

## L'omeopatia nella prospettiva della ricerca scientifica

Paolo BELLAVITE (a), Giuseppe ANDRIOLI (a), Sabrina LUSSIGNOLI (a),  
Simone BERTANI (b) e Anita CONFORTI (b)

(a) Dipartimento di Scienze Morfologico-Biomediche,  
(b) Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica, Università degli Studi, Verona

**Riassunto.** - Buona parte dei concetti tradizionali proposti dall'omeopatia (principio di similitudine, sperimentazione sull'uomo sano, personalizzazione della cura, uso di dosi minime o addirittura di alte diluizioni/dinamizzazioni dei medicinali) si prestano ad indagini condotte secondo i criteri accettati dalla scienza biomedica. Sul piano della ricerca clinica, molti studi randomizzati e controllati sembrano dimostrare un'efficacia del medicinale omeopatico superiore al placebo, ma ve ne sono altri che hanno dato risultati negativi. Una risposta definitiva non è ancora possibile, sia per la scarsa qualità di vari lavori pubblicati, sia per la mancanza di replica degli stessi studi da parte di gruppi indipendenti, sia per le incertezze riguardanti la metodologia più adatta per investigare questo metodo terapeutico. Per quanto riguarda le possibili spiegazioni fisiopatologiche, biofisiche e farmacologiche dell'azione dei rimedi omeopatici, esistono dei modelli che tendono a inquadrare il principio di similitudine come un'espressione generale del principio di azione-reazione, visto nel contesto delle dinamiche dei sistemi complessi. Il chiarimento degli aspetti più controversi, riguardanti le alte diluizioni e "dinamizzazioni", resta legato ad alcuni promettenti sviluppi della fisica della materia condensata e della biofisica.

**Parole chiave:** storia della medicina, omeopatia, effetti inversi, principio di similitudine, dosi ultra-basse, alte diluizioni.

**Summary** (*Homeopathy under the scientific research perspective*). - A significant portion of the traditional concepts of homeopathy (similia principle, experimentation on healthy humans, the cure of whole person, the use of minimum doses or high dilution/potency of medicines) are amenable to investigations conducted according to criteria accepted by biomedical science. Even though many randomized and controlled clinical studies seem to demonstrate the efficacy of some homeopathic medicines and their superiority to placebo, other trials have given negative results. A definite clear answer is not yet possible due to the scarce quality of some published reports, to lack of reproduction by independent investigators and to the uncertainty regarding the methodologies to be used for testing the claims of homeopathy. As regards the possible physiopathological, biophysical and pharmacological explanations for the action of homeopathic remedies, there are models which tend to set the similia principle as a general expression of the action-reaction principle, within the context of dynamic systems theory. The clarification of the more controversial aspects regarding dilution/potency of medicines remains tied to several promising developments in physics of condensed matter, in chaos theory and in biophysics.

**Key words:** medicine history, homeopathy, inverse effects, similia principle, ultra-low doses, high dilutions.

### Introduzione

L'omeopatia è un sistema terapeutico che data ormai da oltre duecento anni, la cui efficacia è ancora in discussione ed il cui meccanismo d'azione, a livello farmacologico, è largamente sconosciuto. Il principio fondamentale di questo sistema terapeutico afferma che sarebbe possibile curare le malattie (anzi, più propriamente, i malati) somministrando piccole dosi di sostanze che, se provate in soggetti sani, causano sintomi simili a quelli che presentano i malati che si vogliono curare. Questa è la più sintetica formulazione del principio di similitudine, la "legge" fondamentale dell'omeopatia. Partendo da tale idea-guida, la farmacopea omeopatica si è costituita utilizzando una grande serie di sostanze di tipo vegetale, minerale o animale che sono state

provate su soggetti sani (la cosiddetta "sperimentazione pura" o "proving" del farmaco) e catalogate in base ai sintomi che in essi hanno prodotto.

E' anche ben noto che la tradizione omeopatica ha sviluppato una metodologia di preparazione dei medicinali implicante un'estensiva triturazione seguita da diluizioni e succussioni seriali in acqua ed alcool. Tale metodo fu inizialmente proposto con l'intento di aumentare la biodisponibilità (triturazione) e ridurre la tossicità dei farmaci (diluizione). Tuttavia, le osservazioni del creatore dell'omeopatia (CFS Hahnemann) riportarono anche un paradossale potenziamento della capacità di produrre sintomi (v. sopra) e di conseguenza delle capacità di cura del medicinale omeopatico. Ovviamente, ciò ha sollevato una serie pressoché interminabile di obiezioni e di polemiche, che nel corso degli ultimi due se-

coli hanno, di fatto, ostacolato l'integrazione dell'omeopatia nella medicina scientifica.

Qui si analizzerà la questione omeopatica dal punto di vista della ricerca scientifica, con la assunzione preliminare che questo approccio non può esaurire il giudizio sulla validità o meno di tale metodo terapeutico. Qualsiasi branca della medicina, in quanto attività sia tecnologica che umanistica, non è sottoposta al solo metro scientifico, pur necessitando di conoscenze scientifiche per progredire e rimuovere eventuali errori. Ciò è tanto più vero per l'omeopatia, che ha le sue radici nella medicina naturalistica di Ippocrate [1] e si è sviluppata con teorie e metodi che utilizzano una visione "olistica" ed integrata della persona umana [2]. In generale, è opportuno che il tema delle medicine non convenzionali sia trattato secondo diverse angolature che, accanto all'imprescindibile valutazione scientifica, considerino anche il contesto storico, sociale e antropologico.

In questo lavoro il tema delle possibili basi scientifiche dell'omeopatia sarà trattato partendo da un riassunto delle osservazioni finora compiute e dei dati sperimentali, presentando poi alcuni concetti derivati dalle scienze biomediche e biofisiche non direttamente legati all'omeopatia ma importanti per la sua comprensione, per giungere ad illustrare una serie di ipotesi sia a riguardo del principio di similitudine sia a riguardo della questione delle diluizioni/dinamizzazioni. In questa fase della ricerca scientifica in omeopatia, è importante effettuare studi di efficacia, effettività ed efficienza, ma è anche necessaria una teoria fisiopatologica sull'azione del medicinale omeopatico, che consenta di formulare nuove ipotesi sperimentali nel modo più conforme all'oggetto d'indagine.

Efficacia, effettività (*effectiveness*) ed efficienza sono diverse misure del beneficio sulla salute apportato da un certo trattamento rispetto al costo ed al rischio. L'efficacia si valuta in un trial fatto nelle condizioni sperimentali ideali, l'effettività si valuta nelle condizioni reali e tiene conto quindi anche dell'accettazione della terapia da parte di coloro cui essa viene 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 molto efficace in trials clinici metodologicamente perfetti ma essere mal tollerato o troppo costoso. In tal caso, probabilmente potrebbe essere preferibile optare per un trattamento meno efficace ma più gradito ai pazienti e più facile da praticare.

### Osservazioni e dati sperimentali

Bisogna innanzitutto precisare che l'omeopatia è nata come disciplina empirica fondata sulle applicazioni terapeutiche del principio di similitudine, non come dot-

trina filosofica od esoterica. Gli omeopati hanno fatto moltissime sperimentazioni, soprattutto nella prima grande fase d'espansione del metodo in Germania, Inghilterra e Stati Uniti nel diciannovesimo secolo. A partire dalle intuizioni di Hahnemann e dal lavoro suo e dei seguaci, l'edificio dell'omeopatia è stato costruito dal sedimentarsi di moltissimi contributi, derivanti sia da sperimentazioni sull'uomo sano sia da esperienze cliniche, raccolti e sintetizzati prevalentemente nelle "materie mediche". Ovviamente, questo tipo di lavori non risponde pienamente a quei criteri che oggi fanno parte della cosiddetta "medicina basata sull'evidenza", pur costituendo una massa ingente d'informazioni. Per dare un'idea della mole di dati a disposizione, le materie mediche nelle librerie informatiche hanno un volume complessivo d'informazioni digitalizzate pari a 500-600 MB. Sono queste banche-dati, in lento ma costante aggiornamento, che costituiscono ancor oggi il riferimento fondamentale per il medico omeopata nella scelta del rimedio adatto applicando la similitudine dei sintomi.

