arte e la scienza della diagnosi e del trattamento della malattia, nonché del mantenimento della salute” [10]. Si tratta di una definizione semplice, che forse non coglie tutta la ricchezza e la pluralità di dimensioni della medicina, dei suoi obiettivi e delle sue pratiche. Questa duplice dimensione della medicina è affrontabile da tante angolature e qui si utilizza innanzitutto la prospettiva storica, integrata con considerazioni antropologiche ed epistemologiche [11].

Se si volessero riassumere gli indirizzi concettuali che si sono succeduti sulla scena della storia della medicina, si potrebbe identificare l'esistenza di un perenne confronto-conflitto di due grandi linee di pensiero, che assumono via via connotati più specifici secondo le conoscenze del tempo. Queste due linee di pensiero potrebbero essere definite come “tradizione razionalista” e “tradizione empirica” (figura 1.1).

Alla tradizione razionalista si collegano un pensiero meccanicista, positivista, un metodo riduzionista e analitico, una concezione patologica chimico-fisica e microbiologica, una terapia tecnologizzata, spesso soppressiva del sintomo. Alla tradizione empirica si collegano un pensiero vitalista, romantico, un metodo complesso e sintetico/olistico, una concezione patologica che privilegia il ruolo del “terreno” e dell'equilibrio psicosomatico, una terapia naturale, regolativa.

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

	<b>TRADIZIONE RAZIONALISTA-MECCANICISTA</b>	<b>TRADIZIONE EMPIRICA-SISTEMICA</b>
<b>Concetto di salute</b>	Normalità Assenza di sintomi	Equilibrio dinamico
<b>Concetto di malattia</b>	Anomalia di meccanismo (anatomico → molecolare)	Perturbazione della "forza vitale"
<b>Metodi</b>	Riduzionismo, analisi Esperimento Trials in doppio cieco	Analogia Fenomenologia Studi osservazionali
<b>Terapie</b>	Allopatia, chemioterapia Trapianti, chirurgia Ingegneria genetica, clonazione Terapia ormonale sostitutiva	Omeopatia Fisioterapia, psicoterapia Medicine orientali ed etniche

**Figura 1.1. La grande "dicotomia" del pensiero medico**

Delle due grandi tradizioni del pensiero umano, quella razionalista ha assunto un ruolo dominante nel pensiero medico e nelle strutture da esso generate, tanto da ridurre l'altra alla marginalità. Tale dominio del meccanicismo è stato sancito dal suo stesso successo pratico e scandito da una straordinaria serie di scoperte scientifiche e di applicazioni tecnologiche che non è questa la sede di trattare. D'altra parte, ed è questo piuttosto l'aspetto critico che si vuole evidenziare, il meccanicismo di stampo ottocentesco, oggi rivisitato da certa biologia molecolare, diviene in alcuni casi una vera e propria credenza metafisica (scientismo dogmatico), che non corrisponde all'autentico spirito scientifico, il quale è invece in continua evoluzione[12]. Si deve anche notare che le stesse scienze fisiche e matematiche hanno sottoposto il meccanicismo a una profonda revisione critica, ma ciò comincia appena oggi a essere compreso in campo medico.

### **La medicina pre-scientifica**

Il lungo percorso evolutivo della medicina può consentire la suddivisione schematica in conformità a differenti tipi di episteme (conoscenza): il primo lungo periodo, ha avuto come episteme l'identificazione delle cause delle malattie su basi prevalentemente magiche o metafisiche. Nell'antichità (e ancor oggi tra i popoli primitivi), mancando conoscenze certe sulla natura dei processi patologici, la medicina era

prevalentemente esercitata in stretta relazione alla mitologia, alla magia o alla religione: le malattie erano viste come castighi mandati dagli dei, i medici erano anche guaritori, stregoni o sciamani.

### *Ippocrate*

Con la scuola ippocratica di Coo in Grecia (4-5 sec. a.C.) e altre scuole come quella di Celso e Galeno, si affermò una concezione più naturalistica, in cui gli eventi morbosi erano giudicati come fenomeni naturali, non castighi divini, e come tali anche affrontati (ovviamente con i limiti delle conoscenze del tempo). Giustamente a Ippocrate si fa risalire la nascita della medicina occidentale, poiché egli l'ha svincolata da credenze magiche e l'ha fondata come conoscenza della natura. Purtroppo il frequente riferimento a Ippocrate, il cui "giuramento" è riconosciuto come comune denominatore culturale da parte di tutti i medici, è fatto più come un omaggio storico che come un'ispirazione con conseguenze operative.

Senza voler trattare tutta la medicina ippocratica, si deve comunque dire che la sua dottrina è permeata dal concetto di guarigione naturale. La Natura (*physis*) è il guaritore della malattia. La *physis* ippocratica è essenzialmente quel potere che prevale nell'organismo sano, lo guida e agisce anche come potere naturale di guarigione. Legate al concetto di *physis* sono le teorie della composizione corretta (eucrasia), che costituisce lo stato di salute, e della composizione sbagliata (discrasia), che costituisce la malattia.

Con la caratteristica sinteticità greca, Ippocrate formulò quella che può essere legittimamente considerata come la più grande legge terapeutica: la natura è il medico e se la natura resiste, nulla si può fare. Mediante osservazioni molto acute, fatte senza grandi mezzi ma ancora valide, la scuola di Coo capì che molti fenomeni della malattia sono tentativi di guarigione e suggerì di imitarli o di rispettarli: questo è connesso col detto "primum non nocere" (innanzitutto non far male). Ippocrate considerava le eruzioni cutanee apparse improvvisamente e diffusamente come dei fenomeni di guarigione. Altre eruzioni erano considerate come delle "apostasi", cioè un deposito locale della malattia che doveva essere metabolizzato prima di una cura definitiva. Simili opinioni erano sostenute a proposito delle emorroidi e di altre perdite liquide dal corpo; di fatto, vi sono periodi nella storia della medicina in cui molte misure mediche correttive sono state evitate per la paura di disturbare il potere di guarigione del corpo. Il grande interesse nella prognosi, la capacità di osservazione controllata, il rifiuto di tendenze fantasiose ed altre caratteristiche differenziano in modo inconfondibile tale veduta dalle concezioni magiche precedenti.

Quest'approccio naturalistico o empirico della medicina è andato avanti per molti secoli, fino alla nascita della scienza in occidente. Di fatto, per tutti i secoli successivi e fino all'epoca dell'illuminismo, la medicina non era una scienza, in essa prevaleva la componente empirica e "artistica", supportate dalla tradizione e da trattati come quelli di Galeno o i ricettari erboristici che sono rimasti immutati per secoli.

### *Medioevo*

La ricomparsa dell'insegnamento della medicina in occidente dopo la caduta dell'impero romano si deve al corpo ecclesiastico e in particolare si può far risalire all'XI secolo (nel pieno del cosiddetto "oscuro" Medioevo!) con la fondazione della Scuola Salernitana, che recuperò le opere della tradizione galenica e

ippocratica, favorita dai legami col mondo culturale greco e arabo. L'espansione delle università accanto alle strutture per l'assistenza e alla creazione dei primi Hospitalia fonda le basi della medicina occidentale e offre la possibilità di dar forma sistematica e scientifica al bisogno di salute dell'uomo. Particolarmente significativo, a tale proposito, è il giudizio sulla storia della medicina, tratto dal discorso che Benedetto XVI avrebbe dovuto pronunciare il 17 gennaio 2008 all'Università di Roma: "Anche se (nel Medioevo, al sorgere delle università, N.d.R.) la Medicina era considerata più come "arte" che non come scienza, tuttavia il suo inserimento nel cosmo dell'"universitas" significava chiaramente che era collocata nell'ambito della razionalità, che l'arte del guarire stava sotto la guida della ragione e veniva sottratta all'ambito della magia".

Nel Medioevo la medicina ha visto notevoli arricchimenti anche per i contatti con il mondo islamico. Avicenna (Ibn Sina), "principe dei medici", studioso di religione, matematica, fisica, medicina e metafisica, visse in Persia tra il 980 e il 1037. La sua principale opera è il Canone di Medicina, che nella versione latina fu ripreso come opera fondamentale nelle università dal 1250 al 1600. Altri grandi studiosi dell'epoca furono Averroé (Ibn Rushd, 1126-1198) e l'ebreo Maimonides (Moses ben Maimon, 1135-1204). Fino all'XI secolo ci fu un ricco scambio tra cultura araba, islamica, ebraica e cristiana, che cessò con l'imporsi di una cultura islamica più fondamentalista come reazione all'invasione mongola, alla guerra civile e all'imporsi del Cristianesimo.

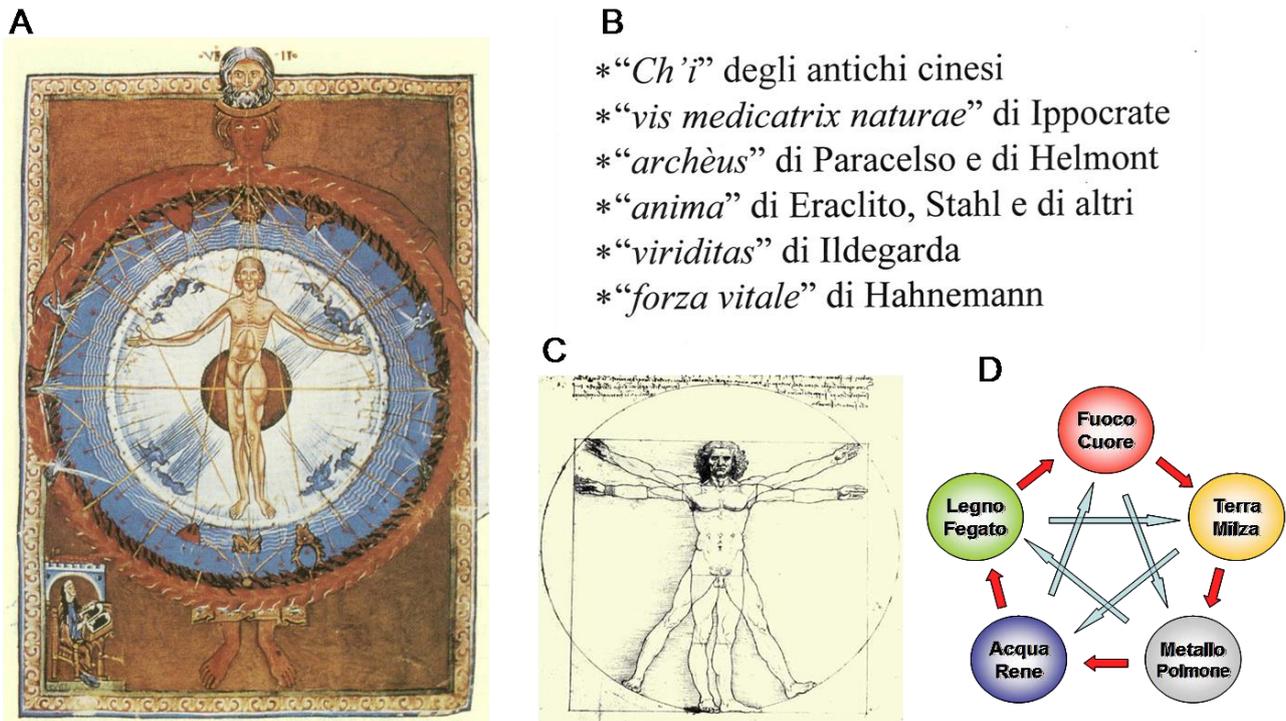
Va citata anche l'opera del monachesimo occidentale, entro cui si affermarono delle grandi figure come Ildegarda di Bingen, che propose con forza una visione vitalistica e naturalistica, ma anche mistica, dell'uomo nell'ambito delle forze che governano il creato. È indicativo, ad esempio, il fatto che nelle miniature dei libri di Ildegarda - dedicati alla danza, alla meditazione e alla spiritualità, non disgiunte dall'igiene personale, dalla dieta, da prescrizioni erboristiche ecc. - l'uomo è rappresentato in un'armonia cosmica di elementi (terra-acqua-aria-fuoco) con forti analogie col pensiero orientale e con proporzioni anatomiche che ricordano il più famoso uomo vitruviano di Leonardo da Vinci (vedi ad esempio la figura 1.2)[13;14].

Sia Ippocrate, sia le tradizioni mediche orientali ma anche certi filoni della medicina occidentale come ad esempio Paracelso, Helmont, Stahl, Hahnemann, Bier, intuirono e ben espressero il concetto di "*dynamis*" o "forza vitale". La *dynamis* enfatizza non solo l'energia necessaria alla vita, ma anche quell'influsso che genera il *cambiamento* di salute nel tempo e la possibilità che proprio in e su questi cambiamenti si instaurino i processi patologici.

### *Teorie vitaliste*

Cristiano Federico Samuele Hahnemann (1755-1843) ebbe una produzione scientifica in vari campi della chimica, della botanica e della medicina, ma è passato alla storia come il fondatore dell'omeopatia. Così si esprimeva, ai primi dell'Ottocento, tale autore "*La malattia e la guarigione si sviluppano solo attraverso influenze dinamiche*" [15]; "*Le medicine agiscono non anatomicamente ma dinamicamente*" [16]. Un'affermazione del genere, vista nell'ottica riduzionista era considerata, fino a non molto tempo fa, con sospetto e tacciata di vitalismo perché sembrava introdurre un fattore animistico nella scienza della vita, e

forse in quel momento poteva essere così. Oggi si è scoperto e riconosciuto che, nell'organizzazione stessa della materia, una volta raggiunto un certo grado di strutturazione organica (complessità), la materia stessa, se opportunamente sollecitata, tende a manifestare un livello nuovo di ordine non presente, di per sé, nei componenti presi separatamente. A questo livello non basta più l'analisi delle parti -- che è stata comunque utile e necessaria fino a tal punto -- ma occorre un'indagine del nuovo livello d'insieme, del nuovo tutto complesso.



**Figura 1.2. Rappresentazioni e definizioni della cosiddetta “Energia vitale” (omeodinamica). A: Miniatura dal Liber divinorum operum di Ildegarda di Bingen (XII secolo), conservato nella biblioteca statale di Lucca; B: terminologia di vari autori; C: l'uomo di Vitruvio di Leonardo da Vinci (XVI secolo); D: la legge dei cinque elementi o cinque movimenti descritta dagli antichi cinesi: sono raffigurati simbolicamente i cicli di “generazione” (freccie esterne) e di “sottomissione” (freccie interne) dell’energia.**

Nella visione “vitalista” della fisiologia e della malattia si deve comprendere anche la prospettiva che sarebbe meglio oggi chiamare con il termine “sistemica”, ma che, al di là del linguaggio usato, viene efficacemente espressa in questo passo dell’autore già citato: *“Benché tutte le parti componenti la struttura dell’organismo umano possano essere trovate in altre parti della natura, qui esse agiscono insieme, nella loro unione organica, al fine del completo sviluppo della vita e del compimento delle altre funzioni dell’uomo (...). Ciò avviene in un modo così peculiare e caratteristico che può essere definito solo dal termine “vitalità” e tale vitalità, o reazione vitale, di tutte le parti le une verso le altre e le une verso il*

*mondo esterno non può essere compresa e giudicata da alcuna legge della meccanica, della statica o della fisica. Essa ha sue leggi proprie*". [17].

Il gran fermento della medicina europea del secolo diciottesimo comprende anche la nascita del sistema di C.F.S. Hahnemann (l'omeopatia), che è l'unico sopravvissuto ai grandi mutamenti della medicina degli ultimi due secoli. Persino il critico più severo non potrà non ammettere che l'omeopatia ebbe un valido ruolo di stimolo al progresso della medicina a cavallo tra il diciottesimo e il diciannovesimo secolo, se non altro per averne evidenziati gli aspetti "negativi" (eccessivo uso di salassi, d'oppio, di purganti, ecc.). Qui però possiamo anche chiederci se, d'altra parte, il suo fondatore e le varie organizzazioni omeopatiche sorte al suo seguito abbiano avuto la presunzione di rappresentare una forma esclusiva di terapia. Da una parte, la definizione ufficiale dell'American Institute of Homeopathy, l'organizzazione omeopatica ufficiale negli USA, è sempre stata chiara e inequivocabile: il medico omeopata è quello che aggiunge alla sua conoscenza di medicina generale una speciale conoscenza dell'omeopatia. D'altra parte, è innegabile che per molti omeopati il loro metodo terapeutico preferito sia divenuto l'unica medicina e ciò ha costituito uno dei più importanti fattori che hanno ostacolato per due secoli l'integrazione con la medicina ufficiale. Quest'argomento sarà ripreso nell'ultimo capitolo.

### *Medicine orientali*

La nascita e lo sviluppo delle medicine orientali meriterebbero una trattazione a sé. Tali tradizioni si sono sviluppate sia teoricamente sia empiricamente in modo del tutto estraneo alla cultura scientifica e solo a seguito delle aumentate possibilità di comunicazione hanno iniziato ad essere proposte da gruppi di appassionati come "alternative" terapeutiche anche in Occidente. Dopo un'iniziale diffusione semi-clandestina, le medicine di origine orientale oggi sono state in parte riconosciute come valide, almeno sul piano della terapia di alcuni disturbi minori, anche dalle istituzioni sanitarie ufficiali negli Stati Uniti (NIH).

L'Oriente raccoglie e spesso mescola correnti di pensiero filosofico e religioso molto differenti tra loro. Esistono due correnti generali di pensiero: quella medio-orientale (islamica nelle sue varie espressioni) e quella estremo-orientale (medicina cinese, medicina tibetana e medicina ayurvedica). In questo lavoro ci si limiterà a fare qualche cenno sulla medicina cinese e ayurvedica, che ispirano alcuni approcci medici diffusi anche nel nostro paese e riconosciuti come "atto medico" dalla Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici.

### **Medicina cinese**

La farmacopea cinese, l'agopuntura e le altre pratiche come le ginnastiche si basano su concetti profondamente radicati nel pensiero taoista ed 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. La medicina tradizionale cinese considera l'uomo al centro dell'universo fatto da terra e cielo, a partire dagli elementi legno, fuoco, terra, metallo, acqua. Il mondo è un'unità il cui movimento genera due aspetti antitetici, lo yin e lo yang, aspetti "positivi" e "negativi" ma complementari: pieno/vuoto, caldo/freddo,

alto/basso, giorno/notte, ecc. I cinesi pensano che yin e yang non siano termini assoluti, ma relativi l'uno all'altro. In accordo con il moderno concetto di omeostasi, yin e yang si interscambiano (mentre scende yin, sale yang). L'adatto equilibrio, circolazione di queste energie è essenziale al mantenimento della salute e quando s'instaura un disequilibrio, si soffre della malattia.

Per restare sugli aspetti più generali, 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 e il corpo umano (che dell'universo è una piccola rappresentazione). Tale "legge universale" della natura si condensa in uno schema d'interrelazioni che è rappresentato in vari modi, uno dei quali è quello riportato in figura 1.2 (D). In tale schema, che va visto in relazione analogica con i concetti filosofici e naturalistici, 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" (o "movimenti"), che secondo la tradizione cinese regolerebbe i rapporti tra elementi importanti della natura come legno (*Mu*), fuoco (*Huo*), terra (*Tu*), metallo (*Jin*) e acqua (*Shui*) e fra gli organi corrispondenti nel corpo umano (fegato, cuore, milza/pancreas, polmone e rene rispettivamente). Si tratta di cinque forze elementari ognuna delle quali, rappresentata in organi e in elementi materiali, 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.

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" e "domina" la terra (fine estate), la quale "genera" il metallo (autunno). Il metallo "genera" l'acqua (inverno), dalla 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 e il fuoco fonde il metallo. 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.

L'energia bloccata, in eccesso o in deficit o l'accumulo di fattori patogeni o le altre cause di malattia secondo questa visione, rendendo poco scorrevole l'energia provocano sintomi sia fisici che mentali. La stimolazione degli agopunti mediante infissione di aghi, coppettazione, pressione digitale e micromassaggio, picchiettamento con martelletto, applicazione di stimolazioni elettriche o riscaldamento ha lo scopo di rendere scorrevole e armonico il flusso energetico in modo da evitare disarmonie dolorose. Se le energie scorrono liberamente, l'uomo sarà in grado di utilizzare la sua unità mente-corpo per vivere in pienezza la sua vita.

Va ripetuto che si tratta di una struttura concettuale, fondata sul ragionamento analogico e non analitico, la quale ha avuto per millenni il ruolo di guidare il pensiero e la prassi della medicina, ma che non può essere facilmente “tradotta” nel linguaggio scientifico occidentale, di tipo analitico. In ogni caso, la via analogica e quella analitica non sono necessariamente in contrasto, anzi, possono offrire ciascuna un diverso punto di vista. Inoltre, in tempi recenti sono aumentati notevolmente i tentativi di “spiegare” la medicina cinese e soprattutto l'efficacia clinica dell'agopuntura scoprendo alcuni meccanismi come la produzione di endorfine, l'effetto dei neuroni “cancello”, la correlazione tra punti e accensione di specifiche aree encefaliche, l'aumentata conducibilità elettrica della cute in corrispondenza dei punti, e via dicendo. Si tratta di argomenti di grande interesse il cui approfondimento non trova spazio in questa trattazione e per cui si rimanda a letteratura più specialistica [4;18-20].

### **Il concetto ayurvedico di salute**

L'Ayurveda è il più antico sistema conosciuto di medicina. Esso ha avuto origine nell'India Vedica molte migliaia di anni orsono ed è tuttora estensivamente praticato nel paese di origine e in molte altre nazioni. Il termine AYURVEDA significa letteralmente “La Scienza della Vita”, dal sanscrito *AYUS*, o “vita” e *VEDA* o “scienza”[20]. Il nome stesso del sistema esprime i suoi propositi, che sono il prendersi cura della vita umana in tutti i suoi differenti aspetti, psicologici, fisici, comportamentali e ambientali. Gli obiettivi dell'Ayurveda sono la cura della malattia, intesa come squilibrio degli elementi fondamentali della fisiologia, e la prevenzione, intesa non semplicemente come diagnosi precoce, ma piuttosto come insieme di metodi volti a promuovere e rafforzare lo stato di benessere e di salute. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha riconosciuto la validità universale dell'Ayurveda, raccomandandone lo studio e l'applicazione nell'ambito dei suoi progetti internazionali.

L'analisi di un sistema di medicina dovrebbe partire dallo studio del modello di salute che esso propone. La *Sushruta Samhita*, uno dei testi più antichi dell'Ayurveda, offre la seguente definizione della salute: “La salute è quella condizione nella quale i principi fisiologici del corpo sono in equilibrio, la digestione è efficiente, i tessuti sono in condizione normale, le funzioni escretorie sono regolari e mente, sensi e spirito sono pienamente appagati”. In tale asserto è rilevata l'importanza del benessere psicologico ed emozionale quale chiave del mantenimento della salute. Inoltre si può evidenziare un orientamento “positivo” della definizione: la salute è considerata una condizione di equilibrio dinamico e di pieno benessere e non di semplice assenza di disordini evidenti.

L'Ayurveda considera cinque elementi fondamentali o *PANCHA* (cinque) *MAHABHUTA* (elementi di base). Essi rappresentano i blocchi fondamentali di costruzione dell'universo e combinandosi in diverse proporzioni strutturano le diverse realtà materiali. I nomi sanscriti dei cinque elementi sono: *Akasha*, *Vayu*, *Tejas*, *Jala*, *Prithivi* e sono tradotti grossolanamente come spazio, aria, fuoco, acqua e terra rispettivamente. Tali elementi sono organizzati, mantenuti in equilibrio e quindi in salute da tre principali fattori fisiologici, detti “*DOSHA*”, definiti come “gli ultimi irriducibili principi metabolici che governano l'intera struttura psicosomatica dell'uomo”. I tre Dosha sono “*Vata*”, il principio del movimento e dell'attivazione, presiede alle funzioni nervose, circolatorie, respiratorie, escretorie e di locomozione, “*Pitta*”, il principio della

trasformazione e della termogenesi, presiede alle funzioni digestive, metaboliche ed endocrine, “*Kapha*” (pron. Kafa), il principio della coesione e della struttura, governa i fluidi, promuove la crescita e la forza, ed è responsabile della lubrificazione delle articolazioni e dell’immunità. Il gioco tra i tre dosha, presenti e agenti in modo maggiore o minore in tutti gli individui, determina le qualità e le condizioni della vita. Uno stato armonioso coincide con la salute, un eccesso o difetto fa emergere i sintomi della malattia.

È interessante notare che esiste una corrispondenza tra la dottrina ayurvedica dei tre dosha e la teoria moderna della neuroimmunoendocrinologia: le caratteristiche di *Vata*, *Pitta* e *Kapha* corrispondono, infatti, a quelle dei sistemi nervoso, endocrino e immunitario rispettivamente. Una trattazione più estesa di questo argomento, da cui si sono tratte queste sintetiche note, è stata pubblicata nel testo “Le medicine complementari” curato dall'Osservatorio per le Medicine Complementari di Verona [21].

La medicina tradizionale cinese e l’Ayurveda hanno molti punti in comune. Il centro di entrambi i sistemi è l’attenzione al paziente piuttosto che alla malattia. Entrambi hanno l’obiettivo di promuovere la salute, di aumentare la qualità della vita, con strategie terapeutiche per il trattamento secondo criteri sistemici e dinamici. Esse hanno in comune circa la metà dell’armamentario terapeutico fitoterapico, ma soprattutto la “filosofia” e la “classificazione” degli individui seguono un analogo approccio. Da questi elementari principi derivano classificazioni sempre più dettagliate che servono al terapeuta per “inquadrare” il caso patologico e identificare i punti critici di eccesso o di difetto, che possono poi essere regolati mediante interventi dietetici, sullo stile di vita, sull’atteggiamento mentale, con acqua (idroterapia) per passare anche all’aiuto dato da preparati fitoterapici, e all’agopuntura o moxibustione (nel caso della medicina cinese).

Per tutte le visioni orientali, psiche e soma sono qualità differenti della stessa realtà (l’energia), in pratica non c’è alcuna distinzione sostanziale tra disturbi fisici e disturbi psichici: un corpo ammalato innescherà sempre anche disturbi psichici e una mente perturbata darà sempre anche qualche disfunzione somatica.

### **La medicina “scientifica”**

L’impostazione empirica della medicina medioevale e soprattutto la sua capacità di incidere positivamente sulla salute della popolazione (medicina come “prassi”), entrarono in crisi in occasione delle grandi epidemie che sconvolsero l’Europa nel corso di secoli dall’XI al XVII, allorché i rimedi dell’epoca e tutta l’organizzazione d’assistenza mostrarono una drammatica insufficienza.

A partire dal XV-XVI secolo, in occidente avviene una svolta epocale, consistente nella nascita della scienza, vale a dire quel modo di acquisire conoscenza della natura fondato non solo sulla misura e sul calcolo (in parte presenti nella tradizione empirica), ma soprattutto sulla capacità di costruire teorie e ipotesi da sottoporre a verifiche sperimentali. La scienza ha radici nelle conoscenze accumulate nei secoli (filosofia greca, matematica araba, in epoca medievale ci furono tanti scambi con l’oriente e l’islam), ma la sua nascita, tra il rinascimento e l’illuminismo, segna sicuramente un momento di discontinuità nello sviluppo del pensiero umano, con riflessi in tutti i campi compresa la medicina.

Quest'epoca ha avuto inizio con Newton e Galileo (non per niente Galileo s'interessò in parte anche di medicina, ad esempio a lui si deve l'invenzione del termometro) e con la separazione tra *res cogitans* (mente, pensiero) e *res extensa* (corpo) di Cartesio. In seguito, questa visione "scientifica" della medicina si affermò in altri importanti autori tra cui Giovanni Battista Morgagni (1682-1771), con la creazione dell'anatomia patologica volta a identificare il substrato anatomico della malattia, e Claude Bernard (1813-1878), che trasformò la medicina in scienza sperimentale, fondata totalmente sulla valutazione quantitativa dei fenomeni, su un concetto di normalità statistica e di patologia come deviazione da questa norma. È stato proprio Claude Bernard a difendere l'idea che lo studio dei fenomeni fisiologici e di quelli patologici in un oggetto così complesso come un organismo vivente, non è diverso quanto al metodo, da quello di un oggetto estremamente semplice, quale può essere un corpo grave che cade per effetto della forza di gravità. Così, infatti, egli si esprime [22]: *"Il fisico e il fisiologo, pur occupandosi il primo delle manifestazioni della materia inanimata e il secondo dei fenomeni che si svolgono nella materia vivente, hanno in comune lo stesso scopo, l'uno e l'altro mirano alla conoscenza della causa prossima dei fenomeni studiati."*

Qual è la specificità del linguaggio scientifico? Essenzialmente sta nel fatto che la scienza si rivolge all'aspetto misurabile della realtà, escludendo giudizi qualitativi e di valore. Non basta però fare delle misurazioni, è fondamentale anche capire cosa queste misurazioni suggeriscano a riguardo della natura dell'oggetto o fenomeno e delle "leggi" che governano e determinano ciò che si è osservato. A tal fine si procede in modo induttivo, dalle osservazioni si formulano dei modelli esplicativi, si immaginano le leggi che le governano, ipotesi esplicative da testare con l'esperimento in condizioni controllate e riproducibili. Se l'esperimento conferma l'ipotesi, la teoria (modello) si consolida, altrimenti si deve formulare un'altra teoria e un altro modello. Ogni vero scienziato è umile nelle sue affermazioni, sa benissimo che le sue teorie e i suoi modelli sono sempre soggetti a essere confutati, in parte o anche in tutto. La vera abilità del ricercatore è porsi delle domande utili in modo che possano generare degli esperimenti chiari e dirimenti sulla questione che si vuole studiare.

Anzi, è ben noto che la vera teoria scientifica è quella che si presta a essere confutata (K. Popper). Ogni teoria scientifica ha subito questo destino, per cui la pretesa di una scienza "dogmatica", che possiede la verità, poteva forse essere credibile nell'ottocento, oggi non lo è più. Nella scienza non vi sono dogmi. Vi era fino a qualche anno fa un dogma, il dogma centrale della biologia, per cui l'informazione fluisce dal DNA al RNA, alle proteine. Questo dogma non tiene più, da quando si è scoperta l'esistenza dell'enzima "transcriptasi inversa", che trascrive l'RNA in DNA (un meccanismo responsabile, fra l'altro, dell'infezione da HIV). Fino a non molto tempo fa si pensava che gli acidi nucleici fossero assolutamente indispensabili per la replicazione di un agente infettante, mentre la scoperta dei prioni (causa di serie encefalopatie epidemiche tra i bovini e di qualche caso anche umano) ha seriamente messo in crisi quest'universale convinzione. Il DNA non è più il "santuario" dell'informazione genetica, anche questa molecola si "plasma" continuamente, a seguito dell'interazione tra l'organismo e l'ambiente. Il lamarckismo, espulso dalle teorie darwiniane (selezione naturale) fa la sua ricomparsa nell'era della post-genomica. Il progetto genoma e l'ingegneria

genetica, punte di diamante della ricerca nel XX secolo, lasciano spazio alla rivalutazione delle terapie cellulari, situate su un maggior grado di complessità.

### *Riduzionismo e “olismo”*

In generale le due grandi tendenze della ricerca vanno dall'universale e complesso al particolare e semplice (via riduzionista o analitica) o viceversa (via olistica o dell'integrazione). La prima via, quella di gran lunga più seguita, consente a “spiegazioni” sul “come sono fatte le cose”, andando alla scoperta dei dettagli morfologici e strutturali della materia, con dettagli sempre più minuti. 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” e interagiscono, dando luogo a sistemi che rappresentano in sé qualcosa in più della somma delle loro parti. Questo “qualcosa in più” rappresenta il *significato*, il *senso*, 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. Il significato di una certa cosa o di un certo fenomeno, si percepisce solo in relazione a un contesto più ampio o meglio, in relazione a uno scopo, a una funzione.

Seguire il percorso “olistico” (meglio forse parlare di “pensiero sistemico” perché il concetto di “olos”- tutto è alquanto vago e discutibile in campo scientifico) è molto difficile per lo scienziato moderno, perché nella storia del pensiero scientifico occidentale (dal Rinascimento in poi) è stata sempre avvantaggiata la via riduzionista. Solo in tempi recenti, come vedremo, si è ricominciato a rivalutare il pensiero sistemico. Probabilmente solo l'incontro di diverse tradizioni culturali può facilitare e aiutare il ristabilirsi di un equilibrio tra le due, altrettanto importanti, vie della ricerca scientifica.

### *I paradigmi in medicina*

Queste considerazioni valgono per tutta la ricerca scientifica, ma sono ancor più appropriate se riferite alla medicina, il cui “oggetto” è l'uomo stesso. La figura 1.3 riassume schematicamente alcuni passaggi dei paradigmi dominanti nel pensiero medico nella storia. Il paradigma che possiamo definire con i termini di *riduzionista* o *meccanicista* è nato sul tavolo anatomico (già la parola “ana-tomia” indica tale capacità di separare e tale pensiero meccanicistico) ed ha proseguito sempre più nel microscopico fino ad arrivare alla biologia molecolare dei giorni nostri. Il paradigma meccanicistico rimane prevalente nella teoria e nella pratica della medicina occidentale fino ai giorni nostri, anche se viene riadattato, con le opportune varianti, passando dal livello macroscopico - anatomico a quello microscopico, fino ad arrivare al livello molecolare.

Quando si rendono disponibili microscopi sempre più perfezionati (1800-1900), si acquisisce la capacità di osservare la cellula, che diventa il centro dell'investigazione biologica, mentre in patologia si assiste allo sviluppo della patologia cellulare (Virchow) e della disciplina connessa che è la microbiologia. Il paradigma cellulare colloca la genesi delle malattie sostanzialmente nell'esito della battaglia tra cellule buone, sane, quelle del corpo (v. i fagociti di Metchnikoff, fine Ottocento) e cellule cattive, gli aggressori, i microbi. Se esistono anche fattori “umorali” (ad esempio gli anticorpi), questi sono visti come prodotti delle cellule.

Alterazioni cellulari (rigonfiamento, frammentazione della cromatina, steatosi, apoptosi, necrosi, ecc...) sono riscontrate in sostanza in tutte le malattie.

Con lo sviluppo della chimica, la cellula è analizzata nelle sue componenti molecolari e chimiche. Nascono la biochimica e quindi la farmacologia, che studia gli effetti di sostanze chimiche definite sul sistema vivente. Si scoprono gli antibiotici, gli ormoni, i metodi di antisepsi (che consentono enormi avanzamenti nella chirurgia), gli analgesici, gli antiinfiammatori, i vasodilatatori, ecc... Siamo nella prima parte del nostro secolo. Qualcosa, però, ancora sfugge alla comprensione del modo di funzionamento dei sistemi biologici, è come se si conoscessero molti “effetti”, senza conoscerne a fondo i meccanismi. Un altro grande salto concettuale è fatto quindi con l'avvento della biologia molecolare.

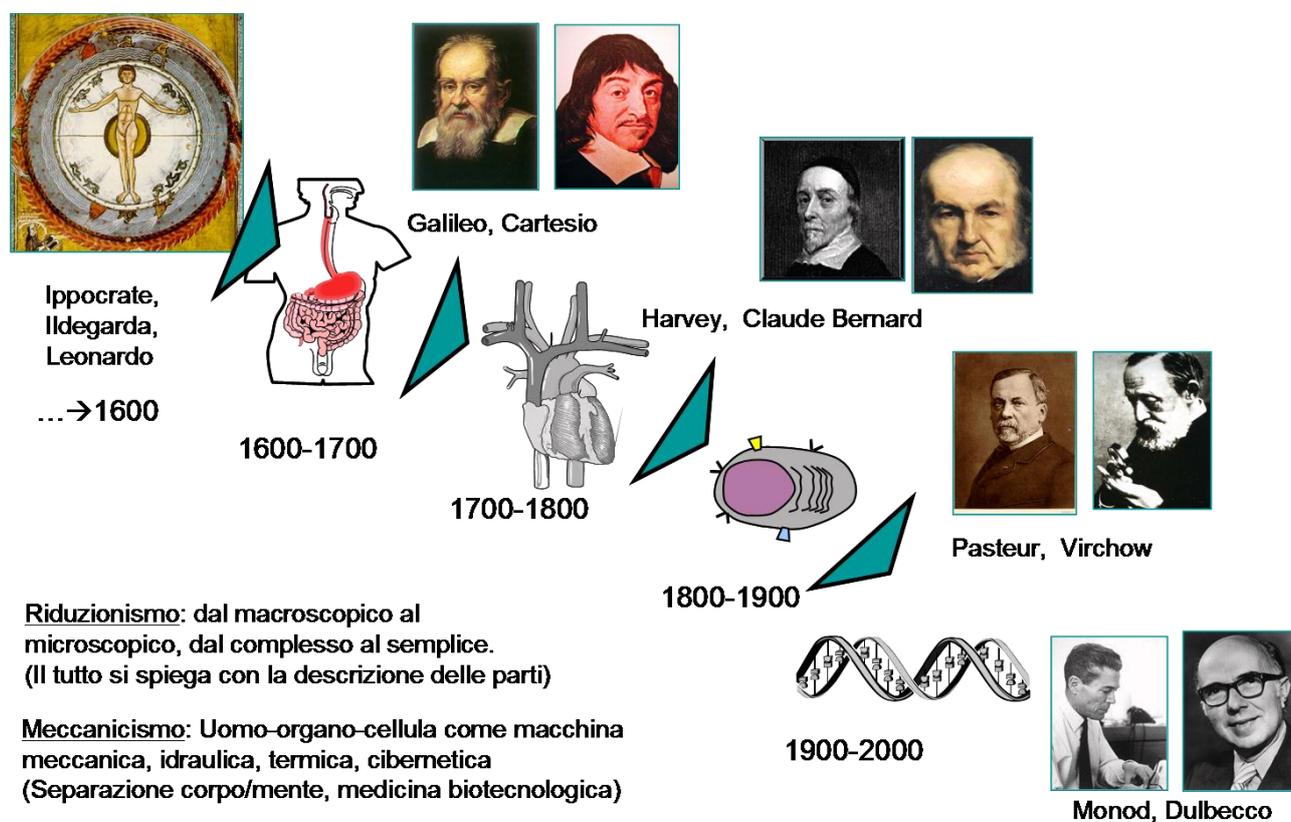


Figura 1.3. Evoluzione storica ed epistemica dei paradigmi dominanti del pensiero e della ricerca in medicina, con indicazione di alcuni personaggi esemplificativi delle varie tappe.

Il paradigma molecolare s’impone dagli anni sessanta del XX secolo, perché la scoperta della struttura del DNA rappresenta la possibilità di de-codificare il nucleo fondamentale dell’informazione biologica. Non si è più di fronte solo alla possibilità di conoscere i costituenti della materia vivente (chimica e biochimica), ma si è imparato il linguaggio con cui è scritto il “programma” degli esseri viventi, programma di cui esiste duplice copia in ogni singola cellula somatica. Se di una casa si conoscono i materiali, non si è ancora in grado di ricostruirla e, spesso, neppure di ripararla adeguatamente, ma se si conoscono sia i materiali che il progetto, si dispone di ogni elemento per fare, rifare, modificare la casa stessa. L’analogia con l’ingegneria è talmente calzante che si inizia a parlare proprio di “ingegneria genetica” e di “biotecnologia” (spesso anche

con esagerazioni e inesattezze quando si identifica la biotecnologia con l'ingegneria genetica, perché la biotecnologia in realtà è sempre esistita in campo agricolo e alimentare).

Essendosi occupata tradizionalmente delle malattie del corpo, e avendo ora a disposizione la conoscenza offerta dalle nuove scienze fisiche, la medicina non solo ha adattato i suoi quadri teorici all'interpretazione del corpo come macchina, ma si è sentita autorizzata (e quasi metodologicamente obbligata) a occuparsi unicamente del corpo (o persino della molecola), senza indulgere ad accettare riferimenti all'altra "sostanza", e addirittura considerando come pericolose confusioni tutte le considerazioni che vanno al di là di un modo fiscalista di trattare le questioni [23].

### *Il linguaggio della scienza*

Delle scienze la medicina è andata sempre più adottando il linguaggio *quantitativo*, vale a dire l'espressione dei dati in numeri, il calcolo, l'osservazione obiettiva e strumentale, l'operazionismo dei concetti, il controllo sistematico delle teorie. Anche l'attività clinica si è costituita come un'attività scientifica in quanto ha affondato le sue radici nel mondo dell'esperienza, sottoposta alla verifica sperimentale. Con riferimento al documento del CNB del 2001 [10], va citato questo significativo passo: *“La scienza è, per sua natura, un sapere universale, un sapere cioè sul quale, in via di principio tutti debbono convenire. Obiettività e intersoggettività nella scienza sono dunque sinonimi e sono essenziali per costruire una conoscenza che non dipenda dal singolo scienziato ma che sia patrimonio di tutti, concetto che si ritrova nell'affermazione di Claude Bernard: ‘L'arte sono io, la scienza siamo noi’.”*

Va sottolineato un punto importante, quello della “intersoggettività”, proprio perché qui si enuclea una diversità dall'approccio artistico e puramente empirico. In estrema sintesi, qui la polarità tra arte e scienza è ricondotta a quella tra soggettivo-individuale e oggettivo-universale.

Ma l'estromissione dell'individuo (è significativa l'etimologia in-dividuo, non-diviso) dal campo della scienza – e della medicina in quanto scienza analitica – è stata un'evoluzione del tutto positiva ai fini del suo scopo? L'estromettere il sapere soggettivo e individuale è stato un reale passo avanti? Non sarebbe stato meglio perseguire un'integrazione dei due poli? Tali domande non avrebbero senso alcuno se la medicina oggettiva e “scientifica”, idealizzata da Claude Bernard, avesse raggiunto i suoi scopi in favore del mantenimento della salute nel genere umano, dell'eliminazione delle malattie, cosa che non è avvenuta, se non in parte, non trascurabile certo ma solo in parte. Quindi tali domande hanno un senso profondo di sfida al sapere medico, che per ora lasciamo in sospenso perché dobbiamo tornare alla storia della medicina, che non è finita con il programma di Bernard.

### *La crisi della medicina occidentale e il mito tecnologico*

Oggi si crede che la medicina sia ormai prevalentemente una scienza, almeno come episteme dominante. Invece la medicina biomolecolare e tecnologica mostra i suoi limiti pratico-applicativi, legati essenzialmente all'eccesso di specializzazione, alla spersonalizzazione dell'atto medico, con degenerazione “contrattualistica”, uno straripare di possibilità e di offerte che conducono a quella che è stata detta

“medicalizzazione” della società, con abuso dei farmaci e crescita dei problemi legati ai loro effetti avversi, doping nelle pratiche sportive, interventi manipolatori sempre più avanzati sul patrimonio genetico. Sorgono da molte parti dei dubbi sull'eticità di alcune analisi e pratiche biogenetiche, crescono le spese, cresce la burocrazia sanitaria, il tutto in una situazione in cui le malattie croniche “curabili” ma non “guaribili” non mostrano segni di diminuzione.

Il prestigio crescente di cui la medicina non immeritadamente gode, ha prodotto in realtà, accanto all'indubbio vantaggio rappresentato dalla crescita del valore oggi attribuito alla vita umana, la tentazione di considerare le prestazioni mediche come le uniche risorse per il miglioramento della salute individuale e collettiva. La suggestione esercitata da un'informazione pilotata in questa direzione ha prodotto la diffusa convinzione che il naturale desiderio umano di benessere e felicità possa essere soddisfatto soprattutto dalla medicina, e che tale obiettivo sia possibile solo attraverso l'acquisto di un servizio che fornisce merci (i farmaci) e prestazioni mediche. Ad esempio: il 6% dei bambini statunitensi, classificati come iperattivi, sono sotto trattamento psicofarmacologico (dati OMS); la menopausa e la vecchiaia diventano, da situazioni fisiologiche della vita, condizioni patologiche da trattare; lo stress da lavoro non richiede più una fisiologica ragione di riposo ma spesso trattamenti farmacologici; le informazioni sui dati statistici forniti da ciascuna società scientifica potrebbero far ritenere che ciascun cittadino italiano sia affetto da due o tre malattie serie. Ricerche in farmacoeconomia hanno inoltre indicato che i costi associati all'uso inappropriato, ovvero eccessivo, dei farmaci possono persino essere anche superiori alle stesse spese iniziali per l'acquisto dei farmaci. Questi costi comprendono le spese addizionali correlate all'incremento delle ospedalizzazioni, al protrarsi delle degenze, al ricorso a visite ambulatoriali, procedure diagnostiche e trattamenti aggiuntivi dovuti ai problemi insorti a seguito della prescrizione farmaceutica. Tutto ciò non può che avere profondi riflessi sulla latitudine dei compiti che sono affidati alla medicina, spesso sulla base delle sue stesse proposte.

La tesi che le scoperte della biotecnologia, salutate da taluni come una vera rivoluzione in ambito sanitario, abbiano avuto pochi risultati pratici e, addirittura, alimentino false speranze trova sempre maggiori conferme, come dimostra uno studio, pubblicato da un'importante rivista scientifica [24]. L'impostazione tecnologica alla base della concezione attuale della medicina, unita al gioco degli interessi commerciali, alimenta quello che è stato definito, dal documento del CNB sopra citato, come un vero e proprio “mito tecnologico”. Come sostiene Angelo Scola: *“Occorre riconoscere che la medicina sembra essere arrivata al capolinea di quel processo innescato dalla decisione di Claude Bernard di trasformare l'arte terapeutica in medicina sperimentale. Senza mettere in discussione l'imprescindibile riferimento alla scienza sperimentale, non si può evitare di denunciare il grave rischio che la medicina attuale ceda alla tentazione dell'utopia.”*[25]

### **Il nuovo paradigma della complessità**

La crisi della medicina occidentale e il fallimento del mito tecnologico ci stanno portando a una nuova epoca, che è stata definita come l'epoca della complessità. Scrive, infatti, il Comitato Nazionale di Bioetica:

“L’ultima epoca della storia della medicina, quella attuale, si connota per un’episteme caratterizzata dalla scoperta della complessità. È una scoperta che proviene dalla filosofia e dalla fisica del XX secolo e che ha prodotto la consapevolezza del fatto che “il mondo”, nel suo insieme, è non lineare, bensì irregolare, variabile, instabile, precario e incerto, in breve complesso” [10]. Conclude il documento citato: “Purtroppo di questo concetto moderno di complessità, che implica prudenza nelle convinzioni e nella prassi, consapevolezza dei limiti e dei rischi, non vi è stata, nel medico, una presa di coscienza adeguata e diffusa e ciò è da taluni ritenuto una delle cause dell’odierna crisi di identità della figura del medico nella società e della incerta collocazione della sua arte tra le scienze fisiche e naturali.”

Qui si chiama in causa di nuovo l’arte e il problema della sua collocazione rispetto alle scienze. È chiaro dove sta proprio la “crisi di identità”: il medico ha lasciato la sua antica “arte” ma non è ancora (e forse non potrà mai esserlo) uno scienziato a pieno titolo. Allora, anche la sua figura è in crisi agli occhi degli utenti e della società, come se il malato si sentisse doppiamente “tradito”, sia per la perdita della figura rassicurante del medico paternalista, sia per la mancanza di soluzioni “scientifiche” alla maggior parte dei problemi di salute. Al contempo, si comincia a intuire che una soluzione a tale crisi può essere proposta se le questioni del soggetto, dell’individuo, della coscienza, dell’arte medica hanno una loro dignità al pari del progresso scientifico e tecnologico, anzi è proprio l’insufficienza epistemologica e pratica di tale progresso che le ha rilanciate nel mondo della medicina da cui parevano essere state espulse.

Tra i primi autori a rivalutare, in campo scientifico, il paradigma della complessità furono i fisici Nicolis e Prigogine, che così si esprimevano nel loro libro più famoso sull’argomento: “*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 divenuti le parole fondamentali*” [26].

Negli esseri viventi, ordine e disordine, stabilità e variabilità convivono in una produttiva armonia, tanto che la vita è stata definita sinteticamente ma efficacemente come un “disequilibrio controllato” [27]. Si sta quindi sviluppando in campo scientifico il tentativo ambizioso, e allo stesso tempo difficile, di scoprire le regolarità nei fenomeni apparentemente disordinati, le leggi della complessità, che regolano anche molti fenomeni naturali, biologici e fisiopatologici.

Riassumendo, “arte” e “scienza” non sono due campi di conoscenza nettamente separati, perché non sono separati l’anima dal corpo e non sono separabili le esperienze soggettive dall’oggettività, non è separabile l’individualità dall’universalità. È interessante, a questo proposito, la definizione di uomo data da Alexis Carrel (premio Nobel della medicina nel 1912): “*Un tutto indivisibile, che si manifesta con delle attività fisico-chimiche, fisiologiche e psicologiche*” [28]. Si tratta, come si vede, di un concetto operativo, elaborato da uno scienziato il quale, forse per primo nell’era moderna, si è posto l’obiettivo di una sintesi tra scienze umane e scienze biomediche. Sempre Carrel scriveva: “*L’avvenire della medicina è subordinato al concetto di uomo. La sua grandezza dipende dalla ricchezza di questo concetto. Anziché limitare l’uomo a certi suoi aspetti, deve abbracciarlo tutto quanto, cogliendo il corpo e lo spirito nell’unità della loro realtà*” [29].

Così ha scritto Benedetto XVI a proposito dell'unitarietà dell'essere umano: *“L'uomo diventa veramente se stesso, quando corpo e anima si ritrovano in intima unità (...). Se l'uomo ambisce di essere solamente spirito e vuol rifiutare la carne come una eredità soltanto animalesca, allora spirito e corpo perdono la loro dignità. E se, d'altra parte, egli rinnega lo spirito e quindi considera la materia, il corpo, come realtà esclusiva, perde ugualmente la sua grandezza”*. (L. enciclica *Deus caritas est*, 2006).

### **Il fondamento dell'arte medica**

Le scienze dei sistemi complessi devono ancora trovare la loro espressione pratica nel metodo con cui si applica la medicina. È possibile però, già da subito, un'integrazione dei vari aspetti qui considerati, se non altro come un “cambiamento di mentalità” di chi opera in campo biomedico e assistenziale: riconoscere l'esistenza dei diversi livelli in cui si può descrivere l'essere umano e l'esistenza delle interrelazioni di tali livelli. Cioè, è proprio dalla consapevolezza della complessità che può prendere le mosse un realistico tentativo di integrazione. Citando ancora Carrel: *“L'uomo, in quanto è al tempo stesso molteplice e semplice, richiede uno studio analitico e sintetico, il quale a sua volta deve avvalersi di parecchi metodi convergenti”* [28].

Ed è proprio vero che tutta la scienza è solo quantitativa? No di certo, esiste anche una scienza della qualità, come ad esempio la scienza biologica dell'informazione, là dove si valuta come “buona” o “cattiva” una struttura molecolare, cellulare o organica, secondo che sia connessa alla salute o alla patologia di tutto l'organismo. Un'informazione non è “tanta” o “poca” è prima di tutto “giusta” o “sbagliata”, si può dire anche “buona” (es. una medicina) o cattiva (es. un virus). In medicina, ma anche in molti campi della tecnologia, un giudizio di valore, con riferimento ad un orizzonte di significati, è imprescindibile.

E l'arte non è tanto lontana dalla scienza medica. A questo proposito e più specificamente, merita di essere menzionato il tema dell'arte-terapia, vale a dire l'impiego di musica, pittura, danza, ecc. che vengono sempre più frequentemente utilizzate come tecniche complementari nel contesto di programmi terapeutici o riabilitativi[30;31]. L'effetto di una terapia di questo tipo si può, com'è ben noto, tradurre comunque in osservazioni e misure (o “punteggi”), che non rendono certo conto di tutto il percorso e la qualità dell'approccio seguito, ma che comunque si possono valutare con i metodi della medicina basata sulle evidenze. Tuttavia quest'ultimo argomento è talmente vasto che esula dagli scopi e dai limiti della presente trattazione.

La medicina come arte emerge là dove si pone il problema dell'individuo che eccede il dato chimico-biologico, quando si pone il problema della persona e del senso che essa attribuisce alla sua esperienza di malattia. A questo riguardo possiamo fare due passaggi, uno che riguarda l'operatività, la professione del medico e dell'infermiere, l'altro che riguarda la ricerca di senso della malattia.

*La “clinical expertise”*

Nel primo passaggio, per tentare una definizione positiva di “arte” medica possiamo servirci di qualche brano dell’Harrison, dove in uno dei primi capitoli si legge: “La pratica della medicina combina scienza e arte. Il ruolo della scienza in medicina è chiaro. La tecnologia scientifica e il ragionamento deduttivo sono il fondamento della soluzione di molti problemi clinici. Eppure, l’abilità nelle applicazioni più avanzate di laboratorio e di farmacologia non fa, di per sé, un buon medico. Si deve essere capaci di identificare gli elementi cruciali di una complessa storia e dell’esame fisico.” “La combinazione di conoscenza, intuizione e capacità di giudizio definisce l’arte della medicina, che è tanto necessaria quanto lo è una solida base scientifica” [32].

Da questo punto di vista, l’approccio “artistico” alla medicina va a coincidere con una maggiore comprensione della complessità della professione e con la rivalutazione dell’individualità della persona. Questa non è per niente una posizione lontana dalla scienza, tanto è vero che la parola “complessità” compare sempre più frequentemente nei lavori scientifici e nei libri di testo. I medici sempre di più si rendono conto che le nozioni di biologia molecolare, di biochimica, di fisiopatologia, studiate a fondo nei primi anni del corso di studi, sono difficilmente applicabili al letto del paziente. La ragione fondamentale di ciò sta nel fatto che il medico si trova sempre ad applicare le nozioni biologiche generali a un caso particolare. L’elemento veramente caratteristico, che fa della Clinica una scienza tutta speciale, è costituito dal fatto che essa, in primis, deve accertare in quale situazione biologica si trovi quel fenomeno unico, irripetibile sulla scena del mondo, che è il singolo malato.

Ancora più in dettaglio, questa posizione è bene espressa in un articolo comparso sul British Medical Journal [33], riguardante la medicina basata sulle evidenze. Il processo decisionale in medicina deve tener conto di questi fattori: conoscenze scientifiche, aspettative del paziente, prove di efficacia delle varie procedure possibili, lo stato attuale e le circostanze. La sintesi finale e il giudizio, comunque sono sempre lasciati alla “esperienza” (“*clinical expertise*”) del medico.

*Ricerca di “senso”*

Un secondo aspetto, più profondo e radicale, della medicina come “arte” si pone quando ci si chiede il “senso” della malattia, della guarigione o della mancata guarigione. Non solo il malato chiede di sapere cosa lo affligge, ma anche “perché” gli capita questo dolore, la domanda di senso coinvolge la persona, vista come unità di mente, corpo e spirito.

Ma che “senso” ha la malattia? La parola “senso” è ricchissima e poliedrica: senso è innanzitutto il “*sentire*” dell’essere vivente (v. organi di senso). Inoltre, cercare il senso di un fenomeno vuol dire cercarne soprattutto il *significato*, cioè vederlo come un messaggio che rimanda a qualcosa di più, come un *segno* di qualcos’altro. Ecco quindi che, alla ricerca di tale significato, si volge l’attenzione a ciò che “sta prima” e “sta dentro” al sintomo e alle altre manifestazioni esterne. Si tratta di risalire alle “cause”, intese in senso non solo di causa scatenante ma di condizioni e di situazione entro cui emerge il fenomeno doloroso della patologia. Da queste cause e condizioni è anche possibile risalire, con la riflessione, alla questione del male

nell'universo fisico, legato alla "incompletezza" della natura e alla responsabilità dell'uomo nel male che ci circonda [9;34].

Senso è, infine, ciò che indica il "verso", la "direzione" di un moto (es. "senso unico", "senso vietato", ecc.). Perciò la parola apre una prospettiva verso un possibile scopo del dolore e della sofferenza, vuol dire domandarsi se ha qualche "funzione" o se è totalmente assurdo e aberrante. L'importanza di comprendere lo scopo, il fine di un certo fenomeno è evidente, perché solo così è possibile operare in concreto, favorendo, orientando o eventualmente bloccando, se necessario, il fenomeno stesso. Se il dolore, fisico o spirituale, non avesse alcuno scopo, esso sarebbe da combattere ed eliminare in tutti i modi possibili. Se invece avesse qualche scopo, esso sarebbe da rispettare o comunque da controllare in modo che raggiunga il suo fine. Sotto questa luce, ricerca di "senso" diviene quindi ricerca di cure efficaci e appropriate, dove la parola "cura" è usata nel suo duplice significato di "terapia" e di "assistenza" (prendersi cura di qualcuno). Quest'ultima attività non viene meno, anzi diviene più importante, proprio quando la terapia mostra i suoi limiti tecnici e non è risolutiva.

Oggi esiste una troppo facile equazione dolore=patologia e si fa di tutto per eliminare il dolore o per nascondere. È indicativo, a tale proposito, citare anche uno scritto di Ernesto Galli Della Loggia in occasione del dibattito sulla "fecondazione assistita" (*Il Corriere della Sera* 17.9.2004): "Dietro il desiderio di far nascere per quanto possibile solo bambini sani e che promettono di vivere a lungo c'è l'idea e il sentire sempre più diffusi nella nostra società che il dolore fisico e morale, e ciò che lo provoca, la malattia, il male, sono qualcosa di materialmente ma soprattutto di psicologicamente insopportabile, qualcosa da scongiurare e da fuggire a tutti i costi. Non solo: qualcosa che alla fine è possibile espungere, cancellare dall'orizzonte umano. Magari a costo di sopprimere l'individuo umano stesso, come nel caso dell'eugenetica e anche dell'eutanasia, la cui legalizzazione già si annuncia qua e là sotto varie forme". Oggi tutti parlano diritti, ne sono pieni i programmi elettorali, e anche la salute diventa un "diritto". Di conseguenza, la malattia e la morte diventano dei "diritti negati", degli errori o delle colpe, oggetto d'interesse delle Assicurazioni. È evidente che in tali prospettive di "assenza di senso" la dimensione umanistica della medicina è molto svalutata.

Concludiamo con un contributo di Evandro Agazzi, professore di Filosofia della Scienza all'Università di Genova [35]: "*Nel suo senso fondamentale la malattia ha il tipo di realtà di un'esperienza umana vissuta, cioè di un'esperienza esistenziale che coinvolge completamente il soggetto che la vive e, perciò, non può essere esaurita da alcuno degli aspetti che la caratterizzano. Ad esempio, è ovvio che una malattia di solito implichi un grado più o meno significativo di dolore, o che spesso comporti un danno fisico più o meno serio, tuttavia non può essere identificata correttamente né con l'uno né con l'altro di essi.*" Prosegue Agazzi: "*La medicina "scientifica" considera la malattia secondo un'ottica importante ma parziale, che proprio per questo motivo può e deve essere integrata da altre ottiche in grado di accostare questa drammatica esperienza umana in base ad altre dimensioni. Appunto perché influenza direttamente e profondamente l'esistenza di noi stessi e di altri esseri umani che sono più o meno vicini a noi, la malattia non può evitare di suscitare quelle domande di senso che l'essere umano si pone quando il negativo fa*

*irruzione nella sua esistenza. Tali domande possono essere dettate, in ultima analisi, dal desiderio di trovare un mezzo per espellere tale negativo (una volta comprese le sue ragioni e le sue cause), ma esse hanno inevitabilmente una portata più vasta e, per questo motivo, spesso chiamano in causa prospettive filosofiche, cosmologiche, antropologiche e religiose.”*

### *Salute e “salvezza”*

Il malato chiede sì di essere guarito dalla malattia, ma chiede anche il senso, il significato della malattia (“perché proprio a me?”), cioè chiede insieme “salute” e “salvezza” (è significativo che nell’etimologia latina la parola “salus” abbia tale doppio significato)[36]. Per questo la malattia è un’occasione preziosa che non può essere sprecata, riducendola a semplice problema da eliminare, o eliminando da essa la provocazione esistenziale, la domanda di evoluzione, ultimamente di mistero.

Ripartendo dal concetto di salute, osserviamo che a questa qualità della vita possono essere attribuiti vari significati. Se per salute si intende l’assenza di dolore, ecco che la medicina migliore sarà un antidolorifico. Se è evidenziata la capacità di ben dormire, ecco che serve un buon sonnifero. Purtroppo, la salute come assenza di sintomi è la visione prevalente di un certo modello di medicina tecnico, molto promosso dalle case farmaceutiche, quel modello che alcuni chiamano “allopatia”. Ma già l’Organizzazione Mondiale della Sanità da decenni aveva dato una diversa definizione parlando di salute come “benessere” fisico e psichico. La salute, intesa come “salus”, è una condizione sistemica (globale) e dinamica (in continuo mutamento nel tempo), di benessere psichico e fisico, che consente alla persona di manifestare tutte le sue potenzialità vitali, dal semplice mantenersi in vita alla capacità di relazione positiva con l’ambiente e con le altre persone.

Ciascuno ha esperienza di cosa significa sentirsi “sano” e associa questa esperienza ad altre sensazioni come la capacità di fare qualcosa che desidera, di avvertire un’armonia nelle relazioni con gli altri. Per molti la salute è il massimo che si può avere dalla vita: “Basta la salute”! Siamo qui “per” essere felici, e la salute ne è un fondamentale elemento.

Così scriveva Ildegarda di Bingen nel XII secolo: "L’anima si rallegra per un’opera buona e allo stesso modo il corpo gode di un buon dolce..." (...) "*Quando l’anima nella sua saggezza non scorge nell’uomo più nulla di triste, crudele e avverso, allora può aprirsi alla gioia, come i fiori si aprono ai raggi solari; immediatamente questa gioia si trasmette al fegato che la trattiene proprio come lo stomaco trattiene il cibo*".

Nella piena salute, il corpo non è un ostacolo, ma costituisce il modo con cui la persona si esprime; anzi, si potrebbe dire che il corpo “non esiste”, esiste solo l’“io” come unità psicofisica. Il corpo come entità separata non esiste, comincia a esistere quando crea problemi di cui “io” devo occuparmi o prendermi cura. Viceversa, la malattia è avvertita come perdita di libertà, essa “costringe” il corpo e la psiche in una situazione di minori possibilità, “blocca” le capacità di azione. Malattia è perdita di flessibilità, è riduzione di possibilità, è sclerosi, fissità, incapacità. L’orizzonte di senso si restringe, spesso limitandosi all’obiettivo della terapia o della guarigione, quando possibile.

Va pur considerato che nessuno è totalmente sano, ciascuno ha i suoi “punti deboli” sia come portato genetico sia come esito della storia patofisiologica. La perfetta salute (come la perfetta felicità) non appartiene all’esperienza umana che è segnata dal bisogno, dalla finitezza, dall’imperfezione, appunto: imperfezione, non-ancora-perfezione. D’altra parte, nessuno è mai “totalmente malato”: anche in chi ha gravi patologie, esistono sempre spazi e tempi in cui si esprime la salute, la capacità di reagire, la soddisfazione del sentirsi vivo. È straordinario che la persona possa trascendere i limiti della natura e fare esperienza di “salus” e libertà anche se colpita dalla malattia, come testimoniato da tanti uomini e donne che hanno raggiunto un soddisfacente equilibrio interiore e nelle relazioni sociali, pur in presenza di gravi infermità. Ciò non fa che confermare che il “luogo” della salute non è il corpo, ma l’“io”. Non tutto può essere ridotto alla salute intesa come benessere psicofisico, bensì esiste una dimensione di “irriducibilità”, di libertà spirituale rispetto al dato materiale, che può anche divenire, in certe condizioni, una risorsa.

L’ampiezza del modo con cui si intende la salute ha implicazioni pratiche notevoli sulla medicina, come afferma Angelo Scola in un suo intervento tenuto a un convegno nazionale dell’associazione Medicina e Persona: *“La medicina è scienza ed arte. Ma l’operatore sanitario diventa capace di arte terapeutica solo se si prende cura, con tutto il rigore scientifico necessario, della salute perché gli sta a cuore la salvezza. (...) Questo consiste nell’assumere, senza deliri di onnipotenza ma in modo scientificamente rigoroso e liberamente coinvolto, la domanda del paziente. (...). Un simile atteggiamento solleva il malato. Lo conforta: non tanto in senso psicologico, quanto nel significato originario, etimologico, della parola: gli comunica una forza”*. [25]

## Capitolo 2

# Omeodinamica e “energia vitale”

Se nel primo capitolo si è allargato l'orizzonte d'osservazione fino a toccare argomenti storici e filosofici, ora è necessario riprendere la trattazione da un ambito più propriamente scientifico, affrontando il tema della “omeodinamica” biologica e dei suoi complessi modi di regolazione. Trattiamo delle proprietà, tipiche ancorché non esclusive dei sistemi viventi, che consentono l'accrescimento, l'adattamento e il mantenimento della salute. Si tratta di quelle proprietà che gli antichi avevano compendiate sotto il termine di “forza vitale” o “energia vitale”, senza però poterne analizzare le componenti e le regole come si può fare oggi, grazie al progresso delle conoscenze teoriche e sperimentali. In termini moderni, la “forza vitale” può essere riformulata secondo il concetto di “omeodinamica”.

### Omeodinamica

Com'è noto, il concetto di *omeostasi* fu introdotto dal fisiologo W. Cannon [37;38] per descrivere il mantenimento dell'equilibrio delle funzioni. Oggi parliamo più precisamente di *omeodinamica* per accentuare il concetto che nulla nell'organismo è costante, né stabile.

L'omeodinamica può essere definita come *l'insieme dei fenomeni e dei meccanismi che cooperano al mantenimento (e re-integrazione) dello stato di salute, mediante il controllo delle variabili fisiologiche, dell'integrità strutturale e dell'identità biologica.*

I sistemi omeodinamici sono presenti a 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.)
- 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 poiché mettono l'individuo in grado di interagire con l'ambiente in modo opportuno o disregolato, secondo i casi
- Anche su un piano planetario, fattori quali l'*economia* e il *clima* seguono le leggi dell'omeodinamica, che, in modo particolarmente manifesto in questo caso, sono quelle dei sistemi caotici.

Nell'omeodinamica si possono evidenziare due tipi fondamentali di modifica e quindi di regolazione, uno quantitativo e l'altro qualitativo.

### *Controllo quantitativo*

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

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

Esistono sistemi omeodinamici a livello cellulare, come i trasporti di membrana o l'induzione enzimatica, a livello di organo, come la regolazione del flusso ematico in dipendenza del fabbisogno di O<sub>2</sub> o il controllo delle popolazioni cellulari, a livello di apparati, come il mantenimento della pressione sanguigna, della termoregolazione, a livello di funzioni superiori integrate, come il controllo delle emozioni o la risposta allo stress. Persino l'ecosistema e l'equilibrio dei mercati finanziari sono considerabili in termini di sistema omeodinamico.

L'omeodinamica di qualsiasi sistema è descritta in genere come un insieme di elementi strutturali, di sistemi di comunicazione e di messaggi che tendono a metterli in comunicazione tra loro secondo dei criteri (o regole) di influenza unidirezionale o reciproca. Un caso "semplice" è rappresentato, a titolo esemplificativo dalla regolazione della pressione del sangue collegata alla secrezione di renina e alle varie trasformazioni, consequenziali ma intrecciate, delle molecole derivate dall'angiotensinogeno (figura 2.1).

In questo caso è illustrato anche un fenomeno peculiare, legato al fatto che delle molecole possono acquistare, perdere o persino invertire le loro proprietà biologiche e farmacologiche a seguito di modifiche, anche molto piccole, della loro struttura primaria (cambio di aminoacidi), secondaria (es. avvolgimento delle catene polipeptidiche) o terziaria (formazione di complessi con altre molecole). Vi è quindi un intreccio di effetti legati a variazioni quantitative (concentrazione di molecole, dosi di farmaci) con effetti legati a variazioni qualitative (struttura delle stesse molecole, "forme" dell'organizzazione cellulare e tissutale).

Si potrebbero, ovviamente, fare innumerevoli schemi dei controlli omeodinamici delle variabili quantitative.

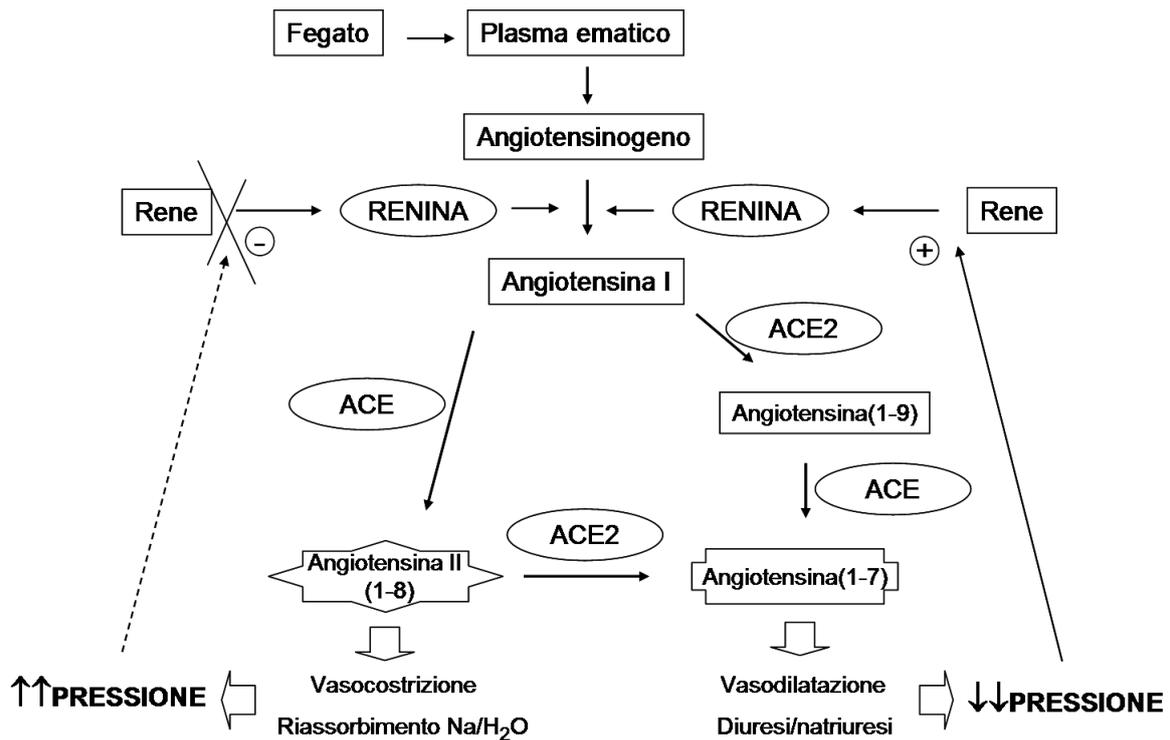


Figura 2.1. Omeodinamica del sistema renina-angiotensina

### Controllo qualitativo

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

- Sistema immunitario e HLA
- Riparazione delle ferite
- “Homing” dei leucociti (distribuzione nei vari organi)
- Costituenti molecolari del connettivo (fibre, sostanza fondamentale)
- Riparazione del DNA
- Sintesi di melanina
- Apoptosi (“morte cellulare programmata”)
- Ipertrofia compensatoria
- Distribuzione di sangue, nutrienti e metaboliti ai tessuti

Un interessante esempio di controllo della “qualità” delle forme molecolari presenti nel corpo è dato dal sistema di relazioni idiotipo-antiidiotipo. È merito soprattutto di Jerne, premio Nobel per la medicina 1984, l'aver costruito un modello (*idiotypic network*, rete idiotipica) per spiegare queste interazioni (figura 2.2).



Nel capitolo 4 si tornerà sull'omeodinamica fornendo dettagli esemplificativi con riferimento ai meccanismi dell'infiammazione. Nel capitolo 6 si tratteranno più approfonditamente le reti e i loro sistemi di regolazione.

### **La morte**

L'omeodinamica garantisce la salute, ma la morte è il fenomeno più probabile, tanto che accomuna tutti i viventi. Sono due facce della stessa medaglia, che è la realtà in cui ci si trova. È la questione che ha dagli albori assillato e affascinato l'uomo comune, il filosofo, l'artista (vedi figura 2.3), il poeta, lo scienziato, il medico.



**Figura 2.3. Gustav Klimt (Vienna, 1862-1918) La vita e la morte, 1912**

Ci sono pochi dubbi che gli essere viventi siano soggetti alle leggi universali della natura e in particolare dei sistemi fisici, che prevedono la distruzione e la perdita d'integrità, che apparentemente si oppongono alla complessità e all'evoluzione. Conviene pertanto richiamare le prime due leggi (o principi) espresse dalla termodinamica.

*Primo principio: l'energia non si crea e non si distrugge*

Il primo principio della termodinamica (anche detto, per estensione, Legge di conservazione dell'energia) è un assunto fondamentale da cui si diparte gran parte della teoria della termodinamica. Esso si basa su due postulati essenziali: a) L'energia non si genera ( $\Delta EG = 0$ ), b) L'energia non si distrugge. ( $\Delta ED = 0$ ). In un sistema chiuso (ovvero senza flussi di energia che vengano dall'esterno) l'energia è costante. L'universo è considerato un sistema chiuso. Tale principio è completato dalla legge di equivalenza massa-energia formulato da A. Einstein ( $E=mc^2$ ), che lo rende valido anche in situazioni in cui a prima vista sembra che delle energie compaiano o scompaiano dal nulla, mentre in realtà sono trasformazioni da o in massa. Un aspetto fondamentale del primo principio, nonché dell'intera termodinamica, è pure l'equivalenza di calore e lavoro, tanto che l'energia può essere misurata in calorie ed è definita come “la capacità di compiere un lavoro”.

Questa prospettiva “termodinamica” dell'energia è fondamentale anche in biologia, anche se in quest'ultimo caso l'energia “cieca” (termica, chimica, elettromagnetica) viene “incanalata” e “gestita” da un'organizzazione informata, quindi efficace sul piano della regolazione.

*Secondo principio: il disordine è inevitabile*

La seconda legge della termodinamica afferma, in breve, che ogni sistema isolato, entro cui avvenga qualsiasi trasformazione, è soggetto a una serie di processi che tendono a spostarlo da uno stato improbabile (il peculiare stato in cui si trova a un certo momento) verso uno stato più probabile dell'insieme, detto equilibrio termodinamico, dove ogni trasformazione si associa ad aumento di entropia (disordine). Quando aumenta l'entropia di un sistema, non cambia la sua energia totale (1<sup>a</sup> legge della termodinamica), ma si degrada la “qualità” della sua energia, cioè il modo con cui essa è immagazzinata o utilizzata.

La seconda legge della termodinamica si formula come:

$$diS/dt > 0$$

vale a dire la variazione di entropia interna  $diS$  nel tempo  $dt$  è maggiore o uguale a zero, che è come affermare che esiste un'inevitabile tendenza al disordine. L'entropia assume il valore massimo al raggiungimento dell'equilibrio termodinamico, al quale corrisponde il massimo disordine delle particelle che compongono il sistema. Il disordine, dove l'entropia è massima, coincide con l'annullamento di ogni struttura, l'appiattimento di ogni diversità, la perdita di ogni informazione.

*Qualsiasi* trasformazione spontanea è accompagnata da produzione di entropia e quest'ultima si può quindi considerare la misura della “probabilità termodinamica” di un sistema. I sistemi isolati, nei quali non è permesso alcuno scambio con l'ambiente, tendono in maniera irreversibile verso uno stato finale di “equilibrio termodinamico”, inteso come uno stato di uniformità totale, cui non vi sono più diversità, asimmetrie, modificazioni.

Per completezza, va precisato che è ancora oggetto di discussione la questione se veramente l'universo sia destinato a un globale aumento di entropia, questione legata al fatto che l'universo è in espansione e quindi, rigorosamente parlando, non è considerabile un tipico sistema chiuso. Ciò però non inficia la validità della seconda legge, che certamente si applica sulla scala della realtà fisica attuale.

### *Necrosi: la morte “brutta”*

In biologia, la cellula è ancora considerata l'unità fondamentale della vita. La perdita irreversibile d'integrità e funzionalità di una cellula, la morte cellulare, è stata sempre vista come il punto di arrivo della patologia. La forma estrema di disorganizzazione di una cellula, ma anche, per estensione, di un tessuto, organo e organismo, è la necrosi. Anche se si possono distinguere tradizionalmente diversi tipi di necrosi (colliquativa, caseosa, emorragica, ischemica, ecc.) secondo le manifestazioni e le cause, l'elemento comune è la tendenza all'omogeneizzazione del tessuto, all'autolisi, dovuta al rilascio di enzimi che distruggono non solo le strutture morfologicamente evidenti (quindi si ha una perdita di forma) ma anche via via gli elementi costitutivi come le macromolecole e infine le molecole.

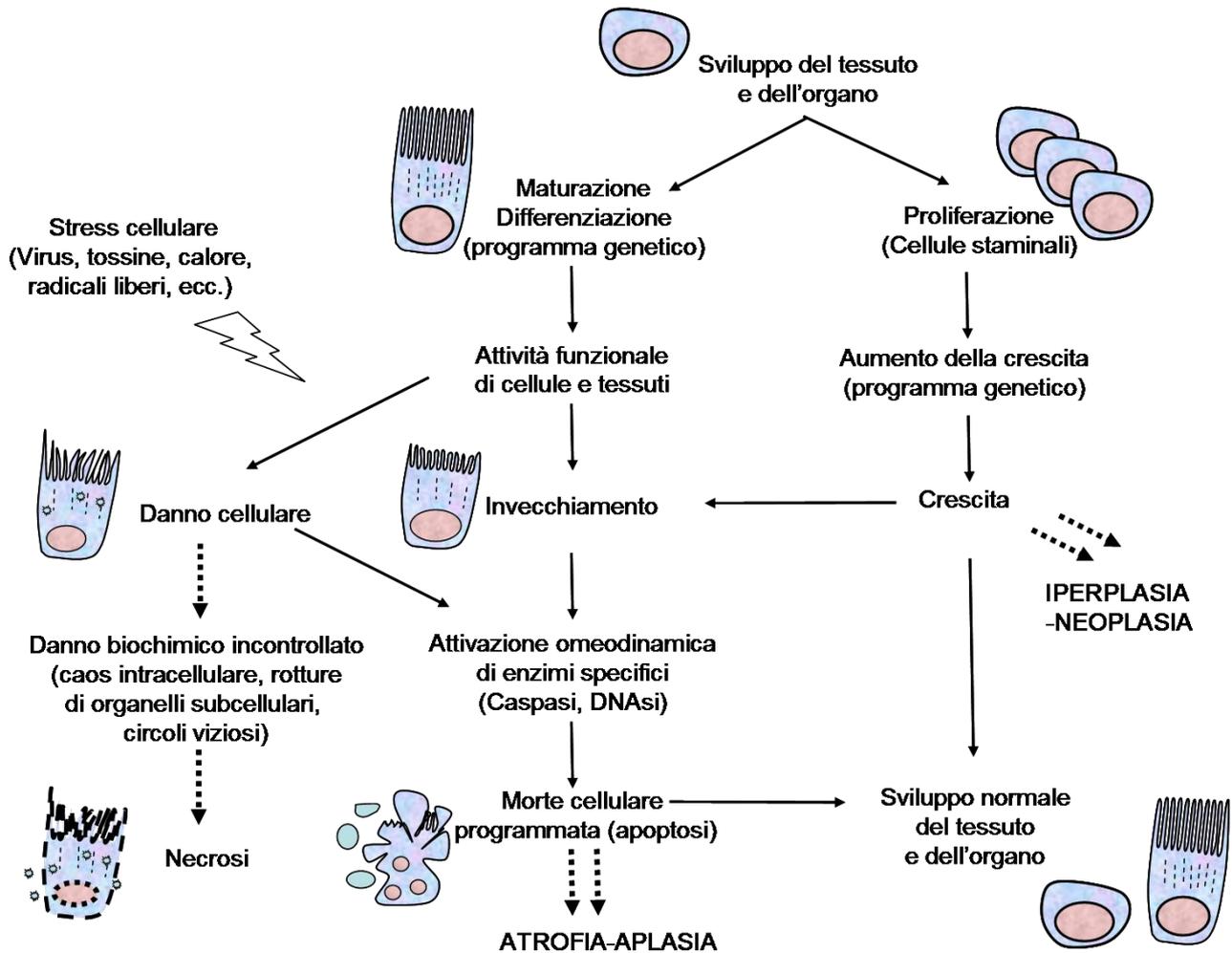
In un organismo a contatto con l'ambiente la necrosi è spesso accompagnata da infezione con gangrena e putrefazione, in quanto, ovviamente, la perdita d'integrità strutturale si accompagna a perdita delle capacità di difesa. Inoltre, la “convivenza” di tessuti necrotici e tessuti sani non è ammessa: per la presenza diffusa nel tessuto connettivo di elementi liberati dalle cellule morte (es.: sali di potassio, acidi grassi, peptidi, enzimi) si scatena un violento conflitto con massicci fenomeni infiammatori. Alla fine, le cellule morte sono eliminate e sostituite da cellule e tessuto sano (salvo l'eccezione di piccole zone come quelle di calcificazione dove in qualche modo qualche materiale residuo può essere “confinato”), oppure la necrosi prevale e provoca, direttamente o indirettamente (es.: emorragie, infezioni, edema compressivo), conseguenze incompatibili con il funzionamento di un organo e quindi con la sopravvivenza dell'organismo.

### *La morte “programmata”*

Non sempre la morte è un fatto negativo. Questa sorprendente affermazione in biologia e medicina è ormai un dato acquisito: da qualche decennio si è sviluppato un ampio filone di studi sulla “morte fisiologica”, o “morte programmata”, detta anche “apoptosi” per la sua evidenza che la distingue strutturalmente dalla necrosi. Se la necrosi è disgregazione portata alle estreme conseguenze e generatrice di conflitti biologici notevolissimi, l'apoptosi è una disgregazione parziale, controllata, biocompatibile. Essa si manifesta con una perdita di “pezzi” di cellula come se si trattasse di una progressiva eliminazione di “estroflessioni” della membrana, contenenti del citoplasma e pezzi di nucleo. La morte programmata si innesca in molte situazioni, soprattutto di sofferenza cellulare (mancanza di ossigeno, stress chimico-fisici, il semplice invecchiamento) ma in taluni casi anche per l'esaurimento del potenziale proliferativo di un tessuto (mancanza di fattori di crescita, mancanza di fattori intracellulari di innesco della mitosi) e consiste nell'attivazione di sistemi auto-distruttivi che agiscono in modo molto controllato. Esistono degli enzimi

specifici che controllano proprio l'apoptosi (le caspasi) e sono in grado ad esempio di tagliare il DNA in pezzi di varia lunghezza, senza arrivare a una dissoluzione completa.

Nella figura 2.4 sono riassunti schematicamente gli elementi distintivi tra necrosi e apoptosi.



**Figura 2.4. Schema dei passaggi che controllano crescita e morte delle popolazioni cellulari. Freccie continue: passaggi normali, frecce tratteggiate: passaggi patologici.**

La morte cellulare programmata può essere attivata da un'ampia varietà di stimoli, come quelli che attivano i recettori di membrana tipo Fas o tipo TNF (tumor-necrosis factor). Essa costituisce un sistema per rimuovere le cellule non necessarie, invecchiate o danneggiate. Crescita (vita) o scomparsa (morte) delle cellule in un tessuto sono regolate dalla relativa abbondanza e dall'interazione di proteine pro- e anti-apoptotiche: le proteine pro-apoptotiche (es. Bax, Bad, Bid ecc.) contengono un dominio che si incastra in un'apposita tasca nelle proteine anti-apoptotiche (es. Bcl-2, Bcl-X) bloccandone la capacità di azione. Inoltre, le proteine pro-apoptotiche agiscono direttamente sul mitocondrio riducendone il potenziale transmembrana a promovendo il rilascio di citocromo c. Quest'ultimo, in presenza di ATP si lega con delle proteine dette Apaf, le quali a loro volta si legano a degli enzimi detti caspasi, che promuovono mediante

proteolisi la morte cellulare programmata. Simultaneamente, dal mitocondrio si libera un altro fattore, detto smac/diablo, che blocca le proteine anti-apoptotiche.

Come si è detto, nella morte programmata la cellula perde dei pezzi, come per estroflessione della membrana, i quali però sono sempre circondati da una membrana più o meno integra, e si rimpicciolisce. I pezzettini della cellula e i residui del nucleo sono fagocitati da altre cellule che quindi se ne nutrono, senza che nel tessuto connettivo si disperdano sostanze molto irritanti come si era visto nel caso della necrosi. L'apoptosi è utile soprattutto perché garantisce la normale omeodinamica delle popolazioni cellulari e favorisce il ricambio con l'eliminazione delle cellule vecchie o danneggiate e la loro sostituzione con cellule nuove.

Il malfunzionamento dei sistemi di apoptosi può portare all'eccesso di sviluppo di un tessuto, fino a esser considerato uno dei principali meccanismi della neoplasia. Il cancro non è solo una patologia per "eccesso di crescita" ma anche per difetto di morte cellulare. Le cellule "immortali" sono patologiche e patogene. La soppressione dell'apoptosi è ipotizzata anche come un meccanismo alla base di alcune malattie autoimmuni e di persistenti infezioni virali, mentre la sua attivazione porterebbe ad alterazioni dello sviluppo e a malattie degenerative.

Uno dei tessuti dove il controllo dell'apoptosi è decisivo è l'epidermide. Delle varie malattie dermatologiche, alcune sono state associate a inibizione dell'apoptosi, altre alla sua eccessiva espressione (Tabella 2.1.)

<b>Tabella 2.1. Malattie cutanee associate con l'apoptosi</b>		
Tipo di patologia	Inibizione dell'apoptosi	Aumento dell'apoptosi
Malattie infiammatorie	Psoriasi	Lichen planus Lupus eritematoso Epidermolisi tossica Eritema solare
Tumori	Melanoma	Cheratoacantoma
Infezioni virali	Verruca	AIDS Herpes virus
Malattie autoimmuni	Sindrome di Sjogren	Sclerodermia
Ferite	Cheloide	
Altro		Alopecia

## **La vita**

Tutto tende al disordine, eppure in natura esiste la vita, almeno per un po' di tempo. Ciò significa che le “leggi” inderogabili della fisica lasciano in qualche modo degli spazi di libertà, qualcosa che potrebbe forse chiamarsi come una “eccezione”. In effetti, non v'è dubbio che la vita sia qualcosa di eccezionale.

Gli esseri viventi riescono a prevenire la naturale tendenza verso l'equilibrio termodinamico, a muoversi nella direzione opposta alla 2<sup>a</sup> legge della termodinamica, verso lo stato improbabile. Riescono a farlo mediante un continuo lavoro, devono quindi consumare energia, secondo un “progetto” coerente, orientato, organizzato.

Come si è visto (v. figura 1.2), le speciali caratteristiche dei viventi nelle tradizioni mediche del passato hanno avuto diverse definizioni, ad esempio la “*Physis*” di Ippocrate, la “*Forza vitale*” o “*élan vital*” dei vitalisti sette-ottocenteschi e il “*Qi*” della medicina cinese. Oggi l'idea di “energia vitale”, intesa come una “entità”, fisica o metafisica secondo i casi, che permeerebbe la natura, è stata abbandonata ed ha un interesse storico, o metaforico per intendere la scienza bienergetica [41].

Il concetto di “*Omeodinamica*” si presta meglio alla comprensione dei fenomeni biologici e fisiologici, secondo le conoscenze scientifiche più recenti e specificamente secondo le prospettive offerte dalle scienze dei sistemi dinamici. Ciò non significa, ovviamente, che la scienza sia in grado oggi di definire e spiegare ogni fenomeno che caratterizza la vita e tanto meno la vita umana, in cui si rilevano proprietà ed espressioni non riducibili a categorie scientifiche (es. arte, pensiero filosofico, spiritualità, ecc.).

L'interazione e la comunicazione, all'interno dell'organismo vivente e tra l'organismo vivente e l'ambiente esterno, garantiscono che l'energia sia impiegata in modo utile. Ciò distingue l'organizzazione biologica da qualsiasi altro oggetto presente in natura.

Le caratteristiche salienti dell'omeodinamica potrebbero essere raggruppate in tre categorie (vedi figura 2.5):

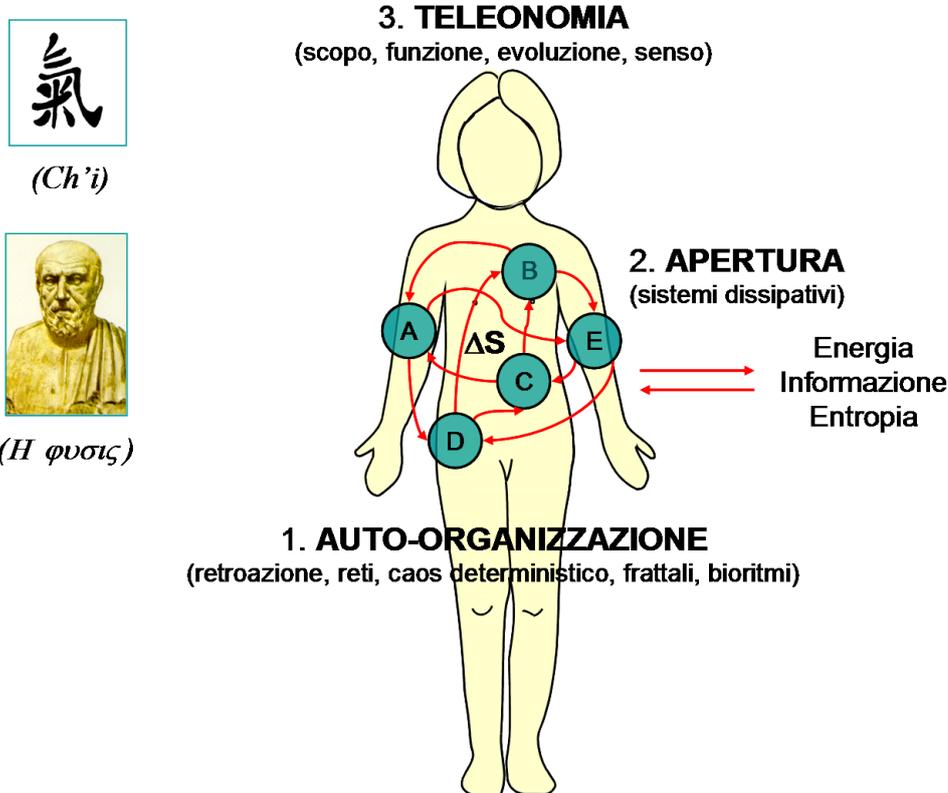
- Capacità di *auto-organizzazione*: consiste nello spontaneo stabilirsi di reciproche relazioni di controllo tra i vari elementi
- Strutturale *apertura* all'ambiente: consente scambio di materia, energia e informazione
- *Teleonomia*: definisce la finalità di una parte in rapporto alla funzione del sistema di cui fa parte, alle varie scale dell'ordine biologico.

## **Auto-organizzazione**

La vita si mantiene e si riproduce come un evento termodinamicamente lontano dall'equilibrio, grazie ad una “prodigiosa” capacità di auto-organizzazione, capacità intrinseca ad essa, ma che può mantenersi solo nei sistemi aperti perché richiede energia.

L'ordine e l'organizzazione esistono anche nella natura inanimata: basti pensare ai cristalli. Ma la cosa difficile è mantenere l'ordine pur in presenza di trasformazioni. Un essere vivente potrebbe, quindi, essere

considerato una “eccezione”, una “isola” spazio-temporale di parziale ordine dinamico, nel disordine generale che sarebbe destino delle trasformazioni spontanee.



**Figura 2.5. Rappresentazione schematica delle principali proprietà dinamiche dei sistemi viventi (la cosiddetta “energia vitale”). Nell'immagine è raffigurato Ippocrate. Per la spiegazione, vedi il testo.**

Le strutture, le “forme”, i ritmi, le armonie, compaiono “spontaneamente” (in termine tecnico si dice “emergono”) quando più parti si mettono in comunicazione, interagiscono per affinità di qualsiasi genere. Il simile attrae (o respinge) il simile, comunque si tratta di un’interazione tra affini. Tale interazione produce forme e comportamenti caratteristici e nuovi rispetto a quelli prodotti dalle singole parti.

Tali nuove 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, lo sviluppo e il successivo stato stazionario (*steady-state*) sono promossi e mantenuti dal continuo consumo di energia, che è usata da substrutture deputate a mantenere l’ordine in uno spazio-tempo limitato, a spese dell’aumento di entropia nell’ambiente circostante.

Le strutture hanno, nelle cellule, funzioni assolutamente insostituibili: si pensi solamente alle membrane, che dividono le cellule in compartimenti e la cellula stessa dall’ambiente. Attraverso le membrane si mantiene un marcato “disequilibrio” di sostanze e cariche elettriche, disequilibrio necessario a innumerevoli funzioni, come la produzione di energia, la produzione e la trasmissione di segnali (v. neurone), l’attivazione del movimento (v. muscolo).

Si osservi, ad esempio, la vita della cellula, in cui si può constatare come la membrana plasmatica divide due ambienti (intra- ed extra-cellulare) e quindi determina un grande “disequilibrio” di ioni, soprattutto sodio, potassio e calcio (figura 2.6): è proprio grazie a tale disequilibrio e a sue improvvise oscillazioni che la vita della cellula è mantenuta e molte sue funzioni sono esplicate. Anche l'interno della cellula è così compartimentalizzato per mantenere forti squilibri, da cui si genera, fra l'altro, l'energia nel mitocondrio. L'ordine della vita è un ordine delle forme (morfologiche e dinamiche), quindi è un ordine delle discontinuità, delle diversità. Dove esiste una forma, ci si allontana dall'omogeneità, dal disordine, dall'entropia (la massima entropia, nel nostro caso è la necrosi, che conduce alla massima omogeneità, alla perdita delle diversità e delle discontinuità, alla rottura delle membrane, con perdita delle identità cellulari e subcellulari).

L'interazione di elementi di un sistema fisico su una scala di osservazione porta a un comportamento globale complesso su una scala più ampia che in generale non può essere previsto dalla conoscenza delle componenti individuali.

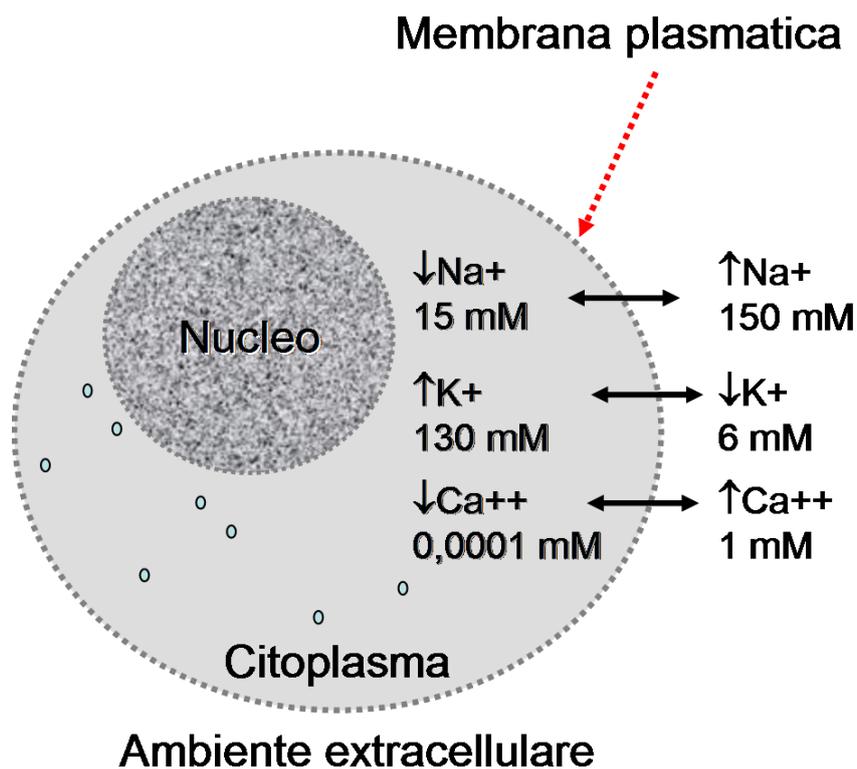


Figura 2.6. Disequilibrio ionico attraverso la membrana della cellula normale

L'organismo vivente va visto quindi come un'entità in cui diversi livelli (molecolare, cellulare, organico, psichico) interagiscono e si auto-organizzano, secondo dei criteri che si possono descrivere nel modo seguente:

- Formazione spontanea di collettività organizzate spazio-temporali, fenomeni di coerenza (sincronicità) e cooperatività
- Attivazione di circuiti di retroazione, per i quali si generano continue oscillazioni delle variabili fisiologiche
- Forte dipendenza dal contesto entro cui una reazione avviene
- Suscettibilità a regolazioni non sempre di tipo lineare, con fenomeni “soglia”, amplificazioni, sinergie e antagonismi
- Sensibilità alle piccole perturbazioni, comportamenti caotici, fino ad arrivare alla possibilità di “catastrofi” funzionali
- Forte dipendenza delle “strutture dissipative” dal flusso di energia.

In sintesi è proprio la comparsa di strutture spazio-temporali, dovute a interazioni “a lungo raggio” tra elementi di un sistema, la caratteristica più tipica della complessità [26]. In questo consiste il comportamento complesso nell'esatta accezione del termine, e non, come si potrebbe credere, solo nel continuo aumento dei fattori in gioco. In altre parole, nella complessità non vi è solo un fattore quantitativo legato al numero degli elementi implicati, ma anche un fattore qualitativo legato alla comparsa della “struttura”, della “forma”.

Ordine, innovazione, progresso possono emergere naturalmente dalle interazioni interne a un sistema complesso, non è necessario che siano imposti dall'esterno. Ad esempio, le colonie di termiti costruiscono degli edifici che sono, relativamente alle dimensioni dei loro costruttori, più grandi dei nostri grattacieli, eppure non ci sono un architetto né un progetto. Ciascuna termite agisce seguendo poche semplici regole di comportamento, entro un ambiente in cui altre termiti agiscono allo stesso modo. La colonia di termiti emerge come un processo di autoorganizzazione.

