

Fondamenti teorici, metodologia di applicazione clinica e prove di efficacia dell'omeopatia

Corso ECM a distanza erogato dal Provider Imagine Srl

Modulo III

Il medicinale omeopatico

Prof. Paolo Bellavite,

Medico chirurgo specialista in Ematologia - Professore di Patologia Generale Dipartimento di Patologia e Diagnostica , Università degli Studi Di Verona.

La sua ricerca riguarda infiammazione, radicali liberi, fagocitosi, basofili, piastrine, omeopatia.

Autore di 210 pubblicazioni, di cui 112 riportate da PubMed (Medline), e di 8 libri di cui l'ultimo è "La Complessità in Medicina" (Tecniche Nuove).

Fondamenti teorici, metodologia di applicazione clinica e prove di efficacia dell'omeopatia

Corso ECM a distanza erogato dal Provider Imagine Srl

Modulo III

Il medicinale omeopatico

Riassunto

In questo modulo si tratta del medicinale omeopatico e dei suoi possibili meccanismi d'azione. Dopo una definizione ufficiale e legislativa, si descrivono le tecniche di preparazione, a partire dalle materie prime fino al processo di diluizione e dinamizzazione. Si riportano le prove di laboratorio eseguite per studiare gli effetti in condizioni rigorose di riproducibilità e si affronta il tema della natura fisico-chimica del medicinale presentando le principali teorie ed evidenze. Infine, si sviluppa il tema del suo meccanismo d'azione sul sistema vivente, con particolare riferimento al principio di similitudine visto come manifestazione del frequente fenomeno dell'inversione degli effetti farmacologici in dipendenza delle dosi e della sensibilità del sistema trattato.

Indice

1. Definizione scientifica e legislativa
2. Preparazione dei medicinali omeopatici
 - 2.1 Materie prime
 - 2.1.1 Sostanze vegetali
 - 2.1.2 Sostanze d'origine animale
 - 2.1.3 Materiali di partenza chimici o minerali
 - 2.2 Tinture madri omeopatiche
 - 2.3 Le diluizioni omeopatiche
 - 2.4 Soluzioni e granuli
3. Le dosi bassissime
 - 3.1 Ricerche di laboratorio
 - 3.1.1 Studi su animali da esperimento
 - 3.2 Il paradigma biofisico
 - 3.2.1 Teorie fisiche sull'acqua e i solventi
 - 3.2.2 Struttura e dinamiche dell'acqua liquida
 - 3.2.3 Clusters
 - 3.2.4 Domini di coerenza
 - 3.2.5 Risonanza magnetica nucleare
 - 3.2.6 Altri studi chimico-fisici
 - 3.3 Medicinale omeopatico e sensibilità biologica
 - 3.3.1 Omeodinamica biofisica
 - 3.3.2 Ipotesi sintetica
 - 3.3.3 Entanglement quantistico
4. La similitudine (effetti inversi e paradossali dei farmaci)
 - 4.1 Meccanismi biologici e farmacologici
 - 4.1.1 Effetti stimolanti di piccole dosi di agenti inibitori o tossine
 - 4.1.2 Ruolo del valore iniziale
 - 4.1.3 Effetti opposti di trattamenti acuti e cronici
 - 4.2 Omeo-patologia e omeo-terapia
 - 4.2.1 Il modello patogenetico fondamentale
 - 4.2.2 Trattare la rete: scienza e similitudine
5. Conclusioni e prospettive
6. Bibliografia

1.- Definizione scientifica e legislativa

Il *medicinale* omeopatico (la legislazione europea e italiana lo chiama così, non “farmaco” né “rimedio”) si definisce non per la metodologia con cui viene prescritto, ma per il suo contenuto e la sua preparazione. Precisamente, per medicinale omeopatico si intende, in base alle direttive europee recepite anche nella legislazione italiana (direttiva 92/73/CEE, D.L.vo 185/95, legge 347/97, D.L.vo 24 aprile 2006, n.219) “ogni medicinale ottenuto a partire da sostanze denominate materiali di partenza per preparazioni omeopatiche o ceppi omeopatici, secondo un processo di produzione omeopatico descritto dalla farmacopea europea o, in assenza di tale descrizione, dalle farmacopee utilizzate ufficialmente negli Stati membri della Comunità europea; un medicinale omeopatico può contenere più sostanze”. In pratica, il medicinale è prodotto a partire da una sostanza di base attraverso diluizioni progressive alternate a “succussioni” a ogni passaggio (procedimento detto anche “dinamizzazione” o “potenziazione”, o “attivazione”). Secondo la tradizione omeopatica, la diluizione seguita da succussione (“dinamizzazione”) conferirebbe maggiore potere terapeutico al medicinale e quindi le diluizioni/dinamizzazioni sono anche dette “*potenze*”.

Il *contenuto*, la materia, è una sostanza diluita di provenienza omeopatica, deve quindi essere presente e descritta nelle Materie Mediche omeopatiche. La *preparazione* è secondo le regole codificate dalle tradizioni omeopatiche (che possono anche variare nei dettagli ma che essenzialmente comprendono estrazione, triturazione, diluizione con dinamizzazione).

Il medicinale omeopatico può essere unitario (a singola componente iniziale) o complesso (miscela di diversi medicinali). Unitario è il medicinale contenente un'unica sostanza, già sottoposta a sperimentazione patogenetica pura secondo le regole omeopatiche; ovvero un qualsiasi medicinale fabbricato omeopaticamente, contenente comunque una unica sostanza. Complesso è il medicinale omeopatico composto da più ceppi unitari, in formulazione fissa, più spesso usato in omotossicologia o come “medicinale da banco”.

Sia l'unitario sia il complesso possono essere in basse o alte diluizioni/dinamizzazioni (“potenze”), dove si può approssimativamente porre un limite legato alla costante di Avogadro: basse potenze se il medicinale contiene almeno teoricamente delle molecole di principio attivo (quindi dalla tintura madre in teoria alla 24^a decimale o 12^a centesimale, in pratica fino alla 20^a decimale o 10^a centesimale), alte potenze con diluizioni/dinamizzazioni maggiori. La diluizione estrema non è un requisito imprescindibile del medicinale e spesso nei medicinali omeopatici sono presenti dosi “ponderali” di principi attivi.

I medicinali omeopatici possono essere presentati varie formulazioni (gocce idroalcoliche, granuli, globuli, soluzioni iniettabili, spray, supposte, ecc.) secondo le diverse tradizioni mediche che ne fanno uso, secondo la dose e secondo l'utilizzo principale (vale a dire, ad esempio, curare qualche sintomo locale o la persona nel suo complesso).

2.- Preparazione dei medicinali omeopatici

Le tecniche di preparazione dei vari tipi di rimedi sono codificate nelle varie farmacopee, di cui le più importanti sono quella francese e quella tedesca, anche se c'è la tendenza a trovare un consenso a livello di Comunità Europea. Un punto essenziale per l'affidabilità, e quindi per l'efficacia, del medicinale omeopatico consiste nell'assicurarne la perfetta riproducibilità nel tempo. Essa dipende dalle materie prime utilizzate (conformi alla tradizione omeopatica e alle Farmacopee) e dall'applicazione delle norme farmaceutiche attuali, che poggiano su procedure rigorose,

applicate da un personale preparato e competente.

La fabbricazione del medicinale è soggetta a norme molto severe e a una tecnologia spesso complessa. Garantire la qualità del medicinale significa anche verificare ogni fase, ovverosia verificare che l'utilizzo di ogni risorsa permetta effettivamente di ottenere i risultati auspicati; ciò riguarda il materiale e le procedure, ma anche il personale, le cui competenze sono sottoposte a verifica. Si tratta di controllare tutto ciò che entra in produzione, tutto ciò che viene elaborato, convalidare le procedure di fabbricazione.

1.1 Materie prime

I rimedi omeopatici sono prodotti da sorgenti naturali come piante, animali, minerali, tessuti patologici, ecc., ma possono essere prodotti anche a partire da soluzioni alcoliche esposte alle radiazioni ionizzanti. I rimedi prodotti da sorgenti vegetali e animali sono normalmente denominati secondo la nomenclatura binominale introdotta da Linneo (1753). Ciascuno dei circa 3000 materiali di partenza è stato oggetto di lavori di ricerca farmacologica per assicurare la conoscenza dei medicinali di uso frequente all'epoca.

1.1.1 Sostanze vegetali



Calendula officinalis

Le piante costituiscono più del 60% dei rimedi omeopatici. Possono essere utilizzate diverse parti delle piante come radici, corteccia, gemme, foglie, fiori, frutti, semi. Le radici delle piante annuali sono raccolte nel momento in cui la pianta dà i frutti. In caso di piante perenni, le radici dovrebbero essere raccolte in primavera, quando la pianta stessa ha due o tre anni. Così ad esempio sono trattate *Ipecacuanha* e *Bryonia*. Le foglie pienamente sviluppate e sane sono raccolte in mattinata, prima della stagione della fioritura. Esempi sono *Rhus toxicodendron* e *Ocimum sanctum*. I fiori sono raccolti appena cominciano ad aprirsi, come ad esempio nel caso di *Cina*, ottenuta usando le sommità fiorite della pianta *Artemisia cina*. Le cortecce sono raccolte da piante giovani, come ad esempio nel

caso di *Cinchona* (*China officinalis*). I bulbi sono germogli sotterranei modificati. Essi vengono raccolti quando sono pienamente cresciuti e alcuni esempi sono i bulbi di *Allium cepa*, di *Allium sativa* e di *Colchicum autumnale*. Semi secchi sono la materia prima per *Nux vomica* e per *Ignatia amara*. *Lycopodium* è prodotto con le spore della pianta *Lycopodium clavatum*; *Opium* viene prodotto dal lattice delle capsule del papavero *Papaver somniferum* e *Carbo vegetabilis* dal carbone vegetale. Comunque, possono essere usate anche piante intere, come nel caso di *Aconitum napellus*, *Calendula officinalis*, *Chamomilla*, *Phytolacca decandra*. Tutte le piante, allo stato fresco o secco, devono essere controllate per verificare l'assenza di contaminazioni radioattive, con un rilevatore computerizzato di radioattività.

2.1.2 Sostanze d'origine animale



Apis mellifica

I prodotti animali sono raccolti da animali interi o da loro parti: ad esempio *Apis mellifica* è preparata dall'intero corpo dell'ape, *Cantharis* dalla polvere secca dell'insetto *Cantharis vasicata*, *Sepia officinalis* dalle ghiandole dell'inchiostro della seppia, *Lachesis* dal veleno del serpente, *Tarantula hispanica* dal velenoso ragno, *Calcarea carbonica* dal guscio di ostrica.

I materiali di partenza organoterapici rispondono ai requisiti della normativa europea per ogni preparato di origine animale, che sancisce l'esclusione dei bovini e degli ovini. Per lo più si usano materiali di origine suina. Le parti desiderate sono prelevate sotto stretto controllo veterinario. I laboratori specializzati dei servizi veterinari provvedono poi ai controlli di identificazione e di conformità tissulare, mediante esame istologico. Ogni prelievo controllato viene poi liofilizzato. Il medicinale è poi preparato da questa base liofilizzata.

I medicinali prodotti da tessuti patologici sono chiamati *nosodi*. Esempi sono *Tuberculinum*, da tessuti infettati con il bacillo tubercolare, *Medorrhinum* da secrezioni gonorroiche, *Bacillinum* dal bacillo tubercolare, *Psorinum* da pustole della scabbia ecc. I *sarcodi* sono preparati dagli estratti di organi freschi e ghiandole estratti da bovini, suini o ovini. Esempi sono *Pancreas*, *Polmone*, *Rene* ecc. I *nosodi* intestinali sono derivati da colture di batteri intestinali e presenti nelle feci umane. Ovviamente, tutti questi materiali sono sottoposti a procedure di sterilizzazione e usati in alte diluizioni, che ne garantiscono comunque la assoluta sicurezza.

2.1.3 Materiali di partenza chimici o minerali



Natrum muriaticum

I rimedi omeopatici sono anche prodotti da metalli come oro (*Aurum metallicum*), ferro (*Ferrum metallicum*), rame (*Cuprum metallicum*), argento (*Argentum metallicum*), zinco (*Zincum metallicum*), da composti inorganici come il cloruro di sodio (*Natrum muriaticum*), cloruro di mercurio (*Mercurius corrosivus*), carbonato di magnesio (*Magnesia carbonica*),

ossido di arsenico (*Arsenicum album*), acido solforico (*Sulfuric acid*), solfuro di calcio (*Hepar sulfuris*), bicromato di potassio (*Kalium bichromicum*), da rocce (*Etna lava*). Sono pure preparati da composti organici come acido picrico (*Picric acid*), acido acetico (*Acetic acid*), acido lattico (*Lactic acid*), nitroglicerina o nitrato di glicerolo (*Glonoinum*), zucchero di canna o saccarosio (*Saccharum officinalis*), glicerolo (*Glycerinum*), cloroformio (*Chloroformium*), stricnina (*Strychninum*) ecc. Le sostanze minerali sono quasi sempre provenienti dall'ambiente naturale. Le sostanze chimicamente definite, come *Kalium bichromicum* (il bicromato di potassio), provengono principalmente da materiali di partenza chimici puri. Tutti questi materiali di partenza sono controllati fin dal ricevimento, in conformità alle monografie delle Farmacopee, con le tecniche di analisi più moderne (cromatografia liquida ad alta pressione, cromatografia su fase gassosa, cromatografia su strato sottile, spettroscopia IR o UV, spettrometria ad assorbimento atomico, ecc.). Essi servono come punto di partenza per l'ottenimento delle diluizioni successive.

2.2 Tinture madri omeopatiche

Le soluzioni iniziali, contenenti la massima concentrazione dei principi attivi, sono dette “*Tinture Madri*” (TM). Da queste si procede a successive diluizioni, seguite da forte agitazione. Per le sostanze di origine vegetale, è necessario preparare una tintura madre, di solito in solvente idroalcolico. La concentrazione alcolica finale delle tinture madri può essere del 33%, del 50%, o dell'80-90% (v/v), secondo il contenuto acquoso e il materiale di partenza. Questo metodo di estrazione fitochimica è utilizzato correntemente dalla farmacognosia per estrarre le sostanze attive dei vegetali. Ogni tintura madre omeopatica è definita da numerosi parametri, come il titolo alcolico esatto, diverso per ogni pianta secondo la sua composizione fitochimica, la varietà botanica, la data di raccolta, il luogo di raccolta, parametri che garantiscono la standardizzazione, e dunque la riproducibilità nel tempo, di tutte le produzioni di una stessa pianta. Le tinture madri omeopatiche non corrispondono alle tinture idroalcoliche F.U.

I materiali di partenza sono messi a macerare in una miscela di acqua e di alcool, in recipienti d'acciaio inossidabile, un materiale neutro, per evitare ogni interazione con la tintura. Si passa quindi alla pressatura delle tinture madri in presse idrauliche, anch'esse in acciaio inossidabile e in grado di esercitare una pressione standardizzata, per garantire un'estrazione costante dei principi attivi. Le tinture vengono poi filtrate con appositi filtri. Dopo essere state filtrate, le tinture madri sono messe in quarantena e conservate in ambienti freschi, al riparo della luce, in attesa dei risultati dell'analisi del laboratorio di controllo. Esse saranno poi diluite per la fabbricazione del medicinale omeopatico, oppure entreranno nella composizione delle specialità omeopatiche, oppure saranno confezionate tal quali.

Per i materiali di natura minerale e animale, è necessario ottenere la solubilità dei materiali di partenza. A questo scopo, le diluizioni vengono effettuate o direttamente se il materiale di partenza è solubile (per es.: *Natrum muriaticum*), oppure per triturazione in lattosio fino al raggiungimento della soglia di solubilità per i materiali di partenza insolubili (per es.: *Aurum*), per lo più alla 3 CH. Ogni tintura madre è specificatamente controllata secondo le monografie di riferimento.

2.3 Le diluizioni omeopatiche

Una volta ottenuta la tintura madre omeopatica o la prima diluizione liquida, si è in grado di preparare le diluizioni successive, fino al grado di diluizione richiesto. Le diluizioni omeopatiche risultano da una serie di diluizioni successive della sostanza di base, di solito in soluzione idroalcolica 30%. Ogni operazione di diluizione è seguita da un'agitazione standardizzata, la cosiddetta "succussione" o meglio "dinamizzazione". Le norme classiche indicano 100 colpi dall'alto in basso, ma sono state sviluppate altre procedure di succussione, anche automatizzate. Le diluizioni/dinamizzazioni così ottenute sono chiamate anche "potenze omeopatiche" perché secondo la tradizione quanto più alta è la diluizione/dinamizzazione, tanto più forte è la potenza farmacologica del medicinale. Le potenze più usate sono: quelle decimali (sigla "D", "DH", "X", o "x"), quando 1 parte della soluzione più concentrata è diluita in 9 parti di solvente; oppure centesimali (sigla "C", oppure "CH", oppure "c"), quando 1 parte della soluzione più concentrata è diluita con 99 parti di solvente. Esistono anche diluizioni cinquantamillesimali (sigla "LM"), basate su diluizioni seriali 1/50000, e diluizioni "korsakoviane" (sigla "K"), basate su diluizioni fatte svuotando il recipiente con la soluzione più concentrata, lasciandovene qualche goccia e riempiendolo con il solvente (ovviamente quest'ultimo metodo è meno standardizzabile, pur essendo di più facile esecuzione). Per la preparazione di alte potenze come le CM (diluite in multipli di 100 mila volte) e le MM (diluite in multipli di un milione di volte) è necessaria una macchina. Infine, sono utilizzate oggi anche procedure meccanizzate in flusso continuo. Dato che le alte diluizioni rendono difficile il controllo organico in questo stadio della fabbricazione, in ogni tappa si procede alla verifica con codice a barre, il che assicura la massima garanzia nella preparazione del medicinale. Per le operazioni di diluizione, è indispensabile adottare precauzioni eccezionali. Infatti, le impurità presenti nell'atmosfera, nel solvente o nel materiale di preparazione potrebbero contaminare la sostanza di base. In questa fase, è fondamentale che l'atmosfera sia controllata e si lavori in camere a flusso d'aria laminare. Queste camere erogano un flusso d'aria pulita e sterile, che soddisfa i requisiti di purezza dell'aria. I solventi (acqua e alcool) utilizzati per le diluizioni successive sono de massimo grado di purezza ottenibile con le tecniche attuali.

2.4 Soluzioni e granuli



In farmacia, all'inizio del XIX secolo (agli esordi dell'omeopatia), le sostanze attive, per lo più liquide, venivano somministrate direttamente, in un po' d'acqua, o su una zolletta di zucchero. È questa l'origine del supporto neutro scelto da Hahnemann per la somministrazione delle diluizioni. Oggi esistono preparazioni in granuli, o in globuli, costituiti da sferette di saccarosio e lattosio, che vengono impregnate con la diluizione hahnemanniana, della quale assumono la denominazione. Ad esempio, granuli di *Arnica montana* 9C sono granuli che sono stati impregnati con la diluizione 9C di *Arnica montana*.

