



Leader for Chemist 7:4-15, 1996

FARMACIA



RECENT RESEARCH DEVELOPMENTS IN HOMEOPATHY

Key Words

Homeopathy, research developments

Abstract

Homeopathic research is proceeding apace, in spite of the many theoretical, methodological and organizational difficulties. Several works attest to the clinical efficacy of homeopathic preparations in various morbid conditions, even if the quality of these studies has often been questioned. Much research exists on laboratory animals and cell cultures, some of the more paradigmatic of which is referred to here in synthesis, in order to illustrate the similitude principle working itself out in well-standardized models. This principle finds its physiopathological basis in the complex reactivity of the living system with respect to the varying doses and to the means of interaction with external stimuli. The biological and therapeutic effects of ultra-high dilutions are still without certain experimental backing, although a lot of preliminary data and theoretical models suggest that the effectiveness of homeopathic remedies cannot be explained away simply by the so-called "placebo effect".

Homeopathy is a clinico-diagnostic method that, in 1996, celebrates two hundred years of existence and that never ceases to raise questions which range from its theoretical basis to its actual efficacy, from the significance of the various dilution methods to the deontological lawfulness of its use in modern medicine, from the "memory of the water" to the disputes between the various schools of thought. It escapes nobody's attention that scientific research has to make an essential contribution in the face of such questioning, consequently favouring both the progress of homeopathy and its possible integration into conventional

Recenti sviluppi della ricerca scientifica in Omeopatia

**Paolo Bellavite, Sabrina Lussignoli, Salvatore Chirumbolo,
Giuseppe Andrioli, Andrea Signorini, Anita Conforti***

Parole chiave:
Omeopatia, ricerca scientifica

Abstract

La ricerca in omeopatia è in attivo sviluppo, nonostante numerose difficoltà di ordine teorico, metodologico e organizzativo. Numerosi lavori attestano l'efficacia clinica dei farmaci omeopatici in varie condizioni morbose, anche se la qualità dei lavori stessi è stata spesso criticata. Esistono molte ricerche su animali di laboratorio e su colture cellulari, di cui alcune più paradigmatiche sono qui riferite in sintesi, onde illustrare la operatività del principio di similitudine in modelli ben standardizzati. Tale principio ha la sua base fisiopatologica nella complessa reattività del sistema vivente rispetto al variare delle dosi e del modo d'interazione con gli stimoli ambientali. Resta ancora povero di sicuri sostegni sperimentali l'effetto biologico e terapeutico di diluizioni ultra-alte, anche se molti dati preliminari e modelli teorici suggeriscono che l'efficacia del rimedio omeopatico non si spiega solo sulla base del cosiddetto "effetto placebo".

L'omeopatia è un metodo clinico-diagnostico che compie nel 1996 duecento anni e che non cessa di sollevare questioni che vanno dalle sue basi teoriche alla sua reale efficacia, dal significato delle varie meto-

diche di diluizione alla liceità deontologica del suo uso nella medicina moderna, dalla "memoria dell'acqua" alle dispute tra le diverse scuole di pensiero.

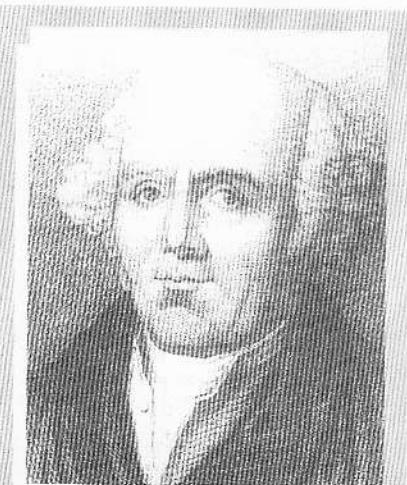
A nessuno sfugge che la ricerca scientifica dovrebbe fornire un contributo essenziale all'affronto di tali questioni, favorendo, di conseguenza, sia il progresso dell'omeopatia che una sua possibile integrazione con la metodologia medica convenzionale. Tuttavia, lo sviluppo di questo settore è ancora in fase preliminare e non è scevro da difficoltà di ordine concettuale, organizzativo e metodologico, cui accenneremo brevemente, prima di passare a considerare i progressi compiuti.