#### *Auto-organizzazione in sistemi di flusso fisici: l'acqua*

I biologi sono abituati a considerare questi tipi di ordine come la regola nelle strutture cellulari (membrane, proteine filamentose, ritmi circadiani, ciclo cellulare, ecc.), ma anche i chimici e i fisici hanno posto l'attenzione su fenomeni di questo tipo che accadono nella natura “non-vivente”. Ciò è importante perché se la capacità di generare ordine si trova anche fuori dall'ambito biologico, significa che si è di fronte ad un comportamento della natura fondamentale e in un certo senso ancestrale. Se l'auto-organizzazione si trova nei sistemi fisici pre-biologici, allora la nascita della vita e l'evoluzione diventano eventi probabili, oltre che possibili, non il risultato di un evento casuale come spesso è stato sostenuto (“Il caso e la necessità” era il titolo di un famoso libro di J. Monod).

Un efficace esempio di cosa significhi auto-organizzazione in un sistema fisico è quello dei fenomeni di convezione termica. Se si prende un recipiente e lo si riempie di acqua, lasciandolo a se stesso (sistema “chiuso”) dopo poco tempo le turbolenze del liquido che si avevano durante il riempimento spariranno, le bollicine d'aria verranno a galla e si avrà un liquido omogeneo in cui tutte le parti sono identiche, omogenee e aventi la stessa temperatura. Le molecole d'acqua si muovono nel massimo disordine (figura 2.7, schema 1).

La tendenza del sistema all'equilibrio è piuttosto forte: se si applica una perturbazione, per esempio rimescolando (energia cinetica) o immergendo un dito (energia termica), dopo poco tempo l'acqua ritornerà ferma e disperderà l'energia termica: non resterà traccia di questa perturbazione. Se però si sottopone questo mezzo acquoso a un "flusso" di energia ("vincolo" cui è sottoposto il sistema), ad esempio applicando un calore stabile che viene da sotto il recipiente e si disperde sopra (assumendo che le pareti laterali non influiscano) si potranno verificare due diverse situazioni: fino ad un certo punto il sistema trasferisce l'energia dall'acqua calda (sotto) a quella fredda (sopra), secondo una "semplice" convezione termica, si avrà cioè un nuovo equilibrio, con molecole che si muovono disordinatamente più veloci negli strati bassi, disordinatamente più lente negli strati più alti (schema 2: gradiente di agitazioni molecolari). Anche in questo nuovo equilibrio, però, le molecole si muovono disordinatamente, a velocità maggiore o minore secondo la temperatura. A un certo punto, detto punto critico, nel liquido si cominciano a manifestare movimenti massicci, collettivi, dell'acqua. La continuità del gradiente termico dal basso all'alto si spezza e si formano correnti ascendenti (di acqua più calda) e discendenti (di acqua più fredda) che formano le cosiddette celle di convezione, o celle di Bénard (schema 3).

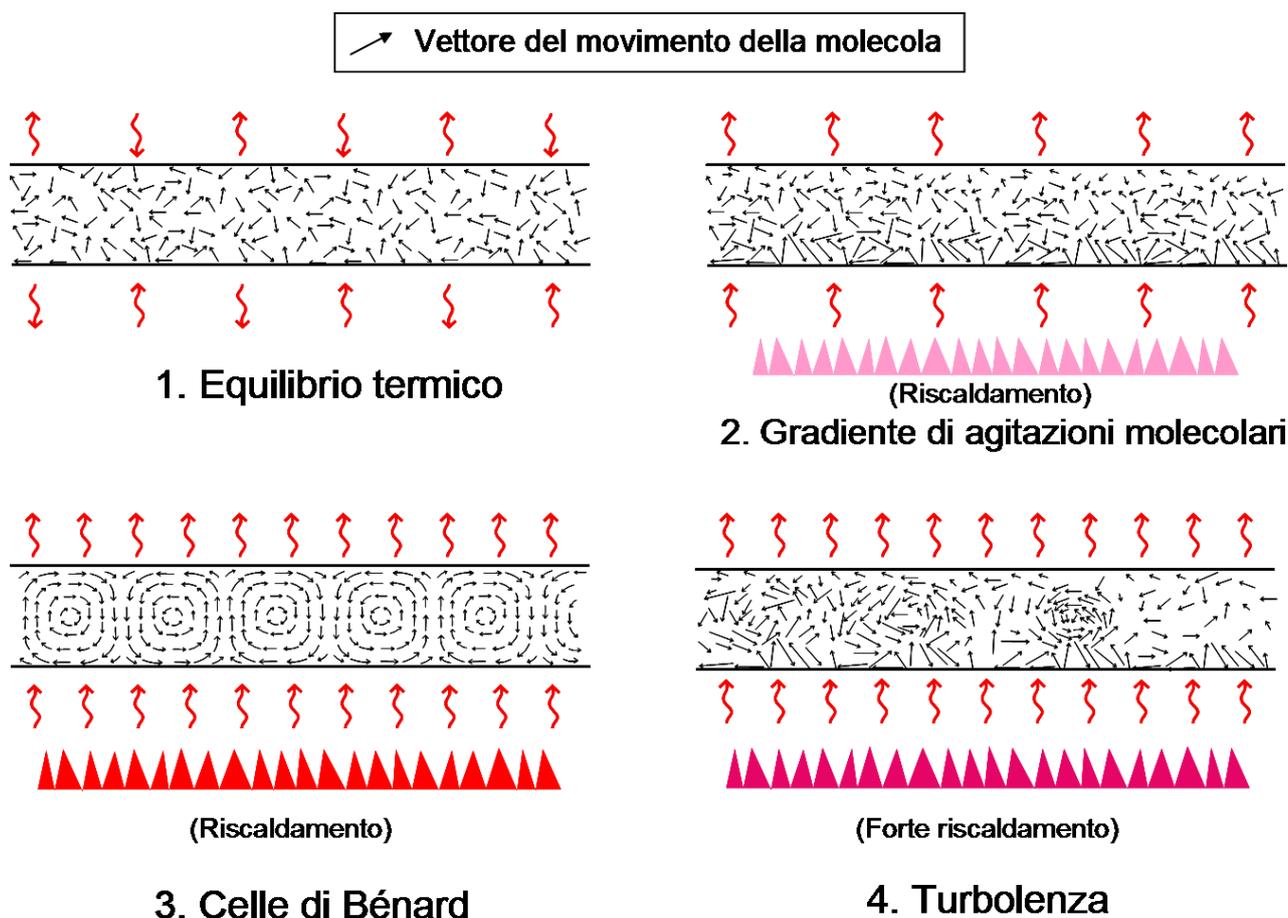


Figura 2.7. Auto-organizzazione nell'acqua (celle di Bénard).

A questo punto, l'acqua non è più nel disordine che dominava in precedenza, nel sistema compare “spontaneamente” un certo tipo di *ordine*, come se le molecole si mettessero a muoversi in file, obbedienti a qualche “coordinamento” superiore. È come se ogni molecola del fluido “conoscesse” la posizione e il movimento delle molecole vicine e ne tenesse conto per comporre il quadro d'insieme. Queste interazioni a lungo raggio fanno sì quindi che il moto non sia più determinato solo dall'energia cinetica, dagli scontri casuali tra molecole, ma anche dalla collettività. A ciò si aggiunge che le nuove regole non influenzano solo le molecole “dentro” una cella di convezione, ma anche il comportamento di celle adiacenti: infatti, due celle adiacenti presentano moti con direzione di rotazione opposta.

Continuando a fornire energia a tale recipiente ideale, sopra di un altro valore critico si romperà l'ordine e compariranno le cosiddette turbolenze (moti collettivi ma caotici) e poi il moto tornerà a essere *quasi* completamente disordinato (schema 4: turbolenza). Ovviamente, il massimo del disordine molecolare si raggiunge allo stato gassoso, se ciò è consentito dalle condizioni fisiche.

L'esempio fatto, pur nella sua semplificazione, contiene in sé i principali elementi della complessità: il nascere della “organizzazione”, o della “struttura”, di un sistema, nonostante l'esistenza di forti tendenze alla crescita di entropia. Quest'ordine nel sistema considerato consiste nella comparsa di interazioni “a lungo raggio” tra molte molecole d'acqua (si è calcolato che una cella di Bénard ne contenga circa  $10^{20}$ ). Esso è stato ottenuto comunicando un flusso di energia al sistema aperto. Simili fenomeni “critici” si possono osservare anche nel flusso di acqua che esce da un rubinetto: da un flusso “goccia a goccia” si passa, al crescere della portata, a un flusso lineare e regolare, poi a uno turbolento. Sono come delle improvvise “transizioni di fase” di natura dinamica, diverse dalle più studiate transizioni di fase liquido-solido-gas, che dipendono da altre variabili fisiche come la temperatura e dalla pressione.

Quanto complesso e tuttora non completamente compreso sia il comportamento dell'acqua si può dedurre anche da un altro fenomeno: la sua cristallizzazione. Nella transizione di fase che porta dal liquido al ghiaccio durante l'abbassamento di temperatura, si ha un'espansione di volume (contrariamente alla stragrande parte degli altri liquidi), ma vi sono molte altre “stranezze”. Nel fiocco di neve il reticolo cristallino dato dai legami idrogeno intermolecolari ha poco a che fare con lo svilupparsi dei rami nelle più svariate forme, perché le dimensioni di queste hanno un ordine di grandezza enormemente superiore ai diametri molecolari. Quindi ciò che si verifica è un comportamento complesso del vapore acqueo in quella fase in cui è sottoposto a un non-equilibrio durante l'abbassamento della temperatura. Questo comportamento complesso è capace di generare forme ordinate e organizzate su una dimensione molto superiore al reticolo cristallino molecolare.

Sono stati descritti vari sistemi capaci di generare un ordine in sistemi complessi, sottoposti a determinati “vincoli”: l'ordine può essere spaziale (onde, strutture spaziali come anelli, spirali) o temporale (oscillazioni). Esistono perfino reazioni chimiche che si auto-organizzano in stati di non equilibrio nel tempo. Il prototipo di queste reazioni è quella descritta da Belusov-Zabotinskij: in essa i le reazioni accoppiate generano un prodotto colorato che però non è sempre costante, o sempre in aumento, bensì continua a comparire e a scomparire nel corso del tempo, con dinamiche oscillanti di tipo caotico. Più precisamente, in tale sistema il

catalizzatore ossido-riduttivo Ce(IV)/Ce(III) catalizza la ossidazione e brominazione dell'acido malonico  $\text{CH}_2(\text{COOH})_2$  da parte di  $\text{BrO}_3^-$  in presenza di  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Le reazioni di ossidazione e di riduzione avvengono a cicli alternantisi per cui le concentrazioni dei substrati e dei prodotti continuano a variare nella soluzione e tali variazioni possono essere monitorate con appropriati elettrodi. Se la reazione è eseguita in un recipiente a flusso continuo e sotto agitazione, ciò che determina ultimamente se il sistema mostra uno steady-state, un comportamento periodico o un comportamento caotico è la velocità di flusso dei reagenti nel recipiente [42].

Se si formano sistemi ordinati nello spazio (es. cerchi, strutture a bersaglio, spirali), significa che ogni elemento risente, per la sua posizione e velocità, degli altri elementi del sistema: prende “ordini” o informazioni dall'elemento vicino e si comporta di conseguenza. Ne risultano fenomeni di cooperazione e di coerenza, per cui si formano strutture ordinate nello spazio e nel tempo (es. oscillatori chimici, ritmi, pulsazioni, onde). Lo stato del sistema in un certo istante “dipende” da quello precedente e “condiziona” quello successivo. Nei sistemi complessi ciò non è equivalente a un certo tipo di inerzia del moto secondo le classiche leggi della fisica, perché tali strutture ordinate nel tempo possono avere, anzi di solito hanno, andamento non lineare. C'è una trasmissione di informazioni elaborate in modo complesso nel tempo, quindi una forma di memoria.

Ad esempio, l'acqua può contenere cristalli di ghiaccio a 0 gradi o a 4 gradi centigradi; se si prende dell'acqua liquida e la si raffredda, non formerà cristalli finché non ha raggiunto gli 0 gradi (quindi a 2 gradi è liquida), ma se si prende del ghiaccio e lo si riscalda, non si scioglierà finché non si raggiungono i 4 gradi (quindi a 2 gradi è solida). Lo stato fisico dell'acqua a 2 gradi dipende dalla sua “storia” passata (se era solida o liquida). Questo fenomeno è detto, in termini tecnici, “isteresi”. Per un'ampia discussione sul significato dell'isteresi in fisica e biologia, vedi il libro “La complessità” di Nicolis e Prigogine [26].

La complessità e la capacità di autoorganizzazione non sono caratteristiche solo dei sistemi viventi, anche se essi le possiedono in sommo grado. Infatti, esistono microsistemi chimici e fisici di tipo “pre-biotico” che si comportano come sistemi complessi: reazioni chimiche oscillanti, micelle, microsfele proteinoide, sistemi di macromolecole (RNA) con attività enzimatica auto-replicanti, ecc.

Se si volesse focalizzare l'attenzione sulle proprietà *uniche* dei sistemi viventi, si dovrebbe osservare soprattutto il fatto che questi ultimi hanno la capacità di trasformare le attività di complessificazione in processi che si auto-mantengono e si rafforzano (metabolismo, riproduzione), mentre i sistemi probiotici perdono rapidamente le loro proprietà caratteristiche.

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

## Apertura

Una linea di demarcazione tra sistemi viventi e non viventi sta nel fatto che i secondi (esempio: stelle, sistemi termici idrogeologici, microsistemi prebiotici), sono caratterizzati da processi di dissipazione di energia spontanei, che portano progressivamente a un aumento di entropia e caos nel sistema stesso; i primi, quelli biologici, sono caratterizzati da processi non spontanei, o accoppiati, che portano a nuovo aumento di energia libera “pompa” dall’ambiente, di informazione e di organizzazione. Il processo di estrazione di energia libera dall’ambiente corrisponde a un bilancio positivo per il sistema biologico e al suo sviluppo. Questa è la “forza vitale” in termini scientificamente corretti. I sistemi attivi non viventi non estraggono energia libera ma la dissipano solamente.

In sintesi, i sistemi viventi sono “sistemi attivi e aperti”, vale a dire sono in continuo cambiamento e scambio di energia e informazioni con altri sistemi.

Si consideri una parte complessa del “sistema-uomo” (figura 2.4), immaginandocela composta di un certo numero di elementi (in questo caso chiamati per convenienza A-B-C-D-E), tra loro teoricamente in equilibrio e le cui modificazioni sono reversibili. A, B, C, D, E potrebbero rappresentare variabili fisiologiche o centri nervosi, o gruppi di cellule, o qualsivoglia altro parametro avente valori oscillanti per il reciproco gioco di controlli incrociati di attivazione o inibizione. Essi sono anche riconducibili, in questo simbolismo, agli “elementi” e “organi” associati proposti dall’antica medicina cinese (figura 1.2, vedi anche capitolo 6).

Lo steady-state (“disequilibrio controllato”) di tutti gli elementi del sistema 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. Quindi, nonostante l'inevitabile tendenza al disordine (dissipazione dell'informazione), se il sistema è aperto, esso riceve un *input* di materia, energia, informazioni dall'ambiente (altri sistemi) e produce un *output*, sempre di materia, energia e informazioni. Vi è un flusso in entrata (ad esempio cibo, luce solare, ossigeno) e un flusso in uscita (scorie, metaboliti, irradiazione termica, anidride carbonica). L'esistenza di questo flusso garantisce che il sistema, almeno per un certo periodo, possa organizzarsi, restare organizzato (complesso e ordinato) e sopravvivere.

I sistemi aperti, e tra questi in particolare i sistemi viventi, in un certo senso sfuggono alla seconda legge della termodinamica, proprio grazie alla dissipazione di entropia nell'ambiente. Tali sistemi, al loro interno, subirebbero l'aumento di entropia, nel senso che la loro produzione di entropia interna  $diS/dt > 0$ , ma essi dipendono anche dallo scambio di entropia con l'esterno. Chiamando tale scambio  $deS$ , si ottiene una riformulazione della legge con:

$$dS/dt = diS/dt + deS/dt$$

Mentre la legge fisica impone  $diS/dt > 0$ , non esiste legge che impone il segno di  $deS$ , giacché il flusso di entropia di un sistema può essere positivo o negativo, secondo il sistema considerato e delle condizioni. È

dunque possibile che  $dS$  diventi, in qualche sistema particolare e per un certo tempo, abbastanza negativo da eccedere il valore di  $d_iS$ , per cui il sistema presenti:

$$dS/dt < 0$$

Si tratta di una situazione per cui il disordine diminuisce e il sistema aumenta il proprio grado di organizzazione. Dall'ambiente il sistema prende o riceve energia, materia e informazione, all'ambiente il sistema aperto fornisce in altra forma energia, materia e informazione. Nell'interno del sistema l'entropia diminuisce, mentre l'equilibrio energetico globale è conservato (prima legge della termodinamica).

La situazione reale dei sistemi fisici e biologici non è tuttavia riconducibile a un simile schematismo, in quanto parrebbe che allo stesso interno del sistema le interazioni spaziali su larga scala dei vari elementi possono in qualche modo sfuggire “spontaneamente” al disordine e generare forme ordinate e comportamenti complessi anche senza consumo di energia [43-45]. Trattare questi problemi a un livello più approfondito esulerebbe dagli scopi di questo lavoro, che intende offrire solo una panoramica di alcuni problemi oggi ancora aperti nel campo della biologia e della patologia.

### *Energia e informazione*

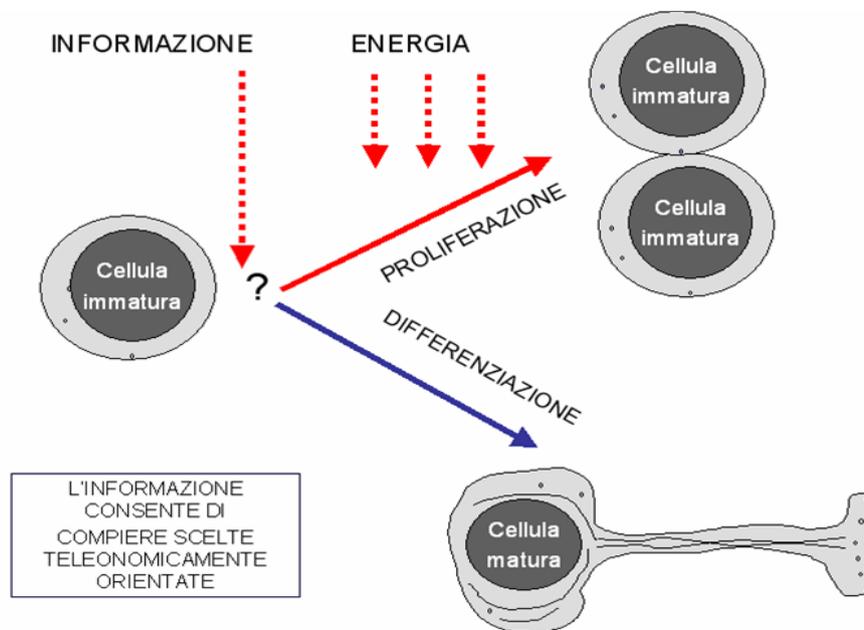
Poiché l'apertura dell'essere vivente si basa sugli scambi di energia e di informazioni è utile approfondire e precisare tali concetti cardine. L'*energia* è definibile fisicamente come “capacità di compiere un lavoro”, ad esempio sollevare un peso o spostare una molecola da una parte all'altra di una membrana, o sintetizzare un anticorpo. L'unità di misura di questa grandezza fisica 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 è la forza necessaria per accelerare una massa di un chilogrammo a una velocità di 1 metro/secondo in 1 secondo). Ma “quale tipo” di lavoro si deve compiere, questo dipende dall'*informazione*, o meglio dalle informazioni: quelle di cui dispone chi comanda e quelle che chi comanda passa agli esecutori. Infatti, l'informazione è stata definita come “*The ability to establish order*” [41], oppure “*The power to direct what is done*” [46], in altre parole il potere di dirigere il flusso di energia (cellulare, metabolica, termica, chimica, ecc.) per compiere un determinato lavoro.

La chiave del potere decisionale in qualsiasi sistema complesso è l'*informazione*. Per fare un esempio di tipo biologico, ci riferiamo al controllo delle funzioni cellulari (figura 2.8).

Una cellula immatura o giovane ha davanti a sé sempre due scelte, o maturare o moltiplicarsi. Per compiere la scelta è necessaria informazione (es.: nel midollo osseo è necessaria un'informazione molecolare sotto la specie di fattori di crescita, specifici per i vari cloni, provenienti da altre parti dall'organismo e/o di fattori inibitori della proliferazione) ma perché la scelta divenga effettiva, è necessario che la cellula abbia a disposizione energia per l'innumerabile serie di reazioni metaboliche implicate nella mitosi e nella crescita del clone o nella sintesi di componenti caratteristiche della cellula matura (differenziazione).

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

Prima si è vista la scelta tra maturazione e proliferazione, un'altra scelta potrebbe essere quella del sangue se coagulare o no (da cui dipende se si forma o no un trombo), oppure la scelta del cuore se battere più o meno velocemente, e così via. Da un segnale "informativo" sui linfociti può dipendere l'innescò, più o meno adeguato, della risposta immunitaria e può dipendere se si sviluppa o no una malattia da ipersensibilità: l'errore può essere, ad esempio, in una piccola modifica del segnale (HLA) - e questo potrà innescare una malattia autoimmune - o può essere in un'eccessiva sensibilità dei recettori dei linfociti, magari causata da un disordine neuroendocrino - e questo favorirà lo sviluppo di un'allergia.



**Figura 2.8. Rappresentazione schematica del ruolo di informazione ed energia nella crescita cellulare.**

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

Che importanza ha tutto ciò per la medicina? Ha importanza perché possiamo affermare che l'effetto di un certo messaggio non sta nell'energia che esso ha (es. volume della voce, grandezza dei caratteri tipografici, dosi di farmaci, e così via) ma in altri fattori che riguardano un altro livello di proprietà, come ad esempio la sua "specificità" e la "sensibilità" del sistema che tale informazione riceve. Le regole tipiche del mondo dell'informazione (e quindi della biologia) sono in buona parte peculiari rispetto a quelle che vigono nel mondo fisico, dell'energia e della materia. Per questo una buona parola può essere terapeutica, mentre una cattiva notizia può fermare il cuore, o semplicemente peggiorare il raffreddore! [47-49]. I virus sono "cattive notizie" per le cellule perché vi introducono delle dis-informazioni, nella fattispecie di sequenze di acidi nucleici, che causano disordine e sofferenza.

### *Definizione e misura dell'informazione*

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

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

I criteri fondamentali dell'informazione sono qui sotto riassunti:

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

- a) dalla corrispondenza (affinità) tra segnale e ricevente
- b) dalla capacità del ricevente di de-codificare il messaggio
- c) dal grado di libertà del ricevente (possibilità di diverse scelte)

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

### *Informazione e complessità algoritmica*

Informazione e complessità sono aspetti di uno stesso problema, che pare avere sempre più rilevanza in campi della scienza che vanno dalla biologia alla fisica, allo studio dell’evoluzione e dei sistemi sociali ed economici. Il contributo derivante da un approccio fisico-matematico al problema della complessità è molto superiore a quanto si potrebbe immaginare: se è vero che un sistema vivente con le sue migliaia di diverse sub-componenti non assomiglierà mai a un sistema chimico a due o poche componenti e non potrà mai essere descritto da una formula matematica, è d’altra parte vero che lo studio della complessità di sistemi “semplici” potrebbe consentire di scoprire alcune “regole fondamentali” di comportamento che si ripetono sostanzialmente identiche in sistemi di diverso grado evolutivo.

Secondo la teoria dell’informazione, la complessità di un sistema organizzato potrebbe essere assimilata alle dimensioni del programma di calcolo, o algoritmo, (misurata in bits) necessario per descrivere una “struttura”, come ad esempio una sequenza di numeri o di lettere [50;51]. In questo senso, il massimo della complessità si ha quando il programma di calcolo ha le stesse dimensioni del sistema che descrive (“*complessità fondamentale*”). Ecco anche perché la complessità si collega così strettamente con l’informazione.

Naturalmente, queste definizioni di complessità dipendono da quali si considerano i possibili stati utili per il calcolo: la complessità di una proteina potrebbe essere calcolata sulla base delle combinazioni possibili degli aminoacidi che la compongono, arrivando quindi a un enorme numero di possibili combinazioni. D’altra parte, si potrebbe considerare la complessità di una proteina solo in base alla presenza di aminoacidi idrofilici o idrofobici (operazione utile per vedere la possibile integrazione nelle membrane fosfolipidiche), e questo semplificherebbe il calcolo, riducendo la complessità della proteina e le differenze tra diverse proteine. Sequenze completamente casuali richiedono, per essere specificate, tanta informazione quanta ne richiedono quelle che implicano significato funzionale.

Per analizzare meglio il concetto di “complessità algoritmica” si consideri, ad esempio, una sequenza di simboli o di cifre, in questo caso le seguenti successioni di vocali di lunghezza N, con N molto grande:

1. AEIOUAEIOUAEIOUAEIOUAEIO...
2. AEIOU UOIEAAEIOU UOIEAAEI...
3. EOIOAU EEOIOAU EOIAEIUEIIIAI...
4. EEOEAI IOAIA IOAIIUAEAOUA...

È chiaro, a prima vista, che la sequenza n. 1 è più “ordinata” delle altre, essendo facilmente ritrovabile uno schema ricorsivo. Essa rappresenta una situazione di ordine ed è banalmente predicibile perché ubbidisce a una semplice regola, o programma di calcolo (algoritmo): “Scrivere ripetutamente in sequenza alfabetica le vocali a-e-i-o-u”. L’algoritmo della n. 2 è un po’ più complesso perché ad esso si deve aggiungere l’istruzione che le sequenze devono essere intervallate da una sequenza invertita.

Le sequenze n. 3 e 4 invece appaiono subito molto complicate e non si riesce a cogliere una semplice regola di formazione, apparentemente non seguono alcun “ordine”. Tuttavia, tra loro esiste un’enorme differenza: la n. 3 è una sequenza casuale, l’istruzione è “inserisci in sequenza qualsiasi tipo di vocale scelta tra a-e-i-o-u”, la 4) segue l’istruzione “inserisci una sequenza di vocali nell’ordine in cui si trovano nella Divina Commedia”. È evidente allora che il caso n. 4 è enormemente più complesso, mentre gli altri sono semplici.

Esiste un modo preciso di caratterizzare il grado di “complicazione”, ovvero la complessità di una sequenza. Sia L la lunghezza dell’algoritmo più breve (o del “programma” di un elaboratore), che sia in grado di scrivere le N lettere, si ottiene:

- Per la sequenza 1) il programma è: “Stampa aeiou, N volte”
- Per la sequenza 2) il programma è: “Stampa aeiou, N volte, intervallato da uoiea”
- Per la sequenza 3) il programma è: “Stampa a caso a oppure e oppure i oppure o oppure u”. Però, se si volesse riscrivere esattamente la stessa sequenza due volte, il programma dovrebbe essere: “Stampa e seguito da o seguito da i seguito da seguito o seguito da a seguito da .... fino a N vocali”
- Per la sequenza 4) il programma è: “Stampa e seguito da e seguito da o seguito da e seguito da a seguito da i seguito da i seguito da o seguito da seguito da a seguito da i seguito da a seguito da .... fino a N vocali”.

Ovviamente, coll’aumentare della sequenza aumenta la differenza di complessità tra le diverse sequenze.

Il punto importante è il confronto tra la lunghezza L del programma e il numero delle cifre N. Infatti, se L è molto minore di N, esiste un modo più rapido di fornire le N cifre che non quello di scriverle tutte, una ad una. Se invece L è dello stesso ordine di N, allora, anziché scrivere il programma che stampa le N cifre, tanto vale scrivere le N cifre! Ciò significa che l’informazione contenuta nelle N lettere non può essere ulteriormente compressa.

Ciò indica che il programma d’informazione richiesto per la specificazione di una struttura non può tradursi in definizione dal *contenuto di informazione* di quella struttura. E, infatti, il programma di calcolo ha le stesse dimensioni del sistema che descrive, anche quando deve essere descritta una sequenza del tutto

casuale. La “non compressibilità” del programma è quindi propria non soltanto della complessità, ma anche del caso.

Va però considerato che un algoritmo relativamente semplice può generare una sequenza di risultati molto complessa e persino caotica, quando include un parametro di non linearità. Ciò sarà ripreso in un capitolo successivo.

## **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 e 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 a “assimilare”, cioè a rendere simile, la materia dell'ambiente affinché questa corrisponda al progetto, nonostante tutti i fattori che possano perturbare questo lavoro. Lo sviluppo del progetto originale non è “meccanicamente” determinato, 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 e cambiamento nella direzione dello sviluppo di un progetto.

Innanzitutto bisogna sgomberare il campo da un facile equivoco, quello di confondere le considerazioni teleonomiche col vitalismo. Quest'ultima posizione, molto in voga nei secoli XVIII e XIX, ha costruito molte teorie senza alcuna base sperimentale, che poi sono state smentite. I vitalisti asserivano che i composti organici non sarebbero mai stati sintetizzati a partire dalle loro componenti chimiche, che la vita era dovuta a entità misteriose non spiegabili scientificamente e così via. Le loro teorie hanno spesso chiuso la porta alle ricerche con delle spiegazioni preconfezionate, cadendo nell'errore opposto rispetto a chi credeva di aver spiegato tutta la biologia dopo qualche scoperta fisico-chimica.

La questione del finalismo è stata sempre esclusa dalla scienza moderna per evitare contaminazioni teologiche. Oggi, però, il problema nasce dall'interno della scienza e non come elemento imposto dall'esterno per ragioni ideologiche. In fondo anche la sua esclusione è stata una scelta ideologica e quindi non scientifica. Comincia ad affacciarsi l'idea che una corretta scientificità, dovendo tenere conto di tutti i fattori in gioco nella natura, non possa escludere quel dato osservativo che mostra un orientamento verso un fine di

certi comportamenti sia nel mondo vivente, come in quello non vivente e nel cosmo intero. Non sembra più così scandaloso che i biologi si stiano ponendo seriamente il problema di accogliere il finalismo come prospettiva adeguata di spiegazione dell'evoluzione, almeno a livello globale e macroscopico.

L'adattamento, l'evoluzione, la ricerca dello scopo dei fenomeni osservati sono principi-guida non solo della biologia ma anche delle altre branche della medicina come la fisiologia e la patologia. Stabilire lo scopo di un riflesso sembra un argomento di ricerca importante, necessario e urgente per le scienze naturali, altrettanto che stabilire lo scopo del colore di un insetto o di un fiore. Per la fisiologia, ciò significa che il riflesso non potrà mai essere veramente capito dal fisiologo finché non ne determina lo scopo. La patologia, come scienza dello studio delle cause e dei meccanismi della malattia, non esisterebbe neppure se non si potesse definire – con tutte le cautele del caso – se un fenomeno è normale (corrisponde al fine di mantenere la vita) o patologico (va contro lo stesso scopo). Il linguaggio della medicina è teleonomico (in questo caso si potrebbe dire anche teleologico): i prefissi “dis-” (displasia, distrofia), “iper-“ (ipertensione, ipercheratosi), “ipo-” (ipotonia, ipovitaminosi), presuppongono che esista una condizione normale che viene violata, rappresentano giudizi di valore su ciò che è ultimamente utile e ciò che è dannoso.

Un autore che si è cimentato a fondo con il problema teleonomico è L.J. Boyd [52], professore di Medicina Interna e di Farmacologia a New York nei primi decenni del secolo scorso, di cui vale la pena citare alcuni passi indicativi: “Il nostro punto di vista non è quello di un pensiero teleonomico come opposto al causalismo meccanicistico, perché essi non sono mutuamente esclusivi, quanto piuttosto rappresentano entrambi dei fruttuosi metodi di considerazione della realtà naturale.” ... “Quando si vuole osservare come è fatto un occhio, si può procedere in vari modi, ma se ci si chiede a cosa esso serve, si entra immediatamente nel campo della teleonomia. Un certo tipo di scuola filosofica si esprime dicendo che l'uomo vede perché ha gli occhi, mentre secondo un'altra scuola egli ha gli occhi per vedere. Nel primo caso, l'effetto (vista) segue direttamente la causa (occhio). Nel secondo caso, l'effetto (vista) segue una serie di cause che implicano lo sviluppo embrionale dell'occhio, l'attenzione, l'elaborazione delle immagini, la trasmissione dell'impulso nervoso e così via. (...) Facciamo un esempio ancora più chiaro: un sacco contenente una bottiglia piena d'acqua è lasciato cadere per terra da una certa altezza; il pacchetto si disfa, la bottiglia si rompe e l'acqua si sparge sul terreno. L'effetto (spargimento dell'acqua) ha seguito la causa (rottura della bottiglia), che a sua volta ha seguito la prima causa (caduta). Succede lo stesso per un uomo? L'uomo cade da una certa altezza, la pelle si rompe, le arterie si rompono e il sangue si sparge sul terreno; le ossa si rompono come la bottiglia nel sacco. Apparentemente, gli eventi osservati (spargimento di sangue, rottura delle arterie, rottura della pelle, caduta) procedono in rapporti di stretto meccanicismo causale, come nel caso della bottiglia e dell'acqua. Ma se si segue ancora un po' ciò che accade, si osserva che il pacco e i pezzi di vetro rimangono nel loro presente stato e che l'acqua continua a fluire finché agisce la forza di gravità. Nell'altro caso, invece, la circolazione si riaggiusta rapidamente per assicurare perfusione dei centri vitali piuttosto che dell'intero corpo, la pressione periferica si abbassa, il sangue coagula, l'emorragia cessa, la pelle e le ossa si riparano, gli organi emopoietici restaurano le costituenti che erano andate perdute, e così via. Nella prima serie di eventi, agisce una causalità meccanicistica “cieca”; nell'altra serie di eventi sono posti in atto una serie di

fenomeni orientati finalisticamente, chiamati genericamente “sistemi di difesa”, che hanno lo scopo di salvare l’organismo. In conclusione, l’esistenza di uno scopo nelle reazioni dell’essere vivente è incompatibile con spiegazioni basate sul puro meccanicismo.”

Anche Hahnemann, già citato [16], aveva individuato la caratteristica teleonomica dell’uomo: “Nello stato di salute dell’uomo la forza vitale, vivificatrice e misteriosa, domina in modo assoluto e dinamico il corpo materiale e tiene tutte le sue parti in meravigliosa vita armonica di sensi e attività, in modo che il nostro intelletto ragionevole si possa servire liberamente di questo strumento sano e vitale per gli scopi superiori della nostra esistenza” (par. 9 dell’*Organon*).

Un’altra interessante veduta è quella proposta da Madeleine Bastide (immunologa) e Agnès Lagache (filosofa), che hanno proposto il concetto di “paradigma dei significanti” per cercare di enucleare questa caratteristica peculiare dei sistemi viventi[53]. In breve, tali autori propongono che esista una sorta di “coscienza globale”, come una proprietà dinamica intrinseca del vivente, che non può essere ridotta alle sue componenti biologiche. Essa è basata sull’interdipendenza di tutti i sistemi e consente l’adattamento del corpo come un’entità unica. L’organismo, per la sua sopravvivenza e per contrastare le aggressioni di batteri, virus e sostanze tossiche, utilizza qualsiasi processo disponibile, sia fisico, sia psichico, traduce le interazioni tra mondo interno e mondo esterno mediante vari strumenti, tra cui il sistema immunitario. Il vivente non è una giustapposizione di sistemi meccanici e di molecole, queste non spiegano la creatività, l’adattabilità, la capacità d’integrazione con gli altri organismi. Il concetto di “self” immunologico è connesso con questa coscienza globale di sé e della propria posizione nel mondo. Esiste un livello molecolare e cibernetico di autocontrollo, esiste un livello della comunicazione biologica di tipo chimico e di tipo elettromagnetico, esiste un livello psichico, con scambi continui e a tutti i livelli, che via via costruiscono le rappresentazioni del corpo in risposta alle informazioni biologiche e generano sintomi soggettivi e oggettivi. I sintomi divengono delle rappresentazioni della patologia che non possono essere visti solo come delle alterazioni organiche, ma come delle “interpretazioni” della natura del soggetto. Il corpo vivente non è un “oggetto”, come nella norma del paradigma meccanicistico, esso riceve ed elabora l’informazione al fine di organizzare la propria esistenza. Si tratta di un’altra logica che supera le difficoltà del paradigma molecolare, secondo il quale esisterebbero degli “antigeni cattivi” “non-self” (estranei) e degli “antigeni buoni” (self). Tale paradigma non riesce a spiegare la presenza di antigeni (e anticorpi) “non self” anche in soggetti perfettamente sani e la comparsa di reazioni contro il “self” in molte malattie. Invece, nell’ambito del paradigma dei significanti, si spiega come un organismo riesca a utilizzare informazioni e sostanze anche apparentemente patogene (batteri, virus, persino radiazioni e sostanze tossiche) per rafforzare il proprio stato di salute e persino per guarire dalle malattie. Ciò, fra l’altro, richiama il concetto di “regola della similitudine” di tradizione omeopatica, cosa evidenziata dalla stessa Bastide, una ricercatrice che ha speso gli ultimi anni della vita proprio nella ricerca scientifica di alto livello sui fenomeni omeopatici ed ha fondato il “Gruppo Internazionale di ricerca sugli effetti delle alte diluizioni”[54;55].

In sintesi, la teleonomia del vivente si esprime in alcune proprietà, che possono essere così schematicamente riassunte:

- Capacità di evoluzione, incluso l'aumento di complessità e di organizzazioni gerarchiche
- Attuazione e controllo del metabolismo, inclusi i processi ciclici, l'autocatalisi, le anse di retroazione e il trasporto attivo
- Capacità di accumulare, ri-organizzare e trasmettere l'informazione genetica
- Crescita mediante la ridondanza, cioè la disponibilità di diverse informazioni per ottenere simili effetti; la ridondanza è conseguenza del continuo accumulo e dell'eccesso interno di energia libera
- Organizzazione spaziale in forma di incapsulamento concentratore, localizzazione topica
- Capacità di manipolare vantaggiosamente l'ambiente
- Capacità di contro-reazione a un'influenza esterna: "irritabilità", resistenza, mantenimento della propria forma, stabilità, espulsione di tossine
- Capacità di spostarsi in modo direzionale (es. chemiotassi, migrazioni), capacità di modificare la propria forma (es. mimetismo)
- Auto-rinnovamento su diverse scale (molecolare, genomica, organistica, di specie, biosfera): rigenerazione di tessuti, replicazione del DNA, riproduzione, stabilità della specie attraverso le generazioni
- Sintesi di nuove proteine, non previste dal genoma embrionale, come ad esempio la continua generazione del repertorio anticorpale e dei recettori linfocitari.

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

### *La specificità umana*

Naturalmente, considerando l'evoluzione della specie umana, in essa tali proprietà si sono maggiormente espresse, sino alla comparsa di caratteristiche peculiari, comunque incomparabilmente più evidenti nell'uomo rispetto agli animali:

- La *ragione*, come consapevolezza critica e sistematica della realtà secondo la totalità dei fattori in gioco: la ragione è sia razionalità logica e calcolante, sia capacità di acquisire conoscenza sulla realtà mediante l'intuizione usata nel suo giusto ambito (es. espressioni artistiche) o la fiducia posta (a "ragion veduta" appunto) negli altri. La ragione, ultimamente, apre anche alla consapevolezza che la realtà è più grande di quello che oggi possiamo conoscere, quindi mette in moto la ricerca della verità "a 360 gradi"(filosofia, scienza, senso religioso).
- La *coscienza* di sé, che implica la consapevolezza dell'"io", di essere nato e di dover morire; particolarmente dal concepirsi come "individuo" e come "creatura" deriva l'unicità irripetibile e la dignità della persona umana; va precisato che ciò non significa che una persona in stato di incoscienza abbia minore dignità umana, perché la coscienza può essere, ovviamente, in un momento di formazione (feto) o impedita da processi patologici (coma), tutte situazioni contingenti, non di principio.

• La *libertà*, che nell'esperienza elementare significa poter fare ciò che "pare e piace"; essendo la libertà propriamente umana correlata con la coscienza e la ragione, tale proprietà implica diversi aspetti e dimensioni, che si cercherà di illustrare anche servendoci di qualche semplice esempio (senza approfondire un tema che meriterebbe un approccio filosofico di altro spessore):

a) Libertà intesa come *libero arbitrio*, decisione di volere una cosa piuttosto che un'altra: poter effettuare una scelta tra due o più opzioni, che si presentano all'attenzione e alla volontà del soggetto; per fare un esempio semplice, "io" ora posso decidere liberamente se muovere o no un dito della mano, e quale muovere, e tale scelta è totalmente "mia", non "necessitata" o "determinata" da alcunché. A questo significato, indiscutibile sul piano di principio, va aggiunto che, nella vita di tutti i giorni, è raro che le scelte che si compiono siano totalmente svincolate da condizionamenti di qualche tipo, sia perché esiste una necessità "biologica" (mangiare, bere, ecc.), sia perché l'uomo è un "animale sociale" e deve tener conto dei suoi simili.

b) In senso dinamico, nel divenire, la libertà è avvertita come *liberazione* dai condizionamenti esterni e interni. Se l'impedimento o il condizionamento alla scelta viene dall'interno della persona (ad esempio per un impulso biologico o istintivo, o un'inibizione, un vizio) la vera libertà può essere vista anche come *autocontrollo* o *dominio di sé*: anche se in pratica si può "liberamente" ubriacarsi o assumere stupefacenti, o guidare in modo spericolato, tali scelte per lo più non esprimono una vera libertà, ma un vizio o un'incoscienza, vale a dire un comportamento negativo sul piano teleonomico.

c) Libertà intesa come *capacità di fare* ciò che si ritiene giusto, vale a dire un bene per sé e per gli altri: poter raggiungere l'obiettivo che si è scelto, utilizzando tutte le proprie risorse, avendone i mezzi a disposizione; non sempre è possibile tradurre in pratica una scelta, per la mancanza dei mezzi (es: se ho un muscolo lesionato, non sono più libero di muovere la mano) o per un impedimento esterno che me lo vieta o impedisce (un rapinatore che mi ha ordinato di non muovermi assolutamente), o per mancanza di risorse sociali o economiche; l'uomo non è libero di volare, perché non ha le ali.

d) Libertà come *conoscenza* delle varie opzioni possibili e delle loro implicazioni: la libertà di volere e di fare richiede che la scelta non sia determinata dall'ignoranza di alternative, ma avvenga in un "ventaglio" di possibilità e nella maggiore consapevolezza dei possibili risultati delle scelte; viceversa, si tratterebbe di una scelta casuale, non veramente un atto libero del soggetto. Sempre per restare in un ambito di esempi semplici ma non banali, se voglio spostarmi da una città a un'altra, e ne ho la capacità tecnica ed economica, per decidere in piena libertà quale mezzo di trasporto usare devo sapere quanto tempo si impiega, i rischi che si corrono, i vantaggi e gli svantaggi.

A ben vedere, la libertà umana è un fenomeno paradossale (come molte cose importanti): da una parte, l'uomo anela alla libertà, sentendola come una caratteristica imprescindibile, dall'altra, una libertà "totale" implicherebbe la mancanza di condizionamenti, ma ciò dovrebbe esercitarsi al di fuori di qualsiasi contesto e legame, il che è impossibile. Guardando tale paradosso da un altro punto di vista, una libertà "totale" per mancanza di qualsiasi condizionamento, di qualsiasi ordine precostituito, significherebbe affidarsi al caso, ma ciò significherebbe rinunciare alla libera scelta, che richiede consapevolezza. In realtà, ogni scelta libera

avviene all'interno, e necessita di, un "orizzonte di significati": l'uomo libero riconosce ciò che è giusto e appropriato, e lo fa, vale a dire esercita propriamente la libertà, quando ha un criterio per giudicare e orientare le azioni (teleonomia). Il criterio può essere sia interno (ad esempio il senso di giustizia, il rispetto della natura, la cura dei piccoli, il gusto del bello), sia esterno (dato per tradizione o per dettato sociale), comunque si tratta di un criterio che dà significato e quindi "ordine" alla vita. E il paradosso sta proprio in questo, che l'"ordine" è tanto necessario all'esercizio della libertà quanto un limite ad essa.

In sintesi, nell'uomo, la libertà non può essere ragionevolmente concepita solo come "libero arbitrio". Per questo è necessaria l'educazione delle giovani generazioni: il giovane potrà esercitare pienamente la propria libertà solo se è stato "educato" da chi ha avuto prima esperienza. Il ragazzo è libero di accettare o rifiutare la proposta dei genitori, ma ne ha bisogno proprio per sviluppare la propria libertà di scelta. Qualunque sia il significato di libertà che ciascuno scopre, legato al suo "orizzonte di senso", il rapporto tra libertà ed educazione ("formazione" in senso lato, come trasmissione di sapere e di esperienza) è chiaro e ineludibile.

Salute e libertà sono strettamente associate. Sentirsi sani significa sentirsi liberi, capaci di far scelte positive, di esprimere le proprie potenzialità, di aderire a uno stile di vita confacente a ciò per cui siamo fatti, quindi anche una vita più naturale.

## **Capitolo 3**

# **La comunicazione biologica**

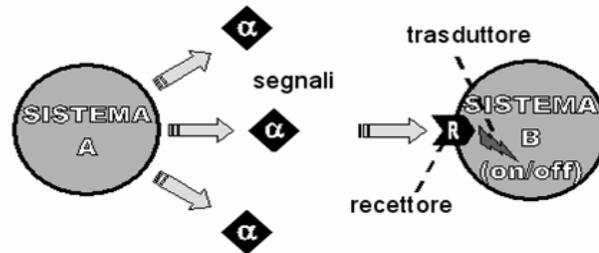
La vita si mantiene e sviluppa lontano dall'equilibrio termodinamico, “contrariamente” alle leggi fisiche, grazie alla capacità di gestire l'energia per mezzo dell'informazione. L'informazione “consiste” nelle forme (molecolari e frequenziali) che assume la materia-energia e si scambia continuamente, attraverso le comunicazioni tra i sistemi e i loro sotto-sistemi, che in tal modo sono in-formati e regolati. L'evoluzione dei sistemi biologici, come auto-organizzazione aperta e teleonomica, è andata di pari passo, anzi ha coinciso, con lo stabilirsi di comunicazioni tra elementi prima isolati.

### **Segnali e recettori**

L'informazione nei sistemi omeodinamici è trasferita mediante segnali e recettori (figura 3.1). Com'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 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 a esso collegate (ad esempio canali ionici, enzimi, G-proteine, acidi nucleici, citoscheletro, secondo i casi). A seguito di tale modifica, alcune specifiche attività o funzioni controllate da quel recettore, seguenti nella sequenza di trasduzione del segnale, sono stimulate o inibite. Stimolazione e 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” a 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<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, 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 parti assemblate in modo da formare un complesso recettoriale. Basti pensare ad 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.



SEGNALI	ESEMPI
Mediatori chimici locali	Istamina, acetilcolina
Ormoni, citochine	Tiroxina, IL, TNF
Enzimi proteolitici	Emostasi, fibrinolisi
Potenziali d'azione	Fibra nervosa
Piezoelettricità	Trabecole ossee
Complessi di membrana	HLA, molec. adesione
Luce	Leucociti, DNA (biofotoni)

**Figura 3.1. Alcuni segnali di comunicazione intercellulare**

Il paradigma della comunicazione biologica ha segnato il progresso della medicina negli ultimi cinquant'anni e pertanto è necessario richiamare alcuni concetti fondamentali.

### **I linguaggi dell'informazione**

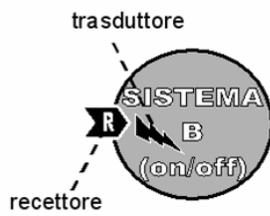
L'informazione passa da un sistema a un altro tramite la comunicazione di un *messaggio* in codice, detto anche "segnale", che è prodotto da un sistema e recepito da un altro sistema, il quale ha dei recettori specifici e sensibili al segnale stesso.

Il messaggio è trasmesso per incontro *diretto* tra due strutture (contatti tra molecole, cellule, organismi), oppure è trasmesso per comunicazione *indiretta* da un sistema a un altro, mediata da un segnale diffusibile, che viaggia per diverse vie (v. figura 3.1). I segnali che viaggiano sono anche

detti mediatori, per l'appunto. Tra i mediatori possiamo considerare anche i neurotrasmettitori, le citochine, gli ormoni, ma anche gli impulsi nervosi che viaggiano sotto forma di differenze di potenziale lungo l'assone del nervo.

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

L'informazione è talmente importante nell'evoluzione del mondo che in natura si sono sviluppati moltissimi codici e linguaggi, sia per la comunicazione inter-cellulare (tra diverse cellule, tessuti e organi v. figura 3.1), sia per quella intra-cellulare (la cosiddetta *trasduzione* del segnale, v. figura 3.2).



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

**Figura 3.2. Alcuni segnali di comunicazione intracellulare (trasduzione).**

L'efficienza dell'organizzazione biologica (o della differenziazione cellulare, o dell'evoluzione del sistema-natura) coincide con la capacità di comunicare e dare significazione ai messaggi. L'organismo, la cellula, il sistema della natura nel suo complesso, nell'evoluzione acquisiscono sempre maggiore capacità di utilizzare le complesse strutture come informazioni, cioè di dare significato ai messaggi.

Esistono codici *molecolari* (una sostanza chimica serve per regolare l'attività di altre molecole, come ad es. un enzima intracellulare o di un recettore olfattivo, in quanto vi si lega con una certa affinità chimico-fisica), esistono codici *fisici* (ad esempio, la luce non fornisce solo energia alle

piante, ma “regola” le loro funzioni, come nel caso del girasole o dell’apertura dei fiori), esistono codici *genetici* (ripetizione di basi nucleotidiche che codificano a triplette per certi aminoacidi), esistono codici *frequenziali* (si pensi al canto degli uccelli o alle frequenze di suoni o rumori emesse da moltissime specie di insetti).

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

Ma esiste anche molto di più di ciò che sappiamo e probabilmente esistono codici che ancora non conosciamo. Si pensi, ad esempio a tutto il DNA cosiddetto “non codificante” che non può non avere un ruolo biologicamente significativo, si pensi alle strutture ripetitive, in forme di frattali, con ricorrenze di motivi a lungo raggio [51]. Si pensi che lo stesso gene può codificare per più proteine, con funzioni anche molto diverse, secondo quale parte è trascritta e secondo le successive trasformazioni del trascritto e del traslato.

In fisiologia e biochimica esistono codici legati alla dose di una certa molecola (per cui un certo recettore si attiva se è occupato dal suo ligando, in dipendenza della costante di dissociazione specifica del recettore rispetto a quel ligando) ma esistono anche codici frequenziali, che trasportano informazioni modulando la frequenza con cui un certo fenomeno avviene (es.: oscillazioni del calcio, dei nucleotidi ciclici, dei potenziali di membrana). Esistono anche codici legati alle variazioni - anche piccole - del campo elettromagnetico locale o generale dell’organismo, tanto è vero che molti esseri viventi e in parte anche l’uomo sono anche suscettibili di influenze regolative esterne (positive o negative) legate a campi e. m. di bassissima frequenza ed energia.

Ciò significa confutare la pretesa assolutistica di certa biologia molecolare che considera la molecola come l’unico depositario ed effetto dell’informazione biologica, che di conseguenza considera il farmaco chimico o l’ingegneria genetica come i più efficaci agenti utilizzabili nella terapia.

Ma l’evoluzione culturale ha generato altri codici, altri linguaggi: esistono codici numerici (un numero definisce una cosa in senso quantitativo e questa può essere un’informazione importante per la scelta), esistono codici informatici (ad es. a otto bits per definire le lettere di un alfabeto e non solo), esistono codici di scrittura diversi, esistono codici a barre come quelli che si usano per riconoscere le merci, codici fatti da gesti o sguardi, e così via.

### *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 e anni (variazioni di popolazioni). In poche parole, tutti i fenomeni interessanti per la vita sono ritmici. Nella tabella seguente (3.1) sono compendiate una serie di tali fenomeni, di cui è indicato il rispettivo periodo di oscillazione [56-58].

La maggior parte delle reazioni biochimiche mostra un andamento oscillante nell'ambito della funzione cellulare, mentre se condotte in provetta hanno una cinetica che tende a fermarsi con l'esaurimento del substrato. La velocità di attività enzimatiche oscilla quando due enzimi competono per lo stesso substrato e piccoli cambiamenti delle concentrazioni dei reagenti possono portare a cambiamenti nella frequenza o nell'ampiezza delle oscillazioni, introducendo comportamenti caotici in schemi prima armonici, o viceversa. In pratica, ogni variabile vitale tende a oscillare, in un ampio spettro di frequenze.

Ovviamente, alcuni parametri fisiologici appaiono in sostanza stazionari nell'adulto: si pensi all'altezza del corpo, che dopo il periodo di accrescimento si stabilizza a 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, perché si può facilmente notare delle variazioni circadiane e stagionali, delle variazioni del contenuto idro-elettrolitico associate ai cicli ormonali, 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.

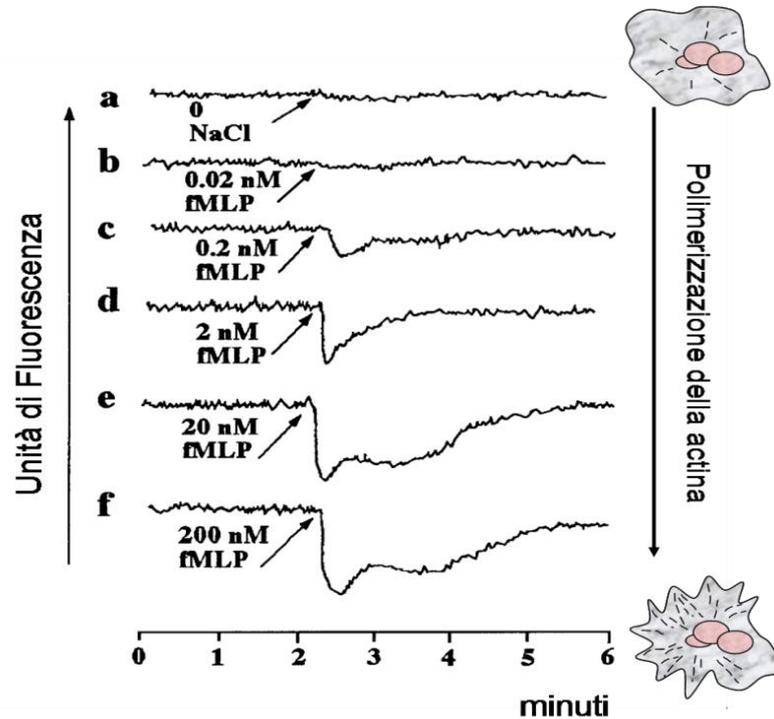
È ben noto che all'interno delle cellule molte molecole con funzioni regolatrici variano secondo oscillazioni più o meno veloci e ritmiche. Sono state misurate oscillazioni nella concentrazione dei nucleotidi ciclici, dell'inositolo fosfato, del potenziale di membrana, nel metabolismo ossidativo dei leucociti, nella polimerizzazione dell'actina (vedi figura 3.3).

<b>Tabella 3.1. Fenomeni di oscillazione ritmica nel sistema vivente e loro approssimative frequenze.</b>		
<b>VARIABILE</b>	<b>PERIODO (secondi/ciclo)</b>	<b>FREQUENZA (cicli/secondo)</b>
<b>Fenomeni di risonanza tra molecole</b>	<b><math>10^{-14}</math></b>	<b><math>10^{14}</math></b>
<b>Movimenti collettivi delle proteine</b>	<b><math>10^{-9}</math></b>	<b><math>10^9</math></b>
<b>Oscillazioni dei recettori acustici</b>	<b><math>10^{-2} - 10^{-4}</math></b>	<b><math>10^2 - 10^4</math></b>

<b>Idrolisi dell'ATP</b>	<b><math>10^{-2}</math></b>	<b><math>10^2</math></b>
<b>Scarica dei motoneuroni</b>	<b><math>10^{-2}</math></b>	<b><math>10^2</math></b>
<b>Onde elettriche cerebrali</b>	<b><math>10^{-1}</math></b>	<b>10</b>
<b>Battito cardiaco</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>Respirazione</b>	<b>10</b>	<b><math>10^{-1}</math></b>
<b>Concentrazioni di ormoni</b>	<b><math>10^2</math></b>	<b><math>10^{-2}</math></b>
<b>Ciclo cellulare</b>	<b><math>10^4</math></b>	<b><math>10^{-4}</math></b>
<b>Sonno-veglia, ritmi circadiani</b>	<b><math>10^5</math></b>	<b><math>10^{-5}</math></b>
<b>Ciclo ovarico</b>	<b><math>10^6</math></b>	<b><math>10^{-6}</math></b>
<b>Variazioni metaboliche periodiche</b>	<b><math>10^7</math></b>	<b><math>10^{-7}</math></b>
<b>Vita</b>	<b><math>10^9</math></b>	<b><math>10^{-9}</math></b>

Si vede che una perturbazione di specifici recettori di membrana scatena reazioni del citoscheletro, che sono dose-dipendenti (alta sensibilità). Si vede che la cellula dopo qualche minuto torna spontaneamente allo stato di riposo. Si vedono anche le oscillazioni dinamiche del parametro considerato, soprattutto con le alte concentrazioni dello stimolante.

Uno dei più importanti sistemi di segnalazione intracellulare, l'aumento dello ione calcio libero, attua la sua funzione per mezzo di pulsazioni, o meglio oscillazioni di concentrazione o onde spazio-temporali, caratteristiche di diversi tipi di cellule [60-62]. Misurazioni effettuate su singole cellule hanno rivelato che vari ormoni innescano una serie di onde nella concentrazione degli ioni calcio, a intervalli di qualche secondo, e che esse mostrano un aumento di frequenza all'aumentare della concentrazione degli ormoni.



**Figura 3.3. Dinamiche dell'actina nei leucociti stimolati con dosi crescenti di peptidi batterici. Dati da lavori dell'autore [59]. Ogni tracciato è una prova in cui si osserva fluorimetricamente nei leucociti lo stato dell'actina (quando è polimerizzata assorbe la luce e quindi cala la fluorescenza) a seguito di uno stimolo costituito da peptidi di origine batterica (fMLP).**

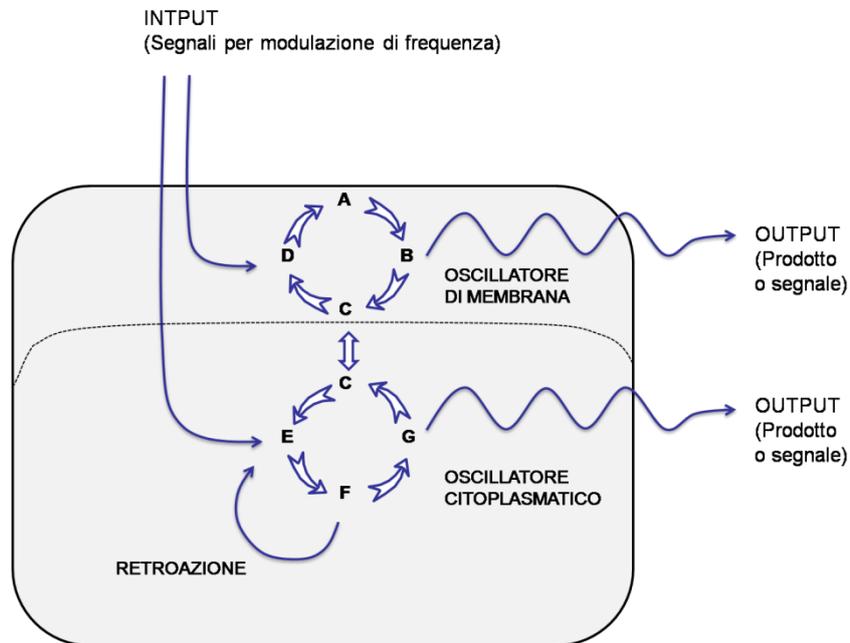
Nelle cellule vi sono due tipi di oscillatori (Figura 3.4):

- Oscillatori citoplasmatici: fenomeni periodici generati dall'instabilità dinamica in una o più vie metaboliche
- Oscillatori di membrana: ritmi del potenziale di membrana generati sulla superficie della cellula per cambiamenti periodici della permeabilità o di qualche pompa elettrogenica

I due tipi di oscillatori non sono mai indipendenti, anche perché il calcio è un elemento di entrambi.

Le oscillazioni, più o meno ritmiche (spesso hanno una periodicità caotica, cioè apparentemente irregolare ma con un ordine sottostante), non sono solo un risultato inevitabile del disequilibrio tra sistemi di controllo. Esse probabilmente hanno anche una loro peculiare importanza, giacché i ritmi biologici aiutano a coordinare e stabilizzare il funzionamento di diversi organi e sistemi. Le onde del calcio possono propagarsi in tessuti e organi, rappresentando in essi un sistema di segnalazione a lungo raggio, com'è stato osservato nelle cellule cigliate degli epitelii, nelle cellule endoteliali, negli epatociti, nei monociti in coltura e negli astrociti. Questo meccanismo di comunicazione intercellulare contribuisce alla sincronizzazione di grandi gruppi di cellule svolgenti la stessa

funzione. Le oscillazioni delle scariche della corteccia cerebrale sono probabilmente importanti per garantire il coordinamento di diversi gruppi di cellule e di centri nervosi [63].



**Figura 3.4. Rappresentazione schematica di due oscillatori metabolici cellulari e del loro accoppiamento**

Inoltre, molte risposte cellulari sono controllate dalla modulazione di frequenza piuttosto che dalla modulazione di ampiezza del segnale, in modo analogo alla trasmissione d'informazione tra neuroni attraverso cambiamenti di frequenza del potenziale d'azione. 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.

Nel citoplasma cellulare la glicolisi e il ciclo di Krebs oscillano. La glicolisi è una sequenza di nove reazioni enzimatiche che trasformano gli zuccheri in piruvato, il quale a sua volta è trasformato in lattato o acetil-coA, secondo la disponibilità di ossigeno. Nella glicolisi si formano due molecole di ATP per ogni molecola di glucosio. Vari zuccheri e il glicogeno forniscono il materiale che converge al livello del fruttosio-6-fosfato (F6P). Le oscillazioni della glicolisi sono state osservate in molti sistemi sperimentali: lieviti, cellule tumorali, muscolo cardiaco e scheletrico, cellule pancreatiche. Tali oscillazioni hanno un periodo di alcuni minuti e avvengono solo entro certi limiti di concentrazione dei substrati degli enzimi.

L'enzima-chiave è la fosfofruttochinasi (PFK), per la sua sensibilità allosterica rispetto ai vari elementi dell'intera via metabolica. L'enzima PFK è attivato dal suo substrato, il F6P e da altri prodotti delle reazioni come AMP e ADP, mentre è inibito dal prodotto finale del ciclo, l'ATP. PFK è caratteristica perché catalizza la degradazione di ATP ad ADP nella conversione di F6P a fruttosio difosfato (FDP), ma nello stesso tempo è attivata da ADP, quindi è attivata da un suo stesso prodotto (caso raro). Il meccanismo dell'oscillazione della glicolisi sarebbe pertanto il seguente:

- a) L'attivazione di PFK da parte del suo substrato F6P porta ad aumento del livello di FDP, il quale spinge il resto del ciclo verso la produzione finale di ATP
- b) L'aumento di ATP avviene a spese dell'ADP e AMP
- c) Con la diminuzione di ADP, AMP e F6P, cala l'attività della PFK
- d) Anche ATP, prodotto finale del ciclo, inibisce la PFK
- e) Il declino di attività di PFK porta ad accumulo di F6P e ADP/AMP
- f) Quando questi substrati superano una certa soglia, la PFK riprende l'attività e il ciclo ricomincia

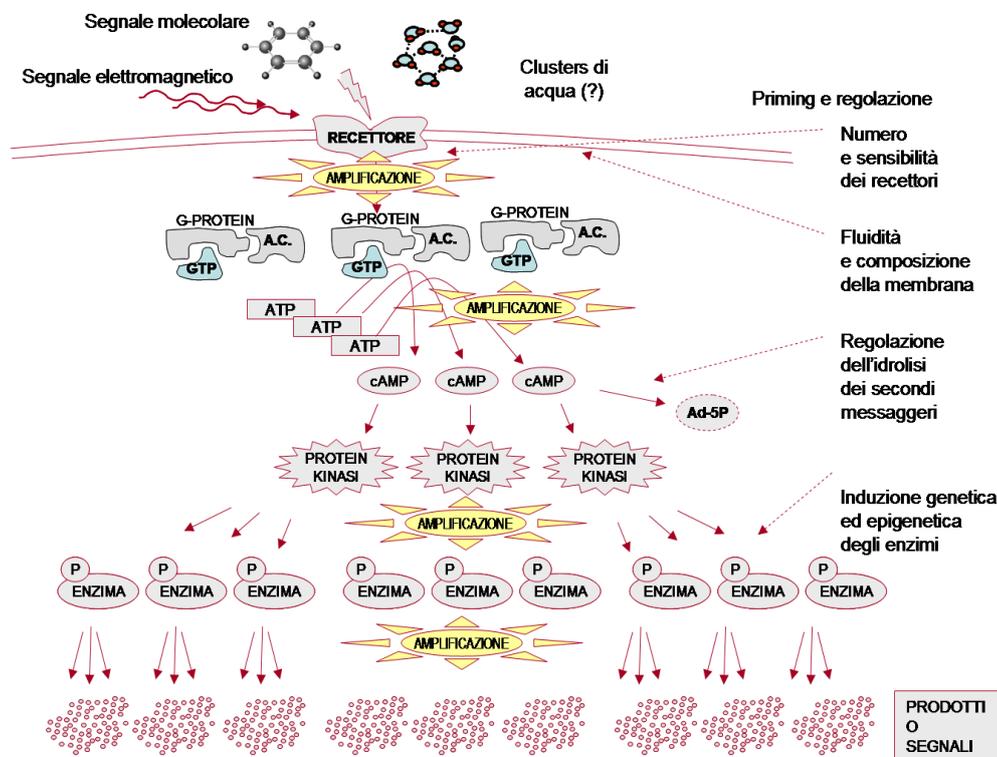
Queste oscillazioni metaboliche sono del tipo Lotka-Volterra, ma esistono anche modelli ancora più complessi che tengono conto delle proprietà allosteriche dell'enzima (esistenza di due forme Riposo/attivata) e delle molecole regolatrici. In caso si ponga nel modello anche una variazione periodica del flusso di substrato, le oscillazioni divengono caotiche. Il significato fisiologico di tali oscillazioni metaboliche potrebbe essere quello di regolare i ritmi circadiani, di facilitare l'alternanza tra le diverse vie metaboliche, di aumentare l'efficienza globale della glicolisi, di regolare la secrezione pulsatile di insulina nel pancreas.

### *La sensibilità nel sistema vivente*

Nei sistemi viventi esistono vari modi con cui un piccolissimo segnale può avere grandi effetti, grazie a meccanismi di amplificazione (v. figura 3.5). 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-segnale, 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.

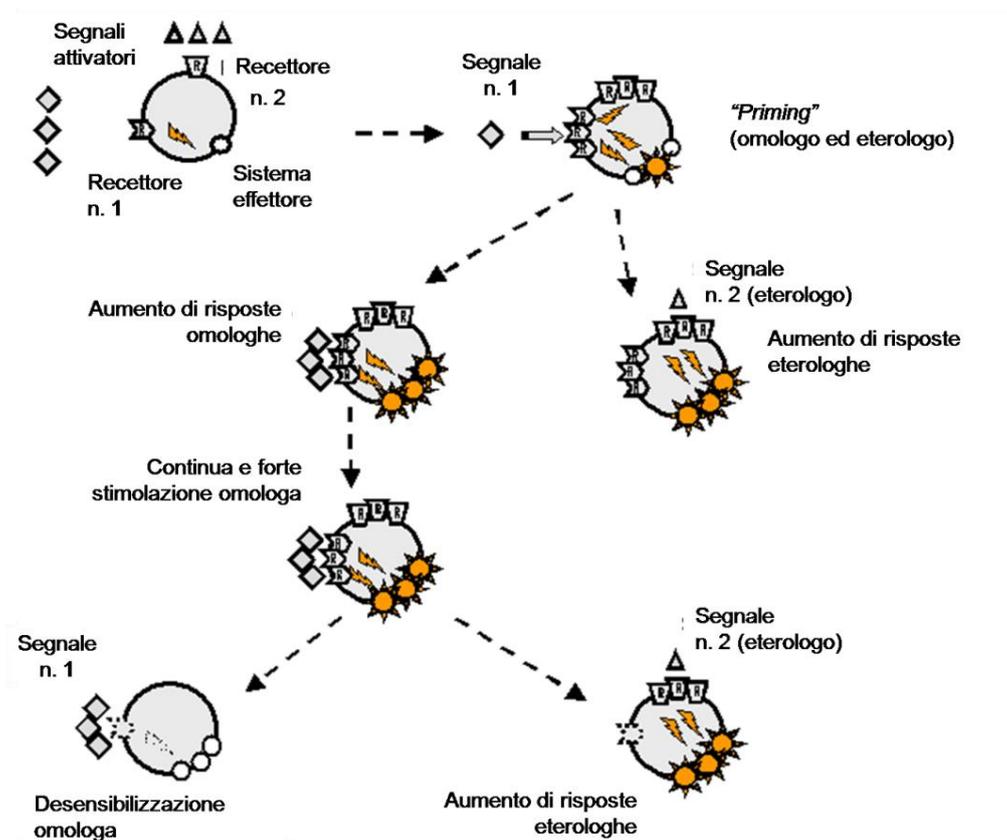


**Figura 3.5. Sistemi e livelli di amplificazione del segnale nella cellula.**

Gli apparati sensoriali delle cellule sono “plastici”: a questo livello avvengono vari eventi regolativi come l’ipersensibilità (ad esempio l’aumento di recettori e il fenomeno del “*priming*”) e l’adattamento (ad esempio la desensibilizzazione, il fenomeno della “*down-regulation*” recettoriale, l’inibizione da contatto, ecc.) (v. figura 3.6).

Ciò che s’intende esprimere con il termine “*priming*” è uno stato di iperattivazione come risposta a 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). Con il termine “*desensibilizzazione*” s’intende esprimere uno stato caratterizzato da perdita di reattività verso uno stimolo dopo che la cellula o l’organismo hanno ricevuto un trattamento preparatorio 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 con i 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 dopo ripetuta stimolazione.



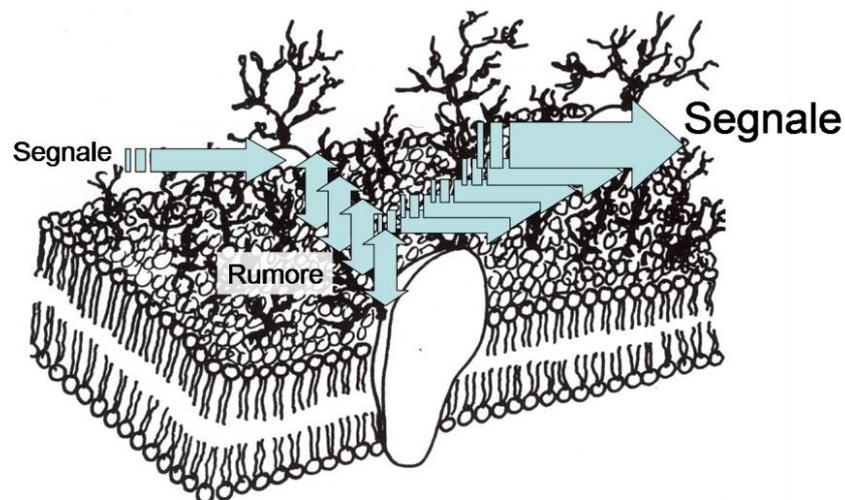
**Figura 3.6. Dinamiche di recettori e cambiamenti di sensibilità delle risposte cellulari.**

Queste nozioni sul comportamento dei sistemi biologici sottoposti a diversi trattamenti sono state originalmente portate alla nostra attenzione dalle ricerche sperimentali sulla regolazione dei leucociti e dell’infiammazione sperimentale da parte di piccole dosi di agenti batterici e farmacologici [59;64-66]. Tuttavia, si tratta di comportamenti ampiamente dimostrati in vari modelli sperimentali e applicabili universalmente in biologia e farmacologia.

Un altro interessante fenomeno di amplificazione 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 [67-70]. La risonanza stocastica richiede un sistema fisico che possa compiere transizioni tra due o

più stati (oscillazioni) e sia perturbato da uno 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 e ampiezza a quelle del segnale perturbatore. Tuttavia, quando il segnale periodico debole è aggiunto al rumore, l’oscillazione periodica è amplificata e quindi l’uscita del sistema emette un segnale con una componente di frequenza uguale al segnale periodico, ma più forte del segnale stesso.

Negli ultimi anni una serie di esperimenti ha mostrato che questo fenomeno si riscontra in sistemi che vanno dal laser ai superconduttori, ai neuroni e ai circuiti elettronici, ai pesci nuotanti in acque turbolente, alle membrane biologiche (figura 3.7).



**Figura 3.7. Il glicocalice come amplificatore dei segnali di membrana. Da [72] con modifiche.**

Il potenziale della membrana è causa di “rumore” elettromagnetico, generato dalle continue vibrazioni delle cariche e dei legami molecolari e dalle fluttuazioni nelle dinamiche dei canali ionici. Le interfacce lipidi-acqua sono regioni di transizione elettrica con struttura molto raffinata, sono molto sensibili ai campi elettrici e ogni più piccola variazione delle loro proprietà elettriche si ripercuote sulla struttura e lo stato di oligomerizzazione (aggregazione funzionale) delle proteine della stessa membrana[71]. A differenza dei sistemi di telecomunicazione in cui si fa di tutto per ridurre il segnale di fondo che è considerato un disturbo, il sistema biologico costituito dalla

membrana sfrutta tale situazione. Tra input e output esiste un rapporto non lineare: quando lo input scende al disotto di un determinato valore di soglia, non c'è alcun output. D'altra parte, un segnale molto debole può essere elevato sopra la soglia quando incontra il giusto livello del rumore; quindi il segnale incontra una risonanza che può amplificarlo al livello adeguato alla trasmissione. 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 indotte da una risonanza con altri oscillatori, fa sì che esisteranno con maggiore probabilità dei momenti in cui il segnale “vero”, sovrapponendosi al rumore stesso, supera la soglia di sensibilità. Chiaramente, se il rumore stesso supera determinati limiti, la percezione del segnale sparisce completamente.

Infine, va ricordato che la sensibilità del sistema complesso alle piccole perturbazioni è giustificata teoricamente e dimostrata sperimentalmente sulla base dell'esistenza di fenomeni di risonanza stocastica e di caos deterministico (vedi “effetto farfalla” nel capitolo 5) [73-77].

### **Risposte paradossali**

L'esistenza di controlli molteplici e soprattutto la forte tendenza a controllare una reazione con meccanismi di contro-reazione (feed-back) fa sì che il risultato di un certo stimolo (o trattamento) possa essere a volte lineare (risposta proporzionale allo stimolo) a volte non-lineare (risposta non proporzionale allo stimolo o persino inversa). Qui di seguito, si forniscono alcune evidenze sperimentali della realtà del fenomeno dell'inversione degli effetti previsti, che può sottostare anche alla cosiddetta “farmacologia paradossale” [78;79].

#### *Effetti stimolanti di piccole dosi di agenti inibitori o tossine*

È il caso di sostanze tossiche o di inibitori che, se usati in piccole dosi, causano effetti stimolanti su cellule, animali e uomo. Questo fenomeno, oggi conosciuto come “ormesi”, è frequentissimo da osservarsi con varie sostanze (es. radicali liberi, ossido nitrico, amiloide, trombina, citochine, fattori chemiotattici, endotossine batteriche, oppioidi, prostaglandine, glutammato) e persino con le radiazioni ionizzanti[80;81].

Per spiegare il fenomeno dell'ormesi, sono stati indicati alcuni possibili meccanismi biologici. Il primo è legato al fatto che molti ormoni, neurotrasmettitori o fattori di crescita hanno dei recettori cellulari di diverso tipo, con diversa affinità per il ligando: quelli di bassa affinità (che legano solo alte dosi) potrebbero essere accoppiati con risposte inibitrici o soppressive, quelli di alta affinità (che legano anche bassissime dosi) quando impegnati avrebbero un effetto promovente la vitalità.

Un secondo meccanismo coinvolge l'intervento delle cosiddette "proteine da shock termico" (HSP), famiglie di proteine sintetizzate dalle cellule a scopo protettivo e soprattutto difensivo, perché sono in grado di eliminare le proteine denaturate dal calore, dalle radiazioni, dai radicali liberi e da altre sostanze tossiche o persino di ripararne la struttura. È plausibile che la sintesi di queste proteine, stimolata da basse o bassissime dosi di sostanze tossiche, sia così efficiente da difendere la cellula anche da alte dosi di sostanze tossiche, uguali o simili a quelle che inducono il danno cellulare. Quando l'effetto protettivo delle piccole dosi della sostanza tossica si ottiene con un pre-trattamento rispetto alla somministrazione delle alte dosi, si parla di "tolleranza indotta" o di "precondizionamento". In tal caso si invocano anche il meccanismo dell'induzione enzimatica soprattutto a livello epatico e l'attivazione di enzimi detti caspasi (implicati nell'apoptosi cellulare).

Non tutte le sostanze manifestano comportamento ormetico e comunque occorre stabilire la dose "soglia" alla quale si ha inversione dell'effetto, tuttavia questo concetto sta rivoluzionando la tossicologia e l'epidemiologia ambientale. Infatti, persino per le radiazioni ionizzanti (di cui è noto l'effetto cancerogeno e soprattutto il fatto che la dose assorbita è cumulativa per tutto l'arco della vita) si è scoperto effetto ormetico per cui popolazioni cronicamente esposte a bassa dose di radiazioni sembrano protette dai danni radioattivi più di popolazioni esposte per brevi periodi a dosaggi più alti [82;83]. Anche per quanto riguarda i tossici chimici ambientali, il fenomeno ormetico è stato invocato a giustificazione dei dati sorprendenti emersi da alcuni studi su popolazioni esposte cronicamente a inquinamento[84]: è stato dimostrato che l'esposizione cronica al Nickel può avere indotto (per ormesi) tolleranza immunologica nella popolazione russa.

Ai medici omeopati questo principio è ben noto da oltre un secolo. Furono due studiosi tedeschi, Arndt e Shultz a descrivere per primi questo fenomeno scoprendo, nel 1887, che piccole dosi di arsenico avevano effetto stimolante la crescita di lieviti, aumentando la dose questo effetto benefico spariva e aumentando ulteriormente la dose di arsenico si aveva addirittura un'inibizione della crescita[85;86]. Chi si occupa di omeopatia sa che il principio sottostante l'uso di moltissime sostanze utilizzate a bassa e bassissima diluizione è proprio questo, cioè l'inversione dell'effetto atteso per cui la farmacopea omeopatica annovera moltissime sostanze velenose e tossiche utilizzate con intento detossificante e benefico.

A prescindere dall'omeopatia, si ha l'impressione che la scienza medica epidemiologica si trovi a dover considerare variabili nuove che scardinano la logica lineare di valutazione del rischio tossico cui è sempre stata abituata, con conseguenze imprevedibili sulle teorie che guidano la prevenzione del danno tossicologico e radioattivo. Infatti, se fosse vero che piccole dosi assunte cronicamente proteggono dal danno provocato da una dose massiccia sporadica, questo imporrebbe

un cambiamento radicale delle campagne di prevenzione del cancro su promozione o iniziazione tossica e costringerebbe anche a rivedere in senso dinamico il concetto di “soglia”:

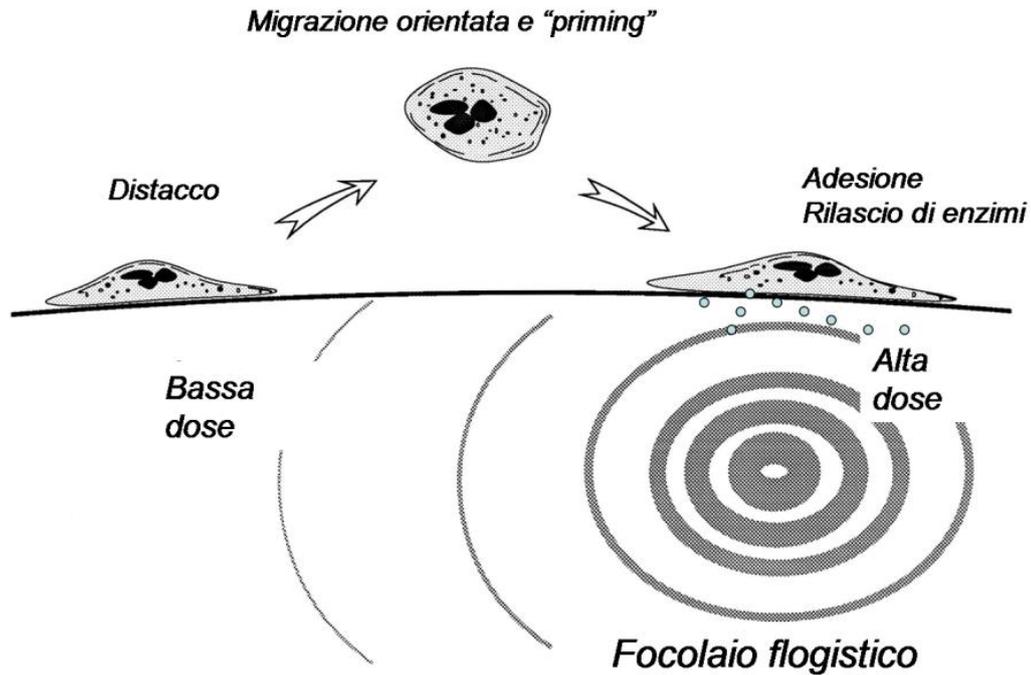
- C'è una dose-soglia di sotto alla quale non ci sarà mai danno e una dose-soglia sopra la quale ci sarà comunque danno
- All'interno della fascia “variabile” l'esposizione cronica induce meno danno di quella intermittente; questo è vero per i campi elettromagnetici e anche per l'esposizione cutanea al sole e il rischio di melanoma
- L'esposizione cronica e costante a bassa dose sviluppa una protezione nei confronti dei danni che quella noxa dà per esposizione maggiore (mitridatizzazione).

Si deve precisare che per lo sviluppo del danno è importante anche valutare la concomitanza di altri fattori predisponenti (costituzionali, genetici, ambientali, ecc.) o di sovraccarico funzionale: se in un sistema in stato di funzione normale si può pensare che uno stress chimico-fisico a bassa dose svilupperà i sistemi difensivi e adattativi verso quel tipo di stimolo, questo ragionamento può essere invalidato dalla presenza simultanea di più stimoli che “stressano” gli stessi meccanismi, ottenendo l'effetto complessivo di uno stimolo ad alta dose, anche se lo stressor applicato deliberatamente era piccolo.

### *Effetti inibitori di piccole dosi di sostanze stimolanti*

Vi sono vari esempi, sia sulle cellule sia sull'organismo intero, del fatto che le curve dose-risposta possono assumere anche una forma inversa a quella dell'ormesi, vale a dire basse dosi di agenti stimolanti fungono da inibitori. Ad esempio, noi abbiamo descritto un fenomeno in cui basse dosi di peptidi chemiotattici (formil-peptidi) inibiscono l'adesione dei granulociti a superfici coperte da proteine del siero, ma in alte dosi gli stessi peptidi causano forte aumento dell'adesione [59;87]. Questo fenomeno potrebbe avere un certo significato fisiologico nella regolazione della distribuzione delle cellule nell'infiammazione (figura 3.8). Le cellule vengono “reclutate” facendole staccare da altri siti (es. pareti dei vasi in altre parti del corpo), attratte verso il focolaio infiammatorio, dove sono poi pienamente attivate nelle risposte difensive.

A livello dell'intero organismo, il fenomeno dell'“ormesi inversa” è evidenziato dai modelli di tolleranza immunitaria, particolarmente noti su malattie artificiali indotte su animali da esperimento (malattie che però simulano quelle umane di tipo autoimmunitario): è possibile indurre la comparsa di malattie cerebrali, articolari ed endocrine mediante la somministrazione parenterale di proteine eterologhe che in alte dosi stimolano fenomeni di auto-reattività; le stesse proteine, somministrate in dosi estremamente basse per via sublinguale, prevengono e curano le malattie che sono causate da alte dosi [88].



**Figura 3.8. Interpretazione dell'osservazione sperimentale che basse dosi di formil-peptidi causano inibizione dell'adesione, medie dosi causano attrazione chemiotattica verso il focolaio infiammatorio, alte dosi causano attivazione dell'adesione e rilascio degli enzimi lisosomiali, nonché dei radicali dell'ossigeno.**

Evidentemente, nei sistemi complessi qual è indubbiamente il sistema immunitario, l'informazione è gestita in modo tale che assume importanza critica sia la dose, sia la zona dell'incontro con la molecola patogena/terapeutica. Il fenomeno è interpretato sulla base dell'esistenza di cloni linfocitari ad azione soppressiva o regolativa, cloni molto sensibili e posti in localizzazioni strategiche (es. intestino, peritoneo) che, una volta stimolati da minime dosi producono una risposta citochinica di tipo soppressore, che va a inibire le risposte immunitarie effettrici. In questo filone di ipotesi esplicative, vanno citati i molteplici modelli sperimentali che hanno mostrato l'inibizione del rilascio di istamina in vitro [89;90] da parte di veleno di ape e di istamina in basse dosi e persino in diluizioni omeopatiche: l'istamina è una sostanza rilasciata dalle mast-cellule che ha un effetto pro-infiammatorio, ma in basse dosi e in alte diluizioni si comporta come anti-infiammatorio.

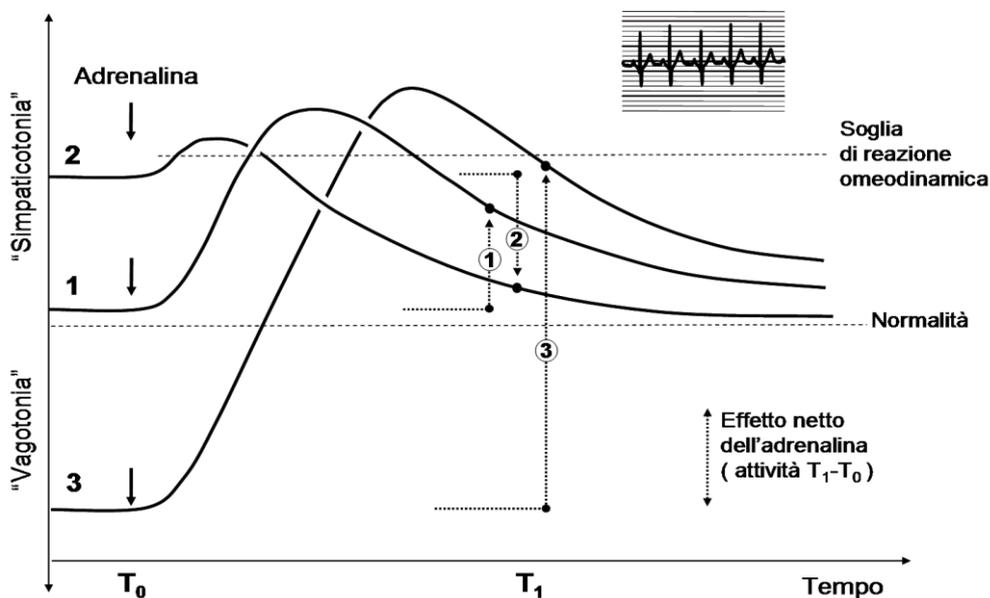
### *Ruolo del valore iniziale*

Un terzo importante meccanismo di inversione degli effetti è la dipendenza dallo stato iniziale dell'organo: l'effetto finale di un certo trattamento di un sistema biologico (di solito questi studi sono fatti su cellule o organi isolati) dipende non solo dalla dose ma anche dallo stato fisiologico del sistema prima del trattamento. Ad esempio, molte citochine stimolano i macrofagi quando sono a riposo, ma li inibiscono quando sono già attivati, l'adrenalina stimola le cellule di cuore a riposo, le inibisce quando sono già stimulate, e così via. I farmaci antidepressivi nei soggetti sani causano una sindrome simile alla depressione, gli antinfiammatori abbassano la temperatura solo se è elevata mentre nel sano possono causare iperpiressia. Gli immunostimolanti, usati per combattere le infezioni opportunistiche, se somministrati a soggetti sani inducono sintomi in sostanza sovrapponibili a quelli delle malattie infettive. L'importanza del fenomeno era già stata segnalata da Wilder nei primi decenni del secolo scorso, con esperimenti il cui significato è riassunto nella figura 3.9.

Il tracciato n. 1 illustra che la somministrazione di un agente classicamente "simpaticotonico" causa un aumento transitorio d'attività nel sistema normale, seguito da un graduale ritorno alle condizioni di partenza. In generale, vale a dire in qualsiasi sistema biologico eccitabile, l'arresto e poi la reversibilizzazione dell'effetto stimolante sono dovuti al concorrere di due serie di fattori: la cessazione dello stimolo (inattivazione dell'agente agonista, blocco dei recettori) o l'attivazione di un sistema omeodinamico concorrente (sistema regolatore), il quale si innesca al superamento di una determinata "soglia" di attività. La regolazione a feed-back può dipendere da un meccanismo interno alla cellula (ad esempio una via collaterale di traduzione del segnale che funge da "gating" sulla via principale) o al sistema a un più vasto livello d'organizzazione: nel caso contemplato, avviene per l'antagonismo naturale tra simpatico e parasimpatico, ma esistono innumerevoli controlli di questo tipo nel sistema endocrino, immunitario, cardiovascolare, nervoso e nelle loro relazioni.

Il tracciato n. 2 mostra il fenomeno per cui lo stesso agente (adrenalina), se usato per stimolare un cuore che si trova in una condizione funzionale di simpaticotonia (pre-attivato), causa un breve stimolo, seguito da una successiva depressione, per l'intervento della reazione omeodinamica: il risultato di questo secondo trattamento, se considerato dopo un certo tempo ( $T_1$ ), è una netta inibizione. Viceversa, se il sistema si trova in una fase parasimpaticotonica (tracciato 3), l'adrenalina causa un effetto netto molto superiore al caso normale, semplicemente perché la soglia omeodinamica è relativamente più alta. Gli stessi concetti si possono applicare in maniera speculare alle sostanze con azione parasimpaticotonica: esse che sul sistema normale provocano una

depressione di attività simpatica, sul sistema che si trova in condizioni di parasimpaticotonia (già rallentato) provocheranno paradossalmente un'azione simpaticotonica.



**Figura 3.9. Grafici di risposta vascolare (pressione arteriosa o frequenza cardiaca) al trattamento con adrenalina. Schema ricostruito dai dati riportati da Boyd [52]. Per la spiegazione, vedi il testo.**

Si deve quindi stabilire una chiara differenza tra eccitazione ed eccitabilità (sensibilità): quanto più alta è l'eccitazione, tanto minore è la sua eccitabilità per l'azione di agenti stimolanti e tanto è maggiore la sensibilità agli agenti inibitori. La regola di Wilder potrebbe spiegare anche il fatto che gli animali adrenalectomizzati reagiscono all'adrenalina più fortemente di quelli normali, poiché i primi partono da una situazione basale di pressione più bassa.

### *Effetti opposti di trattamenti acuti e cronici*

È noto che normalmente nelle terapie croniche compaiono effetti "indesiderati" che sono detti avversi, o collaterali. Indagando meglio il fenomeno, si scopre che in molti casi questi effetti sono in sostanza speculari a quello che sarebbe l'effetto voluto della terapia, in altre parole vanno in senso opposto o, appunto, paradossale. Mentre gli effetti avversi immediati sono manifestazioni di un effetto "primario" del medicinale sul sistema vivente (questi si scoprono anche nelle sperimentazioni sui soggetti sani che sono previste dai protocolli farmaceutici di sperimentazione in fase I), quelli a lungo termine sono assimilabili a un effetto secondario, di reazione, detto anche

“rebound”. Ad esempio, i farmaci vasodilatatori, usati per l’angina pectoris, promuovono un miglioramento immediato della sintomatologia ma, se presi a lungo o in modo irregolare, comunque alla sospensione, provocano un’esacerbazione dei sintomi tanto nella frequenza che nell’intensità. Gli oppioidi producono spesso un’iperalgia nei trattamenti cronici, mentre gli antagonisti della morfina (naloxone) talvolta inducono analgesia paradossa. Farmaci utilizzati nel controllo dell’ipertensione arteriosa possono provocare ipertensione arteriosa come effetto secondario; broncodilatatori che sembrerebbero farmaci d’elezione nella cura dell’asma, non possono essere usati a lungo perché provocano broncocostrizione; cardiotonici impiegati nel trattamento dell’insufficienza cardiaca provocano come effetto a lungo termine un peggioramento della forza cardiaca mentre quelli che come effetto immediato sono dannosi (beta-bloccanti), paradossalmente al lungo termine sono efficaci nella cura della stessa malattia. Qualcuno ha suggerito che si potrebbe ampliare l’uso dei farmaci convenzionali, sfruttando l’effetto paradossale degli stessi [78;91]. In pratica, partendo dalla lista degli effetti rebound dei farmaci convenzionali, si potrebbe somministrare ai malati - che hanno come malattia naturale un quadro simile a tali sintomi – piccole dosi dei farmaci allopatrici che provocano quei sintomi.

### **Omeodinamica elettromagnetica**

Quando si parla di oscillazioni di variabili biologiche, non si dovrebbe trascurare il campo delle oscillazioni molecolari accoppiate a 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, basta accennare al fatto che campi elettromagnetici d’intensità e frequenza estremamente bassi possono modulare azioni di ormoni, anticorpi e neurotrasmettitori a livello di recettori e di sistemi di trasduzione, cosicché anche l’attività proliferativa cellulare è influenzata da campi elettromagnetici d’intensità molto debole. Molte di queste interazioni sono dipendenti dalla frequenza più che dall’intensità del campo, compaiono solo in determinate “finestre” di frequenza, fatto che suggerisce l’esistenza di sistemi di regolazione non-lineari e lontani dall’equilibrio [92;93].

Nella realtà fisica - e quindi anche in quella biologica - se da una parte si ha la materia, almeno apparentemente “tangibile” (atomi, molecole, organi, farmaci, e così via), dall’altra si ha l’aspetto energetico ovvero ondulatorio-elettromagnetico. L’aspetto dualistico della materia è una legge naturale fondamento della fisica: il carattere della luce può essere considerato sia come particella sia

come onda. Ogni sostanza ha un suo spettro elettromagnetico dipendente dall'insieme delle oscillazioni che la costituiscono, ogni sostanza interagisce con le onde elettromagnetiche sia in modo aspecifico (ad esempio mediante trasferimento di energia termica), sia in modo specifico (interazioni basate sulla risonanza in particolari "finestre" di frequenza). La risonanza è un modo con cui un'informazione si trasmette tra due sistemi simili (quanto a frequenze vibrazionali o armoniche) senza modificazioni strutturali, senza passaggio di materia.

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

Le onde elettromagnetiche sono usate, com'è noto nel caso delle telecomunicazioni, quali vettrici di informazione. A questo scopo è usata un'onda "portante" con una frequenza scelta secondo i sistemi di trasmissione e ricezione. Tale onda portante è modulata in modo specifico per l'informazione da veicolare, cioè è 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.

Ogni atomo e ogni molecola, ogni legame intramolecolare emettono un gruppo di frequenze specifiche. Secondo le scienze biofisiche, le vibrazioni divengono il modo con cui vengono "impartite istruzioni" alle molecole vicine e – attraverso intermedi come l'acqua - alle molecole più lontane. Queste interazioni mettono in moto e controllano le cascate di eventi che governano le funzioni cellulari e le reazioni chimiche.

### *Produzione di elettricità e campi elettromagnetici*

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

- Attività metaboliche (ad esempio gli spostamenti di elettroni in reazioni di ossidoriduzione e in catene di trasporto come nei mitocondri)
- Attività elettriche di centri nervosi e cardiaci
- Potenziali di membrana e loro modificazioni dovute all'attivazione cellulare

- Produzione di onde elettromagnetiche di varia lunghezza d'onda da parte di specifiche reazioni chimiche (chemiluminescenza, biofotoni)
- Contrazione muscolare
- Attività piezoelettrica di particolari strutture tessutali (osso, connettivo) e cellulari (microtubuli, microfilamenti, alfa-eliche, DNA)
- Movimento di cariche (elettroliti e ioni) in vasi sanguigni e linfatici
- Movimento di cariche (elettroliti e ioni) all'interno delle cellule
- Movimenti di protoni (*jumping* protonico) lungo catene di molecole d'acqua
- Processi di fosforilazione/defosforilazione
- Attività enzimatica perossidativa.

I movimenti delle configurazioni macromolecolari e 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).

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 è deformato, attività che può essere definita piezoelettrica, e pare essere importante per dirigere la crescita delle trabecole di osso lungo le linee di forza. È stato dimostrato che vari tessuti umani sono piezoelettrici, in quanto composti da strutture di molecole aggregate il cui vettore integrato ha un momento magnetico. In altre parole, oscillazioni elettromagnetiche agenti su queste strutture sono convertite in vibrazioni meccaniche nelle stesse strutture, e viceversa. Sulla base del concetto di piezoelettricità biologica, ogni interazione biochimica potrebbe essere associata a un concomitante riorientamento del campo elettromagnetico.

### *Bersagli del segnale elettromagnetico*

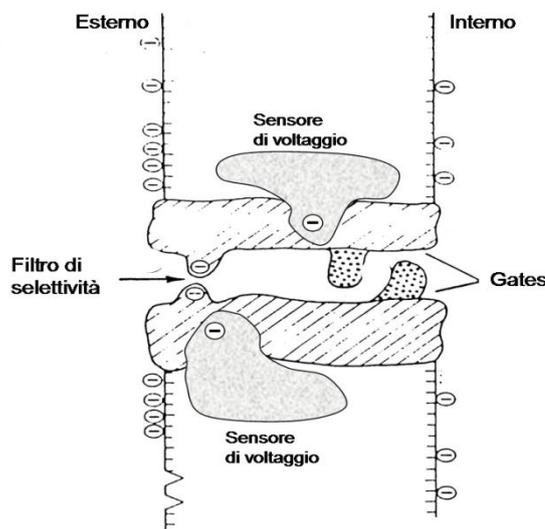
D'altra parte, gli organismi animali hanno sviluppato sensibilità notevolissime per le onde elettromagnetiche e i cambiamenti del potenziale elettrico di membrana. Per restare nel campo più ovvio, si può pensare alla sensibilità dell'occhio alla luce, che lo mette in grado di segnalare pochi fotoni. Molti canali trans-membrana, che controllano il flusso di molecole cariche (come ad esempio il calcio) e quindi il funzionamento o lo stato di attivazione di vari sistemi biochimici, sono controllati da molecole segnale (es. acetilcolina nelle sinapsi) ma anche dal potenziale elettrico (vedi figura 3.10) [94].