Sulla base e nel rispetto delle tecniche originali, i processi galenici per la fabbricazione dei granuli neutri si sono perfezionati sempre più, grazie all'ausilio delle tecniche moderne. Il prin-

cipio di fabbricazione dei granuli e dei globuli (le forme farmaceutiche più diffuse) è quello della confettatura partendo da un cristallo di lattosio. I cristalli di lattosio puro sono rivestiti successivamente di saccarosio e lattosio, in grandi turbine di acciaio inossidabile a programmazione elettronica automatica, un'operazione lunga e minuziosa.

L'impregnazione consiste nell'incorporare la diluizione omeopatica desiderata (in forma liquida) a un supporto galenico inerte (granuli, globuli o compresse). La diluizione viene micropolverizzata sui granuli contenuti in damigiane rotanti, in fasi successive in modo da assicurare la distribuzione della diluizione sui granuli e globuli inerti a porosità equilibrata. Si tratta di una fase fondamentale nel processo di fabbricazione dei medicinali. I granuli sono poi asciugati per convezione con un'aria ultrafiltrata che viene spinta all'interno della damigiana e poi recuperata, con un processo che evita il rischio di contaminazioni incrociate.

3. Le dosi bassissime

Per comprendere il possibile modo d'azione del medicinale omeopatico occorre affrontare due grandi problemi: quello delle “**dosi**” e quello della “**similitudine**”. Iniziamo dal primo.

Come è noto, la più frequente accusa di “assurdità” verso l'omeopatia riguarda il fatto che si usano dosi estremamente basse, a volte dette “infinitesimali”, cioè quelle la cui diluizione ha superato un limite oltre la quale non è più possibile rilevare la presenza di sostanze in una soluzione. Va, comunque, precisato che la maggior parte dei medicinali oggi venduti come “omeopatici” in Europa contengono dosaggi farmacologici anche se bassissimi di principi attivi. Quindi sostenere che l'omeopatia sia tout-court “acqua fresca”, come talvolta affermato anche da persone che di farmacologia dovrebbero essere esperte, è un'affermazione falsa, anche solo per questo banale motivo.

Le teorie di Amedeo Avogadro, pubblicate inizialmente come ipotesi nel 1811, confermate da Johann Loschmidt nel 1865 e poi verificate sperimentalmente nel 1909, stabiliscono che in una Mole di una qualsiasi sostanza sono presenti 6.02254×10^{23} unità molecolari o atomiche. Una mole è il peso, in grammi, corrispondente al peso molecolare (p.m.) di una sostanza; ad esempio, una mole di idrogeno (p.m.=1) è 1 grammo, una mole di una sostanza il cui p.m.=180, è 180 grammi. Di conseguenza, se la T.M. di una qualsiasi sostanza è data da una soluzione 1 molare (1M), un semplice calcolo dimostra che diluizioni superiori a 10^{24} (24D o 12C in termini omeopatici) hanno probabilità sempre più remote di contenere una singola molecola o atomo del composto originale di partenza. Se la T.M. è 1 mM (10^{-3} M), il limite si sposta a 10^{21} e così via.

La “potenza biologica” di un farmaco dipende dall'affinità tra il sito di legame e la molecola stessa: correntemente si pensa che l'efficacia sia tanto più alta quanto più molecole del farmaco raggiungono il bersaglio (recettore, enzima). Si noti che i farmaci convenzionali agiscono normalmente a concentrazioni di 10^{-6} M (micromolare) - 10^{-9} M (nano molare), ma quelli più moderni come le citochine anche a 10^{-12} M (picomolare) - 10^{-15} M (femtomolare).

Va considerato che nella letteratura scientifica esistono molti lavori che attestano la sicura efficacia biologica (nel senso che sono dimostrabili effetti in sistemi di laboratorio) per sostanze diluite all'incirca fino alla 10^{-18} M (attomoli) (approx. 9 CH in termini omeopatici).

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

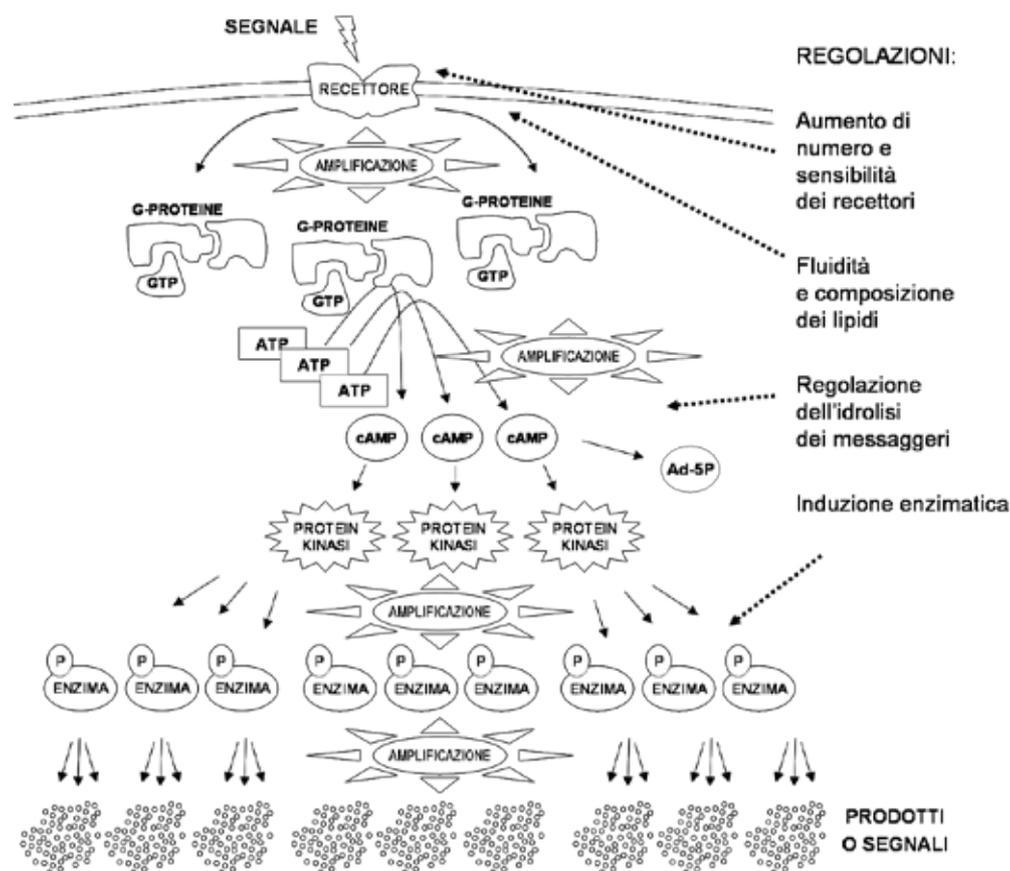


Figura 1: esempio di possibili meccanismi di amplificazione del segnale a livello cellulare. Non è necessario che siano impegnati molti recettori per avere un forte effetto. Né è necessario che il segnale sia di tipo molecolare, esso potrebbe essere anche fisico-chimico (calore, radiazioni, vibrazioni,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

Il modello di interazione tra una potenza omeopatica potentizzata e la superficie cellulare prevede quindi che le proteine di membrana o le loro parti glicosilate producano una cascata di eventi biochimici interni alla cellula a seguito del contatto con il farmaco stesso.

Certamente, in omeopatia si usano anche alte diluizioni/dinamizzazioni, in cui non esiste,

neppure teoricamente, una sola molecola del principio attivo originale. È chiaro che qui si esce dai canoni della farmacologia classica, qui vi è meno spazio per dimostrazioni “certe” e riproducibili, più spazio per ipotesi ai limiti della fantascienza. Per questo si può ancora parlare di “misteri” dell’omeopatia. Ma per mistero non intendiamo qualcosa di “inesistente” o di “magico”, bensì un fenomeno che ci appare come inspiegabile o “poco spiegabile”. La consapevolezza che nella realtà esistono dei fenomeni misteriosi non esula dalla scienza e non prescinde dalla ragione, anzi, è proprio questa consapevolezza che maggiormente stimola la fantasia e l’intelligenza del ricercatore e, se accompagnata da rigore metodologico, permette di compiere nuovi passi verso la conoscenza della realtà fisica e biologica.

3.1. Ricerche di laboratorio

Gli studi *in vitro* hanno rappresentato un modello per investigare l’azione dei rimedi omeopatici e dei composti altamente diluiti. Nella ricerca cosiddetta “di base” o “fondamentale” sono stati inclusi diversi sistemi modello e sono state condotte sperimentazioni sia con organismi intatti che con parti isolate, come organi, cellule o frazioni sub-cellulari. I principali vantaggi che vengono attribuiti ai modelli *in vitro* fanno riferimento alla loro intrinseca affidabilità, soprattutto quando essi vengono messi a confronto con la valutazione dose-effetto, un’affidabilità dovuta alla standardizzazione dei protocolli e a un approccio sperimentale più rapido ed accessibile nel valutare diverse diluizioni in diverse condizioni. Su questo argomento sono state pubblicate recentemente delle rassegne che attestano la riproducibilità di molti esperimenti fatti con medicinali omeopatici (Bellavite, Conforti et al. 2006; Fisher 2006; Majewsky, Arlt et al. 2009; Sainte-Laud and Belon 2009; Witt, Bluth et al. 2007).

Parecchi lavori di questo argomento si riferiscono principalmente a studi compiuti sui neutrofili o i basofili, forse per il fatto che i neutrofili sono in maggior numero nel sangue periferico per cui sono facili da purificare e perché i basofili sono associati ad una elevata sensibilità cellulare, a causa del loro coinvolgimento nelle reazioni di ipersensibilità. Anche il nostro gruppo ha studiato gli effetti di rimedi omeopatici su queste cellule dell’infiammazione ed ha ottenuto significativi risultati. In un primo momento abbiamo esplorato il possibile effetto diretto dei medicinali omeopatici sui sistemi cellulari (neutrofili umani) valutando i loro effetti *in vitro* sul metabolismo ossidativo di neutrofili in coltura attivati da peptidi formilati (Chirumbolo, Conforti et al. 1997; Chirumbolo, Signorini et al. 1993). Questi risultati suggeriscono che la maggioranza dei rimedi testati interferisca con meccanismi regolatori fini della cellula come i flussi ionici, i processi di fosforilazione e lo stress ossidativo. Nella normale fisiologia cellulare il fosforo, lo zolfo, il magnesio, il manganese, il calcio e altri elementi giocano un ruolo fondamentale in tali meccanismi e ciò rende particolarmente interessante il fatto che alcuni rimedi omeopatici minerali e/o catalizzatori organici possano agire su tali livelli di controllo. Sin dagli inizi della ricerca *in vitro* in omeopatia, il modello in cui il fenomeno delle alte diluizioni è stato maggiormente studiato è la biologia dei basofili umani. Inizialmente l’effetto di sostanze altamente diluite/dinamizzate veniva valutato osservando il meccanismo di degranolazione con la microscopia ottica ma i falsi positivi metacromatici non potevano essere esclusi del tutto e potevano influenzare significativamente il risultato finale delle prove *in vitro*. Forse anche per

questo tipo di problemi metodologici scoppiò il famoso caso “Benveniste” che sembrò gettare discreditato su tutto il settore omeopatico (Davenas, Beauvais et al. 1988; Maddox, Randi et al. 1988). Successivamente, senza che il grande pubblico ne fosse al corrente, progressi nel sistema sperimentale che ha come modello l’attivazione del basofilo sono emersi in modo indipendente dalla ricerca immunologica di vari gruppi. La valutazione della degranulazione è stata sostituita dalla citometria a flusso e sono state riportate molte evidenze che l’istamina altamente diluita è capace di influire su basofili umani stimolati con peptidi batterici o anti-IgE (Belon, Cumps et al. 1999; Brown and Ennis 2001; Lorenz, Schneider et al. 2003; Sainte-Laudy and Belon 2006; Sainte-Laudy and Belon 1993; Sainte-Laudy, Boujenaini et al. 2008). Vale la pena sottolineare che l’istamina in dosi omeopatiche si è dimostrata attiva anche su modelli animali (Bousta, Soulimani et al. 2001; Conforti, Signorini et al. 1993; Ruiz-Vega, Poitevin et al. 2005) e ha mostrato significative differenze rispetto al normale solvente in prove NMR (Demangeat 2009). Di recente, anche il nostro gruppo di ricerca ha iniziato a investigare l’effetto di alte diluizioni di istamina sullo stesso modello sperimentale dei basofili umani, perfezionando ulteriormente le tecniche. I nostri risultati confermano l’esistenza del fenomeno della azione di diluizioni oltre la costante di Avogadro (Chirumbolo, Brizzi et al. 2009; Chirumbolo, Ortolani et al. 2009). La figura 2 riporta il risultato centrale di questa serie di studi.

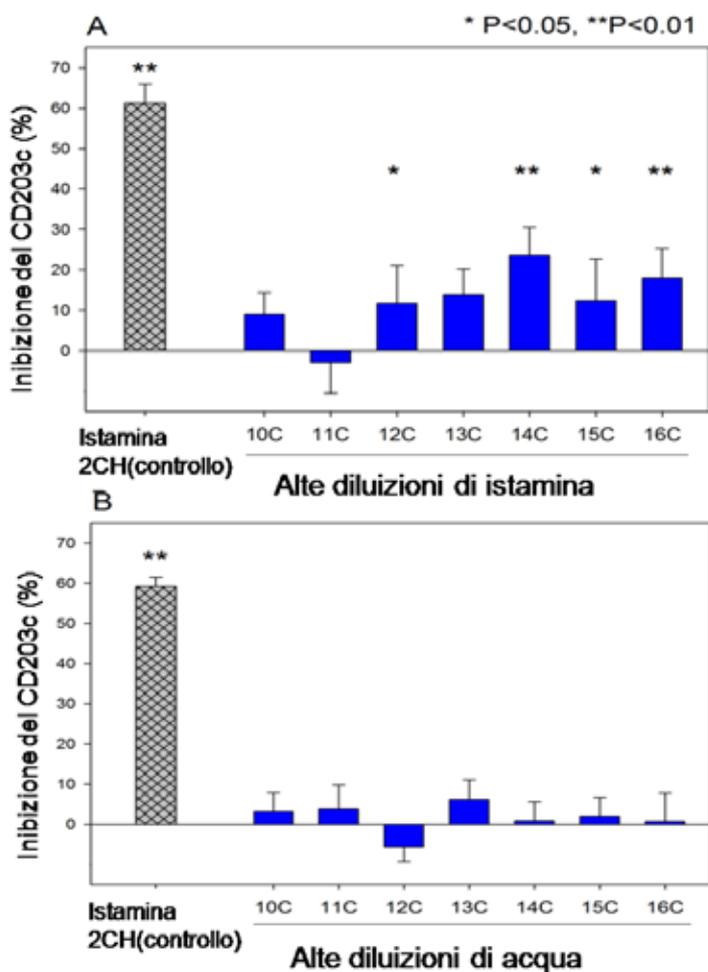


Figura 2: effetto inibitorio (% rispetto al campione non trattato) di varie preparazioni diluite/dinamizzate di istamina (in alto) e come confronto le stesse diluizioni seriali preparate solo con acqua (in basso). L’istamina in diluizione bassa 2CH, usata come controllo della risposta del sistema cellulare,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

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

Il modello dei basofili è attualmente quello più promettente sugli studi in vitro (Sainte-Laud and Belon 2009), anche se non vanno trascurati altri modelli su cellule umane e vegetali, che qui per ragioni di spazio è possibile solo citare come rassegne specializzate (Betti, Trebbi et al. 2009; Linde, Jonas et al. 1994; Scherr, Simon et al. 2009; Witt, Bluth et al. 2007). I risultati dei test in vitro con organi isolati o colture cellulari suggeriscono che i medicamenti dinamizzati sono efficaci non solo sull'intero organismo, ma anche sulle sue parti isolate e perfino sulle cellule.

3.1.1 Studi su animali da esperimento

Anche gli studi su animali da esperimento hanno dato un forte contributo alla convinzione che i medicinali omeopatici abbiano un'azione farmacologica netta e dimostrabile, al di là di ogni dubbio legato all'effetto "placebo". A puro titolo di esempio, microdosi di *Arsenico* hanno facilitato l'escrezione dello stesso metallo nelle urine e feci di ratto (Cazin, Cazin et al. 1987). *Silicea* 6c e 10c ha stimolato il rilascio di Platelet-activating factor da macrofagi peritoneali di topo (Davenas, Poitevin et al. 1987). Piccole dosi di *ormoni timici* hanno mostrato un'attività immunomodulatrice su cellule B e cellule T nel topo (Bastide, Daurat et al. 1987). *Zincum* 12x ha modulato rilascio di istamina dalle mastcellule stimulate di ratto (Harisch and Kretschmer 1990). Alte diluizioni di *Bursina*, dalla borsa di Fabrizio dell'uccello, hanno prodotto immunomodulazione rispettivamente nel topo e nei polli borsectomizzati (Youbicier-Simo, Boudard et al. 1993). Alte diluizioni di *Silicea* hanno accelerato la guarigione su modelli sperimentali di lesioni da perforazione sull'orecchio del topo (Oberbaum, Weisman et al. 1997). *Nux vomica* è un medicinale omeopatico tradizionalmente conosciuto come efficace per curare gli effetti dell'alcoolismo. *Nux* 30, diluita e dinamizzata in 90% etanolo e somministrata per via orale, riduce significativamente il tempo di sonno indotto dall'etanolo nel topo albino (Sukul, Ghosh et al. 2001). Una serie di studi (Banerjee, Bhattacharyya et al. 2009; Banerjee, Bhattacharyya et al. 2008; Banerjee, Biswas et al. 2007), hanno inteso verificare l'azione epatoprotettiva di un rimedio omeopatico, l'*Arsenicum album* (triossido di Arsenico) in ratti intossicati mediante somministrazione ad alte dosi di As₂O₃. Si è potuto constatare che il gruppo trattato con *Arsenicum* 200CH ha mostrato variazioni significative (p<0,05) nella riduzione delle transaminasi e nell'aumento degli enzimi antiossidanti e del glutatione ridotto, rispetto al gruppo di controllo a sola dieta standardizzata. È importante notare che questi stessi autori, in collaborazione con altri ricercatori, hanno sperimentato l'efficacia terapeutica dell'*Arsenicum album* anche nelle popolazioni umane sottoposte a intossicazione ambientale da arsenico in India, con buoni risultati (Belon, Banerjee et al. 2007; Belon, Banerjee et al. 2006; Khuda-Bukhsh, Pathak et al. 2005; Khuda-Bukhsh, Roy-Karmakar et al. 2009).