La ricerca scientifica sull'azione di rimedi omeopatici si è notevolmente sviluppata negli ultimi dieci-quindecimanni, anche se copre ancora solo una piccola parte dei problemi posti da tale metodo terapeutico e non ha finora prodotto delle evidenze definitive e conclusive sui punti fondamentali. Sono disponibili circa un centinaio di pubblicazioni, riguardanti la ricerca clinica condotta con metodi convenzionali (doppio cieco, gruppi di controllo, randomizzazione) ed altrettante riguardanti la ricerca di base (in laboratorio e su animali). Non vi è qui lo spazio per l'analisi esauriente di un argomento così vasto, per cui ci si limiterà alle evidenze fondamentali ed alle meta-analisi, rimandando per i dettagli ed una bibliografia completa ad altre pubblicazioni disponibili [3-10].

I lavori clinici controllati e randomizzati in omeopatia concernono prevalentemente le seguenti categorie nosologiche: allergie, patologie dell'apparato vascolare e coagulazione, dell'apparato gastrointestinale, dell'apparato muscolo-scheletrico (inclusa la reumatologia), patologie otorinolaringoiatriche e sindromi influenzali, chirurgia e anestesiologia, patologie dermatologiche, neurologiche, ostetrico-ginecologiche. Nel complesso, in circa la metà dei lavori il risultato terapeutico nel gruppo trattato col rimedio omeopatico si è dimostrato superiore a quello del gruppo di controllo (per lo più costituito dal trattamento "placebo"), in un quarto circa i risultati sono stati tendenzialmente positivi ma dubbi sul piano della statistica, in un quarto non si è registrato nessun effetto terapeutico del trattamento omeopatico.

Autori olandesi, epidemiologi universitari (non omeopati) hanno eseguito una valutazione complessiva di 96 lavori pubblicati in omeopatia [11]. I lavori sono stati classificati sulla base di rigidi criteri di giudizio utilizzati anche per sperimentazioni in medicina allopatrica: ad ogni lavoro è stato assegnato un punteg-

gio risultante dalla qualità della descrizione delle caratteristiche dei pazienti, dal numero di pazienti inclusi nella casistica, dal tipo di randomizzazione effettuata, dalla più o meno chiara descrizione delle metodiche, dall'adozione o meno del doppio cieco, dalla qualità della descrizione dei risultati. In tale rassegna, è affermato che alcuni studi sono di buona qualità, ma la qualità media è bassa: le caratteristiche dei pazienti erano definite chiaramente solo in 56 studi; più della metà (63%) dei lavori si riferivano a casistiche limitate (meno di 25 pazienti per gruppo). Sulla base di tali criteri, solo 22 studi sono stati giudicati di buona qualità (punteggio > 55/100). Di questi, 15 hanno dato risultati positivi in favore di un'efficacia clinica del rimedio omeopatico, nel senso che hanno messo in evidenza differenze significative tra pazienti trattati e non trattati (o trattati con placebo), sette hanno dato risultati negativi. In ogni caso, le conclusioni di Kleijnen e collaboratori suonano come un'apertura di credito nei confronti dell'omeopatia: "Al momento l'evidenza delle sperimentazioni cliniche è positiva ma non sufficiente a trarre conclusioni definitive perché molte sperimentazioni sono di bassa qualità metodologica e perché non si conosce il *publication bias* (...). Molte evidenze sono disponibili. La quantità di evidenze positive, anche tra gli studi di migliore qualità, ci è giunta inattesa. Basandosi su queste evidenze, noi saremmo pronti ad accettare il dato che l'omeopatia possa essere efficace, se almeno il meccanismo d'azione fosse più plausibile (...). L'evidenza presentata in questa rassegna potrebbe forse essere sufficiente per stabilire che l'omeopatia è un trattamento indicato almeno per alcune condizioni".

Il 6 maggio 1997 è stato diffuso un rapporto di una commissione istituita dalla Comunità Europea (Homoeopathic Medicine Research Group, Advisory group 1), intitolato "Overview of data from homoeopathic medicine trials". I membri di tale gruppo sono docenti universitari, assieme a massimi esperti della ricerca in omeopatia e farmacologia sperimentale. Sulle sperimentazioni migliori è stata eseguita una minuziosa ricerca di significatività delle differenze riportate, utilizzando particolari procedure statistiche che consentono di mediare le probabilità "p" (errore alfa) di ogni lavoro e di calcolare la significatività complessiva. Lo studio si riferisce ai risultati cumulativi di ricerche fatte nei 17 migliori studi utilizzabili, su circa 2000 pazienti. Gli stessi autori mettono in guardia da conclusioni affrettate, perché il campione è ancora giudicato molto piccolo per una conclusione sicura sull'efficacia dell'omeopatia (come riferimento, si cita il caso degli studi sull'efficacia dell'aspirina come antitrombotico, che finora hanno coinvolto circa 45 000 pazienti). La conclusione di questa accurata analisi statistica è comunque chiara: "Il risultato fornisce un valore di  $p < 0,001$ . Questo significa che, in almeno un lavoro, l'ipotesi nulla che l'omeopatia non abbia alcun effetto può essere rigettata con

certezza, cioè che in almeno uno dei lavori considerati, i pazienti trattati col rimedio omeopatico hanno avuto qualche beneficio rispetto ai pazienti di controllo (quelli ricevuti il placebo)". Il rapporto del HMRG aggiunge che ciò non significa che l'omeopatia sia sicuramente efficace in tutte le sperimentazioni considerate, ma solo che il numero dei risultati significativi non può essere dovuto solo al caso. Per quanto sia possibile quindi escludere un generalizzato "effetto placebo", è impossibile, al momento, decidere quale, tra i vari protocolli sperimentali pubblicati, sia quello certamente attendibile e quindi sia consigliabile per un'introduzione ufficiale come protocollo terapeutico in una certa condizione patologica. In conclusione, l'HMRG Advisory Group è molto prudente ma, nel suo complesso, il rapporto è da considerarsi positivo e di apertura: "I risultati di questa analisi dovrebbero essere confermati da sperimentazioni appropriatamente disegnate e condotte. I prossimi studi clinici, affinché possano essere compatibili con queste condizioni, dovrebbero avere specificato chiaramente un'ipotesi e un obiettivo primario, essere in doppio cieco, con un'adeguata procedura di randomizzazione e con una sufficiente potenza statistica".

K. Linde assieme ad un'ampia équipe mista (omeopati e medici convenzionali, più esperti di statistica) ha svolto un tentativo di meta-analisi, partendo dal ritrovamento, in letteratura, di 186 sperimentazioni eseguite su soggetti umani [5]. Di questi, per vari difetti metodologici della maggior parte, sono stati giudicati validi 89 trials, di cui 26 (29%) di alta qualità metodologica. Bisogna notare che questo studio, come anche le altre meta-analisi, ha preso in esame tutti i diversi tipi di omeopatia, includendo sia i rimedi singoli che i complessi, sia le alte che le basse diluizioni. Dai risultati dell'analisi di Linde si conferma l'esistenza di effetti significativi della terapia omeopatica. Anche escludendo dal calcolo tutti i lavori con qualche difetto metodologico, il risultato rimane positivo per l'omeopatia, anche se non sono avanzate conclusioni definitive a riguardo dell'efficacia di qualche specifico trattamento di quelli finora pubblicati. Precisamente, l'interpretazione dei dati proposta è la seguente: "I risultati di questa meta-analisi non sono compatibili con l'ipotesi che gli effetti clinici dell'omeopatia siano interamente dovuti all'effetto placebo. Allo stesso tempo, c'è un'evidenza insufficiente che l'omeopatia sia chiaramente efficace in qualche singola condizione clinica. Bisogna fare ulteriore ricerca, rigorosa e sistematica".