Altre componenti dell'organismo in grado di captare segnali e. m. di bassa frequenza e di reagire ad essi con qualche modificazione permanente o transitoria sono le seguenti:

- G-Proteine

- Recettori 7-pass transmembrana
- Protein kinasi cAMP-dipendente
- Proteine da shock termico
- Cromosomi
- Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasi
- Lisozima
- Acqua (vedi anche sezione successiva)

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 parti, oscillazioni che avvengono in scale temporali da femtosecondi ( $10^{-15}$  s) a molti minuti. È importante porre l'accento sul 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 avvengono facilmente interazioni cooperative, o collettive, cosicché le vibrazioni possono propagarsi in modi "coerenti" e, in quanto tali, assumere significato biologico-informazionale.



**Figura 3.10. Schema di un canale voltaggio-dipendente.**

I segnali ultrafini sono 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 molto complessi, cioè sono composti di 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 ripetizione di tale schema che distingue il segnale “vero” dal rumore di fondo.

Il grado di trasferimento di informazione tra ed entro le cellule dipende alla “coerenza” del segnale e dal grado di “risonanza” tra le cellule. Molti investigatori, in particolare Popp e Ho [95] hanno dimostrato che le cellule ed anche organismi superiori come la *Drosophila Melanogaster* sono influenzati dai “biofotoni” emessi da altre cellule e rispondono con l’emissione di propri segnali elettromagnetici, oltre che chimici e che questo processo ha notevole importanza nella sincronizzazione dei fenomeni biologici. Ad esempio, l’emissione ultra-debole di biofotoni è implicata nella proliferazione e nella differenziazione cellulare [96-98]. Pare che molte specie di insetti comunichino a distanza mediante un sistema comprendente sia l’altissima sensibilità a sostanze rilasciate da altri insetti (feromoni), sia un meccanismo elettromagnetico di amplificazione del segnale nel campo degli infrarossi [99].

### *Effetti utili o dannosi?*

Oggi l’esistenza di effetti non-termici di campi elettromagnetici deboli è dimostrata in vari sistemi sperimentali e ormai generalmente accettata. 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. 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, indicando che vi sono coinvolti meccanismi di interazione complessi fra diversi fattori.

L’omeodinamica 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 un’intensità eccedente un determinato limite è considerabile come una perturbazione del sistema (indipendentemente dal fatto che tale cambiamento sia di tipo patogeno o terapeutico). Poiché gli esseri viventi sono complessi e integrati, sono sistemi aperti e dinamici, l’integrità del sistema nel suo insieme è mantenuta da un permanente scambio di materia, energia e informazione. Le dinamiche della comunicazione sono quindi “vitali” per l’organismo. Un disordine locale si ripercuote sempre, in misura maggiore o minore, sul resto del sistema. Perciò la regolazione elettromagnetica si presenta come

potenzialmente efficace poiché interviene sugli scambi d'informazione che avvengono a livello dei sistemi omeodinamici ubiquitari dell'organismo.

Gli effetti di campi elettromagnetici non ionizzanti sull'organismo umano possono essere sia di tipo patologico sia utili a scopo terapeutico. Per quanto riguarda gli effetti dannosi più studiati, ci si deve riferire sostanzialmente agli studi che sembrano dimostrare un aumento di alcune neoplasie in soggetti esposti. L'argomento è molto discusso e 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 consolidamento di fratture e il trattamento del dolore.

### *Segnali elettrodermici e possibili applicazioni*

Come si è detto, esiste un'omeodinamica elettromagnetica mantenuta con continui riaggiustamenti dei parametri di funzionamento dei processi che generano i campi. Qualsiasi cambiamento con una velocità e/o con un'intensità eccedente un determinato limite è considerabile come una perturbazione del sistema. In generale, la malattia genera un disordine o addirittura un'interruzione dei processi di comunicazione all'interno del network funzionale dell'organismo. È plausibile che, da questo punto di vista, la patologia, che può originare a qualsiasi livello biochimico o bioelettrico, perturberà tutte le oscillazioni per via di interazioni d'onda. Il "pattern" d'interferenza distorta delle onde endogene di un organismo malato è il riflesso dell'esistenza di processi biochimici impropri per quantità, qualità, ritmicità o localizzazione.

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. D'altra parte, è ragionevole assumere che la restaurazione del pattern d'interferenza può rinnovare lo schema di risposta biologica di organi e sistemi, rinnovando l'ordine di funzionamento di un organismo malato e restaurando il suo potere di auto-organizzazione. Il problema è di identificare i processi alterati e le loro frequenze distorte. Da ciò deriva l'interesse che la "decifrazione" dei disordini dell'equilibrio elettromagnetico comincia ad avere in medicina, andando ben oltre le tradizionali applicazioni diagnostiche come ECG, EEG, potenziali evocati, ecc.

Nel processo di autoregolazione nell'omeodinamica biochimica e bioelettrica, a seguito di una qualsiasi situazione di sollecitazione si instaurano stati lontani dall'equilibrio (vicino al punto di biforcazione/transizione di fase). Queste condizioni pare che possano essere identificate perché, essendo metastabili, è sufficiente una minima, infinitesima perturbazione del campo

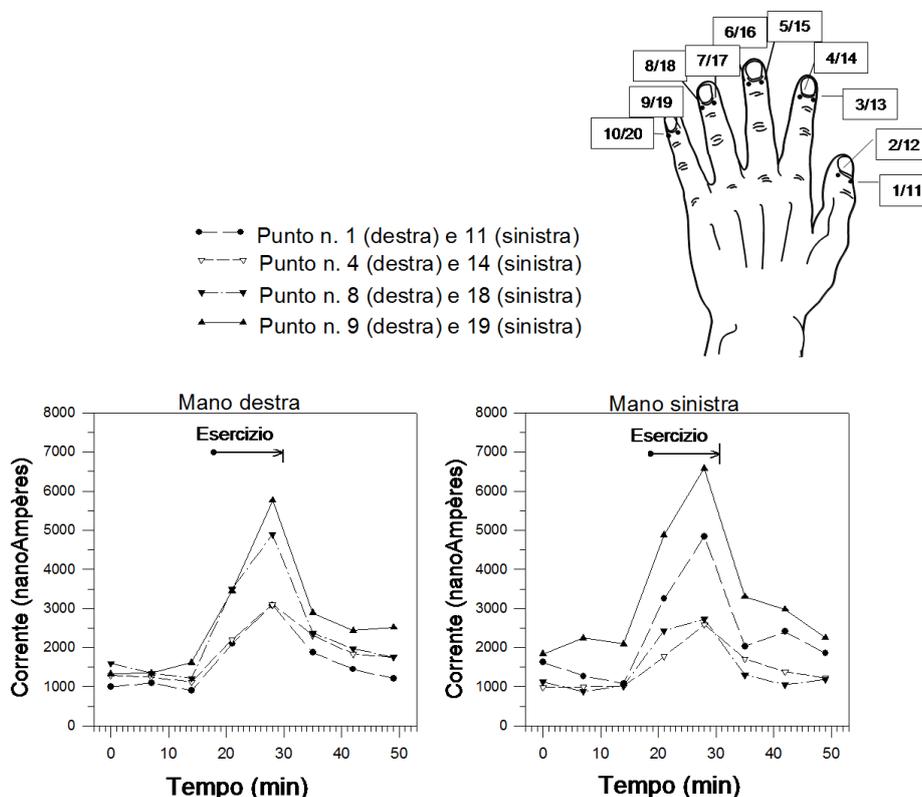
elettromagnetico (risonante in modo specifico) per causare una reazione sufficientemente ampia, comunque tale da evidenziarsi come differenza di potenziali a livello dei punti di misurazione. Le modificazioni dinamiche del campo elettromagnetico dell'organismo nel suo insieme possono essere misurate in modo analogo a quelle dell'ECG o dell'EEG, come spostamento del vettore del campo nell'unità di tempo, o semplicemente come variazione della produzione di microcorrenti. È stato dimostrato che un punto particolarmente sensibile alle variazioni di conduttanza elettrica cutanea è la falange distale [100-102]. Vi sono evidenze, su animali da esperimento, che la funzione noradrenergica dell'innervazione simpatica sui punti di agopuntura cambia in relazione alla concentrazione di ossido di azoto e che ciò è correlato alle variazioni di resistenza elettrica [103].

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)[104;105] [106-108]. Esistono vari studi che suggeriscono sia possibile ricavare dati sull'elettroconducibilità cutanea e misurare i potenziali elettrici in corrispondenza dei meridiani energetici cinesi, dove è stata dimostrata una caduta della resistenza cutanea[109-111], anche se recentemente altri studi non hanno confermato questo dato [112]. Particolarmente dagli studi di R. Voll [113] sono stati sviluppati nel tempo gli apparecchi bioelettronici che sono utilizzati a scopo diagnostico e talvolta terapeutico[114]. Tuttavia, va segnalato che da noi [115] e da altri [116] è stato dimostrato che la diagnosi di allergie respiratorie con apparecchi di questo genere non è attendibile.

In seguito, il nostro gruppo ha utilizzato uno strumento chiamato "Performance 2001" che è in grado di rilevare correnti elettriche endogene dell'ordine dei nA[117]. Se i valori di misurazione elettrodermica hanno un contenuto informativo sulla funzione di organi "collegati", essi dovrebbero variare in seguito a stimoli fisiologici e a situazioni patologiche dei vari organi e apparati. Per testare tale ipotesi, si è avviato uno studio in cui si valutano le correnti prodotte sui singoli punti prima, durante e dopo un intenso sforzo fisico eseguito su un cicloergometro per 12 minuti. Mediante un puntale di misurazione in lega di argento-cloruro d'argento sono raggiunti i punti di agopuntura situati sulla superficie cutanea in prossimità degli angoli prossimo-laterali del letto ungueale. È letta e registrata la corrente. La figura 3.11 mostra i primi risultati di tale esperimento.

Per ragioni pratiche non è stato possibile in questo protocollo eseguire la misura su tutti i punti e si sono scelti 4 punti per ciascuna mano, testati in triplicato su 9 soggetti. Si nota chiaramente che lo sforzo aumenta significativamente la corrente su tutti i punti, con valori massimi a livello del punto 9 e 19 (corrispondenti al cuore secondo la medicina tradizionale cinese). Tale punto è anche quello

che più lentamente torna alla normalità dopo lo sforzo. Questa è la prima volta che si mette in evidenza un simile fenomeno di dinamica elettrodermica conseguente a stress fisico.



**Figura 3.11. Valori di corrente su 4 punti per ciascuna mano prima, durante e dopo un intenso esercizio fisico. I singoli valori riportati costituiscono la media dei valori ottenuti da 9 soggetti sani (tre misurazioni per punto per soggetto, totale 27 misurazioni per punto a ogni tempo del test). Dati dal lavoro citato [117].**

L'aumento di passaggio di elettricità, dovuto al calo della resistenza elettrica cutanea durante l'esercizio, non può essere attribuito a fattori aspecifici della pelle come aumento di circolazione o della sudorazione per due principali motivi: a) la misura è effettuata con elettrodi umettati con soluzione fisiologica, che uniforma l'umidità e la salinità della cute al punto di misura, b) in questo tipo di test la sudorazione è massima nei minuti dopo l'esercizio, mentre la corrente cala immediatamente con l'inizio del riposo.

Se particolari punti cutanei rispondono in modo dinamico, reversibile e probabilmente specifico a uno stress fisiologico, è plausibile che rispondano anche a stress dell'organismo collegati a

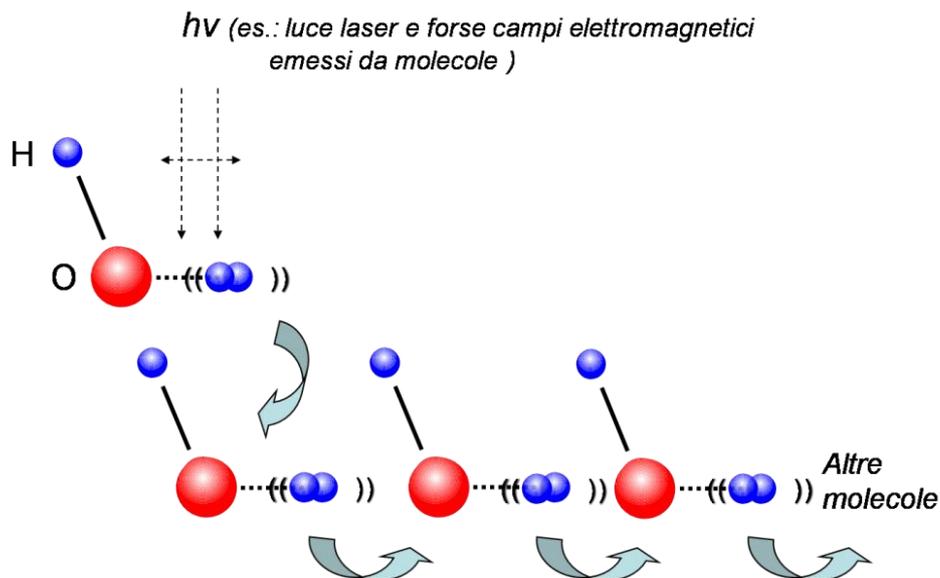
situazioni di patologia. Alcune evidenze che ciò si verifichi effettivamente stanno comparso in letteratura e quindi si apre un campo affascinante di ricerche con potenziali ricadute nella comprensione della fisiopatologia umana, secondo approcci finora poco esplorati [118-122].

## **Teorie sull'acqua**

Lo studio dell'acqua costituisce un grosso capitolo della fisica e recentemente l'interesse per questo "strano" liquido è molto cresciuto anche in farmacologia, biologia molecolare, geochimica [123]. Nonostante che le conoscenze su questa straordinaria sostanza siano ben lungi dall'essere complete, quanto ora si sa consente, quanto meno, di non poter escludere che essa funga da deposito e trasmettitore di informazioni biologicamente efficaci.

Vi sono evidenze a favore della partecipazione di molecole d'acqua nel trasferimento di protoni in varie reazioni biochimiche, fra cui, tra l'altro, i fotorecettori. Una serie di molecole d'acqua collegate in catene riunite da legami idrogeno formerebbe un sistema attraverso il quale i protoni (H<sup>+</sup>) "saltano" da un atomo di ossigeno all'altro e percorrono distanze rilevanti senza perdita di energia[124;125]. In altre parole, le molecole d'acqua disposte in ordine sarebbero assimilabili a un filo che conduce una corrente di cariche positive, ma anche onde elettromagnetiche (vedi figura 3.12). Il trasferimento protonico in catene di molecole di acqua è anche detto meccanismo di Grotthus, la cui importanza in biologia è stata recentemente molto rivalutata [126].

Un aspetto importante riguarda ciò che avviene quando una molecola diversa è sciolta o immersa nell'acqua: è certo che la struttura si modifica e si rompe, secondo le proprietà della nuova molecola. Inoltre, all'interfaccia tra macromolecole e solvente avvengono 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 importanti. L'acqua, che si trova vicino a superfici solide o a macromolecole, da queste è influenzata nell'organizzazione sopra-molecolare. 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 da 5 a 200 diametri molecolari a distanza dalla superficie considerata.



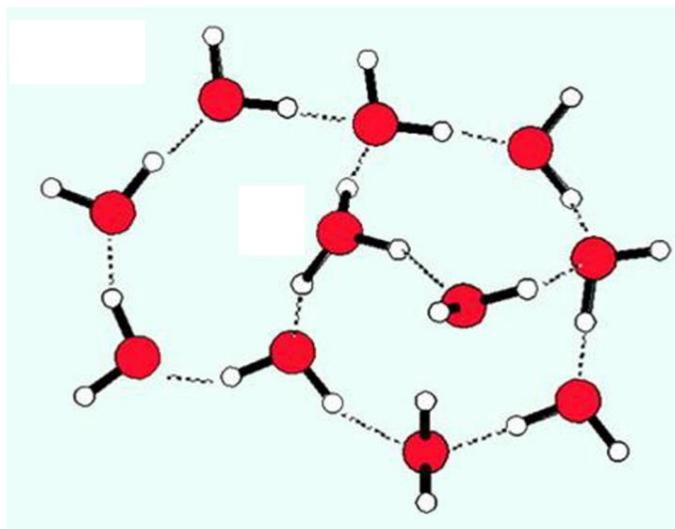
**Figura 3.12. Trasferimento ultra-veloce dell'energia e dell'informazione per risonanza tra molecole di acqua**

### Clusters

Negli ultimi due decenni l'interesse per la ricerca di base sulla struttura e le proprietà dell'acqua ha riacquisito interesse portando alla formulazione di nuove ipotesi. È noto dagli studi dei primi decenni del XX secolo che l'acqua in fase liquida è costituita da un network di legami a idrogeno fra i monomeri, e tuttavia questo modello da solo non è sufficiente a spiegare le caratteristiche chimico-fisiche più singolari. Nell'acqua, le molecole possono allinearsi in forme pentagonali o esagonali grazie a legami idrogeno (figura 3.13); a loro volta, varie conformazioni poligonali possono costruire, in certe condizioni (agitazione o sonicazione del liquido), figure geometriche complesse, cave al loro interno[127-129]. Si tratta cioè di una sorta di stato in cui il solvente costituisce, acquisendo con una conformazione diversa, anche il soluto. Chaplin [130;131] propone ad esempio l'esistenza di superstrutture icosaedriche formate a loro volta dall'assemblaggio di cluster di 14 molecole ciascuno. Questo modello riesce a spiegare molte delle caratteristiche dell'acqua, inclusi gli anomali fenomeni di densità-temperatura e di viscosità pressione.

Il modello dei "clusters" o clatrati [132] è interessante perché consentirebbe di spiegare come "aggregati" di molecole d'acqua possano divenire il mezzo di trasmissione dell'informazione. Tuttavia bisogna ammettere che ancora non esiste una base fisica per spiegare la permanenza di tali aggregati, in forme definite, per un tempo sufficientemente lungo. L'ipotesi corrente è che si verifichino processi di auto-organizzazione (eventualmente "guidati" dal soluto) e che questi

“aggregati” di molecole di acqua (o acqua e alcool) riescano a mantenere, anche in modo dinamico (vale a dire sciogliendosi, riformandosi e ri-organizzandosi) traccia di una strutturazione e quindi di un’informazione coerente [133;134].



**Figura 3.13. Rappresentazione simbolica di un cluster di molecole di acqua**

### *Domini di coerenza*

Un diverso approccio alla biofisica dell’acqua e quindi dell’omeopatia è stato seguito un gruppo di fisici dell’Istituto di Fisica Nucleare milanese (E. Del Giudice, G. Preparata e collaboratori)[135-137]. Gli autori si riallacciano alle teorie dell’elettrodinamica quantistica (QED), che sono state pienamente stabilite sperimentalmente nel corso della seconda parte del XX secolo.

L’idea basilare di questa riconsiderazione della QED nella materia condensata, liquida e solida, è che insiemi macroscopici di identici sistemi microscopici al di sotto di una certa temperatura (temperatura critica), e al di sopra di una particolare densità (densità critica) si comportano in un modo completamente diverso da un insieme di oggetti microscopici tenuti insieme da forze elettrostatiche di corto raggio d’azione, come ora è universalmente ritenuto. Questi “regimi coerenti”, che sono stati chiamati “Stati Fondamentali Coerenti” (Coherent Ground State, CGS), sono la conseguenza rigorosa delle equazioni dinamiche della Teoria Quantistica dei Campi, come la QED, e danno un quadro completamente nuovo della materia condensata. L’aspetto fondamentalmente nuovo dei CGS è che le interazioni tra i sistemi microscopici (atomi e molecole)

non sono ristrette all'insieme dei “primi vicini”, ma si estendono su domini tipici dell'ordine della lunghezza d'onda del campo elettromagnetico che vibra alla stessa frequenza dei sistemi materiali.

Si dovrebbe notare che il livello incredibile di coerenza e armonia tra materia e campo stabilito all'interno del dominio di coerenza dalle interazioni elettrodinamiche consente un modo completamente nuovo di interazione tra tale sistema collettivo e i campi elettromagnetici esterni e in particolare uno scambio efficiente di informazione basata sulle frequenze di oscillazione, tra i CGS di sistemi differenti.

Partendo dal dato di fatto che le molecole d'acqua possiedono un considerevole momento di dipolo, gli autori hanno svolto la dimostrazione teorica che esse possono interagire coerentemente con un'adatta radiazione elettromagnetica. Dato il fenomeno dell'interazione collettiva, non è necessario postulare un campo elettrico forte, giacché sarebbe sufficiente la piccola perturbazione elettrica attorno ad una macromolecola con momento dipolare, o il campo presente sulla superficie di un aggregato colloidale.

Pertanto la rappresentazione dell'acqua sulla base dei principi dell'elettrodinamica quantistica è di tipo dinamico, appare cioè in uno stato di continua oscillazione tra una fase stazionaria in cui le molecole di acqua sono visualizzate come “palline singole” e una fase eccitata in cui molte molecole si dispongono ordinatamente in insiemi coerenti (domini di coerenza) che pulsano e ruotano all'interno del campo magnetico, passando continuamente dalla forma ovoidale a quella di pallina senza discontinuità come nel laser.

### *Evidenze sperimentali*

Esistono evidenze che qualcosa di simile sia effettivamente operativo nella realtà fisica e biologica: 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 d'irradiazione, l'acqua mantiene le proprietà acquisite [138]. 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.

Louis Rey, specialista in termoluminescenza a bassa temperatura, ha presentato i risultati delle ricerche condotte sulla termoluminescenza di diluizioni ultramolecolari di cloruro di litio e di sodio [139;140]. Diluizioni ultraelevate di cloruro di litio e di cloruro di sodio ( $10^{-30}$  g/ml) sono state congelate e irradiate con raggi X e gamma, alla temperatura di 77 K, quindi progressivamente sono state riscaldate alla temperatura ambiente. Durante questa fase, le soluzioni emettono energia sotto

forma di luce in forma di caratteristici picchi frequenziali. È stato trovato che, nonostante la loro diluizione oltre il numero di Avogadro, la luce emessa era caratteristica dei sali originali dissolti all'inizio. L'ipotesi di lavoro proposta dai ricercatori è che il fenomeno derivi da un cambiamento strutturale nella rete dei legami di idrogeno avviato, all'inizio, dagli ioni dissolti, conservata nel processo di diluizione e imputabile, probabilmente, a successivi e vigorosi scuotimenti meccanici.

Il gruppo di Vittorio Elia dell'università di Napoli ha condotto una notevole serie di analisi chimiche su soluzioni altamente diluite (anche oltre la costante di avogadro), adoperando varie tecniche: calorimetria isoterma, pHmetria, conducibilità elettrica e misure di forza elettromotrice di celle galvaniche per la determinazione del coefficiente di attività di NaCl aggiunto [141-143]. Da questi studi, effettuati negli ultimi dieci anni, si può affermare che esiste una differenza misurabile tra i parametri chimico-fisici relativi al solvente acqua ed alle diluizioni omeopatiche (altamente diluite e "succusse"), la cui composizione è notoriamente quella dell'acqua pura. Le differenze di tipo chimico-fisico sono permanenti nell'arco di due tre anni dalla preparazione, con una tendenza all'incremento nel tempo. Gli Autori attribuiscono tale differenziazione alla formazione di aggregati molecolari di molecole di acqua che alterano la struttura sovramolecolare dell'acqua, innescate dal processo di succussione (che nella tradizione è detta "dinamizzazione", anche se non si sa cosa ciò esattamente significhi). In altre parole, secondo tali autori una diluizione di tipo omeopatico sarebbe rappresentabile come una soluzione acquosa il cui soluto è formato da molecole di solvente organizzate diversamente dal solvente di partenza. Questo nuovo soluto lo si potrebbe definire un "soluto fisico" per sottolineare la sua composizione chimica identica a quella dell'acqua, ma la cui diversa organizzazione molecolare lo porta a differenziarsi dal solvente.

La biofisica dell'acqua, il liquido in cui tutti i processi del vivente si svolgono, è un campo in grande espansione e fornisce un ulteriore motivo di riflessione sulla complessità delle regolazioni in biologia e quindi in farmacologia.

## **Capitolo 4**

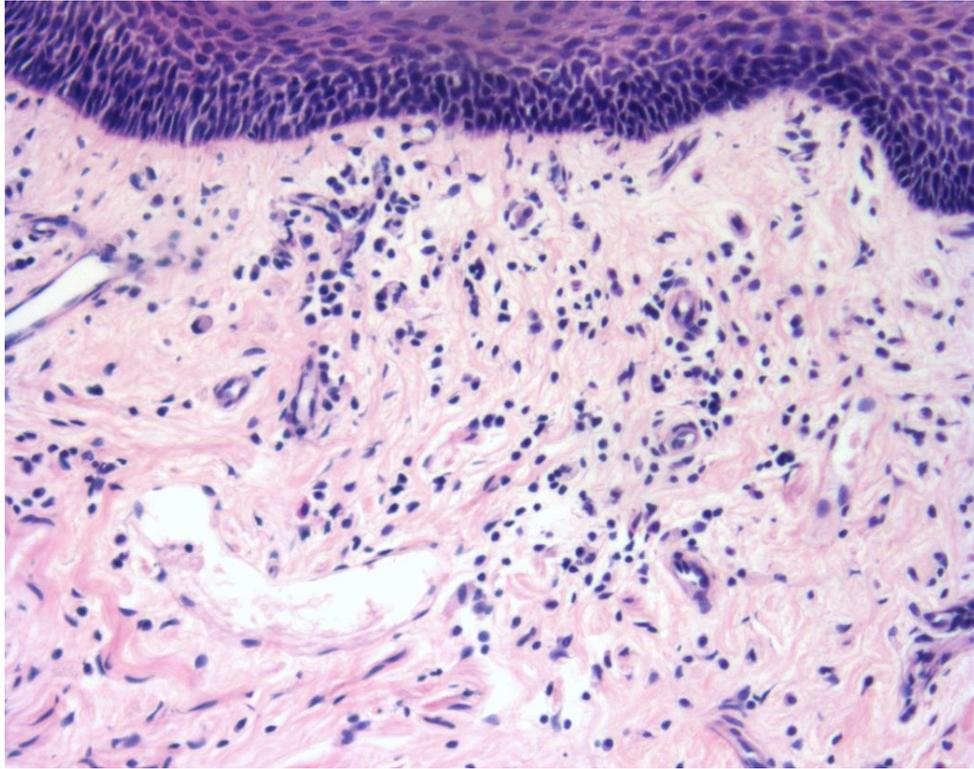
# **Connettivo e infiammazione**

Nell'ambito di una riconsiderazione dell'organismo secondo le vedute delle scienze della complessità, particolare interesse assumono il tessuto connettivo e gli altri tessuti di origine mesenchimale, proprio perché, come dice la stessa parola, tali tessuti “connettono” l'organismo e rappresentano il mezzo attraverso cui avvengono le varie comunicazioni. In questo capitolo si offre un breve compendio delle caratteristiche del tessuto connettivo, privilegiando quegli aspetti che interessano le sue funzioni secondo il paradigma della complessità. In seguito saranno messe in evidenza le modifiche fondamentali del connettivo nel corso dell'infiammazione, quel fenomeno che, nella sua multiformità, ha importanza centrale nell'evoluzione delle malattie e in generale nei fenomeni fisiopatologici.

Nel connettivo, tessuto “plastico” e di comunicazione per eccellenza, si integrano molte cellule e funzioni biochimiche, in continua rielaborazione. La figura 4.1 mostra schematicamente alcune componenti di questo importante tessuto. Fondamentalmente si notano molte cellule immerse in una matrice in parte amorfa e in parte fibrillare.

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

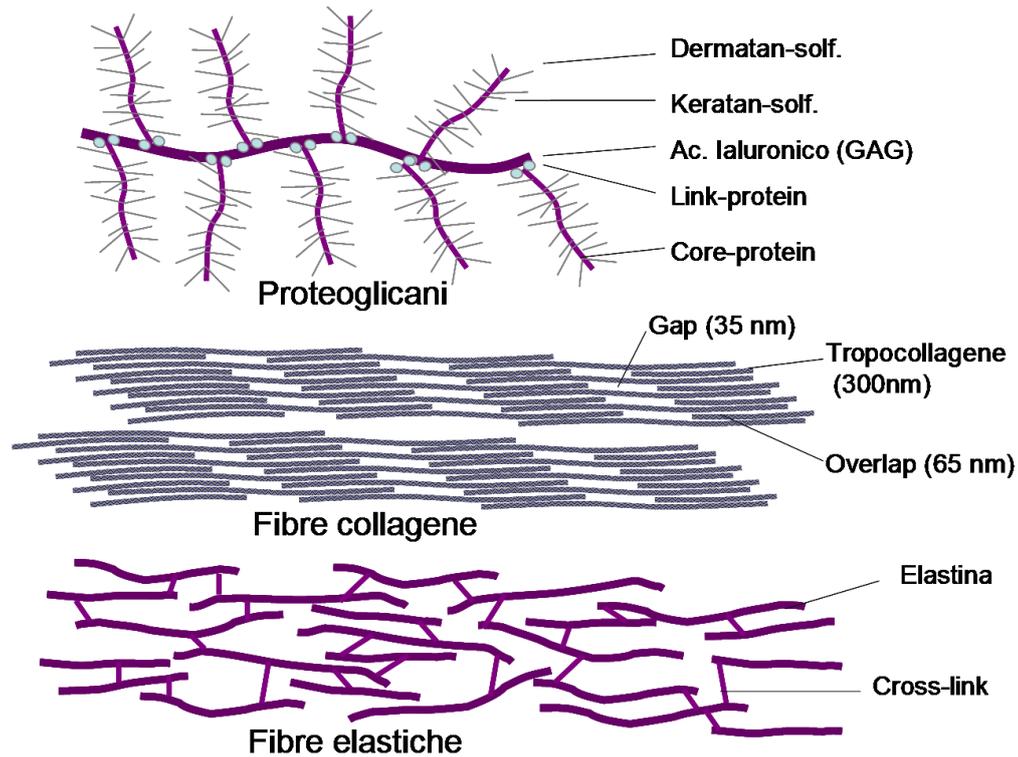
Occorre tenere presente che tutti gli organi contengono dei tessuti connettivi, in forma di membrane o sepiamenti e setti (elementi stromali). Tutti i tessuti connettivi contengono, come gli altri tessuti dell'organismo, grande quantità di acqua, sali, albumina ed elementi plasmatici, ma la caratteristica dei tessuti connettivi è che contengono una serie di macromolecole specifiche organizzate in strutture complesse, le cui più importanti sono le glicoproteine, il collagene e l'elastina.



**Figura 4.1. Sezione istologica di tessuto connettivo lasso**

### *Componenti del tessuto connettivo*

Distinguiamo la matrice extracellulare e le cellule. Nella figura 4.2 sono schematicamente illustrate le principali componenti extracellulari del tessuto connettivo, costituite da una ricca serie di molecole glicoproteiche complesse e fibre di vario tipo, rappresentate in forme e quantità diverse secondo il tipo, la funzione e la localizzazione del tessuto stesso.



**Figura 4.2. Componenti extracellulari del tessuto connettivo (matrice).**

Le principali componenti della *matrice connettivale* sono:

- Collageni (proteine fibrose e spesse, ne esistono vari tipi in diversi tessuti): ubiquitari, forniscono la forza e la resistenza
- Fibre reticolari (fibre molto sottili)
- Elastina (proteine fibrose elastiche): cute, arterie di grosso calibro
- Proteoglicani (protein core+glycosaminoglycan side-chains): legano acqua e danno “turgore”, si aggregano con acido ialuronico e s’intrecciano col collagene
- Acido ialuronico (polisaccaride di lunga catena): lubrificante, lega la matrice, presente in gran quantità nelle sinovie e nel corpo vitreo dell’occhio
- Acqua: ha grandi effetti sulle proprietà delle molecole in essa disciolte, ma anche nelle reazioni enzimatiche e nei trasporti tra i vari compartimenti, esiste in forma libera e in forma legata alle glicoproteine e ai polisaccaridi
- L’osso contiene anche idrossiapatite di calcio fosfato.

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

glicosaminoglicani della sostanza fondamentale del tessuto connettivo, che sono polianioni idrofili che nel complesso incidono poco sulla massa corporea, ma sono di notevole importanza.

Le principali *cellule* partecipanti alla costituzione del connettivo sono:

- Fibroblasti e fibrociti: cellule dei tessuti connettivi fibrosi, allungati nella direzione delle fibre
- Condrociti: cellule della cartilagine, spesso sferiche o ovali
- Osteoblasti, osteociti e osteoclasti: cellule dell'osso, di varia forma e funzione
- Fagociti mononucleati: macrofagi residenti, di varia denominazione e specializzazione secondo la localizzazione, sono cellule delle difese aspecifiche
- Mast-cellule (o mastociti): derivate dai granulociti basofili del sangue, sono cellule estremamente irritabili che, rilasciando mediatori attivi, danno il via all'infiammazione acuta
- Adipociti: tessuto adiposo
- Cellule mio-intimali: miociti della tonaca intima
- Cellule in transito: leucociti polimorfonucleati e linfociti (cellule "sentinella" della sorveglianza immunitaria).

### *L'acqua e i potenziali redox*

L'acqua contenuta nella sostanza fondamentale (acqua extracellulare) in virtù della capacità di scambiare ioni è mantenuta isotonica col plasma. Sarebbero proprio i polimeri dello zucchero, mediante la capacità di legare l'acqua, a mantenere l'isotonia nonostante la varietà delle sostanze presenti. Tra queste sostanze hanno notevole importanza elettroni e protoni liberi e le sostanze attive nel regolare i processi di ossido-riduzione, come ad esempio il glutatione e la cisteina. Le sostanze che si trovano stabilmente o di passaggio nella sostanza fondamentale determinano fenomeni biofisici o biochimici che innescano reazioni anche a distanza (pluricellulari, organiche, sistemiche) interpretabili come oscillazioni del potenziale redox della sostanza fondamentale. La combinazione strutturale tra acqua e biopolimeri di zucchero rappresenta un sistema di informazioni e di regolazioni, influenzato dai potenziali redox, i quali a loro volta dipendono dalla respirazione e dagli scambi tissutali di ossigeno.

Il potenziale redox dell'organismo è molto influenzato dall'alimentazione e dalla respirazione[1]. Poiché la respirazione e i processi ossidativi comportano un eccesso di attività ossidante, è fondamentale avere sufficiente carico di sostanze riducenti. Alimenti riducenti (latte, erbe ricche di flavonoidi, vino rosso, oltre che i classici agenti riducenti come acido ascorbico e acido urico) e corretta igiene di vita aiutano l'organismo nell'azione antiossidante.

Bisogna inoltre considerare che la maggior parte del volume di una glicoproteina è dovuta alla capacità di legare acqua: si crea così un sistema elastico-viscoso che agisce in modo da assorbire

energia libera. Alla struttura delle glicoproteine contribuisce, oltre all'acqua, anche il potenziale redox e il grado di pH. Questo spiegherebbe i processi degenerativi che si instaurano a livello della sostanza fondamentale in condizioni di protratta alterazione del potenziale redox e del pH (acidosi all'inizio, poi alcalosi) e che consistono in una perdita di fluidità (gelificazione) della sostanza fondamentale, all'inizio reversibile (può riaversi fase sol), poi irreversibile con processi di sclerotizzazione e fibrosi.

Da quanto finora detto si può dedurre che se il connettivo interstiziale non è "libero" (cioè se ha una ridotta capacità ossidoriducete o un'ipossia con emergenza respiratoria cellulare e accumulo di cataboliti acidi della respirazione cellulare anaerobia, o eccesso di scorie o di metaboliti) le informazioni che attraverso di esso dovrebbero raggiungere le cellule parenchimali e i sistemi omeostatici non riescono a giungere integre e si avrà un blocco d'informazione parziale (l'informazione viene trasmessa in modo deformato o parziale) o completo (l'informazione si arresta a livello mesenchimale e non raggiunge le cellule parenchimali). A seconda dell'estensione dell'alterazione questo blocco potrà diventare un focolaio, cioè un fattore patogeno all'origine di una malattia.

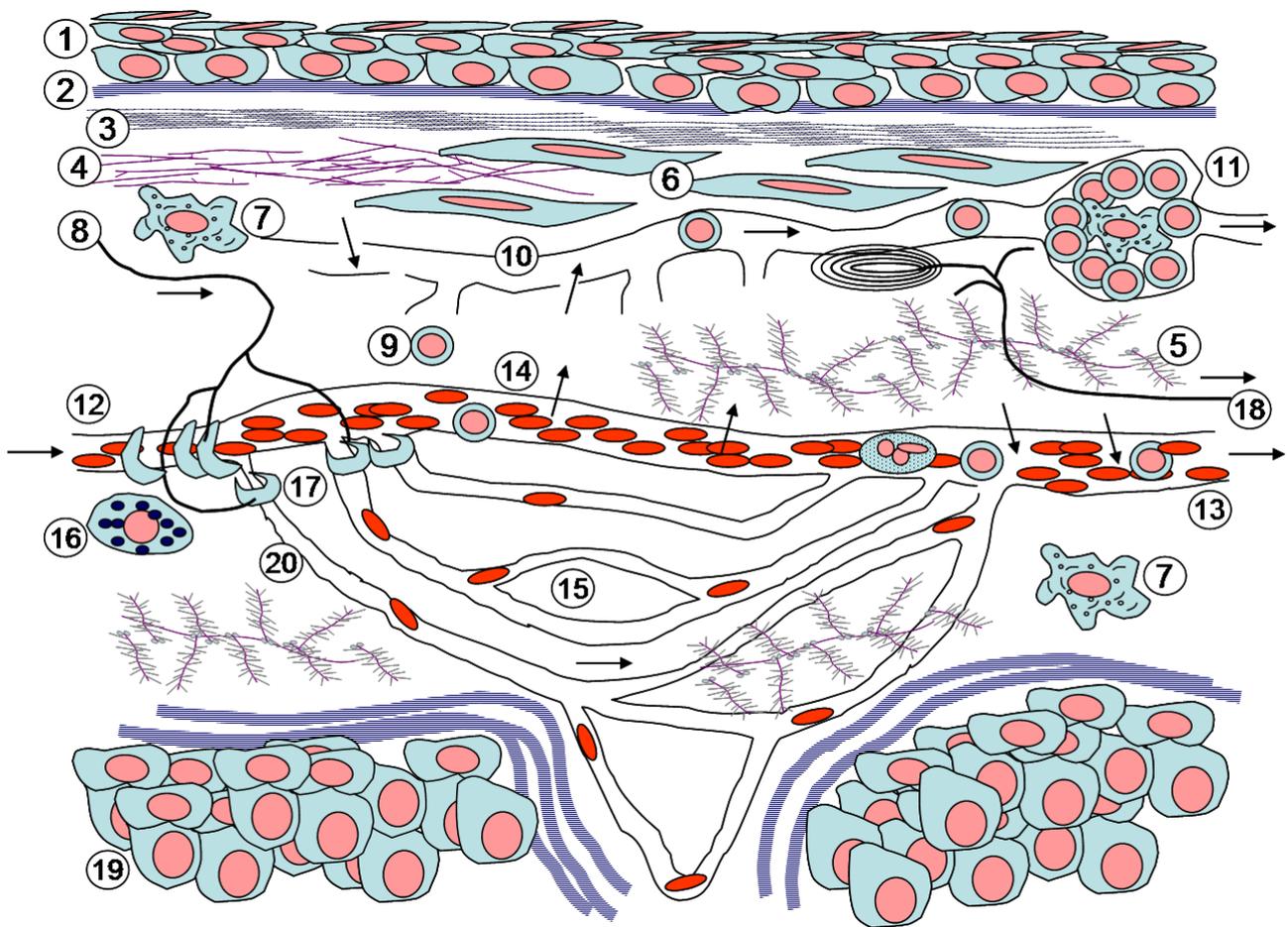
Secondo questa teoria quindi le malattie sono intese come blocchi funzionali del connettivo mesenchimale (da svariate cause: microbiologiche, tossiche, da stasi circolatoria, fisiche, eccetera) che non vengono rimossi in tempo e provocano alterazioni di comunicazione intercellulare e del metabolismo tessutale con fenomeni di alterazione e degenerazione delle cellule parenchimali. Perciò il danno delle cellule parenchimali sarebbe spesso secondario all'alterata struttura o funzione della sostanza fondamentale del connettivo. Poiché la maggior parte della sostanza fondamentale è costituita da acqua (in equilibrio dinamico con quella linfatica ed ematica e con quella cellulare), si capisce che un importante provvedimento preventivo e terapeutico è quello di assicurare un'adeguata idratazione, in modo da evitare che sostanze disturbanti raggiungano concentrazioni critiche.

### *Struttura e funzione*

Nella figura 4.3 si è cercato di rappresentare schematicamente le principali componenti del connettivo interstiziale, che poi si vedrà saranno coinvolte nei processi infiammatori.

Sono mostrate le interrelazioni (frece) tra vie circolatorie terminali (capillari, vasi linfatici), sostanza fondamentale, assoni vegetativi terminali, cellule connettivali (mastociti, cellule difensive, fibroblasti ecc.) e cellule di parenchima d'organo. Gli aggregati cellulari epiteliali ed endoteliali poggiano su una membrana basale, attraverso la quale comunicano con la sostanza fondamentale. Ogni membrana cellulare porta uno strato superficiale glucidico collegato alla sostanza

fondamentale (glicocalice). Il fibroblasto è il centro attivo del ricambio; esso reagisce a tutte le informazioni ricevute con un'appropriata sintesi di sostanza fondamentale e fibre. Come si è visto, cellule di primaria importanza difensiva sono i macrofagi residenti: queste cellule sono disposte nell'organismo in posizioni strategiche: sono fabbricate nel midollo osseo e veicolate dal sangue nel tessuto connettivo, sotto la cute, nel fegato, nella milza, nei linfonodi, nel midollo osseo. Nel polmone tali cellule 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. Recentemente si sono riscontrati dei fagociti anche all'interno dell'epidermide, quindi in posizione molto strategica come prima difesa.



**Figura 4.3. Principali componenti del connettivo interstiziale, qui rappresentato nel sottocutaneo. 1 Epidermide, 2 membrana basale, 3 fibre collagene, 4 fibre elastiche, 5 proteoglicani, 6 fibroblasti, 7 macrofagi residenti, 8 fibre nervose afferenti (s.n. autonomo), 9 leucocita, 10 capillare linfatico, 11 linfonodo, 12 arteriola, 13 venula, 14 canale preferenziale, 15 rete capillare, 16 mastcellula, 17 sfinteri precapillari, 18 fibra nervosa sensitiva, 19 cellule parenchimatose, 20 endoteli. Le frecce indicano le direzioni o i flussi.**

I tessuti connettivi sono di fondamentale importanza per il movimento e forniscono la struttura che sostiene e unisce gli elementi parenchimali e neurologici dell'organismo. Hanno inoltre,

soprattutto nella loro parte di matrice, funzione di filtraggio, di nutrimento e di asportazione delle scorie metaboliche, anche attraverso la parte cellulare e per dinamica cooperazione con gli emuntori.

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

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

- Funzioni meccaniche, di sostegno e di lubrificazione
- Funzioni nutritive e di depurazione dalle scorie metaboliche
- Funzioni di difesa e di riparazione tessutale
- Funzione di trasmissione dell'informazione biologica
- Funzione di "memoria" e di registrazione degli eventi che caratterizzano la storia dell'organismo.

## **Dinamiche dell'infiammazione**

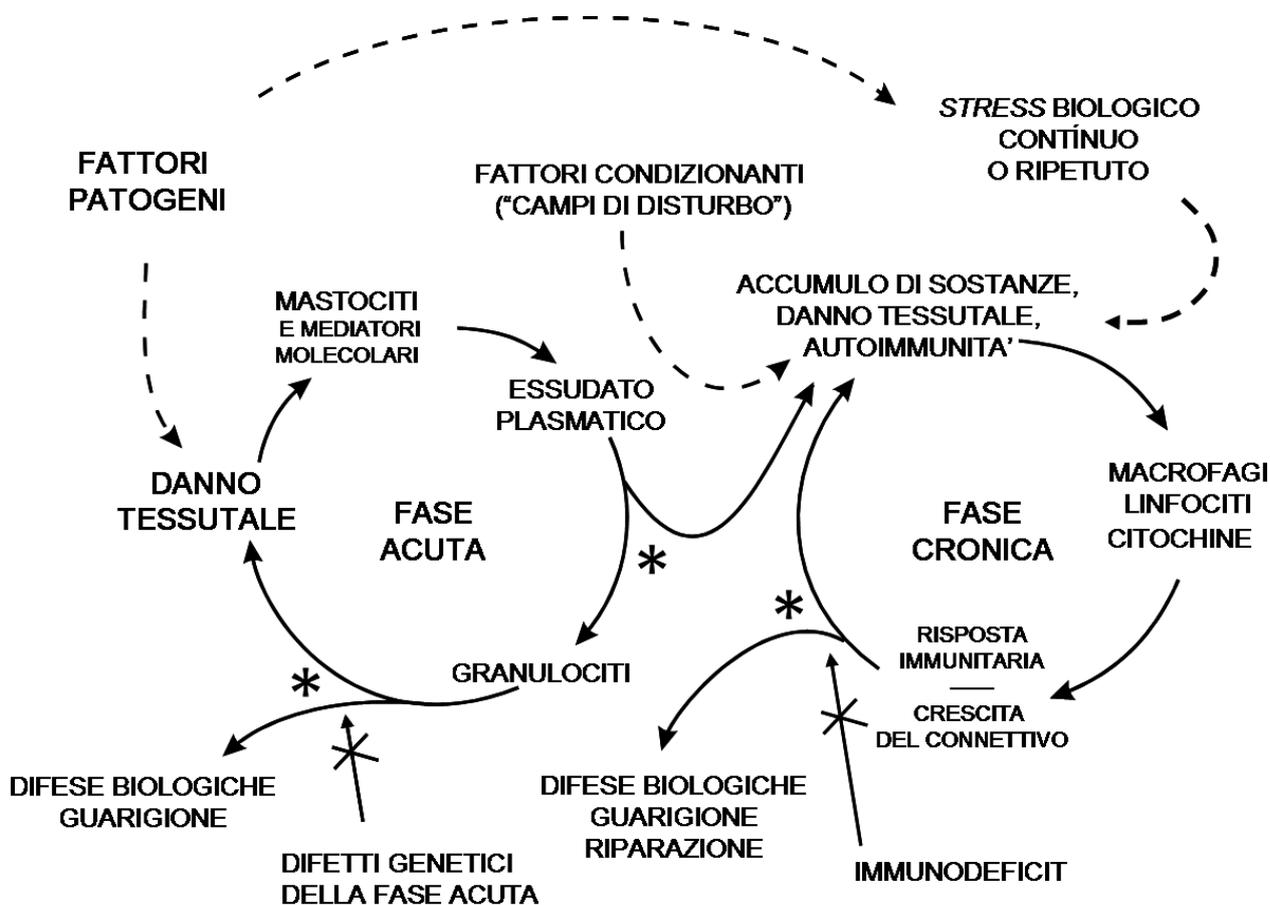
È ben noto che una notevole parte delle patologie oggi più diffuse può essere ricondotta a disordini del processo infiammatorio, o hanno comunque l'infiammazione come un fenomeno concomitante di grande importanza nella loro evoluzione. Il campo dell'infiammazione rappresenta un argomento ideale di studio 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.

In questa sezione si esaminerà, in modo sintetico, la dinamica dell'infiammazione. Non si tratta di un'esposizione completa di un argomento così vasto, ma di una serie di note sui principali passaggi che riguardano l'infiammazione da un punto di vista biologico e la cui conoscenza si auspica possa contribuire a un più razionale approccio terapeutico.

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 elementi dei tessuti e del sangue, di tipo molecolare, cellulare e sistemico. A partire dalle più svariate cause endogene ed esogene di stimolo lesivo si mette in moto un processo cui partecipano

in modo coordinato vari elementi 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 la maggior parte dei sistemi dell'organismo.

Nella figura 4.4 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. Successivamente, ciascun passaggio sarà maggiormente analizzato.



**Figura 4.4. Schema generale dei principali meccanismi biologici coinvolti nell'infiammazione acuta e nell'infiammazione cronica. Gli asterischi si riferiscono ai "punti di biforcazione", dove avviene 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.**

Tale schema è una cascata di eventi quasi consequenziali disposti in cicli. 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, o per il

perdurare della causa, o alla presenza di difetti genetici o fattori condizionanti (stress biologici continui, auto-immunità) si ha cronicizzazione: intervengono le cellule del sistema dei fagociti mononucleati, si ha produzione di citochine e attivazione di linfociti, dei fibrociti, fenomeni di accumulo di sostanze nello spazio intercellulare (collagene, amiloide, colesterolo, ecc.). 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 ed elaborato 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 a evolvere verso la guarigione.

La funzione difensiva dell'infiammazione è fuori discussione, ma sempre più si presta oggi attenzione alle malattie da eccessiva attivazione di tale meccanismo fisiopatologico e ai danni secondari che esso provoca. Gli stessi sistemi effettori e gli stessi meccanismi di regolazione si rivolgono contro l'ospite, causando una serie di malattie, sempre più diffuse, non dovute tanto a cause esterne quanto a mal funzione dei sistemi dell'infiammazione e dell'immunità. Poiché gli stessi meccanismi possono agire in funzione difensiva o 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.

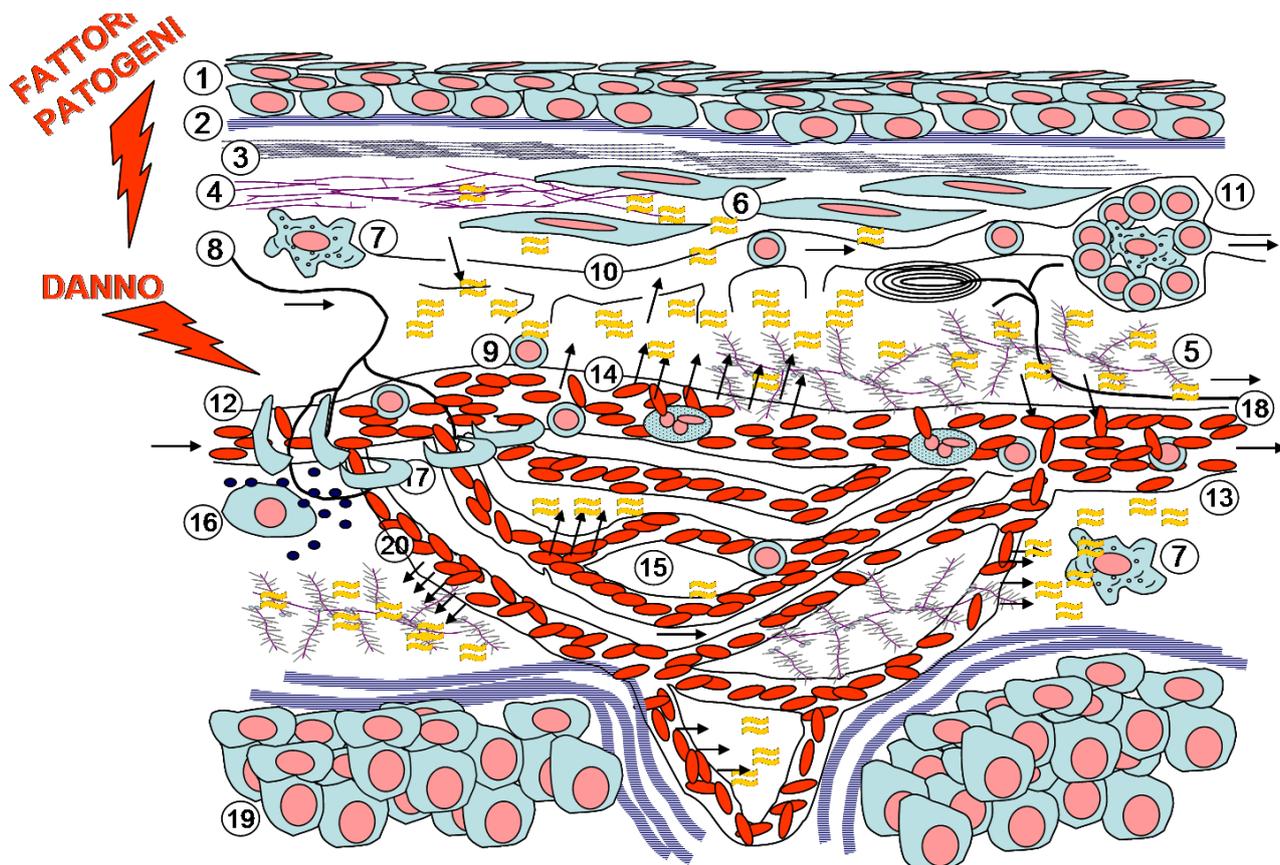
### *Modificazioni fisiopatologiche nell'infiammazione*

Come si è detto, il territorio dove si svolge la maggior parte del processo infiammatorio è il tessuto connettivo, soprattutto quello interstiziale e lasso. I primi eventi sono di tipo vascolare ed essudativo.

La rete dei capillari in un tessuto è formata da cellule endoteliali poggianti su di una sottile membrana basale. Il flusso di sangue nei capillari è determinato soprattutto dallo stato di apertura delle arteriole e delle loro ultime diramazioni che sono dotate di muscolatura liscia con funzioni di sfintere. A questo livello si attua un controllo nervoso, ormonale ed anche dipendente dalla pressione parziale di ossigeno e dal pH. Nella situazione normale o di riposo, solo pochi percorsi sono aperti alla circolazione e avviene poco scambio di liquidi e metabolici, solo quello che è necessario alla nutrizione dei tessuti. I flussi idroelettrolitici sono favoriti da una prevalenza di pressione idrostatica sulla pressione osmotica (più precisamente oncotica) nella parte prossimale dei capillari e da una leggera prevalenza della pressione oncotica, che tende a riassorbire acqua, nella parte distale.

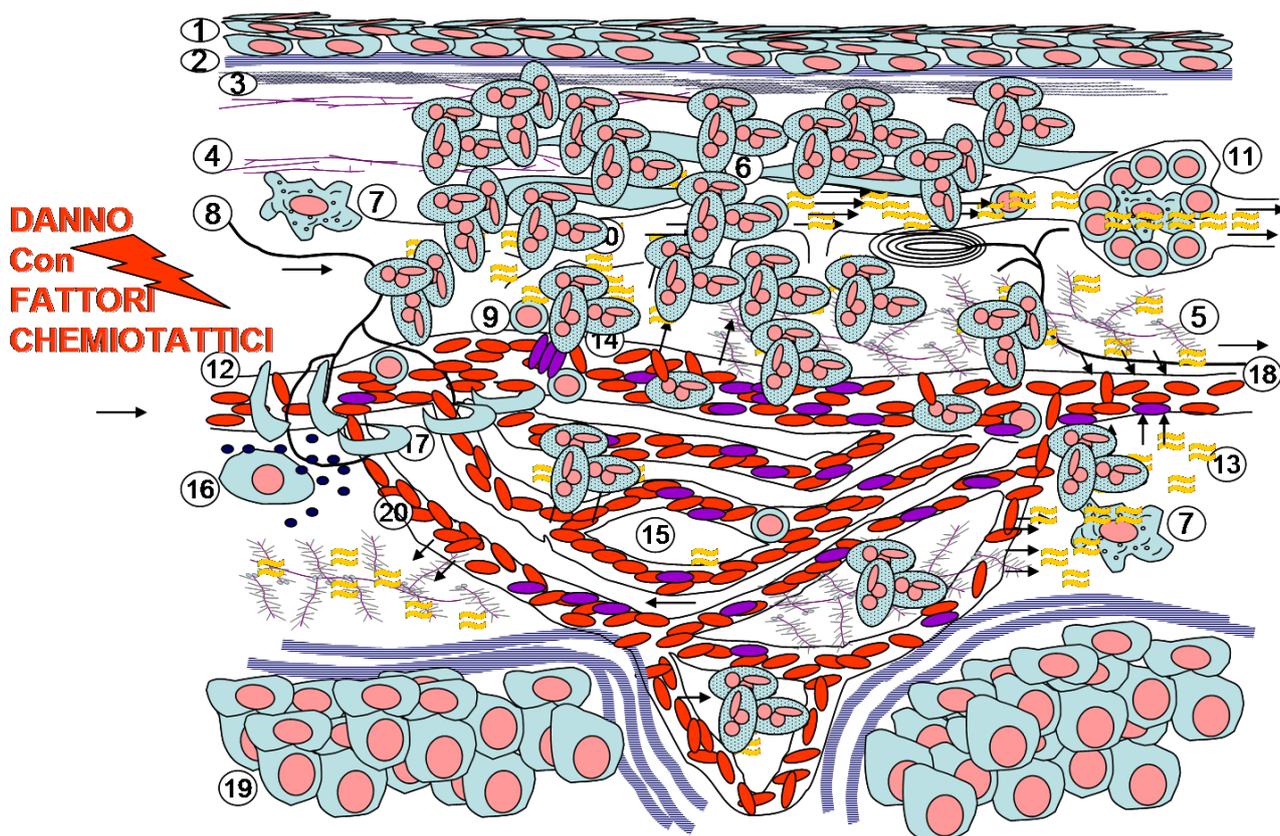
Quando in questo territorio accade un evento traumatico o l'arrivo di batteri o la presenza di tossine o sostanze chimiche irritanti, scattano vari fenomeni biologici di cui i principali sono i seguenti:

- 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*"): in termine tecnico, il fenomeno è chiamato "iperemia attiva". 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 dei successivi eventi, tra cui l'ossido nitrico e le molecole di adesione espresse sul versante ematico.
- b) Le *mastcellule* presenti nel connettivo liberano i loro granuli contenenti istamina e altre sostanze, causando di conseguenza l'apertura di spazi tra le cellule dell'endotelio capillare e venulare con fuoriuscita della parte liquida del sangue (plasma) e formazione di essudato (l'antico "*tumor*", nel senso di edema, gonfiore). L'uscita di plasma annulla il gradiente di forza osmotica tra interno ed esterno dei capillari, cosicché prevale grandemente la forza idrostatica che spinge nuovo liquido dall'interno dei vasi al tessuto circostante. In pochi minuti si può formare un abbondante essudato (figura 4.5) con vistose tumefazioni, bolle, o versamenti in cavità.
- 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. A partire dalle proteine extravasate, nell'essudato si può formare una rete di fibrina, che costituisce anche una barriera alla diffusione dei germi infettanti. Appena l'essudato si forma, esso subisce una drammatica serie di trasformazioni biochimiche con attivazione dei sistemi polimolecolari quali le chinine, la coagulazione, il complemento. Da queste trasformazioni derivano molecole biologicamente attive (mediatori) che amplificano a loro volta i fenomeni dell'infiammazione. I fattori del complemento stimolano le mastcellule a rilasciare l'istamina (anafilotossine), richiamano i leucociti e possono avere un ruolo diretto nell'uccisione dei batteri. Alcuni dei mediatori stimolano anche le terminazioni nervose sensitive, causando dolore e causando il rilascio da queste terminazioni di neuropeptidi (sostanza P), che a loro volta regolano le funzioni delle cellule infiammatorie e incrementano la risposta flogistica.



**Figura 4.5. Raffigurazione schematica dei primi eventi dell'infiammazione acuta: iperemia (aumento della circolazione capillare) ed essudazione, qui rappresentata come un flusso (frecche multiple) di plasma ( $\approx$ ) dall'interno dei vasi all'interstizio e da qui al linfatico.**

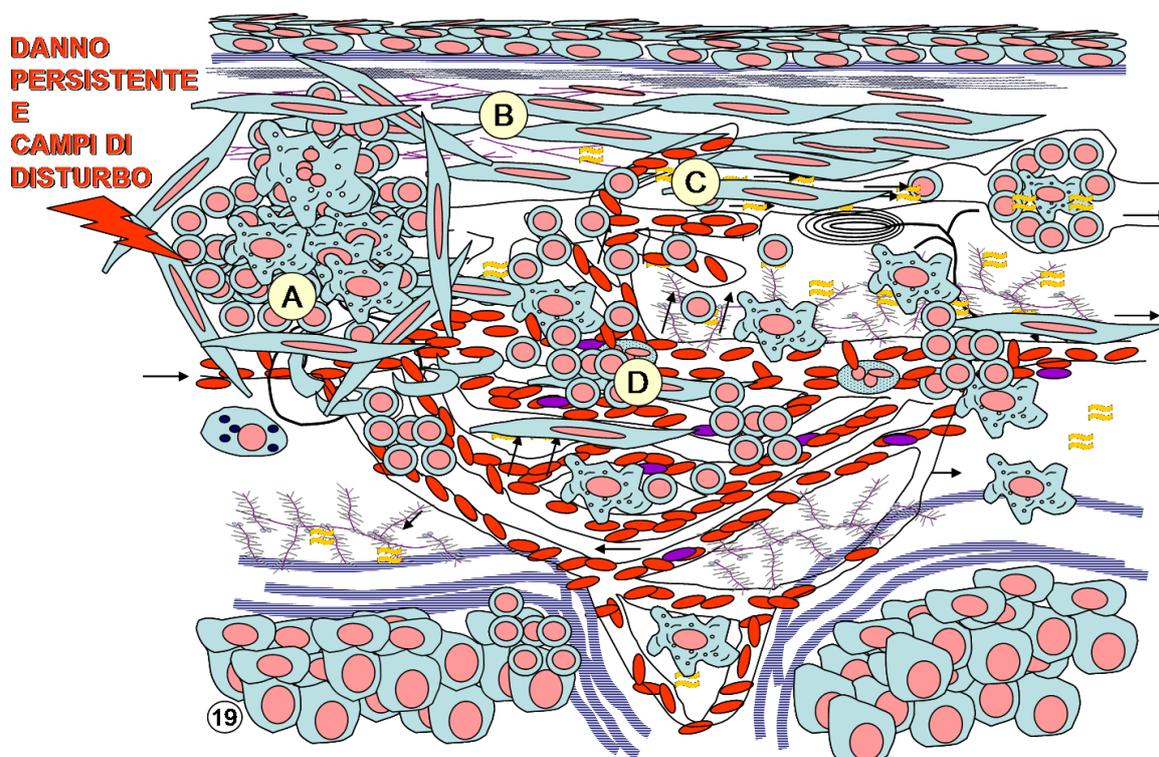
- d) Vi è poi l'intervento nel focolaio dei globuli bianchi, in primis dei granulociti che, avvertendo le modificazioni dell'endotelio e dei liquidi tissutali, escono dai vasi, richiamati da prodotti degli stessi batteri, dai detriti cellulari, dalle endotossine, da frammenti di fibrina, dal complemento attivato (figura 4.6). Ciò che si osserva in molteplici modelli sperimentali è che il passaggio non avviene alla rinfusa ma è coordinato dai mediatori dell'infiammazione e da specifiche citochine come l'interleuchina-8 e le chemochine. Ciò è funzionale alle difese anti-batteriche ma, per il rilascio di enzimi e di radicali tossici dell'ossigeno nel mezzo circostante, si può anche avere un danno tissutale. In questo momento è particolarmente evidente che l'infiammazione è un'arma a doppio taglio. Il processo, sia acuto che, come vedremo, cronico, porta a lesione funzionale dell'organo e a disturbi più o meno generalizzati dell'omeodinamica (febbre, spossatezza, inappetenza, fino alla cachessia).



**Figura 4.6. Raffigurazione schematica del fenomeno della uscita massiccia di granulociti dai vasi verso il tessuto connettivo interstiziale (essudato purulento). Quando il richiamo, dovuto ai fattori di tipo batterico, è persistente si può formare un ascesso o un flemmone.**

- e) La complessità della regolazione del sistema infiammazione si moltiplica se si prende in considerazione anche il versante immunitario in senso stretto, che entra in gioco quando l'essudato, drenato dai linfatici e condotto ai linfonodi o alle altre strutture "periferiche" del sistema immunitario, contenga sostanze antigenicamente efficaci. Gli antigeni che fanno scattare la risposta immunitaria sono presenti ovviamente nelle componenti microbiche, ma anche in alcune strutture molecolari dello stesso ospite, se modificate patologicamente o "interpretate" erroneamente per molteplici ragioni. Il processo infiammatorio ad azione difensiva ma anche potenzialmente lesiva è quindi attivato da reazioni antigene-anticorpo e dalle citochine di origine linfocitaria. Le malattie autoimmunitarie, ad esempio, hanno una patogenesi che è fatta risalire a un disordine dell'organizzazione della "rete" regolativa dell'interazione tra varie sottopopolazioni di linfociti. Nell'intricato gioco di interrelazioni attivatrici e inibitorie, l'impiego di vari messaggi molecolari costituisce anche interfacce con altri sistemi di controllo o comunque interagenti con questa rete.

- f) In presenza di difese biologiche efficienti, la causa che ha determinato il danno è eliminata e segue un processo riparatore, con eventuale eliminazione del materiale necrotico e ricostituzione del tessuto connettivo e degli epitelii. La flogosi acuta può guarire con restitutio ad integrum o con permanenza di una traccia connettivale (fibrosi, sclerosi, cicatrice).
- g) Come si è già accennato (figura 4.4), se non rapidamente risolto, il processo tende a evolvere verso forme di cronicizzazione (figura 4.7). In presenza di microrganismi o altri materiali duraturi, come micobatteri o sostanze chimiche insolubili e irritanti (es. polveri di minerali come asbesto e silicio), avvengono 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).



**Figura 4.7. Raffigurazione schematica dei cambiamenti del tessuto nel corso della flogosi cronica. A: granuloma (ammasso organizzato di macrofagi e linfociti in varie proporzioni, circondato da una capsula connettivale), B: aumento del tessuto fibroso (fibrosi, sclerosi), C: neoformazione di vasi, di particolare evidenza e importanza nei processi riparativi (“tessuto di granulazione”), D: infiltrato linfocitario diffuso.**

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 loro e con altre cellule come i linfociti e i fibroblasti. Al centro si può anche formare uno stato di necrosi e, attorno, una generazione di nuovo tessuto connettivo.

- h) Nelle infiammazioni croniche si osservano anche notevoli incrementi delle fibre connettivali, sia diffusamente che in forma di capsula, che ha lo scopo di delimitare il processo ma che può anche portare a complicazioni locali nel trofismo e nella funzionalità dei tessuti. Tra le possibili conseguenze dell'infiammazione vi è l'esito in sclerosi: basti pensare alla guarigione di ferite per seconda intenzione, ai cheloidi, alla cirrosi epatica, alla fibrosi polmonare, alla stessa aterosclerosi, di cui vari elementi patogenetici rappresentano una "risposta al danno". Infatti, lo sviluppo della placca aterosclerotica segue un danno all'endotelio (ad esempio dovuto al fumo, all'ipertensione o a disordini lipidici); le piastrine aderiscono ed anche i monociti si depositano sotto l'endotelio. I monociti inglobano sotto l'endotelio proteine e colesterolo, che vanno a formare una placca. Tale placca cronica segue dinamiche simili a quelle dell'infiammazione, tanto è vero che le malattie infiammatorie croniche (ad esempio la periodontite) peggiorano e accelerano lo sviluppo dell'aterosclerosi[2;3].

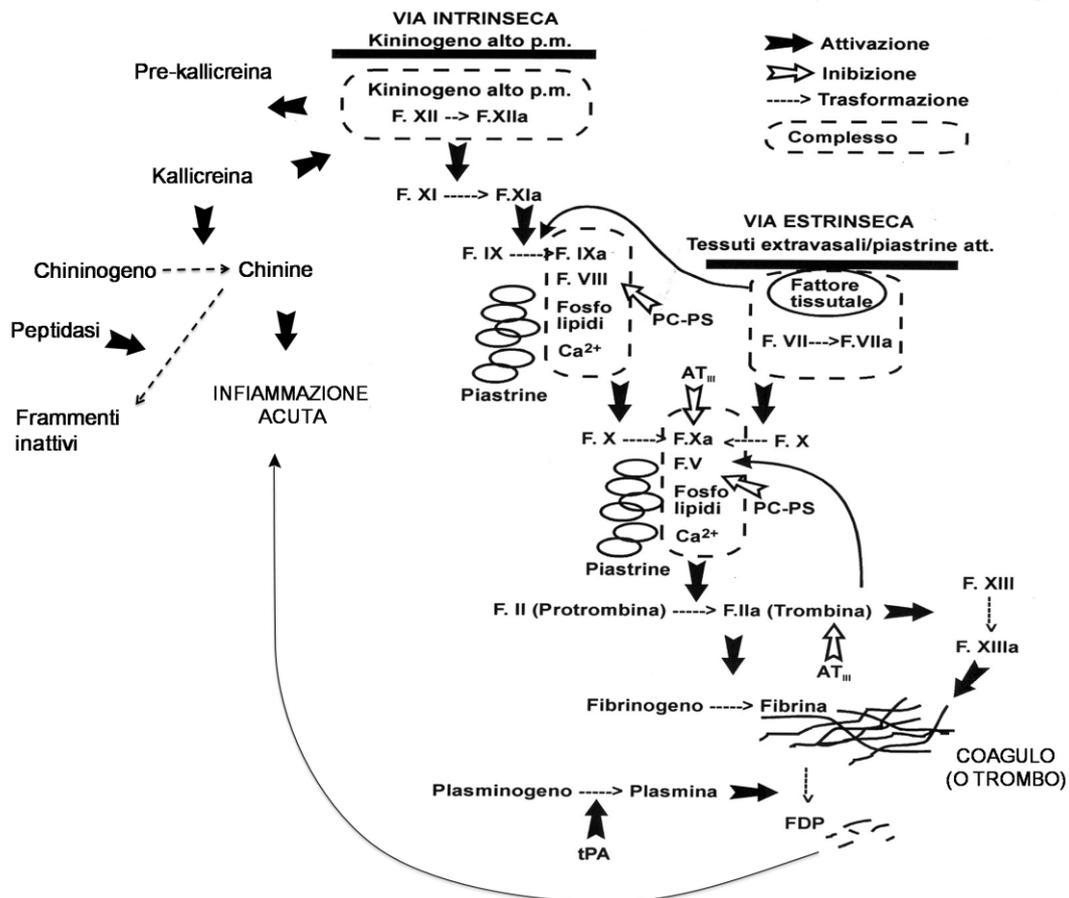
Anche in gravi malattie del sistema nervoso, come il Parkinson e l'Alzheimer, il meccanismo infiammatorio cronico gioca un ruolo patogenetico importante. Altre malattie in cui le infiammazioni croniche assumono rilevanza nella patogenesi sono ad esempio: la mucoviscidosi (fibrosi cistica), il diabete mellito (flogosi e poi distruzione delle isole pancreatiche), l'anemia perniciosa (flogosi della mucosa gastrica), le artrosi, l'amiloidosi, le silicosi, le tiroiditi, molte forme di epatite, le periodontiti, un'ampia serie di sindromi a patogenesi non chiara, come la sclerodermia, le sarcoidosi, la malattia di Crohn, la sclerosi multipla.

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

## **Rapporti tra infiammazione e coagulazione**

L'infiammazione è strettamente intrecciata con la coagulazione: i due fenomeni partono insieme e comunicano a vari livelli (figura 4.8). Si osserva che si tratta di modifiche del plasma sanguigno

(essudato) che si innescano quando esso viene a contatto con superfici estranee, diverse dal normale endotelio vasale. Un ruolo importante all'inizio è giocato dal kininogeno ad alto peso molecolare e dal fattore XII (Hagemann), i quali agiscono di concerto sia su altri fattori della coagulazione (via intrinseca), sia sulla kallikreina dando il via alla cascata delle chinine.



**Figura 4.8. Cascata della coagulazione e delle chinine. Con numeri romani sono indicati i fattori della coagulazione. PC-PS: sistema della proteina C-proteina S (anti-coagulante e anti-trombotico); AT-III: anti trombina terza; tPA: attivatore tissutale del plasminogeno; FDP: frammenti di degradazione della fibrina.**

Dal processo coagulativo si generano vari fattori i quali, a diversi livelli, potenziano l'infiammazione: particolarmente interessante è che i frammenti di degradazione della fibrina (FDP) possono avere un effetto pro-infiammatorio e chemiotattico sui granulociti, il che è chiaramente finalizzato alla rimozione del coagulo e all'innescare del processo di guarigione. Nella stessa figura si nota anche come a molteplici livelli esistano dei sistemi di attivazione e di controllo che si sono sviluppati secondo alcuni principali meccanismi:

- Formazione di “complessi”: più elementi molecolari si aggregano e, pertanto, acquistano capacità enzimatiche prima non espresse
- Parziale proteolisi: una proteina grande è tagliata enzimaticamente e acquista proprietà catalitiche, prima non possedute, o altre proprietà come quella di aggregarsi con altre proteine o persino con altre unità della stessa proteina (polimerizzazione: è il caso del fibrinogeno quando forma la fibrina)
- Partecipazione di altre cellule: le piastrine accelerano la coagulazione, mentre gli endoteli (producendo tPA) tendono a bloccarla o a reversibilizzarla.

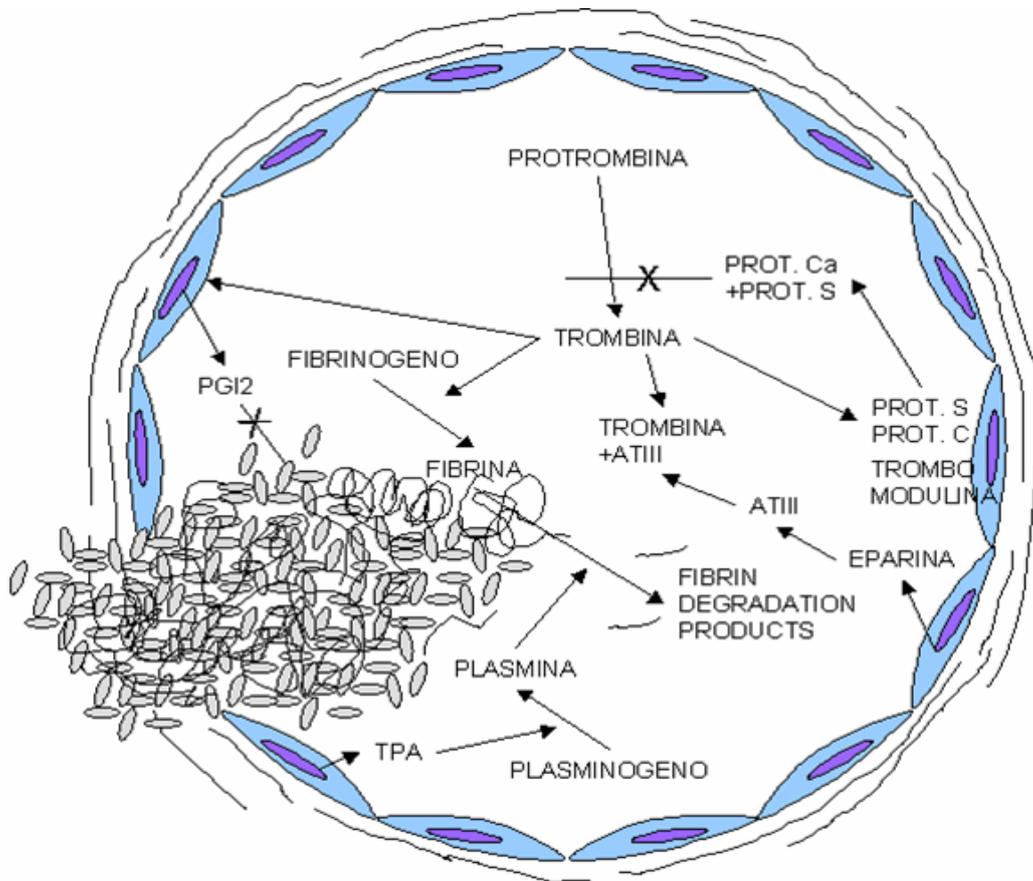
D'altra parte, è altrettanto rilevante che, sui vari passaggi di attivazione siano posti dei sistemi di controllo, basati sostanzialmente su questi principi:

- Vita breve della molecola attiva, che è di per sé chimicamente labile, oppure è attaccata da specifici enzimi
- Presenza di una sostanza che si lega alla molecola attiva inattivandola: in tal caso, la cascata prosegue o non prosegue secondo la concentrazione dell'inibitore e dei suoi rispettivi sistemi di controllo; tipico è il caso dell'anti-trombina III, la quale inattiva la trombina in presenza dell'eparina.

È interessante notare l'intelligenza del sistema reattivo che, se il trauma ha causato la fuoriuscita di sangue, avvia un processo infiammatorio in cui però, almeno nelle prime fasi, non si osserva iperemia, ma piuttosto vasocostrizione. Infatti, in tal caso vengono a giocare un ruolo-chiave le piastrine del sangue le quali, oltre a formare il “tappo emostatico” assieme ai fattori della coagulazione, rilasciano fattori potentemente vasocostrittori (che riducono il flusso ematico nella zona) e fattori stimolanti la proliferazione dei fibroblasti (che iniziano la fase della guarigione e riparazione).

L'esito del processo coagulativo ed emostatico dipende da un delicato equilibrio di fattori, da un intreccio di meccanismi a feed-back, alcuni dei quali sono mostrati in figura 4.9.

La lesione endoteliale e il contatto con le sostanze extravascolari inducono l'adesione e aggregazione piastrinica accompagnata da attivazione della cascata della coagulazione. Quattro principali meccanismi antitrombotici entrano in azione per limitare l'estensione e la durata della coagulazione e dell'aggregazione piastrinica: la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), l'antitrombina III (ATIII), la proteina C associata alla proteina S e il processo fibrinolitico innescato dall'attivatore tissutale del plasminogeno (TPA). La trombina gioca un ruolo chiave sia nella trasformazione di fibrinogeno in fibrina, sia nell'attivazione di processi retroattivi antitrombotici, ciascuno dei quali dipende anche dall'integrità dell'endotelio vascolare.

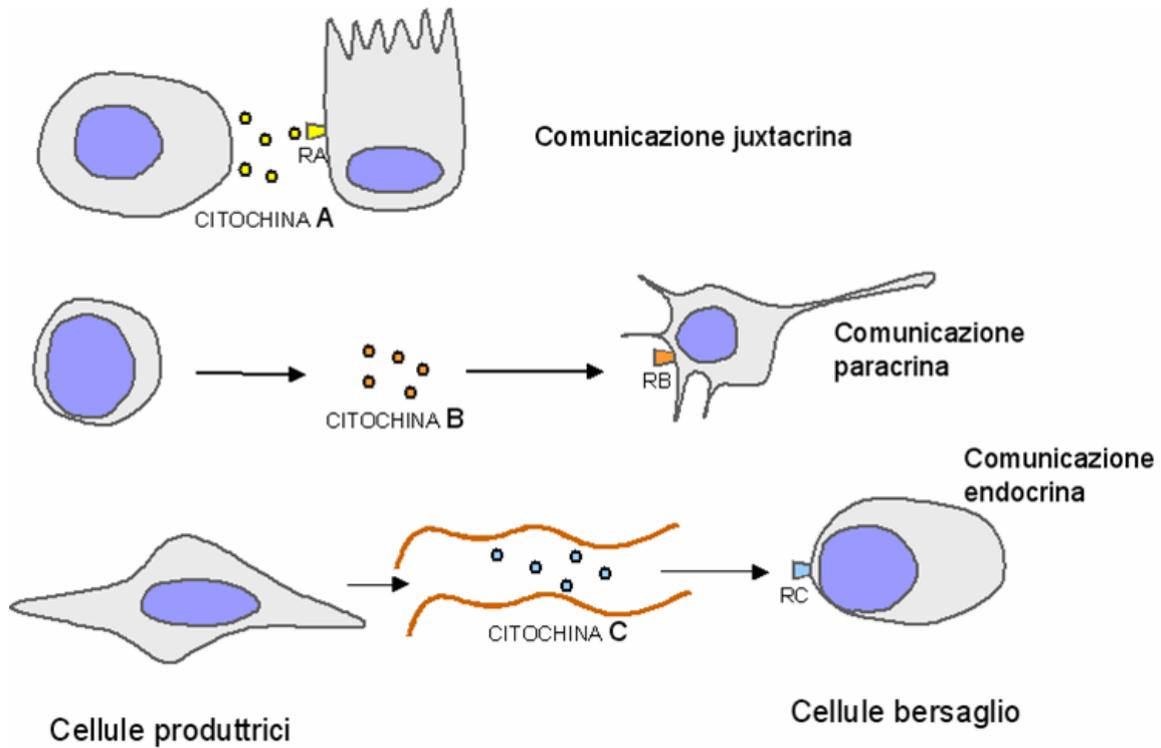


**Figura 4.9. Controllo della formazione del tappo emostatico sul luogo di una lesione vascolare.**

Su questo equilibrio intervengono ulteriormente molti altri fattori, come ad esempio gli ormoni della midollare del surrene e composti che possono essere assunti con gli alimenti (lectine, acidi grassi) che modulano le piastrine e i leucociti in vario modo.

### **Citochine: mezzi di comunicazione**

La complessità delle comunicazioni tra le cellule del tessuto connettivo e tra i tessuti connettivi e i tessuti epiteliali e nervosi è ben esemplificata anche dalle citochine, proteine ubiquitarie che hanno costituito un grosso filone di ricerca negli ultimi decenni. Le citochine, di cui si riporta una tabella molto limitata ma esemplificativa (Tabella 4.1), sono centinaia di diverse molecole con funzioni di segnali, che agiscono vicino o lontano dal luogo di produzione (figura 4.10).



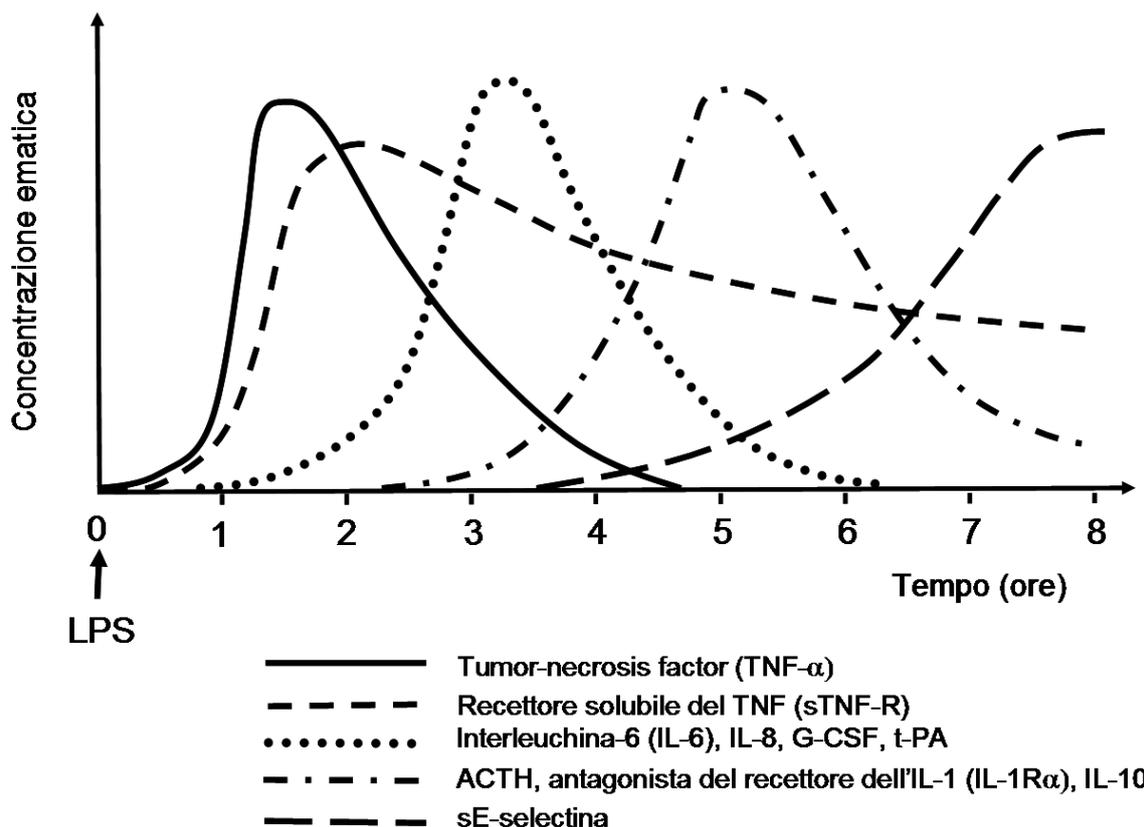
**Figura 4.10. Modi di segnalazione tra cellule tramite citochine.**

Tali sostanze sono prodotte da molte specie cellulari e liberate nell'ambiente extracellulare (connettivo), da cui raggiungono, mediante diffusione o tramite il sangue, i recettori specifici presenti su altre cellule-bersaglio, in cui inducono comportamenti diversi secondo il tipo di citochina e di cellula (replicazione, movimento, secrezione, attività microbica, riparazione, segnalazione, ecc.). Le citochine, essendo molecole potenti, hanno delle dinamiche di produzione molto controllate, spesso evidenziabili come delle "cascate" seguendo la loro concentrazione ematica, che cambia nel tempo.

<b>Tabella 4.1. Classificazione e caratteristiche di alcune importanti citochine</b>		
<b>Tipo I: Mediatori dell'immunità innata e dell'infiammazione</b>		
Citochine	Sorgenti cellulari	Bersagli ed effetti
Fattore di necrosi tumorale (TNF- $\alpha$ )	Macrofagi, linfociti T	Cellule endoteliali: attivazione; neutrofilo: attivazione; fegato: produzione di proteine della fase acuta; Muscolo, grasso: catabolismo (cachessia); vari tipi cellulari: apoptosi
Interleuchina-1, Interleuchina-6	Macrofagi, cellule endoteliali, alcune cellule epiteliali	Cellule endoteliali: attivazione; ipotalamo: febbre; fegato: proteine di fase acuta (C-reattiva, antiproteasi, fibrinogeno, complemento, amiloide, ecc.)
Chemochine, interleuchina-8	Macrofagi, cellule endoteliali, linfociti T, fibroblasti, piastrine	Leucociti: chemiotassi, attivazione
Interleuchina-10	Macrofagi, linfociti (prevalentemente T <sub>H</sub> 2)	Macrofagi: inibizione; Linfociti B: proliferazione
Interferone (IFN) di tipo I	IFN- $\alpha$ : macrofagi	Tutti i tipi cellulari: stato antivirale, aumento

(IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ )	IFN- $\beta$ : fibroblasti	espressione MHC di classe I; Cellule NK: attivazione
Interluchina-15, Interluchina-18	Macrofagi, altre cellule	Cellule NK e linfociti T: proliferazione, sintesi IFN- $\gamma$
<b>Tipo II: Mediatori dell'immunità specifica</b>		
Interluchina-2	Linfociti T	Linfociti T e B: proliferazione, sintesi di anticorpi; cellule NK: proliferazione
Interluchina-4	Linfociti T CD4 <sup>+</sup> (T <sub>H</sub> 2), Mastociti	Linfociti B: scambio isotipico verso le IgE; Linfociti T: differenziazione T <sub>H</sub> 2; Mastociti: proliferazione
Interluchina-5	Linfociti T CD4 <sup>+</sup> (T <sub>H</sub> 2)	Eosinofili: attivazione, aumento generazione dal midollo; Linfociti B: proliferazione, produzione IgA
Interferone- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )	Linfociti T (T <sub>H</sub> 1, cellule CD8 <sup>+</sup> ), cellule NK	Macrofagi: attivazione, potenziamento funzioni microbicide, processazione e presentazione antigene; Vari tipi cellulari: aumento espressione molecole MHC di classe I e II.
Fattore di crescita trasformante $\beta$ (TGF- $\beta$ )	Linfociti T, macrofagi, altri tipi cellulari	Linfociti T: inibizione proliferazione e funzioni effettrici; Linfociti B: inibizione proliferazione, produzione di IgA
<b>Tipo III: Fattori di crescita</b>		
Fattore delle cellule staminali (ligando c-kit)	Cellule stromali del midollo osseo	Cellule staminali pluripotenti: crescita, leucocitosi
Interleuchina -3	Linfociti T	Progenitori immaturi: risposte immunitarie
Fattori stimolanti le colonie (CSF) per granulociti-monociti (GM-CSF)	Linfociti T, macrofagi, cellule endoteliali, fibroblasti	Progenitori immaturi e già destinati a stipiti cellulari specifici: crescita, leucocitosi
CSF per monociti (M-CSF)	Macrofagi, cellule endoteliali, cellule midollari, fibroblasti	Progenitori già destinati a cloni cellulari specifici: crescita, proliferazione
CSF per granulociti (G-CSF)	Macrofagi, fibroblasti, cellule endoteliali	Progenitori già destinati a stipiti cellulari specifici: crescita, neutrofilia
Interleuchina -7	Fibroblasti, cellule stromali del midollo osseo	Progenitori linfoidei immaturi: crescita
Platelet-derived-growth factor	Piastrine	Fibroblasti: crescita e riparazione di ferite, fibrosi, sclerosi
Epidermal-growth factor (EGF)	Macrofagi, fibroblasti	Cheratinociti: crescita dell'epidermide, riparazione
Eritropoietina	Rene	Eritroblasti: proliferazione, eritropoiesi

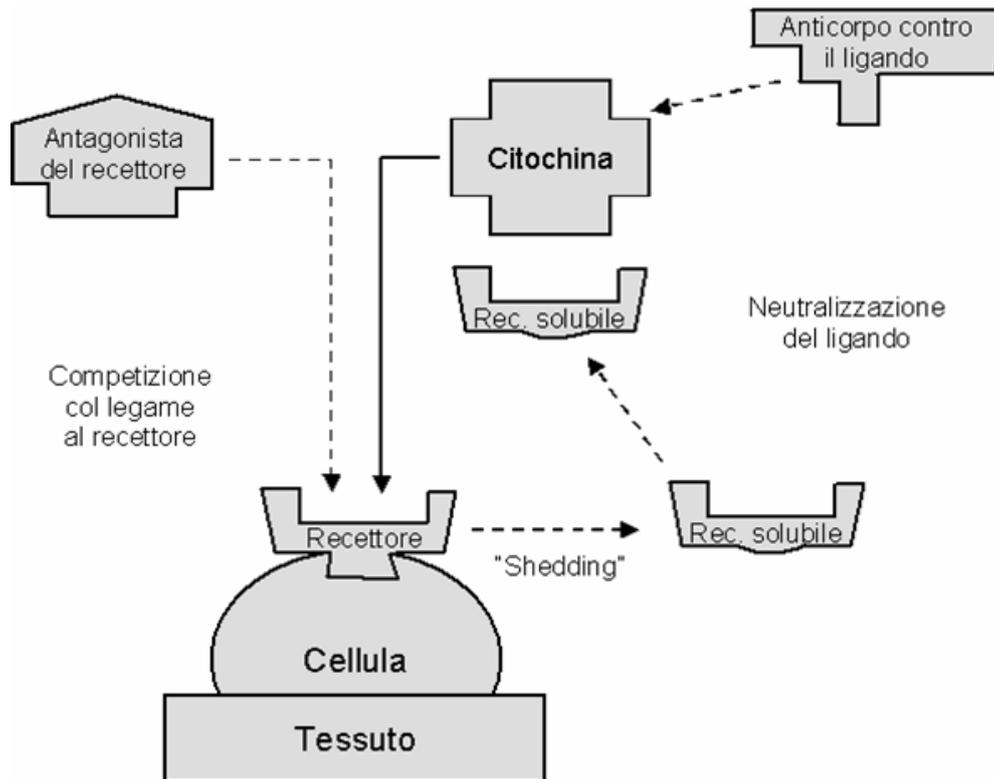
Una tipica sequenza coordinata delle citochine, che viene attivata a seguito dell'innesco della risposta infiammatoria generalizzata innescata dall'endotossina batterica (LPS), è mostrata in figura 4.11 (i dati sono riportati da studi pubblicati nel sito <http://www.leaddiscovery.co.uk/dossiers/0602/0602.htm>). Il TNF aumenta quasi immediatamente ed ha il primo picco dopo circa un'ora e mezza, poi comincia a diminuire, probabilmente perché si staccano i suoi recettori che fungono da antagonisti (vedi figura 4.12).



**Figura 4.11. Andamento delle varie citochine e del recettore solubile del TNF in un volontario in cui è stato iniettato lipopolisaccaride batterico (endotossina).**

Attorno alla terza ora inizia una seconda ondata di citochine, che sono quelle in grado di innescare la risposta di fase acuta del fegato, la reazione di risposta allo stress livello ipotalamo-pituitario, la chemiotassi dei neutrofili, l'attivazione di fattori fibrinolitici. L'IL-10 è ritenuta una citochina che contrasta l'eccessiva risposta infiammatoria, attività di contrasto attribuibile anche all'ACTH, che promuove il rilascio di glucocorticoidi. Una diffusa e perdurante attivazione degli endoteli è dimostrata dall'aumento del rilascio di sE-selectina.

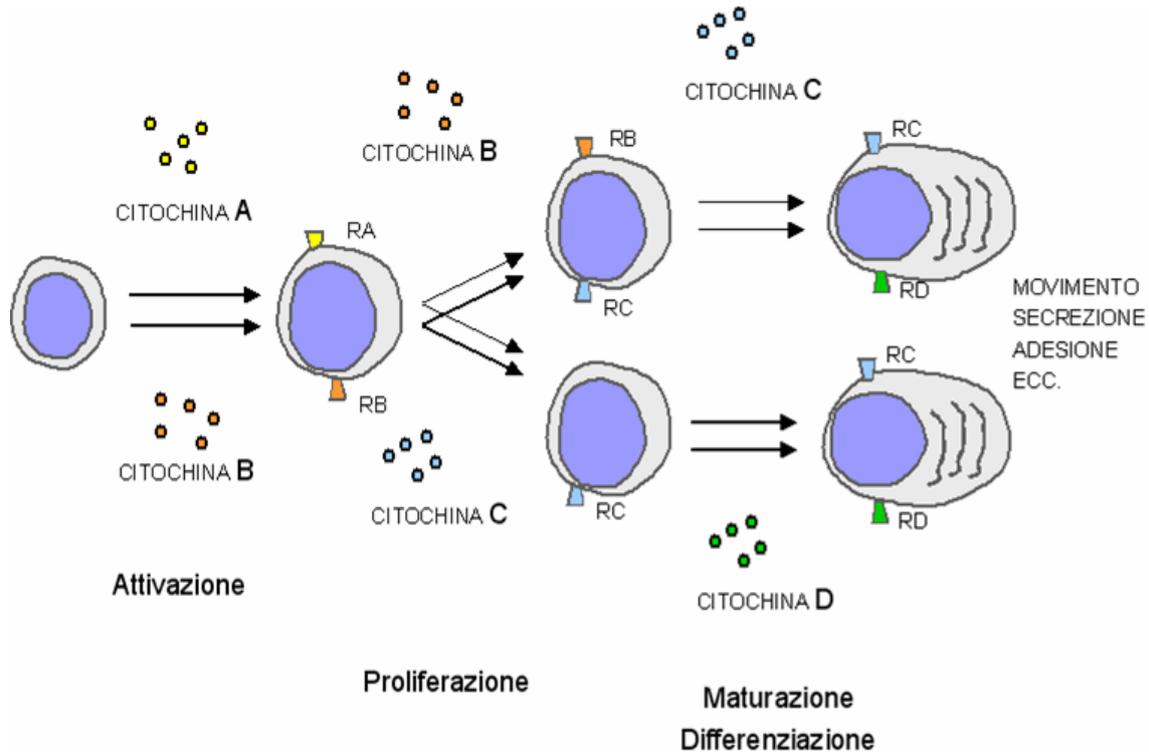
Tutto ciò fa supporre l'esistenza di molteplici sistemi di controllo omeodinamico e reciproco tra le diverse molecole e le cellule produttrici (figura 4.12): la citochina ha potenti effetti a livello cellulare, che sono controllati da meccanismi di contro-regolazione consistenti sia nella competizione col recettore da parte di antagonisti specifici prodotti da altre cellule, sia nel distacco dei recettori, sia nella neutralizzazione del ligando stesso. Per vari mediatori, non solo di tipo citochinico ma anche ormonale (es. tiroide, sistema renina-angiotensina), il sistema immunitario può giocare un ruolo regolatore, neutralizzando le sostanze attive con la produzione di specifici anticorpi.



**Figura 4.12. Omeodinamica delle citochine e dei loro recettori.**

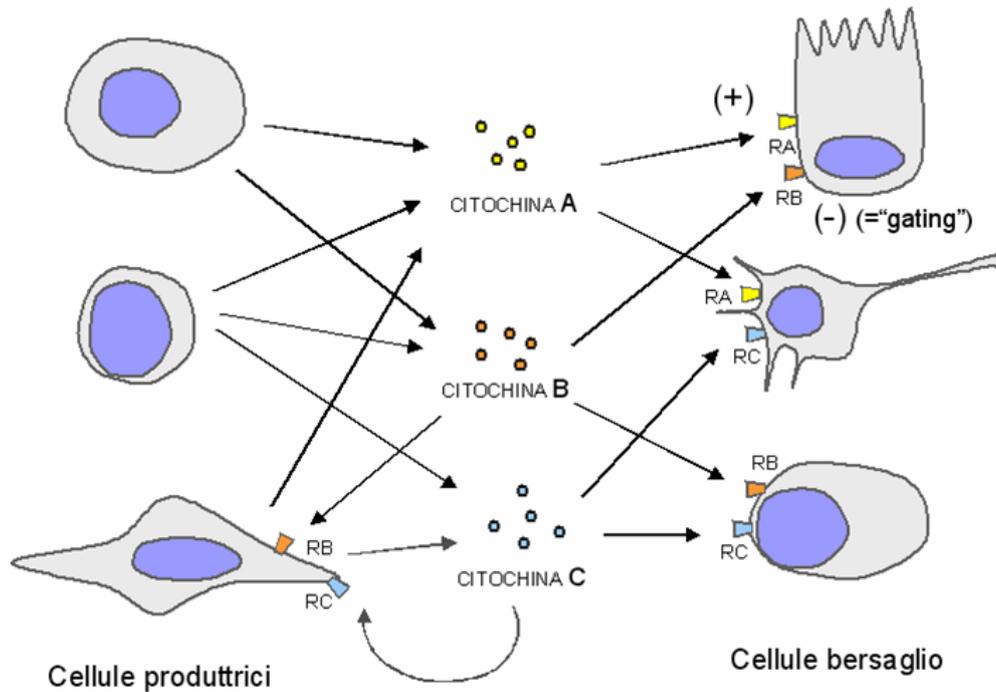
La regolazione delle reazioni infiammatorie e delle crescite cellulari da parte delle citochine si sta dimostrando più complessa di quanto previsto all'inizio, non solo perché ne sono scoperte sempre di nuove, ma anche perché spesso la loro azione sul bersaglio non è così precisa e così specifica da distinguerla da tutte le altre. Infatti, la specificità d'azione non è assoluta, rivelandosi una notevole *ridondanza* dell'informazione mediata da tali sostanze endogene (figura 4.13).