L'attività antinfiammatoria dei composti omeopatici è stata da noi valutata in varie serie di test di infiammazione nel ratto. La somministrazione per via subplantare di complesso omeopatico contenente *Arnica*, *Apis*, *Atropa*, ed *Hamamelis* ha ridotto in maniera significativa il volume dell'edema (Lussignoli, Bertani et al. 1999). Più recentemente abbiamo avuto risultati positivi in alcuni modelli sperimentali o nulli in altri, secondo il tipo medicinale, le metodologie applicate alla stabulazione e il trattamento degli animali, evidenziando le problematicità tecniche di questo tipo di ricerca (Conforti, Bellavite et al. 2007). Un recente sviluppo nelle ricerche del gruppo Veronese si riferisce ai modelli comportamentali e di ansietà nel topo. Abbiamo recentemente dimostrato che il medicinale *Gelsemium sempervirens*, in diluizioni/dinamizzazioni 5CH, 7CH, 9CH e 30CH, in diversi modelli sperimentali, è in grado di ridurre i sintomi simil-ansiosi del topo, valutati in modelli validati e in condizioni di estremo rigore metodologico (ad esempio: prove eseguite in doppio cieco e ripetute sei volte su gruppi di 8 animali) (Bellavite, Magnani et al. 2009a; Bellavite, Magnani et al. 2009b). La figura 3 mostra il risultato dell'ultima serie di esperimenti (Magnani, Conforti et al., 2010)

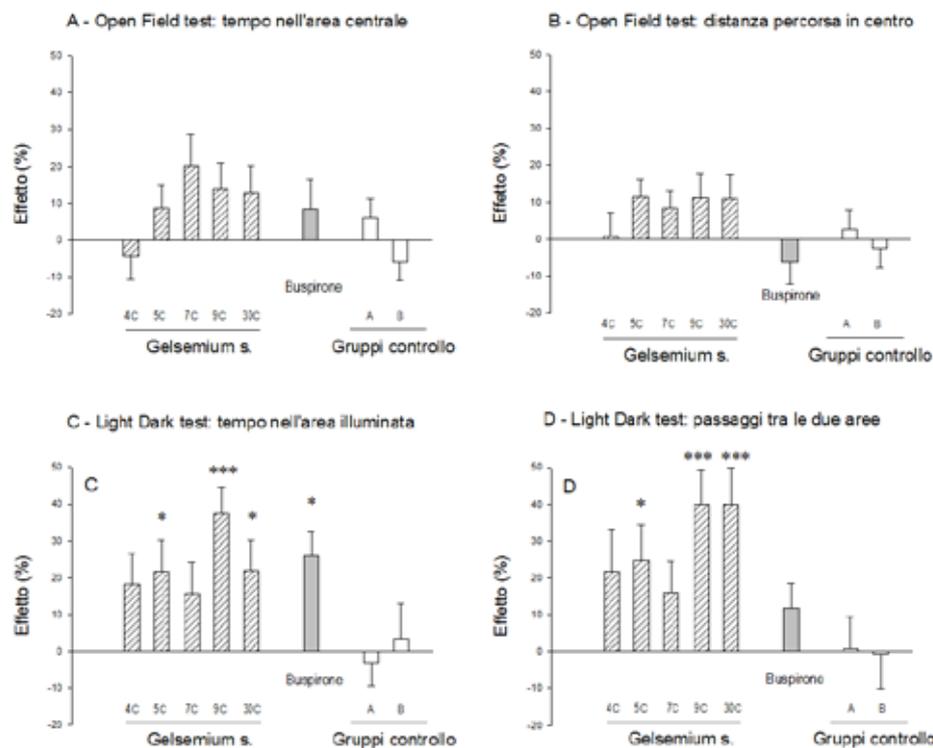


Figura 3: effetto di preparazioni omeopatiche di *Gelsemium* su quattro modelli di valutazione del comportamento animale. Nel test "Open Field" l'animale è lasciato muoversi liberamente in un'area di 50x50 cm e si valuta se preferisce stare al centro (segno di minore ansietà e più attitudine esplorativa), mentre in quello Light-dark l'animale può scegliere se stare in una "tana" al buio oppure in un'area esterna fortemente illuminata (segno di vivacità e minore paura). I dati provenienti da 6 esperimenti con i medicinali, in cui erano inseriti ben due gruppi di controllo (placebo) (N = 48 topi per gruppo) sono stati raggruppati e sono riportati i valori medi \pm errore standard. In ogni esperimento i valori per ciascun topo trattato sono calcolati come la percentuale di effetto rispetto ai valori medi di topi di controllo dello stesso esperimento. I valori di P sono derivati da analisi ANOVA globale per tutti i topi trattati con un certo medicinale e confrontati con i valori medi dei topi di controllo dello stesso esperimento, seguita da test LSD. * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$.

In questi esperimenti si è ottenuta la prova di un effetto positivo del *Gelsemium s.*, con la differenza che i risultati sono stati molto più netti col test Light-dark. Infatti, nel test OF (tempo nell'area centrale) i valori di ANOVA globali non erano statisticamente significativi, pur essendo molto vicini alla significatività ($p=0,063$), per cui non è stato possibile effettuare il test "Post hoc" LSD. I parametri evidenziati nei test ANOVA globali sul Light-Dark erano invece altamente significativi ($p<0,01$) e si è avuta una significatività altissima dell'effetto del *Gelsemium s.* nelle diluizioni 9CH e 30 CH. È interessante notare che il buspirone, farmaco ansiolitico di riferimento scelto per la sua maneggevolezza nel trattamento sub cronico (8-9 giorni) in parallelo al *Gelsemium s.*, ha evidenziato un effetto nettamente di tipo sedativo piuttosto che ansiolitico. Infatti, nei due parametri in cui si misura il movimento, vale a dire Open Field (distanza percorsa) e Light-Dark (passaggio tra le due aree) questo farmaco ha dato effetto ansiolitico nullo o persino inibizione del movimento. Quindi con il medicinale omeopatico, in questo modello sperimentale, si sono ottenuti maggiori effetti rispetto al farmaco allopatico, per di più senza effetti avversi.

La letteratura in questo settore è in rapido sviluppo come mostra la pubblicazione di due recenti fascicoli (l'ultimo del 2009 e il primo del 2010) della rivista Homeopathy (che ha recentemente ricevuto l'"Impact Factor" come tutte le riviste mediche ufficialmente riconosciute), dedicati alla ricerca di base.

3.2 Il paradigma biofisico

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

3.2.1 Teorie fisiche sull'acqua e i solventi

Lo studio dell'acqua costituisce un grosso capitolo della fisica. Nonostante che le conoscenze su questa sostanza siano ben lungi dall'essere complete, quanto attualmente si sa consente, quanto meno, di non poter escludere che essa funga da deposito e trasmettitore di informazioni biologicamente significative. Nel libro dei Sukul (Sukul and Sukul 2003) viene presentata un'ampia serie di prove sperimentali e di teorie fisiche a sostegno della possibilità che le molecole d'acqua e di alcool, tipici solventi dei medicinali omeopatici, siano "connesse" in una specie di rete dinamica che possa codificare l'informazione biologica necessaria ad attivare i processi biologici, probabilmente a livello della membrana cellulare. Altre evidenze molto interessanti sono state riportate da Roy e collaboratori, che hanno proposto il modello del "random network" secondo il quale l'acqua non sarebbe affatto un liquido omogeneo ma avrebbe in sé delle strutture dinamiche che sarebbero influenzate dalla sostanza ivi sciolta, secondo il fenomeno della "epitassi" (Mastrangelo 2007; Rao, Roy et al. 2007; Roy, Tiller et al. 2005).

3.2.2 Struttura e dinamiche dell'acqua liquida

Nella molecola d'acqua l'ossigeno condivide un paio di elettroni con ciascun atomo di idrogeno. Gli orbitali elettronici esterni dell'atomo di ossigeno formano approssimativamente un tetraedro, con un atomo di idrogeno legato covalentemente a ciascuno dei due angoli e con elettroni liberi non condivisi agli altri due angoli. Il nucleo dell'ossigeno attrae elettroni più fortemente che il nucleo dell'idrogeno. Tale asimmetria genera due dipoli elettrici nella molecola d'acqua. L'atomo di ossigeno porta una carica parzialmente negativa ($2d^-$) e ciascun atomo di idrogeno una carica parzialmente positiva (d^+). Come conseguenza si genera un'attrazione elettrostatica fra l'atomo di ossigeno di una molecola d'acqua e l'atomo di idrogeno di un'altra molecola d'acqua, chiamata legame idrogeno. La disposizione approssimativamente tetraedrica degli orbitali elettronici dell'atomo di ossigeno permette a ciascuna molecola d'acqua di formare legami idrogeno con altre quattro molecole d'acqua vicine. Molecole d'acqua associate da quattro legami idrogeno tendono a raggrupparsi assieme in gruppi più grandi, per ragioni statistiche ed energetiche. I legami idrogeno si rompono e si riformano continuamente. A temperatura ambiente il tempo di durata è stato stimato attorno a 0.8 picosecondi. La forza del legame dipende dall'orientamento e dalla posizione degli altri atomi legati e non legati.

La struttura basata sui legami idrogeno trasporta a notevole distanza informazioni riguardo ai soluti e alle superfici con cui le molecole d'acqua sono in contatto. L'effetto è sinergico, direzionale ed espansivo. Inoltre, l'effetto di trasporto informativo è rinforzato da effetti di polarizzazione e dal trasferimento inter-molecolare risonante dell'energia vibrazionale O-H, mediato dalle interazioni dipolo-dipolo e dai legami idrogeno (Woutersen and Bakker 1999). Nell'acqua liquida avvengono due classi di fenomeni di trasporto di energia e quindi di informazioni frequenziali: la ordinaria diffusione di massa e la particolare mobilità dei protoni. Infatti, la migrazione di cariche è guidata da successivi salti di protoni da un atomo di ossigeno a quello della molecola vicina. 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 (Ball 2008b; Ball 2008a). Una serie di molecole d'acqua collegate in catene riunite da legami idrogeno formerebbe un sistema attraverso il quale i protoni (H^+) "saltano" da un atomo di ossigeno all'altro e percorrono distanze significative. 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.

La conduzione di protoni è un processo cruciale in molte aree della chimica e della biologia. Rispetto a tutte le altre specie elettrolitiche, le mobilità tipiche dei protoni appaiono estremamente veloci, indicando che la normale diffusione degli ioni gioca solo un ruolo secondario.

3.2.3 Clusters

L'energia vibrazionale delle molecole di acqua è molto aumentata, rispetto allo stato di base, dalla succussione. Gli effetti cumulativi di questa energia potrebbero influenzare l'aggregazione di molecole di acqua e portare a delle configurazioni di aggregati, detti *clusters* o *clatrati* (Anagnostatos 1994; Miyazaki, Fujii et al. 2004; Sukul and Sukul 2003; Wei, Shi et al. 1991). Si

intende per clatrati, dal latino “*clathrus*” (= inferriata), delle formazioni cave che verrebbero ad assumere le molecole d’acqua con una disposizione a rete, ripiegata attorno ad una nicchia interna.

La possibilità di formazione di cavità in liquidi è universalmente accettata. Nell’acqua, le molecole possono allinearsi in forme pentagonali o esagonali grazie a legami idrogeno; a loro volta, varie conformazioni poligonali possono costruire, in certe condizioni (agitazione o sonicazione del liquido), figure geometriche complesse, cave al loro interno. Un certo numero di molecole del composto originale sarebbe circondato, una volta sciolto nell’acqua, da un maggior numero di molecole d’acqua che formano come un piccolo guscio, una nicchia. Una simile nicchia potrebbe avere stabilità anche se il composto originale viene espulso dalla nicchia stessa. Quindi, con continue diluizioni e succussioni, comincerebbero a formarsi clatrati vuoti all’interno, i quali a loro volta potrebbero divenire il nucleo per la formazione di altri clatrati, sempre con lo stesso schema originale (Chaplin 2007).

Il modello dei clatrati è interessante in quanto consentirebbe di spiegare come “aggregati” di molecole d’acqua possano divenire il mezzo di trasmissione dell’informazione. Tuttavia bisogna precisare che ancora non esiste una spiegazione certa sulla permanenza di tali aggregati, in forme definite, per un tempo sufficientemente lungo da rappresentare una “memoria”. 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 ri-organizzandosi continuamente nonostante la rottura frequente di alcuni legami idrogeno) traccia della struttura originale.

3.2.4 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). Gli autori si sono riallacciati alle teorie dell’elettrodinamica quantistica (QED), che sono state pienamente stabilite sperimentalmente nel corso della seconda parte del XX secolo (Arani, Bono et al. 1995; Del Giudice and Preparata 1998; Preparata 1997). 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 viene universalmente ritenuto. Questi “regimi coerenti”, che sono stati chiamati “Stati Fondamentali Coerenti” (*Coherent Ground State*, CGS), sono la conseguenza rigorosa delle equazioni dinamiche della QED e danno un quadro completamente nuovo della materia condensata. L’aspetto fondamentalmente nuovo 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.

Secondo la teoria quantistica, è possibile che nell'acqua liquida coesistano due fasi separate: una fase sottoposta al regime di coerenza, un'altra fatta di molecole che si muovono a caso come un gas, una situazione descritta anche per l'elio superfluido e in accordo con le osservazioni sperimentali secondo cui i legami idrogeno tra le molecole di acqua sono molto inferiori a quelli teoricamente possibili se tutte le molecole vi fossero coinvolte. Quella parte di molecole che vibrano coerentemente, si "vedono" l'una con l'altra e quindi le attrazioni elettrostatiche non sono casuali come nel gas, bensì sequenzialmente ordinate in pacchetti in cui le forze attrattive sono enormemente superiori che nella fase gassosa. 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 una adatta radiazione elettromagnetica. Dato il fenomeno dell'interazione collettiva, non è necessario postulare un campo elettrico molto forte, in quanto sarebbe sufficiente la piccola perturbazione elettrica attorno ad una macromolecola con momento dipolare, o il campo presente sulla superficie di un aggregato colloidale. In tal modo l'acqua può anche interferire sullo svolgimento delle reazioni chimiche delle sostanze in essa immerse e, modulando il suo momento magnetico per l'accoppiamento con il campo magnetico veicolato dalla sostanza immersa in essa, può codificare l'informazione: in questa prospettiva l'acqua può acquisire proprietà terapeutiche.

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 di irradiazione, l'acqua mantiene le proprietà acquisite (Fesenko and Gluvstein 1995). Ciò suggerisce che gli effetti dei campi elettromagnetici sulle strutture biologiche potrebbero essere mediati da modificazioni nella strutturazione del solvente (in questo caso, acqua coi suoi soluti). Gli autori citati parlano esplicitamente di un fenomeno di "memoria" elettromagnetica dell'acqua. Va anche rilevato che soluzioni altamente diluite e dinamizzate hanno perso la loro attività biologica se sottoposte a microonde (forno o apparecchio telefonico cellulare) (Weber, Endler et al. 2008), fatto che suggerisce una natura elettromagnetica e non semplicemente molecolare del segnale omeopatico.

Lungi dall'aver chiarito o dimostrato inequivocabilmente la base fisica dell'omeopatia, e ancora in attesa di una esaustiva dimostrazione sperimentale della loro validità, le teorie fisiche come quella dei "clusters" e dei "domini di coerenza" rendono quanto meno plausibile l'ipotesi che l'omeopatia delle alte diluizioni abbia una consistente base fisico-chimica.

3.2.5 Risonanza magnetica nucleare

Un tentativo di approccio a tale problema sul piano della fisica sperimentale è stato fatto da vari autori mediante l'analisi degli spettri (bande di assorbimento, di emissione o di risonanza di onde elettromagnetiche a diverse frequenze o intensità) ottenuti con le tecniche del Raman-laser, dell'assorbimento nell'infrarosso, nell'ultravioletto (Wolf, Wolf et al. 2009) e di risonanza magnetica nucleare (NMR) di preparazioni omeopatiche.

La NMR permette di indagare il comportamento del nucleo atomico quando sottoposto a un campo magnetico. Poiché il nucleo ha un momento dipolare, il dipolo può entrare in risonanza con onde elettromagnetiche sufficientemente forti ed ogni tipo di atomo ha una sua particolare frequenza di risonanza. Quindi lo spettro NMR (cioè il grafico che riporta i picchi di risonanza) è direttamente correlato alle componenti del campione misurato e alla “geometria” delle molecole. Oltre allo spettro, altri parametri che vengono considerati sono i tempi di rilassamento della risonanza (T1, tempo di rilassamento longitudinale; T2, tempo di rilassamento trasversale). Il rilassamento è un parametro complesso risultante dall’interazione magnetica dipolare tra protoni vicini intra- e inter-molecolari, dal movimento molecolare di rotazione e traslazione, dallo scambio di protoni e dalla presenza eventuale di sostanze paramagnetiche (alcuni metalli, ossigeno molecolare, radicali liberi).

I primi lavori furono quelli di Smith e Boericke (Smith and Boericke 1968), i quali mostrarono che la struttura del solvente (etanolo ed acqua), così come appare nella regione relativa al segnale dell’OH e dell’H₂O nello spettro NMR, viene modificata nelle diluizioni seriali. La modifica è più marcata se si attua anche la succussione rispetto alla sola diluizione e, cosa ancora più notevole, non diminuisce ma piuttosto cresce al crescere della diluizione. Successivamente, altri autori fecero simili osservazioni, riprese poi da Weingartner, il quale ha mostrato che la differenza tra uno spettro NMR del solvente (acqua + etanolo) rispetto a uno spettro NMR di solvente in cui è stato diluito zolfo (*Sulfur 23x*) riguarda l’intensità dei segnali H₂O e OH, mentre quello del segnale CH₂ e CH₃ non varia (l’etanolo ha formula chimica CH₃CH₂OH). (Weingartner 1990).

Variazioni delle caratteristiche di risonanza NMR, ed in particolare dei tempi di rilassamento T1 e T2, in soluzioni altamente diluite di silicio, sono state rilevate anche da un altro gruppo in Francia e pubblicate su riviste ufficiali di fisica (Demangeat 2009; Demangeat, Gries et al. 2004). In sintesi, è stato osservato che soluzioni di silicio/lattosio, preparate in diluizioni centesimali secondo le metodologie omeopatiche, presentavano aumento di T1 e aumento del rapporto T1/T2 se comparate a acqua distillata o a soluzioni diluite e dinamizzate di NaCl. Queste modificazioni erano rilevabili anche con concentrazioni di silicio dell’ordine di 10⁻¹⁷ moli/l). Questo esperimento è importante anche perché in precedenza era stato dimostrato un effetto stimolante di alte diluizioni di silicio (*Silicea 6c* e *10c*) sui macrofagi peritoneali di topo (Davenas, Poitevin et al. 1987) e un effetto terapeutico di diluizioni omeopatiche di *Silicea* sul topo (Oberbaum, Weisman et al. 1997). Si tratta quindi del primo caso in cui sia stata dimostrata una differenza di natura fisica tra il solvente e l’alta diluizione di un medicamento omeopatico la cui attività biologica sia stata evidenziata sperimentalmente.

Il lavoro sperimentale del gruppo dei Sukul (Sukul and Sukul 2003) si viene ad aggiungere a questi primi dati, confermandoli. In estrema sintesi, spettri NMR di alte diluizioni di medicinali omeopatici (*Nux vomica*), mostrano picchi diversi dal semplice solvente (acqua e alcool) nel tempo di rilassamento T1. Purtroppo altri studi successivi, che hanno tentato di riprodurre queste evidenze col metodo NMR, sono stati negativi. Gli autori degli studi negativi sostengono che dai loro spettri non risultano strutture particolari nell’acqua dei medicinali omeopatici e che le prime evidenze positive erano probabilmente frutto di artefatti, come la presenza di tracce di contaminanti staccatesi dai recipienti o di ossigeno (Anick 2004; Milgrom, King et al. 2001). Il

ruolo dei gas, che inevitabilmente si sciolgono nelle soluzioni durante la dinamizzazione fino a formare delle “nanobolle” stabili, è ancora da stabilire (Voeikov 2007). Anche il silicio che si dissolve spontaneamente dai recipienti di vetro nelle soluzioni di medicinali è stato chiamato in causa come possibile “ingrediente” della strutturazione del solvente capace di veicolare informazioni biologiche (Anick and Ives 2007).

