

La lettura biodinamica della malattia cronica

P. Bellavite, Università di Verona

La malattia è tradizionalmente considerata come un evento indesiderato che colpisce una determinata parte del corpo, cioè un fatto tipicamente localizzato. Da questa visione nasce l’importanza dell’anatomia patologica, della diagnostica per immagini, delle analisi di laboratorio. La visione meccanicistica del corpo umano e delle malattie non ha causato solo la rottura della sua integrità psico-somatica ma è progredita verso una iper-specializzazione, per cui la stessa unità del corpo è andata perduta. In tal senso, il disordine di strutture e funzioni è ricondotto ultimamente a un disordine molecolare e ciò rappresenta un limite quasi insormontabile per comprendere i meccanismi di malattia nelle loro dimensioni che riguardano la sfera psicologica, umanistica, sociale e spirituale.

Senza nulla togliere all’enorme aumento delle conoscenze fornite dalla diffusione delle tecniche di analisi e particolarmente della biologia molecolare, ciò non pare sufficiente a “dominare” la complessità dei problemi sottostanti a molte patologie, anche delle più correnti, dovute spesso a molteplici fattori individuali e ambientali. Inoltre, anche per ciò che riguarda l’aspetto strettamente biologico e “materiale”, resta largamente incompresa ogni patologia che insorga, in assenza di difetti molecolari, per un’anormale interazione e/o per difettosa cooperazione tra molecole di per sé normali.

Nell’inflammatione, nella trombosi, nell’aterosclerosi, ma anche nei disordini della proliferazione cellulare, nelle turbe endocrine, nelle patologie psichiche ecc., spesso non si individua un difetto primario della molecola o della cellula. La piastrina, quando provoca il trombo, sta esercitando il suo “mestiere”, così anche la trombina e la fibrina. La cellula macrofagica, quando ingloba le lipoproteine ossidate, sta esercitando il suo mestiere (lo spazzino), anche se questo poi causa l’accumulo delle *foam cells* (cellule schiumose, ricche di colesterolo) nella tonaca intima dell’arteria. Le malattie mentali sono raramente riconducibili al difetto genetico o alla alterazione di una particolare molecola con funzioni di neurotrasmettitore; nella maggior parte dei casi esse hanno radici nella complessità delle regolazioni comportamentali e nelle interazioni tra individui. Le indubbie modifiche chimico-fisiche o strutturali sono secondarie.

L’affronto di questo problema ha bisogno di un nuovo quadro concettuale, che non è fornito dalla biologia molecolare stessa ma dalle scienze della complessità.

Patologia di energia e di informazione

In linea generale, lo stato di migliore “salute” potrebbe essere considerato quello in cui le relazioni tra le parti che compongono l’organismo avvengono in modo tale per cui le continue modificazioni dello schema – che sono inevitabili negli esseri viventi per il semplice fatto che devono adattarsi all’ambiente – avvengono con un basso livello di dissipazione di energia. Da questo punto di vista, un alto consumo di energia, pur non essendo un fenomeno patologico di per sé, rappresenta un indice del fatto che le dinamiche relazioni tra i nodi avvengono in maniera “conflittuale”, cioè i nodi sono “costretti” a forti cambiamenti per mantenere l’omeodinamica corretta. A ogni cambiamento è associato un consumo di energia e un aumento dell’entropia del sistema. Quindi, un aumento di consumo di energia rispetto a uno stato basale rappresenta un allontanamento da un equilibrio ideale, che in prima approssimazione consideriamo come fisiologico.

La malattia come perturbazione dinamica

Ogni organismo vivente dispone di sistemi omeodinamici che permettono di controbilanciare l'effetto dannoso di un agente con meccanismi interni di adattamento. Deviazioni (quantitative o qualitative) dalla normale dinamica tendono a provocare dei fenomeni che hanno principalmente lo scopo di tentare di ripristinare la norma. Quando la concentrazione, la durata o l'intensità dello stimolo sono superiori alla capacità di adattamento, si ha un danno severo o anche la morte del sistema. Tuttavia, è possibile che quando lo stimolo esterno è basso e non tossico, il sistema vivente non sia danneggiato, ma piuttosto stimolato a reagire in modo più o meno specifico contro il potenziale danno. Il sistema vivente avverte il tossico in piccole dosi come un fattore "informativo" e risponde con l'attivazione dei meccanismi omeodinamici di controregolazione, i quali, a loro volta, conducono il sistema a uno stato di maggiore resistenza e alla capacità di autoguarigione.

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

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

Le "cause"

È ben noto che in molte malattie non si ha evoluzione spontanea verso la guarigione, ma si ha un andamento cronico o progressivo. Si è anche visto che la ripetizione di eventi acuti e stressanti può portare poi a un "blocco" dell'omeodinamica e quindi peggioramento della situazione.