La stessa cellula produce diversi segnali e riceve altri segnali, i cui effetti in parte si sovrappongono. Non esiste, in altre parole una molecola che abbia un singolo effetto (e che per questo sarebbe ben facilmente utilizzabile farmacologicamente).



**Figura 4.13. Ridondanza dell'informazione trasmessa dalle citochine: la stessa molecola ha più effetti biologici e diverse molecole hanno lo stesso effetto.**

Si è anche constatato che lo stesso segnale diffondendosi nell'organismo produce vari effetti su diversi sistemi (*"pleiotropismo"*), che in parte possono anche contrastarsi con un effetto di retroazione (*"gating"*) (figura 4.14). Un esempio evidente di pleiotropismo può essere fatto a riguardo degli effetti dell'IL-1 e IL-6, citochine prodotte durante la reazione infiammatoria e che, raggiungendo vari distretti del corpo (incluso il sistema nervoso), mediano un ampio ventaglio di risposte fisiopatologiche. Per questo tali molecole sono anche dette "citochine multifunzionali". In particolari circostanze, la stessa citochina può stimolare la cellula che la produce, con meccanismo di auto-amplificazione (crescita tumultuosa del clone cellulare).



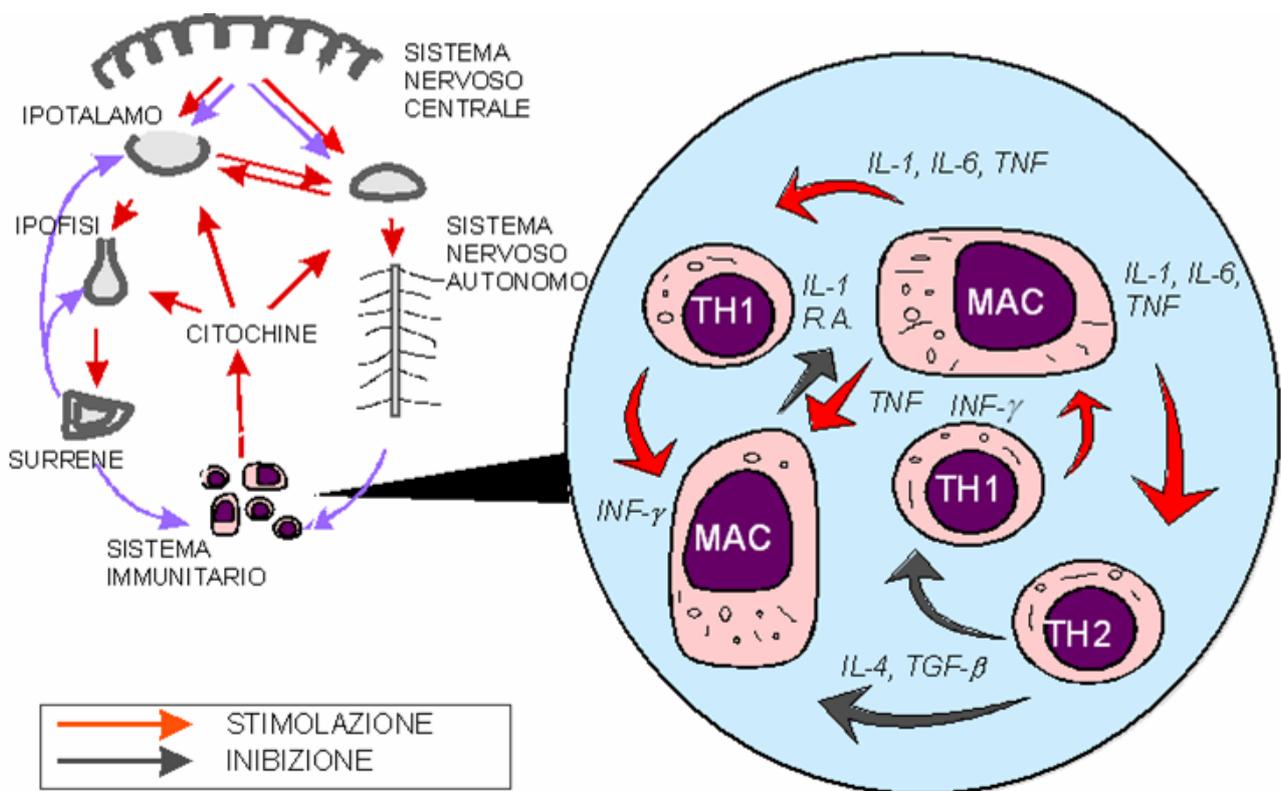
**Figura 4.14. Pleiotropismo delle citochine (la stessa molecola agisce su più bersagli) e effetti di “gating” (molecola B inibisce effetto di molecola A).**

Mentre nella visione classica a una certa sostanza (ormone, neurotrasmettitore) si assegnava un certo effetto, oggi si è visto che non è affatto così. L'organismo usa gli stessi segnali in diverse situazioni con diversi significati e variabili risultati. Un segnale non ha “in sé” il proprio significato ed effetto, ma ciò dipende anche dal tipo di sistema ricevente che viene raggiunto, e soprattutto dalla rete o “costellazione” di molteplici controlli che si viene a stabilire in ogni circostanza. Il “senso” dell'informazione viene attribuito dal contesto. Ciò avviene anche nel sistema nervoso, che con un numero piuttosto limitato di trasmettitori ottiene risultati molto diversi che vanno dal movimento di un muscolo a un calcolo matematico.

Grazie alle citochine, agli ormoni e alle fibre nervose si stabiliscono molte comunicazioni tra periferia e sistema nervoso centrale. Tali comunicazioni assumono la forma di reti di autoregolazione (figura 4.15). Il sistema nervoso modula la funzione immunitaria e l'infiammazione per mezzo di ormoni ipofisari e surrenalici, mediante diretta innervazione di organi linfoidi tramite le fibre del simpatico e mediante il rilascio di neuropeptidi (sostanza P, somatostatina, peptide intestinale vasoattivo, endorfine). La presenza di recettori per i neuropeptidi sulle cellule immunitarie evidenzia come essi possano essere considerati quali mezzi di controllo del sistema nervoso su quello immunitario. D'altra parte, le citochine come interleuchina-1, interleuchina-6 e TNF, ma anche veri e propri ormoni come l'ACTH (prodotto anche dai linfociti) agiscono a livello

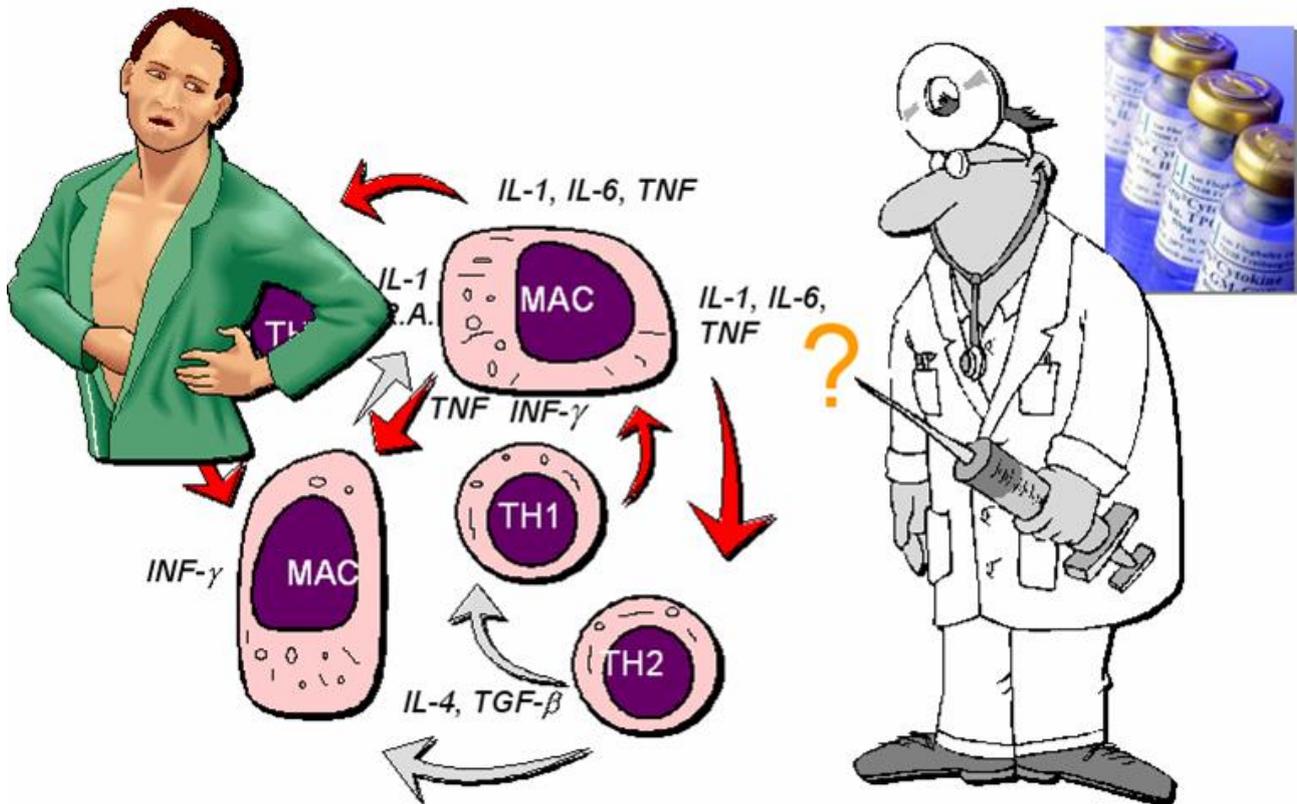
centrale, soprattutto sull'ipotalamo, l'ipofisi e il locus coeruleus, attivando le risposte adattative che vanno sotto la dizione di risposta adattativa allo stress. Su questo argomento si tornerà nel capitolo 7, dedicato alla patologia.

In figura 4.15 è riportato anche uno "zoom" sulle interrelazioni tra le cellule del sistema immunitarie e i macrofagi, con gli effetti di alcune citochine (molto semplificati). Senza scendere nei dettagli, si può chiaramente vedere come tali "messaggeri molecolari" costruiscano una rete di autoregolazione costituita da stimoli e inibizioni, diretti e indiretti, nelle varie direzioni.



**Figura 4.15. Reti di regolazione del sistema neuroimmunoendocrino mediate da ormoni surrenalici, da fibre del simpatico, da citochine come INF- $\gamma$ , IL-1, IL-4, IL-6, TNF $\alpha$  e IL-1-RA (antagonista del recettore dell'interleuchina-1). All'interno di una rete si possono definire, ingrandendo e dettagliando lo schema, molte piccole reti.**

Vale la pena ripetere che la scoperta della ridondanza e pleiotropismo delle citochine, mentre da un lato mostra la straordinaria complessità auto-organizzativa dei controlli biologici dei fenomeni reattivi e immunitari, dall'altra ha "raffreddato" gli entusiasmi iniziali sul possibile uso terapeutico di tali potenti molecole biologiche (figura 4.16).



**Figura 4.16. L'auto-organizzazione delle reti dinamiche costituisce un limite alla pretesa di regolazione farmacologica.**

Nonostante che oggi si possa disporre in pratica di ogni tipo di molecola grazie alle tecniche di ingegneria genetica, salvo qualche limitato impiego (interferoni, eritropoietina, fattori di crescita), finora le citochine non sono state utilizzate su larga scala nella cura delle principali malattie umane. Va anche rilevato che la disponibilità di molecole biologiche molto attive ne ha promosso purtroppo l'abuso come nel ben noto caso del doping sportivo (eritropoietina e suo fattore di rilascio) e in altri settori in cui la farmacologia non è usata per curare i malati ma per soddisfare esigenze o presunte tali dei sani. Ma questo discorso, pur importante, ci porterebbe troppo lontano dall'obiettivo di questa trattazione.

## Sintesi

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 si sia evoluto come un fondamentale meccanismo di protezione dell'integrità dell'organismo. Se la funzione difensiva dell'infiammazione così come è andata perfezionandosi

nella evoluzione è fuori di dubbio, sempre più si presta oggi attenzione alle malattie da eccessiva attivazione di tale meccanismo fisiopatologico ed ai danni secondari che esso provoca. Poiché gli stessi meccanismi possono agire in funzione difensiva od offensiva, l'“interpretazione” del linguaggio della infiammazione (cioè dei vari messaggi che si scambiano i sistemi in essa coinvolti) è di fondamentale importanza per il suo possibile controllo e modulazione. Il “linguaggio” che parlano i sistemi della infiammazione tende oggi a divenire coerente con un modello cibernetico e contiene parole quali “segnali”, “mediatori”, “target”, “attivazione”, “regolazione”, “messaggio” (inter ed intra cellulare), “priming”, “de sensibilizzazione”, “memoria”, ecc.

Poiché gli organismi viventi si trovano perennemente sottoposti a stress 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 della 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, esantemi). D'altra parte, vi sono fenomeni infiammatori francamente ingiustificati e, quindi, prevalentemente dannosi all'organismo, e questi sono, ad esempio, quelli legati all'autoimmunità, alle suppurazioni, o a quei difetti dei sistemi inibitori dell'infiammazione (es. angioedema ereditario), o al rigetto dei trapianti. In mezzo, fra questi due estremi, si trova un'ampia serie di situazioni fisiopatologiche 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 e 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.

Il problema fondamentale quindi è capire quando e come il processo infiammatorio sconfini verso la patologia, sia nella flogosi acuta che in quella cronica. Ovviamente, questo è un grosso problema dal punto di vista concettuale e, di conseguenza, dal punto di vista clinico e terapeutico. La comprensione delle dinamiche dei processi infiammatori, dei meccanismi biochimici in essi implicati, delle funzioni delle varie cellule coinvolte, dei centri regolatori responsabili dei controlli centralizzati, costituiscono una delle più grandi sfide della medicina e la premessa per una terapia efficace. Ovviamente non è possibile in questa sede trattare in dettaglio le varie patologie, ma riteniamo che sia di grande significato e stimolo l'affronto delle regole del “gioco”, ai confini tra ordine e disordine, come si evidenziano in tutti i sistemi complessi.

# Capitolo 5

## Sistemi dinamici, caos e frattali

Gli scambi di informazioni controllano funzioni e persino struttura (memoria, plasticità) nei sistemi biologici secondo alcune regole, che sono quelle dei sistemi dinamici. Dopo aver trattato ed esemplificato alcuni campi dell'omeodinamica quantitativa e qualitativa, in questo capitolo si torna ad aspetti più teorici e generali. Si tratta, in altre parole, di scoprire e descrivere, per quanto possibile, le “regole fondamentali” dei sistemi a retroazione, servendosi di qualche modello concettuale “semplice”, universale, che renda conto delle funzioni omeodinamiche fondamentali.

Omeodinamica e caos sono due termini in apparente contraddizione tra loro: l'omeodinamica può venire associata a una funzione positiva e utile (mantenimento dello steady-state), mentre il caos può divenire sinonimo di patologia (disordine incontrollabile). Inoltre, il concetto di omeostasi è più familiare perché introdotto nella scienza medica da molto più tempo rispetto a quello di caos. Tale contraddizione è solo apparente perché, come si illustrerà in questo capitolo, l'omeostasi-omeodinamica ha molti aspetti caotici, mentre il caos segue delle sue leggi peculiari (caos deterministico) e nasconde delle regolarità, le quali cominciano a essere comprese nel dominio teorico e sperimentale della scienza moderna.

### Il sistema dinamico

Innanzitutto una definizione: un qualsiasi sistema (insieme di più elementi correlati) è detto *dinamico* quando il suo “stato” (o, più precisamente, la sua posizione nello spazio delle fasi o dell'energia) cambia continuamente nel tempo.

Un sistema dinamico-tipo è composto di:

- Una *struttura* fatta di parti che lo compongono (dette variabili dinamiche); le parti sono sempre quelle (ad esempio i cilindri di un motore, i ventricoli del cuore) ma mutano continuamente la loro posizione, sono in movimento
- Le *comunicazioni* o interazioni tra le parti (segnali, fili elettrici, canali di conduzione, ecc.)
- Dei *parametri* fissi che assumono determinati valori prefissati, che non possono cambiare nel tempo o a seguito delle iterazioni; es.: numero di cilindri del motore, numero di fibrocellule muscolari nel cuore, ecc.
- Uno *stato*, o posizione nello spazio delle fasi (v. sotto), che pure può cambiare nel tempo, disegnando una “traiettoria”;
- Una sua *legge di evoluzione*, vale a dire le regole che determinano lo stato al tempo  $t > 0$  una volta dato lo stato al tempo  $t = 0$ .

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.

Un esempio si può vedere negli studi di modelli che simulano le dinamiche delle popolazioni in sistemi ecologici.

### **Modello di Volterra-Lotka e sua applicazione in immunologia**

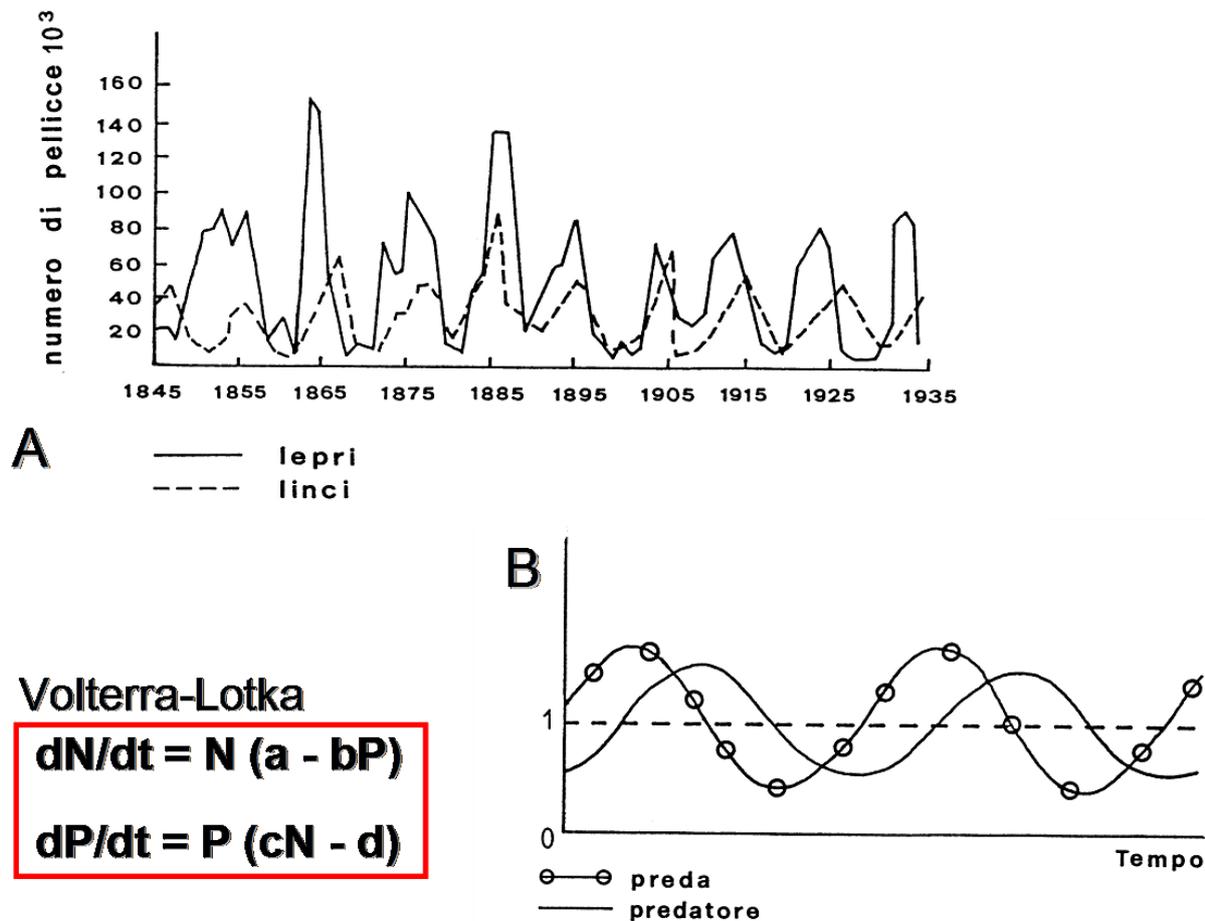
La figura 5.1 (A) mostra l'andamento nel tempo della popolazione delle lepri e delle linci nella baia di Hudson tra il 1845 e il 1935. Si vede che l'andamento è irregolare (i picchi sono diversi come altezza e come forma, ma periodico (entrambe le popolazioni oscillano con andamento ciclico ogni 9-10 anni). Tale andamento si spiega col fatto che quando calano i predatori aumentano le prede, quando aumentano le prede aumenta la riproduzione dei predatori che hanno più cibo, ma ciò causa presto diminuzione delle prede e quindi dei predatori e così via. Sulle oscillazioni periodiche si inseriscono poi altri fattori di variabilità come quelli climatici e la stessa caccia da parte dell'uomo, che non influisce in modo costante sull'andamento delle varie popolazioni.

La figura 5.1. (B) rappresenta schematicamente le soluzioni periodiche per la preda e il predatore per un sistema del tipo Volterra-Lotka. Volterra nel 1926 propose un semplice modello di tipo prede-predatore per cercare di spiegare i fenomeni oscillanti prede/predatori, in quel caso per spiegare le notevoli variazioni nella 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

$$\mathbf{dN/dt = N (a - bP)}$$

$$\mathbf{dP/dt = P (cN - d)}$$

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).



**Figura 5.1. Dinamiche di popolazioni. A: Fluttuazioni nel numero di pellicce vendute dalla Compagnia della Baia di Hudson tra il 1845 e il 1935. B: Andamento teorico della popolazione di predatori e di prede secondo il modello di Lotka-Volterra.**

Questi modelli hanno avuto applicazioni anche in immunologia [6;146]. L'immunologia è un campo in cui i comportamenti omeodinamici sono studiati con particolare interesse, poiché 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 e oscillazione (la comparsa di sempre nuove sensibilità recettoriali, i complessi controlli incrociati delle varie cellule implicate nel network idiotipo-anti idiotipo e nel network delle citochine).

Un esempio di oscillazione in immunologia si ha nella figura 5.2: il comportamento della risposta anticorpale a un antigene quando essa sia valutata nel tempo con un sistema che evidenzia le variazioni di cellule B antigene-specifiche. Tale andamento è così apparentemente irregolare 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-Lotka.

La produzione anticorpale specifica come risposta a 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 immunoglobulinico. È accertato che il network formato dall'interazione idiotipo-antiidiotipo 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 Tsuppressor (Ts), che sono in grado di regolare negativamente le cellule Thelper (Th), in grado, a loro volta, di amplificare la risposta immune.

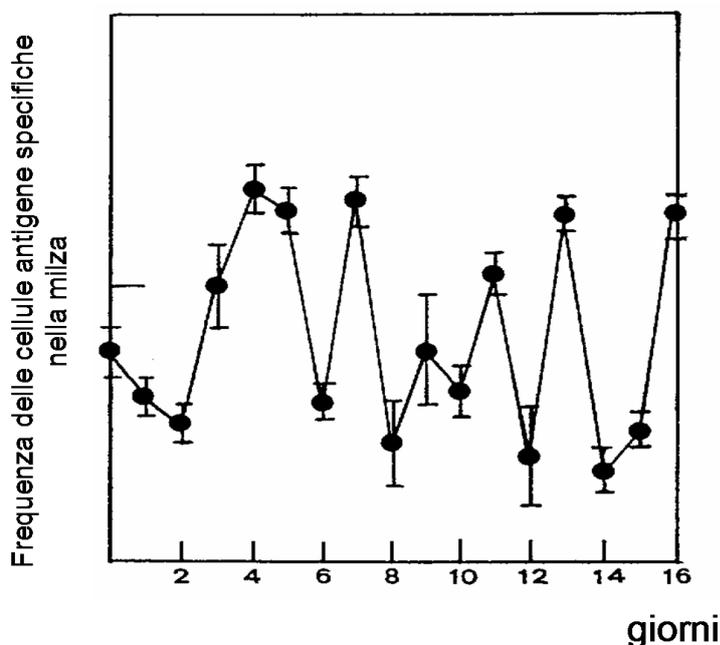


Figura 5.2. Oscillazioni nel tempo dei linfociti antigene-specifici ([6] dati di G. Andrichetto).

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. È interessante il fatto che simili oscillazioni sono alquanto irregolari.

In conformità a queste considerazioni biologiche, è stato illustrato un modello di regolazione della risposta immune basato sull'interazione di due insiemi di cellule B, Th, Ts e B1, Th1, Ts1, aventi la proprietà di riconoscersi mutuamente (ovvero gli idiotipi espressi dal primo insieme sono riconosciuti da siti combinatori del secondo e viceversa). Per valutare la dinamica nel tempo delle singole popolazioni si è scritto un sistema di equazioni differenziali non lineari che sono state risolte con un P.C. usando il programma *Mathematica*. Si è visto che le sei popolazioni cellulari si influenzano reciprocamente e generano



Cercando di ridurre all'essenziale lo schema di questo sistema omeodinamico-modello, esso può essere descritto come un feed-back: esiste la variabile considerata (in questo caso si considera la variabile "A") il cui valore in ogni momento del tempo "n" può modificarsi in modo dinamico e reversibile, grazie all'esistenza di meccanismi che spingono la reazione o la trasformazione.

Nel caso considerato, si verifica una possibile variazione dei valori di A:  $A_n \rightarrow A_{n+1}$ ,  $A_{n+1} \rightarrow A_{n+2}$  dove il nuovo valore di  $A_n$  nella simulazione matematica sarà considerato come  $A_{n+2}$ , il successivo  $A_{n+3}$  e così via; poiché il valore di A può salire o scendere,  $A_{n+1}$  potrà essere maggiore o minore di  $A_n$ ,  $A_{n+2}$  potrà essere maggiore o minore di  $A_{n+1}$  e così via.

Il valore, lo stato, la concentrazione, l'attività o il numero (secondo il significato che si assegna alla variabile considerata) di A e le sue modificazioni nel tempo dipendono dal relativo "disequilibrio" dell'attività di due reazioni opposte, qui rappresentate come  $A_n \rightarrow A_{n+1}$  e  $A_n \leftarrow A_{n+1}$ . Nello schema, vi è poi un *parametro di controllo* (k) che designa la "velocità" con cui avviene il cambiamento (per semplicità, si è considerato un solo parametro k per le due reazioni).

La parte superiore della figura 5.3 descrive un circuito di retroazione, in cui l'attività di A è stimolata da un segnale ( $r'$ ), prodotto da un'altra variabile (R), detta appunto "sistema regolatore", che promuove la reazione  $A_n \rightarrow A_{n+1}$  nel senso che causa un aumento del valore di A. L'attività della variabile di regolazione R (quindi il valore del segnale  $r'$ ), a sua volta, è controllata da un fattore dipendente dal livello in cui si trova la variabile "A" a un certo tempo. Per questo, il sistema regolatore dipende dallo stato di A al tempo  $n+1$ ,  $n+2$ ,  $n+3$  ecc., ricevendo da A una segnalazione proporzionale all'attività in ciascun momento o passaggio (segnale  $a'$  nella figura 5.3). Il circuito si chiude quando il sistema regolatore R produce un segnale di ritorno (appunto  $r'$ ) che è recepito in senso stimolatorio o inibitorio (secondo i casi) dal sistema effetto A. Nella figura, il segnale regolatore ( $r'$ ) è posto come quel segnale che quando è positivo (valore  $>0$ ) spinge il disequilibrio in favore di  $A_{n+1}$ , cioè aumenta il valore di A. Se invece " $r'$ " è negativo ( $<0$ ), il valore di  $A_{n+1}$  sarà inferiore a quello di  $A_n$ .

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

Va precisato che un sistema omeodinamico non è mai chiuso in se stesso, ma subisce l'influenza di altri sistemi, per cui il modello potrebbe essere complicato all'infinito aggiungendo varie regolazioni (a loro volta aperte ad altre regolazioni esterne). Tuttavia, tale complicazione è qui trascurata perché non è essenziale per

la comprensione della retroazione. In seguito, si affronterà il tema della formazione delle reti di segnalazione e di controllo.

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

Per fare un altro esempio di un sistema omeodinamico su scala cellulare, si può riferirsi al controllo della concentrazione di calcio intracellulare. In questo caso, i sistemi effettori potrebbero essere considerati - semplificando al massimo - da una parte (aumento di calcio) l'apertura dei canali di membrana per questo ione, dall'altra (diminuzione di calcio) la pompa ATP-dipendente che espelle lo ione nell'ambiente extracellulare o lo confina in organelli (calciosomi). Il sistema regolatore in questo caso è rappresentato non da un organo o un comparto cellulare, ma da vari meccanismi collegati con i sistemi effettori stessi, come ad esempio il potenziale elettrico di membrana (che modifica l'apertura o chiusura dei canali), la calmodulina (proteina allosterica legante il calcio ed attivatrice di vari enzimi), la stessa costante di affinità della pompa Calcio-ATPasi per il calcio. Quando aumenta il calcio, la pompa aumenta la sua attività, quando lo ione libero cala, diminuisce la attività delle pompe e degli enzimi da esso modulati. Naturalmente, sulle omeodinamiche "intrinseche" al sistema (ormonale o cellulare nei due esempi fatti), si applicano stimoli o controlli esterni che agiscono come modulatori dei vari sistemi effettori, o del sistema regolatore stesso, o della trasmissione del segnale.

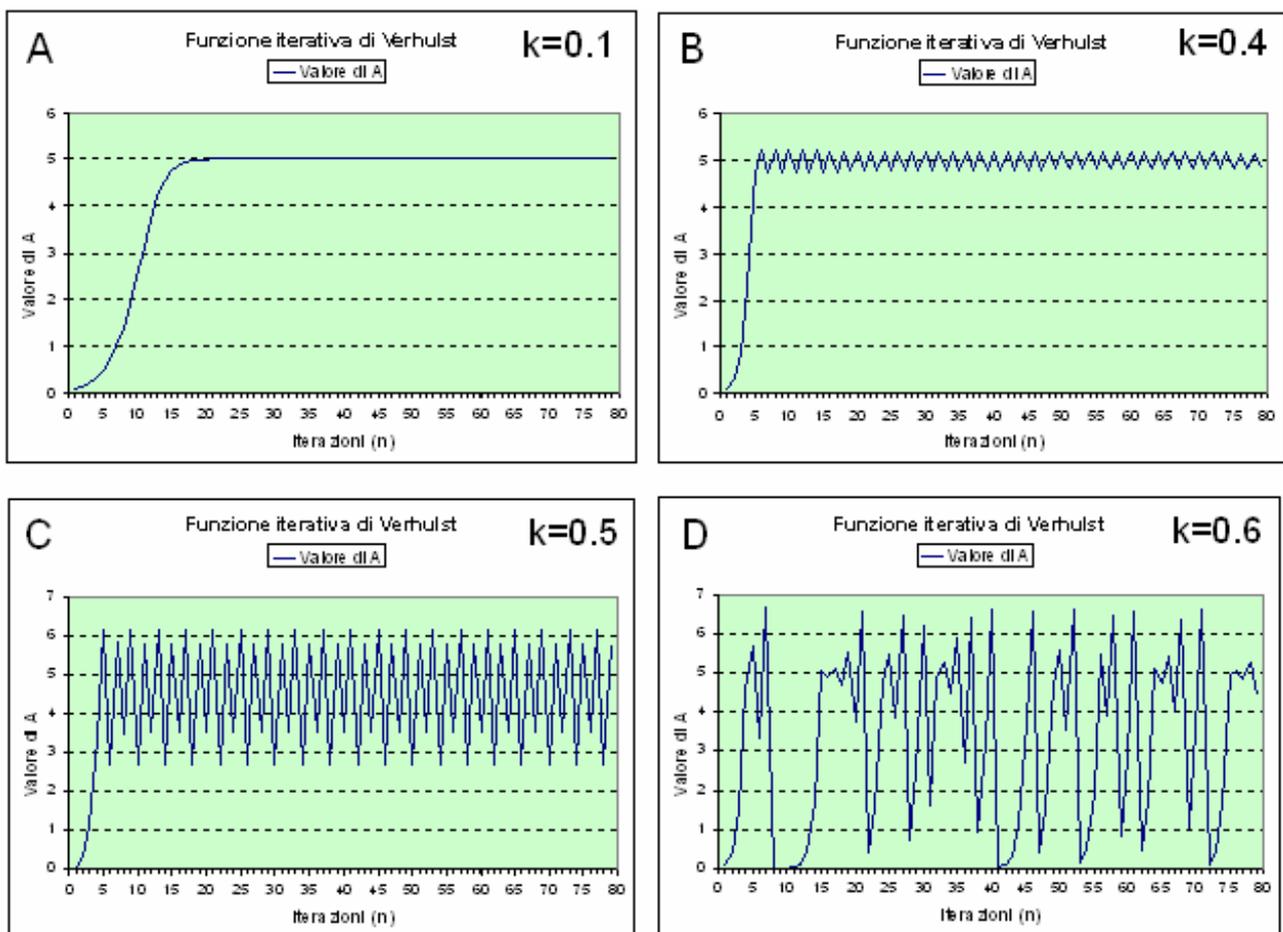
Qui di seguito, utilizziamo il modello matematico per descrivere l'evoluzione nel tempo del valore di "A", che potrebbe essere una qualsiasi variabile fisiologica reale o immaginaria sottoposta a una regolazione omeodinamica. Ciò che conta, in questa sede, non è assegnare un preciso significato biologico o fisiologico ad "A", ma vedere come possono essere calcolate le sue variazioni in successivi cicli iterativi, fissando arbitrariamente i valori delle costanti e delle velocità iniziali. Si tratta di rendere evidente un principio generale di regolazione. A tale scopo, si eseguirà una dettagliata serie di simulazioni al calcolatore, posti diversi valori di  $A_n$  (iniziale) e di  $k$ . Si può anche variare  $R$  ma per semplicità questa prova è omessa. Il valore di  $R$  è stato posto arbitrariamente al valore di 5.

Anche se apparentemente arida perché necessariamente descritta con linguaggio matematico, l'analisi del comportamento di questa funzione si dimostra utile per capire il meccanismo basilare dei sistemi omeodinamici biologici e alcune peculiarità di tale tipo di regolazione, inclusa la possibilità del caos.

Nella serie di esempi che seguono (figura 5.4), si colgono 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 nei quattro riquadri. Le simulazioni sono state eseguite impostando la suddetta funzione nell'ambito del software Excel: inserendo in casella A1 il valore iniziale, in casella B1 il valore di  $k$  e in casella C1 il valore di  $R$ , il risultato della prima iterazione si

ha in casella A2 impostando per tale casella la funzione  $=A1+A1*B1*(C1-A1)$ , il risultato della seconda iterazione si ha in casella A3 impostando per tale casella la funzione  $=A2+A2*B1*(C1-A2)$  e così via per tutte le iterazioni desiderate. Modificando a piacere i valori di A1, B1 o C1 si vede cambiare la sequenza dei risultati della funzione.

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



**Figura 5.4. Iterazioni della funzione  $A_{n+1}=A_n+A_n*k*(R-A_n)$  eseguite con parametro k di valore crescente (indicato nei vari tracciati).  $A_{iniziale}=0.1$ ;  $R=5.0$ .**

Ponendo il valore di  $A_{iniziale} = 0.1$  e quello del parametro k a valori abbastanza bassi relativamente all'attività di R (ad esempio 0.1), e sviluppando i calcoli iterativi, si ha una curva di crescita mostrata in figura 5.4-A: all'inizio, finché  $A_n$  è molto più basso del massimo, la crescita è quasi lineare (in realtà, è

esponenziale nella primissima parte, poi lineare). Quando però il valore comincia a crescere e ad avvicinarsi al massimo ( $A_n$  si avvicina a  $R$ ), la crescita si ferma. Ciò è dovuto al fatto che, quando  $A_n$  si avvicina a  $R$ , la differenza ( $R-A_n$ ), che serve da moltiplicatore nell'equazione, si riduce fino a zero e quindi la crescita anche si riduce fino a zero.

Questo comportamento della funzione è previsto nel concetto di feed-back. La stabilità del punto di arrivo della funzione è tale che si può variare, anche del doppio e del triplo, la  $A_{iniziale}$  senza che tale punto di arrivo cambi. Inoltre, anche introducendo arbitrariamente delle "perturbazioni" su  $A_n$  la funzione recupera dopo poche iterazioni la sua stabilità attorno al valore di  $R$  (dati non mostrati in figura).

Se, però, nella funzione si inserisce un parametro  $k$  maggiore di un determinato valore (circa 0.4 quando  $R=5$ ), si ottiene una curva qualitativamente diversa: il risultato dell'iterazione va crescendo rapidamente verso il massimo, poi supera il valore di  $R$ , poi iterazioni successive portano a valori oscillanti in più e in meno rispetto a  $R$  (tracciato in figura 5.4-B). La stabilità è quindi raggiunta, ma con aggiustamenti oscillanti. Le oscillazioni si generano perché se il parametro  $k$  è sufficientemente alto, il risultato della funzione fa sì che  $A_n$  possa superare il valore di  $R$  prefissato (in questo caso,  $R=5$ ), quindi nella iterazione successiva il valore ( $R-A_n$ ) risulta negativo e di conseguenza  $A_{n+1}$  risulta inferiore ad  $A_n$ . La funzione è comunque stabile nel corso delle successive iterazioni: anche introducendo perturbazioni arbitrarie nel valore di  $A_n$ , si torna alle oscillazioni regolari già osservate.

Crescendo ulteriormente il valore di  $k$  (es.: 0.5), si osserva una successiva biforcazione, con sdoppiamento del periodo di oscillazione (quadro 5.4-C). Dal punto di vista matematico, il fenomeno dello sdoppiamento del risultato possibile della funzione si chiama *biforcazione*: un cambiamento *quantitativo* di un parametro della stessa funzione si traduce in un drastico cambiamento *qualitativo*. Qualcosa del genere, ovvero fenomeni di biforcazione, potrebbero essere descritti anche in fisica: ad esempio si potrebbe considerare il cambiamento di stato dell'acqua attorno a 100 gradi (da gas a liquido) ed attorno a 0 gradi (da liquido a solido). Un'altra classica biforcazione è il passaggio di un moto fluido regolare in un moto turbolento. In biologia, si può citare il caso del neurone, in cui al preciso momento del superamento di una certa soglia di stimolo avviene la partenza di un potenziale d'azione.

## **Il caos**

Superando un determinato valore di  $k$  (attorno a 0.55) si ottiene un risultato apparentemente strano, inatteso: i punti derivati da ciascuna iterazione perdono l'ordine precedente e si dispongono in modo caotico (quadro 5.4-D). Si entra in una "zona matematica" in cui si manifesta, a determinate condizioni, il caos deterministico (si chiama deterministico perché deriva da un calcolo matematico e non coincide con il caso). Il caos deterministico è stato definito in vario modo da diversi autori, che ne accentuano vari aspetti (figura 5.5).

Il caos non è solo un "fenomeno matematico" ottenibile come si è visto mediante l'iterazione di equazioni non lineari. Infatti, le variabili fisiologiche controllate da sistemi omeodinamici sono in continua oscillazione

tra un massimo e un minimo consentiti, ma tale variabilità può essere più o meno regolare, ritmica, in dipendenza dalle condizioni iniziali e da molteplici fattori condizionanti. Ora è risultato evidente che tutti i sistemi dotati di tali caratteristiche sono soggetti al caos, e, fatto ancora più sorprendente, che il caos non è sempre un fenomeno negativo, giacché è elemento di flessibilità e generatore di diversità [147;148] [149-153].

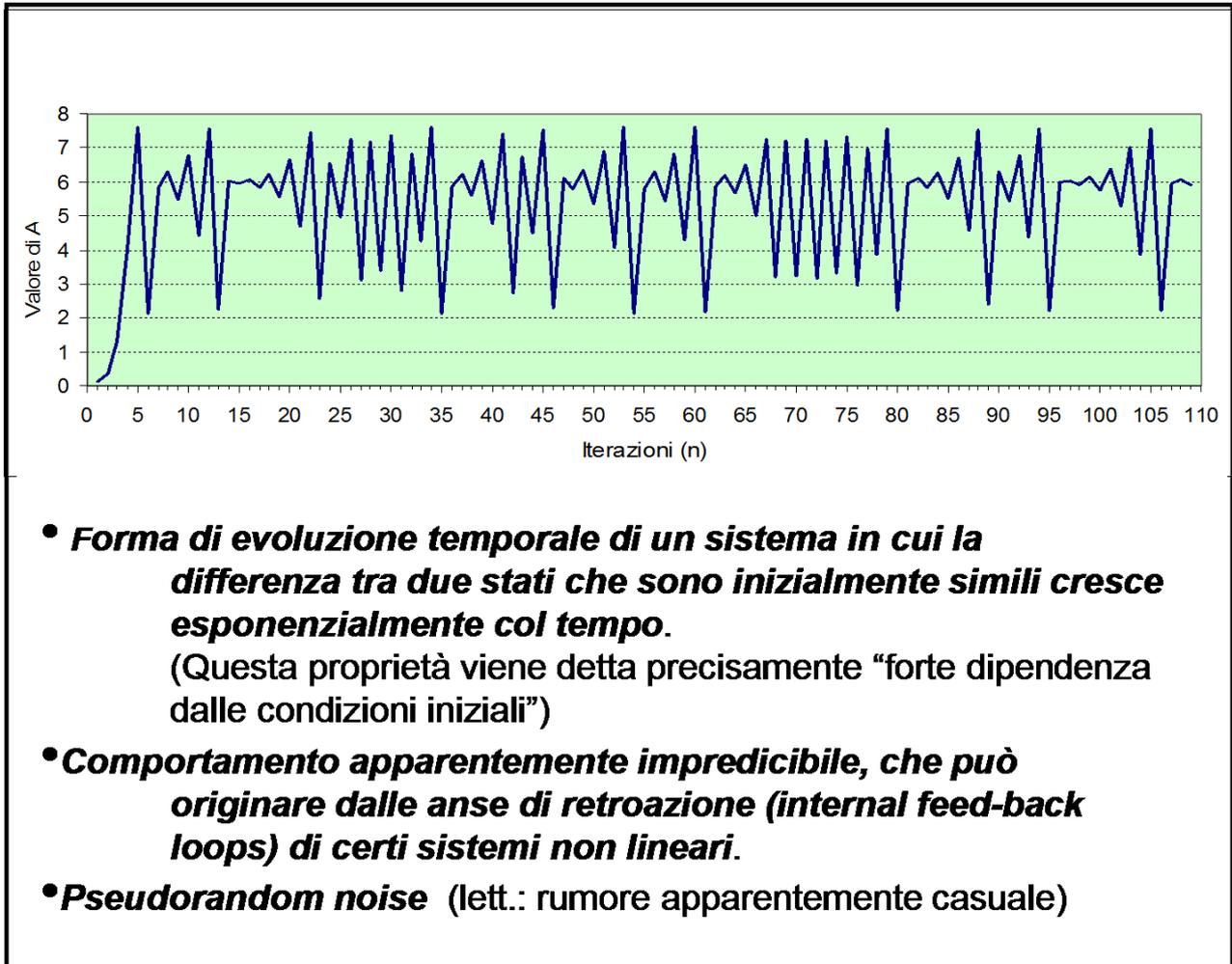
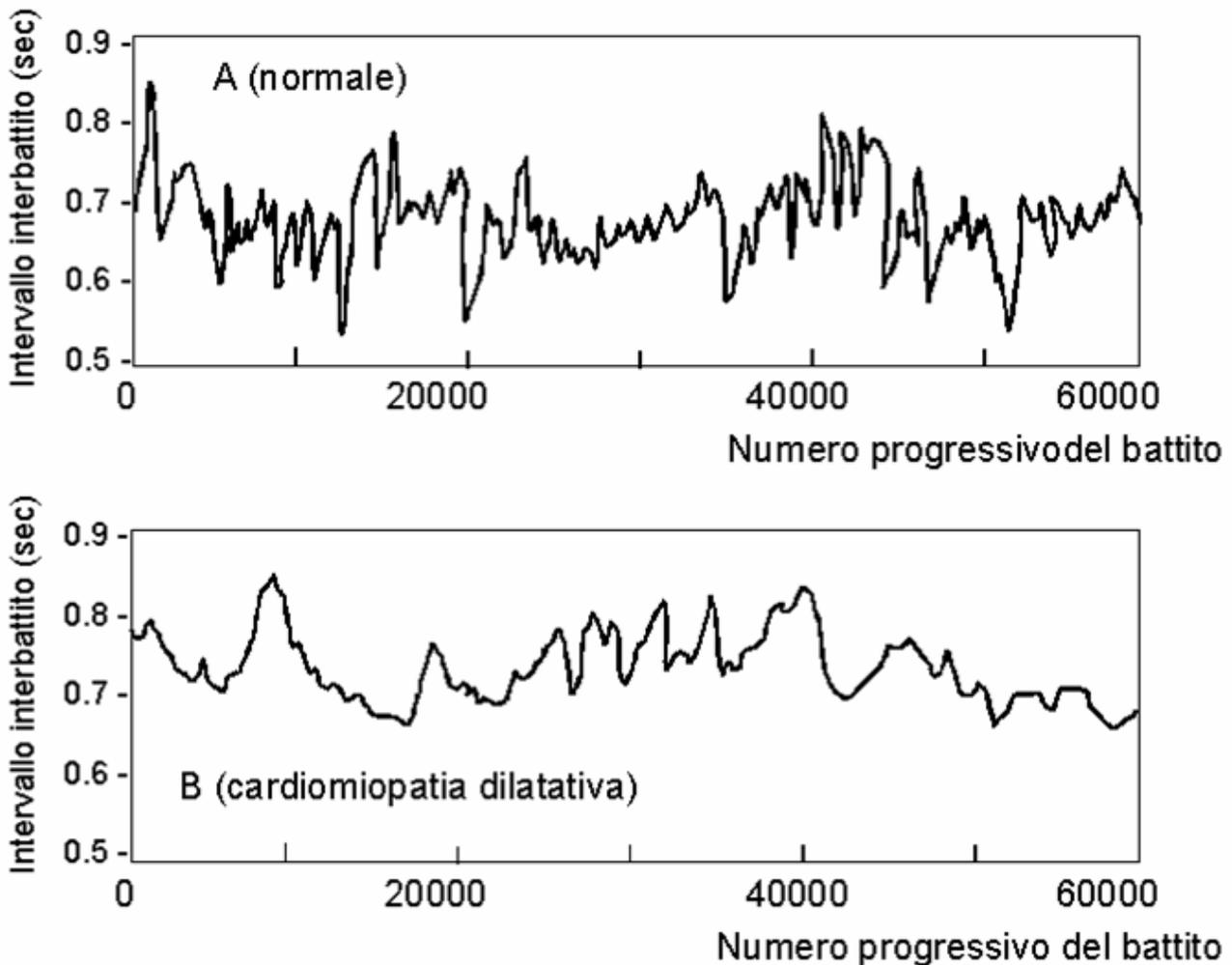


Figura 5.5. Alcune possibili definizioni di “caos” deterministico. Sopra è riportato un tipico tracciato caotico, ottenuto mediante la funzione di Verhulst sopra descritta con  $K=0.45$ ,  $R=6.0$  e  $A_{iniziale}=0.1$ .

La frequenza cardiaca di un individuo sano varia nel tempo con periodicità intrinsecamente caotica e non secondo un normale ritmo sinusale influenzato solo dai sistemi omeodinamici. Osservando tali variazioni secondo scale temporali diverse (minuti, decine di minuti e ore) si vedono fluttuazioni simili, che ricordano un comportamento frattale, nel dominio del tempo anziché in quello dello spazio. Non si tratta, ovviamente, di aritmia, ma di oscillazioni del ritmo normale[154]. Anzi, la patologia spesso si associa perdita di variabilità normale (vedi figura 5.6).

Il caos è quindi un “comportamento” della materia tale per cui le configurazioni che essa può assumere dipendono sensibilmente dalle condizioni iniziali, da meccanismi di amplificazione e di retroazione e da

fenomeni di coerenza (moti collettivi). Lo studio scientifico del caos è fatto risalire agli studi di E. Lorenz in campo meteorologico[155].



**Figura 5.6. Intervalli interbattito in soggetto sano (a) e in paziente con grave cardiomiopatia dilatativa (b). La serie nel normale mostra una maggiore complessità e caoticità nelle fluttuazioni, mentre nella malattia abbiamo uno schema più semplice (minor variabilità nel tempo). Alla misura è stato applicato un filtro che rimuove le componenti Fourier con frequenza superiore a 0.005 battiti al fine di non mostrare le oscillazioni dovute alla respirazione e altre oscillazioni come quelle dovute all’attivazione di riflessi barorecettori. Tratta, con modifiche, da Peng [156]. Vedi anche Masuyama et al. [157].**

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, e 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 e 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 (e in primis in quelli biologici) l’ordine e il caos convivono e “collaborano” al buon funzionamento del sistema stesso: in estrema sintesi, si potrebbe affermare che mentre l’ordine garantisce costanza dei parametri e scambio significativo d’informazioni, il caos garantisce l’accesso alla novità e alla diversificazione.

### *Una rivoluzione epistemologica*

La “scoperta” del caos ha rappresentato un cambio di paradigma nel mondo della scienza, avvenuto tra i secoli XIX e XX a partire dalla matematica e dalla fisica. Secondo la scienza classica galileiana, 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. Laplace, matematico francese vissuto nel diciottesimo secolo, sosteneva che, se si conoscono 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).

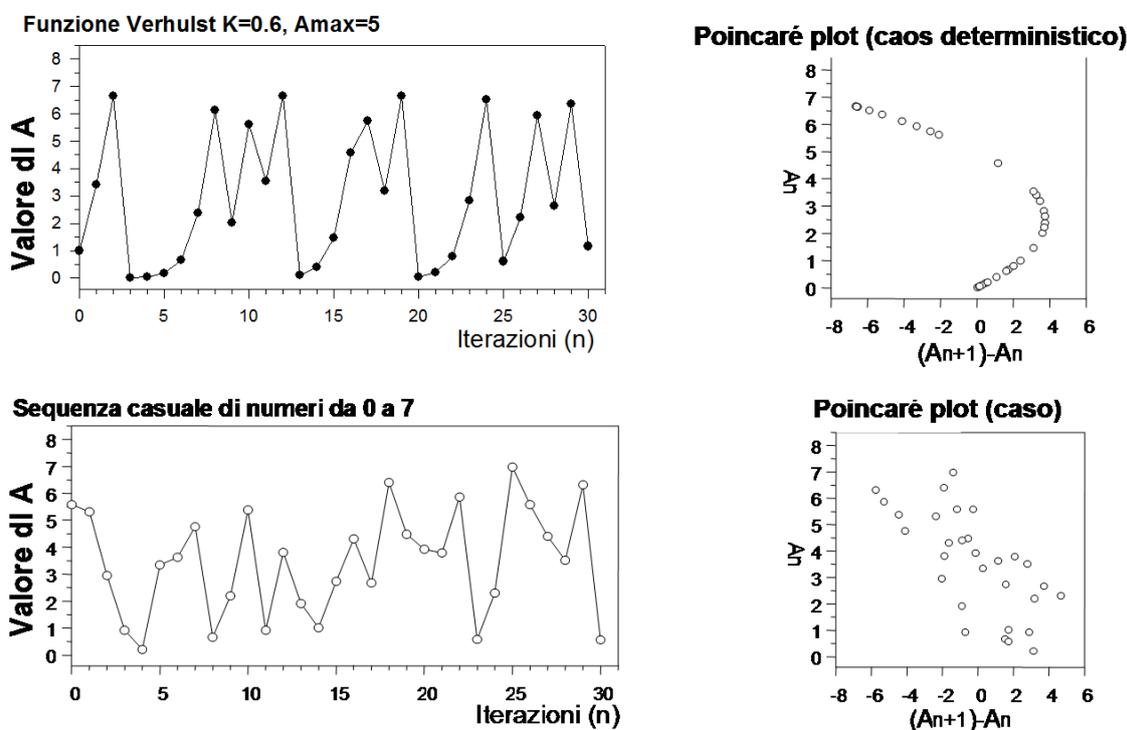
Ma l’analisi matematica, favorita poi dall’avvento dei calcolatori, ha fornito molte dimostrazioni del fatto che sistemi caotici di vario tipo possono essere influenzati e addirittura “regolati” da minime perturbazioni dei parametri di controllo del sistema. Già nel 1903 il matematico Poincaré riconosceva 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).

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 a un sistema naturale diverse possibilità di configurazione e di comportamento, quindi la flessibilità rispetto al mutare dell’ambiente. L’evoluzione biologica chiede variabilità e 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.

*Caos e caso*

Il modello matematico di Verhulst descrive, nella zona del caos, delle traiettorie che sono irregolari ma non casuali. La differenza tra un andamento caotico e uno casuale si può illustrare efficacemente osservando la figura degli attrattori in uno spazio bidimensionale costituito da assi X-Y (figura 5.7).



**Figura 5.7. Grafico dell'andamento caotico della funzione di Verhulst (sopra) e di una distribuzione casuale degli stessi valori (sotto). A destra i rispettivi attrattori descritti con l'area bidimensionale dagli assi  $A_n/(A_{n+1}-A_n)$ .**

La figura dell'attrattore in uno spazio bidimensionale può essere costruita assegnando alla risultante di ogni ciclo un valore sull'asse delle Y corrispondente al valore di A e sull'asse delle X corrispondente alla velocità della variazione di A rispetto al ciclo precedente. In pratica, poiché la “distanza” percorsa da ogni ciclo di iterazione è uguale, il valore della X deriva direttamente dalla differenza tra  $A_{n+1}$  e  $A_n$ . Questo è detto anche plot secondo Poincaré.

Nella figura in alto si vede il tracciato della funzione di Verhulst e, a destra, il suo attrattore, che in questo caso è un attrattore caotico (o attrattore strano). La forma dell'attrattore è data da una linea curva lungo la quale si distribuiscono, in modo irregolare, tutti i punti.

Nella figura in basso si vede il tracciato ottenuto con una sequenza di numeri casuali tra 0 e 7 (si sono estratti a sorte gli stessi numeri che sono stati prodotti dalla funzione di Verhulst nel tracciato di sopra). Anche in questo caso l'andamento è, ovviamente, irregolare, ma si vede chiaramente che i punti non seguono nessun attrattore (sono dispersi su un'ampia superficie).

Mediante questo tipo di analisi è stato possibile anche identificare le patologie del ritmo cardiaco e persino intervenire mediante appropriati impulsi elettrici al fine di ottenere, in caso di aritmie, il ritorno a un ritmo normalmente caotico [158].

### *L'effetto "farfalla"*

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

Nella figura 5.8 (quadro A, a sinistra) è riportato il risultato dell'iterazione eseguita nella regione del caos. Nel quadro B si osserva la stessa iterazione in cui è stato leggermente cambiato il valore di A iniziale: invece che 0.1000 il valore è stato posto a 0.1001 (differenza di un millesimo di punto). La figura mostra chiaramente che, dopo 10-15 iterazioni, i due tracciati si separano, così che nessun punto è più sovrapponibile e alla fine i dati divergono drasticamente. Questo esempio ha illustrato in modo chiaro una tipica proprietà dei sistemi caotici: l'estrema sensibilità alle condizioni iniziali e a piccole perturbazioni.

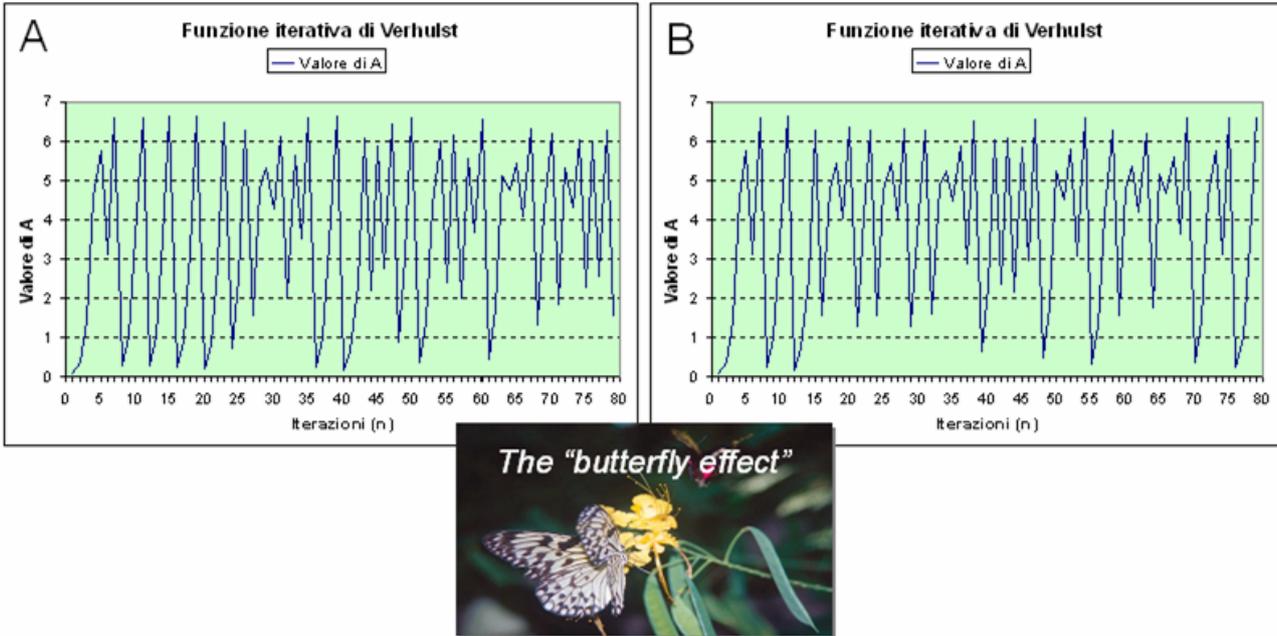
Una piccola variazione si amplifica rapidamente a tal punto che dopo alcune iterazioni si perde completamente la periodicità precedente. Questo effetto è anche noto come "effetto farfalla" (*butterfly effect*), così denominato da E. Lorenz, che propose un sistema di equazioni per definire un modello dei moti convettivi dell'atmosfera: tale modello dimostra che l'evoluzione dell'atmosfera è radicalmente modificata da un cambiamento anche minimo della turbolenza dell'aria, come potrebbe essere quello prodotto dal battito d'ali di una farfalla[159]. 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.

Ciononostante, una somiglianza fondamentale tra le due linee nella figura 5.8 deve essere rilevata: entrambe sono caotiche e, ciò che più conta, i valori rimangono "confinati" entro due estremi, un massimo e un minimo in alto e in basso. Pur tracciando un diverso percorso, la traiettoria dei punti "appartiene" a una stessa area. Quest'area è detta "*bacino d'attrazione*" o semplicemente "*attrattore*" della funzione descritta. Indipendentemente dal valore iniziale, l'attività di A rimane "confinata" in una certa fascia di valori (fissati i parametri  $k$  e  $R$ ).

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

$$A_{n(\text{iniziale})} = 0.1000, R = 5.0, k = 0.595$$

$$A_{n(\text{iniziale})} = 0.1001, R = 5.0, k = 0.595$$



**Figura 5.8. Iterazioni caotiche della funzione  $A_{n+1} = A_n + A_n * k * (R - A_n)$  eseguite con  $k=0.595$ ,  $R=5.0$  e variando il valore iniziale della variabile A.**

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

### 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 i modelli matematici, si possono descrivere le traiettorie dei sistemi dinamici secondo il concetto di attrattore.

L’attrattore è definibile come l’insieme dei punti rappresentanti lo stato di un sistema dinamico in tempi (cicli) successivi in uno spazio a varie dimensioni. In altre parole, potrebbe essere definito come la forma geometrica nello spazio delle fasi verso cui tutte le traiettorie convergono ed entro cui sono mantenute nel tempo.

Riassumendo quanto si è visto finora, si possono classificare vari tipi di attrattori:

- L’attrattore *puntiforme*, in cui il sistema si situa in un solo stato e vi rimane: ad esempio, un peso lasciato cadere su una superficie dopo alcuni rimbalzi si ferma e così rimane. In biologia e medicina, dove tutto,

come si è detto, oscilla, è difficile immaginare un attrattore puntiforme di qualche funzione, se non quello che coincide con la fine della vita.

- L'attrattore *periodico*, descrive un sistema che passa attraverso cicli o sequenze ripetitive, come un pendolo che oscilla in assenza di attriti. La periodicità può essere più o meno complessa. Per un oscillatore periodico la forma dell'attrattore nello spazio delle fasi è una curva chiusa detta ciclo-limite. In natura molti cicli e sequenze ripetitive sono periodici quando sono accoppiate al ritmo (circadiano, mensile, annuale).
- L'attrattore *strano (o caotico)*, rappresentato da una regione nello spazio che descrive traiettorie che variano a ogni ciclo. Tali traiettorie occupano uno spazio non infinito, ma sono rappresentate da un insieme infinito di punti (ovvero non si ripetono mai esattamente uguali) (v. figura 5.21). Gran parte dei fenomeni naturali, dalla meteorologia alla fisiologia, sta in questa fascia di comportamenti. Tuttavia, va anche precisato che l'attrattore caotico non si manifesta quasi mai nella sua "purezza", bensì è in parte influenzato da eventi casuali o dalla sovrapposizione di più attrattori sulla stessa funzione, per cui le traiettorie possono apparire più irregolari di quanto evidenziato da funzioni matematiche come quella qui rappresentata.

La figura 5.9 rappresenta il famoso "attrattore di Lorenz", dal nome di uno dei primi studiosi del caos, già citato, che tentò di simulare il comportamento dinamico dell'atmosfera. Le traiettorie sono il risultato della serie di punti situati nello spazio tridimensionale (x,y,z) ottenuti, per il numero indicato di iterazioni, delle seguenti equazioni:

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

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

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

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

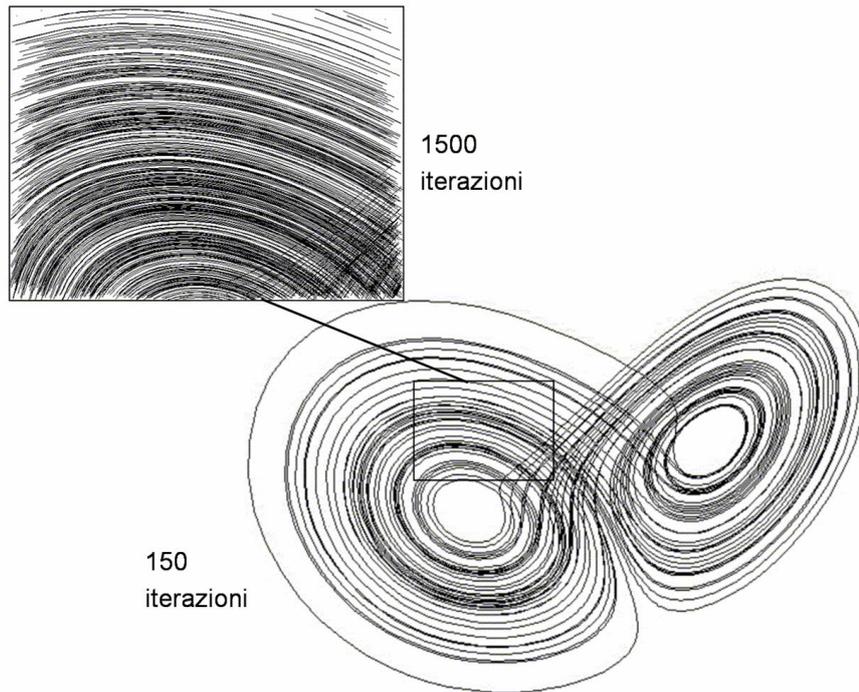
In questa figura, eseguita con software *Fractint*, i parametri fissati sono:  $a=5$ ,  $b=15$ ,  $c=1$ ,  $dt=0.02$

Si nota che la traiettoria di questo attrattore strano:

- Non si ripete mai, scostandosi a ogni orbita rispetto alla precedente
- È comunque "confinata" entro uno spazio (bacino di attrazione)
- Mostra una ripetizione con struttura frattale: quanto più si ripete l'operazione, tanto più appaiono fini dettagli.

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

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



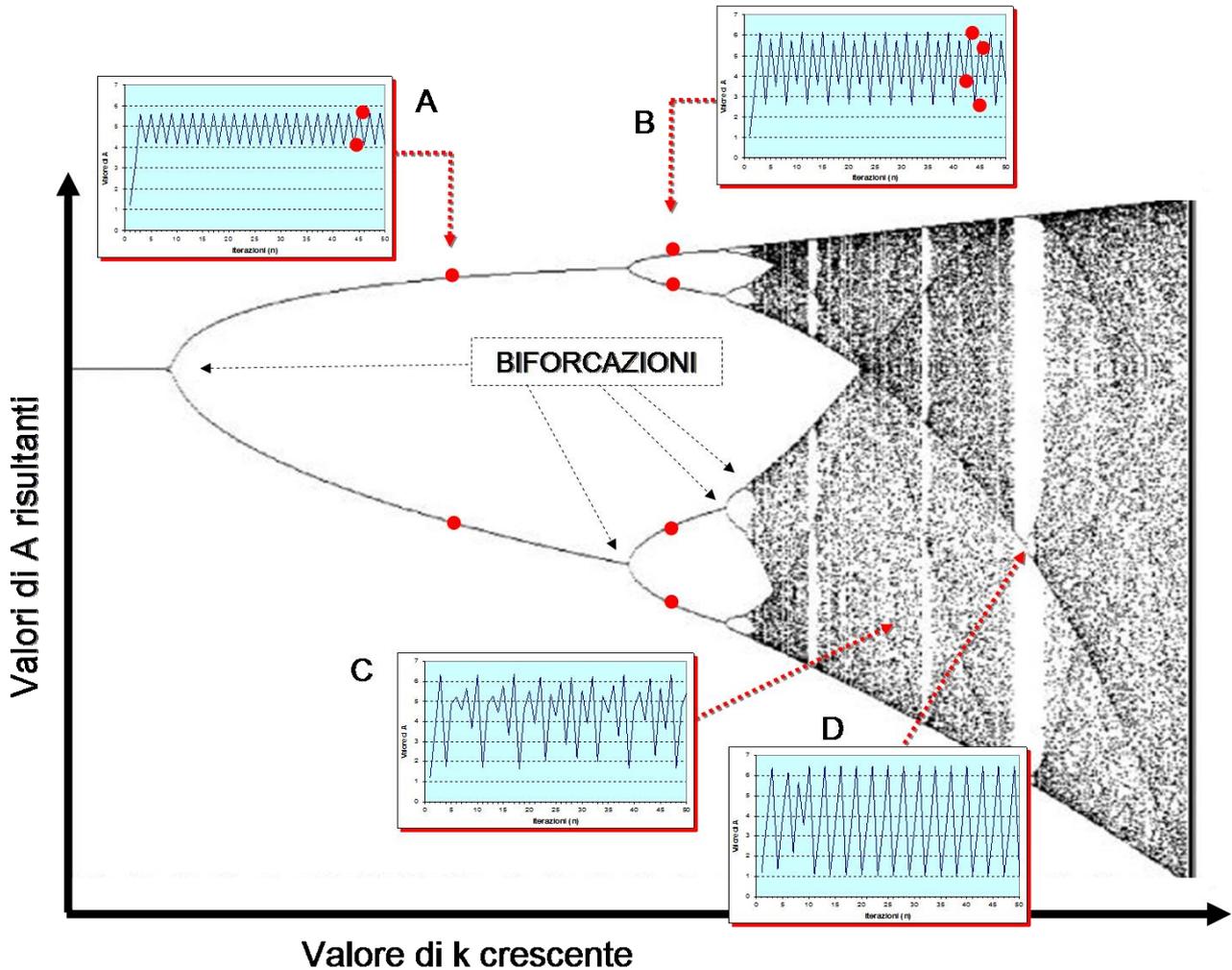
**Figura 5.9. Attrattore di Lorenz. Per la spiegazione, vedi il testo.**

## **Frattali**

Il comportamento caotico della funzione di Verhulst 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  $A$ . In un grafico bidimensionale, ponendo in ascissa (orizzontale) molti valori di  $k$  e in ordinata (verticale) tutti i possibili valori che fornisce la funzione di Verhulst nel corso delle successive iterazioni, si ottiene un'immagine detta *mappa logistica*, o *diagramma di biforcazione*, in quanto vi appaiono biforcazioni ripetute, fino al caos deterministico (figura 5.10).

Il momento, o punto, in cui si verifica lo sdoppiamento del risultato possibile della funzione si chiama biforcazione: un cambiamento quantitativo di un parametro della stessa funzione si traduce in un drastico cambiamento qualitativo. Le biforcazioni dividono il campo dinamico in sub regioni; esse sono

particolarmente instabili, nel senso che i punti che attraversano le soglie definite dalle biforcazioni mostrano improvvisi cambiamenti di traiettoria.



**Figura 5.10. Mappa logistica (o diagramma di biforcazione) della funzione iterativa di Verhulst  $A_{n+1}=A_n+A_n*k*(R-A_n)$ . Insetto A: attrattore di periodo 2, Insetto B: attrattore di periodo 4, Insetto C: attrattore caotico, Insetto D: “isola” di ordine periodico (periodo 3).**

La mappa logistica è una struttura di biforcazione che spiega una delle più comuni vie verso il caos e la formazione di frattali. Le sue dinamiche sono divise in diversi periodi caratterizzati da diversi attrattori. All’inizio l’attrattore è un punto fisso; successivamente è periodico. Quindi subentra un regime di raddoppiamento del periodo, in cui la biforcazione si divide altre volte, frantumando lo spazio dell’attrattore fino al caos completo.

Una fine analisi di una serie successiva di tracciati con incrementi progressivi di k porta a evidenziare un fenomeno inatteso: mentre con determinati valori di k si distingue l’andamento caotico (un numero molto alto, tendenzialmente infinito, di valori di A per lo stesso valore di k), a un certo punto, per un piccolo incremento di k, ricompare un pattern ordinato, con un numero limitato di valori di A che definiscono un attrattore periodico. Ciò appare evidente nella comparsa di “bande chiare” nella mappa logistica (un esempio

è segnalato dall'insero D in basso a destra). Ci sono "isole" di ordine, di relativa stabilità, "annidate" entro più vaste regioni di instabilità caotica, con un tipico andamento frattale (la parola "*fractus*" indica queste discontinuità in forma di bande di diversa ampiezza). I frattali sono le geometrie, le forme, del caos.

Il punto di biforcazione nella mappa logistica è un punto critico in cui instabilità e cambiamento possono cominciare. Quando un sistema è mosso in una qualunque posizione oltre un punto critico, occorrono le condizioni "lontane dall'equilibrio". In tali condizioni si manifesta in un comportamento mutevole nel tempo, e alla fine il periodo si conclude con una comparsa di nuove forme o comportamenti del sistema.

Va precisato che, se nella formula della funzione di Verhulst si continua ad aumentare il valore di  $k$ , dopo un certo numero di iterazioni la funzione divergerà anche dal comportamento caotico poiché il valore di  $A$  potrà divenire negativo ( $<0$ ); in tale condizione il risultato a ogni iterazione cresce al negativo fino all'infinito (fino alle potenzialità di calcolo dell'elaboratore).

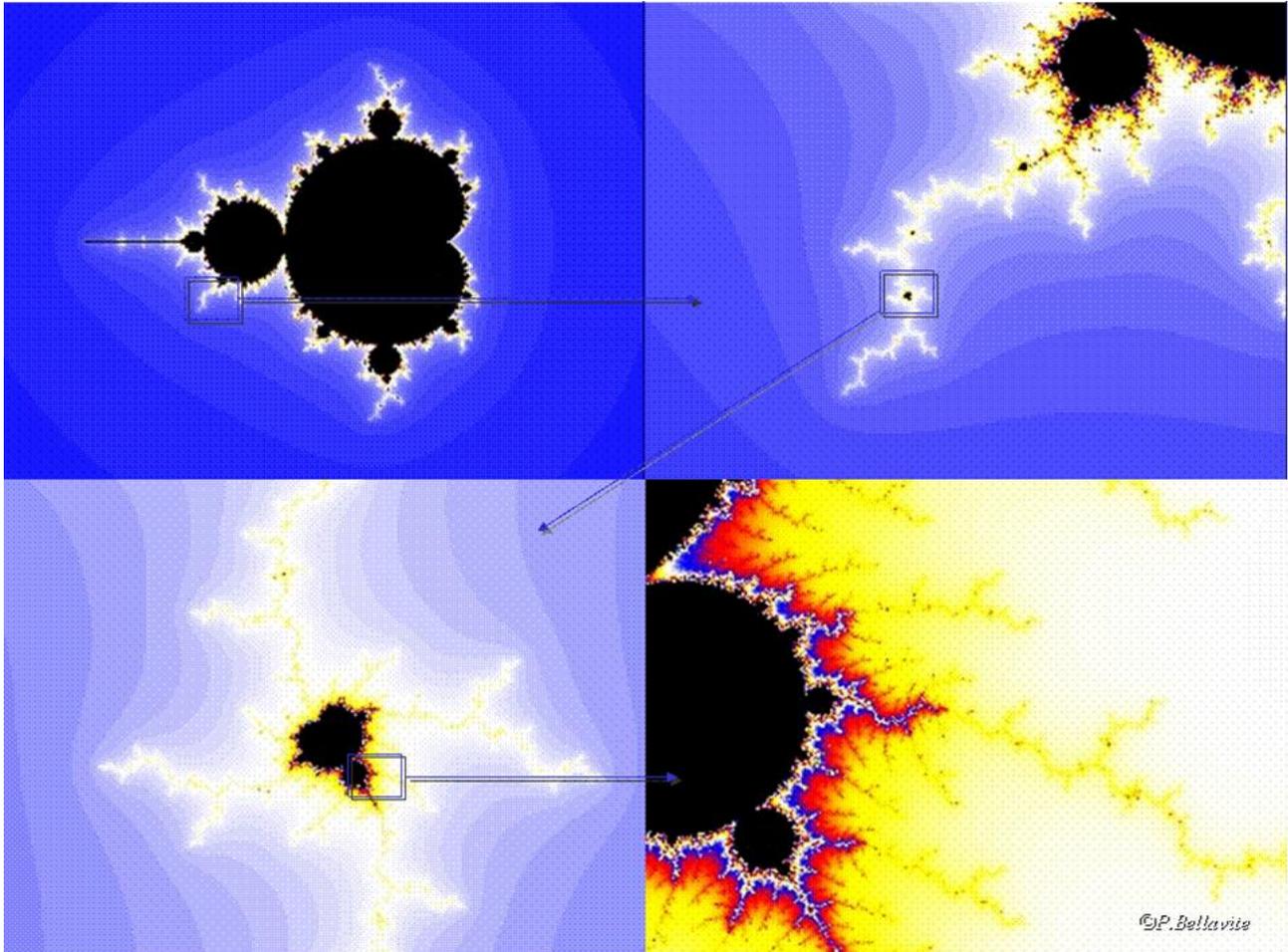
In sintesi, la funzione iterativa di retroazione ha dimostrato le proprietà riassunte come segue:

- Un sistema omeodinamico a retroazione può essere rappresentato con una funzione matematica non-lineare iterativa
- Tale funzione stabilisce il valore di una variabile al tempo  $n+1$  quando sono noti il valore al tempo  $n$  e la regola di evoluzione
- Il parametro " $k$ ", che può essere stabilito arbitrariamente, determina la velocità con cui si raggiunge lo steady-state e il tipo di attrattore
- Con valori bassi del parametro " $k$ " il valore massimo del sistema può essere raggiunto lentamente e la funzione si stabilizza in un attrattore puntiforme equivalente al valore massimo stesso
- Con valori più alti del parametro " $k$ " si osserva che la funzione genera risultati oscillanti (attrattore periodico) di complessità crescente
- La complessità algoritmica raggiunge una soglia oltre la quale si manifesta il caos deterministico nei risultati della funzione
- Le biforcazioni manifestano una forte dipendenza dai parametri di controllo della funzione ( $k, R$ ): piccole modifiche causano marcati cambiamenti nella comparsa delle biforcazioni
- Gli attrattori puntiformi e periodici attenuano e annullano le variazioni delle condizioni iniziali e le perturbazioni, mentre gli attrattori caotici amplificano le diversità iniziali e le perturbazioni
- La caoticità non cresce in modo lineare ma manifesta al suo interno delle "isole" di ordine che hanno un tipico schema frattale.

### *Forme ancora più complesse*

Gli studiosi del caos si sono cimentati a formulare algoritmi sempre più complessi, capaci di generare forme matematico-geometriche strane e spesso affascinanti. La figura 5.11 rappresenta un classico frattale, probabilmente il più noto, detto "insieme di Mandelbrot". Benoît Mandelbrot (Varsavia, 20 novembre 1924) è un matematico polacco naturalizzato francese, noto per i suoi lavori sulla geometria frattale. Questa figura

illustra in maniera espressiva il fatto che in un piccolo particolare dell'insieme si può riscoprire uno schema simile all'insieme stesso.



**Figura 5.11. Insieme di Mandelbrot con ingrandimenti sequenziali di particolari.**

Una breve digressione tecnica è necessaria in favore della precisione. L'insieme di Mandelbrot è un “luogo geometrico” del piano complesso; più precisamente è l'insieme dei punti di tale piano che soddisfano la formula:

$$z(n+1) = z(n)*z(n) + c$$

dove  $c$  è un numero complesso nel piano  $XY$ , le cui coordinate sono  $x$ -coordinata +  $i$  \*  $y$ -coordinata. L'asse  $X$  è un numero ordinario, reale. L'asse  $Y$  è un numero immaginario, cioè un numero reale volte  $i$ , dove  $i$  è la radice quadrata di  $-1$ . Si prenda un numero  $c$  in qualsiasi punto nel piano complesso e lo si ponga come costante per quel piano. Il numero  $z$  varia in funzione di  $c$ , cominciando da  $z=0$ , secondo l'espressione  $z(n)*z(n) + c$ . Il risultato è considerato il nuovo valore di  $z$  e si procede così con successive iterazioni della

funzione. Per certi valori di  $c$ , il risultato si stabilizza su un certo valore e non cambia più in successive iterazioni. Per altri, il risultato continua a crescere senza limiti. Si effettuano quindi prove con molti valori di  $c$  nel piano  $XY$ , in modo da disegnare il grafico dei risultati dell'iterazione. Il set di Mandelbrot, l'area centrale omogenea, corrisponde a tutti i valori di  $c$  nel piano complesso che danno un risultato di  $z$  che si stabilizza (o diverge dopo molte iterazioni). Poiché in alcune situazioni-limite la "divergenza" potrebbe avvenire dopo molte iterazioni, si sceglie il valore di  $z$  "Limite" (ad esempio 2) che, se non si è superato entro un certo numero di iterazioni (es. 100), si considera il punto appartenente all'insieme. Gli altri punti sono assegnati, all'esterno dell'insieme, secondo diversi colori o gradazioni di grigio, che indicano quanto "prima" di 100 iterazioni il valore di  $z$  ha superato il limite prefissato di 2.

Nella figura 5.11 si nota che il particolare tratto da una "ramificazione" del confine dell'insieme contiene l'insieme della figura cui appartiene e, inoltre, che ingrandendo ulteriormente compare un'ulteriore fine suddivisione della zona in ramificazioni. Questo fenomeno, che manifesta un ordine nella variabilità, è detto autosomiglianza al variare di scala (*self-similarity*).

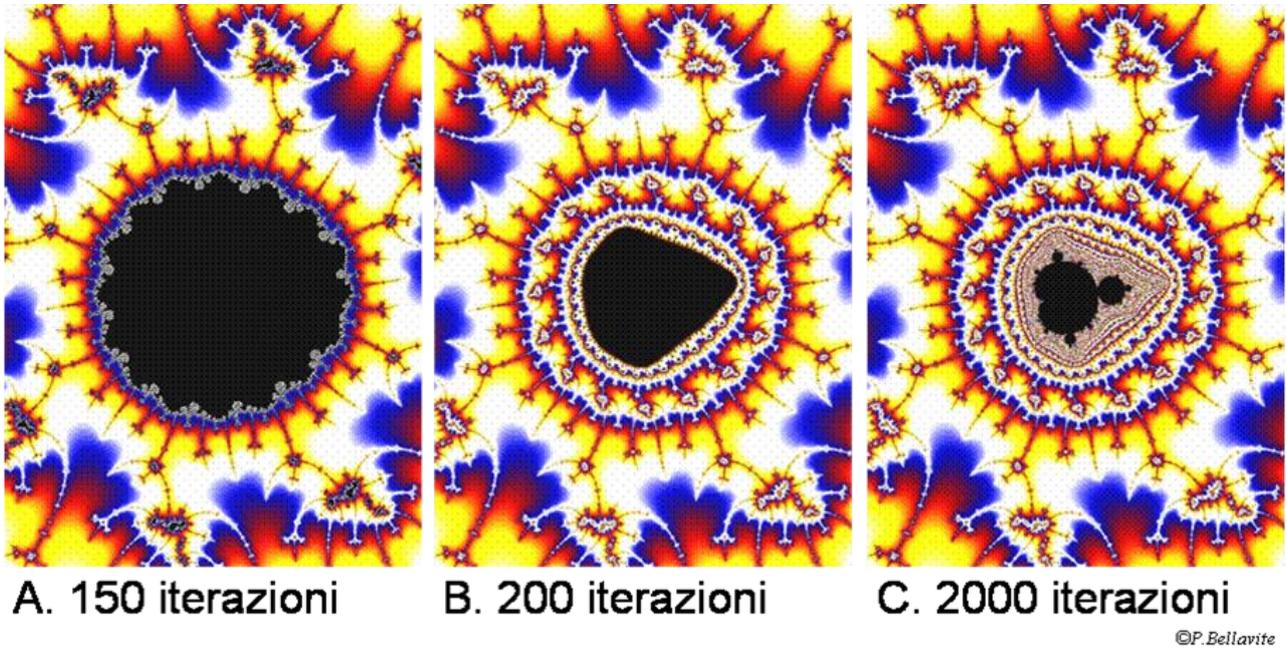
Da quanto detto, deriva un notevole concetto: il riconoscimento dell'autosomiglianza, in altre parole dello schema frattale, suggerisce l'esistenza di una legge deterministica soggiacente anche a oggetti o fenomeni apparentemente disordinati, irregolari. La somiglianza di forma al variare di scala rappresenta 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 ordine (solo apparentemente) irregolare.

La struttura a frattale di un certo oggetto matematico è sempre più evidente quanto maggiori sono le iterazioni. L'aumento del numero di iterazioni corrisponde al "ripercorrere" lo spazio dell'attrattore molteplici volte. Nella mappa logistica si nota un sempre maggior numero di particolari, sotto forma di bande chiare/scure (caos/ordine) sempre più finemente divise, praticamente all'infinito col crescere del numero delle iterazioni. In figura 5.12 si nota la stessa proprietà frattale nell'insieme di Mandelbrot. Con più iterazioni il confine interno dell'immagine risulta molto più frastagliato e ricco di particolari.

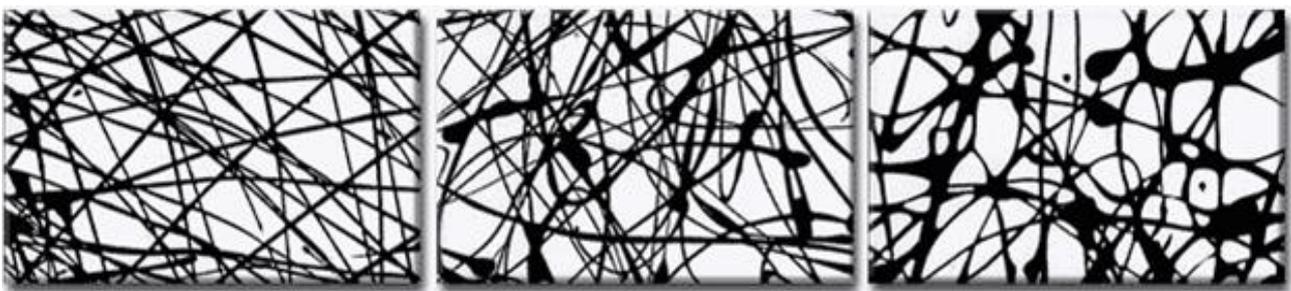
Curiosamente, anche alcuni pittori astrattisti ai primi del Novecento hanno dipinto figure di tipo frattale, quasi precorrendo gli sviluppi della matematica e della geometria: Vasilij Kandinskij, Piet Mondrian, Sonia Terk Delaunay, Jackson Pollock. Quest'ultimo, esponente della cosiddetta "action painting" è noto per i suoi dipinti spesso grandi come pareti, fatti con la tecnica del dripping, consistente nel sopprimere il pennello e sostituirlo con sgocciolature più o meno regolari di colori sintetici puri su tele o cartoni distesi al suolo. In questo modo si ottengono risultati apparentemente casuali, generando grovigli filamentosi di colore che si sovrappongono gli uni agli altri in un caotico intreccio di schizzi, gocce e colature, come ben si vede in "Occhi nel caldo" (1946) e "Foresta Incantata" (1947). La figura 5.13 (tratta con modifiche dal sito <http://www.phys.unsw.edu.au> di Richard Taylor, Adam P. Micolich and David Jonas) è ancor più

esemplificativa. Tecniche di analisi matematica hanno rivelato che sia il pendolo caotico sia il disegno di Pollock hanno una struttura frattale (dimensione circa 1.72).



**Figura 5.12.** Un particolare dell'insieme di Mandelbrot, ingrandito  $2 \times 10^8$  volte, eseguito utilizzando lo stesso algoritmo con un numero crescente di iterazioni.

Evidentemente Pollock, nelle sue tele, usava tracciare involontariamente motivi di natura frattale, controllando intuitivamente e genialmente lo sgocciolamento del colore dal pennello (tecnica del dripping).



**Figura 5.13.** Dettagli di grafici tracciati da un pendolo regolare (a sinistra), da un pendolo caotico (al centro; il pendolo caotico è ottenuto semplicemente con un pendolo a braccia snodate) e da un disegno di Pollock ( 'Number 14', 1948, Yale University Art Gallery, USA).

## **Le geometrie frattali**

Le geometrie frattali rappresentano dei modelli concettuali importanti per comprendere la “logica” sottostante a svariate osservazioni che interessano la medicina e in generale gli oggetti naturali. Lo sviluppo dell’organismo comprende sia l’ordine che la variabilità, sia la ripetizione di forme (es. stesse cellule, stesso spessore e volume di organi, simmetrie), sia differenziazione, ramificazione, aggregazione per diffusione, onde, discontinuità tra un tessuto e l’altro.

La moltiplicazione delle cellule durante la crescita è un procedimento iterativo: il risultato della mitosi, la nuova cellula, è posto come inizio di una nuova fase. Come si è detto, frattali compaiono in molte forme e comportamenti, su diverse scale spazio-temporali. Ciò è dovuto, in ultima analisi, al fatto che la stessa (o quasi la stessa) informazione (DNA nucleare, DNA mitocondriale, costituenti glicoproteici ecc.) è presente in ogni cellula, ma si esprime diversamente man mano che procede la differenziazione. Anche la sensibilità dell’embrione alle piccole perturbazioni, con rischio di anomalie dello sviluppo, segue la logica degli attrattori. La dipendenza dal contesto si evidenzia anche dal fatto che la clonazione di cellule somatiche dimostra come la differenziazione può anche regredire e da una linea cellulare se ne può poi sviluppare una diversa.

Ma c’è di più: in qualche parte del corpo è “rappresentata” un’altra parte, come una parte della mappa dell’intero organismo. Non si tratta solo di mappe di forme anatomiche, ma anche di aree olfattive, frequenze uditive, immagini del mondo esterno, nel sistema immunitario sono rappresentate come “immagini interne” le sostanze antigeniche. Ciò è evidente nell’anatomia e fisiologia di varie aree del sistema nervoso. Inoltre, secondo la tradizione medica orientale che trova iniziali conferme negli studi elettrofisiologici e di risonanza magnetica funzionale sull’agopuntura, vi sarebbero zone del corpo (lingua, piede, orecchio) in cui è rappresentata, sulla superficie cutanea, l’immagine dell’intero organismo (da cui la tecnica dell’auricolopuntura[160]). La natura frattale dello sviluppo anatomo-fisiologico rende plausibile questa osservazione, anche se, in quest’ultimo caso, non è ancora chiaro quale meccanismo biochimico o biofisico possa costituire il “collegamento” tra il punto cutaneo, il cervello e l’organo corrispondente.

Infine, è possibile formulare un’ipotesi (per ora alquanto speculativa) che le cosiddette “diluizioni/dinamizzazioni” seriali, tipiche della farmacopea omeopatica possano essere assimilate a un procedimento iterativo, in cui vi potrebbe essere una progressiva strutturazione del solvente in forme frattali (“clusters”, “clatrati” o “domini di superradianza” caratterizzati da complesse frequenze di oscillazione e risonanza) [161]. Abbiamo già avuto occasione di segnalare come questa ipotesi è l’unica che finora possa rendere in qualche modo comprensibile l’osservazione, spesso riportata nella letteratura omeopatica (ma non ancora dimostrata inconfutabilmente con metodi scientifici) che quanto più un medicinale è diluito e sottoposto a una procedura di succussione, tanto più sarebbe attivo, se sussiste la “similitudine” col quadro sintomatologico del paziente [162;163].

Nel novembre 2007 l’Università degli studi di Bari ha conferito a Mandelbrot la laurea in Medicina e Chirurgia, con la seguente motivazione: “La visione altamente unificante del fenomeno della vita che ci offre il professor Mandelbrot, si riflette in campo medico con un approccio unitario, prima sconosciuto, alla

malattia e alla persona malata”. In occasione del conferimento della laurea, il prof. Mandelbrot ha tenuto una lezione magistrale intitolata “Fractals in Anatomy and Physiology”, nella quale fra l'altro affermava: “Il concetto di base che unisce lo studio dei frattali alle discipline come la biologia e quindi anatomia e fisiologia parte dalla convinzione di un necessario superamento della geometria euclidea nella descrizione della realtà naturale. Volendo essere molto sintetici, i frattali servono a trovare una nuova rappresentazione che parta dall'idea di base che il piccolo in natura non è nient'altro che una copia del grande. La mia convinzione è che i frattali saranno presto impiegati nella comprensione dei processi neurali, la mente umana sarà la loro nuova frontiera.”

### *Dimensione frattale*

La dimensione frattale è la misura dell'irregolarità delle forme frattali. Nella comune geometria euclidea un punto ha dimensione 0 (è, infatti, adimensionale), una linea ha dimensione 1 (la lunghezza), una figura piana ha dimensione 2 (larghezza e lunghezza) e un solido ha dimensione 3 (altezza, larghezza, lunghezza). Qual è, però la dimensione dei frattali?

Il calcolo della dimensione frattale (D) è assai difficile e richiede spesso specifici programmi. Per i frattali più semplici, tuttavia, è possibile eseguire questo calcolo:

#### **Logaritmo del numero delle parti simili**

$$D = \frac{\text{Logaritmo del numero delle parti simili}}{\text{Logaritmo del fattore di divisione}}$$

#### **Logaritmo del fattore di divisione**

Ad esempio, si osservi una tipica linea frattale come la linea C in figura 5.14.

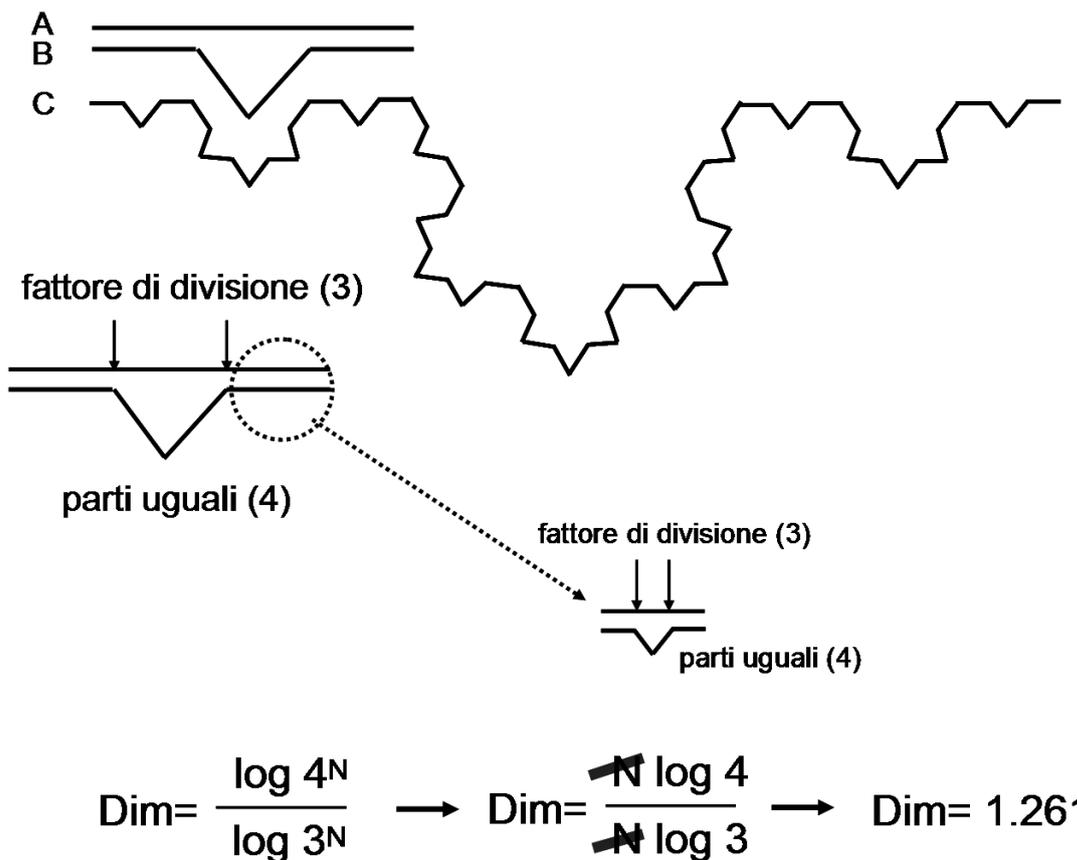


Figura 5.14. Calcolo della dimensione di una linea frattale

Si nota che la linea spezzettata è costruita a partire da una serie di segmenti A “ripiegati” nel seguente modo: la linea A è divisa in tre parti uguali (fattore di divisione=3), poi la parte centrale è duplicata in modo da formare un angolo; in tal modo il segmento A diventa una linea spezzata B, formata da quattro segmenti (numero delle parti simili=4). Ciascuno di questi segmenti della linea B subisce poi la stessa divisione per tre e lo stesso ripiegamento in quattro segmenti spezzati, a ottenere una linea sempre più spezzettata (si può andare avanti teoricamente all'infinito).

In questo caso, la dimensione frattale è data dal logaritmo di 4 diviso per il logaritmo di 3, vale a dire 1.29. Si tratta, come si vede, di un numero intermedio tra 1 (linea retta) e 2 (superficie piana).

Nella figura successiva (5.15) si vedono altri frattali con dimensioni crescenti. In (A) si ha una linea con dimensione  $\log 8/\log 4 = 1.5$ , in (B) la linea ha dimensione (più complessa, più irregolare)  $\log 12/\log 4 = 1.79$ .