Più recentemente, altri autori sono stati in grado di evidenziare caratteristiche specifiche e distintive delle potenze omeopatiche con la NMR (Bhattacharyya, Mandal et al. 2008; Botha and Ross 2008; Demangeat 2009).

3.2.6 Altri studi chimico-fisici

Da ricercatori operanti presso l’università di Napoli è stata condotta una notevole serie di analisi chimiche sulle diluizioni omeopatiche 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 (Elia, Baiano et al. 2004; Elia, Napoli et al. 2007). 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 e alle diluizioni omeopatiche la cui composizione chimica è notoriamente quella dell’acqua pura. Le differenze sono permanenti nell’arco di due tre anni dalla preparazione, con una tendenza all’incremento nel tempo. Si attribuisce tale differenziazione tra solvente e diluizioni omeopatiche alla formazione di aggregati molecolari di molecole di acqua che alterano la struttura sovramolecolare dell’acqua, innescate dal processo di dinamizzazione. In altre parole una diluizione omeopatica è 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.

Un’osservazione originale di questi studiosi è che tale soluto è stabile e permanente con una spiccata tendenza ad aumentare di dimensioni e/o di numero al crescere dell’età del campione. La tendenza all’incremento dei parametri chimico-fisici in funzione del tempo (*aging*) è probabilmente connessa con la formazione di “strutture dissipative” cioè di sistemi in stato stazionario lontani dall’equilibrio in grado di dissipare energia elettromagnetica. In questa ipotesi in un tempo non prevedibile, più o meno lungo, si dovrebbe verificare qualche fenomeno occasionale di perdita della capacità di dissipare energia e quindi di permanere nello stato stazionario, con conseguente perdita del quadro chimico-fisico alterato e ritorno alle caratteristiche iniziali proprie del solvente acqua non alterato.

Un altro approccio chimico-fisico alle soluzioni omeopatiche è stato seguito dal gruppo di Iris Bell presso l’Università dell’Arizona (Bell, Lewis et al. 2003). Essi hanno usato un sistema computerizzato per visualizzare la scarica di gas che si verifica quando un campione è sottoposto a una forte e breve scarica elettrica. Sono state analizzate le immagini (forma, area, brillantezza) di medicinali (in potenza 30c) come *Natrum muriaticum*, *Pulsatilla* e *Lachesis*, disciolti in acqua con 20% alcool, e confrontate con il puro solvente. Questa procedura ha messo in evidenza delle

immagini chiaramente distinguibili tra i medicinali omeopatici (statisticamente significative per *Pulsatilla* e *Lachesis*) e i solventi, quando erano applicate scariche di 17 kV. Immagini diverse erano ottenute anche con 24 kV, ma con grosse difficoltà nella riproducibilità per fluttuazioni nello stesso campione. Gli autori giudicano comunque molto promettente questo filone di ricerca. In accordo con questo tipo di osservazioni è anche il più recente lavoro di un gruppo brasiliano (Assumpcao 2008).

Molto interessanti e importanti sono gli studi del gruppo di Rey sulla termoluminescenza (Rey 2007; Rey 2003). La luminescenza stimolata dal calore, o termoluminescenza, è normalmente applicata allo studio della struttura dei solidi, soprattutto i cristalli. Il campione è posto a bassissima temperatura e viene attivato con energia radiante come UV, raggi X, raggi gamma eccetera, azione che crea degli spostamenti di elettroni, intrappolati a diversi livelli di energia. Il campione irradiato è successivamente riscaldato ed emette energia luminosa, che può essere di diversi colori e di diversa quantità, quindi evidenziata con differenti picchi, secondo la profondità dei livelli energetici degli elettroni inizialmente intrappolati. Usando questa tecnica, Rey ha dimostrato che il cloruro di litio 15CH e il cloruro di sodio 15CH producono una termoluminescenza caratteristica della soluzione originale potentizzata dei rispettivi sali, diversa dal solvente (acqua distillata). Tale effetto è stato attribuito a cambiamenti specifici nella rete dei legami idrogeno delle altissime diluizioni di ciascun sale. La scoperta di Rey è stata confermata da un gruppo indipendente (Van, Bosman et al. 2006).

3.3 Medicinale omeopatico e sensibilità biologica

Anche se, come si è visto, la permanenza di informazioni dinamiche nei solventi acquosi non sia da escludersi, la mancanza di una visione condivisa impedisce di formulare un'esauriente spiegazione di come possa eventualmente avvenire un trasferimento di informazione dal rimedio omeopatico all'organismo. È comunque possibile ipotizzare che tale spiegazione debba tenere in considerazione i fenomeni elettromagnetici e l'alta sensibilità dei sistemi viventi.

Tutti gli organismi viventi irradiano un campo elettromagnetico di intensità molto bassa (EEMF), nel range di frequenze tra 1Hz a circa 10^{15} Hz. Tale campo elettromagnetico è il prodotto di processi biologici: 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); attività piezoelettrica di particolari strutture tessutali (osso, connettivo) e cellulari (microtubuli, microfilamenti, alfa-eliche, DNA); movimento di cariche (elettroliti, ioni, radicali liberi) all'interno delle cellule, nei tessuti connettivi, nel sangue; movimenti di protoni (jumping protonico) lungo catene di molecole d'acqua, processi di fosforilazione/defosforilazione. 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). Il grado di trasferimento di informazione tra ed entro le cellule dipende alla "coerenza" del segnale e dal grado di "risonanza" tra le cellule (Ho, Popp et al. 1994; Popp 2003).

Si può immaginare che il continuo percorso che fanno cariche elettriche e campi magnetici nel corpo umano non sia un fenomeno marginale ma costituisca una rete di segnali. Oggi l'esistenza di effetti non-termici di campi elettromagnetici deboli è dimostrata in molti sistemi sperimentali e ormai generalmente accettata. Infatti, gli organismi animali hanno sviluppato sensibilità notevolissime per le onde elettromagnetiche. Per restare nel campo più ovvio, si può pensare alla sensibilità dell'occhio alla luce, che lo mette in grado di segnalare pochi fotoni. La maggior parte delle molecole proteiche sono capaci di passare reversibilmente tra diversi stati conformazionali, a causa di svariate possibilità di combinazione dei legami idrogeno, dei ponti disolfuro e delle forze idrofobiche. Tali passaggi avvengono mediante cambiamenti non-lineari, a salti, per superare le barriere energetiche tra uno stato e l'altro. Le proteine sono quindi strutture dinamiche, vibranti e vanno incontro a continui movimenti oscillatori delle loro componenti, oscillazioni che avvengono in scale temporali da femtosecondi (10^{-15} s) a molti minuti. È importante sottolineare il fatto che in biologia molte proteine (ed anche altre specie chimiche come i lipidi) si trovano assemblate a gruppi multimerici o polimerici. In tali strutture si verificano molto facilmente interazioni cooperative, o collettive, cosicché le vibrazioni possono propagarsi in modi "coerenti" e, in quanto tali, assumere significato biologico-informazionale.

3.3.1 Omeodinamica biofisica

Molti enzimi e molti recettori paiono sensibili a stimolazioni di tipo fisico, oltre che chimico. La membrana cellulare, grazie alle sue proprietà bioelettriche, è il sito dove più probabilmente si possono esercitare influenze di tale tipo, anche se possibili candidati sono anche le grandi macromolecole organizzate in unità ripetitive, come gli acidi nucleici o le proteine del citoscheletro, in particolare i microtubuli. 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). Ogni livello della gerarchia organizzativa dell'organismo possiede un caratteristico spettro di oscillazioni elettromagnetiche endogene originanti dai vari processi descritti. Interazioni di risonanza intra-livello e inter-livello devono avvenire per mantenere il funzionamento armonico, fornendo una correlazione tra i vari processi. La risonanza è una proprietà dei sistemi capaci di oscillare a una determinata frequenza quando posti in relazione (ottica, acustica, meccanica) con altri sistemi aventi frequenze simili di oscillazione. Le frequenze risonanti stabiliscono un certo tipo di interazione tra oggetti che hanno lo stesso periodo (o multipli di esso - armoniche) cosicché il moto di un oggetto influenzerà quello dell'altro senza una connessione diretta.

Un altro interessante fenomeno collegato con le sensibilità dell'organismo a minime influenze (fisiche e chimiche) è la risonanza stocastica: questo concetto 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. La risonanza stocastica richiede un sistema fisico che possa effettuare 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, allorché il segnale periodico debole è aggiunto al rumore, l’oscillazione periodica è molto amplificata e quindi l’uscita del sistema emette un segnale con una componente di frequenza uguale al segnale periodico, ma molto più forte del segnale stesso.

In generale, la malattia genera un disordine o addirittura un’interruzione dei processi di comunicazione all’interno del network funzionale dell’organismo. Poiché gli esseri viventi sono complessi e integrati, sono sistemi aperti e dinamici, l’integrità del sistema nel suo insieme è mantenuta da un permanente scambio di materia, energia ed informazione. Le dinamiche della comunicazione sono quindi “vitali” per l’organismo. Un disordine locale si ripercuote sempre, in misura maggiore o minore, sul resto del sistema. Perciò la regolazione elettromagnetica si presenta come potenzialmente efficace in quanto interviene sugli scambi di informazione che avvengono a livello dei sistemi omeodinamici ubiquitari dell’organismo.

3.3.2 Ipotesi sintetica

In sintesi, si potrebbe ipotizzare che il medicinale omeopatico, contenente poca materia del soluto originale (o nessuna, a seconda della diluizione), posseda un alto “contenuto informativo” per il caso specifico, grazie alla corrispondenza dei sintomi ascritti al medicinale stesso con quelli del paziente (legge dei simili). Tale contenuto informativo sarà capace di costituire in condizioni critiche di sensibilità del sistema, un orientamento verso un determinato comportamento, qualcosa come un “catalizzatore di ordine” o un “segnapassi” che allontani dall’attrattore patologico e indichi la via verso un attrattore fisiologico (Bellavite and Signorini 1998; Bellavite and Signorini 2002; Bellavite 2003).

L’informazione, ricevuta, amplificata ed elaborata da uno o più sistemi di regolazione, potrebbe contrastare l’effetto del disordine indotto dal fattore patologico che ha perturbato la normale omeostasi dell’organismo. Se ci si riferisce al campo delle alte diluizioni, è chiaro che una simile informazione “attrattiva” deve basarsi sulla permanenza dell’immagine del composto originale, o di un’immagine a esso correlata, nel solvente sottoposto a successive diluizioni e dinamizzazioni. Per “immagine” qui non si intende solo una geometria spaziale, ma potenzialmente anche un ordine spazio-temporale, sotto forma (forma = informazione e memoria) di una certa frequenza di oscillazione dei dipoli molecolari o degli scambi protonici a livello di legami idrogeno.

Il medicinale omeopatico rappresenta (nel soggetto sano) una fine attivazione dei sistemi reattivi e causa i sintomi che sono espressione della mobilitazione dei sistemi stessi. Quando il medicinale omeopatico è somministrato al soggetto malato, va a “toccare” gli stessi livelli di sensibilità e di reattività omeodinamica, la sua “forza vitale” e ne provoca la regolazione in senso inverso. I sistemi biologici (cellule, organi, centri nervosi, ecc.) patologicamente alterati “avvertono” la presenza del medicinale come un’ulteriore perturbazione e vi reagiscono in

modo da reintegrare meglio la stessa omeodinamica. La differenza tra lo stimolo “naturale” verso cui prima effettuavano una reazione inappropriata (eccesso, difetto, disordine) e lo stimolo “artificiale” costituito dal medicinale omeopatico sta nel fatto che quest’ultimo rappresenta una “immagine” più completa della malattia stessa, per cui aiuta l’insieme dei processi reattivi dell’organismo a orientarsi in modo altrettanto coerente e armonico, quindi ultimamente più efficace, verso la guarigione

3.3.3 *Entanglement quantistico*

Negli ultimi anni si sono sviluppate delle nuove ipotesi esplicative dell’effetto delle alte diluizioni omeopatiche, basate su una teoria “non-locale” del fenomeno omeopatico. (Hyland 2005; Lewith, Brien et al. 2005; Milgrom 2002; Walach 2005; Weingartner 2007). Per teoria “locale” si intende quella che postula una struttura fisica del medicinale omeopatico (come tutte quelle qui esposte): questa “struttura” (chimica o vibrazionale che sia) sarebbe il deposito dell’informazione molecolare e quest’ultima si trasmetterebbe per “contatto locale” in modo non sostanzialmente diverso dalle vedute fisico-chimiche convenzionali, ad esempio con i recettori della cellula o con il genoma, ecc. La teoria “non locale” si appoggia invece su un particolare tipo di interazione, descritto dalla meccanica quantistica per le particelle sub-microscopiche, detta “entanglement” (correlazione). Una delle caratteristiche più profonde della fisica quantistica è l’“entanglement”, evidenziato per la prima volta dal fenomeno di Einstein-Podolsky-Rosen (EPR). Si tratta di una speciale interrelazione tra oggetti in cui la misurazione di uno, istantaneamente influenza l’altro, anche quando si trovano nella condizione di completo isolamento reciproco.

Nel 2001 un gruppo di ricercatori in Danimarca è riuscito a far interagire due campioni di mille miliardi di atomi (10^{12}) mediante “correlazione” quantistica, un fenomeno noto da tempo per intrecciare gli stati quantistici di atomi carichi o ioni. All’esperimento è stata data rilevanza sulla prestigiosa rivista Nature (Julsgaard, Kozhekin et al. 2001; Sorensen, Duan et al. 2001). L’entanglement quantistico supera le distanze spazio-temporali e connette istantaneamente cose lontane nello spazio e nel tempo, per cui gli scienziati avevano predetto che questa “stranezza” della meccanica quantistica avrebbe portato a sistemi di calcolo e comunicazione di una potenza senza precedenti. In questo modo, un messaggio codificato in fotoni di luce, potrebbe essere trasmesso da un posto all’altro senza mandare i fotoni attraverso lo spazio intercorrente.

Alcuni autori sostengono oggi una visione della teoria quantistica, detta “debole” (weak quantum theory, WQT) secondo la quale l’entanglement si verificherebbe anche tra sistemi macroscopici ogni volta che una variabile globale e locale che descrive un sistema è complementare a un’altra. Secondo Walach (Walach 2005), in omeopatia, l’entanglement si verificherebbe a due livelli: uno fra il rimedio e la sostanza originale (principio della potentizzazione), uno tra i sintomi/alterazioni fisiopatologiche del paziente e le proprietà farmacologiche del rimedio (principio della similitudine). Secondo un altro autore (Milgrom and Hom 2006), si dovrebbe considerare un entanglement a tre vie: rimedio-paziente, paziente-medico, medico-rimedio. Solo quando queste correlazioni si realizzano nel modo ottimale, il trattamento omeopatico avrebbe luogo; questa potrebbe essere un’altra ragione per cui in medicina il fattore “umano” e relazionale ha così grande importanza.

4. La similitudine (effetti inversi e paradossali dei farmaci)

Il “Principio dei Simili”, anche noto come “Principio di Similitudine” o semplicemente “il Simile”, costituisce un interessante esempio di come un’idea basilare atta ad orientare le scelte terapeutiche possa “affiorare” nella storia della Medicina in diversi Paesi e in diversi contesti culturali. Nella sua forma più tradizionale, applicata dall’omeopatia ma risalente già ad Ippocrate, tale principio afferma che quando una sostanza è capace di indurre una serie di sintomi in un organismo sano, essa sarebbe anche in grado, in certe condizioni, di curare quegli stessi sintomi se applicata a bassa dose (“*Similia Similibus Curentur*”). Nelle sue versioni più scientificamente sviluppate, l’utilizzo del “simile” in ambito medico si collega alle pratiche della vaccinazione (prevalentemente a scopo preventivo), della desensibilizzazione/induzione della tolleranza (nelle allergie e nell’autoimmunità) e della immunoterapia dei tumori (prevalentemente a scopo terapeutico). L’omeopatia estende questo principio ai campi neuroendocrino, psicologico, tossicologico, cardiovascolare, ecc.

Scorporandolo dal problema delle alte diluizioni (affrontato nella sezione precedente), in generale, il Simile omeopatico ha una plausibilità scientifica e fisiopatologica, che risiede essenzialmente nel principio di azione-reazione, evocato dallo stesso Hahnemann nel primo lavoro in cui enuncia il simile: “*Se in un caso di malattia cronica si dà una medicina la cui azione primaria diretta corrisponde alla malattia, l’azione secondaria indiretta è esattamente lo stato del corpo che si desidera ottenere...*” (Hahnemann 1796). Nei paragrafi 63 e 64 dell’Organon egli torna sulla questione sostenendo che qualsiasi droga causa una certa alterazione nello stato di salute dell’essere umano per la sua *azione primaria*. A quest’azione primaria del medicamento, l’organismo oppone la sua forza di conservazione, chiamata *azione secondaria* o reazione, diretta a neutralizzare o compensare il disturbo arrecato dall’azione primaria. Il principio d’azione-reazione evocato è uno dei pilastri della fisiologia e della biochimica. Non si vede perché non dovrebbe essere valido anche in farmacologia.

Nel modello terapeutico hahnemanniano, si impiegano medicinali che nella loro azione primaria sull’organismo producono sintomi simili al disordine naturale (nella sua complessità e dinamicità, nel senso che si considerano anche i sintomi generali e i sintomi passati). In tal modo, si evoca una reazione locale e sistemica volta ad annullare la “malattia artificiale” e, conseguentemente alla somiglianza dei sintomi, anche la malattia naturale.

La malattia è sempre un “disordine” nel senso che determinate reazioni avvengono in localizzazioni sbagliate o coinvolgendo in modo distorto componenti normali, o in modo eccessivo per estensione e durata. In particolare nella cronicità sussiste un’incapacità di mettere in moto una reazione efficiente e, soprattutto, di ritornare indietro nei passaggi che hanno portato dal momento della reazione al danno al momento del rilassamento nel sistema in un attrattore patologico (completato, spesso, da blocchi della comunicazione tra i nodi della rete). Il farmaco “simile” viene a rappresentare al sistema uno stress patogenetico, ma al contempo una serie di informazioni preziose al fine di dare ordine alle risposte omeodinamiche. Poiché tale stress farmacologico rappresenta l’immagine coerente di una malattia ed evoca una serie di reazioni co-

erenti e fisiologicamente coordinate nella direzione della guarigione, è possibile che il farmaco assuma la funzione di dare un senso finalizzato (teleonomico) alle reazioni dell'organismo che altrimenti sono distorte, confuse ed inefficienti (soprattutto nelle malattie croniche) o persino controproducenti (come nelle malattie acute).