Ancora più recentemente, sono state pubblicate delle meta-analisi più settoriali riguardanti singoli rimedi omeopatici [12, 13] o specificamente l'omeopatia classica [14]. Nella sostanza, anche queste ultime rassegne riscontrano risultati positivi assieme ad altri sicuramente negativi e nei risultati fondamentali non si discostano dalle precedenti.

Vi è anche chi ha sostenuto che non esiste proprio nessuna prova che un certo trattamento omeopatico sia efficace, criticando l'uso dello strumento della meta-analisi per raggiungere un giudizio globale sull'insieme delle terapie omeopatiche [15]. Non senza ragioni, tali autori sostengono che un approccio del genere applicato all'intera omeopatia sarebbe come voler provare l'efficacia del trattamento medico nel suo insieme nella cura di tutte le malattie.

Il dibattito sulla metodologia della ricerca clinica in omeopatia è ancora aperto. Vi sono vari autori che suggeriscono che lo studio in doppio cieco randomizzato e controllato con placebo male si adatta alla verifica dell'efficacia del trattamento omeopatico, perché quest'ultimo richiede uno stretto controllo dell'evoluzione della sintomatologia da parte del medico curante, cosa che non è possibile effettuare durante uno studio in doppio cieco. Nella terapia omeopatica, il rimedio è scelto individualmente e molto raramente c'è una completa "sovrapposizione" tra i sintomi del paziente e quelli del rimedio: di conseguenza, ogni prima prescrizione omeopatica può facilmente essere non corretta e di solito è la reazione individuale del paziente, assieme alla conoscenza del farmaco assunto, che serve da guida al medico per la prescrizione successiva. Quest'opportunità è impedita dallo studio in doppio cieco, perché il medico non sa, in nessun momento, se un eventuale cambiamento dei sintomi è dovuto a un effetto placebo o al rimedio. Tale problema non si presenta negli studi clinici su un singolo farmaco, dove il trattamento è fissato all'inizio. L'effetto placebo può complicare e inficiare anche gli studi clinici convenzionali, perché può rendere conto fino al 75% dell'effetto del trattamento, soprattutto nel campo delle malattie con forti componenti psicologiche come dolore, ansietà, depressione e simili [16]. Un altro problema sta nel fatto che i farmaci attivi hanno spesso effetti collaterali che vengono riconosciuti dai pazienti che partecipano alla sperimentazione; in tal caso, lo studio non è veramente "in cieco" e l'effetto placebo può essere diverso nei gruppi trattati e non trattati.

Si deve anche considerare che l'effetto del rimedio omeopatico, ammettendo che esista, non è quello di "modificare" un organo o un tessuto, ma di far "reagire" l'organismo nel suo insieme e ciò fa una grossa differenza, in quanto accentua l'importanza della soggettività e della individualità. Esistendo queste peculiarità, anche le metodiche di studio devono essere adattate, altrimenti si rischia di non valutare la terapia secondo tutte le sue potenzialità, come è stato ampiamente discusso in uno studio clinico (con risultati negativi) sull'efficacia dell'omeopatia nella cefalea [17]. Pur ammettendo questi limiti che ridurrebbero le evidenze a favore dell'omeopatia, vi sono altri che, invece, sostengono che l'omeopatia "regge" anche alla prova effettuata in cieco e che questa rimane il *gold standard* per una dimostrazione di efficacia o, almeno, per la valutazione del ruolo dell'effetto placebo nel complesso di tutta la terapia [5, 9].

## Fondamenti fisiopatologici e biofisici

Si è visto che gli epidemiologi ammettono che qualsiasi "evidenza" sull'efficacia sarebbe povera di significato, se conseguita in assenza di un plausibile meccanismo d'azione [11]. Le obiezioni nei confronti dell'omeopatia, oltre a basarsi sull'assenza di prove certe e metodologicamente indiscutibili, hanno sempre sottolineato che non esiste un meccanismo fisiopatologico che spieghi l'azione del medicinale omeopatico; il presupposto logico di questa posizione è che possono essere considerati validi solo i farmaci di cui sia conosciuto il meccanismo d'azione. Questa posizione però è solo apparentemente rigorosa: molti dei farmaci abituali sono stati usati per lungo tempo senza che se ne conoscesse l'esatto meccanismo d'azione e molti farmaci importanti non hanno a tutt'oggi un meccanismo d'azione ben precisato. In ogni caso, oggi si possono avanzare quanto meno delle ipotesi o dei modelli che potrebbero consentire, se confermati, di spiegare alcuni aspetti dei fenomeni omeopatici.

I progressi dell'immunologia, della psicosomatica, della teoria della complessità, della farmacologia e della biofisica danno nuovo supporto alla costruzione di una visione integrata della medicina in cui alcuni concetti tradizionalmente proposti dall'omeopatia sono rielaborati in chiave scientifica.

A seguito delle mutate condizioni di vita nelle società occidentali e dell'espansione delle conoscenze biomediche, si sono notevolmente ampliate le concezioni della salute e della patologia. La malattia non è vista solo come alterazione strutturale o biochimica indotta da un preciso agente esterno (es: il microbo), ma come la conseguenza di molti fattori, un insieme di fenomeni spesso sottili che implicano sia varie predisposizioni di tipo genetico, sia il rapporto con l'ambiente, il disadattamento allo stress, l'alimentazione, il lavoro, la disposizione psicologica. Di fronte alla diffusione delle malattie multifattoriali ed all'allungamento della vita, la medicina si trova a riesaminare le proprie strategie.

La fisiologia moderna, a partire dagli studi di Cannon e di Selye risalenti agli anni '20 e '30 ha sviluppato l'idea che i sistemi viventi sono regolati in base ai principi dell'omeostasi (oggi meglio detta omeodinamica), secondo cui ad ogni azione corrisponde una reazione che tende a ristabilire l'equilibrio. Numerose strutture anatomiche e numerosi sistemi biochimici, attraverso varie vie di comunicazione (nervose, umorali, bioelettriche), sono tra loro integrati al fine di mantenere una variabile fisiologica entro un limite d'oscillazione minimo/massimo. I sistemi viventi funzionano secondo una termodinamica "lontana dall'equilibrio", organizzando il proprio comportamento non secondo regole meccanicamente fisse bensì secondo i cosiddetti attrattori dinamici, che possono mutare anche in modo repentino in base a piccole perturbazioni [8].

L'organismo nel suo insieme può essere visto come un sistema omeodinamico complesso. In un qualsiasi sistema complesso l'informazione che lo definisce è superiore a quella che serve a definire la somma delle sue componenti: nell'"insieme" c'è qualcosa di più, che nasce dall'interazione e che va perso con la suddivisione delle parti. Lo studio dei sistemi complessi [18-22] ha evidenziato delle proprietà peculiari, come la frequente comparsa di fenomeni non-lineari (per cui l'effetto non è proporzionale alla causa che lo ha determinato), la plasticità di risposta (per cui precedenti esperienze sono "memorizzate" e condizionano i comportamenti successivi), l'organizzazione in reti informazionali capaci di autorganizzazione (attrattori dinamici) e di "emergenza" (termine tecnico che descrive la comparsa di proprietà o di forme nuove non prevedibili sulla base dello stato preesistente) [23], la sensibilità a minime perturbazioni (che ha aperto tutto l'ampio campo della teoria dei sistemi dinamici e del caos). Come ampiamente evidenziato anche da Cini [24], il passaggio da una visione riduzionista e meccanicista al punto di vista offerto dalle scienze della complessità rappresenta una vera e propria svolta epistemologica che ha notevoli ricadute anche in biologia e medicina. Anche la farmacologia, sia convenzionale sia "non convenzionale", si sta confrontando con queste nuove prospettive [25, 26].