La difficoltà di ricerca metodologicamente corretta in questo settore ed il ritardo con cui la ricerca è iniziata rispetto ad altri campi della medicina, derivano probabilmente dal fatto che l'omeopatia si è posta sin dall'inizio come un metodo di cura (= individuazione del rimedio efficace), attuabile anche in assenza di conoscenze fisiopatologiche sulle malattie. Per quanto lo stesso Hahnemann, fondatore dell'omeopatia, abbia posto la sua metodologia su basi sperimentali (Fig. 1) una vera ricerca scientifica non è stata svolta se non negli ultimi anni. La mancanza di un quadro di riferimento "scientifico" non è stata avvertita come un limite dalla metodologia omeopatica perché in essa la malattia non è analizzata e classificata, ma attribuita ad un disordine globale dell'organismo (precisamente della "forza vitale"); quindi non

si usa uno schema nosologico classico (eziologia, anatomia patologica, ecc.), ma ci si attiene fondamentalmente ai sintomi ed alle loro dinamiche individuali. Di conseguenza, non è facile applicare le categorie statistiche per formare i gruppi di pazienti da sottoporre allo studio, né usare i parametri laboratoristici per valutare l'effetto di una terapia, né identificare ed isolare il meccanismo biochimico d'azione di un rimedio. L'omeopatia si fonda su un metodo che valorizza la soggettività, la globalità della persona, il rapporto col medico che "capisce" più a fondo la malattia come rottura dell'equilibrio e dell'armonia con la natura e l'ambiente. Questi fattori, di tipo psico-somatico e socio-relazionale, che indubbiamente hanno un'influenza sull'andamento dei processi patologici, rappresentano delle variabili difficilmente eliminabili dalla ricerca clinica e tanto più da quella sul trattamento omeopatico.

A queste problematiche concettuali si aggiungono altre difficoltà di ordine più pratico, come il fatto che l'omeopatia è praticata prevalentemente da medici a livello ambulatoriale, che non hanno ovviamente molto tempo e strumenti da dedicare alla ricerca, che le istituzioni di ricerca pubbliche sono molto restie a finanziare lavori in questo campo, che non esistono cattedre universitarie né scuole di specializzazione. Il paradigma dominante nella medicina accademica è tuttora rappresentato dal modello meccanicistico-molecolare della malattia e dalla iper-specializzazione, che tendono ad escludere ogni metodo che sia visto come "alternativo". Ci sembra un paradosso rispetto alla funzione tipica dell'Università, che dovrebbe essere l'ambiente culturale più aperto e più libero da pregiudizi e vincoli.

Nonostante tutte queste difficoltà, l'interesse e l'attualità dell'argomento ha fatto sì che la ricerca scientifica in omeopatia e settori correlati sia notevolmente progredita negli ultimi anni, così che oggi si può parlare di questa disciplina come di un campo di frontiera che, pur ancora in modo forse artigianale e frammentario, sta configurandosi come uno dei più stimolanti e promettenti per il futuro della medicina. Ci riferiamo alle grandi questioni tuttora in discussione per il contributo dato dall'omeopatia alla metodologia medica: il principio di similitudine e le alte diluizioni. Per quanto riguarda il principio di similitudine, si tenta di rispondere alla domanda: "è vero ed in quali condizioni si verifica che una sostanza può provocare effetti inversi - tossici o terapeutici - in soggetti sani rispetto a soggetti malati (o in sistemi sperimentali animali o cellulari)?". Per quanto riguarda il proble-



"Non vi è nessun altro modo per **esperimentare** con certezza le azioni proprie dei medicamenti sullo stato di salute dell'uomo, non vi è nessun altro mezzo e più naturale, per raggiungere tale scopo, di quello di dare a uomini sani, a scopo di **esperimento**, in dose modica, i singoli medicamenti per **osservare** le alterazioni, i sintomi, i segni dell'azione portata da loro, soprattutto nello stato fisico e psichico, ossia per **conoscere** gli elementi di malattia, che essi medicamenti sono in grado e possono determinare, perché, come già detto, ogni azione curativa dei medicamenti è posta unicamente nella loro capacità di modificare lo stato di salute dell'uomo e tale azione risulta dall'**osservazione** di queste modificazioni. Nessun medico, a mia saputa, pensò, negli ultimi secoli, a questo **esame**, così naturale, così inevitabilmente necessario e singolarmente genuino, dei medicamenti nelle loro azioni pure e proprie sullo stato di salute dell'uomo e quindi a **conoscere** quali stati morbosì ogni medicina può guarire, tranne il grande e immortale Albrecht von Haller (...). Per primo battei questa via, con tenacia senza pari, che mi proveniva soltanto dalla assoluta convinzione della grande verità a beneficio dell'umanità, che unicamente con l'uso delle medicine omotopiche è possibile la guarigione sicura delle malattie umane".