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

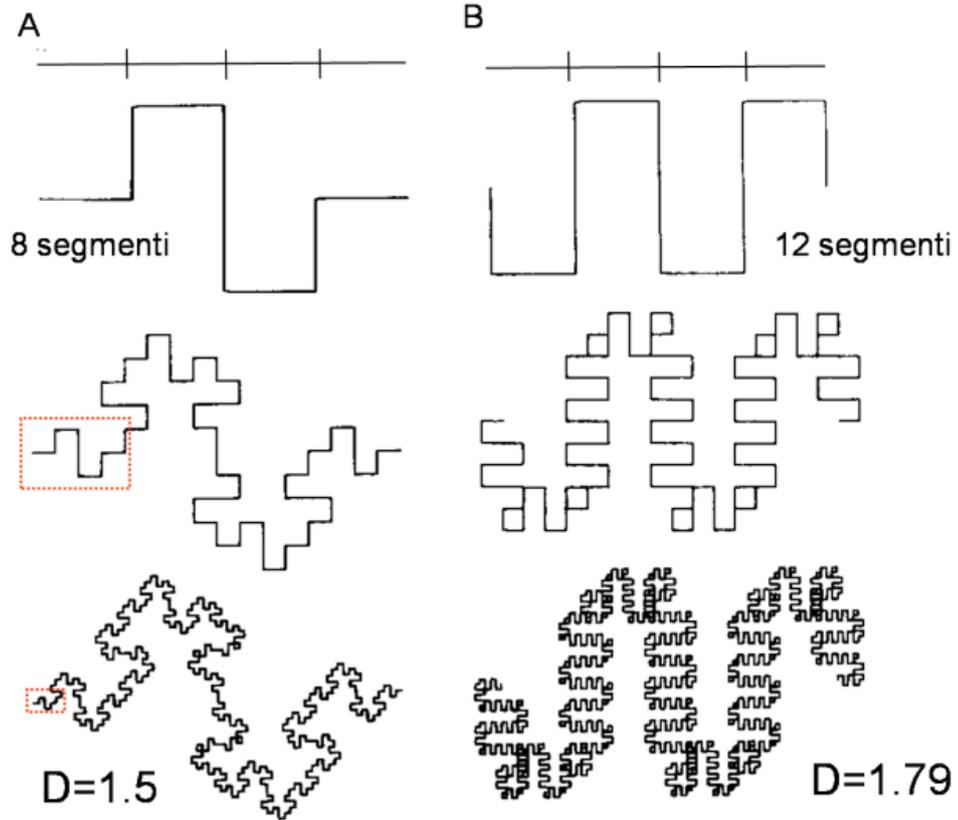
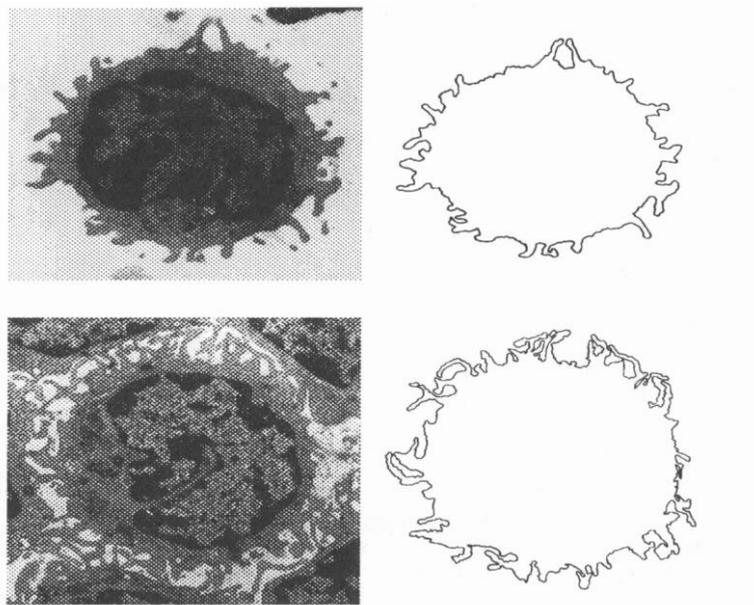


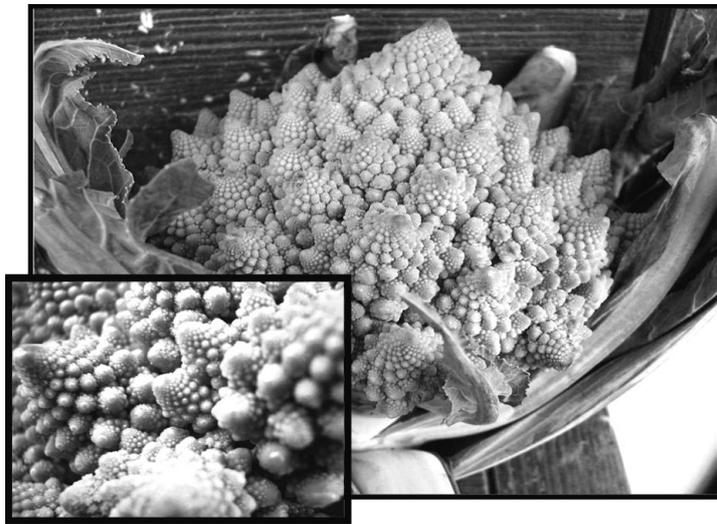
Figura 5.15. Linee con diverse dimensioni frattali

Nella figura successiva si mostrano i profili di due cellule linfatiche, sopra una cellula normale, sotto una cellula leucemica (Hairy-Cell Leukemia) [164]. Si nota chiara la differenza di irregolarità che è quantificata mediante la dimensione frattale. Notare naturalmente che questa differenza vale per la H.C.L. ma non per tutte le leucemie.

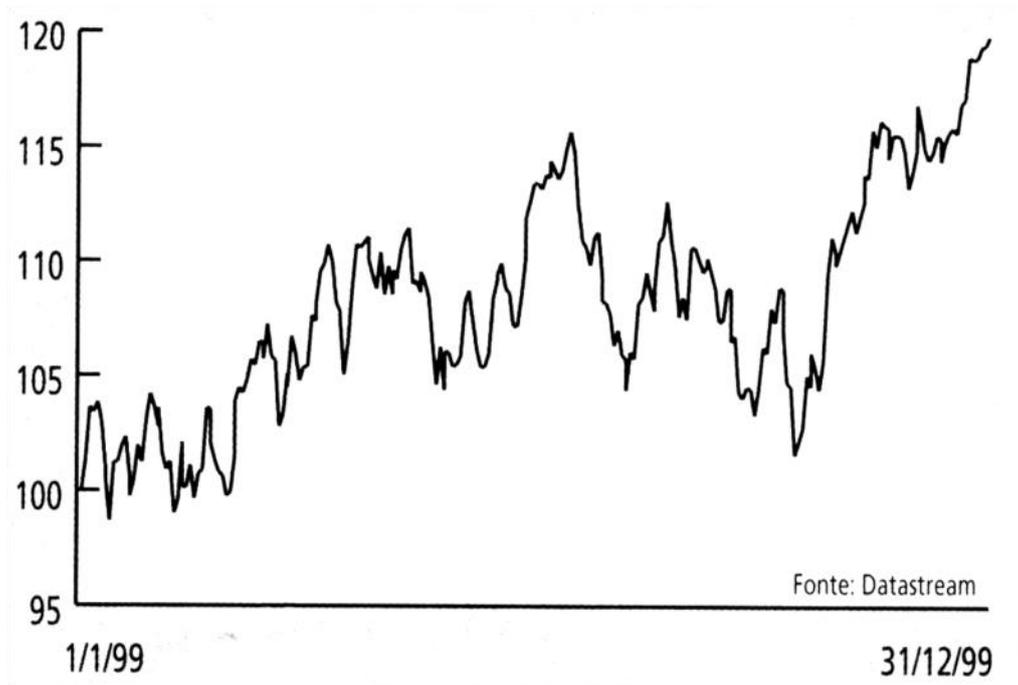


**Figura 5.16. Linfocita normale (sopra) e cellula leucemica (hairy cell leukemia, H.C.L.) (sotto). In diversi soggetti sono state determinate le dimensioni frattali del perimetro di membrana di linfociti T normali (da 1.12 a 1.23) e di linfociti da hairy cell leukemia (da 1.29 a 1.37).**

Anche alcuni fiori e frutti hanno tipicamente forme frattali: le pigne, i cardi, i cavolfiori (figura 5.17), le celosie, ecc. L'andamento del mercato azionario ha un tipico comportamento caotico, in cui facilmente si osservano strutture frattali con picchi irregolari su diverse scale di osservazione (figura 5.18). È curioso, ma non certo senza valide ragioni, che buona parte degli esperti del caos, appartenenti al famoso istituto di Santa Fe, hanno trovato occupazione nelle agenzie di consulenza finanziaria.

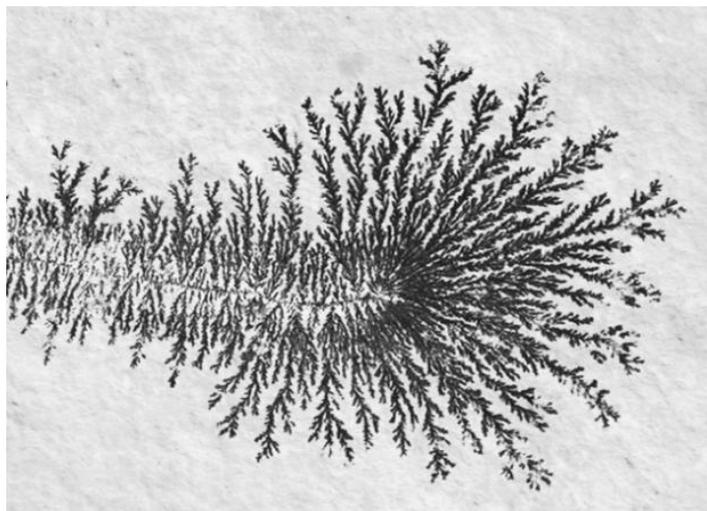


**Figura 5.17. Questo tipo di cavolfiore mostra chiaramente la struttura frattale: nel piccolo particolare si ripete la forma dell'intero.**



**Figura 5.18. Esempio dell'andamento dell'indice di borsa Standard&Poor nel corso di un anno solare.**

Nella formazione degli oggetti con dimensioni frattali si assiste a una particolare 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, probabilmente ha avuto un ruolo fondamentale nella nascita della vita sulla terra e lo ha continuamente nei processi di accrescimento fisici e biologici. In figura 5.19 è mostrata una figura frattale prodotta da concrezioni di manganese che è cristallizzato da infiltrazioni acquose tra lastre di pietra.

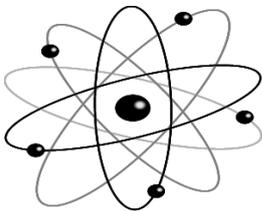


**Figura 5.19. Dendriti di manganese in forme frattali (giacimenti fossili di Solnhoffen).**

## L'indeterminazione

In questo periodo storico stiamo assistendo alla crisi delle “certezze” scientifiche, che è partita dalla fisica e si sta trasferendo alle scienze biologiche e mediche. La teoria del caos, come si è visto, ha messo in crisi un certo tipo di “certezze” della scienza illuminista, particolarmente la predicibilità degli eventi futuri sulla base delle conoscenze dello stato presente.

In questa sezione, che fa riferimento in parte ai concetti presentati da A. Strumia [165], si mette ancor meglio a fuoco in cosa consiste l'impossibilità di conoscere *esattamente* un fenomeno fisico o biologico e quindi di prevederne esattamente l'evoluzione, in altre parole in cosa consiste l'*indeterminazione*. Vi sono vari aspetti del problema, vari “tipi” di indeterminazione (Figura 5.20).



- **Indeterminazione “statistica”**: in un insieme di numerose parti interagenti (es. un gas) non si conosce stato e velocità di una singola particella ma solo il comportamento medio dell'insieme.
- **Indeterminazione “quantistica”**: gli oggetti submicroscopici (ad esempio un elettrone) non possono essere conosciuti esattamente nella loro posizione e nella loro quantità di moto.
- **Indeterminazione “caotica”**: la maggior parte delle equazioni che descrivono i sistemi fisici sono equazioni *non lineari*, dove la soluzione dipende sensibilmente dai valori iniziali e minimi errori possono avere grande influenza finale (impredicibilità).

Figura 5.20. Riassunto dei tre tipi di indeterminazione.

- Esiste un primo livello di indeterminazione, che si può riscontrare nella stessa meccanica classica. È noto che la meccanica classica (da Newton a Laplace, a Einstein) prevede che si possa determinare in modo esatto la posizione e la velocità di un oggetto o di una particella dotata di massa qualora si conoscano la posizione e velocità in un certo istante iniziale e si conoscano le leggi della forza agente su quell'oggetto. Ma quando, anziché considerare il moto di una singola entità dotata di massa, si considera un insieme di molte entità interagenti (es. un gas o un liquido), non si è praticamente in grado di seguire il moto di un solo oggetto individualmente considerato. Ciò che si può fare è un affronto del problema in termini

statistici, cioè uno studio del comportamento medio delle particelle del gas o del liquido (sempre che quest'ultimo sia omogeneo, privo di turbolenze). Si parla in questo caso di *indeterminismo statistico*.

In medicina, si potrebbe fare un parallelismo, rispetto a questo concetto, considerando le risposte ai farmaci. È noto che l'efficacia dei farmaci è solitamente provata su grandi gruppi di malati, tra loro "omogenei" per i criteri di ammissione allo studio controllato e randomizzato. Qualora un farmaco si dimostri efficace in questo tipo di studi, ciò non significa che lo sia in tutti i pazienti; significa solo che la media dei punteggi di efficacia della popolazione che ha assunto il farmaco è migliore della media dei punteggi dei pazienti che non lo hanno assunto. È quindi un criterio statistico, che non esclude (anzi, prevede) che alcuni pazienti siano del tutto insensibili al farmaco, altri addirittura possano avere un peggioramento. Si è già avuta occasione di accennare a come le scienze della complessità stiano influenzando la farmacologia moderna.

- Un secondo livello di indeterminazione è quello *quantistico*. Esso è dovuto al fatto che gli oggetti microscopici (ad esempio un elettrone) non possono essere conosciuti esattamente nella loro posizione e nella loro quantità di moto, moto che per gli oggetti microscopici è ondulatorio (principio di indeterminazione di Heisenberg). Teoricamente, la quantità di moto di una particella è legata alla lunghezza d'onda che lo descrive, ma un'onda non ha mai una posizione ben definita, ripetendosi periodicamente nello spazio e nel tempo e, se si vuole determinarla, si deve usare un'altra onda che si sovrappone alla prima. Ma dalla sovrapposizione di diverse onde non si sa più qual è il moto della nostra particella. L'effetto dei tentativi di determinare posizione e quantità di moto si può predire solamente con una certa probabilità: per una certa quantità di moto compresa tra valori assegnati, si può dire solo se c'è una probabilità di trovare un elettrone in una certa regione dello spazio.

Il principio di indeterminazione *quantistico* non dipende dall'incompletezza delle nostre conoscenze teoriche o dall'imprecisione degli strumenti di misura, è una legge fondamentale della natura, secondo la quale non è possibile trovare una spiegazione deterministica delle cause dei processi che governano la meccanica delle particelle microscopiche. Ciò ha rilevanza in medicina perché gli eventi submicroscopici di tipo quantistico determinano poi molti processi cellulari e organici, come ad esempio il rilascio di neuro mediatori e quindi la funzione dei neuroni.

- Una terza situazione in cui si presentano delle indeterminazioni, di cui si è già trattato, è quella dell'*indeterminismo caotico*. Essa fu notata da Poincaré nel 1890 ma la sua importanza fu sottovalutata sino agli ultimi decenni del XX secolo finché fu ripresa dagli studiosi dei sistemi dinamici e del caos. Questo tipo di indeterminazione deriva dal fatto che la maggior parte delle equazioni che descrivono i sistemi fisici sono equazioni *non lineari*, cioè equazioni tali che la somma di due soluzioni non costituisce una nuova soluzione, ma fornisce risultati instabili. Ciò significa che la soluzione non è mai precisa perché una piccolissima differenza nei valori iniziali comporta, dopo un certo tempo (o ripetizione del procedimento) una deviazione crescente dalla traiettoria prevista. Poiché non possiamo conoscere le condizioni iniziali con precisione infinita (infatti, non è possibile né sperimentalmente né teoricamente conoscere con precisione infinita - cioè con infinite cifre decimali - i numeri che

costituiscono le condizioni iniziali del moto o della massa di un sistema) ci troviamo nelle condizioni di non poter fare delle previsioni attendibili. L'indeterminazione qui è legata alla limitazione intrinseca dello strumento matematico qual è l'equazione che descrive un fenomeno o una funzione, all'impossibilità di introdurre nel calcolo un numero infinitamente preciso (con *tutte* le cifre).

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

Tutte queste considerazioni sono interessanti anche per la possibilità di comprendere la dinamica dei sistemi biologici, le loro modifiche nello spazio (crescita) e nel tempo (evoluzione). L'evoluzione di un certo sistema dinamico, inteso in senso lato come aumento di organizzazione, può essere visto in due modi diversi, ciascuno dei quali ha dei validi motivi per essere considerato e conosciuto.

Il primo modo consiste nell'accumulo progressivo e continuo di piccoli cambiamenti nel tempo: ad esempio, Darwin sottolinea l'importanza dell'accumulo di piccole modifiche genetiche selezionate nella specie sotto la pressione ambientale; analogamente, il singolo organismo cresce progressivamente per accumulo di materia e per complessificazione delle strutture. Questo tipo di processo evolutivo è soggetto alle mutazioni, che sono eventi casuali, ma per il resto è molto prevedibile e riproducibile, perché segue leggi deterministiche e meccanicistiche, come sono tipicamente quelle della trasmissione dei caratteri ereditari (mendeliani).

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

### *Biforcazioni*

La biforcazione avviene quando il sistema non può svilupparsi ulteriormente, perché si è esaurito il potenziale di energia e di informazioni necessario al suo sviluppo in determinate condizioni. Di solito, il momento della biforcazione è preceduto da un aumento delle oscillazioni delle variabili, che si trovano successivamente in diversi stati, "cercando" di adattarsi senza riuscirvi alla nuova situazione[166].

In altre parole, avvengono tre momenti o fasi (vedi figura 5.21):

- Fase di crescita lineare
- Fase di crescita caotica (oscillazioni lontano dall'equilibrio): si passa da una normale omeodinamica lineare a oscillazioni ripetute
- Fase della biforcazione evolutiva

Alla biforcazione segue una normale evoluzione lineare, ma in particolari circostanze può iniziare l'involutione o persino la distruzione del sistema (teoria delle catastrofi). Quest'ultima è dovuta al fatto che un'oscillazione eccessiva può portare il sistema in un ciclo di autocatalisi, in cui le soluzioni delle funzioni che lo controllano "divergono" progressivamente dalla normale omeodinamica.

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

Lo stesso è avvenuto e avviene nella successione delle ere geologiche, nei cambiamenti sociali (rivoluzioni), persino nelle teorie scientifiche.

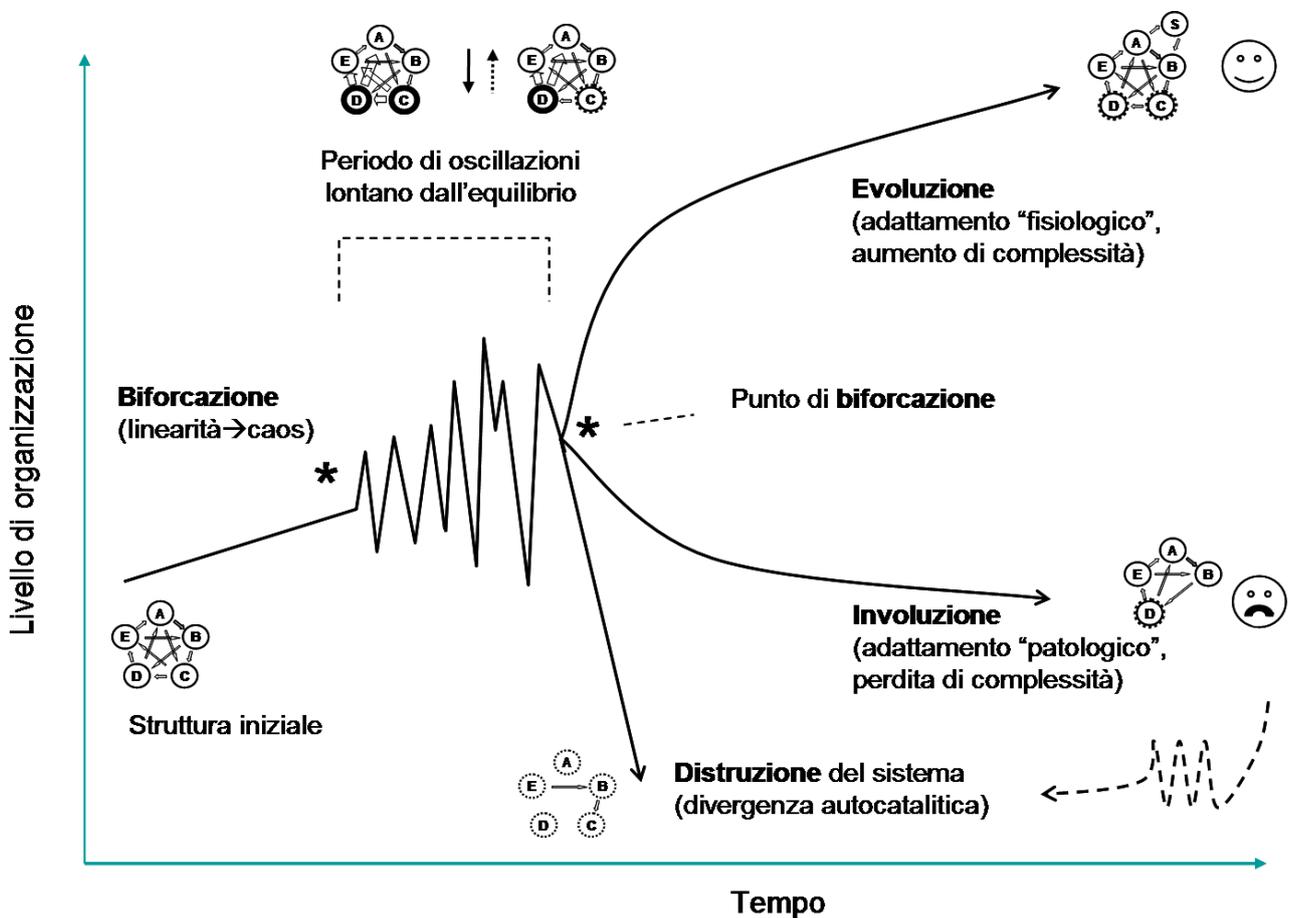


Figura 5.21. Schema della transizione per biforcazione di un sistema naturale, qui rappresentato da un insieme di cinque elementi o “nodi” (A-B-C-D-E) disposti in rete, secondo un modello che sarà in seguito illustrato nei dettagli.

*Differenza tra complessità e disordine*

La fisica dei sistemi complessi e dinamici ha evidenziato dei comportamenti che sfuggono dal normale determinismo, ma non sono da considerare come manifestazioni di un disordine. Complessità e caos non sono sinonimi di complicazioni e confusione: la percezione dei limiti della predicibilità non equivale alla “notte in cui tutte le vacche sono nere”!

D'altra parte, non tutti gli oggetti complessi sono caotici, per cui si deve stabilire una differenza anche tra questi due concetti. Un modo per rappresentare la differenza tra ordine, complessità e caos può essere il diagramma C-K (figura 5.22, tratta, con modifiche, da Arecchi [50]). Ciò aiuta a distinguere gli oggetti di bassa complessità tra quelli con maggiore o minore caos, in questo caso inteso come “perdita d'informazione”.



**Figura 5.22. Diagramma che mostra schematicamente la relazione tra complessità e disordine del sistema (più precisamente velocità di perdita dell'informazione).**

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

Un valore di  $K$  alto vuol dire che l'informazione si perde rapidamente come nei sistemi a massima entropia considerati dalla termodinamica (gas). In questo senso, l'entropia coincide col caos. Tuttavia, come si è visto, il caos è proprietà normale dei sistemi complessi, quindi è compatibile con un alto grado di ordine fisiologico. Inoltre,  $K$  dice qualcosa solo sull'andamento nel tempo, mentre non dice niente sulla struttura. Quest'ultima è rappresentata dalla complessità (attenzione che la struttura può essere spazio-temporale).

Un cristallo perfetto a bassa temperatura, un sistema planetario, un materiale ferromagnetico hanno un'unica configurazione di equilibrio (o quasi), regolata da simmetrie macroscopiche o microscopiche: sono oggetti molto ordinati e semplici. In essi l'informazione si dissipa con estrema lentezza, tanto è vero che i cristalli sono usati negli orologi come riferimento per il passare del tempo. Invece, in un materiale in cui il numero dei possibili stati all'equilibrio cresce esponenzialmente all'aumentare delle dimensioni dell'oggetto o dei suoi elementi, allora si ha grande complessità.

Il massimo di complessità di un oggetto naturale è rappresentato dal cervello umano. L'invecchiamento è visto come perdita di complessità, come già si è visto. Anche quest'approccio esce dalla logica del meccanicismo riduzionista: per capire oggetti complessi, dobbiamo indurre livelli appropriati di descrizione che non sono riconducibili a livelli più elementari [50]. È interessante anche notare come il sistema immunitario sia stato posto (ovviamente in modo arbitrario) a un certo livello di complessità e di stabilità; in casi di malattia da HIV, ecco che la complessità non cambia, mentre aumenta di molto il parametro  $K$ , correlato con la crescita del caos nel sistema e la dissipazione dell'organizzazione.

### *Altre applicazioni mediche*

Il ruolo dei fenomeni caotici in medicina comincia a essere studiato e compreso negli ultimi anni, grazie a studi condotti soprattutto in cardiologia e neurologia, ma certamente il campo è aperto anche per la biologia cellulare, la farmacologia e l'immunologia (tabella 5.1).

In neurologia, tecniche di analisi non-lineare possono essere applicate anche all'elettroencefalogramma per costruire modelli di funzionamento della corteccia cerebrale. In questi modelli, i vari stati comportamentali (sonno, veglia, attenzione, ecc.) sono visti come un'attività corticale caotica nello spazio e nel tempo, soggetta però a 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 d'informazioni, perché sono come la "riserva" di un infinito numero di orbite periodiche instabili [167]. Ciò potrebbe essere la base fisiologica per la possibilità di generare idee nuove. A livello mentale il caos come amplificazione di fluttuazioni potrebbe essere il motore della creatività e come generatore d'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. 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, e infine modificare dinamiche del sistema, attrattori e campi delle forme [147;168;169].

<b>Tabella 5.1. Applicazioni mediche della teoria della complessità e del caos</b>			
Condizione	Effetto osservato	Possibili applicazioni	Bibliografia
Invecchiamento	Riduzione di complessità in alcune (non tutte) funzioni fisiologiche e psicologiche	Programmi di riabilitazione	[170;173]
Osteoporosi	Riduzione della dimensione frattale	Approfondimenti diagnostici, follow-up	[174;175]
Attività cerebrale	Riscontrata e misurata la caoticità delle onde cerebrali	Neurologia	[167;176]
Attività cerebrale	Segnali caotici con Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS)	Neurologia	[177]
Schizofrenia	Diminuzione degli indici di caos nell'EEG	Approfondimenti diagnostici	[178]
Epilessia	Riduzione di complessità nelle sottobande beta e gamma dell'EEG	Approfondimenti diagnostici	[176;179;180]
Cancro	Crescita esponenziale disordinata delle popolazioni cellulari	Strategie terapeutiche basate su fattori di regolazione e immunoterapia	[75;181;182]
Cancro	Interazione non lineare (caos) tra citochine e neurotrasmettitori	Conoscenze di base	[183]
Cancro della mammella	Il rischio nelle pazienti che assumono contraccettivi non è lineare ma frattale	Epidemiologia	[184]
Leucemia	Aumento della dimensione frattale della membrana linfocitaria	Approfondimenti diagnostici	[164]
Carcinoma	Aumento della dimensione frattale dell'epitelio	Approfondimenti diagnostici	[185]
Battito cardiaco	Riscontrata nel ritmo normale caoticità e strutture frattali (auto somiglianza su diverse scale di tempo)	Conoscenze di base, clinica	[154;173]
Stress fisico	Aumento di complessità nel segnale ECG, associato a aumento di adrenalina	Studio dello stress	[186]
Scompenso cardiaco	Diminuzione della variabilità della frequenza e variazioni della dimensione frattale associate a rischio di morte o aritmie	Prognosi, terapia	[158;187]
Scompenso cardiaco	Aumento delle oscillazioni, comparsa di periodicità del peptide natriuretico atriale	Prognosi, terapia	[188]
Malattia coronarica	Maggiore dimensione frattale dell'intervallo interbattito, minore entropia	Complemento alla diagnosi ECG	[76]
Circolazione coronarica	Andamento caotico con tre picchi di frequenza, la caoticità ridotta da ossido nitrico e altri farmaci	Cardiologia di base, diagnostica	[189]
Sindrome da scompenso organico multiplo (MOF)	Interazioni non lineari tra metabolismo, coagulazione e immunità	Diagnosi e terapia in medicina d'urgenza	[190]
Diabete	Variabilità della glicemia predittiva di complicazioni più che l'entità della glicemia stessa	Monitoraggio e terapia	[191;192]
Scoliosi idiopatica	7 caratteristiche tipiche di una dinamica caotica nella progressione	Consiglio terapeutico	[193]
Malattie infettive	Le epidemie hanno andamento non lineare e schema frattale	Epidemiologia	[194-196]
Comportamento, stili di vita	I cambiamenti negli stili di vita di una popolazione sono caotici (non-lineari)	Programmi di salute pubblica	[1,2;152]
Sistemi sanitari	I sistemi medici e le risposte dei pazienti in cura sono flessibili, adattativi e complessi	Programmi di salute pubblica, follow-up di pazienti cronici	[153;197-200]
Sistemi sanitari	I problemi organizzativi e gestionali e la gestione del rischio richiedono un approccio complesso	Progettazione strutture ospedaliere	[201]
Farmacologia	Risposte non-lineari e paradossali ai farmaci	Terapie	[202;203]
Farmacologia	Fenomeni "soglia" di risposta ai medicinali in alte diluizioni	Spiegazione razionale del meccanismo d'azione dell'omeopatia	[163;204-206]
Fibromialgia, sindrome da fatica cronica	Variazioni aperiodiche di parametri biochimici e immunologici, disordini psicosomatici	Approcci multidisciplinari e integrati	[207]
Ortodonzia	Apparato stomatognatico descritto come sistema complesso adattativo	Approccio "tollerante" e rigoroso alle malocclusioni	[208]

Anche l'insulina è secreta con un andamento a pulsazioni e la glicemia ovviamente segue questi andamenti. Le oscillazioni della glicemia sono normali, ma quando divengono eccessive hanno importanza

nel determinare le conseguenze a lungo termine della malattia diabetica: quanto più ampie sono tali oscillazioni (a parità di glicemia media) tanto più frequenti e precoci sono le complicazioni cardiovascolari e la mortalità [191]. Pertanto, il coefficiente di variazione delle misure glicemiche nel tempo potrebbe essere un interessante parametro da valutare nel follow-up di questi pazienti.

L'immunologia è un campo in cui i comportamenti caotici sono studiati con particolare interesse. 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 e oscillazione (la comparsa di sempre nuove specificità recettoriali, i complessi controlli incrociati delle varie cellule implicate nel network idiotipo-anti idiotipo e nella rete delle citochine). Il comportamento caotico di una variabile come la concentrazione di anticorpi è la risultante di molti comportamenti periodici, nessuno dei quali prevale in condizioni ordinarie. Dall'interazione di più parametri che controllano una determinata funzione (ad esempio la concentrazione di anticorpi) nasce un comportamento caotico. Ciò conferisce al sistema una grande flessibilità perché opportune perturbazioni (anche inizialmente piccole, come quelle di una piccola dose di antigene) possono rapidamente spostare il comportamento di uno o più cloni cellulari.

Le dinamiche della secrezione ormonale sono spesso evidenziabili come dei picchi seguiti da periodi di bassa produzione[209]. Inoltre, esse possono subire dei disordini che si vedono chiaramente come aumento delle escursioni o variazione del ritmo di secrezione. Un aggravamento della situazione caotica nella secrezione di ormoni nell'insufficienza cardiaca è stato mostrato da Nugent e collaboratori [188]. Tali autori hanno misurato la concentrazione ematica di peptide atriale natriuretico (ANP) ogni 2 minuti per un periodo di 90 minuti. Nel soggetto sano si notano marcate e irregolari oscillazioni (la concentrazione varia da 2 a 60 ng/l), nel soggetto malato (insufficienza cardiaca cronica) si notano oscillazioni di ampiezza molto maggiore (da 2 a 400 ng/l). In questi casi, quindi, si potrebbe dire che la caoticità è peggiorata, nel senso che aumentava l'ampiezza dei picchi. Tuttavia, in alcuni pazienti (5 su 27) sono comparsi dei picchi di concentrazione (fino a circa 2000 ng/l) con una periodicità più evidente (ogni 10-12 minuti). In questi casi, quindi, al nuovo aumento di concentrazione dell'ormone, si accompagna la comparsa di maggiore periodicità (minore caos!). Uno di questi pazienti morì poco dopo per molteplici embolie polmonari, a conferma del fatto che la situazione era veramente grave.

In pazienti con fibromialgia, una malattia cronica dalla causa sconosciuta, caratterizzata da dolori diffusi, parestesie, disturbi del sonno, ansietà, disturbi intestinali è stata riportata una diminuzione di variabilità nella frequenza cardiaca e la presenza di ritmi circadiani monotoni e poco variabili. Queste anomalie, riscontrate anche nell'intestino irritabile, nella sindrome da fatica cronica e nella sindrome della guerra del Golfo, possono essere interpretate come una "decomplessificazione" del sistema nervoso autonomo, con predominanza di una rigida attività del sistema nervoso simpatico rispetto al parasimpatico [207]. Gli autori attribuiscono queste alterazioni sia a una predisposizione genetica sia al disadattamento rispetto alle condizioni di vita, che spesso alterano i bioritmi naturali, e suggeriscono che malattie di questo tipo richiedono approcci multidisciplinari e integrati, non solo farmacologici in senso stretto.

La descrizione di sistemi in parte complessi, in cui più elementi 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 prima ritenuta sufficiente. In altre parole, nella variabilità dei fenomeni oggetto di studio, si deve cercare di distinguere il vero “disturbo” (noise), legato a fluttuazioni del tutto casuali e disordinate o all’imprecisione delle misure, dall’oscillazione che si presenta con caratteri di a-periodicità per ragioni comprensibili e spiegabili.

I concetti di complessità e caos cominciano ad avere notevoli applicazioni in farmacologia e in particolare per quanto riguarda la farmacodinamica [202;203]. Nella teoria farmacocinetica classica la situazione è semplice perché l’attrattore è un singolo punto e 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 intrecciata con le altre in modo non-lineare. Ciò implica che una dose di farmaco su un sistema complesso, come ad esempio i sistemi cardiovascolare e nervoso, può indurre cambiamenti imprevedibili e persino paradossali.

Pare inutile soffermarsi sul fatto che i farmaci hanno tutti un duplice aspetto: la loro azione positiva può essere accompagnata da altre che sono negative, e ciò è per lo più dovuto a qualche meccanismo legato alla scarsa “specificità” delle molecole regolative endogene ed esogene (pleiotropismo): solo per fare un esempio, il paracetamolo, antinfiammatorio e antidolorifico di uso praticamente universale, induce paradossalmente un aumento di rischio di asma bronchiale e di bronchite cronica [210]. La spiegazione risiederebbe nel fatto che il paracetamolo diminuisce le capacità antiossidanti dell’albero respiratorio; poiché l’asma ha tra le sue concause lo stress ossidativo, il legame sembrerebbe plausibile.

# Capitolo 6

## Modelli di reti dinamiche

Quanto più si indagano le proprietà tipiche dei sistemi viventi, tanto più vengono alla luce i profondi e fini meccanismi di regolazione, senza che si possa quindi costruire un modello definitivo, totalmente deterministico in senso meccanico classico. Il limite del meccanicismo è emerso già nell'analisi dei comportamenti non lineari e caotici di funzioni semplici di retroazione, ma diviene ancor più chiaro se si considera l'organismo come un "insieme" di tanti elementi tra loro comunicanti e interagenti.

Il mantenimento dello stato di salute (quello che si chiamava la "forza vitale") dipende dall'integrità strutturale delle singole componenti a tutti i livelli (dalla molecola all'ambiente) e dalla validità funzionale delle comunicazioni tra i diversi livelli e tra le diverse componenti (quella che sopra è stata definita auto-organizzazione dei sistemi complessi). La capacità di auto-organizzazione, quindi anche di apprendimento, di evoluzione e di adattamento, si basa sull'esistenza di un enorme numero di stati possibili (configurazioni), a loro volta dipendenti dal numero, tipo (e difetti) di interconnessioni tra i costituenti del sistema. I circuiti di retroazione ("feedback loops"), essendo essi sia di tipo positivo (amplificazione) sia negativo (controllo), sono i "mattoni" costituenti l'ordine emergente nella forma di reti dinamiche.

### Approccio sistemico e reti

Negli anni '50 si iniziò a pensare alla biologia secondo un approccio sistemico, anzi si individuò nella nozione di sistema quasi il punto di convergenza di tutte le scienze. Vi sono, infatti, sistemi biologici, sistemi fisici, sistemi sociali, sistemi economici, sistemi di equazioni e così via; i sistemi possono essere a loro volta composti di altri sistemi. Lo 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 molto complesse. Tali reti (*networks*) connettono diversi elementi e gestiscono l'informazione con meccanismi di amplificazione o di feedback multipli e incrociati.

La nozione di rete viene quindi a coincidere con la nozione di complessità: essenzialmente, la complessità si potrebbe definire quella caratteristica, tipica ma non esclusiva degli esseri viventi, secondo la quale un certo sistema contiene informazioni di grado superiore alla somma delle sue parti: "Un sistema complesso ed adattativo è un insieme di agenti individuali liberi di agire in modi non totalmente predicibili e le cui modificazioni dinamiche sono così interconnesse che l'azione di un fattore cambia il contesto per gli altri fattori" [1].

La rete si forma perché forme "simili" e complementari tendono a "cercarsi" e a stabilire contatti "informativi". Nella varietà di forme interagenti nel mondo naturale, il risultato di queste interazioni non è solo

bidirezionale, avvenendo in un contesto di molteplici interazioni. La “specificità” nella comunicazione tra gli elementi di una rete non è garantita solo dall’esistenza di specifici segnali (es. ligando-recettore) secondo la funzione o azione che la rete compie, ma anche dallo schema, o combinazione, dei vari segnali.

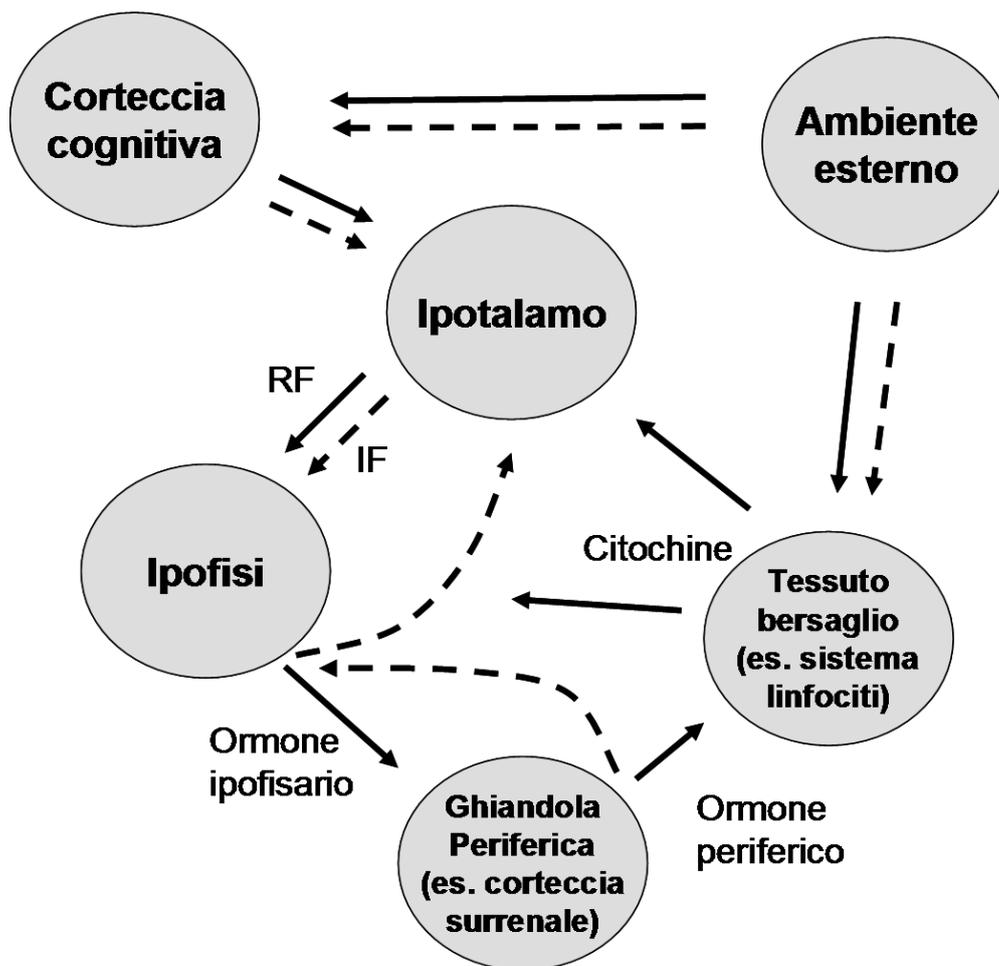
Come abbiamo visto ad esempio nel caso delle citochine, l’informazione, nelle reti biologiche, è solitamente “ridondante”, vale a dire lo stesso segnale può agire su molteplici bersagli ed essere prodotto da molteplici elementi del sistema. Inoltre, lo stesso elemento è controllato da diversi segnali e la sua risposta dipende dai loro sinergismi o antagonismi. 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.

Nella figura 6.1. si riporta uno schema (semplificato) della rete costituita dalle ghiandole endocrine e dalle cellule del sistema immunitario.

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

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

Il fisico americano Frjtiotf Capra scrive: “Lo schema della vita, potremmo dire, è uno schema a rete capace di auto-organizzazione. Questa è una definizione semplice, eppure si basa su scoperte che sono all’avanguardia della scienza” [211].



**Figura 6.1. Regolazione dell'attività endocrina delle ghiandole collegate al controllo ipotalamo-ipofisario. Le linee continue indicano stimolazione, le linee tratteggiate inibizione. RH, releasing hormone. IF, inhibiting factor.**

*Nota sull'uso dell'analogia*

Il pensiero sistemico fa ampio uso dell'analogia e dei modelli concettuali, per cui è necessaria una precisazione. Per analogia si intende il confronto tra due sistemi (o fenomeni, o oggetti, o teorie, o tra un fenomeno e una teoria), distinti ma aventi qualcosa di simile o in comune. Tale confronto può servire a comprendere meglio l'uno, anche formulando ipotesi di lavoro, sulla base delle conoscenze già raggiunte sull'altro.

Nell'ambito della scienza galileiana non compare mai "ufficialmente" la parola analogia, poiché il linguaggio matematico del quale tali scienze si servono non prevede la definizione e l'uso di tale nozione in senso tecnico. Eppure, se ne fa un'applicazione "di fatto", costruendo analogie sia di tipo materiale (es. le teorie atomistiche della materia o la teoria cinetica dei gas, che ricorrono a modelli di sfere, traiettorie e orbite familiari nel mondo macroscopico), sia di tipo formale (equazioni matematiche usate per descrivere un sistema, che sono usate almeno in prima approssimazione per descrivere un sistema simile) [165].

In medicina si fa un uso frequentissimo dell'analogia, per lo più in modo inconscio, non formalizzato. Il medico, di fronte ad un oggetto-fenomeno così complesso come il malato che ha di fronte, è costretto a ricorrere ai rapporti di "somiglianza" tra esso e un suo schema mentale più semplice (la "malattia-tipo") o una precedente esperienza con cui paragona il caso presente. Se sussiste tale somiglianza, si fa la "diagnosi" e si procede alla terapia, anche se non c'è la certezza assoluta dell'identità, anzi, anche se c'è la certezza che nessun caso clinico è identico a un altro.

In presenza di casi singoli molto difficili da comprendere, in conformità a casi "analoghi" trattati con successo in precedenza, si è portati a procedere alla terapia anche senza la diagnosi. La necessità dell'uso dell'analogia è quindi prevalentemente di tipo "euristico: la somiglianza sta alla base della possibilità di costruire modelli per la descrizione di certo dati dell'esperienza. Ovviamente, questa procedura può rivelarsi talvolta impropria e fuorviante, soprattutto se si scambia l'analogia come strumento euristico con una certezza di evidenze, di diagnosi o di soluzioni terapeutiche.

Tramite l'uso dell'analogia è possibile costruire modelli più avanzati rispetto a quelli attuali e fare previsioni su sistemi ignoti a partire da sistemi noti (di solito chimico-fisici, o matematici) che fungono da "archetipo", cioè da riferimento. Scrivono Nicolis e Prigogine: "I sistemi fisico-chimici che danno origine a fenomeni di transizione, all'ordine a lungo raggio, e alla rottura della simmetria lontano dall'equilibrio possono servire come un archetipo per capire altri tipi di sistemi che mostrano un comportamento complesso, per i quali le leggi di evoluzione delle variabili coinvolte non sono note ad alcun livello confrontabile di dettaglio. (...). Come naturale risultato di questo processo, dovrebbero emergere suggerimenti concreti su come dominare la complessità" [26].

Si è visto in precedenza che la geometria dei frattali pare essere la più adeguata a descrivere forme e proprietà di molti sistemi naturali. L'osservazione e la dimostrazione dell'autosomiglianza al variare di scala, tipica proprietà dei frattali, rappresentano un procedere fondato sull'analogia: nella parte si trova un'immagine o un comportamento che ricorda il tutto cui la parte appunto "appartiene". In sintesi, l'analogia mette in luce quell'"ordine nascosto" nei sistemi complessi, che è rappresentato dall'invarianza di scala e quindi dalla presenza di elementi di somiglianza tra sistemi apparentemente molto diversi.

I modelli (matematici, geometrici, informatici, plastici, ecc.) possono essere di due tipi: o sono strettamente predittivi di un fenomeno o descrittivi di un oggetto, e ciò sarebbe l'ideale (quando fattibile), o sono dei modelli concettuali, che condensano osservazioni effettuate in varie esperienze e cercano di rappresentare come si comporta (probabilmente) un sistema complesso sottoposto a certi vincoli e a certe condizioni. I modelli concettuali non stabiliscono delle leggi deterministiche, ma delle analogie e come tali vanno considerati. Hanno il limite della scarsa applicabilità in pratica, hanno il vantaggio della descrizione generale e quindi universale dei fenomeni che possono avvenire in natura e in medicina.

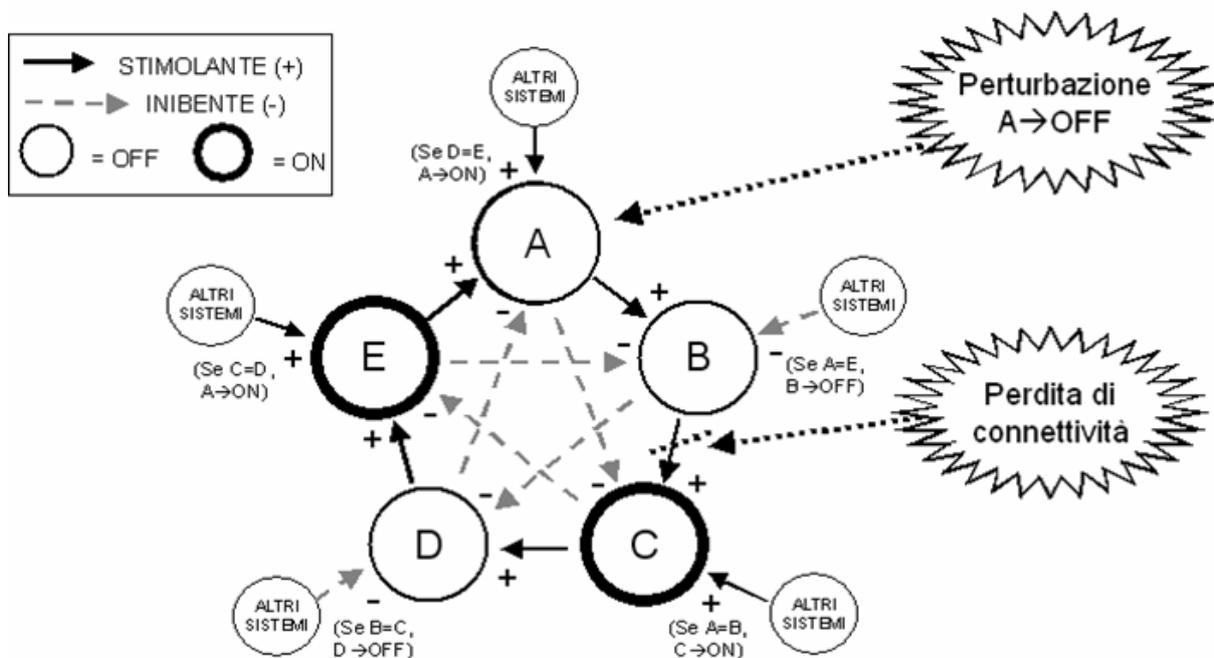
Nelle sezioni seguenti presenteremo alcuni modelli che, tenendo conto di quanto abbiamo detto a proposito dell'utilità e dei limiti dell'analogia, aiutano a visualizzare il funzionamento delle reti e alcune regole tipiche del loro comportamento.

## Modello di reti booleane

Per cercare di costruire modelli di tali complessi sistemi, è stato proposto il metodo delle reti booleane (dal matematico G. Boole). Le reti booleane (figura 6.2) 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.

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

Si è già avuta occasione, nel capitolo storico, di rilevare come esistano delle analogie di tale schema a cinque elementi con altri filoni di pensiero medico, soprattutto nelle medicine orientali. Si può aggiungere, a titolo di curiosità matematica, che il pentagono ha affascinato i matematici, dalla Scuola pitagorica a Leonardo da Vinci, per l'armonia delle proporzioni: tra l'altro, il rapporto tra la diagonale che unisce due angoli interni e un lato è uguale al rapporto della "sezione aurea". La sezione aurea definisce il rapporto tra un segmento A-B che contiene il punto intermedio C e il suo sotto-segmento A-C tale per cui  $A-B:A-C=A-C:C-B$ . Questo valore è una costante uguale a 1,6180339887... che è stata ritrovata in tanti oggetti naturali, tra cui le proporzioni del corpo umano, e in opere d'arte e architettoniche[212]. Quindi, la rappresentazione del sistema come questo intreccio di cinque nodi, pur indubbiamente arbitraria (gli elementi e le connessioni potrebbero essere di qualsiasi numero e tipo), ha in questo lavoro un significato di modello simbolico, scelto come tale per ragioni storiche ed estetiche.



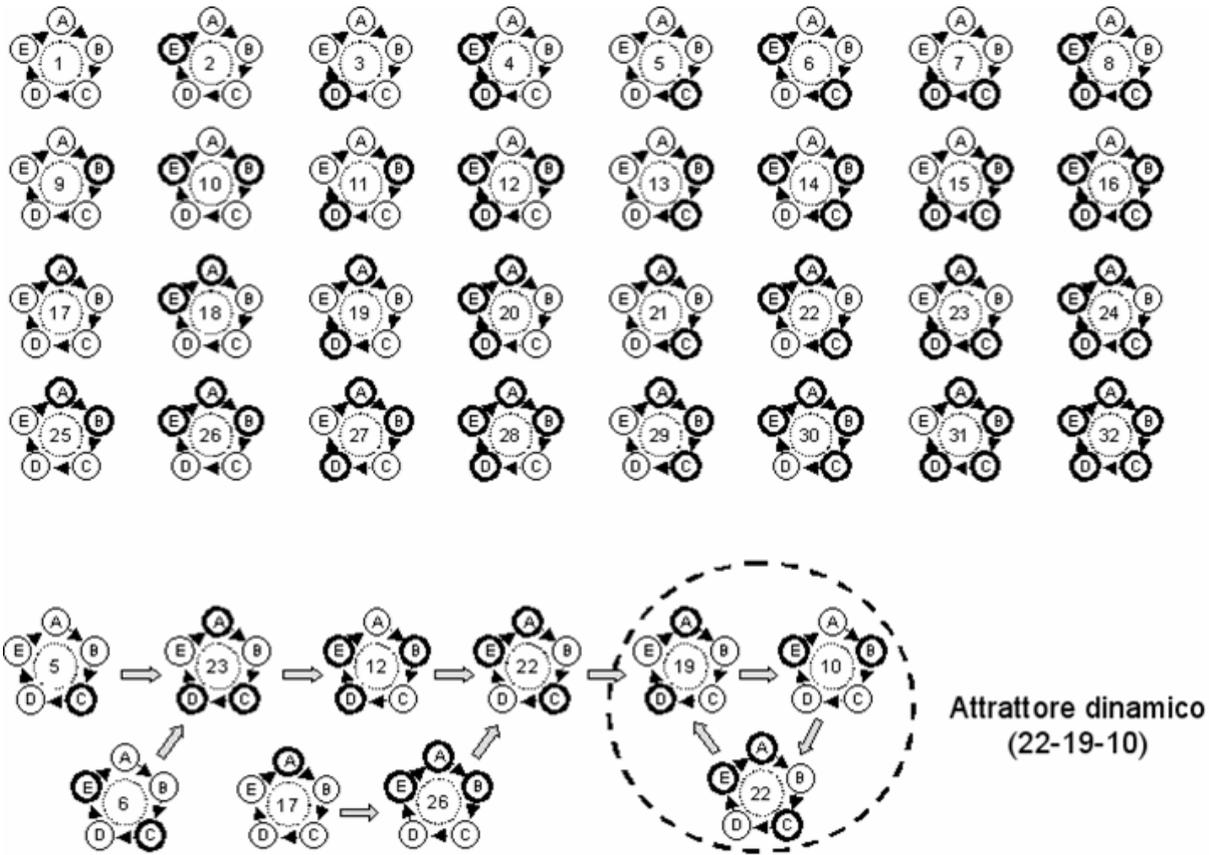
**Figura 6.2. Esempio schematico di rete booleana fatta da cinque nodi/sistemi.**

Tale schema ci consente comunque di descrivere e simulare le principali proprietà dinamiche di qualsiasi rete, indipendentemente dal numero di nodi e tipo di connessioni. Ulteriori dettagli del modello si trovano in precedenti opere dell'Autore [7;213].

*Le “regole” del gioco tra ordine e libertà*

In ciascuna rete sono prefissate delle “regole” interne nei rapporti tra i nodi (stimolazione o inibizione, che entrano in funzione allorché il nodo è “ON”, mentre non agiscono se il nodo è “OFF”) che determinano i possibili cambiamenti consentiti nel tempo (o nelle successive iterazioni). In questo caso, poiché esistono dei momenti di “incertezza” (là dove un nodo venisse stimolato da uno input e inibito da un altro qualora entrambi i nodi a monte fossero “ON”), l’incertezza viene chiarita da un’ulteriore regola, la quale stabilisce che un nodo “esterno” stimola o inibisce il nodo stesso (rappresentato con i nodi denominati “altri sistemi” nella figura 6.3). Ciò è coerente col fatto che le reti normalmente non sono mai isolate, ma connesse con altre reti.

Gli stati possibili della rete (“gradi di libertà”) sono  $K^n$ , dove  $K$  è il numero delle possibili situazioni del nodo e  $n$  il numero dei nodi. Es.: rete di 5 nodi con 2 possibilità (on/off) avrà  $2^5=32$  possibili stati (parte superiore della figura 6.3).



**Figura 6.3. I 32 possibili schemi (“gradi di libertà”) della rete booleana a cinque nodi descritta nella figura precedente. Nella parte inferiore è dato un esempio di cambiamenti iterativi della rete, fino alla formazione di un attrattore dinamico.**

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

Con questi modelli sono state fatte numerose “simulazioni” al calcolatore, in parte già pubblicate [7;213], in parte qui descritte con maggiore precisione. La rete booleana si modifica nel tempo per successivi passaggi (iterazioni), in seguito al gioco di stimolazioni e inibizioni determinato dalle comunicazioni tra gli elementi. Il sistema quindi passa da uno schema all’altro in modo deterministico ma, alla fine (secondo lo schema di partenza), finisce in uno stato già passato, quindi il ciclo di trasformazioni riprende, utilizzando solo pochi schemi in rapida sequenza. Dalla figura 6.3 (parte inferiore) si vede che gli schemi sono “legati” in una catena ramificata, consequenziale, che finisce in un ciclo, in questo caso fatto dagli schemi 22-19-10.

La rete è quindi un valido esempio di dinamica iterativa: subisce un gioco di continui cambiamenti, finché essa finisce in uno schema che si ripete. Questa è un’evoluzione inevitabile, che avviene sempre prima o

dopo, da qualsiasi dei possibili stati da cui si parta. Lo schema ripetitivo finale si chiama quindi attrattore dinamico della rete. In effetti, i cicli percorsi dalle reti booleane sono detti attrattori dinamici e ciascuna rete, presto o dopo molti cicli di trasformazione, finisce nel suo tipico attrattore. È uno stato di stabilità dinamica, che però può essere spostato da perturbazioni dovute a influenze esterne.

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

Si è detto che una rete dinamica può avere vari “gradi di libertà”, schemi di attivazione o disattivazione dei diversi nodi e rafforzamento o perdita di varie connessioni, ciascuno dei quali è consentito dalle relazioni interne. Tra tali configurazioni, alcune sono equivalenti in termini energetici, per cui la rete, in determinati momenti, si può trovare in uno stato di “incertezza” tra quali configurazioni o traiettorie scegliere (punto di biforcazione). Di solito la scelta tra diverse configurazioni energeticamente equivalenti (o persino la scelta di una configurazione energeticamente sfavorevole) è compiuta non casualmente ma in conformità a informazioni provenienti dal resto del corpo, utili affinché la funzione della rete sia indirizzata al bene dell’organismo stesso. Altre informazioni influenzanti la scelta potrebbero provenire dall’ambiente (es. qualità e quantità dell’alimentazione, medicine, fattori fisici e via dicendo). In questo senso, l’informazione, “esterna” alla rete che compie la scelta, ha un duplice ruolo: da una parte “riduce” quella “libertà decisionale” di cui si parlava sopra, “favorendo” una tra le diverse configurazioni possibili, dall’altra introduce una nuova forma di libertà perché “svincola” la rete dalla casualità e la indirizza verso una funzione teleonomicamente utile (nel senso che è quella connessa al buon funzionamento del sistema nel suo complesso).

Si potrebbe quindi parlare di una “libertà informata”, nel senso che il sistema (a qualsiasi livello si voglia considerare) è veramente libero di “scegliere” la configurazione più favorevole se “conosce” la direzione verso cui indirizzare la propria energia, cioè se è “informato”. La libertà di scelta si può esercitare propriamente solo se il sistema è in possesso di informazioni, sulla base delle quali scegliere teleonomicamente, in relazione al fine dell’organismo, non casualmente. La salute (o il suo recupero nel processo di guarigione) allora coincide con una doppia libertà: la libertà di scelta (non essere rigidamente obbligati, essere dotati di flessibilità e capacità di adattamento) e la libertà di informazione su cosa scegliere (conoscere lo stato dell’organismo e il significato delle diverse scelte).

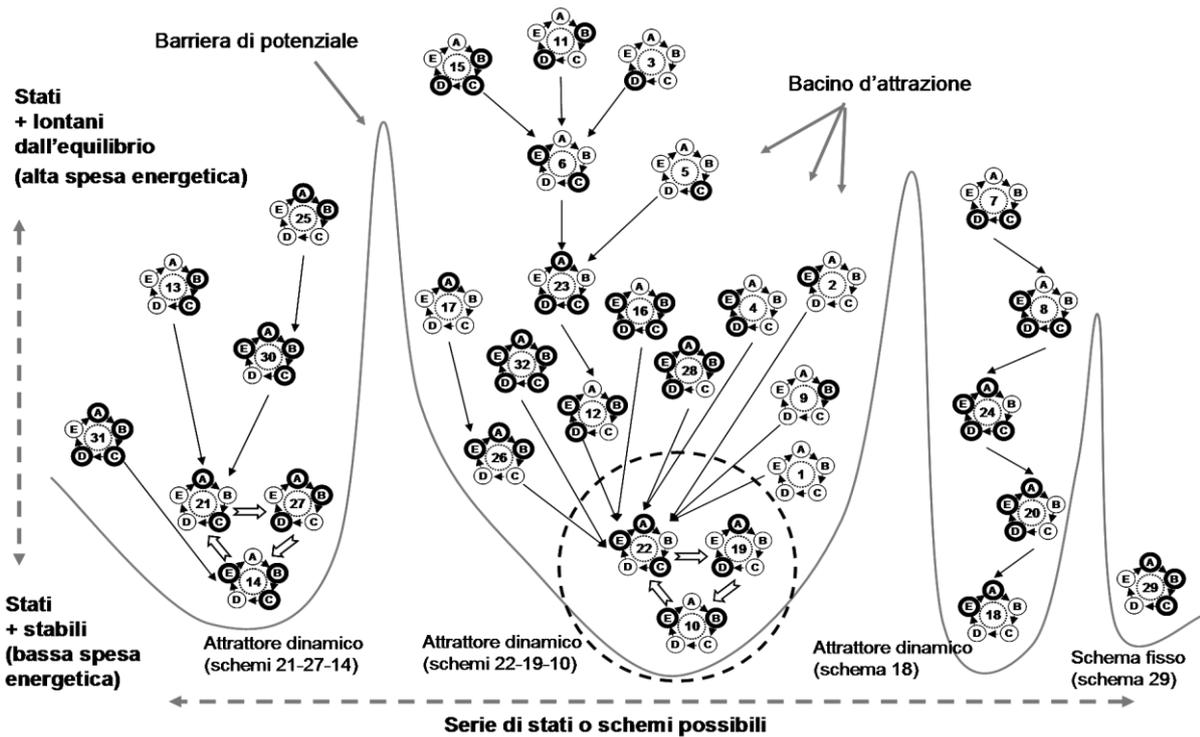
### *Lo spazio delle fasi*

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

Mediante queste prove, si è verificato che gli attrattori della rete descritta sono solo quattro e precisamente quelli rappresentati dagli schemi 22-19-10, oppure 21-27-14, oppure 18, oppure 29.

Le intere dinamiche possibili della rete sono raffigurate in uno spazio bidimensionale, il cosiddetto “spazio delle fasi” (figura 6.4). Lo spazio delle fasi (o spazio degli stati, altrimenti detto anche, come

vedremo, “spazio dell'energia”) è la rappresentazione grafica in cui ad ogni asse è associata una variabile del sistema (posizione, velocità, allontanamento dall'equilibrio, ecc.). Un punto in questo spazio indica lo stato del sistema in un determinato istante. Ogni cambiamento di configurazione dei nodi, quindi di stato della rete, produce nello spazio delle fasi uno spostamento del punto, che descrive una certa traiettoria. Questi modelli geometrici possono essere bidimensionali, tridimensionali, o di qualsiasi dimensione secondo il numero delle variabili considerate.



**Figura 6.4. Rappresentazione grafica dello spazio delle fasi (“paesaggio dell'energia”) con i possibili cambiamenti dinamici della rete e definizione degli attrattori dinamici possibili per questa stessa rete.**

In sintesi, il sistema qui descritto è composto da cinque nodi che possono disporsi in 32 combinazioni (schemi) di stati ON/OFF. Quando il sistema è osservato nella sua dinamica, esso mostra una forte tendenza a raggiungere quattro possibili stati d'equilibrio (attrattori) in cui sono “visitati” solo otto schemi (precisamente il 22, 19, 10, 21, 27, 14, 18 e 29), indipendentemente dal punto di partenza. Quindi, partendo da 32 gradi di libertà, le regole di comportamento prestabilite e le reciproche comunicazioni tra i nodi forzano il sistema stesso entro solo quattro stati di libertà (considerati gli attrattori dinamici) che utilizzano solo otto schemi tra i 32 disponibili. In altre parole, il sistema utilizza dinamicamente 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 espressivo, *anti-chaos* [214].

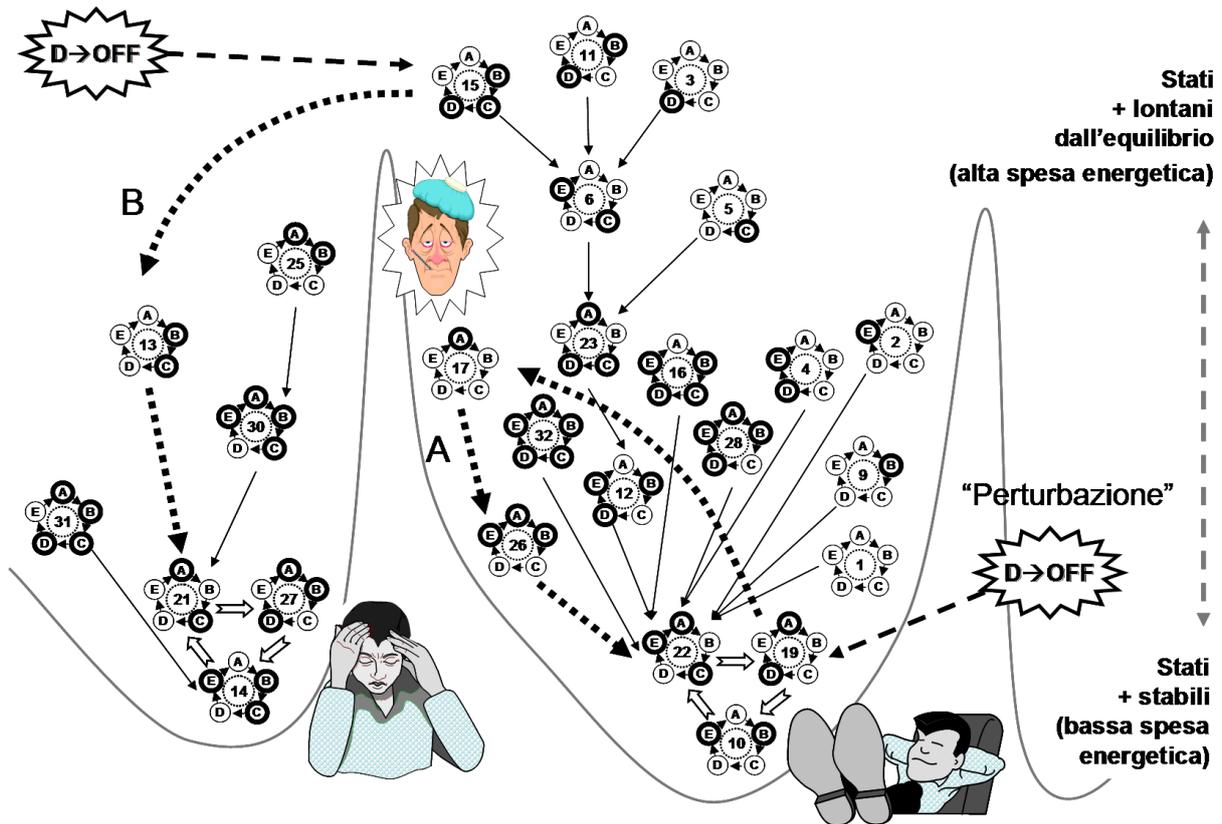
L'auto-organizzazione ha notevoli implicazioni anche nella teoria dell'evoluzione naturale, costituendone un importante completamento che corregge la pretesa di alcuni evoluzionisti di attribuire l'evoluzione naturale all'esclusiva azione del caso e della necessità (selezione) [44;215;216]. Il nuovo concetto di evoluzione evidenzia la capacità dei sistemi dinamici di generare "entropia negativa" (minor disordine). Si tratta della comparsa - a volte progressiva, altre volte discontinua - di quelle che sono dette "proprietà emergenti", in quanto "emergono" a crescenti e specifici livelli di complessità e connettività del sistema. Esse compaiono naturalmente dalle relazioni organizzatrici tra le parti e non sono possedute dalle singole parti individualmente. Infatti, tali proprietà vanno perdute quando un sistema è dissezionato nei suoi elementi e non possono essere previste studiando le parti del sistema isolatamente. Inutile dire che la stessa vita fa a pieno titolo parte di questa categoria.

È importante considerare che nella figura 6.4. sull'asse verticale si è posta una variabile quale la "lontananza dall'equilibrio", equivalente alla "spesa energetica". Questa scelta non è tipica delle rappresentazioni delle reti booleane classiche, che sono puri modelli logico-matematici, ma si è usato questo concetto di "equilibrio" e di "energia" per introdurre l'analogia con sistemi biologici. Infatti, è possibile concepire una rete di un sistema biologico come in movimento nello spazio delle fasi nel senso che i livelli più bassi (gli attrattori) sono quelli di maggiore stabilità e minor consumo di energia, mentre i livelli più alti sono quelli dove la rete si trova in configurazioni energeticamente sfavorevoli, instabili, continuamente alla ricerca di una nuova configurazione che porti verso l'attrattore dinamico.

#### *Perturbazioni e mutazioni della rete*

La dinamica di questa rete può essere messa alla prova con simulazioni. Come illustrato nella figura 6.5, 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).

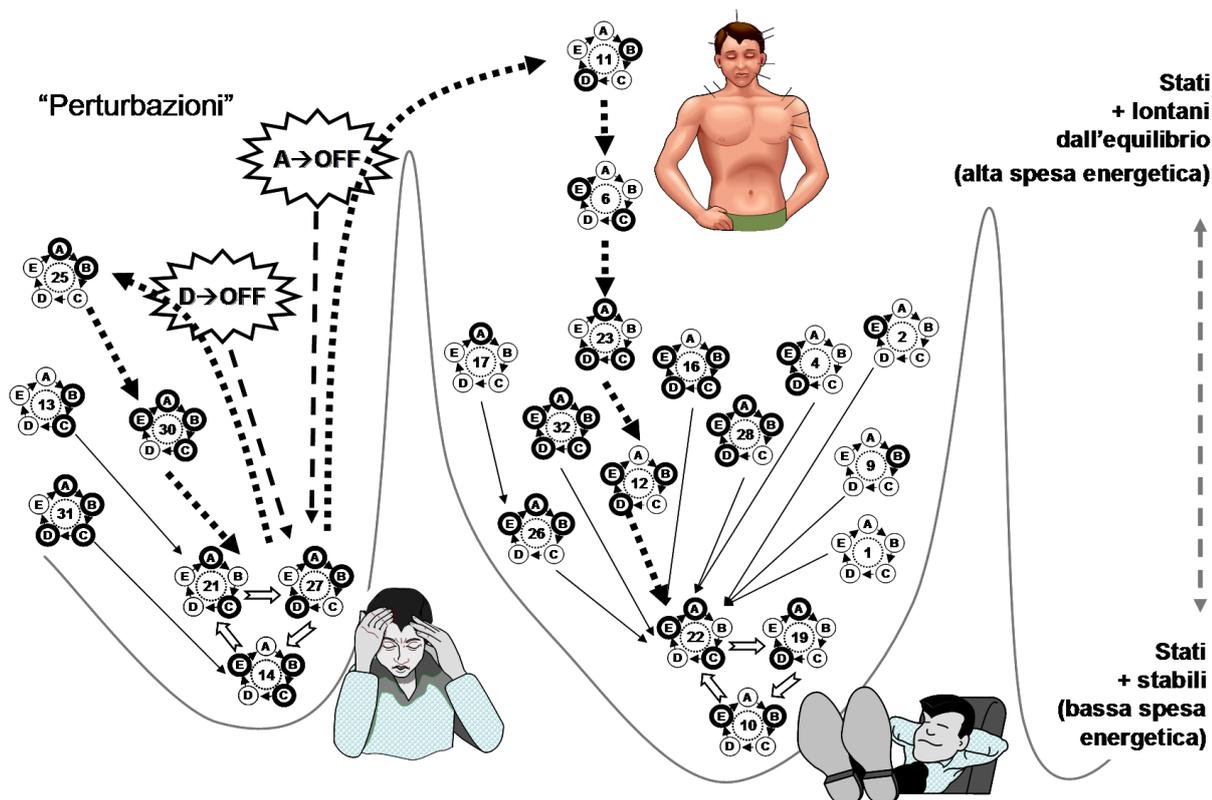
A un certo punto si è istruito il calcolatore a "spegnere" il nodo D (istruzione: D=OFF). Si può notare che se questa perturbazione è introdotta alla rete nella configurazione n. 10, essa la "forza" nella configurazione n. 17. Ciò a tempo lungo non sortisce alcun effetto, perché la dinamica della rete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



**Figura 6.5. Perturbazioni della rete mediante la modifica di un nodo in due situazioni diverse della rete. A: omeodinamica di auto-organizzazione, B: cambio di attrattore.**

Nella figura 6.5, l'attrattore 21-27-14 (a sinistra) è considerato una variante "patologica", rispetto alla normale e più frequentata zona rappresentata dall'attrattore 22-19-10 e da tutte le configurazioni che in esso convergono. Per questo motivo, nello spazio dell'energia tale attrattore "patologico" è disegnato un po' più in alto (lontano dall'equilibrio) del normale. Questo tipo di rappresentazione, molto efficace concettualmente, sarà ripreso in seguito a proposito delle reti neurali e dei fenomeni patologici acuti e cronici.

Sempre sulla linea di queste simulazioni del comportamento della rete booleana, si potrebbe chiedersi se e come sia possibile tornare dall'attrattore considerato "patologico" nell'attrattore "fisiologico". Facendo alcune semplici prove (figura 6.6), si dimostra che una perturbazione (es. D=OFF) indotta sull'attrattore 21-27-14 (precisamente allo schema 27) porta a cambio di schema (27 → 25), ma poiché lo schema 25 appartiene allo stesso bacino di attrazione dell'attrattore perturbato, la sequenza dei cambiamenti successivi riporta il sistema booleano allo stato iniziale, quindi alla lunga si rivela inefficiente. Un'altra, diversa, perturbazione dello stesso schema (es. A=OFF) porta invece a uno schema che appartiene al precedente bacino di attrazione (schema n. 11) e quindi si arriva alla restaurazione della normale omeodinamica.



**Figura 6.6. Due diverse perturbazioni della rete, eseguite mediante la modifica di un solo nodo, sortiscono effetti molto diversi.**

È chiaro quindi il concetto: una perturbazione “mirata” a spostare il sistema fuori dall'equilibrio può avere effetti “terapeutici” a lungo termine se lo spostamento avviene verso una configurazione che appartiene a un altro bacino di attrazione. Non è importante che questo passaggio (lontananza dall'equilibrio) induca dei sintomi, anzi, è inevitabile perché “mobilita” tutto il sistema spostandolo dall'attrattore in cui era finito.

A scopo esemplificativo e anticipando alcune considerazioni che si faranno nella parte finale del testo, si percorre il sentiero dell'analogia per mostrare come questo tipo di approccio possa suggerire delle conseguenze operative. Nella figura si è rappresentata la perturbazione “efficace” con l'infissione di aghi: infatti, la medicina cinese ha proprio l'obiettivo di “perturbare” adeguatamente, secondo una “logica” di rete, il sistema malato per indurre una dinamica di guarigione autonoma. Altrettanto si potrebbe dire dell'approccio perseguito dalla “similitudine” dell'omeopatia, secondo la quale una sostanza, che di per sé sarebbe “patogena” (induce sintomi di patologia o meglio di perturbazione omeodinamica nel soggetto sano), potrebbe essere utile al malato che ha quei sintomi, perché “simula” una malattia e quindi spinge tutto il sistema a reagire in modo coerente e consequenziale fino alla guarigione[217]. Qualcosa del genere esiste anche nella medicina convenzionale, là dove i farmaci cosiddetti “biologici” non vanno a “bloccare” le dinamiche naturali di guarigione ma piuttosto le favoriscono e le simulano. Oppure si potrebbe pensare alle manipolazioni del sistema immunitario e particolarmente alle vaccinazioni terapeutiche o all'induzione della tolleranza mediante la somministrazione mirata di antigeni che di per sé su soggetti sani potrebbero indurre i sintomi.

Un'altra interessante osservazione deriva dalla possibilità di "mutare" le regole del gioco. Ad esempio, è possibile rallentare o interrompere la comunicazione tra un nodo e un altro (v. "perdita di connettività" in figura 6.2). Nel caso la comunicazione sia rallentata, si avranno delle modifiche delle dinamiche della rete, che divengono più complesse (non mostrato in figura). Nel caso si interrompa una connessione (figura 6.7), si ha la formazione di un nuovo attrattore, che "usa" solo in parte le configurazioni precedenti.

In questo caso, nessuna "perturbazione" potrebbe riportare la rete al comportamento "normale", potrebbe solo eventualmente creare un nuovo attrattore, diverso dal precedente ma sempre "patologico", o eventualmente un po' meno lontano dall'equilibrio ideale (bassa spesa energetica). Soltanto la rimozione del blocco di comunicazione avrebbe l'effetto di ritorno alla normalità.

In analogia si può pensare, ad esempio, a una malattia cronica come il diabete, in cui (semplificando) il blocco consiste nella mancanza di insulina (tipo 1) o dei suoi recettori (tipo 2). In tal caso, il ritorno alla normalità" per quanto possibile si ottiene con la somministrazione di insulina o altri modi per riequilibrare il metabolismo glucidico (es. dieta, che riduce comunque il sovraccarico metabolico) e favorire l'omeodinamica del sistema. Per questo, con riferimento all'esempio fatto nella figura precedente, né l'agopuntura né l'omeopatia possono "guarire" il diabete. Lo stesso dicasi per molte altre malattie in cui sussistono gravi e consistenti anomalie strutturali che consistono nella vera e propria perdita di nodi o blocchi irreversibili dell'omeodinamica. Certamente esistono tante situazioni intermedie, in cui spostamenti di attrattore e blocchi coesistono e quindi è plausibile che nelle malattie multifattoriali un approccio integrato e multidisciplinare possa essere quello migliore.

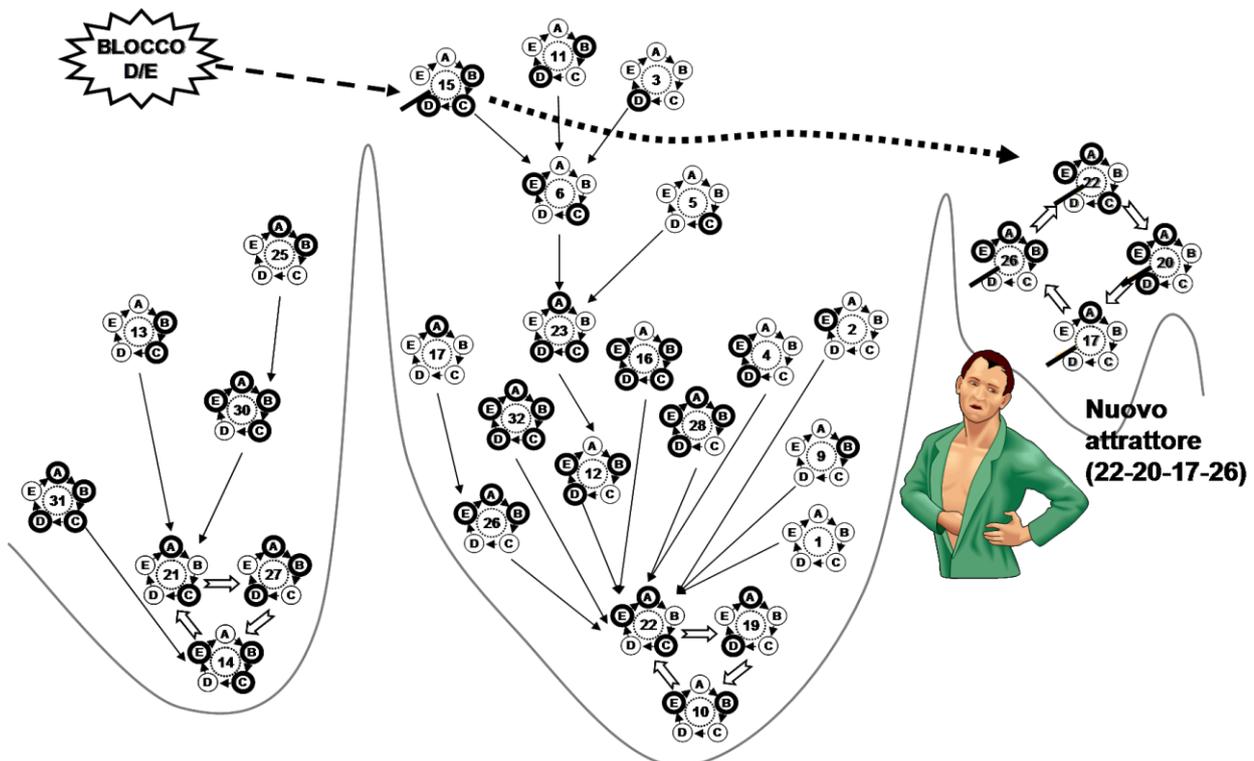


Figura 6.7. “Mutazione” della rete booleana per interruzione di una connessione, tra il nodo D e il nodo E.

Reti con variabili continue

Oltre alle reti booleane, esistono vari 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 e intermedi tra un massimo e un minimo) (figura 6.8).

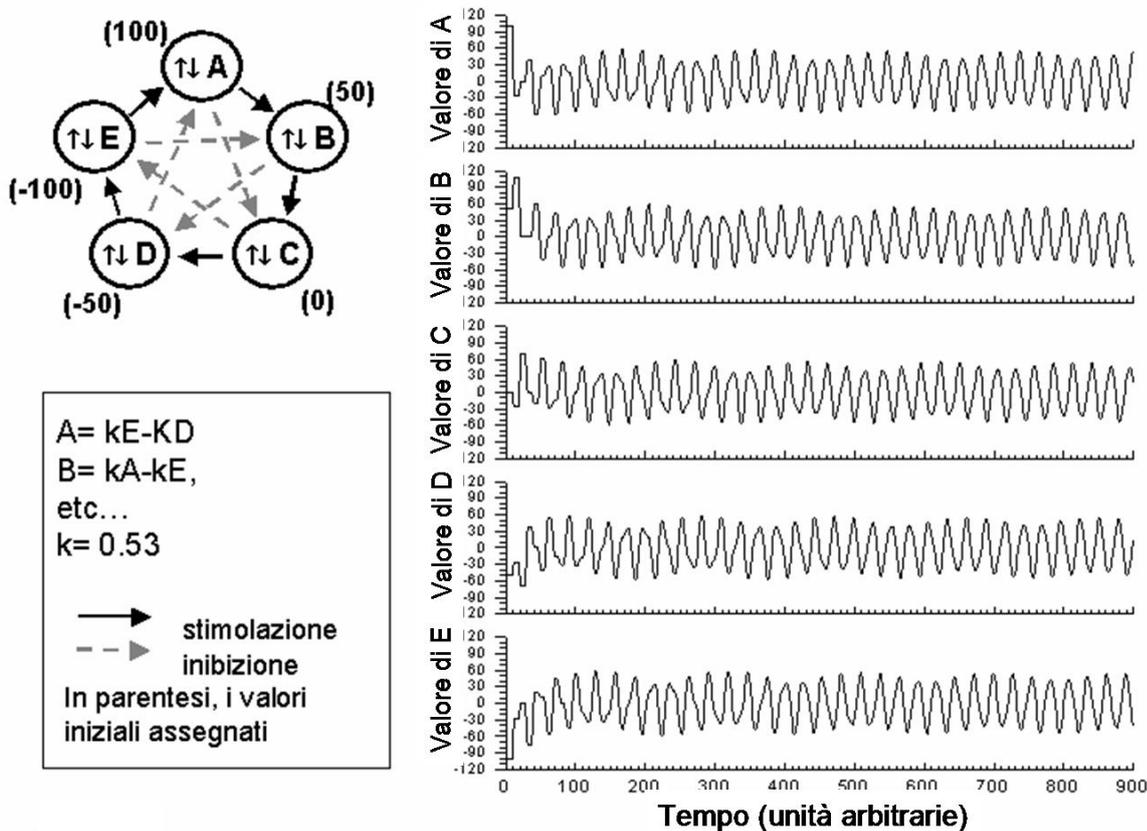
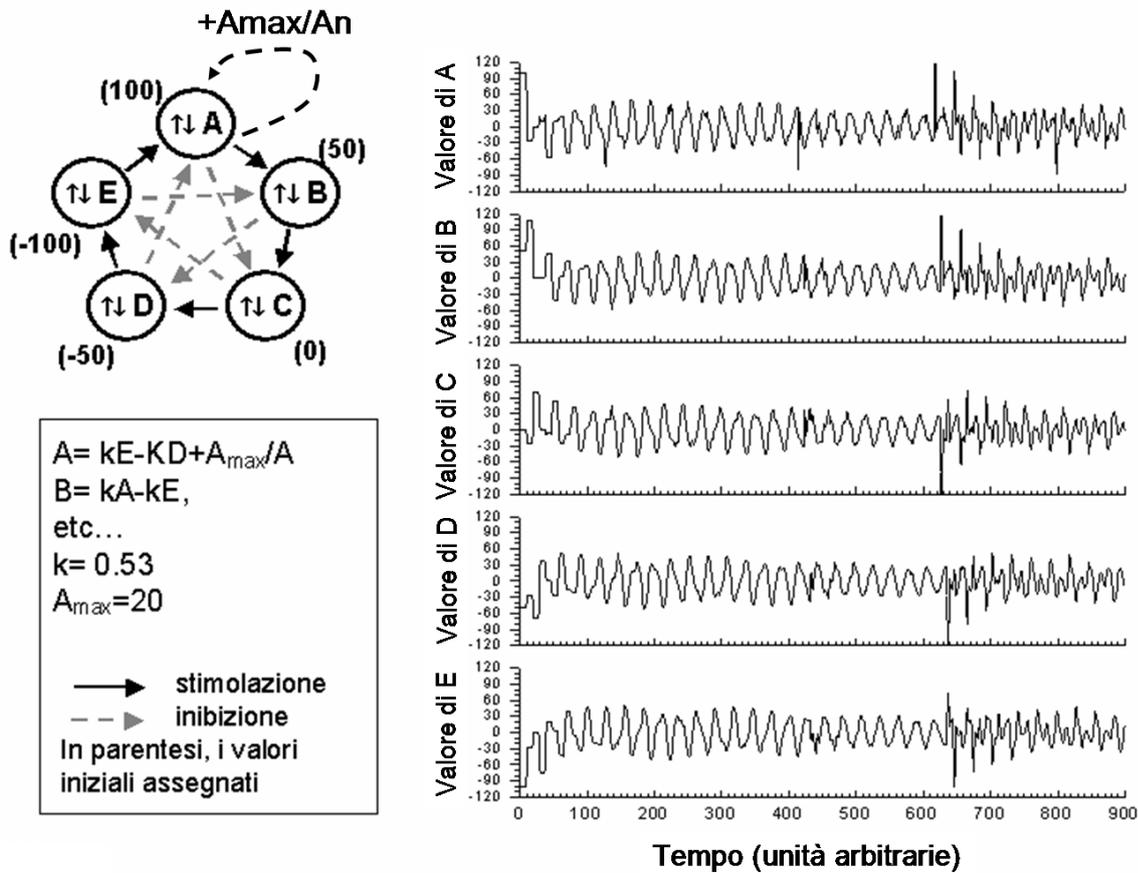


Figura 6.8. Rete a variabili continue e simulazione delle oscillazioni. In questa simulazione si è stabilito che il valore iniziale dei nodi sia il seguente: A=100, B=50, C=0, D=-50, E=-100. Il parametro k si è posto  $k=0.53$ , valore stabilito empiricamente con prove preliminari, in quanto esso consente alla rete di funzionare in modo sufficientemente costante nel tempo (valori più alti causano un'espansione rapida delle oscillazioni, valori più bassi una riduzione fino a zero).

Ogni nodo  $X$  (A,B,C,D,E) della rete risponde alle influenze (stimolatrici e inibitrici) degli altri nodi, aumentando o diminuendo la sua attività proporzionalmente all'attività dei due nodi con cui è connesso. Nella rete mostrata in figura 6.8, l'algoritmo è  $X(A,B,C,D,E)_{t+1} = kNS_t - kNI_t$  dove il valore del nodo  $X$  al tempo  $t+1$  dipende in positivo dal valore che ha al tempo precedente ( $t$ ) il nodo stimolatore (NS) e in negativo dal valore del nodo inibitore (NI), moltiplicati per un parametro  $k$ , che indica quanta influenza (in stimolazione o inibizione) ha il valore di una variabile sul nodo con cui è connessa. In tale modello si devono predeterminare il valore iniziale dei cinque nodi e il valore  $k$ , che indica l'"intensità" del segnale.

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

Nella figura 6.9 si illustra una rete simile alla precedente, tranne che un nodo della rete (A) è stato "condizionato" da un fattore di controllo, rappresentato dal rapporto tra un valore arbitrario di  $R$  (massimo consentito) e il valore di  $A$  al tempo precedente. In altre parole, l'algoritmo è lo stesso, con l'unica modifica che l'attività del nodo  $A$  dipende anche da  $(R/A_t)$ .



**Figura 6.9. Andamento delle variabili della rete continua descritta in precedenza, in cui il nodo A è condizionato da  $(R/A_m)$ .  $R = 20$ .**

La rete inizia a funzionare esattamente con l'andamento visto prima, avendo la tendenza a produrre oscillazioni ritmiche con la frequenza uguale a quella vista sopra. Vi sono però alcune caratteristiche peculiari di questi tracciati: la presenza di marcate discontinuità nell'ampiezza dei picchi (di cui alcuni sono più piccoli, mentre molti presentano un'ampia escursione) e la comparsa di picchi supplementari, di apparenti irregolarità nell'intervallo tra un picco normale e l'altro. In alcuni punti si notano molteplici piccole oscillazioni del tracciato (ad esempio attorno al tempo 400-450), in altri punti si notano marcati sdoppiamenti del picco (ad esempio attorno al tempo 700-800).

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

## **Reti neurali**

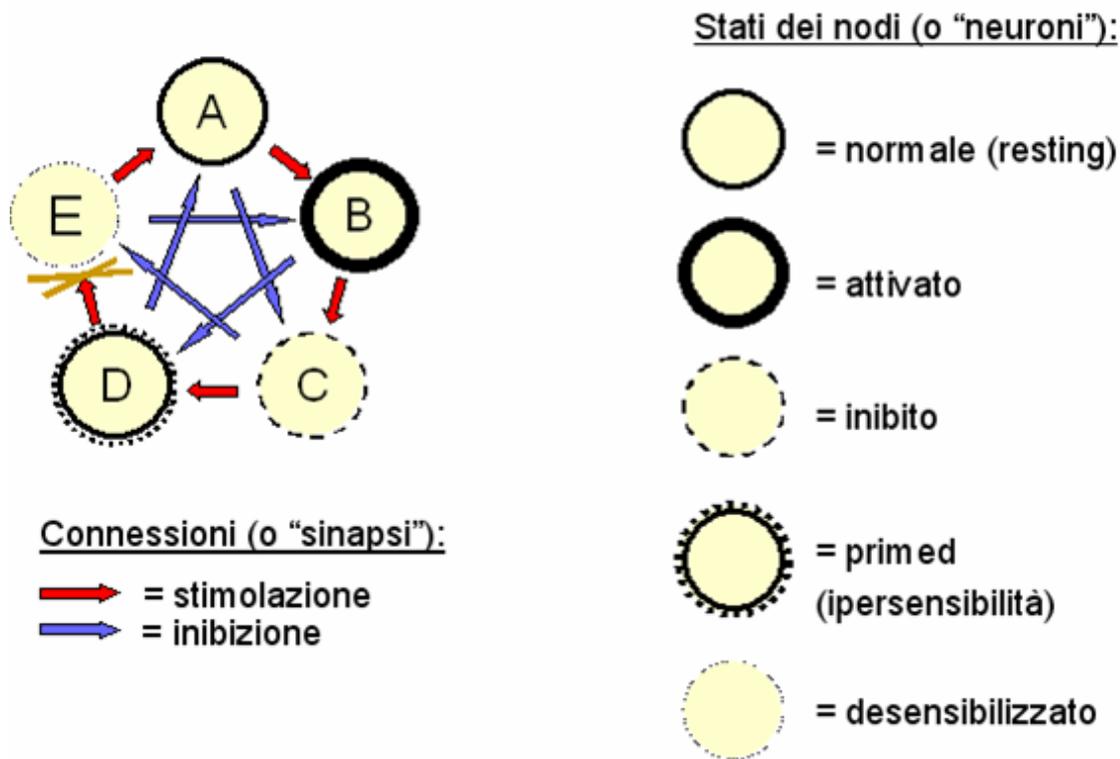
La teoria dell'omeodinamica è ulteriormente implementata con modelli di reti neurali, che consentono di inserire, almeno qualitativamente, l'importante concetto di "memoria" del sistema e di avvicinarsi alla definizione dei concetti che si riferiscono alla patologia.

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

Nella figura 6.10 si presenta tale schema, che consente di illustrare varie proprietà della rete neurale. Lo schema di rete neurale è liberamente tratto da testi specialistici [149;151] e rielaborato sulla base della "legge dei cinque elementi": anche in questo caso si è scelto arbitrariamente, per le ragioni già illustrate, di utilizzare tale schema tradizionale, fatto da cinque nodi, tra loro connessi da influenze stimolatrici o inibitrici.

Allo stesso modo delle proprietà dinamiche di cellule e tessuti viventi, ciascun nodo (o neurone) di questa rete può essere rappresentato in vari "stati funzionali" o "attività", che il nodo può assumere in tempi diversi:

- Attività normale o "*basale*", detta anche di riposo ("*resting*") (A); tale stato di riposo non significa di "inattività", ma vuole rappresentare lo stato di attività fisiologica (o biochimica o metabolica) normale, in assenza di stimoli esterni al sistema stesso
- Attività aumentata (B): quella che si ha a seguito di un impulso stimolante che prevale su quello eventualmente inibente
- Attività *diminuita*, rallentata, fino al blocco completo (C): quando prevale l'influsso inibitore o un deficit di funzione intrinseco al nodo (es. mancanza di energia)
- Stato di ipersensibilità detto di "*priming*" (D): suscettibilità allo stimolo che rimane dopo che il nodo è entrato in azione e rappresenta quindi una specie di "impronta" della precedente attivazione
- Stato di *desensibilizzazione*, o di blocco (E): mancata risposta alle regolazioni di ingresso

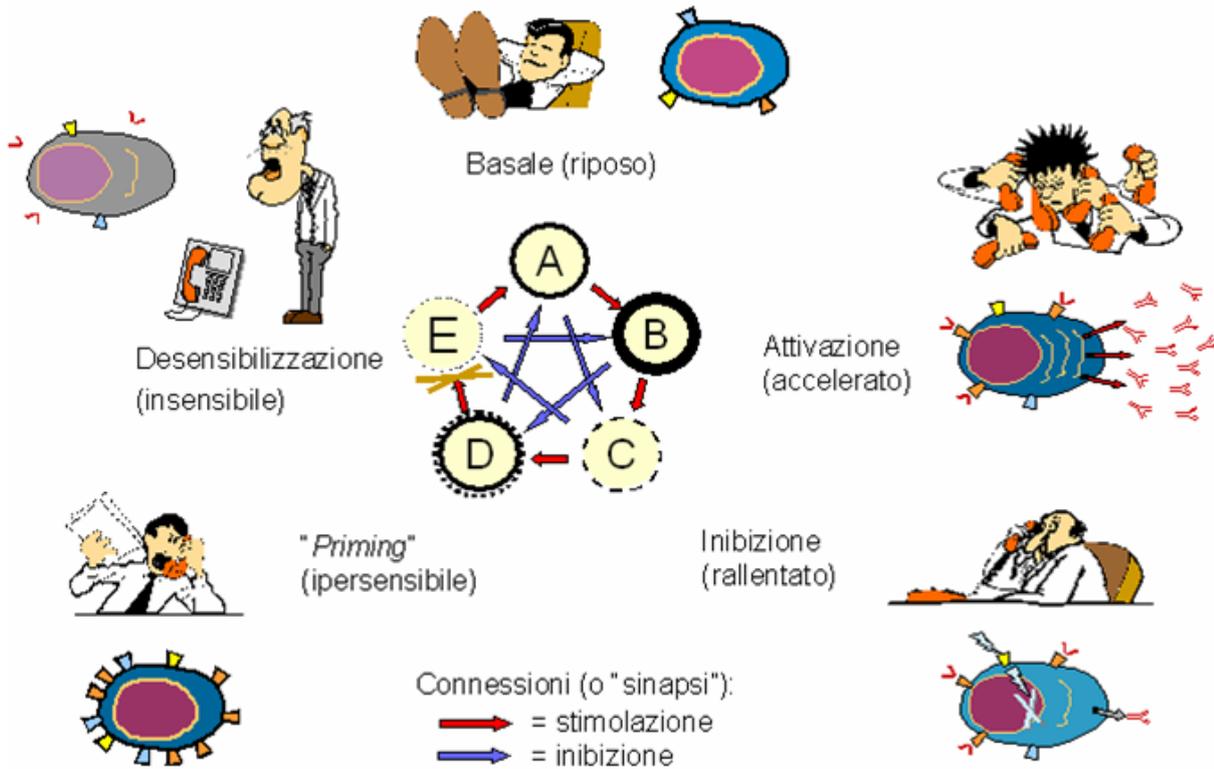


**Figura 6.10. Schema di una rete, usata come modello concettuale per illustrare i possibili stati dei nodi e le varie connessioni.**

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

Per meglio intendere questi concetti con riferimento alla medicina, si può considerare la figura 6.11, che mostra diversi stati funzionali che si possono riscontrare in diversi soggetti e in diverse cellule.

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



**Figura 6.11. Schema di una rete dinamica in cui si rappresentano, ad esempio, i possibili stati di diversi individui (o dello stesso individuo in tempi diversi) nel corso dell'attività lavorativa e i possibili stati funzionali dei linfociti B nel corso della risposta immunitaria.**

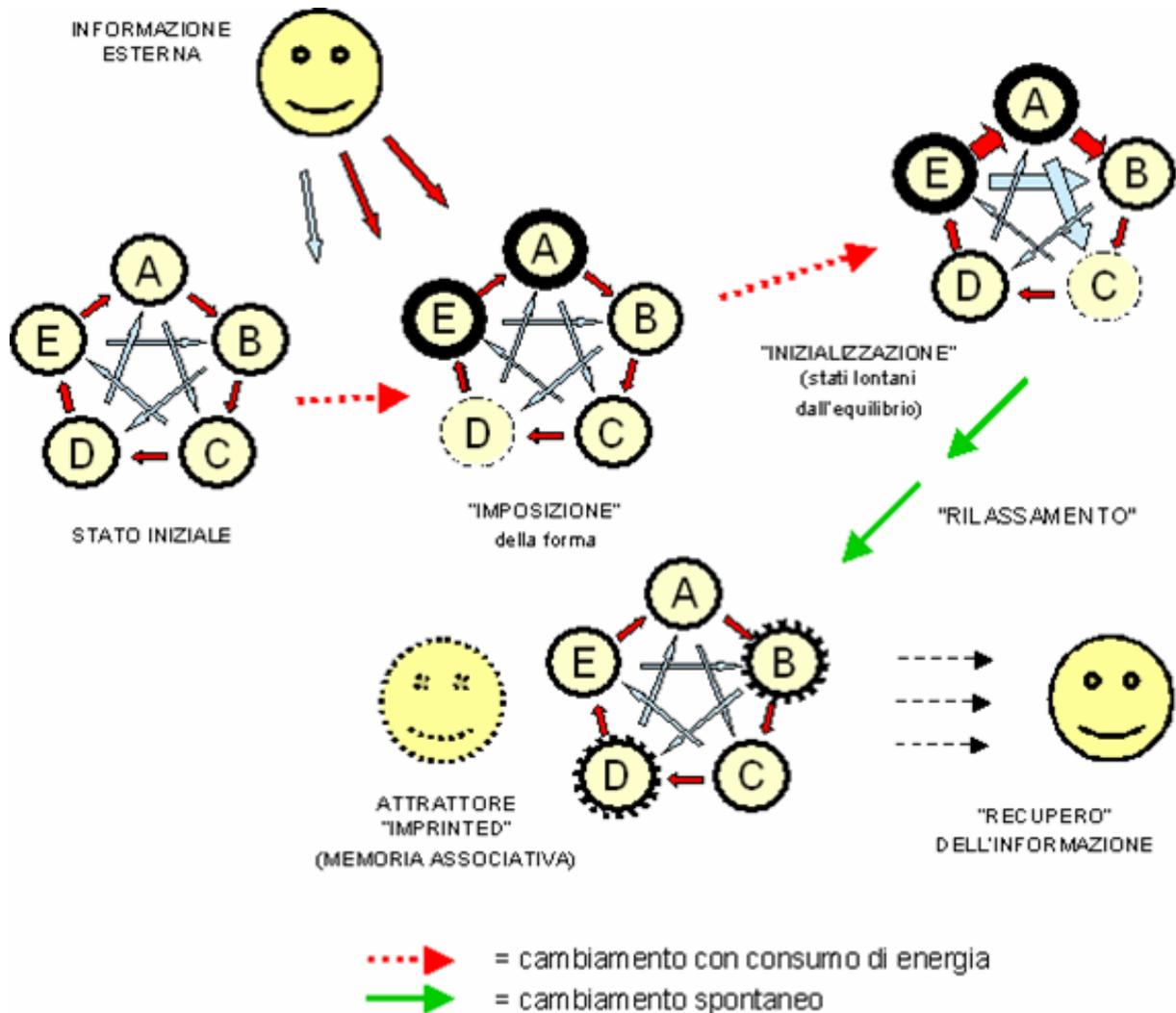
D'altra parte, il modello ha i considerevoli vantaggi di potersi applicare su varie scale di complessità (dalla singola cellula al sistema-uomo e persino alle regole della società) e di valere indipendentemente dalla natura fisico-chimica del segnale informativo che si scambiano i nodi, la qual cosa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

### *Apprendimento, adattamento e memoria*

Nella figura successiva (6.12) si illustra lo schema fondamentale con cui una rete neurale può "apprendere" un'informazione. Ciò è basato, essenzialmente, sul fatto che tali sistemi a multicomponenti intrecciate sono dinamici e "plastici".