I sistemi viventi sono dipendenti in modo critico dall'informazione. In biologia, l'informazione non è solo molecolare, ma anche biofisica: si è sviluppato tutto un settore della ricerca che ha documentato sia la produzione di elettricità da parte di numerose cellule e tessuti, sia la sensibilità dei sistemi viventi ai campi elettromagnetici, anche di bassissima intensità e frequenza. Tali evidenze hanno ridimensionato una certa concezione "assolutistica" della biologia molecolare secondo cui tutti i fenomeni biologici sarebbero ultimamente causati da modificazioni quantitative o qualitative delle molecole. Accanto al meccanismo molecolare di comunicazione biologica si esplorano oggi altre possibilità più "sottili", in cui giocano importanti ruoli l'elettromagnetismo e la struttura dell'acqua, implicata strutturalmente o funzionalmente con le molecole. L'acqua è un liquido molto complesso nel vero senso della parola [27-30], così che essa può facilmente cambiare le proprietà fisico-chimiche e persino biologiche sia a seguito del trattamento con onde elettromagnetiche di bassa frequenza [31, 32], sia a seguito dei processi di diluizione e succussione che sono tipici delle metodologie omeopatiche [33-39].

La costruzione di un modello razionale, fondato e plausibile di una terapia fine e complessa come quella omeopatica non può certamente esaurirsi nella spiegazione di un singolo meccanismo, come se si trattasse di individuare il meccanismo d'azione di un farmaco convenzionale (inibitore enzimatico, citochina, antibiotico, ecc.). Ovviamente, assumendo che un rimedio omeopa-

tico abbia un effetto biologico, esso deve avere un carattere di specificità per ogni sostanza usata in partenza, in relazione ai principi attivi contenuti ed alla loro interazione con i sistemi biologici. Non è pensabile in una rassegna dare una spiegazione specifica dell'azione di ogni rimedio omeopatico, se non per qualche esempio particolare tratto dalle centinaia possibili. Di conseguenza, qui ci si limiterà a delineare i problemi generali che sottendono la costruzione di una cornice interpretativa dell'effetto del "simile" e delle "alte potenze".

### Principio di similitudine

La ricerca delle basi scientifiche del principio di similitudine, almeno per quanto riguarda le sue applicazioni biologiche, può essere facilitata dalla formulazione di ipotesi di lavoro e modelli razionali. A questo proposito suggeriamo che questo principio, nella sua accezione fondamentale, possa essere ricondotto ai fenomeni di inversione degli effetti che si potrebbero innescare nel malato se occorressero opportune condizioni.

Numerose evidenze sperimentali (per una rassegna, v. [40]) mostrano che stimoli biologicamente efficaci (per cui esistano specifici sistemi recettoriali e di trasduzione del segnale) possono determinare su un sistema omeodinamico complesso (cellula, animale, uomo) degli effetti inversi o paradossali: un composto (o un trattamento) che, secondo le conoscenze attuali, è considerato un inibitore agisce come stimolante, o al contrario uno stimolante provoca effetti inibitori. Il fenomeno dell'inversione degli effetti può essere osservato fondamentalmente in tre circostanze: a) al variare delle *dosi* del composto o della *durata* di applicazione del trattamento: per esempio alte dosi o lungo periodo di applicazione possono risultare inibitori, basse dosi o breve periodo di applicazione possono essere eccitatori, o viceversa; b) al variare dello stato di *sensibilità* o *reattività* del sistema nei confronti del composto o del trattamento: lo stesso composto può causare stimolazione della crescita se il sistema su cui è applicato è in salute o non perturbato, mentre può risultare inibitorio e con effetti soppressori qualora applicato ad un sistema patologico o in precedenza perturbato; c) somministrando la stessa sostanza (o due sostanze simili) attraverso differenti vie: una via (per esempio iniezione parenterale) può causare attivazione o incremento della risposta, l'altra via (per esempio quella orale) può causare soppressione o tolleranza.

La più ragionevole spiegazione dell'inversione degli effetti presuppone che il corpo (o la cellula) tenda a mantenere normali le funzioni. Come si è visto, ogni organismo vivente dispone di sistemi omeodinamici tra loro interconnessi che permettono di controbilanciare l'effetto dannoso di un agente con meccanismi interni

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

Se si considera un sistema vivente perturbato dalla malattia, soprattutto in fase cronica (o l'animale ammalato o il paziente nel caso di applicazioni cliniche del principio di similitudine) questo è un sistema in cui i meccanismi di auto-guarigione lavorano ad un livello sub-ottimale a causa del continuo stress o di insufficienti risposte di adattamento. In tali circostanze, anche la sensibilità a una regolazione esterna è profondamente alterata dalla malattia stessa. Per esempio, è molto probabile che certe sensibilità siano esaltate, mentre altre sensibilità, specialmente dopo ripetuti e specifici contatti con certi recettori, siano diminuite o assenti. Per questo, è possibile che un composto che non ha quasi effetti su un organismo sano provochi a bassa dose specifici effetti rilevabili o eclatanti su un sistema malato presensibilizzato. Oppure al contrario, è anche possibile che un diverso composto il cui effetto su un organismo sano appare come una stimolazione, non abbia effetto alcuno o manifesti un'azione opposta su un organismo malato. In questo caso l'inversione degli effetti può essere determinata dall'esistenza di uno squilibrio tra due opposti sistemi omeodinamici, come si diceva al punto precedente.

Tale modello sembra avere conferme significative sia da studi su modelli cellulari proposti da altri [41-45] e dal nostro gruppo [46-49], sia da studi su animali da esperimento in cui è stato ripetutamente mostrato come piccole dosi di una sostanza tossica proteggano dalla tossicità di alte dosi della stessa [3, 4, 50, 51] e piccole dosi di un antigene possano curare lo stato di ipersensibilità verso lo stesso antigene [52-53]. Esistono sicuramente dei significativi esempi di applicazioni scientifiche del principio del "simile che cura il simile" anche in terapia umana, almeno a livello sperimentale: ossido nitrico in alcune patologie respiratorie, citochine pro-infiammatorie in malattie con attivazione dell'infiammazione, terapia con immunoglobuline nell'autoimmunità, immunosoppressione specifica, vaccinazione

terapeutica in campo oncologico ed infettivologico, e così via. La storica contrapposizione tra cura con il simile e cura con il contrario (allopatia) oggi appare sempre più anacronistica.

Quanto detto si riferisce ai fenomeni di inversione degli effetti a livello molecolare e fisiopatologico, che hanno consistenti conferme così da essere accettati in ambito scientifico, anche se in molti casi non se ne sono spiegati completamente i meccanismi. Resta da capire se questo tipo di fenomeni giocano un ruolo anche nell'azione dei rimedi omeopatici classici, i quali non sono scelti dal medico sulla base di ragionamenti biochimici o immunologici, ma sulla base della "similitudine dei sintomi" (v. Introduzione). Il "simile" classico, basato sostanzialmente sull'analisi dei sintomi individuali, pone sicuramente i maggiori problemi interpretativi, perché tale analisi non sembra essere "scientifica" come la rilevazione oggettiva di alcuni parametri fisiologici o biochimici. Si è detto inoltre che il metodo omeopatico classico è orientato alla globalità della persona, non solo al singolo organo o al singolo meccanismo. Proprio per quanto si è detto a proposito dei sistemi complessi, il possibile modo di funzionamento del principio dei simili nell'uomo non può essere spiegato con il fenomeno dell'inversione degli effetti a livello cellulare ed animale, anche se questi possono orientare la ricerca sui rispettivi livelli di organizzazione.