C.F.S. Hahnemann (1810)

Fig. 1 - Brano del testo fondamentale dell'omeopatia "Organon dell'Arte del Guarire" scritto da C.F.S. Hahnemann nei primi anni dell'800 (Paragrafi 108 e 109). Si evidenzia la chiara impostazione empirica della teoria omeopatica, oltre che la statura morale dell'autore. Si può anche notare la propensione a considerare l'omeopatia come l'unico valido metodo di cura, propensione che è stata storicamente una delle cause della sua collocazione tra le "medicine alternative".

medical methods. However, development in this sector is still in a preliminary phase and is not without conceptual, organizational and methodological difficulties, which we shall briefly mention before passing on to look at the progress achieved.

The trouble with methodologically correct research and the delay with which it began compared to other fields in medicine, probably derive from the fact that, right from the beginning, homeopathy has been regarded as a means of healing (= identification of an effective remedy), that is feasible even in the absence of a physiopathological knowledge about the disorder. Even if Hahnemann himself, the founder of homeopathy, stated his methodology on an experimental basis (see Fig. 1) a real scientific research was made only in the latest few years. The lack of a "scientific" reference scheme has not been perceived as limiting homeopathic methods because the disorder is not analysed and classified as such, but is rather attributed to a global disorder of the organism (precisely, of the "life force"); therefore, a classic nosologic scheme is not called upon (etiology, pathological anatomy, etc.) - it instead fundamentally follows the symptoms and their individual dynamics. Consequently, it is not easy to apply the statistical categories in order to form patient groups for research purposes, nor to use laboratory parameters for evaluating the effects of a therapy, nor to identify and isolate a remedy's biochemical action mechanism. Homeopathy is founded on a method that places a value on subjectivity, the whole person, the rapport with the physician who more deeply "understands" the illness as being an upset of equilibrium and of harmony with nature and the environment. These psychosomatic and socio-relational type factors, which undoubtedly influence the course of pathological processes, represent some variables that are difficult to eliminate from clinical research and especially from research on homeopathic treatments.

To these conceptual problems, other difficulties of a more practical nature are added, like the fact that homeopathy is mostly practised at consulting room level, that the physicians obviously do not have the time or instrumentation to dedicate to study, that the public research institutions are very reluctant to finance work in this field, that neither university Chairs nor specialization schools exist. The dominant paradigm in academic medicine is still represented by the mechanistic-molecular model of diseases and by hyper-specialization, which tends to exclude anything perceived as being "alternative". This seems to be a paradox, in the light of a university's typical function to create the most open cultural ambience and the most free from prejudice and restraints.

In spite of all these woes, the interest in, and current state of the subject have worked things in such a way that scientific research in homeopathy and correlated sectors has made remarkable progress in recent years, so that today one might speak about this discipline as being a frontier field which, although perhaps still in an artisan and fragmented way, is being configured as one of the most stimulating and promising for the future of medicine. Let us refer ourselves to the great questions still under discussion about the contribution of homeopathy to medical methodology: the **similitude principle** and **high dilutions**. Regarding the former, one attempts to reply to the question: "can a substance, and in what conditions, be shown to provoke inverse effects - toxic or therapeutic - in healthy as compared to ill subjects (either in experimental animals or in cell cultures)?". And concerning the problem of high dilutions, we essentially wonder "what are the minimum doses - or the maximum dilutions made by various methods that also include agitation - at which therapeutic effects can be observed and documented with certainty (or any biological effect in suitable experimental systems)?". A third series of problems is linked to the homeopathic remedy's action mechanism: "what physical or chemico-physical mechanism explains the persistence of specific information in highly diluted solutions and what kind of interaction is established between the remedy and the organism?". Such topics now appear to be of great interest, not only in homeopathy but for all advanced biomedical research, including biophysics and electromagnetism. In recent years, our group in Verona have also developed a study series on animal and cellular models, seeking to apply current knowledge from medicine and pharmacology to homeopathic problems and, at the same time, to take a cue from homeopathy's ideas and empirical tradition to devise new experimental models.