4.1 Meccanismi biologici e farmacologici

Ma quello che abbiamo descritto è un fenomeno reale in biologia e farmacologia, o una pura possibilità teorica? E se è un fenomeno reale, come avviene, nell'interno "nascosto" dell'organismo, l'inversione degli effetti normalmente prodotti da un farmaco? Qui di seguito, si forniscono alcune dimostrazioni della realtà del fenomeno e varie possibilità di spiegazione, tra loro non necessariamente alternative. In sintesi suggeriamo che il principio di similitudine, nella sua accezione fondamentale, possa così essere espresso:

“Composti biologicamente attivi possono determinare su un sistema omeodinamico complesso degli effetti inversi o paradossali qualora siano modificati o la dose dei composti o le modalità di preparazione e di somministrazione o la sensibilità del sistema bersaglio”.

Questa espressione del principio di similitudine può essere utilizzata come definizione operativa di un'ampia serie di fenomeni che vanno dal livello cellulare a quello clinico, fenomeni le cui basi comuni possono essere ritrovate nella versatile adattabilità dei sistemi fisiologici e biologici. Nelle tabelle 1 e 2, si riportano degli esempi, tratti dalla letteratura scientifica, in cui le stesse sostanze agiscono con effetti opposti (o inversi) al variare della dose.

Tabella 1: ESEMPI DI EFFETTI INVERSI IN SISTEMI DI LABORATORIO				
Sistema	Agente	Primo effetto	Effetto inverso	Riferimenti
Lievito	Metalli pesanti	Blocco della crescita	Piccole dosi stimolano la crescita	(Stebbing 1982)
Leucociti	Agenti citostatici	Citotossicità	Piccole dosi stimolano la crescita e la fagocitosi	(Wagner, Kreher et al. 1988)
Fibroblasti	Arsenico Cadmio	Citotossicità	Piccole dosi stimolano la duplicazione del DNA	(Van Wijk, Wiegant et al. 1997; Von Zglinicki, Edwall et al. 1992; Wiegant and Van Wijk 2010)
Neuroni	Naloxone	Antagonizza la morfina	Piccole dosi aumentano l'effetto della morfina	(Crain and Shen 1995; Shen and Crain 1997)
Cellule epiteliali	Ossidanti	Trattamento breve e alte dosi inibiscono la crescita	Trattamento lungo e basse dosi stimolano la crescita	(da Silva, Morishita et al. 1996)
Piastrine	Diclofenac	Basse dosi inibiscono adesione	Alte dosi stimolano adesione	(Andrioli, Lussignoli et al. 1996; Andrioli, Lussignoli et al. 1997)
Leucociti	Peptidi batterici	Stimolano l'adesione	Piccole dosi inibiscono l'adesione	(Bellavite, Carletto et al. 1994; Bellavite, Lussignoli et al. 1997) (Bellavite, Chirumbolo et al. 1997)
Leucociti	Podofillo-tossina	Tossicità, inibizione	Basse dosi stimolano il metabolismo	(Chirumbolo, Conforti et al. 1997)
Germe di grano	Arsenico	Tossicità	Alte diluizioni proteggono dalla tossicità	(Betti, Borghini et al. 2003; Betti, Brizzi et al. 1997; Pongratz, Nogrask et al. 2000)
Linfociti	Cadmio	Tossicità	Alte diluizioni proteggono dalla tossicità	(Delbancut, Dorfman et al. 1993; Walchli, Baumgartner et al. 2006)
Neuroni	Glutammato, cicloesimide	Neurotossicità	Basse dosi proteggono dalla tossicità	(Jonas, Lin et al. 2001; Marotta, Marini et al. 2002)

Tabella 2: ESEMPI DI EFFETTI INVERSI IN MODELLI ANIMALI

Sistema	Agente	Primo effetto	Effetto inverso	Riferimenti
Girini (rana)	Tiroxina	Stimola la metamorfosi	Alte diluizioni inibiscono la metamorfosi	(Endler, Ludtke et al. 2003; Endler, Pongratz et al. 1991; Endler, Pongratz et al. 1994; Weber, Endler et al. 2008)
Sangue (ratto)	Acido acetil-salicilico	Inibisce l'aggregazione piastrinica	Dosi bassissime stimolano la trombosi	(Doutremepuich, Aguejouf et al. 1996) (Aguejouf, Eizayaga et al. 2009)
Cuore (cane)	Ischemia	Causa infarto	Precondizionamento con ischemia protegge da infarto	(Cohen and Downey 1996)
Rene (topo)	Radicali liberi	Tossicità	Pretrattamento con basse dosi protegge da tossicità	(Kim, Jang et al. 2010)
Prostata (topo)	Estrogeni	Inibizione crescita	Basse dosi promuovono la crescita	(Gupta 2000)
Sistema immunitario (topo e ratto)	Antigeni proteici	Inducono allergia e autoimmunità	Somministrazione orale protegge e cura	(Faria and Weiner 2005; Weiner, Friedman et al. 1994)
Artrite (ratto)	Naloxone	Iperalgesia	Basse dosi hanno effetto antalgico	(Kayser, Benoist et al. 1988)
Topo	Naloxone	Antagonizza morfina	Effetti analgesici in basse dosi	(Powell, Abul-Husn et al. 2002; Singh, Patil et al. 2003)
Ratto, cavia	Istamina e veleno d'ape	Infiammazione, edema	Basse dosi e alte diluizioni proteggono e curano	(Bastide, Aubin et al. 1975; Bildet, Guyot et al. 1989; Conforti, Signorini et al. 1993; Lee, Kang et al. 2005; Park, Lee et al. 2004)
Fegato (ratto)	Tetracloruro di carbonio, fosforo	Tossicità	Basse dosi e alte diluizioni proteggono	(Pound and Lawson 1975; Ugazio, Koch et al. 1972), (Palmerini, Codini et al. 1993)
Sistema immunitario (ratto)	Micobatteri in olio di paraffina	Inducono artrite	Basse dosi curano l'artrite	(Conforti, Lussignoli et al. 1997; Conforti, Lussignoli et al. 2001; Conforti, Lussignoli et al. 1995)
Roditori	Arsenico	Tossicità epatica e genotossicità	Dosi ultra-basse proteggono e aumentano l'escrezione di arsenico	(Banerjee, Bhattacharyya et al. 2008; Banerjee, Biswas et al. 2007; Cazin, Cazin et al. 1987; Kundu, Mitra et al. 2000; Lapp, Wurmser et al. 1955)
Ratto	Carcinogeni (acetamino fluorene, phenobarbital)	Inducono cancro	Basse dosi proteggono dal cancro	(De Gerlache and Lans 1991; Waddell 2006)
Topo	Amiloide-beta	(Alzheimer)	Dosi piccolissime (picomoli) proteggono dalla neurotossicità	(Puzzo, Privitera et al. 2008)
Ratto	Bacillus anthracis	Infiammazione e morte	Basse dosi proteggono	(Cui, Su et al. 2009)
Topo	<i>Gelsemium sempervi-rens</i>	Causa debolezza e convulsioni	Alte diluizioni hanno effetto ansiolitico e aumentano mobilità	(Bellavite, Magnani et al. 2009a)

4.1.1 Effetti stimolanti di piccole dosi di agenti inibitori o tossine

L'inversione degli effetti secondo la dose impiegata, oggi conosciuta come "ormesi" (dal greco *ormesis*: stimolazione), è frequentissima 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 (Calabrese 2002; Upton 2001). L'ormesi è un fenomeno per il quale l'esposizione a basse dosi di agenti tossici finisce per risultare vantaggiosa per l'organismo. Essa indica quindi un comportamento bifasico degli elementi in tracce, capaci di apportare un beneficio alle dosi più basse e un'alterazione pato-

logica alle dosi più alte. L'ormesi fu descritta già nel 1888 da Arndt e Schultz che studiarono i lieviti: “*Stimoli deboli accelerano leggermente le attività vitali, stimoli di media forza le attivano notevolmente, stimoli molto forti le sopprimono*” (Martius 1923; Schulz 1877; Schulz 1888). Due rassegne sull'ormesi e sulle sue relazioni con l'omeopatia sono state pubblicate qualche anno fa (Linde, Jonas et al. 1994; Oberbaum and Cambar 1994) ed altri dati si possono trovare in nostri lavori (Bellavite 2001; Bellavite, Andrioli et al. 1997; Bellavite, Ortolani et al. 2007) e di altri (Bernardini and Dei 2006; Calabrese 2008; Eskinazi 1999). Fra l'altro, nel nostro laboratorio abbiamo dimostrato che una tossina vegetale (*podofillotossina*) in dosi omeopatiche (basse diluizioni) stimola la funzione dei granulociti umani, mentre in dosi elevate (allopatiche) li inibisce drasticamente paralizzandone movimento e metabolismo (Chirumbolo, Conforti et al. 1997). Anche la quercetina, un flavonoide naturale, provoca effetti di tipo ormesi nei leucociti basofili (Chirumbolo, Conforti et al. 2010). Da un altro gruppo italiano, è stato dimostrato anche l'effetto protettivo di diluizioni omeopatiche di arsenico su piante intossicate da dosi ponderali dello stesso minerale (Betti, Borghini et al. 2003; Betti, Lazzarato et al. 2003). È indicativo il fatto che l'arsenico, considerato ufficialmente un cancerogeno, è oggi proposto come un farmaco per il trattamento del cancro (Bode and Dong 2002; Datta, Mallick et al. 1999). D'altra parte, vi sono dati attestanti che alte dosi di un farmaco inibitore divengono attivatori in un sistema biologico (ormesi inversa). Nel nostro laboratorio abbiamo ottenuto la prova che vari farmaci antinfiammatori non steroidei, che in dosi medio-basse (ponderali) sono inibitori della funzionalità piastrinica, paradossalmente ad alte dosi promuovono l'adesione e aggregazione delle stesse cellule (Andrioli, Lussignoli et al. 1996; Andrioli, Lussignoli et al. 1997). Ciò potrebbe essere collegato col meccanismo di gastro-lesività di tali farmaci.

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 soppressorie, quelli di alta affinità (che legano anche bassissime dosi, fino a diluizioni che in termini omeopatici potrebbero essere approssimativamente attorno alla 9^a centesimale) 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 (Wiegant FA, Souren et al. 1999; Wiegant and Van Wijk 2010).

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 invoca anche il meccanismo dell'induzione enzimatica soprattutto a livello epatico e, più recentemente, l'attivazione di enzimi detti caspasi (implicati nell'apoptosi cellulare). È curioso il fatto che negli Stati Uniti si siano sviluppati studi che prefigurerebbero un impiego di dosi omeopatiche di tossine potenzialmente usate in attacchi terroristici per indurre rapidamente la tolleranza protettiva verso le tossine stesse (Szeto, Rollwagen et al. 2004).

4.1.2 Ruolo del valore iniziale

Un altro 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 stimolate, 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 ipertensione. L'aspirina, tipico farmaco antiaggregante, in dosi basse (simili a quelle omeopatiche) nei soggetti sani ha accelerato l'emostasi e nell'animale da esperimento ha aumentato la formazione di trombi vascolari (Aguejof, Malfatti et al. 2000; Eizayaga, Aguejof et al. 2005). Gli immunostimolanti, usati per combattere le infezioni opportunistiche, se somministrati a soggetti sani inducono sintomi in sostanza sovrapponibili a quelli delle malattie infettive. Il colesterolo (LDL) è un fattore di rischio cardiovascolare sfavorevole nei soggetti normali, mentre è un fattore protettivo delle coronarie nei diabetici, assieme all'obesità (Kalantar-Zadeh, Block et al. 2003).

L'importanza del fenomeno era già stata segnalata da Wilder nei primi decenni del secolo scorso, all'epoca delle grandi scoperte fisiologiche sul sistema vascolare e nervoso (Wilder 1931). Per questo vale la pena approfondire il possibile meccanismo biologico di quella che giustamente è stata definita la "regola di Wilder" (Boyd 1936). A tal fine ci serviamo del grafico 1 in cui abbiamo riassunto schematicamente le evidenze sperimentali di questo fenomeno

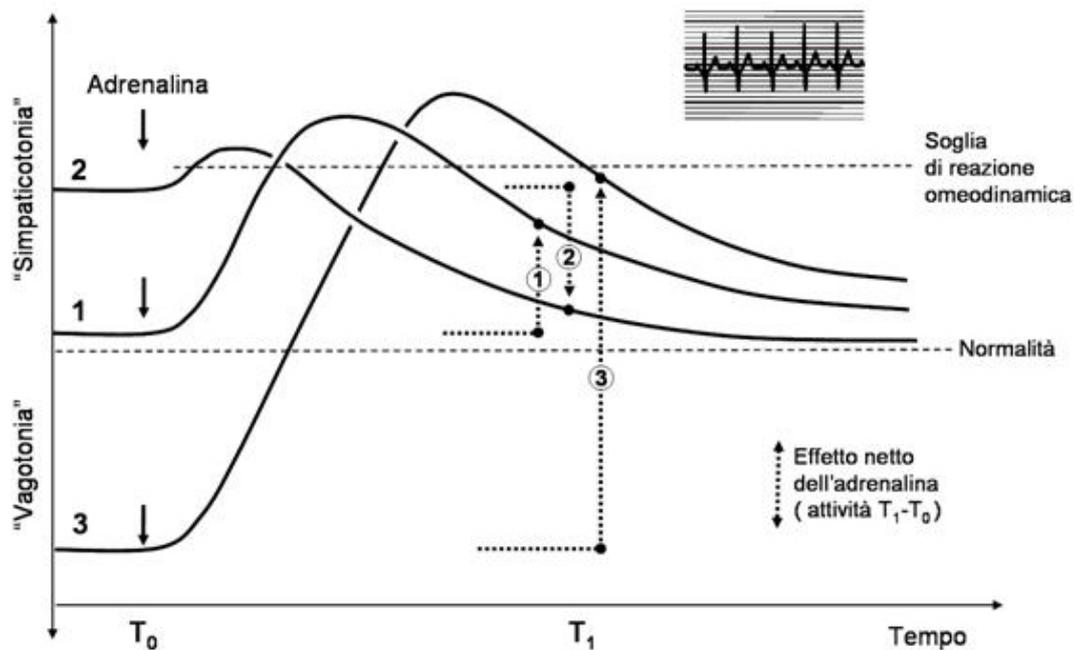


Grafico 1 - Illustrazione schematica del fenomeno di Wilder.

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. 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 n. 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

4.1.3 Effetti opposti di trattamenti acuti e cronici

A conferma delle osservazioni di Hahnemann, di Wilder e di Boyd, va citato quel recente filone di studi farmacologici che va sotto il nome di farmacologia paradossale (“*paradoxical pharmacology*”), che indaga il fenomeno per cui gli effetti cronici dei farmaci sono talvolta opposti a quelli immediati (Bond 2001). 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 praticamente 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, qualcosa di analogo a un rudimentale proving omeopatico), quelli a lungo termine sono assimilabili ad un effetto secondario, di reazione, detto anche “rebound”. Ci limiteremo a degli esempi indicativi e ormai classici, senza citare le bibliografie che costituirebbero un elenco eccessivamente lungo.

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 molto 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. L'acido nicotinico, che nel diabetico contrasta la tolleranza all'insulina abbassando i livelli di acidi grassi, nel trattamento a lungo termine provoca l'opposto e l'aumento della glicemia, probabilmente per un rebound di aumento della lipolisi. Farmaci usati per diminuire il colesterolo causano un aumento di colesterolo come effetto rebound. Molti psicofarmaci tra cui ansiolitici, sedativi, antidepressivi, antipsicotici, ecc. possono promuovere col tempo la comparsa di sintomi opposti a quelli del loro impiego terapeutico principale. Farmaci antiepilettici possono esacerbare l'epilessia o causare movimenti discinetici e contratture muscolari come azione secondaria. I diuretici, utilizzati per diminuire la volemia (edema, ipertensione, ictus, etc.), causano, come effetto rebound, aumento di ritenzione di sodio e potassio, e conseguentemente aumento della volemia. Farmaci antiacidi e antagonisti dei recettori H₂, dopo un primo effetto di diminuzione, alla lunga promuovono, in molti casi, un aumento d'acidità gastrica e peggioramento delle ulcere gastroduodenali.

Qualcuno ha suggerito che si potrebbe ampliare l'uso dei farmaci convenzionali, sfruttando l'effetto paradossale degli stessi (Doux, Bazar et al. 2005; Teixeira 2005; Teixeira 2007; Yun 2005). 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 allopatici che provocano quei sintomi. Va segnalato che un autore di tale proposta, un famoso farmacologo, afferma che una simile ipotesi non è mai stata testata sistematicamente (Bond 2001), probabilmente ignaro del fatto che un concetto simile era stato sostenuto da Hahnemann e poi testato, nel corso di due secoli, su migliaia di sostanze naturali e artificiali.

4.2 Omeo-patologia e omeo-terapia

Una volta accertata la consistenza biologica del fenomeno degli effetti inversi, per comprendere adeguatamente il possibile modo d'azione dell'omeopatia sull'organismo umano, è necessario inquadrare il problema all'interno di una concezione di patologia a impostazione *sistemica e dinamica*, che trova sempre più sostegno nelle scoperte della scienza biomedica, pur non essendo (ancora) la veduta prevalente nella medicina convenzionale.

4.2.1 Il modello patogenetico fondamentale

Le capacità auto-organizzative dei sistemi biologici dipendono dal continuo flusso di energia, controllato dall'informazione gestita dalle reti complesse (metabolismo, sistemi neuroendocrini, infiammazione, ecc.) e messo continuamente alla prova dalle perturbazioni ambientali. Il flusso di energia per molte ragioni può calare fino a interrompersi o aumentare pericolosamente in alcuni distretti del corpo, causando danno biologico. Ma il problema principale sta sempre nella gestione delle informazioni, la quale non è priva di "errori" di vario genere e ciò rappresenta un passaggio determinante nell'insorgenza di quei disordini strutturali o funzionali, teleonomicamente inappropriati, che chiamiamo malattie. La serie di modifiche consistenti nel

danno e le sue conseguenze interne al corpo vanno convenzionalmente anche sotto il nome di “patogenesi”.