Infatti, in ogni rete biologica la configurazione dei nodi a un tempo "n" determina il generarsi di informazioni regolative le quali modificheranno gli altri nodi connessi, in modo che al tempo "n+1" si avrà una diversa configurazione. La serie dei cambiamenti però non è infinita, bensì termina in una

configurazione preferenziale, o in un ciclo limitato di configurazioni, tale per cui quella configurazione o quel ciclo (attrattore) rappresenta lo stato di minore spesa energetica del sistema nel suo complesso.



**Figura 6.12. Tipiche modificazioni della rete e conseguente formazione della memoria associativa. Per la spiegazione, vedi il testo.**

Il modello di rete neurale prevede che i vari nodi possano essere influenzati non solo da scambi interni di informazioni, ma anche da segnali provenienti dall'esterno, per i quali esistano adeguati sistemi di ricezione (es. vista, udito, olfatto, molecole di proteine per i recettori dei linfociti, ecc.). Partendo ad esempio da un'immagine visiva, la "forma" costituita dagli impulsi luminosi va a influenzare una serie di recettori visivi che, a loro volta, sono connessi a una serie di neuroni nella rete. Tali neuroni sono modificati dagli impulsi elettrici, che "impongono" uno schema di attivazioni (es. luce chiara) o riduzioni di attività (es. zone di buio). La rete neurale si modifica coerentemente all'immagine, ma non rimane "fissata" come una lastra fotografica, bensì intraprende una serie di aggiustamenti per le reciproche influenze stimolatrici e inibitrici che scattano a partire dall'imposizione della forma esterna.

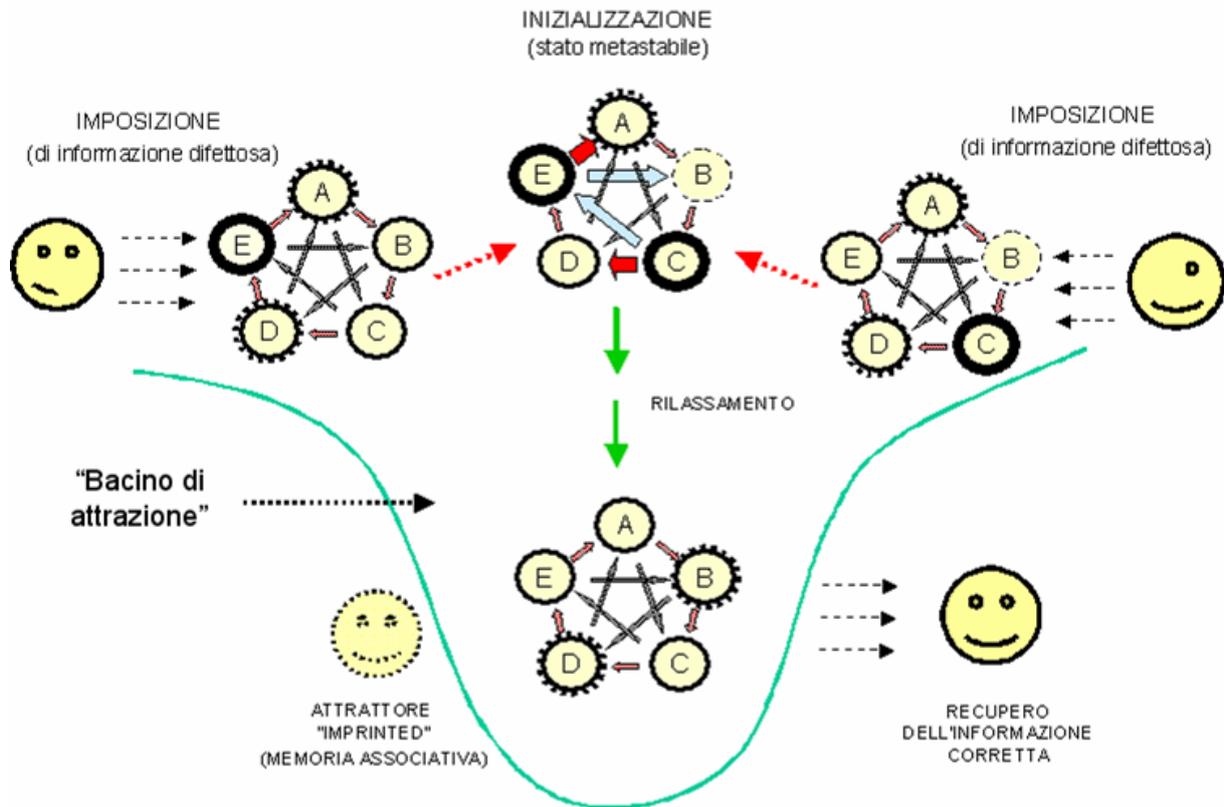
Come mostrato in figura 6.12, la prima mobilitazione è detta “*inizializzazione*”, cui segue in tempi rapidissimi (più lentamente nel sistema immunitario o nel metabolismo cellulare) una serie di successive modifiche, finché la rete si “rilassa”, quando trova la configurazione più stabile, costituita schematicamente da quella che più conviene perché in essa il maggior numero di neuroni si trova nello stato di riposo o “*resting*” (minore spesa energetica globale). Tuttavia, nella fase del rilassamento non tutto si spegne completamente, ma rimane il “segno” dell’avvenuta esperienza di attivazione (e anche di inibizione, ma per semplicità non è qui considerata) come uno stato di *priming* di qualche nodo. Il *priming*, come si diceva, è solitamente attribuito alla forza sinaptica o al rafforzamento funzionale della connessione.

Questo stato preferenziale “*imprinted*” della rete nel suo complesso è definibile anche come un “attrattore” ed è “associato” alla specifica immagine che lo ha inizialmente generato (o a immagini simili, come vedremo). Per questo la nuova configurazione della rete, dotata di una sua stabilità energetica, è detta “memoria associativa”.

Se necessario, tale informazione può essere “recuperata” e utilizzata dal sistema vivente, di cui la rete fa parte, per determinati scopi. Il sistema nervoso è in grado, ad esempio, di utilizzare l’“immagine virtuale”, costituita dalle modificazioni elettriche e molecolari di una serie di neuroni, per paragonarla a una nuova immagine pervenuta alla corteccia e stabilire eventuali somiglianze o differenze. Il sistema immunitario codifica la memoria nell’espressione dei recettori del network idiotipico e può utilizzare tale memoria per valutare la natura, più o meno pericolosa, di una nuova molecola o di un complesso di molte molecole (batterio, virus) con cui l’organismo viene a contatto.

L’informazione è codificata in una certa struttura dell’attrattore a seguito dell’“esperienza” fatta nei precedenti cicli di stimolazione e attività indotte da inputs esterni. Qualsiasi esperienza crea nuova memoria associativa. La dinamica delle reti che si organizzano spontaneamente in attrattori fa sì che diverse configurazioni possibili finiscano sempre nello stesso punto finale (o in uno stesso comportamento ripetitivo, oscillante). La memoria si fonda sulla plasticità delle connessioni (“sinapsi”), la sensibilità dei nodi (“*priming*”, desensibilizzazione), la molteplicità delle strutture (cellule) coinvolte.

La stessa memoria associativa può essere recuperata, utilizzata ed elaborata nel corso di successivi cicli di attività della rete. In tal modo, le reti possono anche “correggere” i difetti di uno input di informazione esterno (che potrebbe eventualmente contenere errori), generando delle informazioni corrette come output, confrontando l’ingresso con la propria memoria associativa (figura 6.13, in questo caso si tratta di una “faccia sorridente” ricostruita a partire da immagini parziali o difettose).



**Figura 6.13. Recupero della memoria associativa corretta a partire da informazioni difettose o parziali.**

Ecco perché è possibile che, imponendo alla rete l'immagine parziale di un oggetto, immagine solo parzialmente somigliante ma non identica alla prima che ha creato la memoria associativa, si possa riconoscere l'identità generale dello stesso oggetto. Questo, però, può essere anche la causa di "patologia" se l'immagine memorizzata era difettosa e la seconda (corretta) viene erroneamente interpretata come difettosa perché dissimile dalla precedente.

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

### *Attrattori nello spazio dell'energia*

Dalla combinazione degli stati di ogni singolo nodo in diversi tempi, la rete può assumere un considerevole numero di schemi diversi ("gradi di libertà"), esattamente come nel caso delle reti booleane. I gradi di libertà di una rete neurale siffatta (cioè di possibili combinazioni degli stati dei diversi nodi) sono  $K^n$  (dove  $K$  è il numero delle possibili situazioni del nodo e  $n$  il numero dei nodi): se i nodi sono 5 e gli stati possibili sono 5, come in questo caso (basale, attivo, inattivato, *primed*, desensibilizzato) si avranno  $5^5 =$

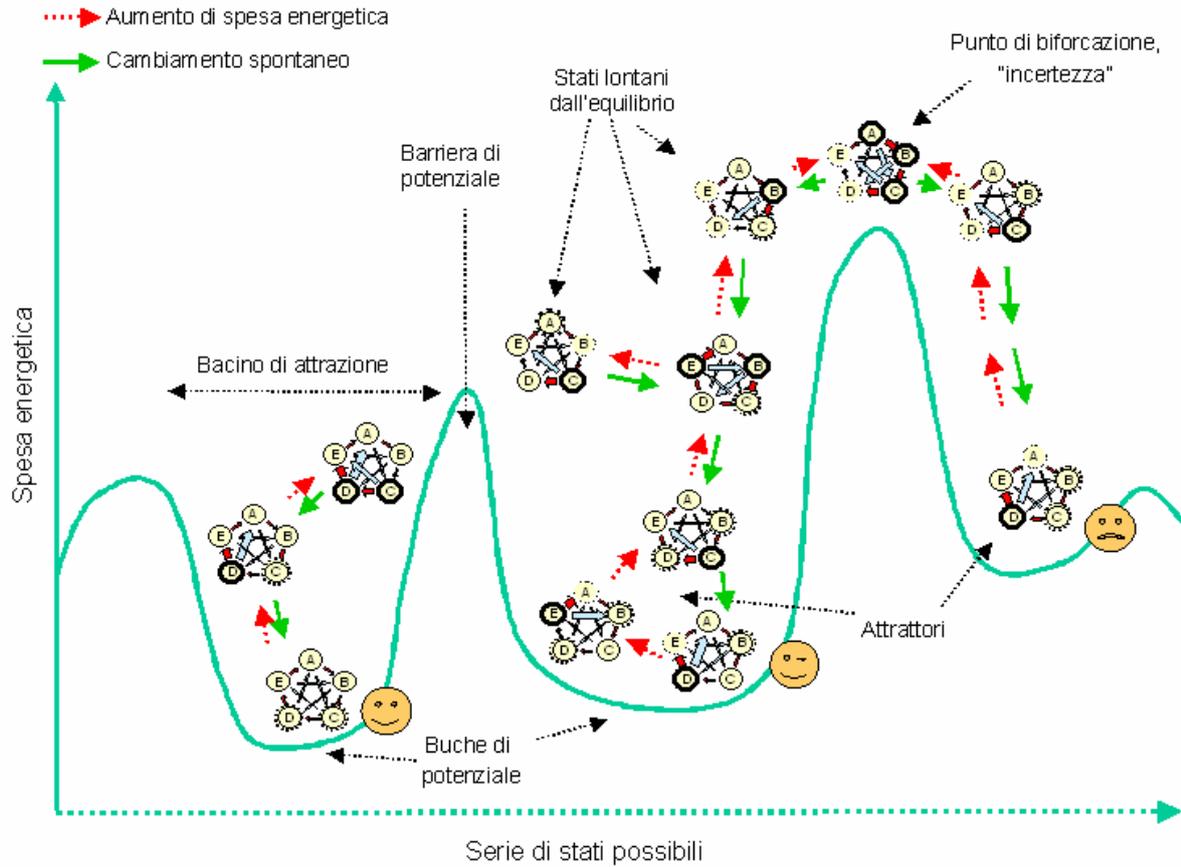
3.125 diversi possibili schemi della rete. Per semplicità non si considera il numero di connessioni (qui poste come due per ciascun nodo), che introdurrebbe altre complicazioni nelle regole di funzionamento del sistema, non necessarie per il ragionamento che seguiamo in questa sede.

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

Anche in questo caso la rete è rappresentata in uno spazio degli stati (figura 6.14), un grafico di cui ci si serve concettualmente per descrivere le traiettorie del comportamento della rete, nel nostro caso le dinamiche della salute (omeodinamica normale dell'energia, guidata dall'informazione in modo teleonomico) e poi delle malattie (capitolo 7).

In tale spazio si osserva un "paesaggio" fatto di diverse dimensioni, secondo le variabili che si possono considerare. Nel caso più semplice si utilizzano due dimensioni, nel nostro caso in verticale la spesa energetica del sistema, in orizzontale l'evoluzione nel tempo, oppure ancora più semplicemente i diversi possibili attrattori. Se il parametro considerato è principalmente la spesa energetica (derivante, in ultima analisi e in estrema semplificazione, da tutti i fenomeni di attivazione che via via interessano i singoli nodi), lo spazio degli stati è appropriatamente definito come il "paesaggio dell'energia" di un sistema.

Si vede che uno stesso sistema-rete può stare in varie posizioni nel paesaggio dell'energia, descrivendo delle traiettorie secondo lo stato di attivazione dei diversi nodi. Analogamente a quanto visto nel caso delle reti booleane, in un paesaggio di energia possono esservi diversi "bacini di attrazione", sul fondo dei quali si definiscono delle "buche di potenziale" in cui troviamo gli attrattori dinamici della rete. Il sistema può trovarsi quindi "stabilmente" in diverse posizioni, o buche di potenziale, o minimi di energia.



**Figura 6.14. Esempio di uno spazio delle fasi (o “paesaggio dell’energia”) di una rete dinamica. Le configurazioni della rete in questa e successive figure non sono calcolate matematicamente ma illustrate qualitativamente, secondo una “gradazione” che considera la minore “energia libera” o il minore dispendio energetico come l’ottimale equilibrio reciproco dei vari nodi.**

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

Lo stesso sistema può occupare diversi spazi e trovarsi in diversi attrattori in tempi diversi. Ad esempio, il cervello nello stato di sonno e di veglia si trova in due situazioni semi-stabili, in cui permane e si auto-organizza funzionalmente e biochimicamente per diverse ore. Il passaggio da uno stato all’altro avviene piuttosto bruscamente, per il determinarsi di condizioni (interne) di allontanamento dall’equilibrio e per

stimoli esterni. Anche i bruschi passaggi dalla vita endouterina alla vita autonoma (nascita) e dall'infanzia alla giovinezza (pubertà) sono considerabili dei cambiamenti di attrattore, in questo caso delle biforcazioni evolutive irreversibili. Tutto ciò è perfettamente fisiologico, ma si vedrà in seguito che il concetto di cambio di attrattore si applica anche in patologia (soprattutto per la cronicità).

All'interno di un bacino di attrazione la rete ha una "libertà condizionata". La rete può trovarsi momentaneamente in configurazioni lontane dall'equilibrio, soprattutto se vi è "spinta" da un fattore che la "inizializza", ma tende sempre alla posizione in cui la sua energia libera è minore, quindi tende a raggiungere la "buca di potenziale". Ad esempio, durante la veglia possono verificarsi momenti di appannamento della coscienza e durante il sonno possono verificarsi momenti di maggiore eccitazione e mobilitazione di alcuni centri nervosi che si evidenziano con l'EEG (lontananza dall'equilibrio); tuttavia, di solito l'attrattore prevale e si torna nella situazione di omeodinamica raggiunta, almeno finché l'allontanamento dall'equilibrio sia così marcato da portare il sistema nel bacino di attrazione di un altro stato fisiologico.

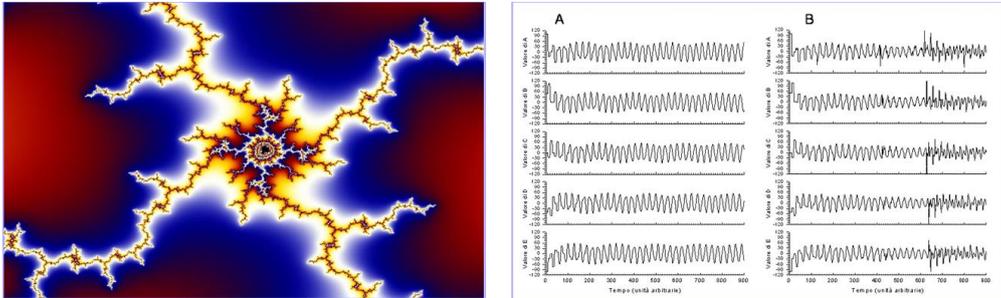
Nel paesaggio dell'energia si possono descrivere delle "barriere di potenziale" che separano nettamente gli attrattori, cioè delle situazioni in cui esiste una barriera energetica molto alta, che rende difficile il passaggio da una configurazione a un'altra. Le configurazioni appartenenti a due bacini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

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

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

## Riassunto delle proprietà dei sistemi complessi

La figura 6.15 compendia i principali aspetti teorici della complessità, così come sono stati illustrati nei precedenti capitoli.



- **Presenza di più elementi costitutivi la cui interazione genera una struttura o un comportamento che non si spiegano solo in base alla somma delle strutture e dei comportamenti delle singole componenti**
- **Esistenza di una rete di relazioni (network) tra tutti i vari elementi costitutivi del sistema, da cui può emergere spontaneamente ordine (auto-organizzazione).**
- **Variabilità (il comportamento del sistema può essere modificato da qualsiasi variazione di una qualsiasi delle sue molte variabili)**
- **Non-linearità (l'effetto non è necessariamente proporzionale alla causa)**
- **Irreversibilità, isteresi (quando il sistema cambia configurazione al cambiare del livello energetico, non necessariamente torna alla configurazione di partenza, avendosi più configurazioni possibili – attrattori - per ogni livello di energia)**
- **Comportamento caotico, imprevedibilità (non si può sempre stabilire a priori quale sarà il comportamento del sistema al variare, anche piccolo, di una delle sue variabili)**
- **Strutture e substrutture spazio-temporali (irregolarità, oscillazioni) di tipo frattale (autosomiglianza al variare di scala)**

**Figura 6.15. Sintesi delle caratteristiche peculiari dei sistemi complessi: complessità di forme (esempio: forme frattali) e di dinamiche (oscillazioni caotiche)**

Quanto detto si presta ad alcune considerazioni conclusive:

- Le parti e il sistema intero sono adattativi. Poiché ogni elemento può cambiare in modo dinamico, I sistemi complessi adattano il loro comportamento alle nuove situazioni nel tempo. Ad esempio, i microorganismi adattativi sviluppano resistenza agli antibiotici.
- I sistemi sono intrecciati con altri e co-evolvono. L'evoluzione di un sistema influenza gli altri e ne è influenzata. Per esempio, in campo sociale ciò è evidente nel caso dei sistemi sanitari, che sono influenzati da quelli economici e politici, ma anche li influenzano a loro volta.
- Il fatto che dei sistemi complessi interagiscano con altri genera inevitabilmente delle tensioni e dei paradossi, come tra forze sociali opposte o in competizione. Tensioni e paradossi sono fenomeni naturali e non devono necessariamente essere risolti. Nell'industria, la competizione può portare a miglioramento di tutta l'economia e della tecnologia. In medicina, un paradosso si evidenzia tra la necessità di esattezza scientifica (vedi la "evidence-based medicine") e la necessità di rispettare le esigenze del singolo paziente

che non necessariamente rientra nella statistica dei grandi numeri. Un altro paradosso facile a costatarsi è che quanto più aumenta l'intervento della medicina sulla salute, tanto più aumenta la iatrogenesi.

- Il comportamento di un sistema complesso è spesso non-lineare. Ciò è normale e compatibile col mantenimento dell'ordine e dell'organizzazione. Ad esempio, nelle previsioni del tempo le leggi fondamentali del disequilibrio tra pressione umidità e temperatura contengono degli elementi di non-linearità cosicché una piccolissima differenza nelle variabili considerate porta a grandissime differenze nei risultati delle previsioni. La non-linearità implica la non-predicibilità. Il comportamento di ciascuna parte non può essere prevista nei dettagli. Quindi non si tratta di applicare migliori modelli né di acquisire più conoscenze
- Nei sistemi adattativi si riscontra la presenza di schemi e “patterns” ripetitivi. Nonostante la mancanza di predicibilità, è spesso possibile fare delle previsioni generali riguardo al comportamento di un sistema complesso. Ad esempio, non è possibile prevedere che tempo farà tra un mese, ma è possibile prevedere la frequenza di cambiamenti climatici nel tempo. Non è possibile prevedere quando si verificherà un attacco epilettico, ma si può prevedere con quale frequenza esso si verifica.
- Un sistema complesso e adattativo è caratterizzato dalla presenza di “attrattori”. L'attrattore definisce il contesto del suo comportamento con limiti ampi, lasciando libertà di movimento nello spazio dell'energia e delle forme. Ad esempio, il corpo possiede molti meccanismi che controllano la temperatura corporea e la mantengono in un certo intervallo (36-37 °C). All'interno di tale intervallo (attrattore) la temperatura reale può variare per molte ragioni come esercizio, assunzione di bevande fredde, maggiore o minore copertura con vestiti. Tuttavia, se il corpo è invaso da microbi, i parametri di controllo sono fortemente alterati ed entrano in funzione ulteriori sistemi di regolazione, cosicché si genera un altro attrattore, che ha limiti diversi (ad esempio 38-40) e diversi schemi della fluttuazione della temperatura.

# Capitolo 7

## La complessità delle malattie

Il concetto di malattia è centrale in ciascun approccio medico e determina inevitabilmente i metodi diagnostici e terapeutici. Va subito precisato che la nozione di malattia non è univoca, perché si tende facilmente a identificare la malattia con la devianza statistica rispetto a un'ipotetica "normalità", o con il dolore che spesso vi è associato, ma entrambe le prospettive sono limitate e spesso errate. Proprio per la difficoltà di questa definizione – riguardante in ultima analisi il giudizio su cosa è "sano" (da rispettare e incentivare) e ciò che è "patologico" (da correggere o eliminare) - si gioca l'instabilità delle teorie mediche e, purtroppo, si determinano molti insuccessi della prassi medica.

Un'attenta analisi dei fenomeni coinvolti nella malattia consente comunque di pervenire a conclusioni abbastanza solide su alcuni punti, che possono essere utili per impostare - più razionalmente di quanto comunemente si faccia - la terapia. Allo stesso tempo, la comprensione delle complesse dinamiche dei fenomeni patologici dimostra l'insufficienza dell'approccio razionalistico e riduzionistico prevalente e apre la strada alla medicina integrata, vale a dire all'integrazione di vari approcci che prendono in considerazione la malattia secondo le sue diverse dimensioni.

### **La natura della malattia e le risposte della medicina**

La malattia può essere vista come un "dramma" recitato da vari attori (fattori patogeni interni ed esterni, cellule, tessuti e organi, ecc.) secondo un copione e una trama con finale più o meno lieto. Qui non ci si interesserà tanto degli attori (cosa che richiederebbe un intero trattato) né della trama (diversa in ogni malattia e in ogni singolo caso individuale), se non per proporre alcuni esempi. Ciò che più si intende porre a tema sono le "*regole del gioco*", vale a dire quei "tipi di comportamento" dei vari attori, che si riscontrano anche in recite dal contenuto molto diverso, i quali possono determinare la riuscita o il fallimento dell'opera nel suo complesso. Tale prospettiva porta l'attenzione, più che su singoli argomenti, sui modi di interazione tra i vari fattori coinvolti, sui fenomeni che evidenziano l'esistenza di leggi di tipo dinamico e sistemico che controllano la salute ma anche determinano l'insorgenza e la progressione delle più comuni malattie. Si tratta del fondamento per affrontare razionalmente anche gli aspetti diagnostici e terapeutici di tutte le varie discipline mediche e le loro possibili integrazioni.

La malattia è considerata come qualcosa che colpisce una determinata parte del corpo, cioè un fatto tipicamente localizzato (da cui l'importanza dell'anatomia patologica, della diagnostica per immagini, delle analisi di laboratorio). La visione meccanicistica del corpo umano non ha causato solo la rottura della sua

integrità psico-somatica ma è progredita verso una iper-specializzazione, per cui la stessa unità del corpo è andata perduta[23]. Oggi, la “punta di diamante” delle concezioni scientifiche della patologia postula l’esistenza di uno o più difetti funzionali o anomalie strutturali, su diverse scale di complessità, fino a giungere al livello della “molecola della vita”, il DNA. In tal senso, il disordine di strutture e funzioni è ricondotto ultimamente a un disordine molecolare e ciò rappresenta un ostacolo concettuale quasi insormontabile per comprendere i meccanismi di malattia nelle loro dimensioni che riguardano la sfera psicologica, umanistica, sociale e spirituale.

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

Pare rilevante, a questo proposito, un passo del già citato documento del Comitato Nazionale di Bioetica [10]: “La malattia è un fenomeno spesso non riconducibile a schemi predefinibili e si presta, di conseguenza, a valutazioni soggettive a causa dell’individualità del malato e delle specifiche caratteristiche con cui la malattia si manifesta. (...) Non è facile, di conseguenza, separare il certo dall’incerto, le procedure convalidate, riconducibili a uno standard fisso, da quelle che il singolo terapeuta deve stabilire caso per caso, secondo la formula, condivisibile ma generica, dell’agire secondo scienza e coscienza”.

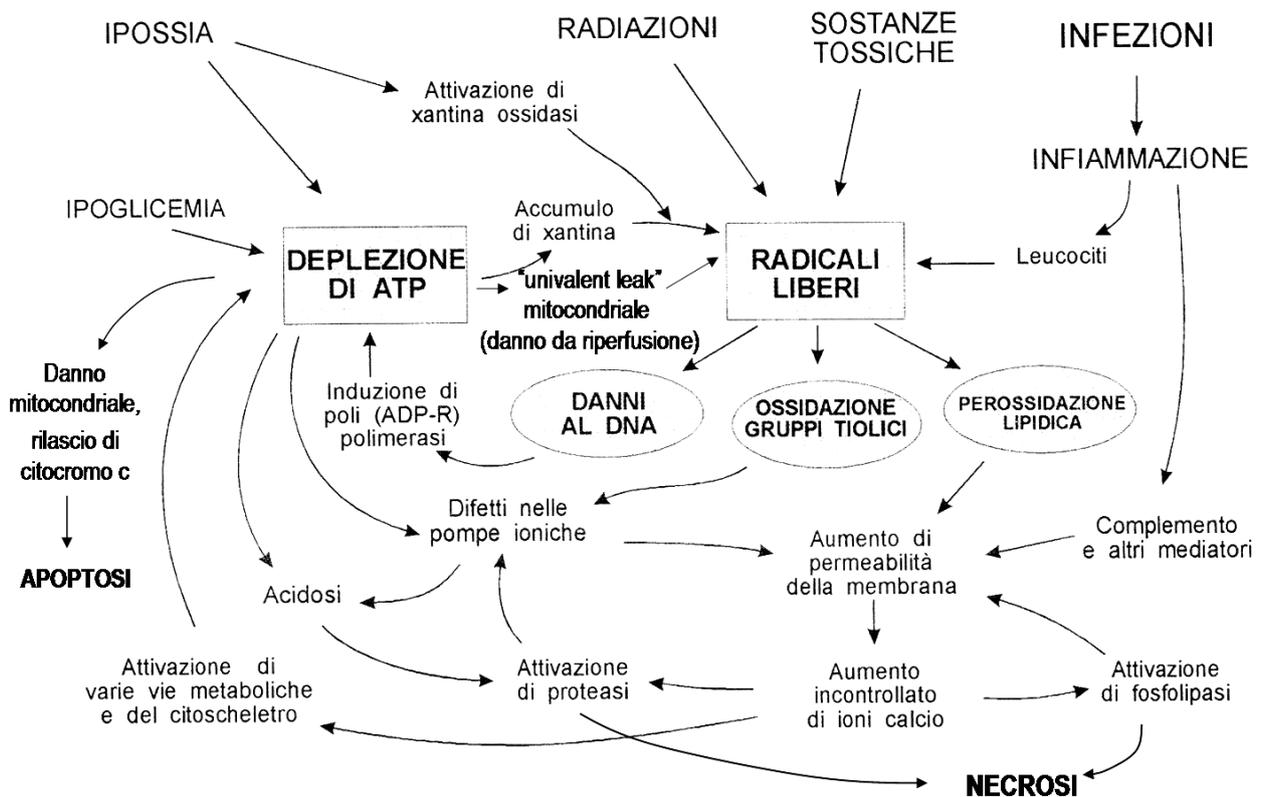
### *Patologia di energia e di informazione*

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

Già da questo dato biochimico e biofisico, di per sé apparentemente semplice, si deduce che la patologia può avere origine in un problema di *energia* o di *informazione*, cosa non sorprendente trattandosi dei due fattori fondamentali dell’omeodinamica.

L'energia, come parametro fisico, può essere causa di patologia perché in "eccesso" o "in difetto". Per fare degli esempi intuitivi, l'eccesso di energia come calorie introdotte con la dieta causerà obesità e peggiorerà lo stato del diabete, l'eccesso di energia termica causerà colpo di calore o ustioni, l'eccesso di energia elettromagnetica causerà mutazioni genetiche e cancro. In alcuni distretti del corpo, il flusso di energia per molte ragioni può calare fino a interrompersi (es. mancanza di nutrimento-ipoglicemia o di flusso ematico-anossia), causando danno al metabolismo cellulare.

La cellula, unità fondamentale del sistema vivente, non può sopravvivere senza energia; anzi, in mancanza di energia insorge facilmente un "caos metabolico" con innesco di circoli viziosi (figura 7.1). Quando viene a mancare l'ossigeno o l'energia metabolica (ATP), vi è il forte rischio che, per il blocco delle pompe del calcio e del sodio-potassio, si abbia aumento di calcio e sodio interni, con depolarizzazione e aumento di attività enzimatiche, contrazione delle microfibrille, ecc. Tale paradossale aumento di attività non fa che peggiorare il problema della carenza di energia ("caos intracellulare"). Alla patologia cellulare concorrono sicuramente anche i radicali liberi dell'ossigeno che originano dalla disfunzione dei mitocondri e da altre vie metaboliche collegate al deficit energetico.



**Figura 7.1. Disordine della gestione dell'energia ed esempi di circoli viziosi a livello cellulare (intracellular chaos) generati dall'intreccio di deficit energetico e produzione di radicali liberi.**

Per ciò che riguarda l'informazione, probabilmente il problema più delicato, si verificano "errori" di vario genere, sia ereditari (es. mutazioni) sia acquisiti (es. tossine batteriche, virus, fino alle informazioni di tipo psicologico e persino mass-mediatico). L'informazione è la "chiave" della vita perché "riconduce alla ragione" la potenza primordiale dell'energia, senza abolirla, ma "ingabbiandola" in un sistema ordinato a uno scopo. Ovviamente, le conseguenze di un errore informazionale (o della mancanza di un'informazione necessaria) si riscontrano a livello di tutti i luoghi o momenti in cui tale informazione gioca un ruolo determinante. Esistono decine di migliaia di malattie da errore genetico (ciascun gene può essere affetto da diversi errori), ed esistono decine di migliaia di fattori esterni che si comportano da informazioni patologiche o alterano gli scambi di informazioni normali, causando le più comuni malattie dell'uomo moderno. Trattandosi queste ultime di malattie a eziologia multifattoriale, le "combinazioni" di errori informazionali – genetici e acquisiti - sui vari distretti dell'organismo sono praticamente innumerevoli. Questa varietà pratica delle malattie rende ancor più interessante e necessario scoprire i meccanismi di base comuni.

#### *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* (cellule schiumose, ricche di colesterolo) 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, dalla misura delle oscillazioni ("in eccesso" o "in difetto", iper-, ipo-) ma anche dal "contesto" entro cui il sistema stesso si trova a operare. Richiamare al contesto, vale a dire al significato di un certo fenomeno nell'ambito più ampio del sistema corporeo di cui fa parte, o dell'organismo intero, riporta all'antico concetto di "terreno". A Pasteur si attribuisce il detto "i batteri sono molto, il terreno è tutto".

Il vecchio concetto di "terreno" torna quindi alla luce secondo una ricomprensione in termini più aggiornati, così che oggi si parla di sistema psico-neuro-immuno-endocrino, ma la sostanza non cambia: ogni malattia ha una componente legata a fattori perturbanti contingenti esterni, di natura chimica, fisica o biologica (detti impropriamente "cause") e una componente legata al particolare tipo di reattività endogena (determinata da condizioni genetiche e dalla storia dell'individuo) la quale rappresenta sia un bersaglio dei fattori esterni (quando esiste la suscettibilità), sia un protagonista delle reazioni interne. Queste ultime possono essere di guarigione o di peggioramento.

Il "terreno" è sempre stato considerato di grande importanza, in tutte le tradizioni mediche. Gli agenti patogeni costituiscono solo una causa scatenante, non la causa prima delle malattie infettive. Accenniamo ad esempio alla concezione di Hahnemann, presentata nel già citato libro, l'"*Organon*" [16]: "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 a uno stato di maggiore resistenza e alla capacità di autoguarigione.

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

### *La malattia come perturbazione dinamica*

Un fondamentale contributo alla visione complessa e dinamica delle malattie fu dato, nella tradizione medica occidentale dei primi dell'Ottocento, da C.F.S. Hahnemann. Alcuni contributi teorici sono di grande stimolo ancor oggi e alcuni concetti legati alla definizione di malattia, riportati nell'*Organon* [16], meritano di essere citati: "Di conseguenza la malattia – che non cade nel campo della manuale chirurgia – non è da considerare come un quid (*materia peccans*) separato dall'organismo vivente e dal principio dinamico che lo vivifica (...) Tale concezione errata poteva prendere piede solo in cervelli materialistici e dare alla medicina da secoli quell'indirizzo pernicioso, che l'ha resa vera arte di malanni" (par. 13). "Ogni malattia (non di spettanza della chirurgia) consiste in una perturbazione patologica dinamica della nostra forza vitale" (par. 29), mentre: "La restitutio ad integrum del principio vitale presuppone necessariamente il ritorno alla salute di tutto l'organismo" (par. 12)

Il concetto di "principio vitale" o "forza vitale" (par. 9-17) ha suscitato molte discussioni. L'autore indubbiamente attribuiva alla forza vitale un'essenza "immateriale" (par. 10). Tuttavia, non si devono confondere le sue affermazioni con un ricorso arbitrario al vitalismo metafisico. 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 (qui identificate con l'omeodinamica), senza poterne dare una spiegazione in termini di fisiologia o di immunologia. Lo stesso autore, in una nota al par. 31, afferma: "Denominando

come malattia una depressione o una perturbazione dello stato dell'uomo non intendo affatto di dare una spiegazione metafisica della natura intima delle malattie...". La critica al vitalismo hahnemanniano risulta quindi anacronistica e mal impostata: la forza vitale non è altro che una metafora per indicare una capacità dinamica di autoregolazione indubbiamente esistente, di cui sono dotati gli esseri viventi ai fini di una migliore possibilità di sopravvivenza. Che tale capacità sia semplicemente il frutto dell'evoluzione o sia, come dice Hahnemann (par. 17), un "dono del Creatore" è un problema analogo a quello riguardante le origini dell'universo e che, per le sue implicazioni filosofiche, supera i limiti dell'indagine scientifica.

Ponendo in primo piano la "dinamica" piuttosto che la "materia" o la "struttura", non si vuole stabilire una contrapposizione con le conoscenze anatomopatologiche, ma accentuare un fattore, spesso trascurato perché elusivo, che determina i "movimenti" e la "storia evolutiva" dell'organismo lungo quel sottile confine tra la salute e la malattia. Significa anche prevedere che, "a prescindere" dalle alterazioni anatomiche e molecolari (che possono essere sia causa sia conseguenza del disordine di base), si possa instaurare la patologia. E ciò va quindi a completare la visione corrente di fisiopatologia.

### *Il sottile confine tra normalità e patologia*

La tradizione medica si è sempre basata su un concetto di normalità vista come equilibrio, regolarità, periodicità, costanza dei parametri, assenza di drammatiche discontinuità, quindi di salute vista ultimamente come assenza di sintomi. La buona omeostasi, secondo l'idea tradizionale dominante, è quella per cui i sistemi fisiologici si comportano in modo da ridurre al minimo la variabilità delle funzioni fisiologiche e dei parametri ematochimici. La malattia, in questa visione, sarebbe la perdita dell'equilibrio, o della capacità di assorbire le perturbazioni. Si è visto che questa cornice concettuale, pur non sostanzialmente errata in linea generale, non consente di inquadrare nella loro giusta luce né vari fenomeni caotici 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) e i nuovi modelli spingono sempre più ricercatori a rivalutare fenomeni prima considerati marginali e a progettare nuovi esperimenti per testare il modello stesso.

Nei capitoli precedenti, le funzioni a feed-back e le reti booleane di vario tipo sono state utilizzate e 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 avvengono nell'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 molti elementi 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 e imprevedibile (effetto farfalla). Anche prevedere l'imprevedibilità e assegnarne i limiti può essere considerato un'operazione scientificamente seria e spesso tecnicamente utile.

Quanto finora detto mostra che le oscillazioni biologiche e fisiologiche fanno parte della "regola" matematica che governa un sistema omeodinamico per il semplice fatto che esso è organizzato a feed-back: esse sono quindi normali, anche in forma caotica, per determinati valori dei parametri di controllo di un sistema omeodinamico. Tuttavia, ogni aspetto della fisiologia ha un suo versante patologico e quindi si può logicamente chiedersi quali siano le patologie dell'omeodinamica dal punto di vista della sua caoticità. Non è facile rispondere in modo schematico e definitivo a tale domanda, ma si potrebbe tentare una prima classificazione distinguendo due possibilità principali:

- Aumento di caoticità per circoli viziosi di autoamplificazione
- Perdita di connettività e riduzione di complessità.

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

La difficoltà di precisare il concetto di malattia deriva dal fatto che vari fenomeni che sono considerati patologici sono biologicamente utili (anche se causano dolore), rappresentando un passaggio a 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 e all'induzione di uno stato di maggiore resistenza. In fondo, la difficile "arte" della medicina è quella di saper distinguere nel vivente ciò che è patologico e da curare da ciò che è fisiologico e da rispettare.

La malattia è, nella sua essenza, un disordine sistemico della fine omeodinamica. Tale disordine produce una modificazione patologica (nel senso di dannosa) delle strutture e/o delle funzioni, con possibili alterazioni caratteristiche a livello organico, cellulare e molecolare. Tuttavia, a ben riflettere, vari aspetti di qualsiasi malattia rivelano non un disordine, ma un "nuovo ordine", cioè una riorganizzazione dei sistemi omeodinamici secondo un nuovo e 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.

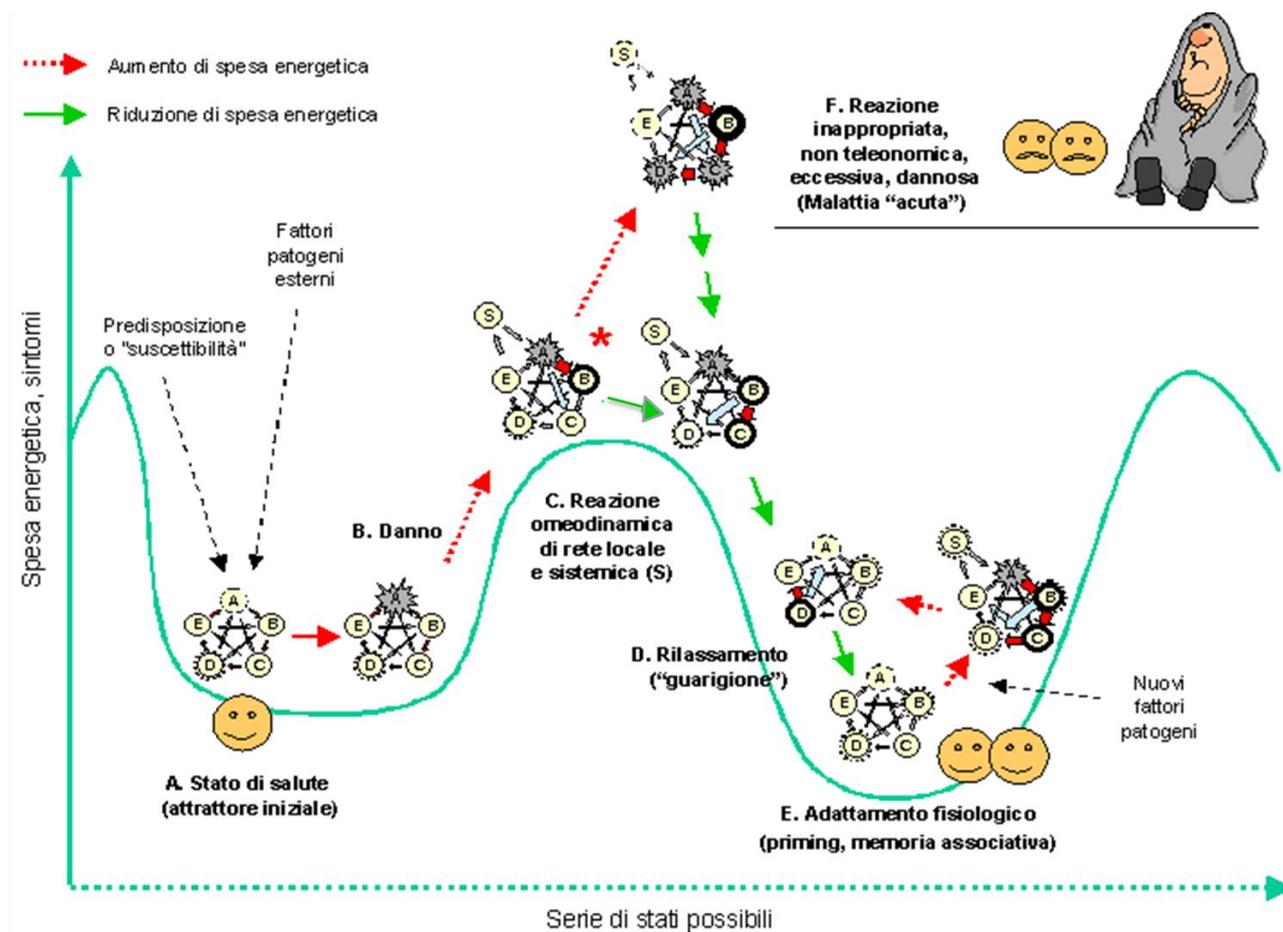
Spesso quello che si avverte come malattia nient'altro è che un modo, in se stesso ordinato e frutto di un grande sforzo evolutivo della specie, con cui l'organismo fa fronte alla nuova situazione imposta dai fattori patogeni. Ovviamente, di ciò non si può non tener conto nei tentativi medici – spesso indubbiamente necessari – di intervenire per "aiutare" l'organismo a guarire o per aiutare la persona a sopportare il disagio soggettivo causato dalla massiccia mobilitazione dei sistemi biologici.

### **La malattia “acuta”**

La figura seguente (7.2) illustra un arbitrario paesaggio dell’energia, con le varie “possibilità” di movimento offerte dallo schema a cinque elementi già illustrato sopra, nelle sue dinamiche per ciò che concerne lo stato di salute.

Lo stato di salute iniziale è rappresentato con il simbolo della rete di cinque nodi, ciascuno dei quali rappresenta sistemi biologici tra loro in equilibrio dinamico, come molecole, cellule, tessuti, organi o reazioni biochimiche o bioelettriche (fase “A-stato di salute” in figura). Idealmente e per convenzione, si pone la rete nel fondo di un attrattore, quello che rappresenta l’organismo alla nascita (o comunque prima che insorga il fenomeno malattia). La maggior parte degli individui viene al mondo “quasi” in buona salute, salvo le eccezioni – che confermano la regola – delle vere e proprie malattie genetiche o congenite.

Il “quasi” è necessario perché, come si è già avuta occasione di affermare, la salute perfetta non esiste. Qui è illustrato uno dei cinque nodi (nodo A) come “inibito”, cioè caratterizzato da un piccolo difetto genetico (predisposizione) o da una suscettibilità dovuta a precedenti danni causati da altri fattori (es.: condizionamenti parentali, stile di vita, alimentazione, ecc.). Di fatto, lo stato di salute perfetta è un’assoluta astrazione: per la stessa esistenza di numerosi polimorfismi genetici nella popolazione, non esiste individuo reale che non sia caratterizzato da qualche diminuzione di performance in qualche gene o sistema di geni, rispetto a un ideale posto come ottimale. È vero comunque che la stragrande maggioranza degli esseri viventi viene al mondo in una condizione che può essere definita come di salute (concetto di per sé molto complesso ma che in questa sede possiamo dare per acquisito).



**Figura 7.2. Meccanismi e dinamiche di reazione al danno e di malattia (fasi acute), rappresentati come traiettorie di una rete neurale nello spazio dell'energia. A, B, C, D, E, F rappresentano le varie fasi (o "stati") della rete nello spazio dell'energia. Per la spiegazione, vedi il testo.**

### Il danno

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

Di solito e schematicamente, il danno biologico è conseguenza dell'impatto di fattori patogeni esterni sulla predisposizione dell'individuo. Naturalmente, il danno è possibile anche per la presenza esclusivamente di fattori interni (genetici) o solo fattori ambientali, se tali fattori sono particolarmente forti o aggressivi.

Tuttavia, possiamo considerare l'evenienza isolata di questi due estremi come una condizione di patologia relativamente rara, essendo le principali malattie il prodotto di molteplici fattori interni ed esterni.

### *Reazione*

Le modificazioni strutturali, molecolari o bioelettriche di uno o più nodi danneggiati divengono, pressoché inevitabilmente e automaticamente, delle "informazioni", perché sia la modifica quantitativa di un prodotto della cellula o dell'organo, sia la stessa "modifica della forma" (es. di una molecola o di un tessuto), cambiano la "in-formazione" associata alle stesse strutture e/o funzioni. Questa fase potrebbe essere assimilata a quella che, nel caso delle reti neurali, è chiamata "imposizione" dell'informazione alla rete.

Messaggi di varia natura provenienti dal nodo danneggiato raggiungono i nodi che sono a contatto o connessi a esso, i quali reagiscono di conseguenza, attivandosi o disattivandosi secondo il tipo di connessioni (fase "C" in figura 7.2). Questa fase potrebbe essere assimilata a quella che, nel caso delle reti neurali, è chiamata "inizializzazione" della rete. La reazione si diffonde secondariamente agli altri nodi, innescando una serie di passaggi consequenziali, in una zona "lontana dall'equilibrio", dove la spesa energetica è più alta.

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

### *Guarigione*

Seguendo le proprie dinamiche di riaggiustamento dei rapporti tra i nodi e col resto dell'organismo, la rete tende a percorrere una traiettoria nello spazio dell'energia, che la porta infine a "rilassarsi" (fase "D") fino a raggiungere uno stato (o una dinamica ciclica) di minore spesa energetica. È la *guarigione*, con raggiungimento di un adattamento fisiologico (fase "E"). Di solito, i nodi che hanno partecipato alla reazione rimangono "*primed*" (ipersensibili) per un tempo più o meno lungo, cosicché lo stato della rete non si può definire identico a quello iniziale, permanendo una "memoria associativa" dell'esperienza fatta.

La memoria nel modello delle reti neurali è data dall'aumento di forza sinaptica, nel sistema immunitario è data da un riarrangiamento dei geni della memoria immunitaria e delle varie popolazioni di linfociti B e T, nei tessuti connettivi da un aumento delle cellule e delle fibre. Tale nuova memoria associativa fa sì che un eventuale secondo incontro con fattori patogeni inneschi una risposta pronta ed efficiente, con un minimo allontanamento dall'equilibrio e minor rischio di malattia. Ciò è dovuto, in ultima analisi, al fatto che ora il sistema (nella fase "E") si trova in un nuovo attrattore, più "solido" del precedente, che tollera e riassorbe maggiormente le perturbazioni. La memoria è proprietà emergente della rete nella sua globalità.

La crescita e lo sviluppo dell'organismo nel corso del tempo sono fatti da continui episodi di danno e di allontanamento dall'equilibrio, con *restitutio ad integrum* e rafforzamento del sistema nel suo complesso o di alcune sue parti per garantire l'adattamento. L'esposizione a un ambiente microbiologicamente ricco rende il sistema immunitario del bambino sempre più solido e competente nell'affrontare nuove sfide, lo stress psicofisico del lavoro o dello studio rende l'apparato muscolo scheletrico e il cervello rispettivamente più forti e ricchi di connessioni, l'uso delle mani e dei piedi rafforza la cute, l'esposizione al sole rende la pelle più resistente alle radiazioni solari, l'assunzione di bevande alcoliche, benché rappresenti uno stress biochimico sul fegato, ne rafforza i poteri di detossificazione, e via dicendo ecc...

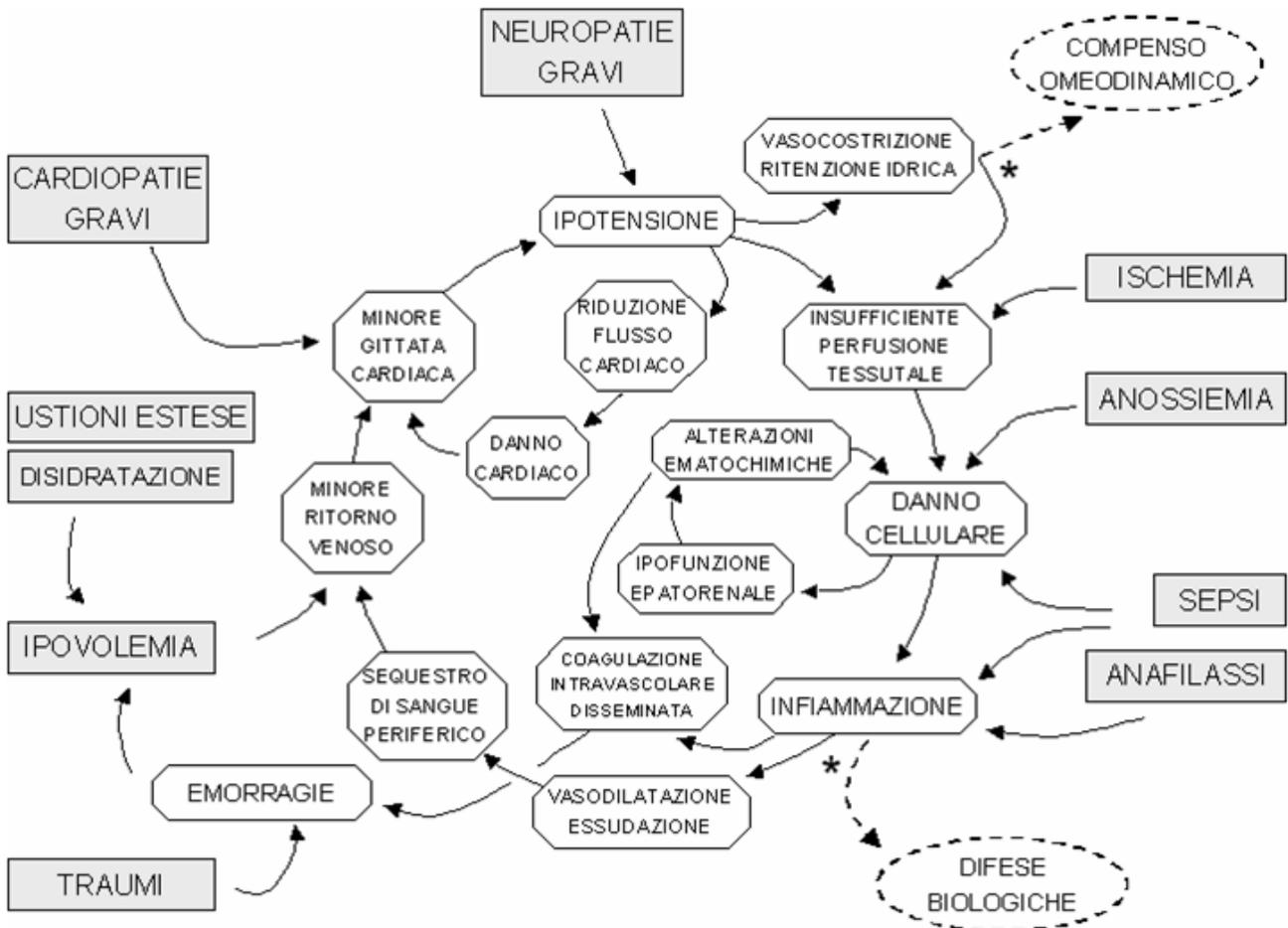
La descritta dinamica naturale di reazione al danno (o alla perturbazione) potrebbe essere definita con l'aggettivo di "fisiopatologica", nel senso che rappresenta delle modifiche fisiologiche che però sono connesse a fenomeni patologici (danno) e a sintomi. Fin qui, comunque, la cosiddetta "forza vitale"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

### *La "vera" patologia*

La situazione di malattia acuta è rappresentata concettualmente nello schema in alto della figura 7.2 (fase "F"). Essa si presenta ovviamente quando il danno è molto grave oppure (meno ovviamente ma probabilmente più spesso) quando il danno scatena una reazione non proporzionata o distorta. Si verificano quindi ulteriori danni, causati non solo e non tanto dal fattore scatenante iniziale, quanto dalla reazione stessa, per l'innescarsi di "circoli viziosi". Alcuni esempi di tale evenienza potrebbero essere:

- La formazione di un ascesso: i granulociti in quantità danneggiano il tessuto fino a distruggerlo
- La trombosi: piastrine e coagulazione vanno infine a bloccare il flusso ematico anche in caso non ve ne sia bisogno
- L'attacco acuto di allergia: reazione inappropriata ed eccessiva a un antigene di per sé innocuo
- Lo shock (figura 7.3): disordine del sistema cardiovascolare che finisce col causare danno biochimico, anossico e infiammatorio ai tessuti
- La sindrome da distress respiratorio: i globuli bianchi attivati da processi infiammatori sistemici si aggregano e vanno a intasare inappropriatamente la circolazione polmonare
- Il danno che segue l'ischemia (post-ischemico): quando in un tessuto danneggiato dall'anossia torna il sangue, si liberano radicali liberi e altri fattori tossici endogeni che peggiorano la situazione locale

- Un attacco ipertensivo acuto: l'ipertensione causa riduzione di flusso renale, la quale a sua volta causa aumento della pressione
- L'attacco di panico: nei circuiti cerebrali che controllano l'ansia si stabiliscono retroazioni positive che provocano ulteriore ansia "fine a se stessa".



**Figura 7.3. Circoli viziosi nello shock. A partire da svariate possibili cause di squilibrio del sistema cardiovascolare, si innescano delle modificazioni a cascata di cellule e organi, che possono portare a progressivo e rapido deterioramento dell'omeodinamica globale e locale. Gli asterischi indicano i punti di biforcazione.**

Anche a livello cellulare (v. figura 7.1), si può identificare la patologia come l'innescò di circoli viziosi che si auto-mantengono o persino si auto-amplificano, sfuggendo ai limiti dell'omeodinamica energetica e metabolica

Si costata che la "vera" patologia consiste in un disordine "autolesionistico" della reazione omeodinamica al danno. La malattia rivela un "errore" della dinamica dei sistemi biologici, dinamica che dovrebbe normalmente portare alla guarigione ma che, se "perturbata patologicamente" porta alla malattia.

Secondo il criterio descritto dallo spazio dell'energia (figura 7.2), la malattia acuta ha due caratteristiche fondamentali:

- Sposta il sistema molto lontano dall'equilibrio, quindi causa molti sintomi e molto consumo di energia
- Nella maggior parte dei casi (se non causa lesioni irreversibili) non sposta il sistema in un diverso attrattore, quindi tende a guarire da sola.

Solitamente, anche il danno, secondario alla reazione distorta e inappropriata, può essere riparato dall'intervento di reazioni più ampie e generali (ad esempio la maturazione di una risposta immunitaria efficace verso il microrganismo, la riparazione delle lesioni di continuità cutanee, la rigenerazione di cellule delle ghiandole esocrine ed endocrine, l'intervento, su scala cellulare, di sistemi di detossificazione e riparazione biochimici, ecc.), cosicché si può rientrare nella reazione proporzionata (attrattore fisiologico, reazione "E" nella figura 7.2) e si ottiene la guarigione (spontanea o medicalmente assistita, purché i farmaci non causino ulteriori problemi all'omeodinamica).

D'altra parte, se il danno ha interessato un organismo affetto da varie predisposizioni o suscettibilità dovute a fattori concomitanti (età, alcol, droghe, farmaci), il danno locale da reazione inappropriata può essere così grave da mettere a rischio la vita del paziente o causare invalidità permanenti (stati patologici).

A questo punto sorge la questione: perché nella malattia acuta la "forza vitale" (omeodinamica) non si comporta in modo efficace e proporzionato, in altre parole nel modo migliore possibile? Che cosa succede al punto critico della biforcazione (indicato dall'asterisco nelle figure 7.2 e 7.3)? Evidentemente, la reazione "locale" (di una rete o di una parte della rete) avviene in modo non controllato dalle necessità dell'organismo nel suo insieme, in altre parole avviene in modo non teleonomicamente orientato. Vi è una dissociazione tra eventi reattivi locali e l'omeodinamica generale. Quando tale errore di "valutazione" accade, ciò dipende, ultimamente, da un difetto di comunicazioni e di integrazioni dell'intero organismo.

Si potrebbe quindi sostenere che l'instaurarsi di una malattia "acuta" e "locale" è favorito da un disordine "sottostante" e "precedente". Ciò richiama il concetto di "terreno" evocato da Pasteur e da Claude Bernard come fattore fondamentale anche nelle malattie infettive acute.

Il caso più rappresentativo di tale situazione è rappresentato dalle malattie genetiche, come quelle da immunodeficit (che sono la "base" di insufficienza cronica che favorisce l'azione patogena del microrganismo che altrimenti sarebbe impossibile) o da disturbi della coagulabilità del sangue e della fibrinolisi (che sono la base di patologie acute come le emorragie o le trombosi). Un terreno di suscettibilità può però instaurarsi anche a seguito di intossicazioni, cattive abitudini alimentari, stress subiti nelle prime età della vita, e via dicendo. Qualsiasi squilibrio, anche acquisito, delle comunicazioni omeodinamiche generali predispone all'errore interpretativo dei meccanismi che dovrebbero agire localmente a scopo reattivo e riparativo.

### *La complessa eziopatogenesi dell'influenza*

Per illustrare con un altro esempio, di una patologia comune, i problemi legati alla complessità delle malattie acute, si presenta il caso della patogenesi dell'influenza.

L'influenza è una malattia respiratoria acuta dovuta all'infezione da virus influenzali, che si trasmette per via aerea. Va precisato che, nella comune pratica clinica, si parla più correttamente di "sindromi simil-influenzali", perché nella stragrande maggioranza dei casi diagnosticati come influenza mancano l'isolamento del virus e la conferma sierologica, che è richiesta solo negli studi eseguiti a fini di ricerca.

Va innanzi tutto precisato un concetto di patologia generale, mai troppo enfatizzato: per *eziologia* (di qualsiasi malattia) si intende l'agente causale stesso che provoca la malattia causando un danno iniziale e diretto a qualche parte o funzione dell'organismo, per *patogenesi* si intendono le modalità chimico-fisico-biologiche con cui la causa provoca danni organici e conseguenze cliniche (sintomi) e quindi i meccanismi legati sia al fattore patogeno esterno sia alle reazioni interne conseguenti al danno. Quando le due componenti sono considerate assieme e nel loro complesso, si parla di eziopatogenesi.

Nel caso delle malattie infettive, per semplicità e convenzione si considera come eziologia il fattore esterno e come patogenesi i meccanismi interni di patologia legati alle reazioni dell'ospite. Questo è un concetto apparentemente tanto chiaro e consolidato, però si tratta comunque di un'iper-semplificazione, spesso addirittura di una scelta teorica di tipo arbitrario o ideologico. Infatti, la catena delle "cause" potrebbe porre all'inizio una suscettibilità dell'organismo (con un danno iniziale alle capacità di difesa) e conseguentemente come meccanismo patogenetico l'invasione di microbi che altrimenti non intaccherebbero un organismo inizialmente sano. Nel caso dell'influenza, siamo probabilmente in una situazione intermedia: vista soprattutto la caratteristica epidemica della malattia, certamente non si può porre in dubbio che il virus sia il fattore eziologico iniziale e determinante dell'episodio (*conditio sine qua non*). D'altra parte, la suscettibilità individuale gioca un ruolo primario già nella fase dell'infezione, oltre che nella fase delle reazioni più o meno efficienti al fine della guarigione.

La sindrome influenzale è causata, come si è detto, dal virus, che infetta primariamente le mucose dell'albero respiratorio per poi disseminarsi anche agli organi interni attraverso sangue e linfa. L'infezione, come in tutti i casi di virus, avviene quando il virus, anche per la carica acquisita dall'ospite, supera le primissime barriere difensive (es. IgA mucosali), si lega mediante proteine di superficie (che sono quelle mutanti) a specifici recettori sulle cellule epiteliali e penetra all'interno della cellula, dove inizia a riprodursi causando rapida citotossicità.

Altrettanto importante è comprendere ciò che avviene a seguito dell'infezione, vale a dire tutta quella serie di fenomeni biologici e patogenetici che rappresentano la reazione al danno cellulare causato dal virus. Sono queste reazioni, inizialmente finalizzate alla difesa e alla riparazione, che causano i sintomi e che però possono anche causare notevoli complicazioni.

Tali sintomi sono causati, in estrema sintesi, dai seguenti meccanismi:

- Attivazione di meccanismi aspecifici di infiammazione (istamina, chinine, complemento) che causano edema e difficoltà respiratorie per ostruzione bronchiale
- Attacco degli anticorpi e di linfociti T a virus e a cellule infettate da virus (le quali espongono proteine virali sulla loro superficie)

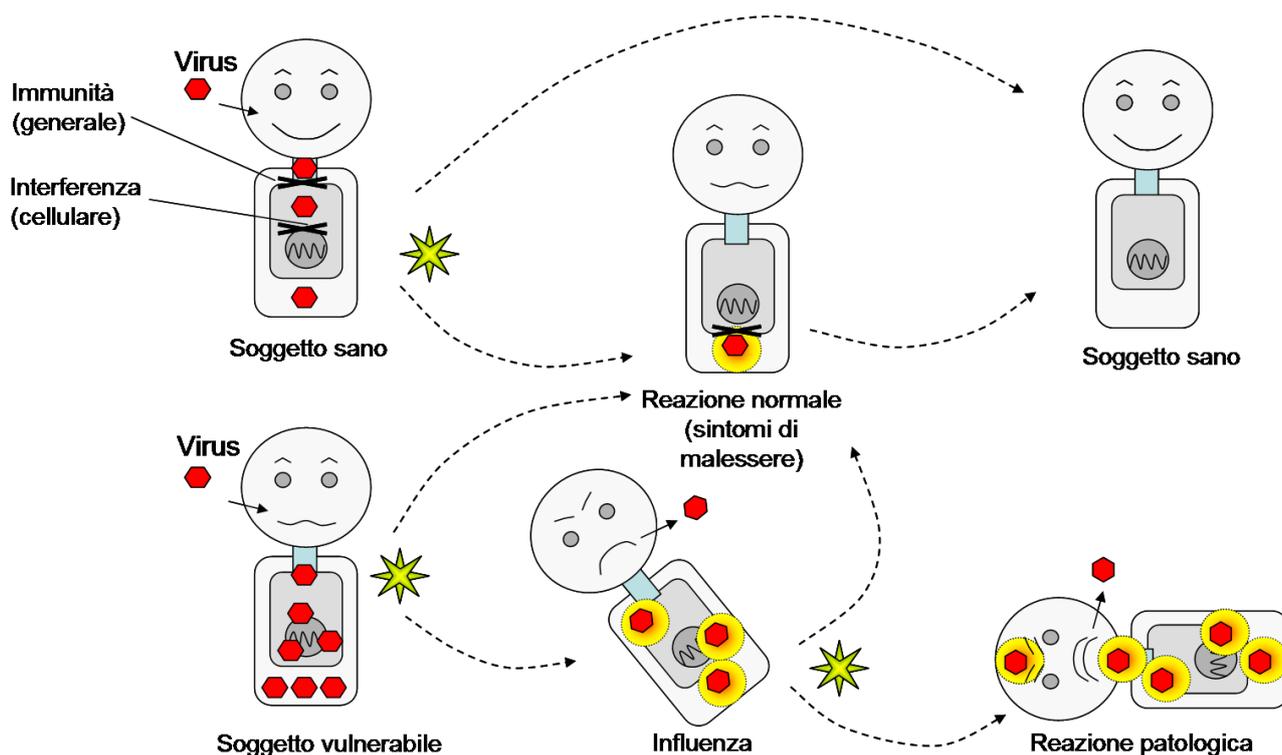
- Formazione di un ampio fronte di focolai infiammatori linfomonocitari mucosi e sottomucosi con generazione di citochine pro-infiammatorie (es.: IL-1, IL-6, TNF, ecc.) che si diffondono in sede locale e generale.
- Violenta attivazione secondaria di fenomeni neurologici e sistemici da parte delle citochine: febbre con brividi, mialgie, attivazione della sintesi di proteine della fase acuta nel fegato, alterazione delle proteine sieriche con aumento della VES, aumento del metabolismo basale, aumento di coagulazione e di fibrinolisi, attivazione del sistema adrenergico e cardiovascolare.

Il concetto-chiave, che dovrebbe anche orientare la terapia, è che in questa malattia acuta le reazioni locali e sistemiche sono tutte finalizzate alla difesa dal virus, ma le stesse reazioni hanno una notevole parte aspecifica che coinvolge anche le cellule sane, gli organi emuntori, il cosiddetto sistema di risposta allo stress (ipotalamo-ipofisi-tiroide-surrene-gonadi, ecc.) e il sistema cardiovascolare. Questo spiega almeno in parte sintomi come anoressia, sonnolenza (endorfine), cefalea, fotofobia ecc .

La patogenesi dell'influenza, con le sue possibili evoluzioni, è raffigurata schematicamente nella figura 7.4.

In figura è simbolicamente rappresentato un organismo umano con il corpo (rettangolo esterno, area dove si svolge l'immunità, la reazione ed eventualmente la malattia che genera i sintomi) e una cellula (rettangolo interno livello principale d'azione del virus). Semplificando al massimo, l'infezione si può sviluppare secondo diverse modalità:

- Nel caso illustrato in alto, il virus entra in un soggetto sano, immunizzato e resistente, esso è presto eliminato prima che provochi danni o, se riesce a causare un'iniziale infezione, esso provoca reazioni brevi, normali e proporzionate. Se le reazioni sono proporzionate al danno, mentre il sistema immunitario si occupa di far fuori il virus (e le cellule infettate) l'omeodinamica sistemica reintegra rapidamente gli equilibri e in pochi giorni si ha la guarigione spontanea della malattia. L'influenza si risolve nell'arco di cinque-sette giorni, anche se tosse e malessere generale possono perdurare per due o più settimane.
- Nel caso illustrato in basso, il virus entra in un soggetto suscettibile, il cui organismo è già in qualche modo lontano dall'equilibrio, è portatore di qualche squilibrio dell'unità corpo-mente (anche piccolo, transitorio e spesso trascurato); ad esempio si può citare un'immunodepressione genetica o farmacologicamente indotta (steroidi, immunodepressori), l'immunodeficit indotto dallo stesso virus che notoriamente può ridurre la funzione dei leucociti, lo stress cronico che riduce le difese immunitarie specifiche e aspecifiche. In tal caso l'infezione è seguita da una malattia vera e propria (influenza). La malattia può ugualmente guarire quando ha fatto il suo corso e si è rigenerata l'immunità; oppure, se il sistema psico-neuro-immuno-endocrino è inefficiente o disordinato, o se il virus è molto patogeno, la malattia può causare ulteriori danni, dare molti sintomi, durare a lungo e dare origine a notevoli complicazioni e/o sovrainfezioni batteriche.



**Figura 7.4. Schema dell'infezione influenzale e delle sue possibili evoluzioni. Gli asterischi segnalano i punti di biforcazione evolutiva.**

I danni più gravi dell'influenza sono, come è noto, a carico dei pazienti con ridotte capacità omeodinamiche generali, soprattutto gli anziani cardiopatici. Ciò è ovvio e non merita approfondimenti. Esiste però anche il caso che l'influenza danneggi gravemente i soggetti giovani, come fu nel caso dell'epidemia "Spagnola" che causò milioni di morti senza preferenze di età, e come è avvenuto nel caso della "aviaria". Almeno per le forme più gravi, si è visto che contribuiscono al quadro immunopatologico e infiammatorio un'eccessiva induzione delle citochine infiammatorie e una disregolazione dei loro segnali (TNF e IP-10, interferon-gamma-inducibile protein-10). Il fenomeno è denominato "*cytokine storm*" (tempesta di citochine)[218;219]. Fra l'altro, un'eccessiva produzione di citochine induce anche l'apoptosi delle cellule della mucosa respiratoria, in paradossale sinergia con il virus stesso e induce danni al sistema cardiovascolare. Anche in questo caso è stato suggerito un ruolo dello stress, e in particolare quello del periodo neonatale[220;221]: quando i topi sono separati dalla madre nel periodo neonatale, hanno per il resto della vita un sistema immunitario mal regolato tale per cui sono maggiormente suscettibili all'infezione causata dal virus dell'influenza, hanno maggiore produzione di citochine pro-infiammatorie e hanno anche maggiori punteggi di ansietà nei test comportamentali.

Teoricamente, il comportamento terapeutico dovrebbe essere diverso nei due casi: là dove prevalesse l'immunodepressione, sarebbe indicata una terapia di stimolazione, se prevalesse invece l'eccesso di reazione, sarebbe indicata una terapia anti-infiammatoria o immunosoppressiva. Nella pratica, è difficile giudicare in quale caso ci si trova, anche perché la situazione non è mai univoca, essendo coinvolti molti

diversi meccanismi di reazione: è possibile che le reazioni omeodinamiche siano esageratamente alte in alcuni organi/centri nervosi, insufficienti o persino bloccate in altri, una sorta di “caos” nei sistemi omeodinamici che non si “accordano” tra loro nel modo ottimale (in termini tecnici si dice che la rete si auto-organizza in uno schema, o attrattore, patologico). La complessità di un quadro acuto di questo genere è tale che, di fatto, gli interventi normalmente si limitano alla prescrizione del riposo a letto ed eventualmente al controllo di alcuni sintomi, anche se sono oggi proposte e studiate le più svariate terapie che vanno dalla pentossifillina alle statine, dai nutraceutici agli antiossidanti, dagli inibitori delle citochine agli antibiotici macrolidi o agli NSAIDs (Non Steroidal Antinflammatory Drugs) di ultima generazione. Tutto ciò non fa che confermare la difficoltà di intervenire in una malattia apparentemente così semplice come eziologia ma così complessa come patogenesi.

### **Lo stress**

Lo stress è una modificazione intensa, sostenuta e generale dell'omeodinamica, che può aver origine per le più svariate cause (fisiche, biologiche o psicologiche). Indipendentemente dalla causa iniziante, ogni stress, endogeno o esogeno, di sufficiente entità innesca delle risposte adattative dell'organismo, di cui le principali sono le seguenti:

- Ridistribuzione della circolazione sanguigna con dirottamento dell'ossigeno e dei nutrienti verso il sistema nervoso centrale, il cuore e i muscoli scheletrici
- Aumento della pressione sanguigna, dell'attività cardiaca e della funzione respiratoria
- Riduzione della filtrazione renale
- Aumento della gluconeogenesi, della glicogenolisi e della lipolisi
- Inibizione della funzione gonadica e dell'attività sessuale
- Soppressione dell'interesse per il cibo
- Aumento dello stato di veglia e di allerta
- Contenimento della risposta infiammatoria e immunitaria.

Il corretto funzionamento del sistema dello stress è di fondamentale importanza per il mantenimento dell'omeodinamica psicofisica e dello stato di salute, che è, in fondo, la capacità di adattarsi con successo alle sfide ambientali. Esso può rappresentare, pertanto, un campo in cui si possono vedere chiaramente le implicazioni di quanto finora trattato.

### *Le fasi dello stress*

Lo stress è condizione frequente nella vita dell'uomo e, per quanto di solito ne siano messi in luce gli aspetti negativi, esso ha anche un elemento positivo (tanto che si è coniato il termine “*eustress*”), in quanto attiva le risposte fisiologiche preparando l'organismo a reagire con efficacia agli stimoli ambientali [222]. Troppo e troppo poco stress sono entrambi fattori di patologia, mentre una stimolazione di intensità intermedia è ottimale. Questo concetto è rappresentato in figura 7.5.

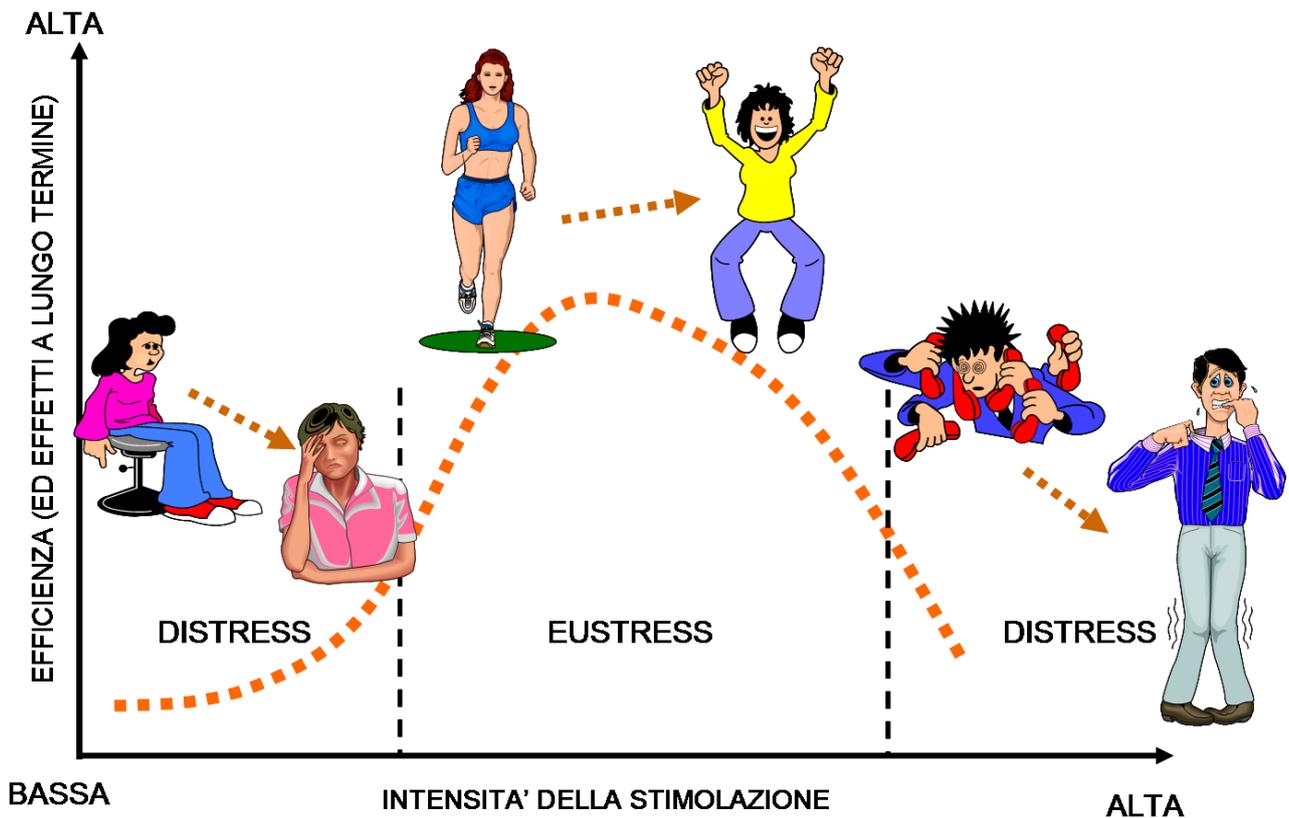


Figura 7.5. Effetti di eustress (stimolazione moderata) e distress (stimolazione troppo scarsa o troppo forte)

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

- *Reazione di allarme*, che segue immediatamente lo stimolo, in cui i fenomeni descritti sono attivati massimamente e che si associa con diminuzione dei granuli secretori delle surrenali (perché hanno liberato in circolo i vari ormoni) e diminuzione del timo e in genere del sistema linfatico ed ematologico (effetto dei corticosteroidi), emoconcentrazione, ipocloremia
- *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
- Infine, se il trattamento dannoso si prolunga oltre lo stadio della resistenza, subentra lo *stadio dell'esaurimento*, durante il quale ricompaiono le manifestazioni della reazione di allarme, ma l'omeodinamica è così instabile che questo stadio conduce presto a morte l'animale. La ragione fondamentale di questo stato di progressivo deterioramento è data dall'insorgenza dello shock, con grave disturbo dell'emodinamica, danni ischemici a importanti organi quali fegato e rene, tossiemia, alterazioni metaboliche e coagulazione intravascolare. Insorge quindi un grave disordine della comunicazione nel

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

### *Gli "assi" neuroendocrini*

Il "sistema di risposta allo stress" è organizzato in diversi centri nervosi, ghiandole endocrine e altri organi tra cui cuore, vasi, fegato e sangue, tra loro comunicanti sia con fibre che con mediatori diffusibili. Esistono vari circuiti di attivazione e di controllo. I principali centri nervosi che controllano il sistema di risposta allo stress sono l'ipotalamo e il locus coeruleus, a loro volta connessi con il sistema nervoso centrale e le ghiandole periferiche. Si suole distinguere due principali direttrici (o "assi") attraverso cui il controllo centrale si esplica sulle strutture periferiche e che a loro volta controllano, mediante sistemi di feed-back, i centri nervosi. Un breve approfondimento può essere utile, alla luce dell'importanza centrale che ha il sistema dello stress in fisiologia e patologia. La sintesi è tratta, con aggiornamenti, da un ottimo lavoro di Calogero e Serra, cui si rimanda per maggiori dettagli [223] e da altre recenti rassegne [224-226].

### **L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene**

Da un punto di vista anatomico, l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene è costituito dai neuroni parvocellulari del nucleo paraventricolare dell'ipotalamo che secernono CRH (corticotropin-releasing hormone), dalle cellule corticotrope dell'ipofisi anteriore che secernono ACTH, e dalle cellule della zona fascicolata e reticolare della corteccia surrenale che secernono glucocorticoidi. Come risposta a fattori sistemici (citochine, prostanoidei, fattori di crescita) e a segnali provenienti da altre strutture del sistema nervoso centrale, l'ipotalamo produce e rilascia CRH nella circolazione portale ipofisaria, attraverso la quale questo neuropeptide raggiunge l'ipofisi anteriore stimolando il rilascio di ACTH dalle cellule corticotrope. La vasopressina agisce sinergicamente con il CRH a livello delle cellule corticotrope ipofisarie che, sotto l'effetto di questi due peptidi, in pochi secondi liberano ACTH nella circolazione sistemica.

La secrezione di CRH aumenta durante lo stress, fungendo da motore centrale delle risposte. La sintesi e il rilascio di CRH ipotalamico sono controllati da numerosi impulsi afferenti che originano in varie regioni del sistema nervoso centrale e che raggiungono i neuroni CRH-secernenti del nucleo paraventricolare attraverso l'intermediazione di vari neurotrasmettitori. Studi condotti specialmente nel ratto hanno dimostrato che l'acetilcolina, la serotonina, le catecolamine e l'istamina svolgono un ruolo prevalentemente stimolatore, mentre il sistema GABA/benzodiazepine inibisce il rilascio di CRH. Il GABA (acido gamma-ammino-butyrico) è il principale neurotrasmettitore inibitore del sistema nervoso centrale. Esso agisce prevalentemente attraverso un recettore con siti di legame distinti per il GABA, le benzodiazepine e i barbiturici. La sua attivazione determina un aumento della durata e della frequenza di apertura del canale del cloro che è parte integrante del recettore stesso. Ciò causa la penetrazione di questo ione all'interno della cellula con conseguente iperpolarizzazione e inibizione della cellula bersaglio. Le benzodiazepine, legandosi

a questo recettore, ne aumentano l'affinità per il GABA, provocando in tal modo un'esaltazione dei suoi effetti inibitori.

L'ACTH è un polipeptide prodotto dal lobo anteriore e intermedio dell'ipofisi e dal nucleo arcuato dell'ipotalamo sotto forma di un precursore chiamato pro-opiomelanocortina. A livello del lobo anteriore dell'ipofisi il "clivaggio" enzimatico di questa proteina conduce prevalentemente alla formazione di ACTH e di  $\beta$ -lipotropina. Da quest'ultima origina per successivo clivaggio la  $\beta$ -endorfina e il  $\beta$ -melanocyte-stimulating hormone. Dallo stesso prodotto proteico si generano quindi messaggi pleiotropici.

L'ACTH, attraverso la circolazione sistemica, induce la sintesi e il rilascio di glucocorticoidi (di cui il principale è il cortisolo) dalla ghiandola surrenalica. Tali ormoni possono subire nell'arco di pochi minuti incrementi anche di dieci volte superiori rispetto a quelli basali. Le concentrazioni ematiche di ACTH e di glucocorticoidi costituiscono, pertanto, un buon indice dell'intensità dello stress che l'individuo sta sperimentando.

L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene dei mammiferi presenta una variazione ciclica (di 24 ore in 24 ore) della sua attività. Questo ritmo circadiano è strettamente legato all'alternanza luce/buio e alle abitudini nutrizionali. Nell'uomo la produzione massima di cortisolo avviene nelle prime ore del mattino e quella minima durante le ore della notte. Essa comunque avviene in modo discontinuo, caratterizzata da numerosi picchi di secrezione con andamento irregolare.

### **Auto-regolazione**

L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene è regolato da meccanismi stimolatori a cascata e da sistemi di controregolazione (feedback negativi) esercitati dal CRH, dall'ACTH, da altri peptidi derivanti dalla pro-opiomelanocortina, e dai glucocorticoidi. L'ACTH partecipa alla regolazione del proprio rilascio con un meccanismo di feedback che si esplica direttamente a livello ipofisario (feedback negativo ultracorto) e sul rilascio di CRH ipotalamico (feedback negativo corto). I glucocorticoidi completano il meccanismo di feedback negativo sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e probabilmente svolgono il ruolo più determinante. Il feedback negativo esercitato dai glucocorticoidi sull'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene avviene tramite l'interazione con due recettori di diversa affinità.

Oltre ad esercitare feedback negativi a vari livelli dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, i glucocorticoidi modulano il metabolismo intermedio, aumentano l'escrezione di acqua, inducono l'attività di vari enzimi, inibiscono la secrezione di numerosi ormoni, di neuropeptidi, dell'attivatore del plasminogeno e di altre proteasi, e hanno proprietà anti-infiammatorie ed effetti immuno-soppressivi.

I glucocorticoidi sopprimono il rilascio e/o la produzione di numerosi mediatori dell'infiammazione (prostaglandine, leucotrieni, serotonina, istamina, bradichinina, attivatore del plasminogeno, collagenasi, ecc.). Essi riducono la dilatazione dei capillari e la parte cellulare e liquida dell'essudato, per cui sotto la loro azione si forma anche una minore quantità di edema. Un altro importante effetto anti-infiammatorio dei glucocorticoidi è prodotto dalla loro capacità di ridurre la mobilitazione dei leucociti verso la zona colpita dal processo infiammatorio.

Il significato fisiologico dell'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e dell'aumento dei livelli plasmatici di glucocorticoidi durante lo stress è stato a lungo oggetto di studio e di controversia. Selye e altri Autori del suo tempo ritenevano che i glucocorticoidi aumentassero le capacità di difesa dell'organismo allo stress. Tale convinzione traeva origine dall'osservazione che gli animali adrenalectomizzati soccombevano più rapidamente di quelli integri quando erano sottoposti a una varietà di stimoli stressanti (traumi, infezioni, esercizio fisico strenuo, etc.), e che la resistenza allo stress era ripristinata dalla somministrazione di ACTH o di cortisone. Tuttavia, la scoperta alla fine degli anni '40 delle proprietà antinfiammatorie dei glucocorticoidi iniziò a mettere fortemente in dubbio la correttezza di questa interpretazione. Infatti, essendo l'infiammazione un meccanismo di difesa dell'organismo, in teoria i glucocorticoidi dovrebbero potenziarla, e non inibirla. Parimenti, a mano a mano che erano scoperti e studiati gli altri effetti esercitati da questi ormoni su moltissime funzioni dell'organismo, risultava sempre più chiaro che la maggior parte di essi non era conciliabile con il ruolo di agenti potenzianti le capacità di difesa. D'altra parte, dato l'enorme numero di effetti biologici attribuiti a questi ormoni, è praticamente impossibile trovare una relazione funzionale che consenta un'interpretazione unitaria del ruolo fisiologico svolto durante lo stress.

Nel 1984, A. Munk, insieme con altri ricercatori, partendo dall'osservazione che i glucocorticoidi inibiscono la produzione e l'azione di numerosi mediatori intercellulari (ormoni, citochine, prostaglandine, peptidi bioattivi come la vasopressina, il CRH, l'ACTH, le endorfine) che sono parte integrante dei meccanismi biologici di difesa dell'organismo verso vari tipi di danno (infezioni, traumi, emorragia, etc.), propose che la funzione fisiologica dei glucocorticoidi durante lo stress non è quella di proteggere dallo stressor, bensì quella di controllare e inibire tutte le reazioni di difesa che, se attivate troppo a lungo, sono di per sé in grado di danneggiare l'organismo. In base a questa visione, i glucocorticoidi dovrebbero essere considerati il mezzo attraverso il quale i meccanismi di difesa sono frenati o inibiti completamente, una volta che abbiano svolto la loro azione protettiva. La bontà di questa intuizione è dimostrata dal fatto che gli effetti dei glucocorticoidi richiedono una latenza di ore prima di apparire, per cui i vari tipi di meccanismi difensivi attivati durante lo stress hanno tutto il tempo necessario per svolgere la loro azione protettiva, senza subire interferenze da parte di questi ormoni.

Non si deve però ritenere che le funzioni dell'asse dello stress si riducano alle funzioni dei glucocorticoidi; come si è detto, la risposta allo stress coinvolge molte vie di regolazione e molte altre sostanze, come la vasopressina, la dopamina, l'ormone della crescita, le endorfine. Queste ultime hanno l'effetto di ridurre la sensibilità dolorifica contrastando l'effetto dei messaggeri del dolore provenienti dai fasci nervosi ascendenti del midollo spinale (cosiddetta "analgesia da stress").

### **Il sistema simpatoadrenomidollare e il locus coeruleus**

Il sistema simpatoadrenomidollare, formato dal sistema nervoso simpatico e dalla midollare del surrene, svolge un ruolo di primo piano nel mantenimento dell'omeodinamica, sia in stato di quiescenza che in corso di stress. Il locus coeruleus è un piccolo nucleo della formazione reticolare del tronco dell'encefalo localizzato nella parte rostrale della sostanza grigia del ponte, vicino al pavimento del IV ventricolo. Metà di tutti i neuroni noradrenergici dell'encefalo si trova in questo nucleo e i suoi assoni emettono branche

ascendenti che proiettano al diencefalo (talamo dorsale e ipotalamo), alla corteccia cerebellare, all'amigdala, all'ippocampo, alla neocorteccia, e branche discendenti che raggiungono il midollo spinale. Varie evidenze sperimentali dimostrano che il locus coeruleus è implicato nella risposta allo stress. Molti stimoli stressanti determinano un aumento dell'attività elettrica e dell'espressione di tirosina idrossilasi nei neuroni di questo nucleo, mentre la sua stimolazione provoca un aumento dello stato di allerta e di vigilanza che sono modificazioni comportamentali tipiche degli stati di stress. L'attivazione del locus coeruleus durante lo stress è mediata dal CRH, mentre segnali inibitori sono mediati dalla beta-endorfina.

Eventi stressanti molto intensi associati a stati emozionali come rabbia e paura, o che costituiscono una minaccia per la vita, quali l'ipossia, i traumi, o che compromettono la distribuzione dei nutrienti essenziali ai vari tessuti (emorragia, insufficienza cardiaca, collasso circolatorio, ipoglicemia, ecc.), causano un'attivazione del locus coeruleus e di tutto il del sistema simpatoadrenomidollare. La classica risposta allo stress da parte di questo sistema è rappresentata da un aumento del rilascio di noradrenalina dai terminali nervosi postgangliari del sistema nervoso simpatico e di adrenalina e di noradrenalina dalla midollare del surrene. Le concentrazioni plasmatiche di queste due catecolamine e il rapporto adrenalina/noradrenalina che sono raggiunte durante lo stress dipendono, oltre che dall'intensità dello stimolo stressante, dalla durata di esposizione e dall'abitudine (o condizionamento) a esso, dalla capacità del soggetto nel controllare o nel predire l'evento stressante, dal sesso, dall'età e da altre variabili individuali.

I centri simpatici eccitatori della sostanza reticolare del tronco encefalico vengono a loro volta regolati da impulsi provenienti da regioni cerebrali situate più rostralmente (corteccia, lobo limbico, ipotalamo). L'ipotalamo è il principale centro sottocorticale in grado di regolare l'attività del sistema nervoso simpatico. La stimolazione o la distruzione dei nuclei ipotalamici causa alterazioni della pressione arteriosa, della temperatura corporea, del comportamento alimentare, sessuale, emotivo e del sonno, tutti accompagnati da alterazioni dell'attività del sistema nervoso simpatico. Questa risposta è simile a quella che si osserva nella reazione lotta/fuga in corso di stress. Anche il sistema limbico sembra partecipare alla regolazione del sistema nervoso simpatico per via del suo coinvolgimento nei meccanismi emozionali e delle numerose connessioni che esso contrae con l'ipotalamo e i centri del basso tronco encefalico.

La noradrenalina e l'adrenalina agiscono sugli organi e sui tessuti previa combinazione con recettori specifici (recettori adrenergici) presenti sulla superficie delle cellule bersaglio. L'attivazione del sistema simpatoadrenomidollare produce una serie di risposte fisiologiche che hanno lo scopo di controbilanciare gli effetti dello stressor (Tabella 7.1).

<b>Tabella 7.1 Effetti fisiologici dell'attivazione del sistema simpatoadrenomidollare</b>	
Sistema attivato	Effetti
Sistema cardiovascolare	Tachicardia, aumento della forza contrattile, vasocostrizione del distretto cutaneo, splancnico e renale
Apparato urinario	Aumento della ritenzione di Na <sup>+</sup> ed espansione del volume plasmatico
Apparato gastrointestinale	Inibizione della motilità intestinale e arresto dei processi digestivi

Cute e annessi	Pallore, cianosi, sudorazione, brividi e piloerezione
Metabolismo	Stimolazione della glicogenolisi e della gluconeogenesi epatica
Apparato respiratorio	Broncodilatazione e iperventilazione
Emostasi	Vasocostrizione, aumento dell'aggregazione piastrinica
Sistema immunitario	Spostamento della risposta linfocitaria verso i TH2
Comportamento	Aumento dello stato d'allerta e dell'ansietà, diminuzione del senso di fatica, e potenziamento delle facoltà mnemoniche

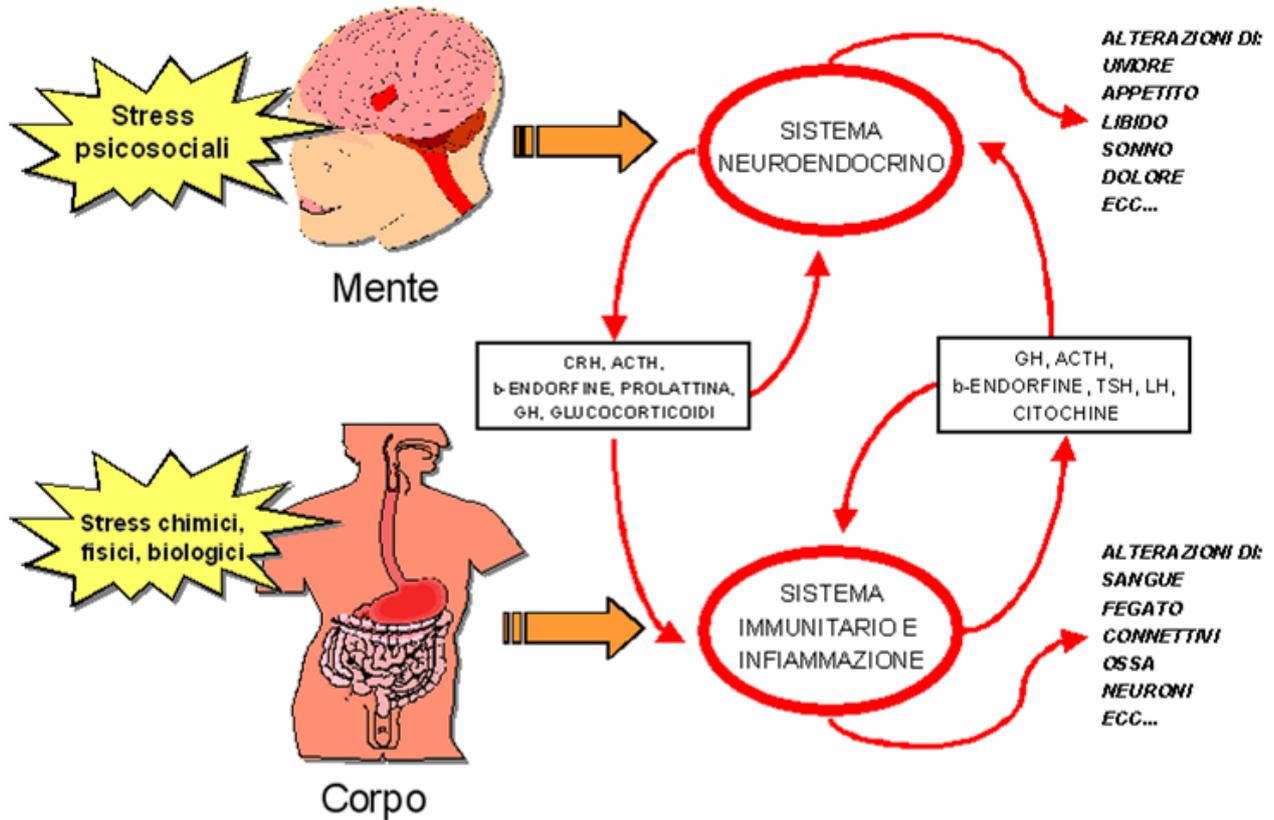
L'esercizio fisico leggero o moderato aumenta l'attività del sistema nervoso simpatico, ma non la secrezione adrenomidollare. La contrazione ritmica del muscolo scheletrico, durante l'esercizio isotonic, agisce da pompa aumentando il ritorno venoso al cuore, mentre i prodotti del catabolismo dell'attività muscolare inducono vasodilatazione locale contribuendo alla redistribuzione del flusso sanguigno ai muscoli stessi.

#### *Interazioni complesse nello stress*

Con l'esposizione a stimoli stressanti ripetuti frequentemente, oppure molto prolungati nel tempo, si innescano dei meccanismi che permettono l'adattamento dell'individuo allo stress. L'aumentata richiesta causa un aumento dei livelli di tirosina idrossilasi, l'enzima che regola la velocità di sintesi delle catecolamine, di dopamina β-idrossilasi e di feniletanolamina-N-metiltransferasi, l'enzima che converte la noradrenalina in adrenalina.

In genere, gli stimoli che sono in grado di attivare la secrezione simpatoadrenomidollare aumentano anche i livelli di cortisolo plasmatico. Inoltre, un sistema può compensare, in una certa misura, il deficit dell'altro. Per esempio, nei ratti adrenalectomizzati, l'attività del sistema nervoso simpatico è esageratamente aumentata durante lo stress chirurgico, mentre la deafferentazione ipotalamica elimina la risposta di cortisolo allo stress da immobilizzazione, ma causa una maggiore elevazione dei livelli plasmatici di adrenalina e noradrenalina. Molti punti di interazione esistono anche tra l'attivazione del sistema simpatoadrenomidollare indotto dallo stress e la vasopressina.

Sia uno stress psichico che uno fisico-biologico mettono in moto tutto il sistema, che per di più si autoregola (v. figura 7.6). Il sistema simpatoadrenomidollare, l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e il sistema immunitario interagiscono a diversi livelli. Fra l'altro, si è visto che i linfociti attivati producono ACTH ed endorfine.