Internationally, research is carried on at various centers, institutes and laboratories, mainly in Europe but also in America, Israel and India. There are some guaranteed link-ups with congresses of the Homeopathic Associations and of the International Research Group of Very Low Dose Effects (GIRI) (Tab. 1). Among the principal journals that accept research articles, one can mention the British Homeopathic Journal, Biological Therapy, Complementary Therapies in Medicine, Alternative Therapies in Health and Medicine and Homeopathie Francaise. Articles have also appeared in "mainstream" journals such as The Lancet, British Medical Journal, Pediatrics, British Journal of Clinical Pharmacology, Human Toxicology and others. The British Library publishes a monthly bibliographical index entitled Complementary Medicine Index. The European Union recently

Tab. 1

GRUPPI DI RICERCA INTERNAZIONALI

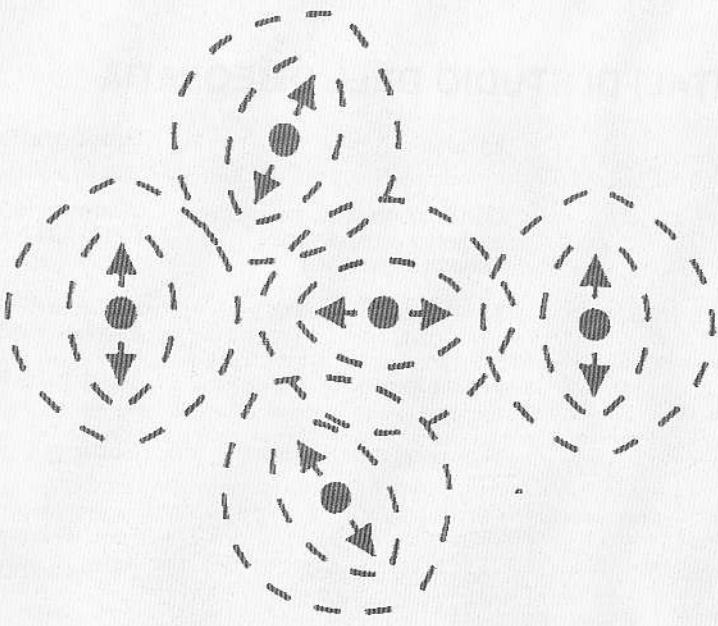
GIRI	Nato nel 1987 a Monaco, comprendente oggi circa 100 membri provenienti da 18 paesi. Ha come scopo quello di stimolare la ricerca nel campo delle dosi molto basse e degli effetti di alte diluizioni e la cooperazione tra fisici, biologi, matematici, medici, filosofi e farmacologi.
UHD (Ultra High Dilution)	Nato nel 1988-89 in Austria.
COST B4	Gruppo europeo formato da ricercatori che si occupano degli aspetti medici, culturali, psicologici, legislativi ed economici delle medicine non convenzionali. Congresso nazionale nel 1995 presso l'Università di Padova.
EUROPEAN COMMISSION FOR HOMEOPATHY	Gruppo di lavoro per la metanalisi, la terminologia, la ricerca clinica e sperimentale che funziona come Advisory Group del Direttorato Generale della European Commission. General Meeting 27/28 aprile a Bruxelles.

ma della diluizione ci si chiede essenzialmente: "quali sono le minime dosi - o le massime diluizioni, eseguite con varie metodiche che comprendono anche la 'successione' - alle quali si può osservare e documentare con certezza un effetto terapeutico (o un qualsiasi effetto biologico in opportuni sistemi sperimentali)?". Una terza serie di problematiche è legata al meccanismo d'azione del rimedio omeopatico: "quale meccanismo fisico o chimico-fisico spiega la permanenza di informazioni specifiche nelle soluzioni altamente diluite e quale tipo di interazione si stabilisce tra il rimedio e l'organismo?". Tali argomenti paiono oggi di estremo interesse, non solo per l'omeopatia, ma per tutta la ricerca biomedica avanzata, che si sta orientando verso lo studio delle fini e complesse regolazioni dell'omeostasi biologica, includendo la biofisica e l'elettromagnetismo tra le proprie frontiere. Anche il nostro gruppo a Verona ha sviluppato, negli ultimi anni, una serie di studi su modelli cellulari ed animali, cercando di applicare le conoscenze della medicina e della farmacologia correnti alle problematiche omeopatiche ed allo stesso tempo di