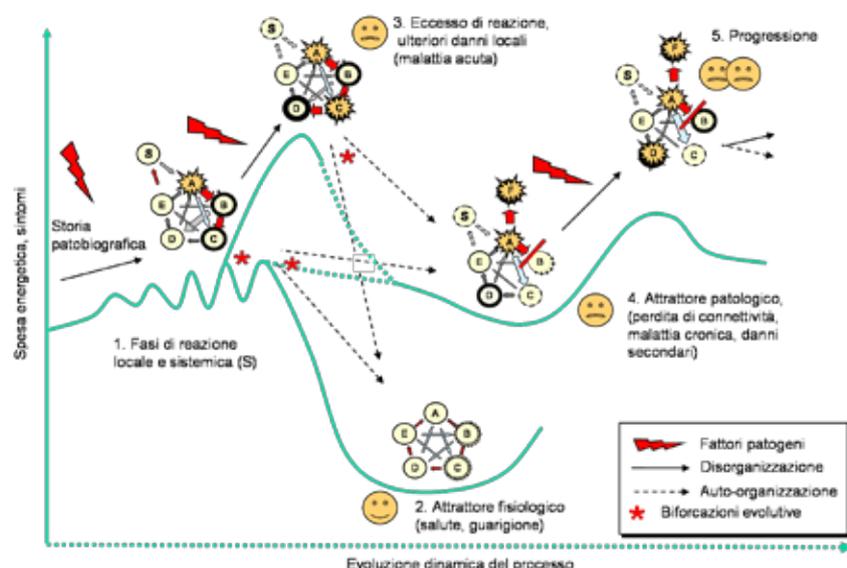
Sintetizzando al massimo, le malattie sono fenomeni complessi e dinamici di cui si possono evidenziare i seguenti aspetti:

1. Per quanto riguarda le *cause*, vi sono malattie in cui è presente una causa ben precisa (es. le malattie genetiche a trasmissione mendeliana, i traumi, le epidemie, ecc.) e malattie in cui sono evidenziabili molti fattori patogeni esterni e interni, nessuno dei quali decisivo ma piuttosto concorrente alla patologia (le cosiddette malattie multifattoriali). La maggior parte delle malattie, che affliggono le moderne società occidentali, sono di questo secondo tipo.
2. Per quanto riguarda i possibili *meccanismi* attraverso i quali il fattore patogeno causa il danno e le successive dinamiche reattive dell'organismo, anche qui si evidenziano due aspetti: da una parte è possibile identificare dei precisi meccanismi molecolari implicati (per fare un esempio, nell'infiammazione la produzione di prostaglandine, nella trombosi un difetto di un fattore anti-coagulante, nell'autoimmunità un particolare antigene di istocompatibilità), dall'altra si evidenziano i comportamenti dinamici e complessi (auto-organizzazione, non-linearità, biforcazioni, eventi quantistici, caos). Questo secondo “punto di vista” sulla patogenesi è solitamente sottovalutato, ma ha spesso un'importanza decisiva nella “scelta” evolutiva (o distruttiva) del sistema biologico. Salute e malattia sono proprietà sistemiche, legate all'efficienza delle comunicazioni interne (reti) e agli scambi di energia con l'ambiente.
3. I principali processi reattivi e fisiopatologici hanno una “doppia faccia”, positiva e negativa assieme e spesso difficilmente distinguibile (es. infiammazione, coagulazione, crescita cellulare/apoptosi, immunità, ecc.). Ciò rende difficile identificare il giusto intervento regolatore con un approccio riduzionistico e meccanicistico classico.

Accentuare l'importanza dei fenomeni complessi non contrasta con le conoscenze anatomopatologiche, biochimiche e molecolari, solo le colloca in una cornice adeguata e realistica, che tiene conto delle variazioni dinamiche (nel tempo) e dei collegamenti sistemici.

La visione dinamica del processo patologico, cui è necessario riferirsi per collocare nella giusta posizione l'intervento medico, è condensata nella figura 4.

Figura 4: riassunto delle varie fasi di malattia, rappresentate concettualmente come modifiche delle reti omeodinamiche nello spazio dell'energia. A-B-C-D-E: nodi della rete locale; S: nodi esterni alla rete, controllo sistemico.



La figura 4 illustra un arbitrario paesaggio dell'energia, con le varie "possibilità" di movimento offerte dallo schema. Quello presentato non è un modello matematico nel senso tecnico, ma un "modello concettuale", cioè uno schema qualitativo di come un processo potrebbe funzionare. Tale tipo di modelli hanno una loro utilità in quanto sono tentativi di spiegazione e possono consentire di fare qualche previsione generale, che può essere poi verificata o confutata (Bellavite 2004a; Bellavite 2004b; Bellavite 2004c; Bellavite 2004d). Lo stato di salute del sistema biologico è rappresentato con il simbolo della rete di cinque nodi, che rappresentano arbitrariamente sistemi biologici tra loro in equilibrio dinamico, come molecole, cellule, tessuti, organi o reazioni biochimiche o bioelettriche.

La storia patobiografica dell'individuo, fatta di fattori predisponenti di tipo genetico e di incontri con i molteplici fattori patogeni, presenta continuamente fasi reattive lontane dall'equilibrio, nelle reti omeodinamiche locali e sistemiche (figura 4/schema 1). L'evoluzione di tali processi reattivi nella maggior parte dei casi termina col raggiungimento spontaneo (auto-organizzazione) di nuovi stati d'equilibrio, descrivibili come attrattori fisiologici (figura 4/schema 2). Tuttavia, quando il danno è molto grave e/o non è rapidamente riparato, il sistema continua ad allontanarsi dall'equilibrio (malattia acuta, figura 4/schema 3), oppure si sposta in un nuovo attrattore (malattia cronica, figura 4/schema 4). La malattia cronica rappresenta un fattore predisponente a una progressione acuta o cronica (figura 4/schema 5). Il concetto di "attrattore" viene a rappresentare una rivalutazione dell'antico concetto di "miasma", il quale era stato legato inizialmente più a un fatto infettivo, poi alla genetica o alla costituzione; in realtà, sia la costituzione sia le esperienze della vita possono contribuire, grazie alla dinamica dell'auto-organizzazione dei sistemi di reti, a formare attrattori, più o meno patologici secondo come riescono a gestire il disequilibrio energetico dell'organismo.

Da questo punto di vista, si può ricordare anche come la patologia cronica e l'invecchiamento siano spesso assimilabili ad una "perdita di complessità" dei sistemi dinamici, una riduzione di connettività, una semplificazione degli schemi fisiologici, quindi una minor flessibilità e plasticità (Bellavite 1998; Bellavite, Andrighetto et al. 1995). In tal senso, le malattie croniche rappresentano un "eccesso di ordine", nel senso di una patologica riduzione della libertà di movimento del sistema (sclerosi tissutale, manie e ossessioni mentali, perdita di caoticità del ritmo cardiaco, semplificazione delle trabecole ossee, ecc.).

Nella figura 4 si è anche evidenziato che l'"errore di valutazione" che spesso causa la malattia può essere identificato anche (non solo) in uno scarso controllo sistemico (nodo "S") delle dinamiche locali della rete. 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 modo non teleonomicamente orientato. Vi è una dissociazione tra eventi reattivi locali e l'omeodinamica generale, un errore di "valutazione" dipendente 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 organizzativo "sottostante" e "precedente". La veduta sistemica della patologia cronica è stata efficacemente espressa anche in un lavoro di Hyland and Lewith sul trattamento omeopatico dell'asma (Hyland and Lewith 2002): "alcune reti possono bloccarsi in stati semi-stabili, che sono detti "minimi locali" o attrattori verso cui la

rete è attratta come comportamento stabile o ciclico (...) L'asma e molte altre malattie croniche possano essere considerate come stati bloccati della rete: la patologia sottostante rimane perché la rete è incapace, di per sé, di raggiungere la normale competenza regolativa. Benché le conseguenze di tale blocco disregolativo possono essere trattate (esempio: trattare gli asmatici con steroidi) la patologia di base rimane e la malattia diviene cronica. Per questo il trattamento convenzionale deve essere considerato soppressivo di un sintomo piuttosto che curativo”.

4.2.2 Trattare la rete: scienza e similitudine

La terapia più efficace è quella che, oltre a rimuovere (possibilmente) la causa, induce modificazioni dell'organismo, coerenti con le dinamiche delle reti biologiche complesse. L'intuizione fondamentale di Hahnemann è nata, come indica egli stesso in uno dei primi lavori (Hahnemann 1796), dall'osservazione che talvolta le malattie coniche guariscono per la sovrapposizione di una malattia simile: “*Uno imita la natura, che talvolta guarisce una malattia cronica mediante un'altra; usa quindi nella malattia quella medicina che è in grado di provocare un'altra malattia artificiale più simile possibile alla precedente, cosicché essa sarà guarita: similia similibus*”. La seconda malattia (perturbazione del sistema) avrebbe un significato positivo nel senso della regolazione. Infatti, la seconda malattia “simile” fa quello che la rete “intrappolata” nell'attrattore non riesce a fare, in pratica attiva uno o più nodi della rete in modo specifico e coerente, funzionale all'omeodinamica ottimale della rete stessa. Di conseguenza, il sistema –che si comporta in modo unitario – si sposta verso una posizione lontana dall'equilibrio, da cui più facilmente raggiungere per evoluzione spontanea l'attrattore fisiologico. Il secondo passaggio concettuale e osservazionale di Hahnemann “assimila” le manifestazioni delle malattie spontanee alle manifestazioni di quelle malattie “artificiali”, che si possono provocare e studiare mediante sperimentazioni sui soggetti sani (figura 5).

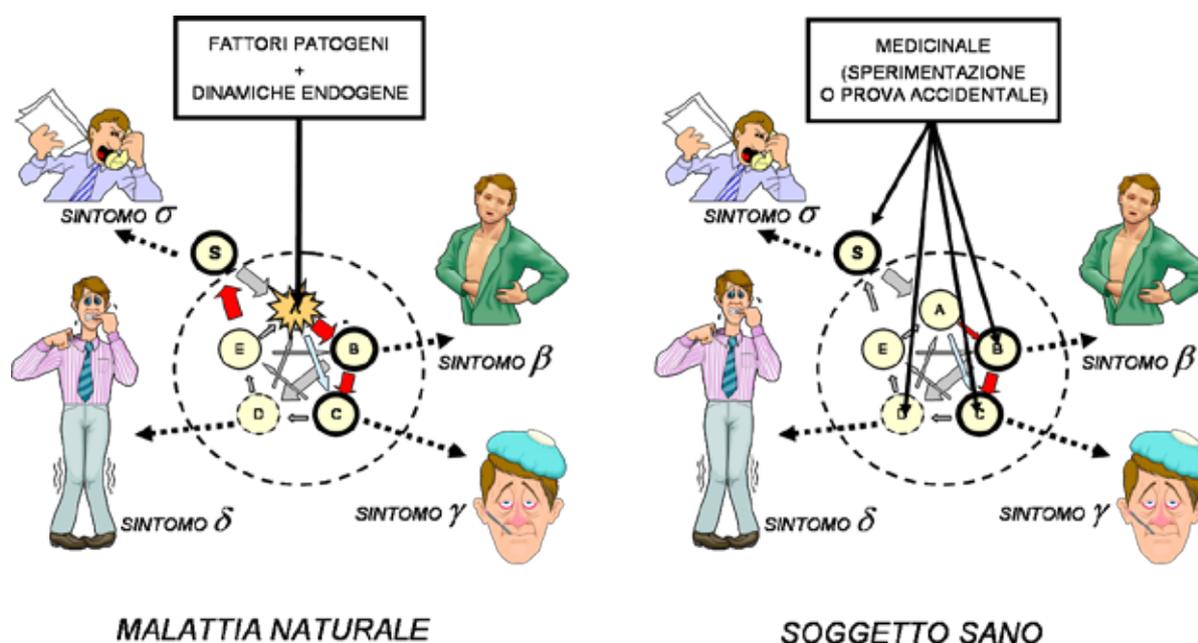


Figura 5: rappresentazione del concetto di similitudine tra malattia e medicinale. I sintomi sono l'emergere esterno del disordine di molteplici sistemi omeodinamici interni, indotto dai fattori patogeni (nella malattia naturale) o dai medicinali (nel proving omeopatico).

Secondo la proposta omeopatica, la malattia come disordine interno e i sintomi esterni sono un unico complesso fenomenologico. Questo passaggio fondamentale merita un breve commento, perché si presta a cattive interpretazioni: se è vero che ai tempi di Hahnemann si sapeva tanto poco dei fenomeni interni da rendere inutile ogni tentativo di definire la malattia in termini fisiopatologici, biochimici e molecolari, oggi possiamo tentare di identificare molti disordini “interni” con test di laboratorio, indagini elettrofisiologiche e mediante immagini. Ciò nulla toglie al concetto hahnemanniano dell’importanza dei sintomi ed anche in omeopatia si potrebbe oggi affiancare alla “presa del caso” anamnestica anche quella strumentale (ciò avrebbe importanza nel precisare meglio la raccolta dei dati nei *provings* omeopatici e nella clinica). In ogni caso, non va trascurato che i sintomi hanno una grande capacità di dare informazioni molto sensibili e indicative, anche sul piano soggettivo e individuale, soprattutto se sono visti nel loro insieme: *“I sintomi emergono in modo concomitante, come patterns unici per ciascun individuo e tipicamente coinvolgono il livello sistemico, organismico, d’organizzazione (es. astenia, problemi cognitivi, cefalea, palpitazioni, distress gastrointestinale, dolori articolari), non un singolo subsistema corporeo”* (Bell, Baldwin et al. 2001). È importante considerare i sintomi come proprietà “emergenti” della rete complessiva e dinamica.

L’altro versante del “simile” riguarda il medicinale (schema a destra in figura). Si può acquisire conoscenze sugli effetti “puri” dei medicinali, cioè quegli effetti che i medicinali provocano sull’uomo sano quando perturbano la sua omeodinamica fisiologica: *“Quando le medicine agiscono come rimedi, lo fanno solo per il loro un potere di alterare lo stato di salute dell’uomo producendo peculiari sintomi; pertanto, noi dobbiamo partire dai fenomeni morbosi che le medicine producono nel corpo sano come unico modo per rivelare il loro intrinseco potere curativo; così impariamo a conoscere quale potere ha ciascuna medicina di produrre malattia e allo stesso tempo quale potere ha di curare”* (Organon, par. 21). I sintomi, se ben individuati e raccolti in modo ragionato, sono l’espressione esterna del disordine interno indotto dal medicinale. La sperimentazione sul sano consente di definire l’effetto del medicinale in modo molto fine e dettagliato, comprendendo tutte le molteplici manifestazioni che una certa sostanza è in grado di produrre, a livello fisico e psicologico; la farmacologia viene così enormemente raffinata in qualità. Allargando lo studio a molte e svariate sostanze chimiche o biologiche, si amplia la farmacopea dal punto di vista quantitativo, riuscendo a definire centinaia di diversi quadri sintomatologici caratteristici di diversi medicinali.

A titolo di esempio, si riporta la tabella 3 da cui si deduce la relazione tra specificità d’azione biologica di un medicinale e similitudine omeopatica.

Tabella 3: RELAZIONI TRA ALCUNI PRINCIPI ATTIVI DI MEDICINALI OMEOPATICI E POSSIBILE EFFETTO FARMACOLOGICO

Medicinale	Alcune indicazioni omeopatiche	Principio attivo	Alcuni effetti biologici
<i>Apis</i>	Edemi, ponfi, prurito	Melittina	Attiva mastociti
<i>Phytolacca</i>	Linfoadeniti, faringiti	Pokeweed mitogeno	Attiva linfociti
<i>Nux vomica</i>	Spasmi, iperestesia	Stricnina	Blocca inibizione postsinaptica
<i>Ipeca</i>	Nausea, vomito	Emetina	Attiva chemorecettori midollari
<i>Silica</i>	Flogosi croniche	Silice	Attiva macrofagi
<i>Opium</i>	Sonnolenza, euforia, stipsi	Morfina	Mima endorfine encefaline
<i>Belladonna</i>	Midriasi, secchezza fauci, agitazione	Atropina	Blocca recettori muscarinici colinergici
<i>Iodum</i>	Tachicardia, ansietà	Iodio (tramite ormoni tiroidei?)	Attiva metabolismo
<i>Coffea</i>	Insonnia, ipersensibilità, simpaticotonia	Caffeina	Aumento cAMP Antagonizza adenosina
<i>Glonoinum</i>	Cefalea pulsante, vampate	Nitroglicerina	Vasodilatatore

V. anche Bellavite and Signorini, 2002 (Bellavite and Signorini 2002)

Secondo il “simile” hahnemanniano, il malato si trova in una situazione fisiopatologica di disregolazione tale per cui i suoi sintomi sono l’espressione di un’attivazione/inibizione di determinati sistemi omeodinamici coinvolti nella malattia; per andare a “toccare” farmacologicamente quegli stessi sistemi, si deve usare quel medicinale che nel sano provoca gli stessi sintomi. A fronte di un simile trattamento, il malato risponde in modo che il disordine viene reversibilizzato avviando un processo di guarigione integrato su diversi livelli.

In sintesi, il principale contributo di Hahnemann “assimila” le manifestazioni delle malattie spontanee alle manifestazioni di quelle malattie “artificiali” che si possono provocare e studiare mediante sperimentazioni sui soggetti sani. I sintomi, se ben individuati e raccolti in modo ragionato, sono l’espressione esterna del disordine interno indotto dal medicinale. La sperimentazione sul sano consente di definire l’effetto del medicinale in modo molto fine e dettagliato, comprendendo tutte le molteplici manifestazioni che una certa sostanza è in grado di produrre, a livello fisico e psicologico; la farmacologia viene così enormemente raffinata in qualità. Allargando lo studio a molte e svariate sostanze chimiche o biologiche, si amplia la farmacopea dal punto di vista quantitativo, riuscendo a definire centinaia di diversi quadri sintomatologici caratteristici di diversi medicinali.

5. Conclusioni e prospettive

La razionalità scientifica non solo non contrasta col principio del simile, né con l’uso di dosi ultra-basse, ma li pone come una delle frontiere della farmacologia. Per l’accettazione generale dell’omeopatia come metodo terapeutico, però, non bastano evidenze di laboratorio e ipotesi basate sulla farmacologia paradossale, servono due progressi di diversa natura, entrambi essenziali:

a) Maggiori evidenze di efficacia, per definire meglio le potenzialità e i limiti (vedi modulo 2),
b) un cambiamento nella considerazione della natura delle malattie. Se la malattia è vista come un disordine sottile, complesso, sistemico e dinamico (e questa è la natura della maggior parte delle malattie odierne e in ogni caso del disordine che sempre accompagna anche le malattie apparentemente “semplici” nel loro meccanismo prevalente), l’opzione di cercare una regolazione sottile, complessa, sistemica e dinamica sfruttando il principio del “simile” diviene una possibilità effettiva.

Il “simile”, trasferito sul piano operativo mediante l’uso dell’analogia tra i sintomi del paziente e quelli patogenetici del medicinale, diviene un principio “euristico” vale a dire un sistema per trovare il medicinale che, almeno in via ipotetica, potrebbe essere in grado di evocare risposte auto-organizzative teleonomiche in un sistema complesso quando non si possono controllare tutti i fattori patogenetici in gioco. Il ricorso a “principi” e “analogie” piuttosto che a “certezze matematiche” non è un salto nel buio ma un modo ragionevole di affrontare l’incertezza che accompagna la scienza e arte della medicina. Si tratta di un percorso metodologicamente già tracciato, grazie al lavoro degli omeopati, che attende di essere perfezionato.

L’omeopatia usata con medicinali ultra-diluiti rappresenta quindi un tentativo di approccio alla regolazione bio-energetica dell’organismo umano, utilizzando un’interfaccia fisico-biochimica dovuta all’estrema sensibilità dei sistemi biologici a questo tipo di regolazioni. Il punto forte del metodo consiste nel fatto che si cerca di raggiungere il massimo grado di specificità e di globalità dell’intervento regolatore. Come già precedentemente avanzato, le dosi efficaci sono tanto più basse quanto più specifico è uno stimolo e quanto più sensibile è il sistema in oggetto. Ammettendo che un’informazione sia contenuta in forma meta-molecolare nel rimedio omeopatico, tale informazione potrebbe agire sul sistema bioenergetico dell’individuo a vari livelli. Un altro “segreto” dell’omeopatia è che essa si rivolge a tutto l’essere umano, prendendo in considerazione massima i sintomi di tipo psicologico e quelli peculiari di ogni individuo (individualizzazione). Facendo così, essa raggiunge un alto livello di specificità, perché è ormai noto a tutti che la risposta ai medicinali può variare in base alle caratteristiche dell’individuo stesso.