Un punto cruciale dell'applicazione di qualsiasi procedura terapeutica esclusivamente basata sull'analisi dei segni esterni di malattia e dei sintomi soggettivi è che in molte sindromi i sintomi sono generici, poco rilevanti e anche ambigui, e così anche l'effetto del rimedio prescritto in accordo con essi potrebbe essere imprevedibile. D'altra parte, nella procedura dell'omeopatia classica l'attenzione non è diretta verso un singolo sintomo o verso qualche sintomo generico (es. dolore, astenia, febbre, ecc.), ma verso la totalità dei sintomi, cioè verso l'intero insieme di sintomi caratteristici che definisce una persona malata. L'omeopatia, addirittura, spesso è attento alle caratteristiche che esulano dal quadro patologico immediato, all'intera storia patobiografica dell'individuo, alle "modalità" con cui i sintomi si manifestano (es.: orari di comparsa, condizioni climatiche, sintomi di accompagnamento, aggravamenti e miglioramenti, ecc.).

L'importanza dei sintomi come elementi informativi e quindi orientanti la procedura diagnostico-terapeutica non dovrebbe essere sottovalutata. Infatti ciascun sintomo può essere visto come l'espressione di una serie di modificazioni biochimiche e fisiopatologiche che spesso possono essere riconosciute. Quello che cambia, rispetto alla diagnostica strumentale e laboratoristica, è il livello di integrazione di tutte le informazioni che le diverse procedure d'indagine possono fornire. La misura del parametro biochimico o fisiologico integra una certa serie di fenomeni che non sono tutta la malattia, ma

sono una componente di essa; l'analisi dei sintomi, che usa come strumento il linguaggio ed altre forme di comunicazione interpersonale, integra un'altra serie di fenomeni fisiopatologici che interessano la sfera della soggettività, della razionalità e della coscienza dell'individuo. Tra i vari livelli non esiste una contraddizione in linea di principio, così che in essi si possono probabilmente ritrovare le stesse "regole" biologiche di comportamento, compresa quella dell'inversione degli effetti al variare dell'intensità dello stimolo e della sensibilità del sistema trattato.

Perciò, secondo il concetto tradizionale di similitudine, un medicinale che in un organismo sano e sensibile è capace di provocare l'espressione di una serie integrata di modificazioni (sintomi), potrebbe essere in grado di regolare e quindi inibire la stessa serie di modificazioni che si sviluppavano durante una malattia. Questo è possibile per il fatto che quando un'informazione biologicamente significativa (di natura chimica o fisica) è in grado di indurre in un organismo sano sintomi simili a quelli prodotti dalla malattia, ci si può aspettare che quella stessa azione vada a "toccare" e mobilitare gli stessi sistemi omeodinamici di regolazione che nel malato sono alterati o bloccati dalla malattia. Ci si aspetta dunque che i sistemi alterati dalla malattia, riattivati dall'informazione esogena, rispondano alla stessa informazione sviluppando una reazione integrata e coordinata che ultimamente sortisce l'effetto opposto rispetto alla dinamica della malattia, favorendo così il processo di guarigione.

In sintesi, secondo quest'ipotesi il principio di similitudine classico si potrebbe applicare in particolari situazioni in cui la rete dei sistemi omeodinamici ha un comportamento "patologico" (in quanto si manifesta con segni e sintomi dannosi e indesiderabili) ma instabile ed incerto, l'incertezza essendo legata alle diverse possibili scelte che il sistema nel suo complesso deve effettuare tra varie possibilità di adattamento alle mutate condizioni interne ed esterne (attrattori dinamici). In presenza di una tale incertezza dei sistemi dinamici, che si tramuta facilmente in possibili errori ed ulteriori complicazioni auto-indotte, un'informazione che possa "orientare" la reazione dei singoli sistemi coinvolti secondo una linea coerente ed unitaria (per cui si potrebbe usare il termine di "attrattore dinamico" del sistema) può essere determinante ai fini di trovare la via per la migliore efficienza dei sistemi di guarigione endogeni.

Secondo la teoria omeopatica, tale informazione esogena deve essere "complessa" come la malattia stessa, per raggiungere il maggior numero di sistemi che sono coinvolti nella risposta omeodinamica e che hanno perso la capacità di interagire in modo logico e finalistico rispetto alla guarigione stessa. La farmacologia tradizionale, che il più delle volte punta sull'individuazione di un singolo meccanismo da regolare (enzima, recettore, gene e così via) in questo campo

è inevitabilmente limitata. L'omeopatia, che punta alla ri-attivazione dei sistemi biologici omeodinamici a tutti i livelli della fisiopatologia (biochimico, biofisico, psicologico, neuroendocrino) ed offre una precisa metodologia (prove sull'individuo sano) per studiare gli effetti dei farmaci a tutti questi livelli, potrebbe almeno in linea di principio offrire molto in questo campo.

Il passaggio dalla raccolta di informazioni ("repertorizzazione" nel linguaggio omeopatico) alla terapia, prescindendo dalla diagnosi in senso classico, potrebbe sembrare un salto nel buio, una rinuncia alla razionalizzazione del quadro fisiopatologico. In realtà, il salto nel buio è tale solo per chi applica l'omeopatia come un'alternativa al ragionamento clinico rigoroso e scientifico o come alternativa ad altre terapie sicuramente efficaci.

### Alte diluizioni/dinamizzazioni

In questa sezione si considera la possibile natura ed il meccanismo d'azione dei medicinali omeopatici, là dove la "sostanza" originaria è così diluita da non essere più presente. Anche se, come si è già detto, l'alta diluizione/dinamizzazione non è la prima regola dell'omeopatia, essa rappresenta pure un aspetto importante, senza la cui trattazione si farebbe torto alla storia di questa complessa metodologia che ha incorporato nel suo armamentario terapeutico anche l'uso delle alte diluizioni/dinamizzazioni. E' da notare che, come tendenza generale anche se non sempre condivisa da tutti, gli omeopati suggeriscono di usare le alte diluizioni/dinamizzazioni: a) nelle patologie croniche piuttosto che in quelle acute; b) nella cura di sintomi mentali e generali piuttosto che in quella dei sintomi locali ed organici; c) quando si ritiene di aver individuato il rimedio "più simile" (detto anche "simillimum") al quadro sintomatologico del paziente.

Per formulare un'ipotesi dell'azione delle alte diluizioni/dinamizzazioni bisogna necessariamente assumere che il rimedio omeopatico altamente diluito e succusso contenga un'informazione legata alla struttura fisico-chimica-vibrazionale del solvente, informazione fornita specificamente dalla sostanza originariamente sciolta e non dissipata ma anzi rafforzata dal peculiare processo di preparazione. Come si è accennato sopra, le attuali teorie fisiche e le (poche) evidenze sperimentali non escludono la correttezza di tale preliminare assunzione: in breve, sciogliendo un determinato composto in acqua, esso "informerebbe" la collettività di molecole d'acqua ad esso vicine, organizzandole in modo che esse, nel loro insieme, assumano una configurazione o una dinamica vibrazionale dei dipoli elettrici che rispecchia quella del composto stesso. Tali modificazioni dell'acqua rappresenterebbero un "trasferimento di forma", consistendo in una riorganizzazione dinamica ad

ampio raggio. Nella teoria omeopatica, il soluto, grazie alla succussione nel momento della diluizione, comunicherebbe all'acqua un'informazione strutturante: sottoposte ad un determinato flusso d'energia, le molecole d'acqua assumono comportamenti collettivi, in altri termini, si instaurerebbe un regime di coerenza in grandi domini di molecole d'acqua. L'ipotesi che sottende tutta l'omeopatia delle alte diluizioni/dinamizzazioni è che tale struttura o dinamica coerente potrebbe conservarsi anche quando il soluto venisse progressivamente ad essere eliminato per effetto della diluizione.