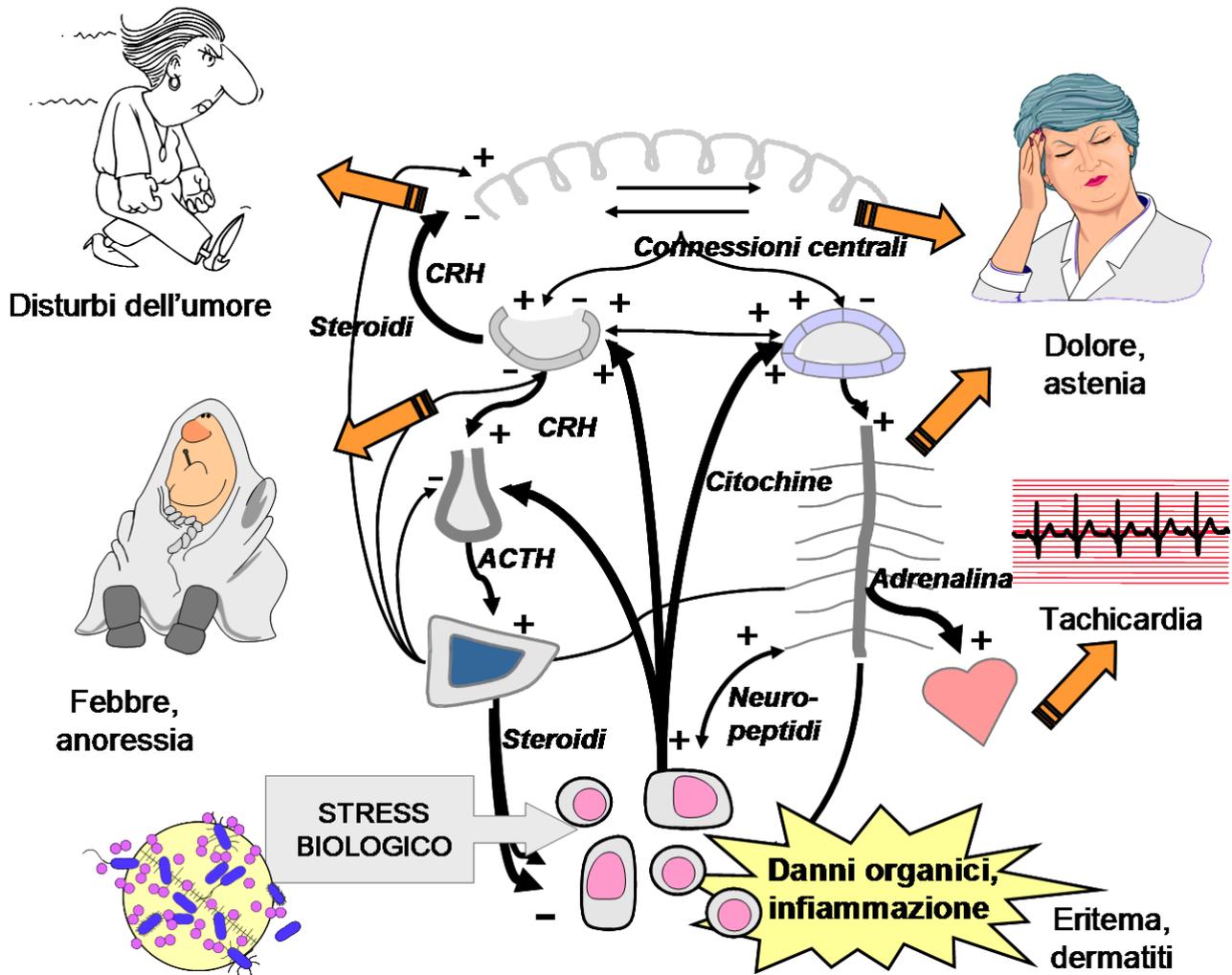


**Figura 7.6. Alterazioni e interazioni psiconeuroimmunoendocrine nello stress causato sia da fattori psicologici che da fattori fisici.**

Blalock [227] ha dimostrato che il cervello, le ghiandole endocrine e immunitarie producono le stesse sostanze che articolano il dialogo dell'organismo, creando le basi per la visione olistica della fisiologia del corpo umano e della medicina della complessità: la "psiconeuroendocrinoimmunologia" (PNEI)[48;224]. Il cervello non è il "computer" centrale che impartisce ordini dall'alto secondo assi neuroendocrini separati e indipendenti, ma è parte integrante di un sistema -network, dove il tutto funziona in sincronia col tutto, mediante circuiti interdipendenti di regolazione. Il sistema immunitario è un vero e proprio organo di senso, di conoscenza dell'ambiente, con cui in ogni momento si valuta la qualità dei materiali che compongono l'organismo e l'ambiente con cui si viene a contatto: circa dieci dei 1000 miliardi di linfociti presenti, sono in costante e incessante circolazione sondando i connettivi e le superfici cellulari, trasportando notizie ed eliminando ogni devianza cellulare. Con la scoperta dei neuropeptidi e delle citochine si sono trovate le parole e le frasi di comunicazione all'interno dell'organismo, tra cervello e resto del corpo.

Lo stress psicologico o emozionale è in grado di attivare l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene nell'uomo. Il grado di ansietà e di sconforto, che in parte è determinato dalla personalità del soggetto, sono fattori molto importanti nel determinare l'intensità della risposta cortisolemica; il grado di ansietà percepito dal soggetto è direttamente correlato con i suoi livelli di cortisolo ematico. Ovviamente, fattori culturali, ambientali e sociali giocano un ruolo importante nel determinare il grado di ansietà.

Anche lo stress biologico, come un trauma o un'infezione, attiva il sistema dello stress per varie vie. Tipico, ad esempio, è il fenomeno dell'attivazione ipotalamica e ipofisaria da parte delle citochine multifunzionali liberate dai leucociti attivati. I "sintomi" delle risposte reattive, sia di tipo psicologico che organico, sono l'espressione delle modificazioni causate dallo stress sul sistema omeodinamico a vari livelli (figura 7.7).



**Figura 7.7. Rappresentazione dei sintomi associati alla mobilitazione dell'asse neuroendocrino a seguito di uno stress biologico come potrebbe essere un'infezione.**

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 secondo gli agenti eziologici e le caratteristiche di base dell'animale o dell'uomo. Il fatto che anche fattori genetici siano importanti è dimostrato dalle differenze

marcate che si possono osservare nelle risposte infiammatorie in ceppi di ratti che differiscono nella capacità di rispondere allo stato di sollecitazione[228-231].

Naturalmente, il sistema di risposta allo stress coinvolge molti altri centri nervosi e sistemi ormonali e molte manifestazioni come l'ansia o la soppressione dell'attività riproduttiva non si spiegano solo tramite la mobilitazione degli ormoni surrenalici. Un'altra regione anatomica coinvolta in queste regolazioni è il nucleo centrale dell'amigdala, che contiene neuroni secernenti CRH e ha molte connessioni con l'ipotalamo, il locus coeruleus e i nuclei del rafe. Questi ultimi sono importanti perché, tramite la produzione di serotonina e l'azione su una batteria di recettori 5HT, intervengono nella regolazione dello stress, della depressione e dell'ansia[232].

Va ribadito che l'effetto complessivo determinato dallo stress sul sistema immunitario varia secondo la durata della stimolazione[226]. Uno stress acuto, che agisce per un tempo inferiore a due ore, ha normalmente un effetto stimolante sull'immunità e aumenta il rilascio di citochine, uno stress cronico determina invece un indebolimento del sistema immunitario, per le azioni dei glucocorticoidi che si sono già illustrate.

#### *Alterazioni fisiopatologiche dell'asse dello stress*

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[233]. La stessa cosa pare verificarsi anche nell'uomo, come riportato da recenti ricerche [234].

Nell'uomo, disregolazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene contribuiscono a patologie psichiatriche, endocrinologiche, immunitarie e al danno neuronale nell'invecchiamento (Tabella 7.2).

Una continua stimolazione dei recettori ipotalamici da parte delle citochine, nelle malattie infiammatorie sistemiche e croniche, può portare a soppressione degli stessi recettori, con conseguente riduzione della risposta degli assi neuroendocrini. La riduzione dei controlli di questo tipo provoca, ovviamente, un'esacerbazione dell'infiammazione stessa. Un esempio tipico dell'occorrenza di un simile problema, in una comune situazione fisiopatologica che è spesso legata allo stress, si ha nella *depressione*. Indagini cliniche e biologiche suggeriscono che eventi stressanti della vita, soprattutto di natura psicosociale, possano provocare l'insorgenza della malattia depressiva e che questa sia il risultato di un'intensa e prolungata stimolazione dei circuiti cerebrali che sono attivati durante lo stress. Circa il 50% dei soggetti affetti da depressione melanconica presenta concentrazioni elevate di cortisolo nel plasma e nelle urine, nonché una desincronizzazione del profilo della secrezione circadiana di questo ormone.

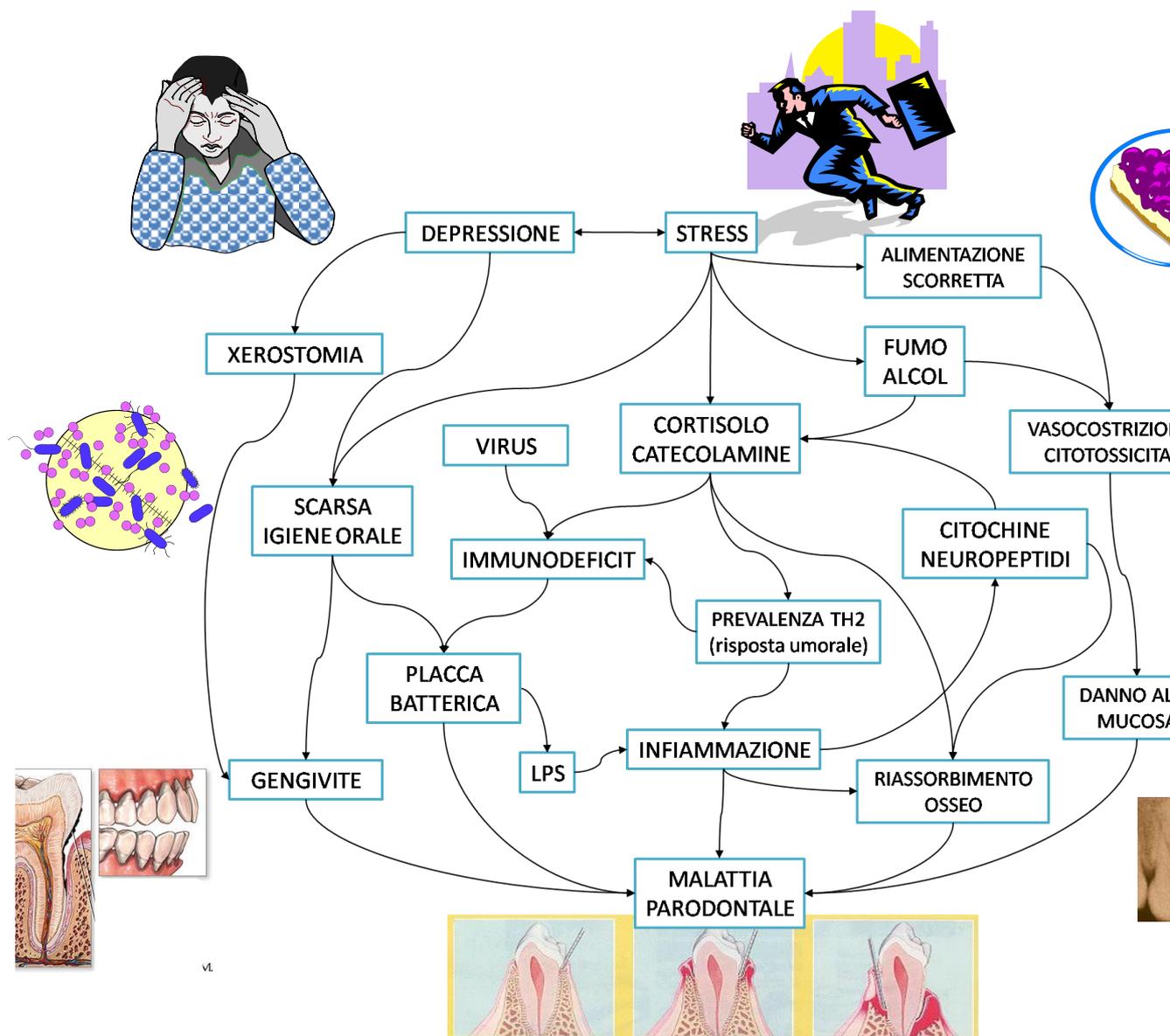
Numerosi studi basati su indagini di funzionalità neuroendocrina sono stati effettuati per individuare la sede della disfunzione primaria dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene nei depressi e tutti i risultati suggeriscono che l'ipercortisolismo di questi pazienti dipende da un'ipersecrezione di CRH da parte dell'ipotalamo, che risulta insensibile al feedback negativo del cortisolo e del desametasone [223;235]. Lo stress cronico,

l'esposizione prolungata agli alti livelli di cortisolo, desensibilizza i recettori cerebrali per questo ormone e altera di conseguenza i meccanismi di feed-back, nonché il ritmo circadiano del CRH e dell'ACTH[226]. È stato dimostrato che l'animale con difetti di regolazione dell'asse dello stress, per un deficit di recettori cerebrali per il cortisolo, sottoposto a stimoli stressanti sviluppa una sindrome depressiva [236].

<b>Tabella 7.2. Alcune disfunzioni del sistema ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) per eccesso o difetto della risposta steroidea.</b>	
<b>Aumento di attività del sistema HPA (depressione immunitaria)</b>	<b>Diminuzione della attività del sistema HPA (eccesso di infiammazione)</b>
Sindrome di Cushing	Insufficienza surrenalica
Depressione melanconica	Fibromialgia
Alcolismo cronico	Ipotiroidismo
Stress cronico	Disordine da stress post-traumatico
Esercizio fisico eccessivo e duraturo	Periodo post-parto
Gravidanza (ultimo trimestre)	Resistenza ai glucocorticoidi: - Artrite reumatoide - Asma resistente agli steroidi - AIDS - Lupus eritematoso
Modello del ratto Fisher	Modello del ratto Lewis

La depressione melanconica avrebbe quindi un suo meccanismo patogenetico in una risposta allo stress, che sarebbe però sfuggita ai normali meccanismi di autocontrollo e di autolimitazione, generando dinamiche comportamentali non più adattative, ma patologiche nel più vero senso della parola.

Un altro caratteristico caso in cui si evidenziano gli stretti rapporti tra sistema dello stress e patologie croniche, questa volta di tipo infiammatorio, è la malattia parodontale, una patologia infiammatoria cronica multifattoriale a eziologia batterica che colpisce i tessuti di supporto del dente e, con il tempo, ne determina la progressiva distruzione. Il danno è causato da specifici batteri parodontopatogeni nella placca sottogengivale, ma è operato, vale a dire ne è conseguenza diretta, dall'infiammazione. Nelle forme più gravi a inizio precoce esistono dei difetti genetici della risposta leucocitaria [237], ma nella maggior parte dei casi la patogenesi è legata a un insieme di fattori tra cui lo stile di vita, la depressione nervosa, lo stress [238-240]. Nella figura 7.8 si è cercato di riassumere l'intreccio dei fattori concorrenti al danno finale al tessuto parodontale. Tale malattia, spesso trascurata, a lungo termine ha delle conseguenze ovvie nella funzione masticatoria, ma essa costituisce anche un fattore di rischio per malattie sistemiche come quelle cardiovascolari[144;145].



**Figura 7.8. La complessa patogenesi della malattia parodontale, con particolare riferimento alla risposta allo stress**

### Il “Coping”

La risposta allo stress di tipo psicogeno è da vedersi quindi in modo dinamico (figura 7.9) e il confine tra risposta “normale” e “patologica” è molto sottile: l’insorgenza di una patologia dipende ovviamente dall’intensità e dalla durata degli eventi stressanti, ma anche dal modo con cui il soggetto li percepisce (il cosiddetto “*appraisal*”) e dalla sua capacità di farvi fronte con normali e proporzionati sistemi di adattamento (il cosiddetto “*coping*”).

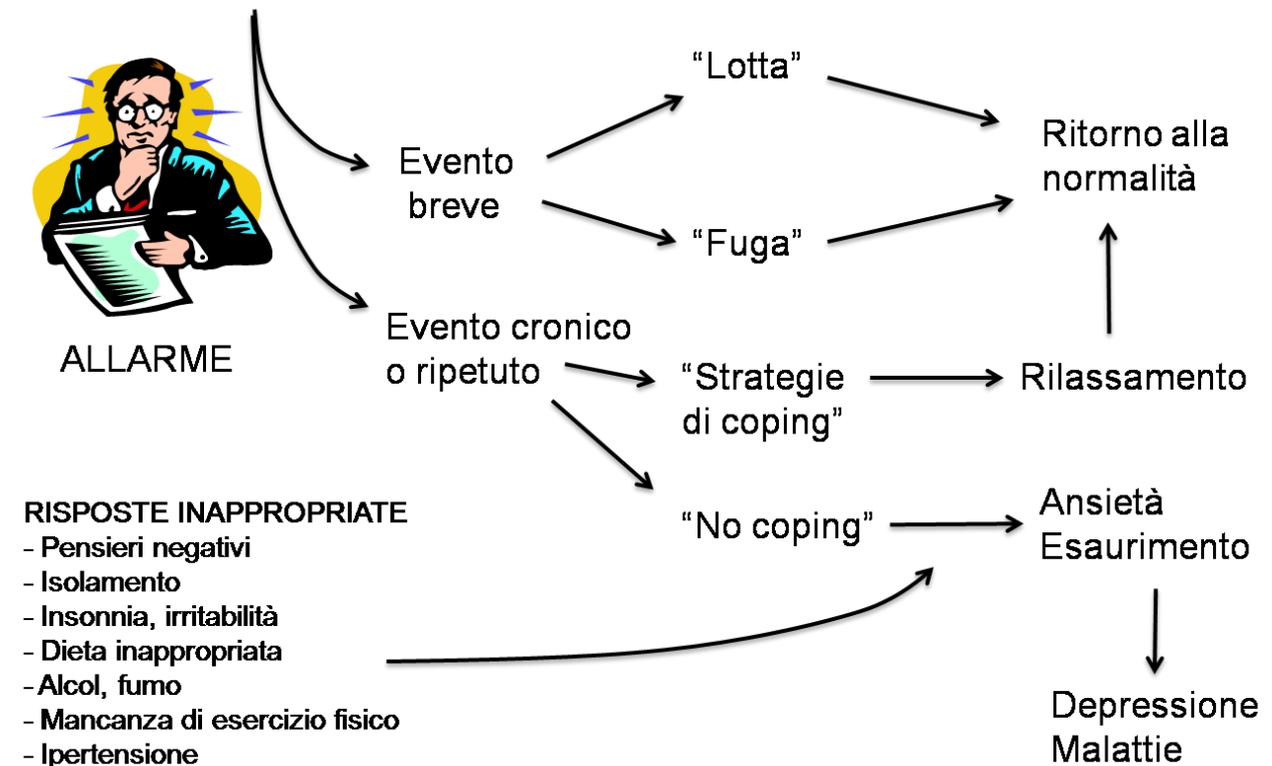
Lazarus e Folkman[241] e altri autori hanno analizzato lo stress considerandone gli aspetti soggettivi ed evidenziando come sia cruciale la percezione che il soggetto ha delle richieste ambientali. Lo stesso avvenimento o la stessa situazione possono essere considerati irrilevanti o particolarmente gravosi, talvolta sono subito avvertiti come superiori alle proprie forze e minacciose per il proprio benessere. Solo in quest'ultimo caso si può parlare di attivazione di una risposta allo stress.

Al processo di identificazione della minaccia segue il coping propriamente detto, in cui si elaborano le strategie sia sul piano cognitivo che su quello comportamentale, volte a controllare e gestire le richieste esterne o interne valutate come eccedenti le risorse disponibili. Il coping si caratterizza per due aspetti, la cui valutazione rispecchia il grado con cui le persone reputano di avere il controllo della situazione:

- La prima funzione, detta “focalizzata sul problema” (*problem-focused*) comprende strategie e azioni il cui scopo è ridurre l’impatto negativo della situazione tramite un cambiamento esterno della stessa
- La seconda funzione è invece focalizzata sull’emozione (*emotion-focused*) e le strategie agite sono tese alla modificazione dell’esperienza soggettiva spiacevole e delle emozioni negative che la accompagnano.

#### STRESSORS

- Relazioni familiari (morte di parenti, divorzio, matrimonio, ecc.)
- Imprigionamento, cause legali
- Incidente, malattia, gravidanza indesiderata
- Licenziamento, pensionamento, difficoltà finanziarie
- Esami, nuove situazioni, cambio residenza



**Figura 7.9. Dinamiche psicologiche di risposta allo stress**

La capacità di coping è essenziale, quindi, sia per quanto concerne le possibilità di risultati adattativi, sia per il verificarsi o meno di una risposta allo stress patologica. Il giudicare la richiesta proveniente dall'ambiente come minaccia, sfida o danno dipende sia da fattori legati all'individuo (sistema di valori, credenze relative a se stesso e all'ambiente, precedenti esperienze di coping), sia da fattori connessi alla situazione specifica (durata, pericolosità). Più un evento è incontrollabile (licenziamento, malattia grave, lutto), maggiore è la difficoltà di coping e maggiore è lo stress che induce nell'individuo. Eppure, le percezioni sulla controllabilità dell'evento e la sua prevedibilità hanno lo stesso potere della reale controllabilità: la credenza di poter controllare gli eventi ne riduce l'impatto. Gli stimoli capaci di evocare una reazione di allarme fanno parte della vita quotidiana; la possibilità che l'individuo ne riduca o ne annulli le conseguenze negative dipende dalla sua capacità di adattarsi ad essi.

È interessante che la capacità di coping sia misurabile con adatte scale psicometriche[242]. Stressor del tutto simili possono indurre risposte quantitativamente e qualitativamente diverse da soggetto a soggetto, poiché la personalità e il vissuto dell'individuo, il grado di supporto sociale, i suoi bioritmi, le caratteristiche degli stressor (regolarità, prevedibilità, evitabilità), i vari fattori ambientali (ciclo luce-buio, temperatura, ionizzazione e umidità dell'atmosfera, intensità e frequenza di campi elettromagnetici, nutrizione) possono influenzare la risposta allo stress.

*Resilienza*

La capacità di gestire tutto ciò che provoca stress senza farsi travolgere, ma piuttosto utilizzando l'esperienza in modo positivo e costruttivo, è chiamata con il termine di "resilienza". È definibile anche come una somma di abilità, capacità di adattamento attivo e flessibilità necessaria per adottare nuovi comportamenti una volta che si è appurato che i precedenti non funzionano. Esiste una contestuale capacità di adattamento passivo, intesa come la possibilità di riuscire ad accettare le situazioni sulle quali non possiamo farci nulla senza continuare a valutarle negativamente, ma imparando da esse o, ancora più semplicemente, dedicandoci ad altro.

Il concetto di resilienza nasce in relazione allo studio dei materiali edili e, in particolare, vengono considerati resilienti quei metalli che resistono agli urti ed ai colpi. In psicologia, si intende invece con il termine resilienza quella capacità di resistere ai "colpi della vita", di affrontarli in modo positivo difendendo l'integrità psicologica della propria persona. Affrontare con resilienza un evento traumatico o una situazione difficile vuol dire non sentirsi vittime della situazione ma protagonisti attivi che possono controllare il modo di affrontarla. Essere resilienti non vuol dire cambiare il corso delle cose, ma avere un atteggiamento interiore volto alla speranza, al saper crescere e maturare grazie a tali esperienze; non vuol dire far finta che nulla stia succedendo ma affrontare la situazione e viverla nel migliore dei modi possibili.

Le caratteristiche della resilienza sono: introspezione (capacità di esaminare sé stesso, farsi le domande difficili e risponderci con sincerità), indipendenza (capacità di mantenersi a una certa distanza, fisica e

emozionale, dei problemi, ma senza isolarsi), interazione (capacità di stabilire rapporti soddisfacenti con altre persone), iniziativa (capacità di affrontare i problemi, capirli e riuscire a controllarli), creatività, allegria, senso morale (si riferisce ai valori che ogni persona interiorizza nel corso della sua vita).

Ci sono persone più o meno resilienti in relazione alle variabili sopra descritte, ma la resilienza è un'abilità che può sempre migliorare e, in coloro nei quali è meno presente, può essere insegnata e appresa, soprattutto mediante il rapporto con una persona che fa da "tutor di resilienza".

La teoria sistemica ha considerato che la resilienza è una caratteristica anche dei gruppi sociali (famiglia, società, nazione), come la capacità che ha un sistema per resistere ai cambiamenti provocati dall'esterno, per sovrapporsi e superare queste crisi, approfittando del cambiamento qualitativo e mantenendo la coesione strutturale attraverso il processo di sviluppo. La flessibilità nell'adattamento e nell'azione è un altro principio base partecipante dell'evoluzione, tanto a livello di ogni singolo come del sistema totale, tenendo conto che, come è stato detto prima, la vita si esprime e si sviluppa per mezzo dei cambiamenti e del progressivo aumento della sua complessità. Ad esempio, durante una crisi la famiglia trasforma la sua struttura, coesiste per resistere alla "tempesta", deve trovare fattori interni ed esterni che possano aiutarla a diventare meno vulnerabile e impedire che la crisi aumenti di proporzione; dopo, deve superarla in modo che possa affrontare una ristrutturazione del sistema, che possa uscirne rinforzata e possa trasformarla in un elemento utile al cambiamento e alla crescita positiva.

### **La cronicizzazione delle malattie**

È ben noto che in molte malattie non si ha evoluzione spontanea verso la guarigione, ma si ha un andamento cronico o progressivo. Si è anche visto che la ripetizione di eventi acuti e stressanti può portare poi a un "blocco" dell'omeodinamica e quindi peggioramento della situazione.

In prima approssimazione, si può affermare che la malattia cronicizza per un'ampia serie di motivi, tra cui vi può essere innanzitutto un fattore di predisposizione "forte", cioè tale per cui è causato un danno permanente o di per sé "irreversibile": questo è il caso di molte malformazioni congenite e delle vere e proprie malattie ereditarie come i difetti del metabolismo, la fibrosi cistica, la distrofia muscolare, l'ipercolesterolemia familiare omozigote, la talassemia, ecc. Ovviamente, salvo particolari casi in cui esista la possibilità di terapie risolutive (es. trapianto di midollo osseo, interventi chirurgici sulle malformazioni), tali condizioni sono destinate a durare tutta la vita, anche se controllate dai farmaci, con maggiori o minori effetti sulla qualità della vita stessa. Una variante di questa situazione si ha quando il fattore di predisposizione non è dannoso di per sé, ma causa un disordine della reazione, quindi una severa suscettibilità ai danni da fattori esterni: questo è il caso, ad esempio delle immunodeficienze ereditarie o acquisite. Le malattie a prevalente causa genetica hanno però una prevalenza percentualmente limitata rispetto alle maggiori malattie odierne.

Una seconda importante evenienza è quando un fattore patogeno esterno è incontrato ripetutamente, poiché è presente nell'ambiente (es.: inquinamento, malattie professionali) o assunto volontariamente (es.

fumo, alcool); una variante di questa situazione si ha con un fattore patogeno che, anche se assunto solo una volta o saltuariamente è poi difficilmente eliminabile dai sistemi di difesa e riparazione (es.: micobatterio, virus, corpo estraneo). Esistono a questo proposito anche delle particolari suscettibilità di organo a danni da tossicità acuta o cronica:

- Midollo osseo: solventi, citostatici, farmaci, radiazioni
- Fegato-dotti biliari: endotossine, micotossine, tossici lipofili, alcol, farmaci
- Rene: metalli pesanti, farmaci, autoimmunità
- Colon: metalli pesanti, micotossine, tossine alimentari
- Sistema nervoso: metalli pesanti, farmaci, glutammato, solventi, droghe, stress
- Pancreas: pesticidi, insetticidi, alcol, glutammato
- Polmone: fumo, ossido di azoto

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

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

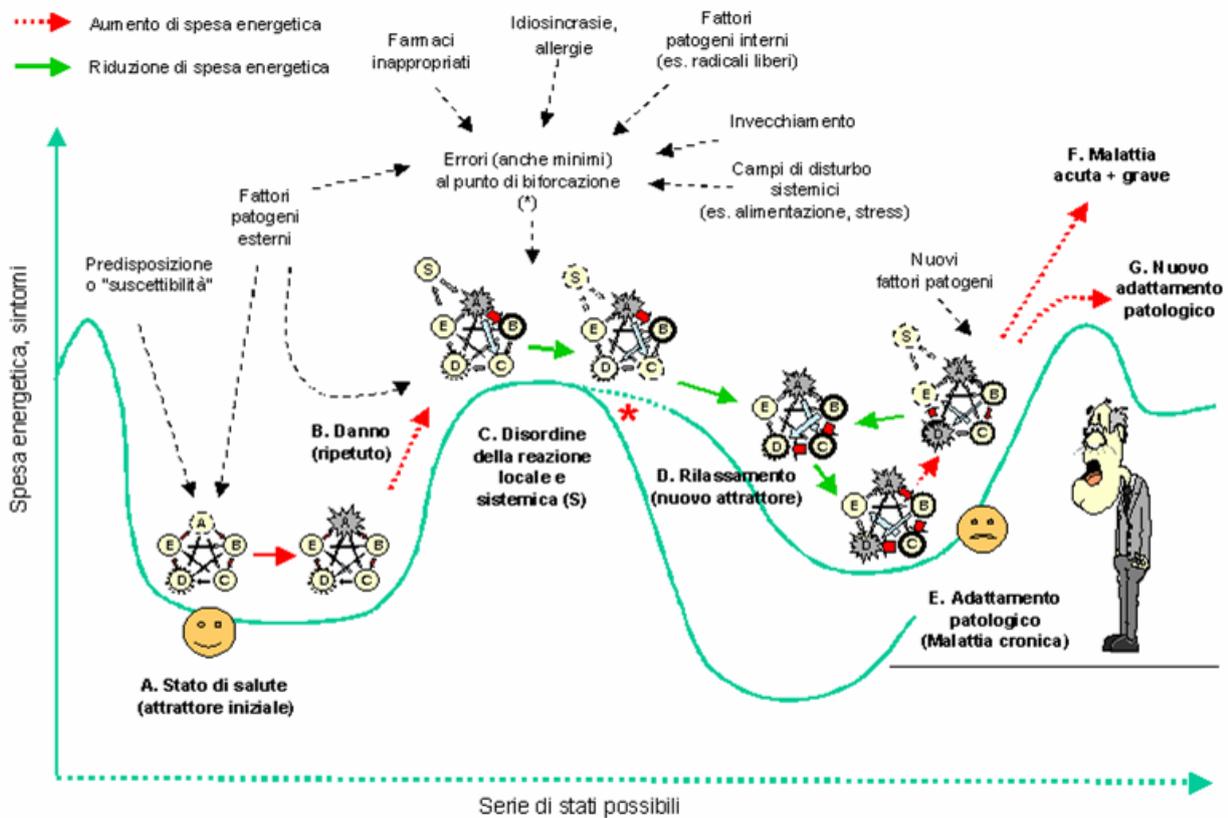
Nonostante l’indubbio progresso che tale esposizione rappresenta rispetto al precedente approccio riduzionista e super-specialistico, tipico dell’editoria scientifica di alto livello, l’approccio alla “multifattorialità” come “interazione di molti fattori” non risolve, se non in modo rudimentale, la questione del “terreno” dove tali interazioni avvengono, né risponde alla domanda sul perché l’”ospite” non sia in grado di far fronte in modo efficiente ai molteplici fattori patogeni.

Chiaramente, qui si dovrebbe entrare più nei dettagli di singole malattie, dei vari fattori coinvolti, ma nonostante molte cose si sappiano, resta il fatto che i meccanismi generali di insorgenza e di consolidamento del disordine cronico restano largamente sconosciuti, soprattutto là dove si considerano le malattie dovute a fattori elusivi e leggeri e che, a un'apparente parità di cause, colpiscono un individuo sì e un altro no, e, tra quelli colpiti, con manifestazioni oggettive e soggettive molto diverse. Se fosse sufficiente identificare i molteplici fattori patogeni per poi combatterli ed eliminarli, oggi la medicina avrebbe, almeno teoricamente, risolto la maggior parte delle malattie conosciute. Purtroppo, non è così, perché si conoscono molte tessere del “puzzle”, ma non si sa bene come metterle insieme. È necessaria una teoria più completa, che tenga conto sì dei vari meccanismi molecolari, ma anche delle complesse modificazioni che possono avvenire nei sistemi omeodinamici “sani” dell’individuo, durante la fase di reazione, quando essi sono perturbati dai fattori patogeni.

*Il disordine omeodinamico*

Senza trascurare i meccanismi di cronicizzazione sopraelencati, un'importante fase dello sviluppo di patologia cronica, è il disordine delle reazioni (fase "C" nello schema del paesaggio dell'energia finora usato): le reazioni omeodinamiche locali e sistemiche, le quali come si è visto sono capaci, normalmente, di riparare vari tipi di danno, possono andare incontro a un "adattamento patologico" per causa delle stesse "regole" di comportamento delle reti.

Da questo punto di vista, la malattia cronica consiste essenzialmente nel passaggio del sistema omeodinamico (rete), che è coinvolto nella reazione, verso un diverso bacino di attrazione, caratterizzato da un *pattern* (memoria associativa) meno stabile di quello normale e sano (figura 7.10).



**Figura 7.10. Dinamiche di reazioni e di malattia (cronica) nello spazio delle fasi di un tipico modello di rete. In questa fase, la malattia cronica è rappresentata come un nuovo attrattore disposto in una zona più lontana dall'equilibrio nello spazio dell'energia.**

Si consideri un soggetto con una sua storia patobiografica segnata da ripetuti stressor chimici o biologici che abbiano provocato ripetute fasi di reazione al danno. Nella reazione a qualsiasi danno o perturbazione (fase "C" in figura 7.10) vi è un momento (o un periodo) in cui il sistema si allontana dall'equilibrio, raggiunge uno stato di "incertezza", tale per cui a quel punto la configurazione può "assomigliare" a quelle

di diversi bacini di attrazione (asterisco in figura). In termini tecnici si chiama punto di biforcazione nell'evoluzione di un sistema dinamico. In tale situazione (favorita sicuramente da uno schema iniziale già più instabile e da fattori concomitanti) è possibile che anche piccole perturbazioni o "campi di disturbo" (imposizioni di informazioni devianti) spingano la rete verso una serie di comportamenti consequenziali e dinamici di reazione e poi di rilassamento (fase "D"), fino allo stato semi-stabile apparentemente più "conveniente", ma solo perché è in fondo ad un bacino di attrazione (non perché sia il migliore in assoluto) (fase "E").

Diversamente dal caso visto per le malattie acute, in questo caso il sistema sceglie (o è forzato a scegliere) una configurazione (attrattore dinamico) che si trova nel paesaggio dell'energia in una posizione più sfavorevole rispetto a quella di partenza. Si tratta sempre di un processo di auto-organizzazione, ma non così efficiente come nel caso di una vera e propria guarigione. Ciò, comunque, comporta l'ingresso in una situazione energeticamente "irreversibile", in un ciclo che si auto-mantiene, destinato a rimanere tale se qualcosa dall'esterno non perturba nuovamente il sistema.

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 marcati conflitti o di gravi squilibri di mediatori infiammatori. Questa situazione di "tregua" è però ottenuta solo rimandando il problema a un livello diverso di disordine, non eliminando il disordine. Il nuovo livello potrebbe essere quello di un ampio rimaneggiamento delle funzioni endocrine (v. diabete), cardiovascolari (v. ipertensione), neurologiche (v. depressione), immunitarie (v. emergere di cloni auto-reattivi).

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

Riassumendo, secondo il criterio descritto dallo spazio dell'energia (figura 7.10), la malattia cronica ha due caratteristiche fondamentali:

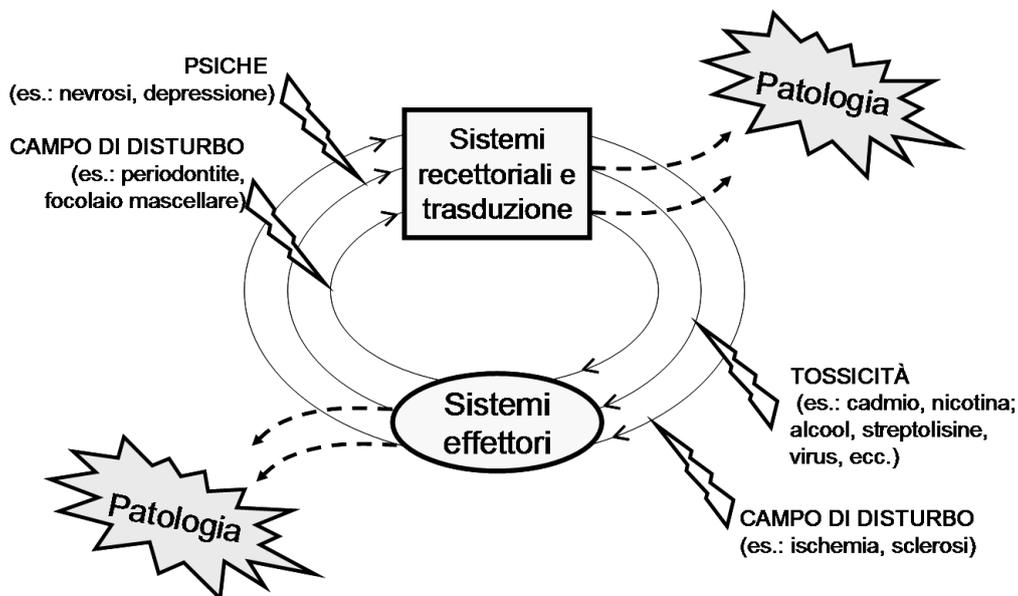
- Si tratta di un processo auto-organizzativo che crea un nuovo attrattore più lontano dall'equilibrio rispetto allo stato di salute, ma non necessariamente causa molti sintomi o molto consumo di energia
- Non tende a guarire da sola, ma rappresenta, piuttosto, uno stato che predispone più facilmente alle malattie acute

Tale visione introduce quindi una nuova concezione della dinamica della patologia cronica, che non annulla ma perfeziona le vedute sulle cause e i meccanismi tradizionalmente conosciuti. Non sono più in gioco solo i fattori patologici (esterni o interni), ma anche un errore (che potrebbe anche essere casuale, o comunque dovuto a piccoli fattori) della dinamica intrinseca auto-organizzativa del sistema in una certa fase

(la “perturbazione della “forza vitale”). Come l’auto-organizzazione può produrre migliore performance, così può produrre anche patologia. Questo tipo di errore è normalmente sottovalutato nelle teorie scientifiche correnti, in favore delle modificazioni più “consistenti” cui si possono (indubbiamente) attribuire le responsabilità di molte patologie, ma che non spiegano l’aspetto dinamico e quindi spesso non consentono terapie di regolazione adeguate.

Anche altri autori hanno posto l’accento sul concetto di attrattore come spiegazione della cronicizzazione. Così si esprimono Hyland e Lewith [243] parlando delle malattie allergiche e asmatiche: “Alcune reti possono essere bloccate in stati semi-stabili. Tali stati semi-permanenti possono essere chiamati *minimi locali* (cioè stati in cui la rete si rilassa, ma che non sono i più stabili in assoluto, come sarebbe nel caso si considerassero globalmente le possibilità della rete), o *attrattori* (stati verso cui o attorno cui la rete è attratta). (...) Ad esempio l’asma e molte altre malattie croniche possono essere trattate teoricamente come stati bloccati di una rete: la patologia sottostante rimane cronicamente perché la rete non è capace, da se stessa, di raggiungere una competenza efficace nella regolazione del sistema immunitario e neuroendocrino. Benché le conseguenze del blocco in uno stato di disregolazione siano trattabili terapeuticamente (es.: trattando gli asmatici con steroidi per via inalatoria), la patologia sottostante rimane e la malattia diviene cronica; ecco perché la terapia convenzionale è soppressiva piuttosto che curativa.”

Un altro modo per illustrare i fattori che possono sconvolgere la dinamica auto-organizzativa e portare alla malattia cronica è il concetto di “*campi di disturbo*” così come è espresso da Heine [72] (figura 7.11). La patologia è provocata dagli effetti cumulativi di disturbi dell’omeodinamica, quando la capacità regolatrice e compensatrice è superata o disordinata.



**Figura 7.11. Raffigurazione schematica di alcuni “campi di disturbo” dell’omeodinamica. I fattori patogeni sono sia agenti singoli con effetto tossico, sia “campi” (insieme di situazioni) che agiscono disturbando l’omeodinamica a livello dei sistemi di comunicazione e dei sistemi effettori.**

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

### Cronicità e blocco dell'omeodinamica

Un ulteriore grado di complicazione, che diventa un importante meccanismo di cronicizzazione, è il disordine della reazione che insorge per la *desensibilizzazione* di un nodo e la perdita di *connettività* della rete (figura 7.12).

Mentre nella dinamica di cronicizzazione sopra illustrata (figura 7.10) la stabilizzazione di un attrattore patologico non comportava danni al sistema di comunicazione, ma solo danni ai singoli nodi e variazioni quantitative di attività, in questo caso (figura 7.12) si osserva che uno o più nodi non ricevono più lo stimolo perché è “saltata” la connessione. Nell'esempio della rete di cinque nodi, si fa il caso in cui il nodo B non è più stimolato dal nodo “A”, ma riceve solo l'influenza inibitrice dal nodo “E”. Ciò rappresenta simbolicamente il caso della desensibilizzazione, o down-regulation dei recettori, ma come si vedrà possono esistere tanti diversi motivi per cui saltano le comunicazioni.

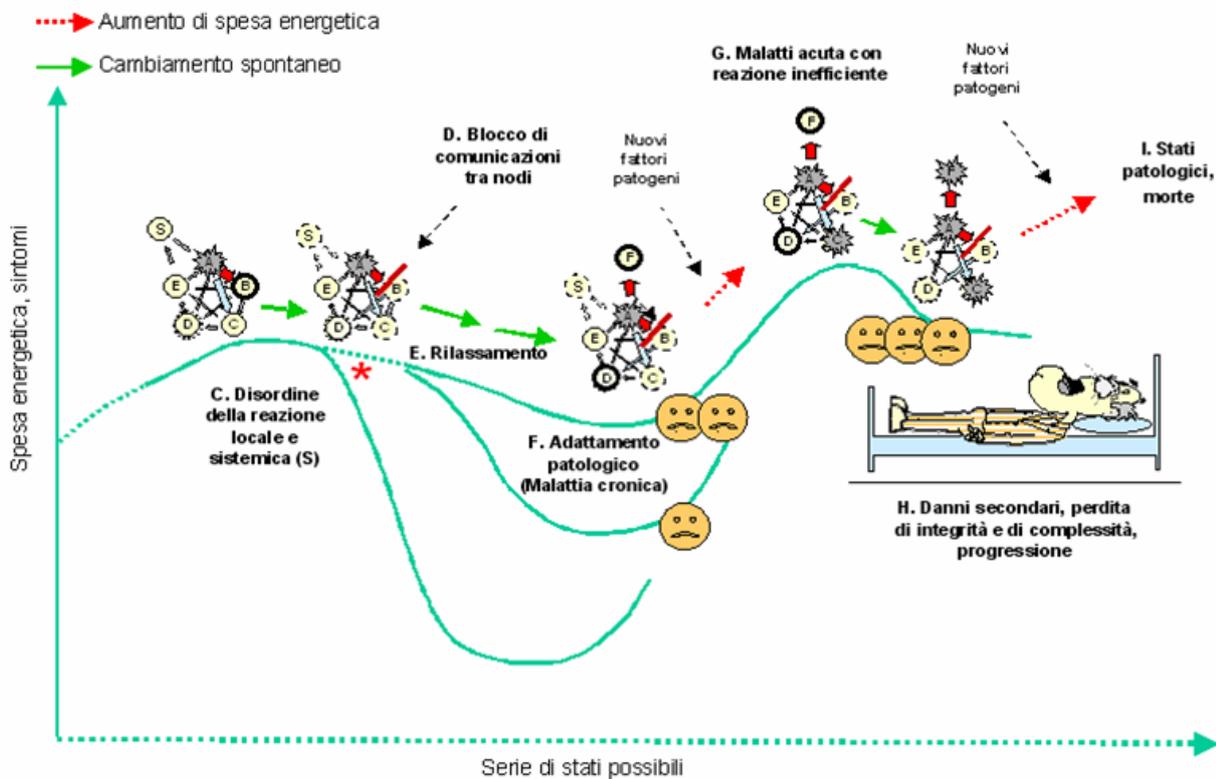


Figura 7.12. Effetti del blocco della comunicazione sulla dinamica della rete.

Di conseguenza, l'attività di "B", che precedentemente era forte, ora è rallentata o inibita rispetto alla fase precedente. Si forma un nuovo attrattore, con delle sue regole, con un suo nuovo ordine dinamico, che tiene conto del blocco della funzionalità di un nodo. A questo punto l'effetto prevalente deriva da un "danno" funzionale alla rete provocato dal blocco di "B", a sua volta dovuto all'eccesso di stimolo. Questo disordine di "B" non può cessare finché la rete non ha recuperato la sua piena funzionalità, cioè finché "A" non cessa di esercitare il suo stress sullo stesso nodo. Tuttavia, proprio il mancato funzionamento di "B" impedisce la possibilità di una normale omeodinamica che porti alla guarigione.

La fase qui descritta, che indubbiamente si associa a patologia cronica, è quella che comporta perdita di comunicazione o di "connettività" nelle reti complesse: tale perdita è deleteria perché è danneggiata la stessa funzione omeodinamica e a tale danno la rete risponde con una nuova serie di adattamenti. La desensibilizzazione introduce un drastico cambiamento delle "regole del gioco" dell'attrattore, si verifica un completo riassetto delle relazioni tra i nodi, che sortisce in un tipo di rilassamento nettamente diverso da quello normale della rete in cui tutto funziona normalmente. Per il sistema biologico diviene sempre più difficile "recuperare" l'immagine della reazione coordinata e coerente al danno iniziale. Anche se il fattore patogeno iniziale è scomparso o non più rilevante, si instaurano nuovi comportamenti stereotipati, si formano nuove memorie associative, il disordine stesso (lontananza dall'equilibrio, dispendio di energia, coinvolgimento anomalo di altre strutture in reti connesse a quella di sregolata) favorisce nuovi danni che possono diventare il problema principale. I nuovi attrattori patologici rappresentano, essi stessi, uno stato di maggiore instabilità e quindi di suscettibilità a un danno più grave e progressivo, fino all'eventuale distruzione del sistema. La guarigione spontanea e definitiva diviene sempre più difficile.

Secondo la logica fin qui seguita, esiste anche la possibilità che la perdita di connettività della rete sia solo un momento transitorio, ma che essa sia comunque sufficiente a sconvolgerne le dinamiche così da allontanare il comportamento della rete dal bacino di attrazione originale e portarlo in uno diverso. In tal caso, anche se si recupera il modo di funzionare delle comunicazioni, permane comunque la patologia cronica perché si rientra nel caso sopra descritto in figura 7.10.

Il fenomeno dei blocchi di comunicazione biologica è stato descritto in innumerevoli esempi in biologia e in patologia: ricordiamo che, quando un sistema biologico (quindi anche un sistema omeodinamico del tipo di quello che stiamo qui considerando) è stressato, va incontro alle seguenti modifiche (il tema è stato già trattato nel capitolo 3, v. figura 3.6):

- Bassa stimolazione → priming omologo ed eterologo
- Media stimolazione → attivazione piena
- Forte e ripetuta stimolazione → desensibilizzazione omologa, di solito con permanenza del priming eterologo.

I meccanismi con cui tale disordine di comunicazioni insorge (sul piano biologico) sono vari: desensibilizzazione omologa dei recettori per eccesso di stimolo; preponderanza di segnali antagonisti

esogeni o endogeni; mutazioni della memoria che codifica per segnali; danno strutturale con deficit del mezzo di trasmissione del segnale.

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

Anche la malattia più diffusa, l'aterosclerosi, è interpretabile essenzialmente come una forma di adattamento patologico della parete arteriosa, rispetto ai danni locali da dislipidemia, ipertensione, fumo e altri fattori. Si tratta di un tentativo di riparazione non totalmente teleonomico, infatti finisce col causare ulteriori danni.

Simili ragionamenti si applicano anche alla sfera psicologica. In molti pazienti con malattie cardiovascolari è descritto un "blocco" a livello psicologico, nel senso di un "deleterio adattamento allo stress" per cui si registra una tendenza a sopprimere le emozioni (personalità di tipo "D") e ciò è associato a maggiore mortalità a parità di altri fattori di rischio biologico [244;245]. La mancanza di comunicazione viene a coincidere con la patologia: ad esempio si può citare l'alexitimia, una sindrome il cui stesso nome significa letteralmente "mancanza di parole per le emozioni". Scrive, infatti, C.F. Stroebe [246]: "L'alexitimia è un'evidente caratteristica di molti pazienti con disordini da somatizzazione. I segni dell'alexitimia includono la difficoltà di identificare, marcare e descrivere le sensazioni; ristretti processi immaginativi; incapacità di giocare e di farsi prendere dalle fantasie. (...) Le persone con alexitimia mancano di una sintassi con cui rappresentare simbolicamente la fisiologia delle emozioni".

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

Negli schemi delle figure 7.10 e 7.12, i passaggi sono semplificati, per ragioni evidenti di spazio. Trattandosi di patologie croniche, si deve precisare che esse solitamente si svolgono come processi lenti, fatti di molti passaggi di danno-reazione-adattamento-perdita di connessioni. A ben vedere, lo stesso invecchiamento potrebbe essere visto come una lunga serie di piccoli passaggi di questo tipo, in cui si "accumulano" delle esperienze di transizione, che lasciano il segno nella memoria biologica delle cellule e dei tessuti.

### *Cronicizzazione della flogosi*

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

Le cause che impediscono una rapida risoluzione del processo flogistico possono essere molteplici: particolari assetti genetici del sistema HLA (disordini nel riconoscimento del *self*), ma anche cause esogene

come virus, batteri resistenti all'uccisione, corpi estranei: essi scatenano una leggera flogosi acuta ma la loro permanenza porta alla cronicizzazione.

Anche la flogosi cronica sarebbe un mezzo per far fronte ai fattori patogeni, quindi andrebbe vista come un fenomeno difensivo, almeno entro certi limiti può portare alla guarigione, anche se con maggiore lentezza e più difficilmente: classico esempio è la tubercolosi. La flogosi cronica, normalmente, serve a potenziare e rendere più fine e sofisticato l'intervento dei sistemi di difesa (soprattutto tramite l'intervento dell'immunità specifica e per l'attivazione dei macrofagi): è una seconda linea di difesa. A questo punto, però, possono presentarsi problemi per il normale evolvere del fenomeno verso la guarigione. Questi problemi, che schematicamente si potrebbero vedere come dei *fattori condizionanti* l'evoluzione della malattia, possono essere:

- Impossibilità di distruggere l'agente causale per sue particolari capacità di *resistenza*
- Sovrapposizione di problemi locali o sistemici dovuti ai *danni al sistema difensivo* arrecati dalla flogosi acuta o dai microrganismi stessi
- *Autoimmunità*: errore dei linfociti nel riconoscere e colpire il bersaglio, o errore nella "presentazione" del bersaglio da parte delle proteine del sistema HLA
- Difetti *genetici* dei sistemi di difesa e difetti *acquisiti* (farmaci soppressori, danni alle barriere intestinali)
- Danni sistemici per la *cachessia*, tipica delle malattie croniche e neoplastiche, dovuta all'emissione di sostanze attive da parte dei macrofagi
- Errate e reiterate *abitudini di vita* (fumo, eccessiva alimentazione, scarsa igiene)
- Vi possono essere anche *depositi patologici* (colesterolo, amiloide, calcio, lipidi o glicogeno intracellulari) ed anche la sclerosi stessa può portare a successivi problemi per la circolazione nei tessuti e quindi la nutrizione delle cellule;

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 poche battute, 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 e incrociate come le citochine, i neuropeptidi, il sistema endocrino, le reti idiotipo-antiidiotipo, l'equilibrio HLA-recettori immunitari[247;248]. Il caos di per sé non è un elemento negativo, in quanto è elemento di flessibilità e generatore di diversità. Tuttavia, i sistemi caotici possono più facilmente subire forti perturbazioni nel loro funzionamento. In poche parole, si hanno possibili disordini nell'organizzazione del sistema di difesa, con l'emergere di forti perturbazioni, localizzate a particolari distretti o generalizzate, dei sistemi omeodinamici.

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

coordinamento del sistema-infiammazione nel suo insieme e riguardo alle altre esigenze dell'organismo: si creano delle "isole di disordine" che si automantengono e che, col procedere, 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 spontaneamente da quello stato, perché è affetto da circuiti viziosi.

### *Cancro e complessità*

Il cancro è una malattia cronica, dovuta a un problema di anomalo controllo delle informazioni: esso rappresenta un sotto-sistema atipico e a-funzionale che cresce nell'organismo, in cui il codice di comunicazione è cambiato rispetto a quello con cui tutte le altre cellule dell'organismo comunicano. Il cancro è conseguenza di una dissociazione tra la vitalità della cellula mutata (in cui si è instaurata una disinformazione a livello del DNA) e l'organizzazione dell'intero organismo: spesso il blocco di comunicazione è dovuto ad anomalie qualitative o quantitative dei recettori cellulari o delle molecole di trasmissione dei segnali extracellulari (es. fattori di crescita) o intracellulari (es. protein-chinasi).

È un codice legato a una configurazione del genoma tipica degli stati indifferenziati o embrionali, in cui il messaggio contestualizzato è prevalentemente "crescere e moltiplicarsi". La biologia molecolare ha dimostrato che ciò è dovuto all'attivazione o alla mutazione di geni detti "oncogeni" oppure alla delezione, all'inattivazione di geni detti geni "oncosoppressori", i quali ultimi dovrebbero dare il segnale di stop alla crescita o alla vita cellulare. Così le cellule tumorali crescono e si moltiplicano in uno stato autonomo (letteralmente "legge a se stesso"), incontrollato. Tuttavia, si è anche visto che la crescita tumorale non è mai completamente svincolata da controlli, perché sono talmente tanti i sistemi di controllo della proliferazione cellulare che è difficile che "saltino" tutti. Non solo, si è anche visto che il tumore per crescere ha bisogno dell'"aiuto" dell'organismo, sia sotto forma di nutrimento e impianto vascolare sia sotto forma di segnali endocrini, neurologici o di citochine. Su questi punti, suscettibili di regolazione biologica e farmacologica, si basano le principali attuali speranze di cura del cancro mediante i cosiddetti "biological response modifiers".

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

La malattia neoplastica è interpretata anche come "patologia dei sistemi complessi" [249-253]. L'approccio riduzionista alla biologia del cancro stabilisce che esso deriva da un'alterazione di uno o più geni

dai quali si formano proteine abnormi che modificano il comportamento replicativo del clone cellulare. Questo approccio assume che la rete di geni trascritti e dei loro prodotti sia deterministica, cioè che ci sia un preciso e identificabile legame di causa-effetto tra gene e proteina e comportamento cellulare. Tuttavia, l'evidenza sperimentale indica che uno stesso gene può contribuire all'emergenza di più di un tratto fenotipico e che uno stesso tratto fenotipico può derivare da diversi geni. Ciò implica necessariamente la non-linearità dei fenomeni, vale a dire la mancanza di proporzionalità tra un input ed un effetto finale, l'emergenza di una gerarchia strutturata a rete tra molteplici elementi interagenti, sensibile alle condizioni iniziali, con vari punti di equilibrio (attrattori), capace di organizzarsi spontaneamente in differenti schemi (patterns) morfologici e comportamentali, soggetta a un "quasi-determinismo" (coesistenza di eventi deterministici e non deterministici).

La non-linearità negli eventi cellulari e molecolari genera strutture frattali nelle oscillazioni dei processi metabolici, con momenti di ordine e di caos e biforcazioni evolutive. Per questo, lo stesso fenotipo (es.: tipo istologico) è associato con varie possibilità alternative di evoluzione[184;254]. Inoltre, la causa iniziante la trasformazione maligna di solito può essere vista come probabile, ma non necessariamente e inequivocabilmente identificata. Le fluttuazioni dell'energia in senso termodinamico sono quindi altrettanto importanti quanto le mutazioni genetiche nell'alterare la struttura informazionale della rete e la maggiore o minore malignità dipende dall'intreccio tra caos deterministico, auto-organizzazione e selezione naturale. Questo concetto offre nuove prospettive per indagare la cancerogenesi e proporre nuove terapie, senza contestare le acquisizioni della biologia molecolare[75;181;250;255].

In breve, è necessario pensare non solo che il cancro sia una malattia fatta da tanti fattori (quindi "complicata"), ma pensare in termini di reti biologiche. Come proposto da Bizzarri e collaboratori [253], si devono considerare assieme le mutazioni genetiche e le influenze al di fuori del genoma, utilizzando, con nuovi approcci matematici e computazionali, le tecniche cosiddette "high-throughput", tra cui la metabolomica, vale a dire lo studio dei complessi schemi del metabolismo cellulare e delle risposte ai farmaci. Fra l'altro, è da notare che questo stesso gruppo di ricercatori ha iniziato lo studio di estratti di embrioni di pesci come fattori complessi di regolazione del ciclo cellulare, con alcune promettenti applicazioni in studi clinici [182;256].

La visione complessa e multifattoriale della malattia sottolinea come essa derivi dall'insieme predisposizione genetica + fattori legati allo stile di vita (impatto epi-genetico). Se questo è vero, la modificazione dello stile di vita può impedire alla predisposizione genetica di estrinsecarsi in malattia. Tutto ciò non può non avere importanti conseguenze pratiche sulla programmazione sanitaria. Oggi, purtroppo, si ripongono le maggiori speranze (e gli investimenti) sulla cosiddetta "medicina predittiva" in cui si presume di poter identificare tutte le predisposizioni genetiche alla malattia, particolarmente quella neoplastica. Ciò sarebbe certo un progresso conoscitivo, ma puntare solo su quest'approccio rischia di moltiplicare le spese per gli screening, creare false aspettative (non è detto che la conoscenza del rischio consenta di rimuoverlo), promuovere la "medicalizzazione" della società: è altamente probabile che analisi approfondite, di centinaia di oncogeni possibili, consentano di identificare un certo grado di rischio genetico in tutti i soggetti testati.

Puntare con almeno altrettanto impegno sui fattori epigenetici, la prevenzione e l'ambiente sarebbe la strategia di maggiore successo.

### **Sintomi e segni**

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

È importante attribuire il giusto significato ai sintomi e segni, onde favorirne il corretto uso in medicina. Sia nella fase diagnostica, sia in quella terapeutica è importante non identificare i sintomi con la malattia, quindi inquadrare il sintomo in un processo fisiopatologico. Il vero confine tra fisiologia e patologia non si pone tanto a livello di sintomi quali la presenza o meno di dolore, né a livello di una normalità statistica, quanto a livello dei disordini dell'informazione e della comunicazione nei sistemi integrati del nostro organismo, gli stessi sistemi fisiologicamente deputati al mantenimento della salute.

I sintomi sono elementi preziosi e vanno rivalutati come vie alla descrizione e soprattutto alla comprensione delle dinamiche patologiche. Spesso attraverso i sintomi si possono cogliere aspetti individuali, che altrimenti andrebbero perduti: essi rivelano la peculiare sensibilità e reattività individuale, il “modo di vivere” la malattia (che spesso è la cosa che più conta). Il linguaggio dei sintomi è per sua natura psicosomatico e quindi chiede un'interpretazione complessa e globale. Come scrive Laura Bertelè[257]: “Ogni parte del corpo ci parla e ci può raccontare la sofferenza che vi è immagazzinata, incorporata. Ogni parte ha un suo linguaggio che dobbiamo capire ed ascoltare. (...) Per esempio le caviglie ed i polsi sono le regioni che, se soffrono, dicono che ci sentiamo costretti, impediti, rinchiusi in schemi e in situazioni soffocanti; le ginocchia dicono che manchiamo di appoggio, ci sentiamo poco sorretti ed abbiamo poca fiducia nella nostra capacità di avanzare e “stare sulle nostre gambe”. Le spalle si incurvano e soffrono sotto il peso di responsabilità assunte reali o presunte. Dobbiamo perciò ascoltare il bambino divino e prezioso che è in noi, che sa di che cosa ha bisogno per essere felice, che sa a chi ed a che cosa dobbiamo dire “No. Basta così”, che sa qual è la strada che può renderci felici. Ci sussurra attraverso il corpo quando non condivide le scelte che facciamo, la vita che conduciamo, il personaggio che recitiamo. Se non ci prendiamo il tempo per ascoltare la sua piccola voce, non può far altro che rendere più forte il messaggio del corpo, a volte urlarlo, obbligandoci a fermarci per poter cambiare vita.”

Altri messaggi di allarme nascono dal soma (ad es. lievi intossicazioni, disturbi metabolici, focolai di infezione) e raggiungono la psiche dando danno sintomi mentali di disadattamento. La visione psicosomatica va integrata con quella somato-psichica.

La comparsa di sintomi è spesso una delle più precoci manifestazioni del disordine dell'omeodinamica, del superamento di una “soglia” di attività di una parte del corpo, al di sopra o al di sotto della quale il corpo

stesso esprime il suo disagio, che è dato dallo sforzo di ricercare l'adattamento. Come regola generale, si potrebbe osservare che nelle dinamiche di malattia "acuta" i sintomi compaiono nelle fasi reattive "prima" della malattia vera e propria: la soglia dei sintomi è più bassa della soglia di comparsa di manifestazioni veramente e intrinsecamente patologiche (v. figura 7.13). In altre parole, vi sono vari sintomi anche in caso di una reazione normale: molti sintomi sono perfettamente fisiologici. Ad esempio il rossore, il gonfiore, la febbre in un'inflammatione acuta sono di solito del tutto fisiologici e accettabili (del dolore si dirà nella sezione successiva).

Viceversa, nelle malattie croniche, i sintomi spesso sono scarsi o subdoli, compaiono "dopo" la diagnosi di malattia vera e propria: soprattutto se non si sanno "ascoltare" i segnali d'allarme che lancia il corpo o la mente, le modificazioni anatomopatologiche possono progredire per anni senza "allarmare" il paziente, finché si manifestano clamorosamente in caso di comparsa di complicazioni (es. malattie cardiovascolari, tumori). La soglia dei sintomi – almeno di quelli più appariscenti - è quindi più alta della soglia di comparsa dei danni strutturali e organici, talvolta irreversibili. In tal caso, ovviamente, si tratta di intervenire con misure preventive, diagnostiche e terapeutiche prima che la malattia si manifesti con sintomi eclatanti e/o danni irreversibili. Si tratta, anche, di affinare le capacità di "cogliere" con sensibilità i segni e i sintomi del cambiamento che sta avvenendo nella persona e di non trascurare l'attenzione alla propria salute psicofisica. In questo importante compito potrebbe essere rivalutato il ruolo del medico di famiglia che ha un rapporto costante col suo assistito.

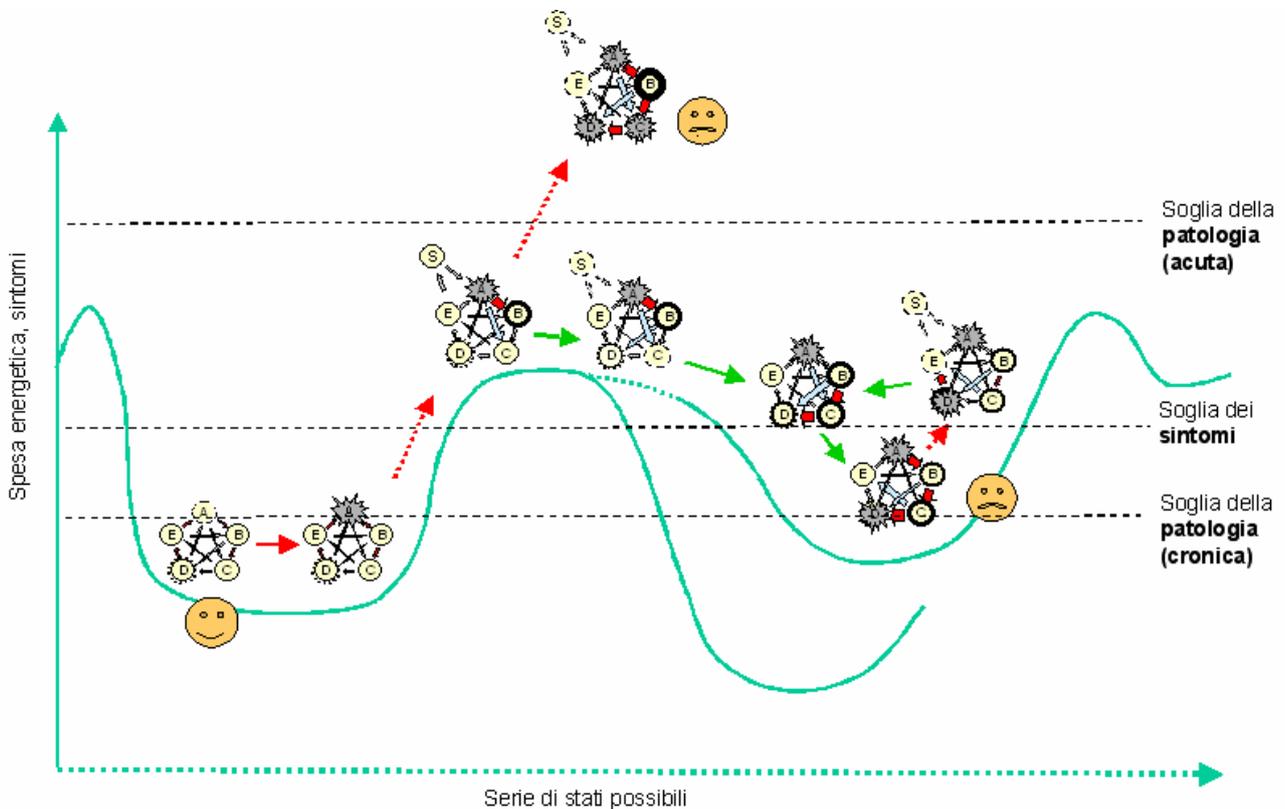


Figura 7.13. Soglie dei sintomi e di malattia. Differenze tra patologie "acute" e "croniche".

*Note sul dolore*

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

Il dolore fisico è sempre associato a una situazione di attivazione, localizzata o generalizzata, delle risposte tissutali al danno. Esso rappresenta insieme sia un sintomo della malattia, in altre parole 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 riparatrice a livello periferico. Gli stessi mediatori (istamina, serotonina, chinine, prostaglandine, neuropeptidi, ecc.) che causano dolore, poiché 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).

Quest'approccio alla problematica del dolore, soprattutto quello fisico, ne dà sicuramente una visione per certi aspetti positiva, che induce l'operatore sanitario (e 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 quando 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 (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.

La risposta in qualche modo positiva sul senso della sofferenza non deve far credere che dolore fisico e sofferenza psicologica non vadano affrontati e controllati con tutti i mezzi a disposizione della scienza e della medicina. Approccio tecnico e umanistico vanno integrati ponendo al centro i reali bisogni di ogni singolo individuo.

È ormai assodata l'importanza della dimensione psicologica nella genesi del dolore. Le ricerche più avanzate dimostrano che in talune circostanze aspetti cognitivi, comportamentali ed affettivi sono in grado di influenzare questa esperienza ancor più intensamente degli stessi fattori percettivo-sensoriali. Il grado della sofferenza non dipende quindi solo dall'intensità dello stimolo algogeno ma anche dal significato che il paziente gli attribuisce, dal contesto, in fondo, nel quale il sintomo si manifesta e dal coinvolgimento emotivo che è in grado di provocare.

Il significato ed il contesto sono gli elementi che aggravano la sofferenza del malato. Il termine pain, dolore in inglese, deriva dal latino poena che nell'italiano pena ha il doppio significato di sofferenza, ma anche di condanna, fino a quella estrema, la pena di morte.

Il senso di colpa o l'evidenza di una palese ingiustizia subita possono rendere ancora più disarmato il malato, che si sente solo ed abbandonato a fronteggiare una minaccia che non tarderà a schiacciarlo miseramente. Sono le situazioni di disperazione proprie della depressione, che possono spingere il malato al suicidio o alla richiesta di eutanasia. Al contrario, esistono situazioni nelle quali sembra impossibile che la persona possa tollerare dolori così intensi. Anche la memoria di dolori passati o l'aspettativa di un dolore che può venire (o peggiorare), hanno un notevole ruolo nel modulare il dolore. Si tratterebbe, per quest'ultimo terzo, di un effetto "nocebo", esattamente il contrario di quello che conosciamo con il nome di effetto "placebo", fenomeni che sembrano aver proprio a che fare con le aspettative di ognuno.

Certe apparenti incongruenze tra la gravità della causa e la rilevanza dell'espressione del dolore devono invece far meditare proprio sul fatto che, a parità di lesione e di verosimile intensità nocicettiva, può corrispondere - in persone diverse o in momenti diversi nella stessa persona - un diverso livello di sofferenza.

Il termine "dolore totale" introdotto da Cecily Saunders, che con Elisabeth Kübler Ross è considerata la fondatrice del movimento culturale che ha riscoperto le Cure Palliative (Hospice Movement), rende bene il coinvolgimento di ogni aspetto della persona ammalata (fisico, psicologico, socio-familiare e spirituale) e lascia intendere come la sofferenza possa diffondersi fino a coinvolgere i familiari e l'intera équipe curante. Sono le situazioni in cui il dolore non ha più niente di utile, ma diventa invece esso stesso malattia da combattere con tutte le armi, anche con modalità cognitivo-comportamentali.

### **Patologia della libertà: l'errore "originale"**

Il discorso finora si è sviluppato sul versante scientifico, biologico, fisiopatologico e persino con i modelli concettuali di reti complesse. In conclusione si propone qualche riflessione di tipo più teorico e filosofico sul rapporto tra patologia e libertà.

Si è ampiamente dimostrato che la patologia può essere vista come disordine dell'informazione e delle comunicazioni. Ciò si verifica sia al livello dell'informazione originaria (es. malattia genetica, visione tradizionale della biologia molecolare) sia al livello dell'informazione scambiata nelle reti complesse che controllano delicatissimi sistemi (es.: immunità, psiche, società, visione proposta dalle scienze della complessità). Secondo questa prospettiva, il dis-ordine consiste, schematicamente, in due possibilità: a) quando il sistema non può scegliere, è cioè "bloccato" in un attrattore che non rappresenta però il migliore stato possibile per il sistema stesso, oppure b) quando il sistema/rete "sceglie" tra diverse configurazioni possibili (usa cioè la libertà di scelta di cui è dotato), autonomamente, senza un adeguato collegamento informativo con il resto dell'organismo, cioè in modo non teleonomico.

È suggestivo notare come esista un'analogia non banale (e quindi, verosimilmente, anche non casuale) tra questo schema di ragionamento e il racconto biblico del "peccato originale", tradizionalmente presentato come causa originaria di ogni male. Il racconto biblico, a prescindere dall'adesione alla fede ebraica o cristiana che lo tramandano, rappresenta un archetipo del pensiero umano primordiale: Adamo ed Eva rappresentano i primi uomini, e in ciò l'uomo e la donna di tutti i tempi, in cui sorge il problema "originale", che assume un senso dal momento in cui l'uomo raggiunge la coscienza di sé e del mondo: come scegliere tra il bene e il male, o meglio cos'è bene e cos'è male?

L'uomo e la donna furono creati liberi, cioè avevano ampie possibilità di movimento e di sviluppo nell'armonia del cosmo, ma era stato imposto loro il divieto di non mangiare il frutto dell'albero "della conoscenza del bene e del male" (Gen. 2,9; 3,5). Tale limite imposto dal Creatore pare incomprensibile e così è stato da sempre nella coscienza umana. Eppure, è anche evidente come l'abrogazione di tale limite abbia causato una serie di conseguenze a dir poco problematiche. Bisogna ricordare che, nella visione giudaico-cristiana, Dio è creatore e, in quanto tale è colui che conosce tutte le cose (e i loro scopi) nel creato, quindi solo lui ha, a pieno titolo, la conoscenza di ciò che è "ultimamente" il bene e il male.

I due prototipi dell'uomo e della donna, sulla spinta di un "tentatore" (un "dis-informatore"), scelgono autonomamente (auto-nomia=essere norma a se stessi) di mangiare il frutto dell'albero della conoscenza del bene e del male. Ciò significa, di fatto, assumersi la responsabilità di fare tutte le scelte possibili, in modo utile per se stessi e per l'universo in cui sono immersi. Ma, ovviamente, poiché essi non conoscono tutta la realtà del creato, la libera decisione di autonomia, di in-dipendenza dal creatore, rappresenta un gioco d'azzardo. Adamo ed Eva esercitano la libertà di scelta omettendo la libertà di sapere cosa scegliere, affidandosi a un tentatore. Da quel momento sono costretti ad abbandonare il paradiso terrestre e a portare le conseguenze delle proprie decisioni, non conoscendo a priori la conseguenza – positiva o negativa che sia - delle loro libere scelte. Devono decidere come guadagnarsi il pane "col sudore della fronte" e spesso sbagliano, tanto che sono soggetti alle malattie e alla morte. Essi non fanno più parte di un'armonia cosmica, nel linguaggio biblico non possono più godere dell'"albero della vita": "Ecco Adamo è divenuto come ciascun nato da lui, avendo la conoscenza del bene e del male. Ora facciamo sì che egli non stenda la mano e colga anche del frutto dell'albero della vita" (Gen. 3, 22). La (presunta) conoscenza del bene e del male è posta quasi come in alternativa all'albero della vita: la conseguenza ultima della libertà disinformata è, paradossalmente, la stessa limitazione della vita. Qui il rapporto tra verità, libertà e patologia è portato alle sue estreme conseguenze.

Analogamente, su un piano biologico, si osserva il "peccato"/errore nell'uso "sbilanciato" della libertà: libertà di scelta senza informazioni teleonomicamente orientate. Le varie componenti dell'organismo vivente, da quelle più semplici a quelle più complesse, sia organiche che mentali, rischiano di sbagliare, e quindi di ammalarsi, quando si pongono nella logica di scegliere "auto-nomamente", quindi senza conoscere il fine ultimo della scelta (il bene – attuale e futuro - dell'organismo nel suo insieme). Così, ad esempio, si comportano le cellule cancerose, che crescono senza controllo e senza scopo funzionalmente utile, ma anche la parete arteriosa quando crea un ispessimento o uno spasmo e chiude il flusso di sangue causando un

infarto. La causa di ciò è spesso una mancanza di segnali di controllo (informazione) o l'interferenza di segnali sbagliati (dis-informazione): il virus oncògeno inserisce nella cellula un programma comportamentale patogeno per l'organismo (o modifica quello esistente), ma non è dannoso immediatamente per la cellula stessa, la quale, seguendo l'informazione virale, può crescere autonomamente e afinalisticamente. Anche le guerre (patologie della società e del mondo) dipendono dal fatto che c'è sempre qualcuno che pretende di sapere cosa è bene e cosa è male, ovviamente demonizzando l'avversario.

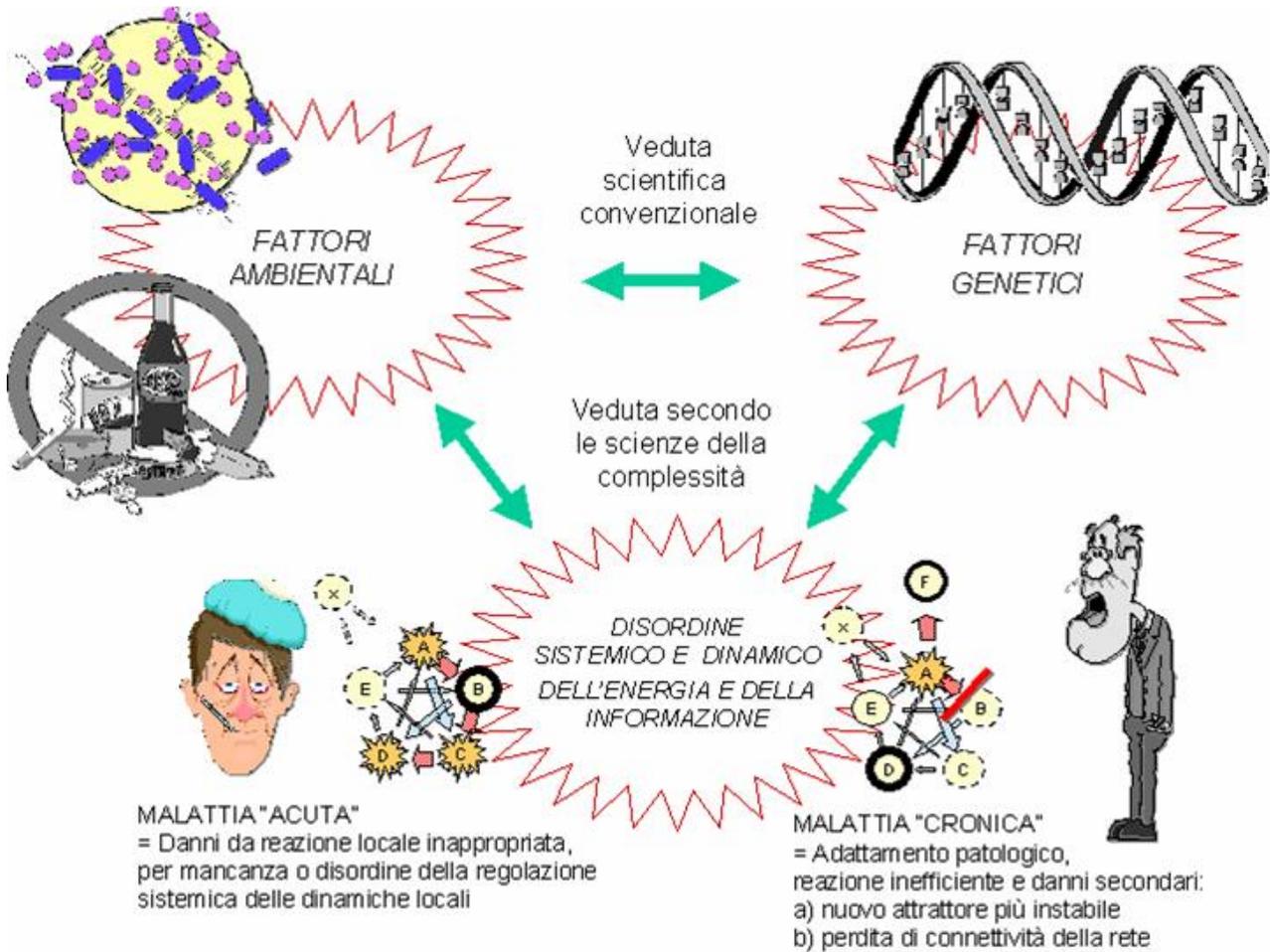
Questo dramma della libertà, che si ripete costantemente nelle funzioni dell'essere vivente ma anche in tutti i fenomeni della natura, prevede in un certo senso la possibilità di disarmonia (la parte che non si integra nel tutto e con le altre parti) pur nella tendenza omeodinamica e nell'indubbio progresso evolutivo.

## **Sintesi**

Alla fine di questa trattazione possiamo riassumere i principali concetti che distinguono la nuova visione della malattia proposta dalle scienze della complessità:

- *Multifattorialità*: nella maggior parte delle malattie vi sono più cause (fattori patogeni) interne (genetiche) ed esterne (ambientali)
- *Dinamicità*: l'organismo anche nella malattia segue le regole di comportamento dei sistemi dinamici e complessi: azione-retroazione, non-linearità, attrattori, biforcazioni
- *Globalità*: la malattia come disordine delle comunicazioni interne (reti) e con l'ambiente
- *Multidimensionalità* dei livelli: organo-cellula-molecola, psicologia, sociologia-cultura
- *Ambivalenza*: i principali processi reattivi e fisiopatologici hanno una "doppia faccia" (es.: infiammazione, coagulazione, crescita cellulare/apoptosi, immunità, ecc.).

Dal punto di vista fornito dalla scienza della complessità, il "centro" della dinamica patologica non è né il fattore genetico, né il fattore ambientale, ma il disordine sistemico e dinamico dell'informazione e dell'energia così come sono gestite dai sistemi omeodinamici ("forza vitale"). Un'integrazione di questi concetti con le tradizionali vedute della patologia è riportata nella figura 7.14.



**Figura 7.14. Sintesi delle diverse valutazioni dell'eziopatogenesi delle malattie nella veduta convenzionale (in alto) e secondo le nuove scienze della complessità. La veduta scientifica convenzionale comprende l'interazione di fattori ambientali e genetici, da cui nasce la rottura o il malfunzionamento di un meccanismo o di un organo. La visione secondo le scienze della complessità comprende l'interazione di tre dimensioni: oltre ai due fattori già menzionati, si accentua il ruolo del disordine sistemico e dinamico dei sistemi regolatori. Errori dell'informazione e disordini quantitativi dell'energia (eccesso-difetto) portano a malattie acute (in cui si evidenziano danni, prevalentemente locali, da reazione inappropriata) o croniche (in cui il concetto-chiave è proposto come attrattore in un adattamento patologico).**

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

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

Queste nuove vedute sottolineano l'importanza della globalità, dell'individualità, dei fenomeni di interrelazione sistemica, dell'ecologia, del fattore umano e psicologico nel mantenimento della salute e nella cura delle malattie. Le recenti acquisizioni delle scienze biomediche 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. Neppure è sufficiente una visione che accentua l'interazione sbagliata con alimenti o farmaci, o la "somatizzazione" di eventi mentali.

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. Tutto ciò richiede una nuova "attitudine" della medicina nel piano preventivo, in quello diagnostico e in quello terapeutico.

# Capitolo 8

## Complessità e medicina integrata

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

Anche restando ancorati al concetto-cardine della clinica, la malattia, si costata che essa ha manifestazioni diverse in diversi soggetti, tanto che oggi si parla sempre di più di individualizzazione della diagnosi e della terapia. Tuttavia, tale obiettivo è difficilmente raggiungibile nell’ambito dell’evidence-based medicine, che è fondata, per definizione, sui trials clinici randomizzati e controllati (RCT), eseguiti in grandi gruppi di pazienti considerati “omogenei” per i criteri di assunzione alla sperimentazione. Il farmaco “individualizzato” è ancora un’utopia, al più si cerca di individualizzare la terapia associando più farmaci o aggiustandoli in base all’andamento clinico. In chirurgia le problematiche sono alquanto diverse, qui l’individualizzazione della terapia (intervento) è più evidente, perché “mirato” a un problema d’organo tipico di quel soggetto, ma resta il problema della spersonalizzazione e della riduzione della persona a un problema clinico.

La scienza della complessità suggerisce un modello alternativo, che considera la salute e la malattia come risultati di interazioni complesse, dinamiche ed uniche fra le varie componenti del sistema. Un trattamento efficace richiede un metodo olistico che accetta l’imprevedibilità e valorizza le capacità emergenti e sottili all’interno del sistema generale.

È fondamentale ripetere che non si tratta di contrastare la medicina occidentale high-tech né nelle teorie, né nelle applicazioni, le quali consentono oggi maggiori possibilità di terapia per un’ampia serie di malattie. Si tratta di capire che le sfide poste dalle attuali problematiche di salute della popolazione non sono risolvibili solo con l’approccio convenzionale. Dovendo per forza di cose semplificare la questione (e limitandoci all’aspetto della terapia medica, giacché la medicina non è solo terapia e la terapia chirurgica ha problematiche diverse) si può rilevare che la clinica corrente è sostanzialmente impostata sulla “medicina

basata sulle evidenze”, perfezionata poi con le cosiddette “linee-guida” o protocolli, ma tale approccio è insufficiente per varie ragioni:

- Molte malattie non hanno terapie mediche risolutive
- L’evidenza statistica di efficacia in una popolazione non è sempre soddisfacente per il singolo caso
- Moltissimi farmaci sono stati dimostrati efficaci per curare i sintomi e non la malattia stessa, fatto che tende a de-responsabilizzare il paziente (e spesso anche il medico o lo stesso sistema sanitario) sulla prevenzione e la cura della salute
- La passiva aderenza a protocolli, seppure statisticamente validati, tende a trasformare l’arte medica in procedimento standardizzato o persino burocratico, a detrimento del rapporto medico-paziente e degli aspetti umanistici della medicina
- La metodologia basata sui trials clinici convenzionali eseguiti su grandi numeri di pazienti resi “omogenei” quanto a diagnosi, età, sintomi da curare, accentua l’importanza della “malattia” rispetto allo studio del singolo “malato” e delle cause reali che hanno portato al disordine fisiopatologico attuale
- Rimane prevalente la tendenza “farmaco centrica” rispetto alla prevenzione primaria e secondaria

L’emergere della complessità 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 aiutare le persone a prevenire e/o curare precocemente le malattie da cui possono essere colpite.

La concezione della salute e della malattia basata sul pensiero sistemico ha, come logica conseguenza, un approccio più ampio alla prevenzione, alla “diagnosi” e alla terapia. In questa sede si torna su alcune implicazioni della teoria della complessità nella pratica medica, rimandando ad altri lavori per approfondimenti [3;7;162].

### **Pensiero sistemico e integrazione**

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 a un approccio meno specialistico e meno meccanicistico.

Si è visto come le funzioni complesse, soprattutto se portate all’eccesso, si alterano e danno origine a differenti squilibri funzionali, che si manifestano prevalentemente nelle parti dove, geneticamente o per precedenti squilibri, l’individuo è più vulnerabile. Normalmente, all’inizio gli squilibri sono prevalentemente di tipo funzionale, tuttavia, se perseverano nel tempo, possono compromettere anche la struttura divenendo più profondi e di più difficile risoluzione. Di qui, l’importanza di concepire le manifestazioni patologiche di un organo o di un apparato come manifestazioni secondarie di uno squilibrio generale, per cui intervenire solamente sulla parte diventa accettabile solamente se l’alterazione è tale da mettere a rischio la vita del paziente. Nella maggior parte delle situazioni sono perciò prioritari, da una parte un approccio diagnostico che tenda a comprendere lo squilibrio generale e a individuarne le cause, dall’altra un intervento terapeutico

che cerchi primariamente di ripristinare l'equilibrio e non tanto di sopprimere i sintomi prodotti dalla parte coinvolta. Nella cronicità, non esiste la cura di un organo efficace e duratura senza un intervento di riequilibrio generale. Il rischio è di uno spostamento della manifestazione patologica da un distretto all'altro con la possibilità di un aumento di squilibrio e quindi di aggravamento e cronicizzazione della malattia. Ecco perché è necessario un approccio multidisciplinare e integrato.

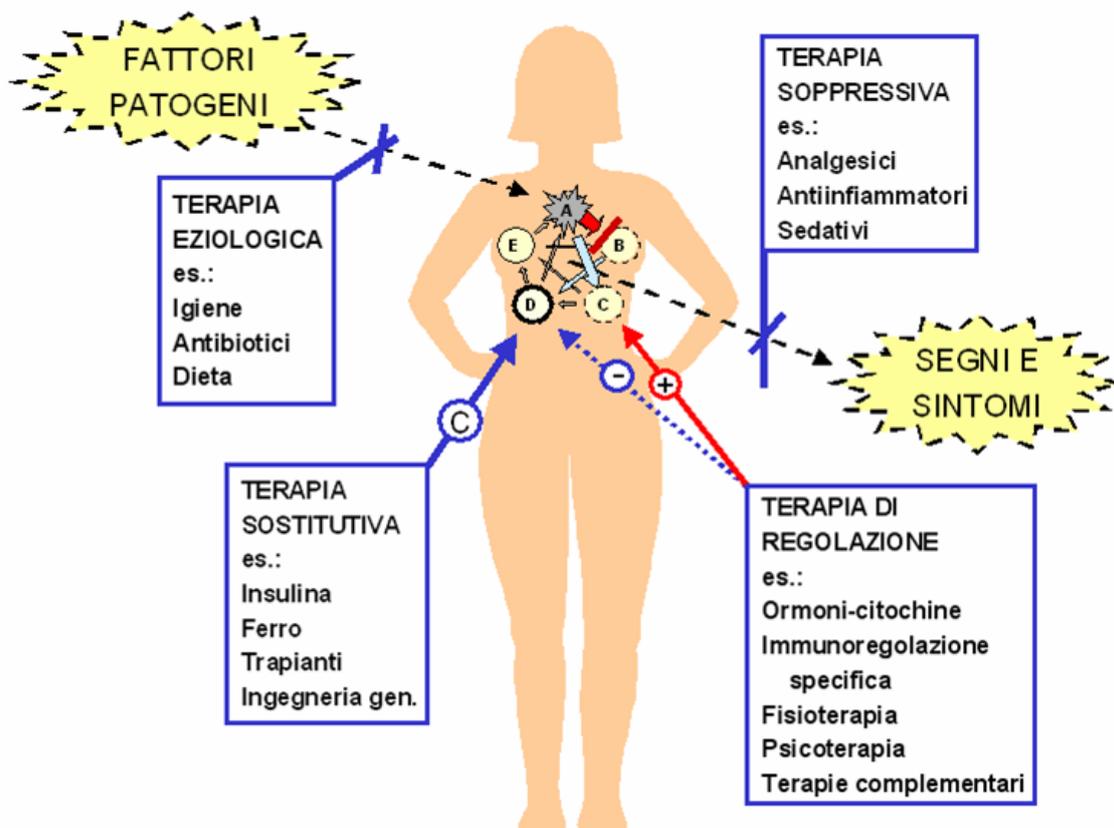
L'integrazione necessaria è su tre livelli:

- Nella visione dell'uomo, che va considerato per la sua unicità e unitarietà di corpo, psiche e spirito
- Nella collaborazione (approccio multidisciplinare) tra operatori che, avendo come fine ultimo il servizio al paziente, rivolgono l'attenzione a diversi filoni di pensiero e frequentano diverse scuole di medicina, complementare e convenzionale
- Nei sistemi sanitari, a livello organizzativo, per evitare dispersione di risorse e garantire a tutti adeguati livelli di assistenza.

### La cura nella complessità

Se è vero che il primo compito medico è la prevenzione, di fronte ad una malattia in atto sono possibili essenzialmente quattro linee di condotta: la terapia eziologica, la soppressione, la sostituzione e la regolazione (v. figura 8.1).

- 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.



**Figura 8.1. Diversi possibili approcci terapeutici.**

- Per *soppressione* si intende l'intervento che è teso a combattere la manifestazione principale della malattia, sia sul piano dei sintomi che su quello anatomopatologico. Soppressione è ad esempio una terapia analgesica, una terapia antiinfiammatoria, una chemioterapia o una radioterapia, un intervento chirurgico con amputazione di parti anatomiche affette da gravi alterazioni, un'estrazione dentaria, un ricovero coatto di malato psichico, e così via.
- Per *sostituzione* si intende l'intervento che ripara un danno, biochimico o anatomico, mediante la somministrazione, dall'esterno, della molecola o dell'organo mancante. Sostituzione è ad esempio una terapia insulinica nel diabetico, la somministrazione di ferro nell'anemico, di ormoni tiroidei nell'ipotiroidismo, di vitamine nell'enteropatico, di anticorpi nella sieroterapia, di sangue dopo un'emorragia, di enzimi dopo una pancreatite, una protesi odontoiatrica o ortopedica, un trapianto d'organo, l'impianto di un pacemaker, e così via.
- Per *regolazione* si intende l'intervento che è mirato ad aiutare le dinamiche di guarigione dell'organismo stesso, favorire l'auto-organizzazione dell'organismo del paziente a ritrovare la strada per la guarigione. Data la complessità dei processi regolatori che si sono perfezionati nel corso dell'evoluzione, la vera guarigione ("*restitutio ad integrum*") da una malattia non può che essere compiuta dall'organismo stesso. Quello che può fare l'intervento medico è di sostenere e possibilmente indirizzare il processo di guarigione, di rimuovere i blocchi che si sono instaurati e di prevenire le ricadute. 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.

*Terapie di regolazione*

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

Nelle malattie acute si tratta di evitare o reversibilizzare l'eccesso di reazione e il danno secondario alla reazione e nello stesso tempo si tratta di introdurre informazioni capaci di aumentare le connessioni del livello di regolazione locale (molecolare, cellulare, organico) con quello generale, sistemico, perché solo ciò consente un riassetto delle dinamiche di malattia/guarigione in senso teleonomico. Nelle malattie croniche si tratta di sbloccare in qualche modo l'adattamento patologico, spingendo la dinamica di reazione verso un attrattore che corrisponde a un migliore stato di salute. Per quanto si è qui visto, tale passaggio verso uno stato di maggiore salute (nuovo attrattore) può avere un costo – anche in termini di sintomi e di fatica - perché il sistema deve “allontanarsi dall'equilibrio” raggiunto con la malattia cronica. Ciò può comportare il passaggio attraverso una fase simile ad una malattia acuta, perciò con produzione di sintomi, o la ricomparsa di sintomi presenti in fasi precedenti della storia patobiografica e che si ritenevano ormai superati.

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

Anche nell'impossibilità di tracciare un quadro delle dinamiche di malattia, resta sempre valido il criterio di utilizzare diversi approcci per comprendere i diversi problemi. In breve, quello che può fare il medico e ogni altro operatore sanitario è di sostenere e possibilmente indirizzare il processo di guarigione, di rimuovere i blocchi che si sono instaurati e di prevenire le malattie, comprendendo cosa è in gioco, lavorando con l'individuo e sul suo ambiente. Secondo le dinamiche del processo patologico, si possono presentare possibilità di diversa priorità e opzioni di integrazione di varie metodologie e strumenti, sempre tenendo conto delle migliori evidenze scientifiche (“*evidence-based medicine*”) e, ovviamente, delle risorse disponibili. In realtà nella prassi clinica quotidiana la Medicina Basata sulle Evidenze implica un approccio che integra in modo razionale e responsabile almeno tre elementi: le migliori evidenze scientifiche, l'esperienza clinica individuale e infine i valori, e di conseguenza le preferenze e le scelte del paziente, a tutela dei suoi valori e dei suoi diritti. Essa quindi riconosce che la cura della salute è individualizzata, come medicina della persona, pur nell'ambito delle evidenze scientifiche, e che coinvolge fatti, decisioni, ma anche incertezze e probabilità.

In ogni atto di assistenza entrano in gioco dinamiche interpersonali e di coinvolgimento emotivo che spesso non sono prese in considerazione ma che sono, se correttamente comprese e consapevolmente vissute nella relazione, talora per se stesse curative, comunque sempre importante fattore di cambiamento

nell'affronto delle situazioni di malattia fisica o psichica o di sofferenza, al di là e prima degli specifici approcci terapeutici e delle specifiche tecniche impiegate.

Non tutti i problemi in medicina sono di natura “complessa”. Quando c'è un alto grado di certezza e di accordo sulla diagnosi e su cosa fare (ad esempio le azioni di un team chirurgico durante l'operazione) è appropriato che gli individui pensino in modo lineare e meccanico secondo regole e schemi prefissati. Gli individui perdono la loro autonomia e il sistema non genera novità, in vista di un obiettivo comune indiscutibile. Tuttavia, vi sono poche situazioni nel moderno sistema sanitario in cui vi sia accordo totale e certezza assoluta, cosicché i protocolli molto rigidi tendono a essere abbandonati. Il “punto di vista” che enfatizza concettualmente e metodologicamente la complessità della fisiopatologia individuale 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. Secondo il 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.

### *Dolore e approccio integrato*

L'approccio cognitivo-comportamentale nella gestione del dolore si fonda sulle relazioni esistenti tra dolore, sofferenza, stress e capacità di affrontarli, già trattate nel capitolo precedente. La “filosofia” è che dolore e sofferenza non siano sinonimi. La sofferenza è uno stato della mente, un'esperienza della coscienza, un groviglio di emozioni, determinata da molteplici influenze; il dolore rappresenta solo una di queste influenze e la sua presenza non necessariamente è in grado di produrre sofferenza. La sofferenza, in sostanza, è sperimentata quando esista la percezione di una minaccia imminente per la vita o l'integrità di una persona. L'intervento terapeutico è rivolto a fornire un supporto emotivo focalizzando le differenze sopra accennate e insegnando tecniche utili a potenziare il senso di autocontrollo ed autonomia del malato.

Gli interventi consistono solitamente in una terapia individuale, anche se è riportata l'utilità di terapie di gruppo. Classicamente si tratta di sedute di interrelazione con il paziente secondo una modalità strutturata, direttiva e collaborativa. L'obiettivo è quello di ottenere che il paziente diventi progressivamente autonomo nell'attuazione della metodica.

Particolare impegno va dedicato alla valutazione del sintomo, normalmente infatti questa fase costituisce di per sé un momento terapeutico. “Sentire” che il medico è sinceramente interessato alla soluzione del suo problema, fa sì che il malato avverta la crescita delle risorse che può mettere in campo contro il “nemico che incombe” ma che, da quel momento è già ridimensionato dalla presenza di un nuovo “alleato”.

L'efficacia dell'approccio cognitivo-comportamentale non deve però indurre alla errata convinzione che il dolore sia “psicogeno” e quindi non “reale”, ma deve sottolineare la necessità di predisporre una strategia terapeutica multidisciplinare nell'ambito della quale i provvedimenti farmacologici, anestesologici, neurolesivi, psicologici, riabilitativi etc., si integrino reciprocamente in una visione assistenziale attenta ai bisogni della persona, che in queste situazioni è afflitta da un vero e proprio “dolore totale”. La rabbia,

l'ansia, la depressione (legate al fallimento terapeutico, alla paura del futuro, ai problemi finanziari, alla perdita di ruolo sociale e familiare, al progressivo decadimento) possono infatti peggiorare la sintomatologia determinata dal cancro.

Ecco allora che il dolore fisico va controllato con tutti i mezzi scientificamente dimostrati efficaci e nello stesso tempo il paziente va compreso ed accompagnato nella sua esperienza di limite e di sofferenza, vincendo quei meccanismi psicologici ma anche quelle rigidità del sistema sanitario che spesso portano all'abbandono dei pazienti per cui non ci sono apparentemente possibilità di guarigione.