6. Bibliografia

- Aguejoug O, Eizayaga F, Desplat V, Belon P, Douremepuich C (2009) Prothrombotic and hemorrhagic effects of aspirin. *Clin.Appl.Thromb.Hemost.* 15: 523-528
- Aguejoug O, Malfatti E, Belon P, Douremepuich C (2000) Effects of acetyl salicylic acid therapy on an experimental thrombosis induced by laser beam. *Thromb.Res.* 99: 595-602
- Anagnostatos GS (1994) Small water clusters clathrates in the preparation process of homeopathy. In: Endler PC, Schulte J (eds) *Ultra High Dilution. Kluwer Acad. Publ., Dordrecht*, pp 121-128
- Andrioli G, Lussignoli S, Gaino S, Benoni G, Bellavite P (1997) Study on paradoxical effects of NSAIDs on platelet activation. *Inflammation* 21: 519-530
- Andrioli G, Lussignoli S, Ortolani R, Minuz P, Vella F, Bellavite P (1996) Dual effects of diclofenac on human platelet adhesion in vitro. *Blood Coag.Fibrinol.* 7: 153-156
- Anick DJ (2004) High sensitivity 1H-NMR spectroscopy of homeopathic remedies made in water. *BMC.Complement Altern.Med.* 4: 15
- Anick DJ, Ives JA (2007) The silica hypothesis for homeopathy: physical chemistry. *Homeopathy.* 96: 189-195

- Arani R, Bono I, Del Giudice E, Preparata G (1995) QED coherence and the thermodynamics of water. *Int.J.Mod. Phys. B9*: 1813-1841
- Assumpcao R (2008) Electrical impedance and HV plasma images of high dilutions of sodium chloride. *Homeopathy* 97: 129-133
- Ball P (2008a) Water - an enduring mystery. *Nature* 452: 291-292
- Ball P (2008b) Water as an Active Constituent in Cell Biology. *Chem.Rev.* 108: 74-108
- Banerjee P, Bhattacharyya SS, Pathak S, Boujedaini N, Belon P, Khuda-Bukhsh AR (2009) Evidences of Protective Potentials of Microdoses of Ultra-high Diluted Arsenic Trioxide in Mice Receiving Repeated Injections of Arsenic Trioxide. *Evid.Based.Complement Alternat.Med* In press (PM:19244296)
- Banerjee P, Bhattacharyya SS, Pathak S, Naoual B, Belon P, Khuda-Bukhsh AR (2008) Comparative efficacy of two microdoses of a potentized homeopathic drug, arsenicum album, to ameliorate toxicity induced by repeated sublethal injections of arsenic trioxide in mice. *Pathobiology* 75: 156-170
- Banerjee P, Biswas SJ, Belon P, Khuda-Bukhsh AR (2007) A potentized homeopathic drug, arsenicum album 200, can ameliorate genotoxicity induced by repeated injections of arsenic trioxide in mice. *J Vet.Med.A Physiol Pathol. Clin.Med.* 54: 370-376
- Bastide M, Daurat V, Doucet-Jaboeuf M, Pelegrin A, Dorfman P (1987) Immunomodulatory activity of very low doses of thymulin in mice. *Int.J.Immunotherapy* 3: 191-200
- Bastide P, Aubin B, Baronnet S (1975) E'tude pharmacologique d'une preparation d'Apis mel.(7CH) vis-a-vis de l'erytheme aux rayons U.V. chez le cobayes albinos. *Ann.Homéop.Fr.* 3: 289-294
- Bell IR, Baldwin CM, Schwartz GE (2001) Sensitization studies in chemically intolerant individuals: implications for individual difference research. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 933: 38-47
- Bell IR, Lewis DA, Brooks AJ, Lewis SE, Schwartz GE (2003) Gas discharge visualization evaluation of ultramolecular doses of homeopathic medicines under blinded, controlled conditions. *J.Altern.Complement Med.* 9: 25-38
- Bellavite P (1998) *Biodinamica. Basi fisiopatologiche e tracce di metodo per una medicina integrata. Tecniche Nuove, Milano*
- Bellavite P (2001) *Le regole dell'informazione biologica e loro implicazioni in patologia e terapia. In: Signorini A (ed) Energia e Informazione nei Processi Biologici che governano la Salute. Tipografia Economica Moderna, Amelia (TR), pp 75-95*
- Bellavite P (2003) Complexity science and homeopathy. A synthetic overview. *Homeopathy* 92: 203-212
- Bellavite, P. (2004a) *Biodinamica, malattia e similitudine. Parte prima: la forza vitale (omeo-dinamica dei sistemi complessi). Il Medico Omeopata* 9(25): 34-42
- Bellavite, P. (2004b) *Biodinamica, malattia e similitudine. Parte seconda: la malattia (omeopatologia dei sistemi complessi). Il Medico Omeopata* 9 (26): 33-44
- Bellavite, P. (2004c) *Biodinamica, malattia e similitudine. Parte terza: omeoterapia (la cura mediante "il simile"). Il Medico Omeopata* 9(27): 41-55
- Bellavite P (2004d) *Fisiopatologia dei sistemi complessi. Edizioni Il Sentiero, Verona*
- Bellavite P, Andrighetto GC, Zatti M (1995) *Omeostasi, Complessità e Caos. Un'introduzione. Franco Angeli, Milano.*
- Bellavite P, Andrioli G, Lussignoli S, Signorini A, Ortolani R, Conforti A (1997) Scientific reappraisal of the "Principle of Similarity". *Medical Hypotheses* 49: 203-212
- Bellavite P, Carletto A, Biasi D, Caramaschi P, Poli F, Suttora F, Bambara LM (1994) Studies of skin-window exudate human neutrophils: complex patterns of adherence to serum-coated surfaces in dependence on FMLP doses. *Inflammation* 18: 575-587
- Bellavite P, 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: Bastide M (ed) *Signals and Images. Kluwer Acad. Publ., Dordrecht*, pp 111-119
- Bellavite P, Conforti A, Pontarollo F, Ortolani R (2006) *Immunology and Homeopathy. 2. Cells of the Immune System and Inflammation. eCAM* 3: 13-24
- Bellavite P, Lussignoli S, Semizzi M, Ortolani R, Signorini A (1997) The similia principle. From cellular models to regulation of homeostasis. *British Homeopathic Journal* 86: 73-85
- Bellavite P, Magnani P, Marzotto M, Conforti A (2009a) *Assays of homeopathic remedies in rodent behavioural*

- and psychopathological models. *Homeopathy* 98: 208-227
- Bellavite P, Magnani P, Zanolin E, Conforti A (2009b) Homeopathic Doses of *Gelsemium sempervirens* Improve the Behavior of Mice in Response to Novel Environments. *Evid.Based.Complement Alternat.Med*
- Bellavite P, Ortolani R, Pontarollo F, Pitari G, Conforti A (2007) Immunology and Homeopathy. 5. The Rationale of the 'Simile'. *Evid.Based.Complement Alternat.Med* 4: 149-163
- Bellavite P, Signorini A (2002) *The Emerging Science of Homeopathy*. North Atlantic, Berkeley (CA)
- Bellavite P, Signorini A (1998) Pathology, complex systems and resonance. In: Schulte J, Endler PC (eds) *Fundamental Research in Ultra-High Dilution and Homoeopathy*. Kluwer Acad. Publ., Dordrecht, The Netherlands, pp 105-116
- Belon P, Banerjee A, Karmakar SR, Biswas SJ, Choudhury SC, Banerjee P, Das JK, Pathak S, Guha B, Paul S, Bhattacharjee N, Khuda-Bukhsh AR (2007) Homeopathic remedy for arsenic toxicity?: Evidence-based findings from a randomized placebo-controlled double blind human trial. *Sci Total Environ*. 384: 141-150
- Belon P, Banerjee P, Choudhury SC, Banerjee A, Biswas SJ, Karmakar SR, Pathak S, Guha B, Chatterjee S, Bhattacharjee N, Das JK, Khuda-Bukhsh AR (2006) Can administration of potentized homeopathic remedy, *Arsenicum album*, alter antinuclear antibody (ANA) titer in people living in high-risk arsenic contaminated areas? I. A correlation with certain hematological parameters. *Evid.Based.Complement Alternat.Med*. 3: 99-107
- Belon P, Cumps J, Ennis M, Mannaioni PF, Sainte-Laudy J, Roberfroid M, Wiegant FAC (1999) Inhibition of human basophil degranulation by successive histamine dilutions: results of a European multi-centre trial. *Inflamm. Res*. 48: S17-S18
- Bernardini S, Dei A (2006) Hormesis may provide a central concept for homeopathy development. *Toxicol.Appl. Pharmacol*. 211: 84
- Betti L, Borghini F, Nani D (2003) Plant models for fundamental research in homeopathy. *Homeopathy*. 92: 129-130
- Betti L, Brizzi M, Nani D, Peruzzi M (1997) Effect of high dilutions of *Arsenicum album* on wheat seedlings from seed poisoned with the same substance. *Brit.Hom.J*. 86: 86-89
- Betti L, Lazzarato L, Trebbi G, Brizzi M, Calzoni GL, Borghini F, Nani D (2003) Effects of homeopathic arsenic on tobacco plant resistance to tobacco mosaic virus. Theoretical suggestions about system variability, based on a large experimental data set. *Homeopathy*. 92: 195-202
- Betti L, Trebbi G, Majewsky V, Scherr C, Shah-Rossi D, Jager T, Baumgartner S (2009) Use of homeopathic preparations in phytopathological models and in field trials: a critical review. *Homeopathy* 98: 244-266
- Bhattacharyya SS, Mandal SK, Biswas R, Paul S, Pathak S, Boujedaini N, Belon P, Khuda-Bukhsh AR (2008) In vitro studies demonstrate anticancer activity of an alkaloid of the plant *Gelsemium sempervirens*. *Exp Biol Med (Maywood)*. 233: 1591-1601
- Bildet J, Guyot M, Bonini F, Grignon MC, Poitevin B, Quilichini R (1989) Mise en évidence des effets de dilutions d'*Apis mellifica* et d'*Apium virus* vis-à-vis de l'erythème provoqué par un rayonnement U.V. chez le cobaye (The effect of dilutions of *Apis mellifica* and *Apium virus* on ultraviolet light-induced erythema in the guinea pig). *Ann. Pharm.Fr*. 47: 24-32
- Bode AM, Dong Z (2002) The paradox of arsenic: molecular mechanisms of cell transformation and chemotherapeutic effects. *Crit.Rev.Oncol.Hematol*. 42: 5-24
- Bond RA (2001) Is paradoxical pharmacology a strategy worth pursuing? *Trends Pharmacol.Sci*. 22: 273-276
- Botha I, Ross AH (2008) A nuclear magnetic resonance spectroscopy comparison of 3C trituration derived and 4C trituration derived remedies. *Homeopathy* 97: 196-201
- Bousta D, Soulimani R, Jarmouni I, Belon P, Falla J, Foment N, Younos C (2001) Neurotropic, immunological and gastric effects of low doses of *Atropa belladonna* L., *Gelsemium sempervirens* L. and Poumon histamine in stressed mice. *J.Ethnopharmacol*. 74: 205-215
- Boyd LJ (1936) *A Study of the Simile in Medicine (edizione italiana a cura di P. Bellavite: Il Simile in Medicina, Ed. Cortina, Verona, 2001)*. Boericke and Tafel, Philadelphia
- Brown V, Ennis M (2001) Flow-cytometric analysis of basophil activation: inhibition by histamine at conventional and homeopathic concentrations. *Inflamm.Res*. 50 (2): S47-S48
- Calabrese EJ (2002) Hormesis: changing view of the dose-response, a personal account of the history and current status. *Mutat.Res*. 511: 181-189
- Calabrese EJ (2008) Hormesis and medicine. *Br.J Clin.Pharmacol*. 66: 594-617

- Cazin JC, Cazin M, Gaborit JL, Chaoui A, Boiron J, Belon P, Cherruault Y, Papapanayotou C (1987) A study of the effect of decimal and centesimal dilutions of Arsenic on the retention and mobilisation of Arsenic in the rat. *Human Toxicology* 6: 315-320
- Chaplin MF (2007) *The Memory of Water: an overview. Homeopathy.* 96: 143-150
- Chirumbolo S, Brizzi M, Ortolani R, Vella A, Bellavite P (2009) Inhibition of CD203c membrane up-regulation in human basophils by high dilutions of histamine: a controlled replication study. *Inflamm.Res* 58: 755-764
- Chirumbolo S, Conforti A, Lussignoli S, Metelmann H, Bellavite P (1997) Effects of *Podophyllum peltatum* compounds in various preparations dilutions on human neutrophil functions in vitro. *British Homeopathic Journal* 86: 16-26
- Chirumbolo S, Conforti A, Ortolani R, Vella A, Marzotto M, Bellavite P (2010) Stimulus-specific regulation of CD63 and CD203c membrane expression in human basophils by the flavonoid quercetin. *Int.Immunopharmacol.* 10: 183-192
- Chirumbolo S, Ortolani R, Vella A, Brizzi M, Bellavite P (2009) Il modello dei basofili nello studio delle alte diluizioni dinamizzate: nuove evidenze di laboratorio. *Il Medico Omeopata* 14: 26-34
- Chirumbolo S, Signorini A, Bianchi I, Lippi G, Bellavite P (1993) Effects of homeopathic preparations of organic acids and of minerals on the oxidative metabolism of human neutrophils. *Brit.Hom.J.* 82: 227-244
- Cohen MV, Downey JM (1996) Myocardial preconditioning promises to be a novel approach to the treatment of ischemic heart disease. *Annu.Rev.Med* 47: 21-29
- Conforti A, Bellavite P, Bertani S, Chiarotti F, Menniti-Ippolito F, Raschetti R (2007) Rat models of acute inflammation: a randomized controlled study on the effects of homeopathic remedies. *BMC.Complement Altern.Med.* 7: 1
- Conforti A, Lussignoli S, Bertani S, Ortolani R, Cuzzolin L, Benoni G, Bellavite P (2001) Cytokine and nitric oxide levels in a rat model of immunologic protection from adjuvant-induced arthritis. *Int.J.Immunopathol.Pharmacol.* 14: 153-160
- Conforti A, Lussignoli S, Bertani S, Ortolani R, Verlato G, Bellavite P (1995) Intraperitoneal administration of adjuvant inhibits the development of adjuvant arthritis in rats. *Int.J.Immunopathol.Pharmacol.* 8: 113-121
- Conforti A, Lussignoli S, Bertani S, Verlato G, Ortolani R, Bellavite P, Andrighetto G (1997) Specific and long-lasting suppression of rat adjuvant arthritis by low-dose *Mycobacterium butyricum*. *Eur.J.Pharmacol.* 324: 241-247
- Conforti A, Signorini A, Bellavite P (1993) Effects of high dilutions of histamin and other natural compounds on acute inflammation in rats. In: Bornoroni C (ed) *Omeomed92. Editrice Compositori, Bologna*, pp 163-169
- Crain SM, Shen KF (1995) Ultra-low concentrations of naloxone selectively antagonize excitatory effects of morphine on sensory neurons, thereby increasing its antinociceptive potency and attenuating tolerance/dependence during chronic cotreatment. *Proc.Natl.Acad Sci U.S.A* 92: 10540-10544
- Cui X, Su J, Li Y, Shiloach J, Solomon S, Kaufman JB, Mani H, Fitz Y, Weng J, Altaweel L, Besch V, Eichacker PQ (2009) *Bacillus anthracis* cell wall produces injurious inflammation but paradoxically decreases the lethality of anthrax lethal toxin in a rat model. *Intensive Care Med* In press (PM:19756496)
- da Silva JL, Morishita T, Escalante B, Staudinger R, Drummond G, Goligorsky MS, Lutton JD, Abraham NG (1996) Dual role of heme oxygenase in epithelial cell injury: contrasting effects of short-term and long-term exposure to oxidant stress. *J Lab Clin.Med* 128: 290-296
- Datta S, Mallick P, Bukhsh AR (1999) Efficacy of a potentized homeopathic drug (*Arsenicum Album-30*) in reducing genotoxic effects produced by arsenic trioxide in mice: comparative studies of pre-, post- and combined pre- and post-oral administration and comparative efficacy of two microdoses. *Complement Ther.Med.* 7: 62-75
- Davenas E, Beauvais F, Amara J, Robinson M, Miadonna A, Tedeschi A, Pomeranz B, Fortner P, Belon P, Sainte-Laudy J, Poitevin B, Benveniste J (1988) Human basophil degranulation triggered by very dilute antiserum against IgE. *Nature* 333: 816-818
- Davenas E, Poitevin B, Benveniste J (1987) Effect on mouse peritoneal macrophages of orally administered very high dilutions of silica. *Eur.J.Pharmacol.* 135: 313-319
- De Gerlache J, Lans M (1991) Modulation of experimental rat liver carcinogenesis by ultra low doses of the carcinogens. In: Dourempeuich C (ed) *Ultra Low Doses.* Taylor Francis, London, pp 17-26
- Del Giudice E, Preparata G (1998) Coherence electrodynamics in water. In: Schulte J, Endler C (eds) *Fundamental Research in Ultrahigh Dilution and Homeopathy.* Kluwer, Dordrecht, pp 89-100
- Delbancut A, Dorfman P, Cambar J (1993) Protective effect of very low concentrations of heavy metals cadmium