Assumendo la correttezza di tale ipotesi, si deve chiedersi come una tale soluzione "informata" potrebbe agire nell'organismo sano e malato. Si è già ampiamente illustrato il fatto che gli esseri viventi sono sistemi aperti, lontani dall'equilibrio, soggetti ad apparati di regolazione non necessariamente rappresentabili con equazioni lineari, quindi capaci di sentire minime perturbazioni, soprattutto quando a tale sensibilità sono predisposti, eventualmente proprio dal processo patologico. Nuove evidenze da studi sull'elettromagnetismo sostengono la possibilità che i sistemi viventi rispondano a campi magnetici estremamente deboli, soprattutto a certe frequenze specifiche. La malattia potrebbe quindi essere vista non solo come anomalia funzionale o strutturale-molecolare come nella visione classica, ma anche (e non in contrasto) come un disturbo di tutta una rete di comunicazioni elettromagnetiche basate su interazioni "long-range" tra elementi (molecole, centri nervosi, organi, ecc.) che oscillano a frequenze coerenti e specifiche e quindi capaci di risonanza. Si tratterebbe di un disturbo degli oscillatori interni e delle loro comunicazioni. Non esistono ancora sufficienti conoscenze per dire se tali oscillatori si identificano con alcuni centri nervosi in particolare (è tipico, ma non esclusivo dei centri nervosi la capacità di oscillare a frequenze caratteristiche) o col comportamento collettivo di centri nervosi e/o altri tessuti o cellule. Un disturbo della oscillazione e della comunicazione ad essa collegata potrebbe teoricamente essere regolato mediante "sintonizzazione", cioè mediante il cambiamento della frequenza imposto dall'interazione con un altro oscillatore. Secondo questa idea, il rimedio omeopatico potrebbe agire nel malato come una frequenza-guida esterna capace di entrare in risonanza con strutture sensibili del ricevente.

Si potrebbe quindi suggerire (sottolineando la natura altamente speculativa di tale ipotesi) che un medicinale omeopatico, diluito e "dinamizzato" rappresenti una piccola quantità di materia contenente elementi oscillanti in fase (coerentemente), capaci di interagire con i liquidi biologici (a loro volta fatti per la maggior parte di acqua), ma anche con strutture "metastabili", complesse, soggette a risposte non lineari, capaci a loro volta di oscillare (macromolecole, alfa-eliche, membrane, strutture filamentose, recettori). Vi sarebbe quindi una

possibilità di accoppiamento tra frequenze del rimedio omeopatico diluito e dinamizzato ed oscillatori presenti nell'organismo vivente perturbato dalla malattia.

Segnali anche estremamente piccoli, ma dotati di informazione altamente specifica rispetto alla sensibilità del sistema ricevente, potrebbero agire da regolatori in uno stato di precario equilibrio tra diversi attrattori, vicino al punto che secondo la teoria del caos è detto di "biforcazione". E' quindi plausibile che a questo livello, dove la scelta se spostarsi da una parte o dall'altra è legata a piccole oscillazioni delle condizioni del sistema, la perturbazione indotta da una risonanza anche molto tenue abbia un ruolo determinante sulla successiva evoluzione del sistema-organismo nella sua totalità.

### Discussione e conclusioni

Non è facile pervenire a conclusioni in presenza di molte ipotesi non ancora confermate. I risultati conseguiti sono tali che oggi possiamo affermare con ragionevole sicurezza che l'omeopatia non è "acqua fresca", ma ciò non è sufficiente per una accettazione secondo i criteri della medicina convenzionale. Così, chi partiva dalla convinzione che l'omeopatia sia efficace è rafforzato nella propria convinzione, mentre chi era scettico continua a mantenere i suoi ragionevoli dubbi. Sul piano clinico, è in corso un importante dibattito su un punto-chiave: quali sono i criteri di evidenza sufficienti per validare una medicina? I dati ottenuti secondo i più rigorosi metodi di trials clinici sarebbero fondamentali ed auspicabili, ma non possono da soli costituire la validazione di una medicina o di un sistema terapeutico. Se si accettasse il principio che è richiesta un'evidenza scientifica incontrovertibile prima di giudicare come valida una medicina, si rischierebbe una "paralisi terapeutica", in quanto la maggior parte delle conoscenze e delle procedure, anche della medicina convenzionale, non è stata provata a livello di trials clinici e di quei criteri ancor più rigorosi fissati dalle meta-analisi. L'esperienza clinica dei medici ed il "gradimento" della popolazione in un certo periodo storico costituiscono altri criteri fondamentali per affermare che una medicina ha o no delle "evidenze", quanto meno riguardo alla sua effettività ed efficienza. D'altra parte, anche in alcuni ambiti della medicina convenzionale sono evidenziati i limiti della metodologia basata sulla sperimentazione clinica, soprattutto per terapie in corso di malattie croniche, come l'artrite reumatoide, dove negli ultimi dieci anni le più importanti innovazioni terapeutiche si sono basate su osservazioni cliniche, in seguito confermate da studi clinici [54].

E' forse inutile ribadire che la ricerca clinica dovrebbe essere incentivata, anche partendo da semplici ricerche di tipo epidemiologico ed osservazionale, per poi concentrarla con metodi più probanti sui campi più pro-



mettenti. L'omeopatia è, nella prospettiva della ricerca scientifica, una "sonda" per l'esplorazione della complessità dell'organismo. Sul piano clinico-epidemiologico la bisecolare durata e l'inattesa recente diffusione di questa "eresia" medica costringe a rivedere ed affinare le tecniche di analisi di efficacia, effettività ed efficienza. Sul piano puramente scientifico, anche se l'omeopatia servisse solo a promuovere la ricerca sul principio di similitudine a tutti i suoi livelli e sulla comunicazione biologica a livello biofisico, si tratterebbe comunque di un grande contributo per il progresso della medicina.

L'evidenza proveniente dalla pratica clinica e il crescente utilizzo delle medicine complementari costituiscono una valida ragione per cercare una loro valutazione e attualmente sono state condotte più di 200 revisioni sistematiche ad opera del Cochrane Controlled Trials Register, 40 delle quali sono disponibili come protocolli o revisioni complete nella Cochrane Library [55, 56].

Un approccio da attuare in collaborazione con i medici sul territorio, basato sulla raccolta sistematica di dati di esito in pazienti definiti sulla base di protocolli prestabiliti potrebbe forse essere utile in questa fase d'inizio della valutazione dell'efficacia di alcuni approcci terapeutici non convenzionali [57]. Il coinvolgimento delle istituzioni sanitarie ed accademiche è auspicabile, anche perché l'omeopatia, almeno quella classica, è un campo dove l'industria non ha interesse ad effettuare grossi investimenti, in quanto i prodotti non sono brevettabili come nella farmacologia convenzionale. Nonostante tutte le difficoltà nell'oggettivazione del fenomeno omeopatico, la "posta in gioco" che giustifica la continuazione degli sforzi scientifici in questo campo sta nella probabilità di definire un percorso terapeutico che, qualora validato con adatte metodologie cliniche, consentirebbe di curare i malati nella loro integrità, individualità e complessità usando dosi molto piccole di farmaci o sfruttando nuovi principi che si stanno affacciando all'orizzonte della fisica.