In prima approssimazione, si può affermare che la malattia cronicizza per un'ampia serie di motivi, tra cui vi può essere innanzitutto un fattore di predisposizione "forte", cioè tale per cui è causato un danno permanente o di per sé "irreversibile": questo è il caso di molte malformazioni congenite e delle vere e proprie malattie ereditarie come i difetti del metabolismo, la fibrosi cistica, la distrofia muscolare, l'ipercolesterolemia familiare omozigote, la talassemia ecc. Ovviamente, salvo particolari casi in cui esista la possibilità di terapie risolutive (ad esempio, trapianto di midollo osseo, interventi chirurgici sulle malformazioni), tali condizioni sono destinate a durare tutta la vita, anche se controllate dai farmaci, con maggiori o minori effetti sulla qualità della vita stessa. Una variante di questa situazione si ha quando il fattore di predisposizione non è dannoso di per sé, ma causa un disordine della reazione, quindi una severa suscettibilità ai danni da fattori esterni: questo è il caso, ad esempio delle immunodeficienze ereditarie o acquisite. Le malattie a prevalente causa genetica hanno però una prevalenza percentualmente limitata rispetto alle maggiori malattie odierne.

Una seconda importante evenienza è quando un fattore patogeno esterno è incontrato ripetutamente, poiché è presente nell'ambiente (ad esempio: inquinamento, malattie professionali) o assunto volontariamente (ad esempio: fumo, alcool); una variante di questa situazione si ha con un fattore patogeno che, anche se assunto solo una volta o saltuariamente è poi difficilmente eliminabile dai sistemi di difesa e riparazione (ad esempio: micobatterio, virus, corpo estraneo).

Terza categoria di meccanismi patogenetici della cronicità è quella delle malattie multifattoriali: la visione moderna della patogenesi della maggior parte delle malattie croniche, che affliggono la popolazione nelle società occidentali, implica la presenza di diversi fattori esterni e interni (genetici) che interagiscono causando un aumento di rischio di malattia, ma nessuno di tali fattori di

per sé “spiega” totalmente la malattia. Questo è propriamente il dominio della complessità.

Il disordine omeodinamico

Oltre ai meccanismi di cronicizzazione sopraelencati, un'importante fase dello sviluppo di patologia cronica è identificabile nel disordine delle reazioni: le reazioni omeodinamiche locali e sistemiche, le quali di per sé sono capaci, normalmente, di riparare vari tipi di danno, possono andare incontro a un “*adattamento patologico*” per causa delle stesse “regole” di comportamento delle reti.

Da questo punto di vista, la malattia cronica consiste essenzialmente nel passaggio del sistema omeodinamico, che è coinvolto nella reazione, verso un diverso bacino di attrazione, caratterizzato da un *pattern* (memoria associativa) meno stabile di quello normale e sano.

Si consideri un soggetto con una sua storia patobiografica segnata da ripetuti stress chimici o biologici, che abbiano provocato ripetute fasi di reazione al danno. Nella reazione a qualsiasi danno o perturbazione vi è un momento (o un periodo) in cui il sistema si allontana dall'equilibrio, raggiunge uno stato di “incertezza”, tale per cui a quel punto la configurazione può “assomigliare” a quelle di diversi bacini di attrazione. In termini tecnici si chiama punto di biforcazione nell'evoluzione di un sistema dinamico. In tale situazione (favorita sicuramente da uno schema iniziale già più instabile e da fattori concomitanti) è possibile che anche piccole perturbazioni o “campi di disturbo” (imposizioni di informazioni devianti) spingano la rete verso una serie di comportamenti consequenziali e dinamici di reazione e poi di adattamento, finendo in un nuovo attrattore dinamico. Quest'ultimo è uno stato semi-stabile energeticamente più “conveniente” rispetto alla fase di reazione, esso può apparire più “conveniente” rispetto alla dinamica del sistema, ma solo perché è in fondo a un bacino di attrazione (non perché sia il migliore in assoluto).

La “patologia” che insorge al momento della biforcazione sta nel fatto che, diversamente da quanto accade nelle malattie acute, in questo caso il sistema sceglie (o è forzato a scegliere) una configurazione che lo conduce in un attrattore dinamico caratterizzato da una posizione più sfavorevole nel paesaggio dell'energia, in rispetto a quella precedente alla perturbazione.

Tale visione introduce quindi una nuova concezione della dinamica della patologia cronica, che non annulla ma perfeziona le vedute sulle cause e i meccanismi tradizionalmente conosciuti. Non sono più in gioco solo i fattori patologici esterni o interni, ma anche un errore - che potrebbe anche essere casuale, o comunque dovuto a piccoli fattori - della dinamica intrinseca autorganizzativa del sistema in una certa fase (la “perturbazione della “forza vitale”). Come l'autorganizzazione può produrre migliore performance, così può produrre anche patologia.