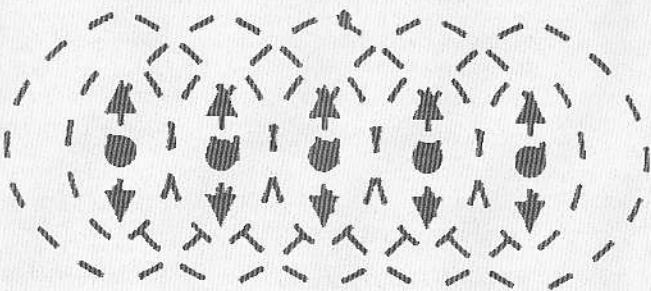
Tab. 2

TRIALS CLINICI IN OMEOPATIA CITATI NELLA RASSEGNA DI KLEIJNEN ET AL., 1991

Argomento	N. trials eseguiti	Risultati positivi/tot.
Malattie cardiovascolari	9	4/9
Infezioni respiratorie	19	13/19
Altre infezioni	7	6/7
Malattie del sistema gastrointestinale	7	5/7
Ileo post chirurgico	7	5/7
Pollinosi	5	5/5
Malattie reumatiche	6	4/6
Traumi e/o dolori	20	18/20
Problemi psicologici o mentali	10	8/10
Altre diagnosi	15	13/15



OSCILLAZIONI DISORDINATE (GAS)



OSCILLAZIONE IN FASE (COERENZA, SUPERRADIANZA)

Fig. 2 - Raffigurazione schematica della teoria della superradianza. Le molecole d'acqua potrebbero assumere un comportamento coerente (quindi essere deposito d'informazione) come vibrazione (frecce) dei loro dipoli elettroni-magneticci, vibrazione mantenuta dall'interazione tra i campi elettroni-magnetici (linee di campo tratteggiate) delle molecole vicine.

prendere spunto dalle idee e dalla tradizione empirica omeopatiche per elaborare nuovi modelli sperimentali.

A livello internazionale, la ricerca viene svolta da vari centri, istituti o laboratori, localizzati soprattutto in Europa, ma anche in America, in Israele e in India. Vi sono dei collegamenti garantiti da congressi delle Associazioni Omeopatiche e dell'International Research Group of Very Low Dose Effects (GIRI)(tab. 1). Tra le principali riviste che ospitano articoli di ricerca si può citare British Homeopathic Journal, Biological Therapy, Complementary Therapies in Medicine, Alternative Therapies in Health and Medicine, Homéopathie Francaise, ma sono apparsi articoli

sull'omeopatia anche in riviste "ufficiali" come Lancet, British Medical Journal, Pediatrics, British Journal of Clinical Pharmacology, Human Toxicology e altre. La British Library pubblica un indice bibliografico mensile intitolato Complementary Medicine Index. La Comunità Europea ha lanciato recentemente un programma di coordinamento (COSTB4) delle ricerche sulla medicina complementare.

Ovviamente lo spazio non consente di riportare la totalità delle ricerche finora svolte, per cui si è operata una scelta di quelle più significative riguardanti l'efficacia terapeutica e le prove su animali. La scelta è stata operata considerando la rilevanza dell'argomento trattato rispetto

launched a program for co-ordinating the research in complementary medicine (COSTB4).

Obviously, space does not permit reporting the totality of the studies carried out so far, so the more significant have been chosen with regard to therapeutic efficacy and animal trials. The choice was made considering the importance of the treated subject with respect to particular points of homeopathic theory and the quality of the work.

Clinical research

The clinical research in homeopathy is actively developing as a meta-analysis work published by the British Medical Journal documents (Tab. 2).

An area that has been particularly explored is that of rheumatology. In 1980, a Scottish group led by Gibson published a work researched at Glasgow Homeopathic Hospital on the homeopathic treatment of rheumatoid arthritis. Every patient received the indicated remedy but half were treated with a placebo. The results showed an improvement in symptoms (pain, articular index, rigidity) in 82% of the treated patients and in 21% of placebo patients. An experiment with fibromyalgia was performed by Fisher in 1989 in the rheumatology department at St. Bartholomew's Hospital in London. This was an interesting attempt to harmonize the need for a scientifically unexceptionable protocol with the particular homeopathic methodology. The patients underwent homeopathic anamnesis and those who were deemed as candidates for treatment with Rhus toxicodendrum 6C were selected for the study (this remedy is one of the most frequently prescribed for this kind of disorder). This was a double-blind trial, controlled with placebo and cross-checking. After admission there was no more contact between homeopath and patient. The results positively favoured the homeopathic treatment, which caused a reduction in painful symptoms. Allergology has also been a field that has rendered a large contribution to the clinical research in homeopathy, thanks being especially due to Reilly et al in Glasgow. The first double-blind study of the treatment of hay fever patients was published in The Lancet in 1986. In this, the effects of a 30C homeopathic preparation of a blend of twelve pollens was assayed against a placebo. The results were positive in the sense that the homeopathically treated patients presented significantly fewer symptoms and, in the same period, utilized half of the antihistamines compared to the control patients. The same research group, in co-operation with statisticians and allopathists, then reported a study on 28 patients with serious atopi asthma, as published recently in The Lancet (December, 1994) along with fa-