Resta il fatto che, se i modelli qui presentati sono corretti, il modo d'azione del rimedio omeopatico differisce in modo significativo da quello del farmaco somministrato in dosi opportune col fine di contrastare un preciso meccanismo di malattia. Il metodo omeopatico s'indirizza programmaticamente verso la fine regolazione a livello dei punti di biforcazione, tenendo conto della complessità e della specificità (che, tradotta nella clinica significa individualizzazione del trattamento). Secondo tale prospettiva, è inevitabile che gli effetti diretti specifici del farmaco, ammettendo che essi esistono realmente, siano difficilmente distinguibili da quelli dovuti alla reazione del soggetto ed al contesto psicologico e relazionale in cui si svolge la terapia. I dati ed i modelli qui presentati hanno posto in luce quanti e quali sono i fattori "critici" che possono influire sulla corretta scelta del rimedio e sulle possibilità che tale rimedio,

anche se correttamente scelto, riesca ad agire nel singolo individuo malato. Di conseguenza, è facile capire i motivi per i quali le sperimentazioni cliniche finora eseguite, spesso senza tenere conto di tutte queste peculiarità, hanno fornito risultati contrastanti.

Nella medicina del futuro, omeopatia e allopatia potrebbero avere diverse e specifiche indicazioni, pur potendosi, in molti casi, utilmente associare. Per raggiungere questo obiettivo ideale è necessaria ancora molta ricerca nei campi della fisica e chimica (es.: natura del farmaco diluito), della farmacologia (es.: natura dei principi attivi e loro effetto biologico e terapeutico), della biologia (es.: modi di comunicazione e trasduzione del segnale), della clinica (es: studi epidemiologici e sperimentali sul sano e sul malato con appropriate metodologie) e, in generale, delle scienze della complessità secondo le linee che qui sono state schematicamente enunciate.

I gruppi di ricercatori che operano in questo campo necessitano del sostegno delle aziende interessate (che dovrebbero investire di più nella sperimentazione) e delle Istituzioni sanitarie ed accademiche. Dedicarsi alla ricerca in un settore considerato (a ragione o a torto) "non-convenzionale" costituisce ancor oggi un notevole rischio sia per le resistenze solitamente poste dal paradigma dominante nei confronti delle avanguardie, sia perché, a fronte dell'indubbia difficoltà e complessità dei problemi affrontati, le risorse finanziarie ed umane sono scarse. Solo negli ultimi anni si sta verificando un aumento di interesse per questo settore nell'ambito di un cambiamento generale del modo di vedere la medicina e la scienza da parte della società. Stanno nascendo osservatori epidemiologici, corsi di perfezionamento universitari, associazioni e convegni sulla medicina integrata ed altre iniziative, promosse anche col significativo contributo degli Ordini delle professioni sanitarie. Ciò consente di guardare con maggiore fiducia e minori preconcetti allo sviluppo della ricerca scientifica in questo settore emergente della scienza e della medicina.

#### Ringraziamenti

Si ringrazia il Dr. Andrea Valeri e gli altri medici della Scuola di Medicina Omeopatica di Verona per le utili discussioni sulla metodologia omeopatica. Lavoro eseguito con finanziamento MURST (fondi 60%) e col contributo dell'ANIPRO all'Osservatorio per le Medicine Complementari (iniziativa dell'Università di Verona e dell'Ordine dei Medici, Chirurghi e Odontoiatri della Provincia di Verona).

Lavoro presentato su invito.  
Accettato il 27 luglio 1999.

#### BIBLIOGRAFIA

1. BOYD, L.J. 1936. *A study of the simile in medicine*. Boericke and Tafel, Philadelphia.
2. HAHNEMANN, C.F.S. 1842. *Organon, dell'arte del guarire*. (Ristampa della trad. it. della 6. ed. di G. Riccamboni). Ed. Red, Como.

3. BELLAVITE, P. 1990. Ricerca in omeopatia: Dati, problemi e prospettive. *Ann. Ist. Super. Sanità* **26**: 179-187.
4. POITEVIN, B. 1993. *Les grandes directions de la recherche en homéopathie*. Editions Techniques Paris, France.
5. LINDE, K., JONAS, W.B., MELCHART, D., WORKU, F., WAGNER, H. & EITEL, F. 1994. Critical review and meta-analysis of serial agitated dilutions in experimental toxicology. *Hum. Exp. Toxicol.* **13**: 481-492.
6. BELLAVITE, P. & SIGNORINI, A. 1995. *Homeopathy: a frontier in medical science. Experimental studies and foundations*. North Atlantic Books, Berkeley, CA.
7. LINDE, K., CLAUSIUS, N., RAMIREZ, G., MELCHART, D., EITEL, F., HEDGES, L.V. & JONAS, W. 1997. Are the clinical effects of homeopathy all placebo effects? A meta-analysis of randomized, placebo controlled trials. *Lancet* **350**: 834-843.
8. BELLAVITE, P. 1998. *Biodinamica. Basi fisiopatologiche e tracce di metodo per una medicina integrata*. Tecniche Nuove, Milano.
9. *Homeopathy. A critical appraisal*. 1998. E. Ernst & E.G. Hahn (Eds). Butterworth/Heinemann, Oxford.
10. BELON, P., CUMPS, J., ENNIS, M., MANNAIONI, P.F., SAINTE-LAUDY, J., ROBERFROID, M. & WIEGANT, F.A.C. 1999. Inhibition of human basophil degranulation by successive histamine dilutions: results of a European multi-centre trial. *Inflammation Res.* **48** (suppl.): S17-S18.
11. KLEIJNEN, J., KNIPSCHILD, P. & TER RIET, G. 1991. Clinical trials of homeopathy. *Br. Med. J.* **302**: 316-323.
12. BARNES, J., RESCH, K.L. & ERNST, E. 1997. Homeopathy for postoperative ileus? A meta-analysis. *J. Clin. Gastroenterol.* **25**: 628-633.
13. ERNST, E. & PITTLER, M.H. 1998. Efficacy of homeopathic arnica: a systematic review of placebo-controlled clinical trials. *Arch. Surg.* **133**: 1187-1190.
14. LINDE, K. & MELCHART, D. 1998. Randomized controlled trials of individualized homeopathy: a state-of-the-art review. *J. Altern. Complem. Med.* **4**: 371-388.
15. COLETTI, M. 1999. Homéopathie. À la recherche de la démonstration d'une activité clinique spécifique (suite). *La Revue Prescrire* **19**(193): 212-217
16. ENSERINK, M. 1999. Can the placebo be the cure? *Science* **284**: 238-239.
17. WALACH, H., HAEUSLER, W., LOWES, T., MUSSBACH, D., SCHAMELL, U., SPRINGER, W., STRITZL, G., GAUS, W. & HAAG, G. 1997. Classical homeopathic treatment of chronic headaches. *Cephalalgia* **17**: 119-126.
18. NICOLIS, G. & PRIGOGINE, Y. 1991. *La complessità. Esplorazioni nei nuovi campi della scienza*. Einaudi, Torino.
19. *Thinking about biology*. 1993. W. Stein & F.J. Varela (Eds). Addison Wesley, Reading, MA.
20. BELLAVITE, P., ANDRIGHETTO, G. & ZATTI, M. 1995. *Omeostasi, complessità e caos. Un'introduzione*. Franco Angeli, Milano.
21. BAR-YAM, Y. 1997. *Dynamics of complex systems*. Addison-Wesley, Reading, MA.
22. COFFEY, D.S. 1998. Self-organization, complexity and chaos: the new biology for medicine. *Nat. Med.* **4**: 882-885.
23. HOLLAND, J.H. 1997. *Emergence. From chaos to order*. Addison-Wesley, Reading, MA.
24. CINI, M. 1999. Linguaggi scientifici e scienze della complessità. *Ann. Ist. Sup. Sanità* **35**(4): 529-534.
25. VAN ROSSUM, J.M. & DE BIE, J.E.G.M. 1991. Chaos and illusion. *Trends Pharm. Sci.* **12**: 379-383.
26. SHEPPERD, J. 1994. Chaos theory: Implications for homeopathy. *J. Am. Inst. Homeopathy* **87**: 22-29.
27. *Biophysics of water*. 1982. F. Franks & S.F. Mathias (Eds). Wiley Intersci, Publ., Chichester.
28. LIU, K., BROWN, M.G., CARTER, C., SAYKALLY, R.J., GREGORY, J.K. & CLARY, D.C. 1996. Characterization of a cage form of the water hexamer. *Nature* **381**: 501-503.
29. DEL GIUDICE, E. & PREPARATA, G. 1998. Coherent electrodynamics in water. In: *Fundamental research in ultra high dilution and homeopathy*. J. Schulte & P.C. Endler (Eds). Kluwer Acad. Publ., Dordrecht. p. 89-103.
30. ANAGNOSTATOS, G.S. 1998. On the structure of high dilutions according to the clathrate model. In: *High dilution effects on cells and integrated systems*. C. Taddei-Ferretti & P. Marotta (Eds). World Scientific, Singapore. p. 305-312.
31. FESENKO, E.E., GELETYUK, V.I., KAZACHENKO, V.N. & CHERMERIS, N.K. 1995. Preliminary microwave irradiation of water solutions changes their channel-modifying activity. *FEBS Lett.* **366**: 49-52.
32. FESENKO, E.E. & GLUVSTEIN, A.Y. 1995. Changes in the state of water, induced by radiofrequency electromagnetic fields. *FEBS Lett.* **367**: 53-55.
33. YOUNG, T.M. 1975. NMR studies of succussed solutions: a preliminary report. *J. Am. Inst. Hom.* **68**: 8-16.
34. DEMANGEAT, J.L., DEMANGEAT, C., GRIES, P., POITEVIN, B. & CONSTANTINESCO, A. 1992. Modifications des temps de relaxation RMN a 4 MHz des protons du solvant dans les très hautes dilutions salines de Siïce/Lactose. *J. Med. Nucl. Biophys.* **16** (2): 135-145.
35. WEINGARTNER, O. 1992. *Homöopatische Potenzen*. Springer Verlag, Berlin.
36. *Ultra high dilution. Physiology and physics*. 1994. P.C. Endler & J. Schulte (Eds). Kluwer Academic Publishers, Dordrecht.
37. LO, S.-Y., LO, A., CHONG, L.W., TIANZHANG, L., HUA, L.H. & GENG, X. 1996. Physical properties of water with IE structures. *Modern Phys. Lett. B* **10**: 921-930.
38. CONTE, R.R., BERLIOCCHI, H., LASNE, Y. & VERNOT, G. 1996. *Théorie des hautes dilutions et aspects expérimentaux*. Polytechnica, Paris.
39. ELIA, V. & NICCOLI, M. 1999. Thermodynamics of extremely diluted aqueous solutions. *Ann. N.Y. Acad. Sci USA* **879**: 241-248.
40. BELLAVITE, P., ANDRIOLI, G., LUSSIGNOLI, S., SIGNORINI, A., ORTOLANI, R. & CONFORTI, A. 1997. A scientific reappraisal of the "Principle of similarity". *Med. Hypoth.* **49**: 203-212.