- and cisplatin against cytotoxic doses of these metals on renal tubular cell cultures. *Brit.Hom.J.* 82: 123-124
- Demangeat JL (2009) NMR water proton relaxation in unheated and heated ultrahigh aqueous dilutions of histamine: evidence for an air-dependent supramolecular organization of water. *J.Mol.Liquids* 144: 32-39
- Demangeat JL, Gries P, Poitevin B, Drosbeke JJ, Zahaf T, Maton F, Piérart C, Muller RN (2004) Low-field NMR water proton longitudinal relaxation in ultrahighly diluted aqueous solutions of silica-lactose prepared in glass material for pharmaceutical use. *Appl.Magn.Reson.* 26: 465-481
- Doutremepuich C, Aguejof O, Belon P (1996) Effects of ultra-low-dose aspirin on embolization in a model of laser-induced thrombus formation. *Semin.Thromb.Hemost.* 22 Suppl 1: 67-70
- Doux JD, Bazar KA, Lee PY, Yun AJ (2005) Can chronic use of anti-inflammatory agents paradoxically promote chronic inflammation through compensatory host response? *Med Hypotheses* 65: 389-391
- Eizayaga FX, Aguejof O, Belon P, Doutremepuich C (2005) Platelet aggregation in portal hypertension and its modification by ultra-low doses of aspirin. *Pathophysiol.Haemost.Thromb.* 34: 29-34
- Elia V, Baiano S, Duro I, Napoli E, Niccoli M, Nonatelli L (2004) Permanent physico-chemical properties of extremely diluted aqueous solutions of homeopathic medicines. *Homeopathy.* 93: 144-150
- Elia V, Napoli E, Germano R (2007) The 'Memory of Water': an almost deciphered enigma. *Dissipative structures in extremely dilute aqueous solutions.* *Homeopathy.* 96: 163-169
- Endler PC, Ludtke R, Heckmann C, Zausner C, Lassnig H, Scherer-Pongratz W, Haidvogel M, Frass M (2003) Pretreatment with thyroxine (10-(8) parts by weight) enhances a 'curative' effect of homeopathically prepared thyroxine (10-(13)) on lowland frogs. *Forsch.Komplementarmed.Klass.Naturheilkd.* 10: 137-142
- Endler PC, Pongratz W, Kastberger G, Wiegant FAC, Haidvogel M (1991) Climbing activity in frogs the effect of highly diluted succussed thyroxine. *Brit.Hom.J.* 80: 194-200
- Endler PC, Pongratz W, Van Wijk R, Wiegant FAC, Waltl K, Gehrler M, Hilgers H (1994) A zoological example on ultra high dilution research. Energetic coupling between the dilution the organism in a model of amphibia. In: Endler PC, Schulte J (eds) *Ultra High Dilution.* Kluwer Acad. Publ., Dordrecht, pp 39-68
- Eskinazi D (1999) Homeopathy re-revisited: is homeopathy compatible with biomedical observations? *Arch.Intern.Med.* 159: 1981-1987
- Faria AM, Weiner HL (2005) Oral tolerance. *Immunol.Rev.* 206: 232-259
- Fesenko EE, Gluvstein AY (1995) Changes in the state of water, induced by radiofrequency electromagnetic fields. *FEBS Lett.* 367: 53-55
- Fisher P (2006) In vitro models for homeopathic high dilutions: the quest for reproducibility. *J.Altern.Complement Med.* 12: 357-358
- Gariboldi S, Palazzo M, Zanobbio L, Dusio GF, Mauro V, Solimene U, Cardani D, Mantovani M, Rumio C (2009) Low dose oral administration of cytokines for treatment of allergic asthma. *Pulm.Pharmacol.Ther.* 22: 497-510
- Gupta C (2000) The role of estrogen receptor, androgen receptor and growth factors in diethylstilbestrol-induced programming of prostate differentiation. *Urol.Res* 28: 223-229
- Hahnemann CFS (1796) *Versuch über ein neues Princip zur Auffindung der Heilkräfte der Arzneisubstanzen (Essay on a new principle for ascertaining the curative powers of drugs), and some examinations of the previous principles.* *Hufeland's Journal* 2: 391-439
- Harisch G, Kretschmer M (1990) *Jenseits vom Milligramm. Die Biochemie auf den Spuren der Homöopathie.* Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg.
- Ho MW, Popp FA, Warnke U (1994) *Bioelectrodynamics and Biocommunication.* World Scientific, Singapore.
- Hyland ME (2005) Entanglement and some heretical thoughts about homeopathy. *Homeopathy.* 94: 105-106
- Hyland ME, Lewith GT (2002) Oscillatory effects in a homeopathic clinical trial: an explanation using complexity theory, and implications for clinical practice. *Brit.Hom.J.* 91: 145-149
- Jonas W, Lin Y, Tortella F (2001) Neuroprotection from glutamate toxicity with ultra-low dose glutamate. *Neuroreport* 12: 335-339
- Julsgaard B, Kozhekin A, Polzik ES (2001) Experimental long-lived entanglement of two macroscopic objects. *Nature* 413: 400-403
- Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD (2003) Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int.* 63: 793-808
- Kayser, V., Benoist, J. M., Neil, A., Gautron, M., and Guilbaud, G. (1988) Behavioural and electrophysiological studies on the paradoxical antinociceptive effects of an extremely low dose of naloxone in an animal model of

- acute and localized inflammation. *Exp.Brain.Res.* 73: 402-410
- Khuda-Bukhsh AR, Pathak S, Guha B, Karmakar SR, Das JK, Banerjee P, Biswas SJ, Mukherjee P, Bhattacharjee N, Choudhury SC, Banerjee A, Bhadra S, Mallick P, Chakrabarti J, Mandal B (2005) Can homeopathic arsenic remedy combat arsenic poisoning in humans exposed to groundwater arsenic contamination?: a preliminary report on first human trial. *Evid.Based.Complement Alternat.Med* 2: 537-548
- Khuda-Bukhsh AR, Roy-Karmakar S, Banerjee A, Banerjee P, Pathak S, Biswas SJ, Haque S, Das D, Boujedaini N, Belon P (2009) A Follow-up Study on the Efficacy of the Homeopathic Remedy *Arsenicum Album* in Volunteers Living in High Risk Arsenic Contaminated Areas. *Evid.Based.Complement Alternat.Med.* In press (PM:19244296)
- Kim J, Jang HS, Park KM (2010) Reactive oxygen species generated by renal ischemia and reperfusion trigger protection against subsequent renal ischemia and reperfusion injury in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 298: F158-F166
- Kundu SN, Mitra K, Bukhsh AR (2000) Efficacy of a potentized homeopathic drug (*Arsenicum-album-30*) in reducing cytotoxic effects produced by arsenic trioxide in mice: III. Enzymatic changes and recovery of tissue damage in liver. *Complement Ther.Med.* 8: 76-81
- Lapp C, Wurmser L, Ney J (1955) Mobilization de l'arsenic fixéchez le cobaye sous l'influence des doses infinitesimales d'arseniate. *Thérapie* 10: 625-638
- Lee JY, Kang SS, Kim JH, Bae CS, Choi SH (2005) Inhibitory effect of whole bee venom in adjuvant-induced arthritis. *In Vivo* 19: 801-805
- Lewith GT, Brien S, Hyland ME (2005) Presentiment or entanglement? An alternative explanation for apparent entanglement in provings. *Homeopathy.* 94: 92-95
- Linde K, Jonas WB, 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
- Lorenz I, Schneider EM, Stolz P, Brack A, Strube J (2003) Influence of the diluent on the effect of highly diluted histamine on basophil activation. *Homeopathy.* 92: 11-18
- Lussignoli S, Bertani S, Metelmann H, Bellavite P, Conforti A (1999) Effect of Traumeel S, a homeopathic formulation, on blood-induced inflammation in rats. *Complement Ther.Med* 7: 225-230
- Maddox J, Randi J, Stewart WW (1988) "High-dilution" experiments a delusion. *Nature* 334: 287-290
- Magnani P, Conforti A, Zanolin ME, Marzotto M, Bellavite P (2010) Dose-effect study of *Gelsemium sempervirens* in high dilutions on anxiety-related responses in mice. *Psychopharmacology* (in press).
- Majewsky V, Arlt S, Shah D, Scherr C, Jager T, Betti L, Trebbi G, Bonamin LV, Klocke P, Baumgartner S (2009) Use of homeopathic preparations in experimental studies with healthy plants. *Homeopathy* 98: 228-243
- Marotta D, Marini A, Banaudha K, Maharaj S, Ives J, Morrisette CR, Jonas WB (2002) Non-linear effects of cycloheximide in glutamate-treated cultured rat cerebellar neurons. *Neurotoxicology* 23: 307-312
- Martius F (1923) Das Arndt-Schulz Grundgesetz. *Muench.Med.Wschr.* 70: 1005-1006
- Mastrangelo D (2007) Hormesis, epitaxy, the structure of liquid water, and the science of homeopathy. *Med.Sci. Monit.* 13: SR1-SR8
- Milgrom LR (2002) Patient-practitioner-remedy (PPR) entanglement. Part 1: a qualitative, non-local metaphor for homeopathy based on quantum theory. *Homeopathy.* 91: 239-248
- Milgrom LR, Hom RS (2006) Entanglement, knowledge, and their possible effects on the outcomes of blinded trials of homeopathic provings. *J Altern.Complement Med.* 12: 271
- Milgrom LR, King KR, Lee J, Pinkus AS (2001) On the investigation of homeopathic potencies using low resolution NMR T2 relaxation times: an experimental and critical survey of the work of Roland Conte et al. *Br.Homeopath.J* 90: 5-13
- Miyazaki M, Fujii A, Ebata T, Mikami N (2004) Infrared Spectroscopic Evidence for Protonated Water Clusters Forming Nanoscale Cages. *Science* 304: 1134-1137
- Oberbaum M, Cambar J (1994) Hormesis: dose-dependent reverse effects of low and very low doses. In: Endler PC, Schulte J (eds) *Ultra High Dilution*. Kluwer Acad. Publ., Dordrecht, pp 5-18
- Oberbaum M, Weisman Z, Kalinkovich A, Bentwich Z (1997) Healing chronic wounds performed on mouse ears using silica (SiO₂) as a homeopathic remedy. Pharmacological study of homeopathic high dilutions. In: Bastide M (ed) *Signals Images*. Kluwer, Dordrecht, pp 191-199
- Palmerini CA, Codini M, Floridi A, Mattoli P, Buffetti S, Di Leginio E (1993) The use of *Phosphorus 30 CH* in

- the experimental treatment of hepatic fibrosis in rats. In: Bornoroni C (ed) *Omeomed92*. Editrice Compositori, Bologna, pp 219-226
- Park HJ, Lee SH, Son DJ, Oh KW, Kim KH, Song HS, Kim GJ, Oh GT, Yoon DY, Hong JT (2004) Antiarthritic effect of bee venom: inhibition of inflammation mediator generation by suppression of NF-kappaB through interaction with the p50 subunit. *Arthritis Rheum.* 50: 3504-3515
- Pongratz W, Nogrask A, Endler PC (2000) Highly diluted agitated silver nitrate and wheat seedling development. Effect kinetics of a process of successive agitation phases. In: Schulte J, Endler PC (eds) *Fundamental Research in Ultra High Dilution and Homeopathy*. Kluwer, Dordrecht, pp 143-154
- Popp FA (2003) Properties of biophotons and their theoretical implications. *Indian J Exp Biol.* 41: 391-402
- Pound AW, Lawson TA (1975) Reduction of carbon tetrachloride toxicity by prior administration of a single small dose in mice and rats. *Br.J Exp Pathol.* 56: 172-179
- Powell KJ, Abul-Husn NS, Jhamandas A, Olmstead MC, Beninger RJ, Jhamandas K (2002) Paradoxical effects of the opioid antagonist naltrexone on morphine analgesia, tolerance, and reward in rats. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 300: 588-596
- Preparata, G. (1997) *Regimi coerenti in Fisica e Biologia. Il problema della forma. Biology Forum. Rivista di Biologia / Biology Forum* 90: 434-436
- Puzzo D, Privitera L, Leznik E, Fa M, Staniszewski A, Palmeri A, Arancio O (2008) Picomolar amyloid-beta positively modulates synaptic plasticity and memory in hippocampus. *J Neurosci.* 28: 14537-14545
- Rao ML, Roy R, Bell IR, Hoover R (2007) The defining role of structure (including epitaxy) in the plausibility of homeopathy. *Homeopathy.* 96: 175-182
- Rey L (2007) Can low-temperature thermoluminescence cast light on the nature of ultra-high dilutions? *Homeopathy.* 96: 170-174
- Rey LR (2003) Thermoluminescence of ultra-high dilutions of lithium chloride and sodium chloride. *Physica A323:* 67-74
- Roy R, Tiller W, Bell IR, Hoover MR (2005) The structure of liquid water. Novel insights from materials research; potential relevance to homeopathy. *Mat.Res.Innovat.* 9: 98-103
- Ruiz-Vega G, Poitevin B, Perez-Ordaz L (2005) Histamine at high dilution reduces spectral density in delta band in sleeping rats. *Homeopathy* 94: 86-91
- Sainte-Laud J, Belon P (2009) Inhibition of basophil activation by histamine: a sensitive and reproducible model for the study of the biological activity of high dilutions. *Homeopathy* 98: 186-197
- Sainte-Laudy J, Belon P (1993) Inhibition of human basophil activation by high dilutions of histamine. *Agent Actions (Inflamm.Res.)* 38: C245-C247
- Sainte-Laudy J, Belon P (2006) Use of four different flow cytometric protocols for the analysis of human basophil activation. Application to the study of the biological activity of high dilutions. *Inflamm.Res.* 55: 1-2
- Sainte-Laudy J, Boujenaini N, Belon P (2008) Confirmation of biological effects of high dilutions. Effects of sub-molecular concentrations of histamine and 1-, 3- and 4-methylhistamines on human basophil activation. *Inflamm. Res* 57 Suppl 1: S27-S28
- Scherr C, Simon M, Spranger J, Baumgartner S (2009) Effects of potentised substances on growth rate of the water plant *Lemna gibba* L. *Complement Ther.Med* 17: 63-70
- Schulz H (1877) *Über die Theorie der Arzneimittelwirkung. Virchow's Archiv.* 108: 423-434
- Schulz H (1888) *Über Hefegifte. Arch.Fuer Physiol.* 42: 517-541
- Shen KF, Crain SM (1997) Ultra-low doses of naltrexone or etorphine increase morphine's antinociceptive potency and attenuate tolerance/dependence in mice. *Brain Res.* 757: 176-190
- Singh VP, Patil CS, Jain NK, Singh A, Kulkarni SK (2003) Paradoxical effects of opioid antagonist naloxone on SSRI-induced analgesia and tolerance in mice. *Pharmacology* 69: 115-122
- Smith RB, Boericke GW (1968) Changes caused by succussion on NMR patterns bioassay of bradykinin triacetate succussions dilutions. *J.Amer.Inst.Hom.* 61: 197-212
- Sorensen A, Duan LM, Cirac JI, Zoller P (2001) Many-particle entanglement with Bose-Einstein condensates. *Nature* 409: 63-66
- Stebbing ARD (1982) *Hormesis: the stimulation of growth by low levels of inhibitors. The Science of Total Environment* 22: 213-234
- Sukul NC, Ghosh S, Sinhababu SP, Sukul A (2001) *Strychnos nux-vomica* extract and its ultra-high dilution redu-

- ce voluntary ethanol intake in rats. *J.Altern.Complement Med.* 7: 187-193
- Sukul NC, Sukul A (2003) *High Dilution Effects: Physical and Biochemical Basis.* Kluwer, Dordrecht
- Szeto AL, Rollwagen F, Jonas WB (2004) Rapid induction of protective tolerance to potential terrorist agents: a systematic review of low- and ultra-low dose research. *Homeopathy.* 93: 173-178
- Teixeira MZ (2007) NSAIDs, Myocardial infarction, rebound effect and similitude. *Homeopathy.* 96: 67-68
- Teixeira MZ (2005) 'Paradoxical strategy for treating chronic diseases': a therapeutic model used in homeopathy for more than two centuries. *Homeopathy* 94: 265-266
- Ugazio G, Koch RR, Rechnagel RO (1972) Mechanism of protection against carbon tetrachloride by prior carbon tetrachloride administration. *Exp.Mol.Path.* 16: 281-285
- Upton AC (2001) Radiation hormesis: data and interpretations. *Crit Rev.Toxicol.* 31: 681-695
- Van Wijk R, Wiegant FAC, Souren JEM, Ovelgonne JH, van Aken JM, Bol AWJM (1997) A molecular basis for understanding the benefits from subharmful doses of toxicants. *Biomed.Ther.* 15: 4-13
- Van WR, Bosman S, van Wijk EP (2006) Thermoluminescence in ultra-high dilution research. *J.Altern.Complement Med.* 12: 437-443
- Voeikov VL (2007) The possible role of active oxygen in the memory of water. *Homeopathy.* 96: 196-201
- Von Zglinicki T, Edwall C, Ostlund E, Lind B, Nordberg M, Ringertz NR, Wroblewski J (1992) Very low cadmium concentrations stimulate DNA synthesis cell growth. *J.Cell Sci.* 103: 1073-1081
- Waddell WJ (2006) Critique of dose response in carcinogenesis. *Hum.Exp Toxicol.* 25: 413-436
- Wagner H, Kreher B, Jurcic K (1988) In vitro stimulation of human granulocytes and lymphocytes by pico- and femtogram quantities of cytostatic agents. *Arzneimittel-Forschung* 38: 273-275
- Walach H (2005) Entangled--and tied in knots! Practical consequences of an entanglement model for homeopathic research and practice. *Homeopathy.* 94: 96-99
- Walchli C, Baumgartner S, Bastide M (2006) Effect of low doses and high homeopathic potencies in normal and cancerous human lymphocytes: an in vitro isopathic study. *J Altern.Complement Med.* 12: 421-427
- Weber S, Endler PC, Welles SU, Suanjak-Traidl E, Scherer-Pongratz W, Frass M, Spranger H, Peithner G, Lothaller H (2008) The effect of homeopathically prepared thyroxine on highland frogs: influence of electromagnetic fields. *Homeopathy.* 97: 3-9
- Wei S, Shi Z, Castleman AW (1991) Mixed cluster ions as a structure probe: experimental evidence for clathrate structure. *J.Chem.Phys.* 94: 3268-3273
- Weiner HL, Friedman H, Miller A, Khoury SJ, Al Sabbagh A, Santos L, Sayegh M, Nussemblatt RB, Trentham DE, Hafler DA (1994) Oral tolerance: Immunologic mechanisms and treatment of animal and human organ-specific autoimmune diseases by oral administration of autoantigens. *Annu.Rev.Immunol.* 12: 809-837
- Weingartner O (2007) The nature of the active ingredient in ultramolecular dilutions. *Homeopathy.* 96: 220-226
- Weingartner O (1990) NMR-Features that relate to homoeopathic sulphur-potencies. *Berlin J.Res.Hom.* 1: 61-68
- Wiegant FA, Souren JEM, Van Wijk R (1999) Stimulation of survival capacity in heat shocked cells by subsequent exposure to minute amounts of chemical stressors; role of similarity in hsp-inducing effects. *Hum.Exp.Toxicol.* 18: 460-470
- Wiegant FA, Van Wijk R (2010) The similia principle; results obtained in a cellular model system. *Homeopathy (In press)*
- Wilder J (1931) Das "Ausgangswert-Gesetz", ein unbeachtetes biologisches Gesetz und seine Bedeutung für Forschung und Praxis. *Zeit.d.Gesamte Neur.u.Psych.* 137: 317
- Witt CM, Bluth M, Albrecht H, Weissshuhn TE, Baumgartner S, Willich SN (2007) The in vitro evidence for an effect of high homeopathic potencies--a systematic review of the literature. *Complement Ther.Med.* 15: 128-138
- Wolf U, Wolf M, Heusser P, Thurneysen A, Baumgartner S (2009) Homeopathic Preparations of Quartz, Sulfur and Copper Sulfate Assessed by UV-Spectroscopy. *Evid.Based.Complement Alternat.Med.* In press (PM:19474239)
- Woutersen, S. and Bakker, H. J. (1999) Resonant intermolecular transfer of vibrational energy in liquid water. *Nature* 402: 507-509
- Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, Bastide M, Bayle JD (1993) Effects of embryonic bursectomy in ovo administration of highly diluted bursin on adenocorticotropic immune responses of chickens. *Int.J.Immunother.* 9: 169-180
- Yun AJ (2005) The intellectual lineage of paradoxical pharmacology strategy. *Med Hypotheses* 65: 815