Cronicità e blocco dell'omeodinamica

Un ulteriore grado di complicazione, che diventa un importante meccanismo di cronicizzazione, è il disordine della reazione che insorge per la *desensibilizzazione* di un nodo e la perdita di *connettività* della rete. Mentre nella dinamica di cronicizzazione sopra illustrata la stabilizzazione di un attrattore patologico non comportava danni al sistema di comunicazione, ma solo danni ai singoli nodi e variazioni quantitative di attività, in questo secondo caso si osserva che uno o più nodi non ricevono più lo stimolo perché è “saltata” la connessione.

La fase qui descritta comporta perdita di comunicazione o di “connettività” nelle reti complesse: tale perdita è deleteria perché è danneggiata la stessa funzione omeodinamica e a tale danno la rete risponde con una nuova serie di adattamenti. La desensibilizzazione introduce un drastico cambiamento delle “regole del gioco” dell'attrattore, si verifica un completo riassetto delle relazioni tra i nodi, che sortisce in un tipo di rilassamento nettamente diverso da quello normale della rete in cui tutto funziona normalmente.

Per il sistema biologico diviene sempre più difficile “recuperare” l'immagine della reazione coordinata e coerente al danno iniziale. Anche se il fattore patogeno iniziale è scomparso o non più rilevante, si instaurano nuovi comportamenti stereotipati, si formano nuove memorie associative, il disordine stesso (lontananza dall'equilibrio, dispendio di energia, coinvolgimento anomalo di altre

strutture in reti connesse a quella di sregolata) favorisce nuovi danni che possono diventare il problema principale. I nuovi attrattori patologici rappresentano, essi stessi, uno stato di maggiore instabilità e quindi di suscettibilità a un danno più grave e progressivo, fino all'eventuale distruzione del sistema. La guarigione spontanea e definitiva diviene sempre più difficile.

Molte malattie riconoscono nella loro patogenesi dei difetti della comunicazione che insorgono nelle reti complesse dei sistemi integrati: ad esempio è stata descritta la perdita di recettori beta-adrenergici nelle cardiopatie, l'adattamento dei sensori della pressione arteriosi e renali nell'ipertensione, la desensibilizzazione all'insulina nel diabete di tipo 2 e nell'obesità, l'insensibilità alle citochine e agli oppioidi nelle malattie infiammatorie, ai corticosteroidi nell'AIDS, nell'atopia e nella depressione.

Anche la malattia più diffusa, l'aterosclerosi, è interpretabile essenzialmente come una forma di adattamento patologico della parete arteriosa, rispetto ai danni locali da dislipidemia, ipertensione, fumo e altri fattori. Si tratta di un tentativo di riparazione non totalmente teleonomico, infatti finisce col causare ulteriori danni.

Simili ragionamenti si applicano anche alla sfera psicologica e alla depressione.

Sintesi

Alla fine di questa trattazione possiamo riassumere i principali concetti che distinguono la nuova visione della malattia proposta dalle scienze della complessità:

- *Multifattorialità*: nella maggior parte delle malattie vi sono più cause (fattori patogeni) interne (genetiche) ed esterne (ambientali)
- *Dinamicità*: l'organismo anche nella malattia segue le regole di comportamento dei sistemi dinamici e complessi: azione-retroazione, non-linearità, attrattori, biforcazioni
- *Globalità*: la malattia come disordine delle comunicazioni interne (reti) e con l'ambiente
- *Multidimensionalità* dei livelli: organo-cellula-molecola, psicologia, sociologia-cultura
- *Ambivalenza*: i principali processi reattivi e fisiopatologici hanno una "doppia faccia"; ad esempio: infiammazione, coagulazione, crescita cellulare/apoptosi, immunità ecc.

Queste nuove vedute sottolineano l'importanza della globalità, dell'individualità, dei fenomeni di interrelazione sistemica, dell'ecologia, del fattore umano e psicologico nel mantenimento della salute e nella cura delle malattie. Le recenti acquisizioni delle scienze biomediche hanno dimostrato che l'evento morboso non è un fenomeno localizzato, ma deve essere concepito come la conseguenza di uno squilibrio generale in cui i fattori interni ed esterni agiscono attraverso l'alterazione generale di complessi meccanismi omeodinamici. La gastrite non può più essere definita soltanto in base alle lesioni organiche che colpiscono la mucosa dello stomaco, così come l'ulcera duodenale non equivale alla presenza di un "viscere malato" in un organismo sano. Neppure è sufficiente una visione che accentua l'interazione sbagliata con alimenti o farmaci, o la "somatizzazione" di eventi mentali.

Ogni malattia, anche se caratterizzata da una lesione organica, deve essere concepita come l'effetto locale di complessi squilibri più generali di cui l'endocrinologia, la neurofisiologia e l'immunologia ci stanno facendo intuire le caratteristiche. Tutto ciò richiede una nuova "attitudine" della medicina nel piano preventivo, in quello diagnostico e in quello terapeutico.

Bibliografia: Vedi "La Complessità in Medicina" di Paolo Bellavite (Tecniche Nuove, Milano 2009)