41. FURST, A. 1987. Hormetic effects in pharmacology: pharmacological inversions as prototypes for hormesis. *Health Phys.* **52**: 527-530.
42. CALABRESE, E.J., MCCARTHY, M.E. & KENYON, E. 1987. The occurrence of chemically induced hormesis. *Health Phys.* **52**: 531-541.
43. OBERBAUM, M. & CAMBAR, J. 1994. Hormesis: dose-dependent reverse effects of low and very low doses. In: *Ultra high dilution*. P.C. Endler & J. Schulte (Eds). Kluwer Acad. Publ., Dordrecht. p. 5-18.
44. WIEGANT, F.A.C. & VAN WIJK, R. 1996. Self-recovery and the similia principle: an experimental model. *Complem. Ther. Med.* **4**: 90-97.
45. ESKINAZI, D. 1999. Homeopathy re-revisited. *Arch. Intern. Med.* **159**: 1981-1987.
46. BELLAVITE, P., CHIRUMBOLO, S., LIPPI, G., ANDRIOLI, G., BONAZZI, L. & FERRO, I. 1993. Dual effects of formylpeptides on the adhesion of endotoxin-primed human neutrophils. *Cell. Biochem. Funct.* **11**: 231-239.
47. ANDRIOLI, G., LUSSIGNOLI, S., GAINO, S., BENONI, G. & BELLAVITE, P. 1997. Study on the paradoxical effects of NSAIDs on platelet activation. *Inflammation* **21**: 519-530.
48. BELLAVITE, P., CHIRUMBOLO, S., SANTONASTASO, C., BIASI, D., LUSSIGNOLI, S. & ANDRIOLI, G. 1997. Dose-dependence of the various functional responses of neutrophils to formylpeptides. Activation, regulation, and inverse effects according to the agonist dose and cell condition. In: *Signals and images*. M. Bastide (Ed.). Kluwer Acad. Publ., Dordrecht. p. 111-119.
49. CHIRUMBOLO, S., CONFORTI, A., LUSSIGNOLI, S., METELMANN, H. & BELLAVITE, P. 1997. Effects of Podophyllum peltatum compounds in various preparations and dilutions on human neutrophil functions *in vitro*. *Br. Hom. J.* **86**: 16-26.
50. CAMBAR, J., DELBANCUT, A. & BARROILLET, M.P. 1998. Effects of metal high dilutions on cells and integrated systems. In: *High dilution effects on cells and integrated systems*. C. Taddei-Ferretti & P. Marotta (Eds). World Scientific, Singapore. p. 45-62.
51. MITRA, K., KUNDU, S.N. & KHUDA BUKHSH, A.R. 1999. Efficacy of a potentized homeopathic drug (Arsenicum Album-30) in reducing the toxic effects produced by arsenic trioxide in mice: II. On alterations in body weight and total protein. *Complem. Ther. Med.* **7**: 24-34.
52. GRANGE, J.M. & DENMAN, A.M. 1993. Microdose-mediated immune modulation. A possible key to a scientific re-evaluation of homeopathy. *Br. Hom. J.* **82**: 113-118.
53. CONFORTI A., LUSSIGNOLI, S., BERTANI, S., VERLATO, G., ORTOLANI, R., BELLAVITE, P. & ANDRIGHETTO, G. 1997. Specific and long-lasting suppression of rat adjuvant arthritis by intraperitoneal low-dose of *Mycobacterium butyricum*. *Eur. J. Pharmacol.* **324**: 241-247.
54. PINKUS, T. & STEIN, M.C. 1995. What is the best source of useful data in the treatment of rheumatoid arthritis. clinical trials, clinical observations, or clinical protocols? *J. Rheumatol.* **22**: 1611-1617.
55. BERMAN, B.M. 1998. The Cochrane collaboration and evidence-based medicine. *J. Altern. Complement. Med.* **3**: 191-194.
56. VICKERS, A.M.A. 1999. Evidence-based medicine and complementary medicine. *ACP J. Club* **130** (2): A13-14.
57. ERNST, E. & BARNES, J. 1998. Methodological approaches to investigating the safety of complementary medicine. *Complem. Ther. Med.* **6**: 115-121.