Ad esempio, in campo oncologico, accanto ai farmaci antidolorifici, oggi si rivalutano procedure complementari come il rilassamento muscolare progressivo, il biofeedback, la musicoterapia ed anche l'agopuntura, che riescono a correggere gli atteggiamenti che spesso aggravano la sofferenza: contratture riflesse, ansie anticipatorie, comportamenti controproducenti, etc. Tali interventi sono in grado di indurre inoltre un miglioramento psicofisico più generale: il malato impara ad accogliere con maggior fiducia le sensazioni che provengono dal proprio corpo e ad attenuare i sentimenti di astio e paura nei riguardi di quello che spesso è considerato la causa di tutti i guai.

La forte motivazione propria dei malati neoplastici consente l'applicazione di metodiche anche più complesse (desensibilizzazione sistemica, visualizzazioni guidate, ipnosi) che spesso inducono cambiamenti positivi sull'intera persona. Il soggetto avverte che i miglioramenti derivano dal potenziamento delle proprie risorse e dall'acquisizione di nuove capacità di controllo personale. Il recupero della stima di sé, la consapevolezza di partecipare attivamente alla lotta contro la propria malattia possono dunque spezzare il circolo vizioso "disperazione-dolore", che altrimenti tende ad invadere ogni aspetto dell'esistenza del malato neoplastico.

Anche la musicoterapia ha un ruolo riabilitativo notevole. La musica è un'eccezionale fonte di energia; viene trasformata dalla coclea, struttura dell'orecchio interno, da vibrazione sonora a impulso elettrico, che viene trasportato dal nervo acustico fino alla formazione reticolare, vera centralina elettrica, accumulatore di energia che ci permette di essere coscienti, presenti ed allo stesso tempo modula il tono muscolare. La formazione reticolare è sotto il diretto influsso delle strutture limbiche, sede delle emozioni e di precedenti vissuti che colorano di positivo o negativo ogni nuova esperienza. Il messaggio sonoro "colorato" emozionalmente viene poi trasferito alla zona temporale dove avviene la decodificazione e l'integrazione con gli altri messaggi sonori.

### *Promozione della salute*

Gli individui agiscono all'interno di reti, rapporti e fonti di informazioni che hanno un effetto profondo sulle loro scelte di salute, per esempio famiglia, amici, colleghi, mentre altri fattori sono più ambigui o effimeri (una colonna sulla salute del giornale, una visita ad un professionista alternativo, Internet). Le attività e le influenze di queste reti sono spesso ignote al medico curante, in qualche modo funzionano nell'ombra. C'è spesso una forte tentazione di provare ad ignorare o screditare il sistema "ombra" ma senza tener conto di quanto tenace e potente possa essere la sua influenza. Un metodo più produttivo è di tener

conto di questi fattori del contesto e dialogare col paziente, per esempio nel “decidere assieme” il regime di cura migliore per quel caso.

La letteratura illustra ampiamente come molti pazienti siano “resistenti” alle razionali e scientifiche indicazioni sul migliore stile di vita [1]. La scienza della complessità suggerisce che la “capacità di cambiare” sia maggiore quando un sistema è in una condizione lontana dall’equilibrio; vi è allora una tensione sufficiente al cambiamento. In tali circostanze, una piccola influenza può avere un grande effetto, ad esempio un breve consiglio conduce circa il 2% dei fumatori a rinunciare al fumo, mentre un continuo ed intenso “bombardamento” di informazioni ha poco effetto supplementare. Per ottenere il migliore effetto nella cessazione del fumo è necessario valutare gli “attrattori” del sistema che definiscono il contesto del paziente (es. il collega fuma? fumano nel paese? Qual è l’assunzione quotidiana? ecc). L’attrattore che mantiene il paziente nell’errata abitudine è unico per quel paziente particolare e per “sbloccarlo” da quell’attrattore si deve tener conto del maggior numero dei fattori implicati nella rete, e del possibile attrattore alternativo, della sua compatibilità. Se il paziente è già in una condizione lontana dall’equilibrio (per esempio, una prima gravidanza, una malattia intercorrente), offrire un nuovo attrattore è probabile abbia un effetto potente e sinergico.

L’efficacia degli interventi dipende altamente dal contesto in cui la salute è vissuta come valore. Ciò riguarda anche l’effetto dei farmaci, come è ben noto: la convinzione del medico, le aspettative del paziente e dei famigliari, l’aspetto della medicina, le opinioni degli altri pazienti che assumono lo stesso farmaco contribuiscono al suo effetto. L’effetto “placebo” (un brutto termine che sarebbe meglio sostituire con “effetto aspecifico”) è anche definito come “remembered wellness”, si esplica nel contesto dell’idea che ha il paziente della propria salute.

### **Medicine complementari e loro possibile integrazione**

L’augmentata consapevolezza della complessità in medicina non potrà non accompagnarsi a una rivalutazione di tutti quegli approcci medici che abbiano programmaticamente ed 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. Qui si apre uno spazio anche per le terapie complementari, purché esercitate come integrazione della medicina convenzionale e non in alternativa ad essa. Si ribadisce che questa parte conclusiva non vuole esaurire le diverse e molteplici possibilità di attuare il pensiero sistemico in medicina, ma è inserita quale esemplificazione significativa di un argomento su cui ha svolto attività di ricerca il gruppo dell’autore.

Il lavoro del gruppo di ricerca presso l’università di Verona, in collaborazione con altri centri italiani e internazionali, è volto a cercare una sintesi e un’integrazione tra le acquisizioni delle scienze biomediche con il patrimonio più interessante e scientificamente valutabile delle medicine tradizionali e complementari[4;5;7;258;259]. D’altra parte, la scarsità di solide evidenze secondo parametri condivisi e la mancanza di una plausibile interpretazione scientifica ha portato talora a visioni alternative aberranti o

persino magiche, che si oppongono al metodo sperimentale e lasciano poco spazio alla critica razionale e, quindi, al progresso. Nell'ambito di questa integrazione dei saperi in medicina, oggi perseguita da sempre più numerosi ricercatori e medici [260-271] e riconosciuta come fattore strategico per la professione medica anche dalla Federazione Nazionale degli ordini dei medici chirurghi e odontoiatri, è di grande utilità il contributo fornito dalle scienze della complessità e dei sistemi dinamici.

Non v'è dubbio che le medicine non convenzionali siano portatrici di un messaggio positivo legato alla riscoperta della globalità dell'atto medico, della cura della salute in tutti i suoi aspetti, del rapporto medico-paziente più diretto e partecipato. Quanto all'efficacia di tali trattamenti, gli studi condotti con criteri moderni hanno fornito risultati incoraggianti almeno in alcuni campi (agopuntura, fitoterapia, omeopatia), anche se vari problemi, soprattutto di tipo metodologico, rimangono aperti.

Il "ragionamento" basato sulla ricerca e rimozione di "blocchi" del flusso di energia-informazioni (eccesso o difetto di "Qi") secondo la tradizionale medicina cinese può essere usato a complemento della diagnostica e terapia classiche. La concezione omeopatica per cui il malato può rientrare in una certa "tipologia miasmatica" o presentare sintomi "simili" a quelli indotti dai medicinali nell'uomo sano ("proving patogenetico") può servire, se non altro come ipotesi di lavoro, a identificare dei farmaci che fungano da "stimolo" ai sistemi dinamici alterati, che sbloccino gli attrattori patologici. Secondo la visione omeopatica e omotossicologia, quando un paziente è affetto da malattia cronica è probabile che, prima di arrivare alla guarigione, debba passare attraverso delle fasi di apparente peggioramento, e questo è del tutto coerente con le vedute moderne per cui la malattia cronica è una sorta di stabilizzazione. Per indirizzare l'organismo alla guarigione, è necessario rompere quello pseudo-equilibrio che si era venuto a creare nella fase di adattamento patologico e spingere l'organismo lontano dall'equilibrio.

A proposito dell'omeopatia - una delle medicine non convenzionali oggi in più rapida espansione - è opportuno precisare che nel corso della sua storia ha registrato molte divisioni dottrinali e varianti applicative: forma unicista (secondo cui si deve prescrivere un solo medicinale adatto a coprire il quadro complessivo del disordine individuale), forma pluralista (secondo cui si possono prescrivere più medicinali per diversi sintomi nello stesso soggetto), forma complessista (secondo cui si possono prescrivere anche medicinali omeopatici con più componenti nella stessa formulazione), per giungere fino all'omotossicologia, che oltre al complessismo ha sviluppato i propri medicinali con formulazioni concepite in base alla conoscenza di biochimica, immunologia ed endocrinologia (es.: chinoni, catalizzatori del ciclo di Krebs, citochine, estratti di organi di suino). Nonostante l'omotossicologia abbia il programma di costituire un ponte tra la medicina scientificamente fondata e l'omeopatia, essa, di fatto, non è stata pienamente accettata né dagli omeopati classici (da cui è accusata di aver "tradito" i principi fondamentali della cura individuale), né dalla gran parte del sistema sanitario e accademico (da cui è accusata - al pari di tutta l'omeopatia - di non aver ancora provato le proprie affermazioni). Ulteriori differenziazioni si sono attuate tra chi proponeva l'uso di basse diluizioni/dinamizzazioni (dosi ponderali seppur piccole di sostanze medicinali diluite secondo la procedura omeopatica) e chi proponeva l'uso pressoché esclusivo delle alte diluizioni/dinamizzazioni (dosi cosiddette infinitesimali o alte "potenze" omeopatiche).

Purtroppo le accese discussioni all'interno del mondo omeopatico e tra l'omeopatia e la medicina ufficiale sono state condotte - quasi sempre e da tutte le parti in causa - sulla base di presupposti ideologici o dottrinali, piuttosto che in conformità a vere e proprie teorie scientifiche e dati sperimentali. Tutto ciò ha posto in ombra quelle che invece potevano e potrebbero essere delle affascinanti prospettive per la medicina: poter sfruttare un paradigma biofisico che prevede l'uso di sostanze altamente diluite e soprattutto poter identificare dei medicinali adatti al singolo individuo, tramite l'attenta osservazione dei sintomi del malato e delle proprietà dei medicinali testate sui soggetti sani (principio del simile)[217].

Esistono anche medicine oggi classificate tra quelle non convenzionali, che però sono state prevalenti in occidente per molti secoli: si pensi ad esempio alla fitoterapia, alle tecniche manipolatorie, alle terapie idropiniche e termali, alla musicoterapia e via dicendo. In tali casi, la "non convenzionalità" è più un concetto di natura socio-politica che tecnico-scientifica.

### *Possibile efficacia di alcune medicine complementari*

I sostenitori delle medicine non convenzionali affermano spesso che molte metodiche sono efficaci, hanno pochi effetti collaterali, possono essere vagliate scientificamente e implicano una più stretta relazione tra medico e paziente. I cambiamenti in corso sono rafforzati da alcune ricerche cliniche e di base, pubblicate anche su importanti riviste mediche scientifiche, ma sono prevalentemente dovuti a un generale apprezzamento da parte del pubblico di un diverso modo di curare il proprio benessere e di gestire la propria salute, accompagnato dall'aprirsi di nuovi mercati e di nuove professioni sanitarie.

Molte di queste forme di terapia (agopuntura, fitoterapia, omeopatia, medicina termale, diete, digiuno terapeutico, manipolazioni osteoarticolari) hanno una storia di secoli o millenni di pratica e di perfezionamento. Tale storia non solo non può essere ignorata perché poco documentata scientificamente, ma dimostra indirettamente, attraverso l'affermazione empirica, una loro effettività, probabilmente accompagnata da una scarsa tossicità. Cos'è qualche anno di utilizzo di alcuni nuovi e tanto reclamizzati farmaci rispetto ai secoli o ai millenni di esperienza sul paziente? Difficilmente si sarebbero mantenute nel tempo pratiche diagnostiche ma soprattutto terapeutiche che l'esperienza non avesse via via perfezionato e confermato come valide o comunque gradite per i pazienti.

Non vi è qui lo spazio per un'analisi esaustiva delle varie ed eterogenee medicine non convenzionali, per cui si rimanda a testi specialistici e ai documenti già disponibili o in corso di elaborazione dell'Osservatorio per le Medicine Complementari di Verona.

- *Agopuntura.* La ricerca scientifica sull'azione dell'agopuntura ha conosciuto un notevole sviluppo negli ultimi trenta anni. Numerosi sono stati, da allora, le ricerche e gli studi pubblicati su numerose riviste scientifiche. Nel 2002 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha pubblicato una revisione sistematica degli studi pubblicati negli ultimi decenni [272]. Le patologie per cui esiste l'indicazione a un trattamento integrato di agopuntura sono numerose e comprendono:
  - allergie, immuno-depressione da radio terapia/ chemioterapia;
  - ansia, depressione, insonnia, sindromi da dipendenza;

- coliche addominali e biliari, nausea, vomito;
- colica renale, prostatismo, ritenzione urinaria;
- dismenorrea, sindrome pre-mestruale, malposizione fetale, induzione del parto;
- nevralgie facciali, neuropatie, cefalee, paralisi del facciale;
- dolori muscolo scheletrici a varia localizzazione, sciatica, osteoartrite;
- ipertensione, ipotensione, sindrome di Raynaud;
- *Fitoterapia.* La peculiarità della fitoterapia rispetto alla farmacologia convenzionale, che pure è ricca di farmaci derivati da piante, è l'utilizzo della pianta o dell'estratto in toto (fitocomplesso), piuttosto che del singolo principio attivo isolato ed estratto. Il fitocomplesso rappresenta l'unità farmacologia integrale delle piante medicinali e la sua azione si distingue da quella di una molecola di origine vegetale per alcune caratteristiche, come la migliore disponibilità (es. i flavonoidi presenti nelle foglie di *Atropa belladonna* migliorano l'assorbimento dell'atropina), sinergia tra i componenti, ridotta tossicità (es. i glucosidi salicilici presentano una ridotta lesività sulla mucosa gastrointestinale, rispetto alla molecola di sintesi purificata). Secondo i principi della fitoterapia, attraverso l'utilizzo del fitocomplesso, l'azione farmacodinamica della pianta sarà più completa, il risultato terapeutico magari più lento ma in compenso più duraturo, e si eviteranno fenomeni di assuefazione ed effetti indesiderati [273;274]. Oggi i lavori clinici sull'azione di preparati a base di erbe in svariate condizioni patologiche sono molto numerosi, basti citare che nel database della Cochrane Library sono presenti oltre 60 revisioni che hanno per oggetto l'efficacia della fitoterapia in diverse condizioni cliniche. Secondo quest'approccio, vi sono alcune piante risultate sicuramente efficaci, (es. *Serenoa repens* nell'ipertrofia prostatica benigna e *Iperico* per la depressione) mentre per la maggior parte di esse le evidenze sono promettenti e devono essere confermate da altri studi. Tra queste troviamo ad esempio l'*Echinacea* per il raffreddore, il *Partenio* per l'emicrania, il *Gingko biloba* per i disturbi cognitivi e la demenza o miscele di erbe cinesi per l'eczema atopico e per la tossicità da chemioterapici.
- *Omeopatia.* Gli omeopati affermano di curare il malato prima che la malattia e tale presupposto metodologico rende difficile (ma non impossibile) eseguire studi clinici secondo i criteri ufficiali; in ogni caso, la ricerca scientifica sull'efficacia di rimedi omeopatici si è notevolmente sviluppata negli ultimi vent'anni. Sono disponibili circa duecento pubblicazioni riguardanti la ricerca clinica condotta con metodi scientifici convenzionali e valutazioni statistiche e altrettante riguardanti la ricerca di base (in laboratorio e su animali). Tra i lavori clinici di migliore qualità metodologica, in circa la metà dei casi, il risultato terapeutico nel gruppo trattato con il rimedio omeopatico si è dimostrato superiore a quello del gruppo di controllo (per lo più costituito dal trattamento placebo), in circa un quarto i risultati sono stati tendenzialmente positivi ma dubbi sul piano della statistica, in un quarto non si è registrato nessun effetto terapeutico del trattamento. Le patologie in cui si sono documentati i risultati più promettenti riguardano le infezioni delle prime vie aeree, le allergie, disturbi neurologici come vertigini, cefalee, iperattività del bambino, alcune malattie osteoarticolari e reumatologiche, assistenza al parto, traumatologia, patologie minori dell'apparato gastrointestinale [162;275-280].

### *Integrazione fattibile?*

Di fronte alle problematiche poste dalla diffusione di pratiche mediche “non convenzionali”, la medicina ufficiale non può più ignorare il fenomeno, deve necessariamente adattare le sue metodologie e porsi la domanda della possibile integrazione di diverse impostazioni terapeutiche in un sistema sanitario pluralistico mediante opportune garanzie di efficacia e di sicurezza.

Alla luce di quanto si è finora visto, una possibile integrazione non comprende l'affermazione di superiorità di un metodo o di un altro, ma la considerazione che nella complessità di molte malattie nessun metodo può dirsi esclusivo: secondo le dinamiche del processo patologico, si possono presentare opzioni di diversa priorità e opzioni di varie metodologie secondo il caso individuale considerato.

È opportuno, innanzitutto, sgomberare il campo da visioni fuorvianti e da utopie sincretistiche. Sarebbe fuorviante ritenere che le medicine complementari o non convenzionali siano, di per sé, più “umanistiche” o possano meglio curare gli aspetti spirituali, cosa che la medicina scientifica non farebbe. Medicina integrata non è neanche proponibile come sincretismo del “meglio” di tutte le tecniche possibili, alternative o convenzionali simultaneamente. Un approccio del genere, oltre ad essere improponibilmente costoso, sarebbe anche controproducente, perché porterebbe a interferenze di diverse visioni e competenze sul piano diagnostico e terapeutico.

La medicina integrata consiste essenzialmente nella costruzione di modelli fisiopatologici tesi a comprendere la realtà e la complessità dello stato del paziente e, di conseguenza, nella formulazione di un consiglio preventivo e terapeutico più aderente possibile al disordine che affligge il paziente, visto nella sua globalità e individualità genetica, anatomica, immunologica, psicologica e spirituale. Da una parte la medicina “ufficiale”, grazie al metodo scientifico correttamente applicato dovrebbe essere in grado di trovare rimedi sempre più specifici ed efficaci, dall'altra le medicine non convenzionali, correttamente applicate non come alternativa ma come complemento a una cura più completa ed efficace, possono dare un valido contributo alla diversificazione e adeguamento delle proposte terapeutiche in molte situazioni in cui mancano risposte risolutive.

Da qui, la proposta di considerare un nuovo approccio al malato, in cui sia data priorità inizialmente alle forme terapeutiche che da una parte considerano il malato e non solamente la malattia e dall'altra abbiano come obiettivo prioritario il ripristino di un equilibrio funzionale generale con terapie di scarsa tossicità per poi passare, se necessario, a terapie più localizzate (d'organo) con prevalenti funzioni di blocco sintomatologico. Potrebbe essere questo il modo migliore per un'ulteriore e diretta valutazione clinica di queste terapie oltre alle ricerche di laboratorio.

### **Limiti e rischi**

Medicina integrata significa anche comprendere i limiti di applicazione delle varie metodiche diagnostiche e terapeutiche. Le medicine complementari sono anche dette “dolci” in quanto rispettano, almeno teoricamente, le fini dinamiche regolative endogene e l'individualità del soggetto. Per questo non dovrebbero contrastare 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 "energetico" (v. medicina cinese) o sulle piccole dosi di sostanze naturali (fitoterapia e omeopatia) si pone come obiettivo un'azione stimolatoria sui più delicati sistemi riparativi e difensivi, a un livello generale. Quando si arriva a uno stadio in cui sono presenti grossolane conseguenze biochimiche e 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. Se è vero che un approccio olistico e regolativo può avere una sua efficacia di base, è difficile credere che possa essere risolutivo in casi con alterazione permanente del codice genetico o nelle malattie in cui vi sia un difetto di tipo organico troppo accentuato e irreversibile.

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 porre l'accento su 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 alcune 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 strumentali e laboratoristici di riferimento. Ciò potrebbe essere ovviato da una più efficace collaborazione tra terapeuta non convenzionale e centri di riferimento convenzionali per il follow-up delle terapie (es. centri antidiabetico, allergologico, cardiovascolare, salute mentale e così via). Si deve inoltre prendere in seria considerazione il rischio che le preparazioni medicinali o erboristiche - che spesso vanno 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.

I rischi maggiori derivano abitualmente dall'automedicazione non controllata, che spesso avviene senza neppure avvisare il medico curante, dall'uso di prodotti qualitativamente non sicuri, contenenti spesso numerose erbe, o preparate in modo non adeguato, o utilizzate in dosi non corrette o per la presenza di specifiche controindicazioni. Altro rischio reale è quello che origina dalla contemporanea assunzione di erbe e farmaci. In ultimo non certo per importanza, è da rilevare il frequente e rischioso ricorso a "prodotti naturali" in corso di gravidanza e allattamento che, ovviamente in buona fede, sono assunti proprio allo scopo di evitare farmaci di sintesi.

Secondo i dati di letteratura [274;281] rischi di eventi avversi sono relativi soprattutto alle erbe, alla possibilità di contaminazione esterna (pesticidi, metalli pesanti, fertilizzanti, ecc.), micotossine, e sostanze tossiche presenti naturalmente dentro alla pianta (safrolo, alcaloidi pirrolizidinici, guanidine, diterpeni neoclerodanici, presenti anche in piante della medicina popolare ritenute tranquille), oppure a vere e proprie piante tossiche accidentalmente ingerite (es. Cicuta, Ricino, Aconito, Oleandro, Mughetto, Gigaro, Stramonio, Dieffenbachia, ecc.).

Sempre secondo gli autori citati, possibili agenti naturali responsabili di reazioni avverse sono le furocumarine per le loro proprietà fotosensibilizzanti, o sostanze francamente allucinogene come invece i

cannabinoidi e la mescalina. Sostanze che hanno talvolta creato reazioni allergiche sono la Propoli, l'Aglio, l'Echinacea, il Partenio e la stessa Camomilla, così come i salicilati presenti in piante medicinali. Alcuni eventi avversi prevedibili sono quelli dovuti alla presenza di sostanze come le amine simpatico-mimetiche presenti nell'Ephedra o nel frutto immaturo di *Citrus aurantium*. Alte dosi di Liquirizia per brevi periodi o basse dosi per lunghi periodi possono essere responsabili di ipopotassiemia, ipertensione arteriosa e rabdomiolisi; mentre l'uso protratto nel tempo di lassativi antrachinonici (Senna, Cascara, Frangola, ecc.) provoca danni irreparabili alla mucosa del tratto intestinale e squilibri idroelettrolitici.

Tutte le piante dotate di una loro specifica attività biologica possono interagire con farmaci di sintesi potenziandone o riducendone gli effetti previsti, per azione sulla P-glicoproteina e sui sistemi microsomiali del Citocromo P450: i due esempi classici sono rappresentati dal succo di pompelmo, che aumenta la biodisponibilità e la tossicità di molti farmaci (calcioantagonisti, statine, psicofarmaci) e al contrario l'iperico per la sua attività di induttore enzimatico, il quale ne riduce i livelli ematici (ciclosporina, digitale, teofillina, antiretrovirali, anticoagulanti orali, contraccettivi orali). Gli estratti di soia ricchi di fitoestrogeni possono interferire con le terapie a base di Tamoxifene per il carcinoma mammario e ridurre la spermiogenesi.

Nell'ambito del progetto di ricerca realizzato dall'Azienda sanitaria di Empoli insieme all'Istituto Superiore di Sanità, è stato creato un apposito sistema di Fitosorveglianza per la raccolta e valutazione delle segnalazioni delle reazioni avverse da erbe medicinali, prodotti erboristici e integratori. Questo sistema è stato potenziato con la diretta partecipazione dell'AIFA, Unità di Farmacovigilanza, e con l'inserimento di un esperto omeopata. In modo del tutto simile al sistema previsto per la farmacovigilanza è necessario e sufficiente riempire l'apposita scheda di segnalazione, scaricabile dal sito web [www.epicentro.iss.it](http://www.epicentro.iss.it) e inviarla al n° fax indicato. I dati poi sono esaminati da un'apposita commissione tecnico-scientifica e, nei casi richiesti, sono inviati all'Unità di farmacovigilanza del Ministero per le opportune misure a difesa della salute pubblica [282].

### **Libertà terapeutica e informazione**

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 è riportato nella letteratura che riguarda l'efficacia delle medicine non convenzionali va considerato ancora preliminare e in attesa di verifica e 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 potenzialità positive insite in approcci diversificati alla salute e alla malattia è oggi necessaria al medico moderno, al fine di affrontare il problema terapeutico con un bagaglio quanto più ampio e aggiornato.

Queste pur necessarie e doverose cautele non devono far dimenticare la necessità di dare attuazione al principio di libertà informata di scelta della cura e al principio di sussidiarietà anche in questo delicato ma decisivo ambito del rapporto Stato-società. Certamente non sarebbe né possibile né ragionevole pretendere che il Sistema Sanitario si faccia garante in eguale misura di qualsiasi tipo di terapia, mettendo sullo stesso piano le novità più incontrollate e le terapie con anni di sperimentazione sulle spalle. Allo stesso modo, però,

sarebbe aberrante e inaccettabile che uno Stato paternalistico pretenda di decidere al posto dei pazienti quali cure essi possono seguire e quali invece no. Esso può e deve, piuttosto, sostenere la ricerca scientifica e promuovere la corretta informazione.

Mentre sulla sicurezza di un certo procedimento diagnostico o di un certo rimedio a uso umano i criteri devono essere rigorosi, sull'efficacia il giudizio non può non tener conto di una varietà di fattori. Accanto ai parametri di tipo strettamente scientifico-statistico devono essere considerati i fattori di tipo soggettivo (legato al gradimento della terapia) e di tipo socioeconomico (legato all'applicabilità su larga scala e ai costi). A questo proposito è importante considerare che il beneficio sulla salute apportato da un certo trattamento è oggi valutato in termini sì di efficacia, ma anche di effettività (“*effectiveness*” nella dizione anglosassone) e di efficienza. L'efficacia si valuta in un trial fatto nelle condizioni sperimentali ideali (es.: doppio cieco randomizzato, per un periodo standard, controllato con placebo, ecc.); l'effettività si valuta nelle condizioni reali e tiene conto quindi anche dell'accettazione della terapia da parte di coloro cui essa è offerta; l'efficienza si valuta tenendo conto anche delle risorse disponibili. La differenza tra le diverse prove del beneficio della terapia è importante perché un trattamento potrebbe essere efficace in trials clinici metodologicamente perfetti ma essere mal tollerato o troppo costoso. In tal caso, probabilmente potrebbe essere preferibile un trattamento meno efficace ma più gradito ai pazienti e più facile da praticare.

Un esempio di tale apertura di credito nei confronti delle medicine non convenzionali è rappresentato dalla direttiva europea 92/73/CEE in materia di medicinali omeopatici, che prevede una forma di autorizzazione “semplificata” per tali medicinali, in conformità a dimostrazioni di innocuità (basata ad esempio su una sufficiente diluizione dei principi attivi potenzialmente tossici) e di buona preparazione tecnica, senza pretendere la prova formale di efficacia. In definitiva, quindi, lo Stato deve fare opera di controllo, di informazione e, soprattutto di formazione (questa in particolare verso i medici); ma la decisione ultima sul tipo di terapia da seguire (o eventualmente da non seguire) va sempre riservata alla libera scelta del paziente, adeguatamente consigliato dal suo medico di fiducia.

### **Gli atti regionali e le medicine complementari**

A fronte della crescente diffusione delle medicine complementari, anche le Regioni hanno adottato, da tempo, una pluralità di iniziative, nel tentativo di disciplinare un settore molto variegato. Nei Piani Sanitari di Lombardia, Emilia Romagna, Toscana, Umbria, Campania, Valle d'Aosta e Lazio, vi sono riferimenti a tale settore, talora delle vere e proprie azioni programmate. Varie Regioni hanno costituito commissioni regionali e/o comitati tecnico-scientifici e/o Osservatori Regionali ed hanno finanziato ricerche.

Il DPCM del 29/11/2001 ha escluso le prestazioni di agopuntura (fatta eccezione per le indicazioni anestesilogiche), fitoterapia, medicina antroposofica, medicina ayurvedica, omeopatia, chiropratica, osteopatia e più in generale di medicina non convenzionale dalle prestazioni del SSN chiudendo così un'esperienza che, almeno per l'agopuntura, risale a molti anni precedenti. Ciò nonostante, alcune Regioni (Toscana, Umbria, Valle d'Aosta) hanno ritenuto opportuno inserire nei Livelli Essenziali di Assistenza regionali prestazioni di agopuntura, fitoterapia, omeopatia, medicina manuale. Anche molte ASL hanno

mantenuto ambulatori di medicine complementari dove, a fronte del pagamento di un ticket di varia entità, continuano a effettuare agopuntura, fitoterapia e omeopatia per patologie di varia natura.

Negli ultimi tempi sono stati organizzati alcuni incontri fra rappresentanti di tutte le Regioni per affrontare il tema del possibile coordinamento delle azioni regionali. In questi incontri si è rilevato come, in assenza di una regolamentazione nazionale, le Regioni si muovano in maniera molto difforme sulla materia e come sia importante promuovere azioni che portino a una maggiore armonizzazione delle decisioni e dei comportamenti. L'agenda degli argomenti da affrontare nel prossimo futuro è notevole:

- Definire dei percorsi formativi e di accreditamento dei professionisti e delle scuole di formazione
- Sviluppare la ricerca sull'efficacia sull'appropriatezza
- Sviluppare l'aggiornamento degli operatori
- Sviluppare programmi di sorveglianza sanitaria
- Valutare la fattibilità di introdurre nei Livelli essenziali di assistenza e nelle linee guida diagnostico-terapeutiche trattamenti di medicina complementare per quelle patologie per le quali studi di valutazione di efficacia dimostrino essere vantaggiosi in termini di costi e benefici

È fondamentale, in ogni caso, che sia definito il confine tra gli interventi che rientrano sotto la definizione di “medicina” come scienza sperimentale e quelli che utilizzano concetti medici o terapie nell'ambito di teorie filosofiche, religiose o esoteriche. Un criterio discriminante è l'esistenza o meno di un definito corpo di conoscenze mediche sotto forma di descrizioni anatomico-fisiologiche, di farmacopee ufficiali, di tecniche tramandabili e riproducibili, di letteratura empirica tradizionale se non proprio di tipo scientifico.

Su questo delicato equilibrio tra consolidate certezze scientifiche e continuo emergere di nuovi paradigmi medici, tra potenzialità positive di antiche tradizioni diverse dalle nostre e rischi di degenerazioni commerciali o strumentalizzazioni ideologiche, tra libertà di scelta terapeutica e diritto all'informazione corretta e controllata, devono vigilare accuratamente sia gli operatori sia le autorità sanitarie, nell'interesse primario dei pazienti.

## **Conclusioni e prospettive**

L'emergere della complessità come nuovo quadro di riferimento teorico per la medicina apre molte nuove prospettive sia sul piano teorico che su quello pratico-applicativo. In questo testo non si è inteso fornire degli insegnamenti pratici su un metodo terapeutico o un altro, quanto fornire delle informazioni di base e delineare alcuni nodi del processo di integrazione delle conoscenze e delle prassi.

Sul piano degli interventi, l'obiettivo più coerente con la prospettiva delle scienze della complessità sarà 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. Ciò comprende essenzialmente i seguenti punti:

- Igiene e prevenzione. 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. 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.** 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) e responsabilizzato sul suo possibile contributo alla preservazione dell'ambiente. 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. Se questo è vero, si deve prevedere che, quando il disordine omeodinamico si trova nelle sue prime fasi di espressione, ridurre lo stress (non però con l'assoluto riposo ma con l'introduzione di livelli normali di sollecitazione) 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.
- **Igiene mentale e resilienza.** Nella visione biodinamica, anche la mente e lo spirito vanno curati 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 il rilassamento, la meditazione, la contemplazione (saper vedere ed apprezzare ciò che è bello e ciò che è vero), la coltivazione dei rapporti sociali, 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. 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.** Non c'è una dieta per ogni malattia, 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, tenendo conto delle variabili che necessitano di prevenzione e di regolazione. Nella dieta sono importanti la quantità e la qualità. Per la quantità, è ben noto che ci si deve riferire alle calorie totali rispetto alla massa corporea e alle attività del soggetto. 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. Esistono numerose teorie e scuole che suggeriscono comportamenti alimentari, tra cui la macrobiotica (v. glossario) e il vegetarianismo. La dieta vegetariana non è solo una selezione di alimenti, ma una scelta di vita, spesso motivata da convinzioni scientifiche, filosofiche ed etiche. In generale, le seguenti caratteristiche caratterizzano una buona dieta: povera di sostanze intossicanti, varia, ricca di fibre vegetali, la quantità di grassi di origine vegetale deve essere prevalente su quelli di origine animale, ricca in vitamine, soprattutto A, C, E e di elementi essenziali (oligoelementi). Queste nozioni elementari non esauriscono ovviamente il discorso sulla dieta, argomento su cui esistono ampi studi ed esperienze sia nel campo delle medicine tradizionali sia nel campo della medicina scientifica.

- Consiglio terapeutico. Sul piano del consiglio terapeutico, il medico si trova ad operare in un piano di grande complessità, dovuta a vari fattori. Innanzitutto, il processo decisionale deve tener conto delle migliori e più aggiornate conoscenze scientifiche, ma ciò significa, al contempo, riconoscere che, nella maggior parte dei casi, non esistono certezze assolute sulla terapia più efficace: solo una percentuale minoritaria delle terapie che vengono poste in atto quotidianamente è fondata su evidenze scientifiche e statistiche incontrovertibili. D'altra parte, anche in presenza di forti evidenze sulle terapie più efficaci, ogni paziente ha le sue preferenze o i suoi orientamenti sul concetto di salute e di malattia, "sente" la propria condizione in un modo peculiare, che deve essere compreso e rispettato. Inoltre, come si è avuto occasione di mostrare sotto vari aspetti, la risposta alla terapia può essere, anzi è probabile che sia, una sorpresa ("imprevedibilità", "risposte paradosse"). Infine, il medico non agisce da solo, ma in un contesto di sistema, in cui contano i limiti delle risorse, la partecipazione di molti attori, siano essi altri operatori sanitari, siano essi i mass media e le relazioni amicali e familiari. È evidente che vi saranno dei casi (minoritari) in cui sussistono sia alta certezza scientifica, sia alto accordo su "cosa fare"; in altri casi (la maggior parte), si dovrà accettare di muoversi in un ambito di incertezza e di variabilità. È il campo della complessità, che richiede l'uso critico e ragionato dell'intuizione, l'attitudine di "tolleranza" delle imperfezioni, la flessibilità nelle decisioni, l'apertura a diverse opzioni senza pregiudizi, il rischio più o meno calcolato, la collaborazione multidisciplinare.

La medicina non è una scienza esatta ed è in continuo divenire. Un approccio integrato significa, in sintesi: integrare la persona bisognosa di cure, riscoprendo e rivalutando l'unità corpo-mente-spirito; integrare in modo critico e dinamico la prevenzione con la terapia, sia sul piano individuale che su quello sociale; integrare i diversi possibili approcci terapeutici in modo razionale e controllato, secondo le necessità del paziente e utilizzando al meglio le competenze dei terapisti. Solo ponendo al centro dell'attenzione ed a scopo dell'azione l'uomo e la donna che vivono in condizione di salute o sono bisognosi di assistenza, cercando di rispettare la loro unicità di soggetti, si opererà per la costruzione di una medicina che sia anche medicina della persona. L'integrazione è il futuro della medicina come "scienza" e come "arte" della cura.

# Glossario

*Agopuntura:* una delle tecniche terapeutiche più antiche della medicina cinese, consiste nell'applicazione e nella stimolazione con aghi, realizzati con specifica manifattura, su particolari zone della pelle, chiamati agopunti. Gli agopunti sono distribuiti su tutta la superficie corporea e tutto il corpo può dunque essere sede di agopuntura. L'agopuntura comprende altresì l'applicazione dell'ago, per scopi sintomatici o terapeutici, in particolari regioni che racchiudono rappresentazioni del corpo umano nella sua totalità (auricoloterapia, craniopuntura, mano/podopuntura, rinofacciopuntura, addominopuntura).

*Amiloidosi:* serie di malattie caratterizzate da depositi proteici extracellulari in forma di fibrille con struttura terziaria a foglietto pieghettato-beta. Oltre alle proteine fibrillari si trovano anche una componente detta "P" e carboidrati complessi. All'origine vi possono essere proteine molto diverse, come le catene leggere delle immunoglobuline (AL), proteine di fase acuta (SAA), proteina Beta (Alzheimer). In diverse forme di amiloidosi sono comuni le complicazioni renali, cardiache, muscolari, intestinali.

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

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

*Anossiemia:* mancanza di ossigeno nel sangue.

*Apoptosi:* morte cellulare programmata, normalmente fisiologica se omeodinamica e teleonomica.

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

*Ascesso:* flogosi acuta purulenta localizzata.

*Atopia:* predisposizione a sviluppare reazioni immunologiche di ipersensibilità immediata (anafilassi) in seguito a contatto, inalazione, ingestione o inoculazione di allergeni. Ha base genetica (HLA) e multifattoriale, è caratterizzata da alti livelli di IgE e propensione per l'attivazione dei linfociti di tipo TH2.

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

*Auricoloterapia:* metodo terapeutico basato sull'infissione di aghi (o stimolazioni meccaniche o con laser) in particolari punti del padiglione auricolare, sul quale si ritiene siano riflessi tutti gli

organi, apparati e funzioni del corpo umano. Tecnica affine all'agopuntura, introdotta dalla Cina negli anni cinquanta dai francesi.

*Ayurveda*: proviene dalla tradizione medica indiana e consiste in un sistema terapeutico di prevenzione e trattamento delle patologie attraverso modifiche dello stile di vita e l'utilizzo di prodotti naturali. La teoria ayurvedica prevede che la maggior parte delle patologie siano frutto di uno stato di sbilanciamento o di stress della coscienza individuale.

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

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

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

*Chiropratica*: una disciplina che si occupa dei problemi muscoloscheletrici, statici e dinamici del corpo umano con particolare attenzione per quelli della colonna vertebrale, asse portante dell'apparato locomotore. Mediante specifiche tecniche come le manipolazioni vertebrali manuali e con altri sussidi diagnostici, essa tende a riconoscere ed a correggere eventuali alterazioni esistenti. Ufficiale nel mondo anglosassone.

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

*Complessità*: caratteristica di una struttura o di una funzione in cui l'insieme delle componenti costituisce un qualcosa in più della somma delle parti e va persa nella suddivisione.

*Desensibilizzazione*: stato caratterizzato da perdita di reattività verso uno stimolo dopo che la cellula o l'organismo hanno ricevuto un pretrattamento con basse, medie o alte dosi dello stesso agente attivante (desensibilizzazione omologa) o con agenti stimolanti diversi (desensibilizzazione eterologa). Un fenomeno simile alla desensibilizzazione è la "tolleranza", che può essere definita come la non-reattività acquisita del sistema immunitario verso determinati antigeni.

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

*Elettroagopuntura secondo Voll*: procedimento in cui viene testata per mezzo di un apposito strumento, la conducibilità elettrica della pelle sui punti di agopuntura. Esso dovrebbe servire a dare informazioni sullo stato funzionale di organi interni corrispondenti ai punti testati. Da questa tecnica sono derivate molte altre applicazioni.

*Emergenza*: processo di formazione di schemi (patterns) più complessi a partire da costituenti più semplici ed elementari. Ad esempio, il pensiero emerge come capacità dei neuroni coesistenti e interagenti e non di un neurone solo.

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

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

*Epistemico*: relativo all'epistemologia, la filosofia della scienza

*Fitoterapia*: uso terapeutico di farmaci basati sulla somministrazione di fitocomplessi. Si raggruppano sotto questa dizione numerose tradizioni mediche (dalla classica fitoterapia europea, a quella cinese, dalla erboristeria ayurvedica a quella sudamericana) dalle origini antiche e da cui provengono molti dei medicinali inseriti nelle farmacopee più recenti (compresa la moderna farmacologia occidentale). Varianti della fitoterapia prediligono l'uso di germogli freschi o gemme (gemmoterapia).

*Frattale*: Oggetto con una complessa struttura sottilmente ramificata, dotato di dimensione frazionaria e autosomiglianza (invarianza rispetto al cambiamento di scala). Ad esempio, una struttura anatomica tipicamente frattale si riscontrano nella circolazione polmonare, dove le arterie si ramificano centinaia di volte prima di raggiungere gli alveoli e le strutture microscopiche e macroscopiche hanno le stesse forme.

*Frequenza*: Numero di eventi per unità di tempo.

*Gangrena*: Distruzione con colliquazione e putrefazione di tessuti o organi o parti del corpo per necrosi cellulare complicata dalla invasione di microrganismi e azione delle loro tossine

*Gating*: termine che indica l'azione di apertura e chiusura di un cancello o barriera, si applica ai controlli incrociati della comunicazione biologica intracellulare o intercellulare.

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

*Granuloma*: tipica lesione della infiammazione cronica, composta da un ammasso organizzato di macrofagi e linfociti, spesso circondato da capsula fibrosa. Tipica della risposta tissutale alle infezioni fungine, tubercolosi, lebbra, sifilide, schistosomiasi, presenza di materiale estraneo, oppure per continua reinfezione o irritazione, come nel caso del g. periapicale. I macrofagi nel g. assumono atteggiamenti epitelioidi e spesso confluiscono a formare cellule giganti multinucleate.

*HLA*: Letteralmente Human Leukocyte Antigens, sono gli antigeni di istocompatibilità implicati sia nella presentazione dell'antigene alle cellule immunocompetenti, sia nella sorveglianza immunitaria nei confronti dei trapianti. Nel topo lo stesso sistema si chiama MHC (Major Histocompatibility Complex). Ve ne sono due classi principali, classe I presente su tutte le cellule nucleate, classe II sulle cellule del sistema dei fagociti e del sistema immunitario.

*Idiotipo*: tipo di interazione tra le molecole di anticorpo con altri anticorpi, in cui uno dei due anticorpi funge da antigene.

*Idroterapia*: trattamento con acqua ritenuta avere proprietà terapeutiche, per lo più per il diverso contenuto in minerali, oligoelementi o principi vegetali disciolti. Le applicazioni esterne consistono in immersione totale o parziale, docce, bagni di vapore; quelle interne consistono nel bere l'acqua o in clisteri. Certe sorgenti hanno la reputazione di curare certi disturbi in particolare.

*Informazione*: quel particolare tipo di energia richiesta per il lavoro di stabilire ordine. Nel mondo biologico, l'energia può essere "ridistribuita" in modo che la sua dissipazione da parte del sistema aperto porti ad un aumento del "contenuto" di energia di buona qualità (cioè aumenta l'energia capace di compiere un lavoro utile al sistema). Quale tipo di lavoro sia fatto, ed in funzione di cosa sia fatto, dipende dall'informazione. L'unità di misura dell'informazione è il bit, corrispondente alla quantità di informazione necessaria per una scelta binaria (es.: sì/no).

*Iperplasia*: aumentata crescita di un tessuto o di un organo associata all'aumento del numero delle cellule.

*Ipertrofia*: eccesso di crescita di un organo per aumento di dimensioni delle cellule.

*Isopatia*: pratica terapeutica tradizionale consistente nella somministrazione di piccole dosi della stessa sostanza che causa la malattia, allo scopo di innescare una reazione di difesa, detossificazione o reintegrazione dell'omeodinamica.

*Isteresi*: un sistema complesso può presentare diverse strutture o conformazioni, a seconda della sua storia passata e non solo a seconda delle costanti fisico-chimiche in cui si trova.

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

*Macrobiotica*: Tipo di dieta che 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.

*Malattia*: alterazione bio-psico-sociale delle strutture e/o delle funzioni del sistema vivente, dovuta a danni esogeni o endogeni, che genera sofferenza e/o diminuzione della longevità. Una tipica malattia si caratterizza per i seguenti aspetti (non necessariamente tutti noti): eziologia (cause), danno biochimico o anatomico, patogenesi (meccanismi di reazione e di ulteriore danno) segni e sintomi, evoluzione. L'approccio medico convenzionalmente si interessa della diagnosi, prognosi, terapia. Ogni individuo esprime la malattia con caratteristiche comuni (che permettono la diagnosi) e con caratteristiche individuali tipiche del soggetto e della particolare dinamica eziopatogenetica e fisiopatologica.

*Malattia di Crohn*: infiammazione cronica e ricorrente (a poussée) dell'ileo e/o del colon, con febbre, diarrea intermittente, dolori addominali, malassorbimento, spesso sono presenti complicanze sistemiche, oculari, articolari, epatiche.

*Medicina antroposofica*: applicazione in campo medico delle teorie antroposofiche di R. Steiner, sviluppate a partire dal 1920. Pone il proprio interesse sull'attenzione all'essere umano visto nella sua globalità ed in particolare alla relazione tra ambiente, corpo, anima e mente. La cura della malattia, effettuata con medicinali naturali (soprattutto omeopatici) e con adeguati consigli sullo stile di vita e sulla dieta, deve ristabilire l'originale sana armonia tra corpo e spirito.

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

*Neoplasia*: forma di patologia caratterizzata da crescita (più o meno) autonoma, (più o meno) atipica, non teleonomica di cellule.

*Omeopatia*: sistema clinico-farmaceutico che utilizza microdosi di sostanze (dette "rimedi") derivate da vegetali, minerali o animali allo scopo di stimolare la risposta di guarigione naturale. I rimedi sono preparati secondo particolari metodiche di "diluizione-dinamizzazione" e vengono scelti secondo una complessa metodologia, che si basa essenzialmente sul cosiddetto "principio di similitudine". Oggi è una delle medicine complementari più diffuse nei paesi occidentali.

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

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

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

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

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

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

*Omotossicologia*: si propone come evoluzione dell'omeopatia, utilizzando il principio di similitudine secondo un approccio biochimico-immunologico ed organicistico, utilizzando rimedi omeopatici per lo più in basse diluizioni (dosi ponderali) ed in formulazioni complesse. Nata in Germania negli anni cinquanta-sessanta, deriva il nome dal concetto di "omotossine", che sarebbero sostanze tossiche di origine endogena responsabili dell'evoluzione peggiorativa (secondo precise "fasi") delle malattie e quindi da eliminare mediante l'attivazione dei processi escretori ("drenaggio") e la regolazione dei processi infiammatori

*Prostaglandine*: famiglia di mediatori generati dalle cellule dell'infiammazione a partire dal rilascio di acido arachidonico dalle membrane (fosfolipasi A2) e sua trasformazione ad opera della cicloossigenasi in endoperossidi ciclici, a loro volta metabolizzati in diverse p. a seconda del tessuto, delle circostanze biologiche, o della cellula infiammatoria specifica. Hanno vari effetti, anche opposti secondo il tipo e la dose.

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

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

*Resilienza*: In biologia e in ecologia la resilienza esprime la capacità di un sistema di ritornare a uno stato di equilibrio in seguito a una perturbazione. In psicologia esprime la capacità, da parte dell'individuo, di fronteggiare un qualsiasi evento traumatico, acuto o cronico, ripristinando l'equilibrio psico-fisico precedente al trauma e, in certi casi, migliorandolo. Dal latino resilire (re-salire, saltare indietro, rimbalzare).

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

momento e  $H_{max}$  è il valore massimo dell'entropia possibile per il sistema. Quando  $H$  diviene come  $H_{max}$ , la ridondanza è  $1-H=0$ .

*Riduzionismo*: Modo di pensare diffuso nella scienza occidentale, secondo cui i fenomeni osservati hanno una natura lineare, ovvero la concomitanza di due cause indipendenti consegue un effetto che è la somma dei singoli effetti corrispondenti. Questo determina sul piano sperimentale la riduzione degli effetti alle loro cause elementari per spiegare le funzioni di livello superiore.

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

*Sarcoidosi*: malattia caratterizzata dalla presenza di granulomi multipli, non caseificanti (distinti quindi da quelli della tubercolosi) in quasi tutti gli organi ma soprattutto nel polmone e nei linfonodi.

*Sclerodermia* (sclerosi sistemica progressiva): malattia autoimmune del tessuto connettivo caratterizzata da eccessiva deposizione di collagene nella cute e negli organi interni.

*Sclerosi*: accumulo di connettivo fibroso in forma di placche, dovuta spesso a flogosi cronica, spesso con conseguenze disfunzionali sull'organo colpito.

*Sclerosi multipla* (o a placche): malattia infiammatoria e degenerativa del sistema nervoso, con formazione di placche fibrotiche e alterazioni funzionali. Anche se non si conosce la causa precisa, molti aspetti della patogenesi sono di natura autoimmunitaria.

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

*Silicosi*: malattia infiammatoria cronica dovuta alla reazione del connettivo verso micro-particelle di silicio, si presenta come malattia professionale, di solito nel polmone.

*Sistema*: Un insieme di variabili o fattori che interagiscono. Un *sistema dinamico* si trova in tempi diversi in diversi stati. Il sistema dinamico è sostanzialmente descritto da due parti fondamentali: una riguardante il suo *stato* nello spazio delle fasi (la natura delle sue

componenti) e una riguardante la sua *dinamica* (la legge di evoluzione, cioè le regole che determinano lo stato al tempo  $t > 0$  una volta dato lo stato al tempo  $t = 0$ ).

*Sistema adattativo complesso.* Insieme di agenti individuali con libertà di azione non totalmente prevedibile e le cui azioni sono interconnesse in modo che le azioni di un agente cambiano il contesto delle azioni degli altri. Esempi sono il sistema immunitario, una colonia di termiti, il mercato finanziario, la famiglia, un reparto ospedaliero.

*Spazio delle fasi (o spazio degli stati):* rappresentazione grafica in cui ad ogni asse è associata una variabile dinamica. Un punto in questo spazio indica lo stato del sistema in un determinato istante. Ogni cambiamento di stato del sistema produce nello spazio delle fasi uno spostamento del punto, che descrive una certa traiettoria. Questi modelli geometrici possono essere bidimensionali, tridimensionali, o di qualsiasi dimensione a seconda del numero delle variabili considerate.

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

*Teleonomia:* proprietà dinamica dei fenomeni biologici e dei sistemi fisiologici che ne evidenzia lo scopo utile per svolgere le funzioni e per l'organismo nel suo complesso.

*Tolleranza immunitaria:* condizione per cui il sistema immunitario non reagisce contro antigeni propri ("self") o estranei, in quest'ultimo caso può essere una situazione patologica (es. nel caso del tumore) o indotta terapeuticamente (es. immunosoppressione attiva e specifica); la perdita della t.i. può comportare reazioni autoimmuni.

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

*Trombo:* aggregato di piastrine e fibrina che comprende tutti gli elementi del sangue in forma solida o semisolida, si forma nel sangue in condizioni di patologia del sistema emostatico. Può essere prevalentemente piastrinico (cosiddetto t. "bianco", caratteristico delle arterie) o formato da coagulo (cosiddetto t. "rosso", caratteristico delle vene e dell'atrio cardiaco).

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

## **Bibliografia**

1. Plsek PE, Greenhalgh T: The challenge of complexity in health care. *Brit Med J* 2001; 323:625-628.
2. Resnicow K, Page SE: Embracing chaos and complexity: a quantum change for public health. *Am J Public Health* 2008; 98(8):1382-1389.
3. Bellavite P, Semizzi M, Musso P, Ortolani R, Andrioli G. *Medicina ufficiale e terapie non convenzionali: dal conflitto all'integrazione? Medicina e Morale* 2001; 5: 877-904..
4. Bellavite P, Conforti A, Lechi A, Menestrina F, Pomari S: *Le medicine complementari. Definizioni, applicazioni, evidenze scientifiche disponibili.* Milano, Utet-periodici, 2000.
5. Bellavite P, Pomari S: *Medicina ufficiale e MNC: integrazione fattibile; Atti del Convegno Nazionale FNOMCeO "La professione medica e le medicine non convenzionali: rischi e opportunità".* Roma, Edizioni FNOMCEO, 2002, pp 43-74.
6. Bellavite P, Andrighetto GC, Zatti M: *Omeostasi, Complessità e Caos. Un'introduzione.* Milano., Franco Angeli, 1995.
7. Bellavite P: *Biodinamica. Basi fisiopatologiche e tracce di metodo per una medicina integrata.* Milano, Tecniche Nuove, 1998.
8. Bellavite P: *Fisiopatologia dei sistemi complessi.* Verona, Edizioni Il Sentiero, 2004.
9. A.A.V.V.: *Il dolore e la medicina. Alla ricerca di senso e di cure.* Firenze, Società Editrice Fiorentina, 2005.
10. *Comitato Nazionale di Bioetica: Scopi, limiti e rischi della medicina.* Roma, Presidenza Consiglio del Ministri, 2001.
11. Bellavite P: *Medicine: therapeutic art and experimental science.* *Journal of the Medicine and the Person* 2006; 4:157-162.
12. Israel G: *Medicine between humanism and mechanism.* *Journal of Medicine and the Person* 2008; 6(1):5-13.
13. Ildegarda di Bingen: *Liber divinatorum operum - Il Libro delle Opere divine.* Milano, Mondadori, 2003.
14. Ildegarda di Bingen: *Scivias - Il nuovo cielo e la nuova terra.* Roma, Libreria Editrice Vaticana, 2002.
15. Hahnemann CFS: *Über die Kraft kleiner Gaben der Arzneien überhaupt un der Belladonna insbesondere.* *Hufeland's Journal* 1801; 13:153-(citato in Boyd, ref. 52).
16. Hahnemann CFS: *Organon of Medicine.* Edited from the 5th and 6th edition by Joseph Reves. Haifa., Homeopress Ltd (ed.1994), 1842.
17. Hahnemann CFS: *Ueber die Werth der Spekultativen Arzneisysteme.* *Allg Arzn d Deut* 1808; 263:(citato in Boyd, ref. 52).
18. Di Concetto G, Sotte L, Pippa L, Muccioli M: *Trattato di Agopuntura e Medicina Cinese.* Torino, UTET, 1992.
19. A.A.V.V.: *Acupuncture: Review And Analysis Of Reports On Controlled Clinical Trials.* Geneve, WHO, 2002.
20. Patwardhan B, Warude D, Pushpangadan P, Bhatt N: *Ayurveda and traditional Chinese medicine: a comparative overview.* *Evid Based Complement Alternat Med* 2005; 2(4):465-473.
21. Iannaccone E, Farinelli L, Paleari L: *Medicina Ayurvedica; in: Bellavite P, Conforti A, Lechi A, Menestrina F, Pomari S, (eds): Le medicine complementari. Definizioni, applicazioni, evidenze scientifiche disponibili.* Milano, Utet Periodici Scientifici, 2000, pp 105-117.
22. Bernard C: *Introduzione allo Studio della Medicina Sperimentale.* Feltrinelli, 1973.
23. Agazzi E: *Il significato di una medicina umanistica.* *Anthropos & Iatria* 2002; 6(1):8-12.
24. Nightingale P, Martin P: *The myth of the biotech revolution.* *Trends Biotechnol* 2006; 11:564-569.
25. Scola A: *Se vuoi, puoi guarirmi.* Siena, Cantagalli, 2001.
26. Nicolis G, Prigogine Y: *La complessità. Esplorazioni nei Nuovi Campi della Scienza.* Torino, Einaudi, 1991.
27. Guidotti GG: *Patologia Generale.* Milano, Casa Editrice Ambrosiana, 1990.
28. Carrel A: *Man the Unknown.* New York, Harper & Bros, 1935.
29. Carrel A: *Médecine Officielle et Médecines Hérétiques.* Paris., Plon, 1945.
30. Thaut MH: *The future of music in therapy and medicine.* *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1060:303-308.
31. DeLoach WD: *Procedural-support music therapy in the healthcare setting: a cost-effectiveness analysis.* *J Pediatr Nurs* 2005; 20(4):276-284.
32. Braunwald E, Hauser SL, Fauci AS, Longo DL, Kasper DL, Jameson JL: *What is expected of the physician. The practice of medicine.; Harrison's Principles of Internal Medicine,15th ed.* New York, McGraw-Hill, 2001, pp 1-5.
33. Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH: *Physicians' and patients' choices in evidence based practice.* *Brit Med J* 2002; 324(7350):1350.
34. Zatti M: *Il Dolore nel Creato.* Bologna, Ed. Dehoniane, 1994.
35. Agazzi E: *Il "senso" della sofferenza in una prospettiva di integrazione tra umanesimo e scienza; in: Bellavite P, Musso P, Ortolani R, (eds): Il Dolore e la Medicina. Alla Ricerca di Senso e di Cure.* Firenze, Società Editrice Fiorentina, 2005, pp 17-25.
36. Colombo G: *Salute e salvezza dell'uomo: il male e la sofferenza, una sfida per la ragione e per la fede; in: Bellavite P, Musso P, Ortolani R, (eds): Il Dolore e la Medicina. Alla ricerca di senso e di cure.* Firenze, Società Editrice Fiorentina, 2005, pp 157-177.
37. Cannon WB: *Stresses and strains of homeostasis.* *Am J Med Sci* 1935;1-14.
38. Cannon WB: *The mechanism of emotional disturbances of bodily functions.* *New Engl J Med* 1928; 198:877-884.
39. Calenbuhr V, Bersini H, Stewart J, Varela FJ: *Natural tolerance in a simple immune network.* *J Theor Biol* 1995; 177(3):199-213.
40. Varela FJ, Coutinho A: *Second generation immune networks.* *Immunol Today* 1991; 12:159-166.
41. Harold FM: *The Vital Force: A Study of Bioenergetics.* New York., Freeman and Company, 1986.

42. Petrov V, Ga'spa'r V, Masere J, Showalter K: Controlling chaos in the Belusov-Zhabotinsky reaction. *Nature* 1993; 361:240-243.
43. Nicolis G: *Introduction to Nonlinear Science*. Cambridge, Cambridge University Press, 1995.
44. Kauffman SA: *At Home in the Universe. The Search for Laws of Self-Organization and Complexity*. Oxford., Oxford University Press, 1995.
45. Kauffman SA: *Origins of Order: Self-Organization and Selection in Evolution*. Oxford., Oxford University Press, 1993.
46. Jacob F: *The Logic of Life: A History of Heredity*. New York, Pantheon, 1973.
47. Stone A: Development of common cold symptoms following experimental rhinovirus infection is related to prior stressful life events. *Behav Med* 1992; 18(115):120.
48. Ader R, Cohen N, Felten D: Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet* 1995; 345:99-103.
49. Cohen S, Tyrrel DAJ, Smith AP: Psychological stress and the susceptibility to the common cold. *New Engl J Med* 1991; 325:606-612.
50. Arecchi FT, Arecchi I: *I Simboli e la Realtà*. Jaca Book, 1990.
51. Cramer F: *Chaos and Order. The Complex Structure of Living Systems*. Weinheim., VCH Verlagsgesellschaft, 1993.
52. Boyd LJ: *A Study of the Simile in Medicine* (edizione italiana a cura di P. Bellavite: *Il Simile in Medicina*, Ed. Cortina, Verona, 2001). Philadelphia, Boericke and Tafel, 1936.
53. Bastide M, Lagache A: A communication process: a new paradigm applied to high-dilution effects on the living body. *Altern Ther Health Med* 1997; 3(4):35-39.
54. Bastide M: *Signals and Images*. Dordrecht., Kluwer Acad. Press., 1997.
55. Bastide M: Information and communication in living organisms; in: Schulte J, Endler PC, (eds): *Fundamental research in ultra high dilution and homeopathy*. Dordrecht, Kluwer Acad. Publ., 1998, pp 229-239.
56. Breithaupt H: Biological rhythms and communication; in: Popp FA, (ed): *Electromagnetic Bio-Information*. Mnchen, Urban & Schwarzenberg, 1989, pp 18-41.
57. Ho MW, Popp FA: Biological organization, coherence, and light emission from living organisms; in: Stein WD, Varela FJ, (eds): *Thinking About Biology*. Reading, Addison-Wesley Publ. Co., 1993, pp 183-213.
58. Ho MW: Bioenergetics and the coherence of the organism; in: Endler PC, Schulte J, (eds): *Homoopathie-Bioresonanztherapie*. Wien, Verlag Maudrich, 1996, pp 17-34.
59. Bellavite P, Chirumbolo S, Santonastaso C, Biasi D, Lussignoli S, Andrioli G: 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: Bastide M, (ed): *Signals and Images*. Dordrecht, Kluwer Acad. Publ., 1997, pp 111-119.
60. MacGlashan D, Guo CB: Oscillations in free cytosolic calcium during IgE-mediated stimulation distinguish human basophils from human mast cells. *J Immunol* 1991; 147:2259-2269.
61. Berridge M, Galione A: Cytosolic calcium oscillators. *FASEB J* 1988; 2:3074-3082.
62. Cheek TR: Calcium regulation and homeostasis. *Curr Opin Cell Biol* 1991; 3(199):205.
63. Engel AK, Konig P, Schillen TB: Why does the cortex oscillate? *Curr Biol* 1992; 2:332-334.
64. Bellavite P, Chirumbolo S, Lippi G, Guzzo P, Santonastaso C: Homologous priming in chemotactic peptide-stimulated neutrophils. *Cell Biochem Funct* 1993; 11(2):93-100.
65. Bellavite P, Carletto A, Biasi D, Caramaschi P, Poli F, Suttora F, Bambara LM: Studies of skin-window exudate human neutrophils: complex patterns of adherence to serum-coated surfaces in dependence on FMLP doses. *Inflammation* 1994; 18(6):575-587.
66. Carletto A, Biasi D, Bambara LM, Caramaschi P, Bonazzi ML, Lussignoli S, Andrioli G, Bellavite P: Studies of skin-window exudate human neutrophils: increased resistance to pentoxifylline of the respiratory burst in primed cells. *Inflammation* 1997; 21(2):191-203.
67. Benzi R, Sutera A, Vulpiani A: The mechanism of stochastic resonance. *J Phys* 1981; A14:L453-L457.
68. Wiesenfeld K, Moss F: Stochastic resonance and the benefits of noise: from ice ages to crayfish and SQUIDS. *Nature* 1995; 373:33-36.
69. Rosso OA, Larrondo HA, Martin MT, Plastino A, Fuentes MA: Distinguishing noise from chaos. *Phys Rev Lett* 2007; 99(15):154102.
70. Ceconi F, Cencini M, Falcioni M, Vulpiani A: Brownian motion and diffusion: from stochastic processes to chaos and beyond. *Chaos* 2005; 15(2):26102.
71. Teissie J: Biophysical effects of electric fields on membrane water interfaces: a mini review. *Eur Biophys J* 2007; 36:967-972.
72. Heine H: *Manuale di Medicina Biologica*. Milano, Guna Editore, 1999.
73. Shinbrot T, Grebogi C, Ott E, Yorke JA: Using small perturbations to control chaos. *Nature* 1993; 363:411-417.
74. He G, Shrimali MD, Aihara K: Threshold control of chaotic neural network. *Neural Netw* 2007.
75. Janecka IP: Cancer control through principles of systems science, complexity, and chaos theory: a model. *Int J Med Sci* 2007; 4(3):164-173.
76. Krstacic G, Krstacic A, Smalcelj A, Milicic D, Jembrek-Gostovic M: The "Chaos Theory" and nonlinear dynamics in heart rate variability analysis: does it work in short-time series in patients with coronary heart disease? *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2007; 12(2):130-136.
77. Cortes JM, Torres JJ, Marro J: Control of neural chaos by synaptic noise. *Biosystems* 2007; 87(2-3):186-190.
78. Bond RA: Is paradoxical pharmacology a strategy worth pursuing? *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22(6):273-276.
79. Yun AJ: The intellectual lineage of paradoxical pharmacology strategy. *Med Hypotheses* 2005; 65(4):815.
80. Calabrese EJ: Hormesis: changing view of the dose-response, a personal account of the history and current status. *Mutat Res* 2002; 511: 181-189.

81. Henschler D: The origin of hormesis: historical background and driving forces. *Hum Exp Toxicol* 2006; 25(7):347-351.
82. Luckey TD: Nurture with ionizing radiation: a provocative hypothesis. *Nutr Cancer* 1999; 34(1):1-11.
83. Goldman M: Cancer risk and low-level exposure. *Science* 1996; 271:1821-1822.
84. Smith-Sivertsen T, Tchachtchine V, Lund E: Environmental nickel pollution: does it protect against nickel allergy? *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(3):460-462.
85. Schulz H: Über die Theorie der Arzneimittelwirkung. *Virchow's Archiv* 1877; 108:423-434.
86. Martius F: Das Arndt-Schulz Grundgesetz. *Muench Med Wschr* 1923; 70:1005-1006.
87. Bellavite P, Lippi G, Signorini A, Andrioli G, Bonazzi L, Ferro I: Nonlinear dose-dependent metabolic and adhesive responses of human neutrophils to chemotactic agents; in: Bornoroni C, (ed): Bologna, Editrice Compositori, 1993, pp 135-150.
88. Faria AM, Weiner HL: Oral tolerance. *Immunol Rev* 2005; 206:232-259.
89. Sainte-Laudy J, Belon P: Inhibition of human basophil activation by high dilutions of histamine. *Agent Actions (Inflamm Res)* 1993; 38:C245-C247.
90. Belon P, Cumps J, Ennis M, Mannaioni P, Roberfroid M, Sainte-Laudy J, Wiegant F: Histamine dilutions modulate basophil activation. *Inflamm.Res.* 2004; 53: 181-188.
91. Teixeira MZ: Homeopathic use of modern medicines: utilisation of the curative rebound effect. *Med Hypotheses* 2003; 60(2):276-283.
92. Tsong TY, Gross CJ: The language of cells-Molecular processing of electric signals by cell membrane; in: Ho MW, (ed): *Bioelectrodynamics and Biocommunication*. Singapore, World Scientific, 1994, pp 131-158.
93. Tsong TY: Deciphering the language of cells. *Trends Biochem Sci* 1989; 14:89-92.
94. Kolomytkin OV, Dunn S, Hart FX, Frilot C, Kolomytkin D, Marino AA: Glycoproteins bound to ion channels mediate detection of electric fields: a proposed mechanism and supporting evidence. *Bioelectromagnetics* 2007; 28(5):379-385.
95. Ho MW, Popp FA, Warnke U: *Bioelectrodynamics and Biocommunication*. Singapore., World Scientific, 1994.
96. Fritz-Niggli H: 100 years of radiobiology: implications for biomedicine and future perspectives. *Experientia* 1995; 51(7):652-664.
97. Niggli HJ, Scaletta C, Popp FA, Applegate LA: Ultraweak photon emission in assessing bone growth factor efficiency using fibroblastic differentiation. *J Photochem Photobiol B* 2001; 64(1):62-68.
98. Popp FA: Properties of biophotons and their theoretical implications. *Indian J Exp Biol* 2003; 41(5):391-402.
99. Oschman JL, Oschman NH: Oschman, J.L. and Oschman, N.H. *Electromagnetic communication and olfaction in insects*. *Frontier Perspectives* 2004; 13:8-15.
100. Scerbo AS, Freedman LW, Raine A, Dawson ME, Venables PH: A major effect of recording site on measurement of electrodermal activity. *Psychophysiology* 1992; 29:241-246.
101. Eichorn R, Schimmel H: Die elektrophysiologische Terminalpunktdiagnose. *Biol Med* 1998; 27:220-222.
102. Schimmel H, Penzer V: *Functional Medicine, Vol. 1. The Origin and Treatment of Chronic Diseases*. Heidelberg, Haug Verlag, 1996.
103. Chen J, Ma S: Effects of Nitric Oxide and Noradrenergic Function on Skin Electric Resistance of Acupoints and Meridians. *J Altern Complement Med* 2005; 11:423-431.
104. Szopinski J, Pantanowitz D, Jaros GG: Diagnostic accuracy of organ electrodermal diagnostics. A pilot study. *S Afr Med J* 1998; 88(2):146-150.
105. Tsunami D, Colbert A, Lu Z, Pearson S, McNames J, Hammerschlag R: Physiologic responses to acupuncture point stimulation: a pilot study to evaluate methods and instrumentation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2004; 5:3611-3614.
106. Colbert AP, Hammerschlag R, Aickin M, McNames J: Reliability of the Prognos electrodermal device for measurements of electrical skin resistance at acupuncture points. *J Altern Complement Med* 2004; 10(4):610-616.
107. Fredrikson M, Levander SE, Schalling D, Svensson J, Tuomisto M: Electrodermal responsivity in young hypotensive and hypertensive men. *Psychophysiology* 1990; 27:649-655.
108. Young MF, McCarthy PW: Effect of acupuncture stimulation of the auricular sympathetic point on evoked sudomotor response. *J Altern Complement Med* 1998; 4(1):29-38.
109. Krop J, Lewith GT, Gziut W, Radulescu C: A double-blind, randomized, controlled investigation of electrodermal testing in the diagnosis of allergies. *J Alt Compl Med* 1997; 3:241-248.
110. Zukauskas G, Dapsys K: Bioelectrical homeostasis as a component of acupuncture mechanics. *Acupunct Electrother Res* 1991; 16:117-126.
111. Ionescu-Tirgoviste C, Pruna S: The acupoint potential, electroreception and bio-electrical homeostasis of the human body. *Am J Acupuncture* 1990; 18:15-24.
112. Pearson S, Colbert AP, McNames J, Baumgartner M, Hammerschlag R: Electrical skin impedance at acupuncture points. *J Altern Complement Med* 2007; 13(4):409-418.
113. Leonhardt H: *Fondamenti dell'Elettroagopuntura sec. Voll*. Padova, Piccin, 1982.
114. Semizzi M: Tecniche diagnostiche bioelettroniche complementari; in: Bellavite P, Conforti A, Lechi A, Menestrina F, Pomari S, (eds): *Le medicine complementari. Definizioni, applicazioni, evidenze scientifiche disponibili*. Milano, Utet Periodici Scientifici, 2000, pp 133-142.
115. Semizzi M, Senna G, Crivellaro M, Rapacioli G, Passalacqua G, Canonica WG, Bellavite P: A double-blind, placebo-controlled study on the diagnostic accuracy of an electrodermal test in allergic subjects. *Clin Exp Allergy* 2002; 32(6):928-932.
116. Lewith GT, Kenyon JN, Broomfield J, Prescott P, Goddard J, Holgate ST: Is electrodermal testing as effective as skin prick tests for diagnosing allergies? A double blind, randomised block design study. *Brit Med J* 2001; 322(7279):131-134.

117. Rapacioli G, Pontarollo F, Bellavite P: Valutazione delle correnti elettrodermiche su soggetti sani con la metodica E.T.- Performance2001. *Aggiornamenti in Medicina Integrata (Piacenza)* 2005; 13:8-15.
118. Moller P, Dijksterhuis G: Differential human electrodermal responses to odours. *Neurosci Lett* 2003; 346:129-132.
119. Usichenko TI, Lysenyuk VP, Groth MH, Pavlovic D: Detection of ear acupuncture points by measuring the electrical skin resistance in patients before, during and after orthopedic surgery performed under general anesthesia. *Acupunct Electrother Res* 2003; 28:167-173.
120. Weng CS, Hung YL, Shyu LY, Chang YH: A study of electrical conductance of meridian in the obese during weight reduction. *Am J Chin Med* 2004; 32:417-425.
121. Seto-Poon M, Madronio M, Kirkness JP, Amis TC, Byth K, Lim CL: Decrement of the skin conductance response to repeated volitional inspiration. *Clin Neurophysiol* 2005; 116:1172-1180.
122. Yoshino A, Kimura Y, Yoshida T, Takahashi Y, Nomura S: Relationships between temperament dimensions in personality and unconscious emotional responses. *Biol Psychiatry* 2005; 57:1-6.
123. Ball P: Water - an enduring mystery. *Nature* 2008; 452:291-292.
124. Nitzan A. Ultrafast relaxation in water. *Nature* 1999; 402: 472-475..
125. Woutersen S, Bakker HJ. Resonant intermolecular transfer of vibrational energy in liquid water. *Nature* 1999; 402: 507-509.
126. Ball P: Water as an Active Constituent in Cell Biology. *Chem Rev* 2008; 108:74-108.
127. Liu K, Brown MG, Carter C, Saykally RJ, Gregory JK, Clary DC: Characterization of a cage form of the water hexamer. *Nature* 1996; 381:501-503.
128. Lo SY, Bonavida B, et al.: Physical, chemical and biological properties of stable water (Ie) clusters. Singapore, World Scientific, 2000.
129. Miyazaki M, Fujii A, Ebata T, Mikami N: Infrared Spectroscopic Evidence for Protonated Water Clusters Forming Nanoscale Cages. *Science* 2004; 304(5674):1134-1137.
130. Chaplin MF: A proposal for the structuring of water. *Biophys Chem* 2000; 83(3):211-221.
131. Chaplin MF: The Memory of Water: an overview. *Homeopathy* 2007; 96(3):143-150.
132. Anagnostatos GS: Small water clusters clathrates in the preparation process of homeopathy; in: Endler PC, Schulte J, (eds): *Ultra High Dilution*. Dordrecht, Kluwer Acad. Publ., 1994, pp 121-128.
133. Rao ML, Roy R, Bell IR, Hoover R: The defining role of structure (including epitaxy) in the plausibility of homeopathy. *Homeopathy* 2007; 96(3):175-182.
134. Roy R, Tiller W, Bell IR, Hoover MR: The structure of liquid water. Novel insights from materials research; potential relevance to homeopathy. *Mat Res Innovat* 2005; 9(4):98-103.
135. Del Giudice E, Preparata G: Coherence electrostatics in water; in: Schulte J, Endler C, (eds): *Fundamental Research in Ultrahigh Dilution and Homeopathy*. Dordrecht, Kluwer, 1998, pp 89-100.
136. Preparata G. Regimi coerenti in Fisica e Biologia. Il problema della forma. *Biology Forum. Rivista di Biologia / Biology Forum* [90], 434-436. 1997.
137. Arani R, Bono I, Del Giudice E, Preparata G: QED coherence and the thermodynamics of water. *Int J Mod Phys* 1995; B9:1813-1841.
138. Fesenko EE, Gluvstein AY: Changes in the state of water, induced by radiofrequency electromagnetic fields. *FEBS Lett* 1995; 367:53-55.
139. Rey LR: Thermoluminescence of ultra-high dilutions of lithium chloride and sodium chloride. *Physica* 2003; A323:67-74.
140. Rey L: Can low-temperature thermoluminescence cast light on the nature of ultra-high dilutions? *Homeopathy* 2007; 96(3):170-174.
141. Elia V, Niccoli M: Thermodynamics of extremely diluted aqueous solutions. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 879:241-248.
142. Elia V, Napoli E, Niccoli M, Nonatelli L, Ramaglia A, Ventimiglia E: New Physico-Chemical Properties of Extremely Diluted Aqueous Solutions. A calorimetric and conductivity study at 25°C. *J Thermal Anal Calorim* 2004;(78):331-342.
143. Elia V, Napoli E, Germano R: The 'Memory of Water': an almost deciphered enigma. Dissipative structures in extremely dilute aqueous solutions. *Homeopathy* 2007; 96(3):163-169.
144. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S: Periodontal disease and cardiovascular disease. *Periodontol* 1996; 67(10 (suppl)):1123-1137.
145. Buhlin K, Gustafsson A, Pockley AG, Frostegard J, Klinge B: Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. *Eur Heart J* 2003; 24(23):2099-2107.
146. Andrighetto G, Zoller M: Activation of help and contrasuppression as essential prerequisites for immune response. *J Mol Cell Immunol* 1987; 3(199):214.
147. Crutchfield JP, Farmer JD, Packard NH, Shaw RS: Chaos. *Sci Am* 1986; 255:38-49.
148. Casati G: *Il Caos. Le Leggi del Disordine*. Milano., Le Scienze, 1991.
149. Bar-Yam Y: *Dynamics of Complex Systems*. Reading, Ma., Addison-Wesley, 1997.
150. Coffey DS. Self-organization, complexity and chaos: the new biology for medicine. *Nature Medicine* 1998; 4: 882-885..
151. Holland JH: *Emergence. From Chaos to Order*. Reading (MA), Addison-Wesley, 2000.
152. Zifan A, Gharibzadeh S: The chaotic nature of temper in humans: a long short-term memory recurrent neural network model. *Med Hypotheses* 2006; 67(3):658-661.
153. Patel AM, Sundt TM, III, Varkey P: Complexity science: core concepts and applications for medical practice. *Minn Med* 2008; 91(2):40-42.
154. Goldberger AL, West BJ: Applications of nonlinear dynamics to clinical cardiology. *Ann N Y Acad Sci* 1987; 504:195-213.
155. Lorenz EN: Deterministic nonperiodic flow. *J Atmos Sci* 1963; 20:130-141.

156. Peng CK, Buldyrev SV, Hausdorff JM, Havlin S, Mietus JE, Simons M, Stanley HE, Goldberger AL: Fractal landscapes in physiology medicine: Long-range correlations in DNA sequences and hearth rate intervals. In: *Fractals in Biology and Medicine*. Basel, Birkhauser Verlag, 1994.
157. Masuyama T, Nishikawa N, Sakata Y, Mano T, Hori M, Sonoyama T, Ito T, Yoshikawa Y: New attempt of ultrasonic tissue characterization: decreased chaos in myocardial echo in patients with dilated cardiomyopathy. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28(1):93-99.
158. Perkiomaki JS, Makikallio TH, Huikuri HV: Fractal and complexity measures of heart rate variability. *Clin Exp Hypertens* 2005; 27(2-3):149-158.
159. Lorenz EN: 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., 1979.
160. Oleson T: Auriculotherapy stimulation for neuro-rehabilitation. *NeuroRehabilitation* 2002; 17(1):49-62.
161. Kratky KW: Homeopathy and structure of water: a physical model. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2004; 11(1):24-32.
162. Bellavite P, Signorini A: *The Emerging Science of Homeopathy*. Berkeley (CA), North Atlantic, 2002.
163. Bellavite P: Complexity science and homeopathy. A synthetic overview. *Homeopathy* 2003; 92:203-212.
164. Losa GA: Fractal properties of pericellular membrane from lymphocytes and leukemic cells in Nonnemacher TF, (ed): *Fractals in Biology and Medicine*. Basel, Birkhauser Verlag, 1994, pp. 190-200.
165. Strumia A: *Introduzione alla filosofia delle scienze*. Bologna, Edizioni Studio Domenicano, 1992.
166. Kompanichenko V: A systemic approach to the origin of life. *Frontier Perspectives* 2004; 13:22-40.
167. Babloyantz A, Lourenco C: Computation with chaos. A paradigm for cortical activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:9027-9031.
168. Freeman WJ: The physiology of perception. *Sci Am* 1991; 264:34-41.
169. Bellavite P, Zatti M: Il paradigma della complessità nelle scienze e in medicina. *La Nuova Secondaria* (ed La Scuola, Brescia) 1996; 7:45-53.
170. Vaillancourt DE, Newell KM: Changing complexity in human behavior and physiology through aging and disease. *Neurobiol Aging* 2002; 23(1):1-11.
171. Kyriazis M: Practical applications of chaos theory to the modulation of human ageing: nature prefers chaos to regularity. *Biogerontology* 2003; 4(2):75-90.
172. Lipsitz LA, Goldberger AL: Loss of complexity and aging potential applications of fractals and chaos theory to senescence. *J A M A* 1992; 267:1806-1809.
173. Goldberger AL: Complex systems. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 3:467-472.
174. Benhamou CL, Harba R, Lespessailles E, Jacquet G, Tourliere D, Jennane R: Changes in fractal dimension of trabecular bone in osteoporosis. A preliminary study; in: Nonnemacher TF, (ed): *Fractals in Biology and Medicine*. Basel, Birkhauser Verlag, 1994, pp 292-299.
175. Caldwell CB, Rosson J, Surowiak J, Hearn T: Use of the fractal dimension to characterize the structure of cancellous bone in radiographs of the proximal femur; in: Nonnemacher TF, (ed): *Fractals in Biology and Medicine*. Basel, Birkhauser Verlag, 1994, pp 300-306.
176. Babloyantz A, Destexhe A: Low dimensional chaos in an instance of epilepsy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:3513-3517.
177. Khoa TQ, Nakagawa M: Recognizing brain activities by functional near-infrared spectroscopy signal analysis. *Nonlinear Biomed Phys* 2008; 2(1):3.
178. Keshavan MS, Cashmere JD, Miewald J, Yeragani VK: Decreased nonlinear complexity and chaos during sleep in first episode schizophrenia: a preliminary report. *Schizophr Res* 2004; 71(2-3):263-272.
179. Adeli H, Ghosh-Dastidar S, Dadmehr N: A wavelet-chaos methodology for analysis of EEGs and EEG subbands to detect seizure and epilepsy. *IEEE Trans Biomed Eng* 2007; 54(2):205-211.
180. Schiff SJ, Jerger K, Duong DH, Chang T, Spano ML, Ditto WL: Controlling chaos in the brain. *Nature* 1994; 370:615-620.
181. Lage A, Perez R, Fernandez LE: Therapeutic cancer vaccines: at midway between immunology and pharmacology. *Curr Cancer Drug Targets* 2005; 5(8):611-627.
182. Cucina A, Biava PM, D'Anselmi F, Coluccia P, Conti F, Di CR, Miccheli A, Frati L, Gulino A, Bizzarri M: Zebrafish embryo proteins induce apoptosis in human colon cancer cells (Caco2). *Apoptosis* 2006; 11(9):1617-1628.
183. Holden RJ, Pakula IS: The role of tumor necrosis factor-alpha in the pathogenesis of anorexia and bulimia nervosa, cancer cachexia and obesity. *Med Hypotheses* 1996; 47(6):423-438.
184. Glatte E, Nygard JF: Fractal meta-analysis and 'causality' embedded in complexity: advanced understanding of disease etiology. *Nonlinear Dynamics Psychol Life Sci* 2004; 8(3):315-344.
185. Landini G, Ripplin JW: Fractal dimension as a characterisation parameter of premalignant and malignant epithelial lesions of the floor of the mouth; in: Nonnemacher TF, Losa GA, Weibel ER, (eds): *Fractals in Biology and Medicine*. Basel, Birkhauser Verlag, 1994, pp 315-322.
186. Neacsu I, Creanga DE, Tufescu FM: Complexity analysis of electrocardiographic signals. *Gen Physiol Biophys* 2006; 25(2):161-176.
187. Arzeno NM, Kearney MT, Eckberg DL, Nolan J, Poon CS: Heart rate chaos as a mortality predictor in mild to moderate heart failure. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2007; 2007:5051-5054.
188. Nugent AM, Onuoha GN, McEneaney DJ, Steele IC, Hunter SJ, Prasanna K, Campbell NPS, Shaw C, Buchanan KD, Nicholls DP: Variable patterns of atrial natriuretic peptide secretion in man. *Eur J Clin Invest* 1994; 24:267-274.
189. Trzeciakowski J, Chilian WM: Chaotic behavior of the coronary circulation. *Med Biol Eng Comput* 2008.
190. Seely AJ, Christou NV: Multiple organ dysfunction syndrome: exploring the paradigm of complex nonlinear systems. *Crit Care Med* 2000; 28(7):2193-2200.

191. Muggeo M, Zoppini G, Bonora E, Brun E, Bonadonna RC, Moghetti P, Verlato G: Fasting plasma glucose variability predicts 10-year survival of type 2 diabetic patients: the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 2000; 23(1):45-50.
192. Wilson T, Holt T: Complexity and clinical care. *Brit Med J* 2001; 323:685-688.
193. de Mauroy JC: Idiopathic scoliosis and chaos. *Stud Health Technol Inform* 2008; 135:53-57.
194. Rhodes CJ, Anderson RM: Power laws governing epidemics in isolated populations. *Nature* 1996; 381:600-602.
195. Philippe P, Mansi O: Nonlinearity in the epidemiology of complex health and disease processes. *Theor Med Bioeth* 1998; 19:591-607.
196. Trottier H: Scaling properties of childhood infectious disease epidemics before and after mass vaccination in Canada. *J Theor Biol* 2005; 235:326-337.
197. Forino F: L'approccio sistemico alle organizzazioni sanitarie. *Dedalo* 2003; 2:7-18.
198. Paley J: Complex adaptive systems and nursing. *Nurs Inq* 2007; 14(3):233-242.
199. Griffiths F: Complexity science and its relevance for primary health care research. *Ann Fam Med* 2007; 5(4):377-378.
200. Leykum LK, Pugh J, Lawrence V, Parchman M, Noel PH, Cornell J, McDaniel RR, Jr.: Organizational interventions employing principles of complexity science have improved outcomes for patients with Type II diabetes. *Implement Sci* 2007; 2:28.
201. Romano G, Tardivo S, Pascu D, Locatelli C: Il modello della complessità applicato alla gestione dei cantieri ospedalieri. Semplice, complicato, complesso. *Ann Igiene* 2007; 19((suppl 1)):125-149.
202. van Rossum JM, de Bie JEGM: Chaos and illusion. *Trends Pharmacol Sci* 1991; 12:379-383.
203. Dokoumetzidis A, Iliadis A, Macheras P: Nonlinear dynamics and chaos theory: concepts and applications relevant to pharmacodynamics. *Pharm Res* 2001; 18(4):415-426.
204. Torres JL, Ruiz G: Stochastic resonance and the homeopathic effect. *Br Homeopath J* 1996; 85:134-140.
205. Shepperd J: Chaos theory: Implications for homeopathy. *J Am Inst Homeopathy* 1994; 87:22-29.
206. Bell IR, Baldwin CM, Schwartz GE: Translating a nonlinear systems theory model for homeopathy into empirical tests. *Altern Ther Health Med* 2002; 8(3):58-66.
207. Martinez-Lavin M, Infante O, Lerma C: Hypothesis: the chaos and complexity theory may help our understanding of fibromyalgia and similar maladies. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37(4):260-264.
208. Auconi P: Ortodonzia biomimetica: soluzioni della natura per recidive ed eccessi terapeutici. *Ortodonzia Ital* 2008; 15:47-63.
209. Matthews DR: Physiological implications of pulsatile hormone secretion. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 618:28-37.
210. McKeever TM: The association of acetaminophen, aspirin, and Ibuprofen with respiratory disease and lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(9):966-971.
211. Capra F: *The Web of Life*. New York., Doubleday-Anchor Book, 1996.
212. Livio M: *La sezione aurea. Storia di un numero e di un mistero che dura da tremila anni*. Milano, Rizzoli, 2003.
213. Bellavite P, Semizzi M, Lussignoli S, Andrioli G, Bartocci U. A computer model of the five elements theory of traditional chinese medicine. *Complem. Ther. Med.* [6], 133-140. 1998.
214. Kauffman SA: *Anticaos ed evoluzione biologica*. Le Scienze 1991; 278:82-91.
215. Balleza E, varez-Buylla ER, Chaos A, Kauffman S, Shmulevich I, Aldana M: Critical dynamics in genetic regulatory networks: examples from four kingdoms. *PLoS ONE* 2008; 3(6):e2456.
216. Zatti M: *Dolore e incompletezza nella natura*; in: Bellavite P, Musso P, Ortolani R, (eds) *Il dolore e la medicina. Alla ricerca di senso e di cure*. Firenze, Società Editrice Fiorentina, 2005.
217. Bellavite P, Ortolani R, Pontarollo F, Pitari G, Conforti A: *Immunology and Homeopathy. 5. The Rationale of the 'Simile'*. *Evid Based Complement Alternat Med* 2007; 4(2):149-163.
218. Chan MC, Cheung CY, Chui WH, Tsao SW, Nicholls JM, Chan YO, Chan RW, Long HT, Poon LL, Guan Y, Peiris JS: Proinflammatory cytokine responses induced by influenza A (H5N1) viruses in primary human alveolar and bronchial epithelial cells. *Respir Res* 2005; 6:135.
219. Wong SS, Yuen KY: Avian influenza virus infections in humans. *Chest* 2006; 129(1):156-168.
220. Kinsey SG, Bailey MT, Sheridan JF, Padgett DA, Avitsur R: Repeated social defeat causes increased anxiety-like behavior and alters splenocyte function in C57BL/6 and CD-1 mice. *Brain Behav Immun* 2007; 21(4):458-466.
221. Avitsur R, Hunziker J, Sheridan JF: Role of early stress in the individual differences in host response to viral infection. *Brain Behav Immun* 2006; 20(4):339-348.
222. Farné M: *Lo stress, aspetti positivi e negativi*. Le Scienze 1990; 263(40):47.
223. Calogero AE, Serra MC: *Lo stress*. Padova, Piccin, 1999.
224. Bottaccioli F: *Psiconeuroimmunologia*. Como, Edizioni Red, 2003.
225. Charmandari E, Tsigos C, Chrousos G: Endocrinology of the stress response. *Annu Rev Physiol* 2005; 67:259-284.
226. Glaser R, Kielcolt-Glaser JK: Stress-induced immune dysfunction: implication for health. *Nature Reviews Immunol* 2005; 5:243-251.
227. Blalock JE: *Neuroimmunoendocrinology (II ed.)*. Basilea, Karger, 1992.
228. Chikanza IC, Petrou P, Chrousos G: Perturbations of arginine vasopressin secretion during inflammatory stress. Pathophysiological implications. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 917:825-834.
229. Brinks V, de Kloet ER, Oitzl MS: Strain specific fear behaviour and glucocorticoid response to aversive events: modelling PTSD in mice. *Prog Brain Res* 2008; 167:257-261.
230. Kumar A, Singh A: Protective effect of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) extract on 72-hour sleep deprivation-induced anxiety-like behavior and oxidative damage in mice. *Planta Med* 2007; 73(13):1358-1364.
231. Millstein RA, Holmes A: Effects of repeated maternal separation on anxiety- and depression-related phenotypes in different mouse strains. *Neurosci Biobehav Rev* 2006.
232. Nichols DE, Nichols CD: Serotonin receptors. *Chem Rev* 2008; 108(5):1614-1641.
233. Clarke AS, Wittwer DJ, Abbott DH, Schneider ML: Long-term effects of prenatal stress on HPA axis activity in juvenile rhesus monkeys. *Dev Psychobiol* 1994; 27(5):257-269.

234. Elzinga BM, Roelofs K, Tollenaar MS, Bakvis P, van PJ, Spinhoven P: Diminished cortisol responses to psychosocial stress associated with lifetime adverse events a study among healthy young subjects. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33(2):227-237.
235. Gold PW, Licinio J, Wong M, Chrousos GP. Corticotropin releasing hormone in the pathophysiology of melancholic and atypical depression and in the mechanism of action of antidepressant drugs. *Ann N.Y.Acad.Sci.* 1995; 771: 716-729.
236. Boyle MP, Brewer JA, Funatsu M, Wozniak DF, Tsien JZ, Izumi Y, Muglia LJ: Acquired deficit of forebrain glucocorticoid receptor produces depression-like changes in adrenal axis regulation and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:473-478.
237. Biasi D, Bambara LM, Carletto A, Caramaschi P, Andrioli G, Urbani G, Bellavite P: Neutrophil migration, oxidative metabolism and adhesion in early onset periodontitis. *J Clin Periodontol* 1999; 26(9):563-568.
238. Reners M, Brex M: Stress and periodontal disease. *Int J Dental Hygiene* 2007; 5:199-204.
239. Peruzzo DC, Benfatti B, Ambrosano B, Nogueira-Filho G, Sallum A, Casati MZ, Nociti FH: A systematic review of stress and psychological factors as possible risk factors for periodontal disease. *J Periodontology* 2007; 78:1491-1504.
240. Bardaro S: Il modello emergente della malattia parodontale: L'OMTIA secondo i nuovi paradigmi. *Med Biol* 2008; (1):25-32.
241. Folkman S, Lazarus RS: Coping as a mediator of emotions. *J Personal Social Psychol* 1988; 54:466-475.
242. Rohde P, Tilson M, Lewinsohn PM, Seeley JR: Dimensionality of coping and its relation to depression. *J Personal Social Psychol* 1990; 58:499-511.
243. Hyland ME, Lewith GT: Oscillatory effects in a homeopathic clinical trial: an explanation using complexity theory, and implications for clinical practice. *Br Homeopath J* 2002; 91:145-149.
244. Denollet J, Brutsaert DL: Reducing emotional distress improves prognosis in coronary heart disease: 9-year mortality in a clinical trial of rehabilitation. *Circulation* 2001; 104(17):2018-2023.
245. Denollet J: Type D personality. A potential risk factor refined. *J Psychosom Res* 2000; 49(4):255-266.
246. Stroebel CF: Somatization and alexithymia as aspects of mind-body intelligence. *Advances - Journal of Body-Mind Health* 1998; 14:113-117.
247. Marshall JC: Complexity, chaos, and incomprehensibility: parsing the biology of critical illness. *Crit Care Med* 2000; 28(7):2646-2648.
248. Callard R, George AJ, Stark J: Cytokines, chaos, and complexity. *Immunity* 1999; 11(5):507-513.
249. Waliszewski P, Molski M, Konarski J: On the holistic approach in cellular and cancer biology: nonlinearity, complexity, and quasi-determinism of the dynamic cellular network. *J Surg Oncol* 1998; 68(2):70-78.
250. Bell IR, Koithan M: Models for the study of whole systems. *Integr Cancer Ther* 2006; 5(4):293-307.
251. West M, Ginsburg GS, Huang AT, Nevins JR: Embracing the complexity of genomic data for personalized medicine. *Genome Res* 2006; 16(5):559-566.
252. Miccheli AT, Miccheli A, Di CR, Valerio M, Coluccia P, Bizzarri M, Conti F: NMR-based metabolic profiling of human hepatoma cells in relation to cell growth by culture media analysis. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1760(11):1723-1731.
253. Bizzarri M, Cucina A, Conti F, D'Anselmi F: Beyond the oncogene paradigm: understanding complexity in cancerogenesis. *Acta Biotheor* 2008; 56(3):173-196.
254. Stindl R: Defining the steps that lead to cancer: replicative telomere erosion, aneuploidy and an epigenetic maturation arrest of tissue stem cells. *Med Hypotheses* 2008; 71(1):126-140.
255. Liu ET, Kuznetsov VA, Miller LD: In the pursuit of complexity: systems medicine in cancer biology. *Cancer Cell* 2006; 9(4):245-247.
256. Franchi F, Ielapi T, Bizzarri M, Seminara P: Embryo extracts opotherapy reduces alpha-fetoprotein levels in hepatocellular carcinoma patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20(9):1467-1468.
257. Bertelé L: Il linguaggio emozionale del corpo; in: Bellavite P, Musso P, Ortolani R, (eds): *Il dolore e la medicina. Alla ricerca di senso e di cure.* Firenze, Società Editrice Fiorentina, 2005, pp 101-111.
258. Bellavite P: Dal "Saggio su un nuovo principio" all'era della biologia molecolare. Si può ancora parlare di "medicina alternativa"? *Medicina Naturale* 1997; 5:42-45.
259. Bellavite P, Ortolani R, Semizzi M, Pomari S, Pontarollo F, Conforti A: Bioetica e medicine complementari. *Medicina Naturale* 2005; 15(3):26-31.
260. British Medical Association: *Complementary medicine. New approaches to good practice.* Oxford, Oxford University Press, 1993.
261. Fontanarosa PB, Lundberg GD. *Complementary medicine meets science.* *J.A.M.A.* 1998; 280: 1618-1619.
262. Rees L, White A: *Integrated medicine.* *Brit Med J* 2001; 322:119-120.
263. Menniti-Ippolito F, Gargiulo L, Bologna E, Forcella E, Raschetti R: Use of unconventional medicine in Italy: a nationwide survey. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58(1):61-64.
264. Walach H, Falkenberg T, Fonnebo V, Lewith G, Jonas WB: Circular instead of hierarchical: methodological principles for the evaluation of complex interventions. *BMC Med Res Methodol* 2006; 6:29.
265. Jonas WB: Supporting the scientific foundation of integrative medicine. *Altern Ther Health Med* 2005; 11(5):68-74.
266. Bell IR, Caspi O, Schwartz GE, Grant KL, Gaudet TW, Rychener D, Maizes V, Weil A: Integrative medicine and systemic outcomes research: issues in the emergence of a new model for primary health care. *Arch Intern Med* 2002; 162(2):133-140.
267. Mark JD: Integrative medicine and asthma. *Pediatr Clin North Am* 2007; 54(6):1007-1023.
268. Verma S: Effect of alternative medicinal systems and general practice. *Int J Dermatol* 2007; 46 Suppl 2:46-50.
269. Rossler W, Lauber C, Angst J, Haker H, Gamma A, Eich D, Kessler RC, Jdacic-Gross V: The use of complementary and alternative medicine in the general population: results from a longitudinal community study. *Psychol Med* 2007; 37(1):73-84.

270. Ernst E: Complementary or alternative therapies for osteoarthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2(2):74-80.
271. Hyland ME, Lewith GT, Wheeler P: Do Existing Psychologic Scales Measure the Nonspecific Benefit Associated with CAM Treatment? *J Altern Complement Med* 2008; 14(2):185-189.
272. World Health Organization: *Acupuncture: Review And Analysis Of Reports On Controlled Clinical Trials*. Geneva, WHO, 2002.
273. Formenti A: *Alimentazione e fitoterapia*. Milano, Tecniche Nuove, 1999.
274. Firenzuoli F: *Fitoterapia: guida all'uso clinico delle piante medicinali* 3a ed. Milano, Masson, 2002.
275. Bellavite P, Andrioli G, Lussignoli S, Bertani S, Conforti A: Homeopathy in the perspective of scientific research. *Ann Ist Super Sanita* 1999; 35(4):517-527.
276. Bellavite P, Conforti A: La ricerca scientifica sui medicinali omeopatici (prima parte). *Anipro News (Milano)* 2002; 1(1):4-8.
277. Walach H, Jonas WB, Ives J, Wijk RV, Weingartner O: Research on homeopathy: state of the art. *J Altern Complement Med* 2005; 11(5):813-829.
278. Milgrom LR: Toward a unified theory of homeopathy and conventional medicine. *J Altern Complement Med* 2007; 13(7):759-769.
279. Mathie RT, Fisher P: Homeopathy is safe and does not lack positive evidence in clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64(3):396-397.
280. Fisher P: On the plausibility of Homeopathy. *Homeopathy* 2008; 97(1):1-2.
281. Firenzuoli F: *Interazioni tra erbe, alimenti e farmaci*. Milano, Tecniche Nuove, 2000.
282. Menniti-Ippolito F, Mazzanti G, Firenzuoli F, Bianchi A, Raschetti R: Progetto pilota sulla sorveglianza delle reazioni avverse a prodotti a base di piante officinali e integratori alimentari. *Ann Ist Super Sanita* 2005; 41(1):39-42.