Tab.3

ALCUNI MODELLI Sperimentali di Studio dell'omeopatia

Modelli sperimentali	Trattamento	Effetto	Bibliografia
Modelli tossicologici			
Intossicazione da Arsenico	Arsenico 7CH e 17CH	Diminuzione livelli ematici ed aumento eliminazione urinaria di arsenico	Wurmser 1955-58 Cazin 1987-1991
Nefrotossicità da Mercurio	Mercurio 9CH e 15CH	Riduzione della mortalità	Guillemain, Cambar 1983-84
Epatite tossica da CCl_4	CCl_4 7CH e fosforo 7CH e 15CH	Effetto protettivo	Bildet 1975-1984
Epatossicità da amanita falloide	a-amanitina e fosforo 15CH	Riduzione della mortalità	Guillemain 1987
Modelli di cancerogenesi			
Carcinomi epatocellulari da Acetaminofluorene e Fenobarbital	Cancerogeni 9CH	Riduzione e ritardo nello sviluppo dei tumori	De Gerlach e Lans 1991
Modelli di infiammazione e immunomodulazione			
Eritema da raggi UV	Veleno d'ape 7 e 9CH	Effetto protettivo e curativo	Bastide, Poitevin, Bildet 1975-1990
Edema da istamina	Istamina 30D	Effetto inibitorio	Conforti 1992
Artrite da adiuvente	Antigene a basse dosi	Soppressione dell'artrite	Conforti 1995
Embrioni di pollo bursectomizzati	Bursina D30-D40 <i>in ovo</i>	Normale produzione anticorpale dopo stimolo antigenico	Bastide 1993-1994
Altri modelli			
Metamorfosi dei girini e motilità delle rane	Tiroxina 30D	Inibizione della metamorfosi e della motilità	Endler 1991-1994
Fori all'orecchio di topi	Silice fino a 200CH	Guarigione più veloce e riduzione ampiezza delle lesioni	Oberbaum e Bentwick 1991-92
Catalessi indotta da blocco motorio	<i>Gelsemium, Graphites, Cannabis indica, Agaricus muscarius</i>	Aumento della catalessi	Sukul 1986-1993
Ratti tenuti a dieta ipersalina	Cloruro di sodio fino a 200CH	Induzione rapide risposte elettrofisiologiche	Sukul 1991-1993
Duodeno di ratti ex vivo	<i>Belladonna</i> 1-200CH	Aumento dell'effetto con l'aumentare delle diluizioni solo se dinamizzate	Christea 1990-95

vourable editorial comment on the quality of the work. Without modifying their basic conventional therapy, the patients were treated with a placebo for 4 weeks. Then they were divided into two homogeneous groups, one being treated with placebo for a further 4 weeks and the other with a homeopathic preparation of a specific allergen (mostly dermatofagoid) for 4 weeks. Symptomatology was recorded on an analogico-visual scale and spirometry was performed at regular intervals. Careful statistical analysis showed that the active treatment was better than the placebo in causing a reduction in respiratory distress symptoms ($p=0.003$), while the spirometer readings displayed a similar improvement trend in the treated group, though without statistical significance.

The homeopathic treatment of pollerosis was also addressed by the Weisenaur group in 1983 and 1985, but in these

a particolari punti della teoria omeopatica e la qualità dei lavori.

Ricerca clinica

La ricerca clinica in omeopatia è in attivo sviluppo, come documentato, tra l'altro, da un lavoro di meta-analisi pubblicato dal *British Medical Journal* (Tab. 2). Un campo che è stato particolarmente esplorato è quello reumatologico. Il gruppo scozzese di Gibson ha pubblicato nel 1980 un lavoro eseguito al Glasgow Homoeopathic Hospital sul trattamento omeopatico dell'artrite reumatoide. Ogni paziente riceveva il proprio rimedio indicato, ma metà dei pazienti vennero trattati con placebo. I risultati hanno mostrato un miglioramento dei sintomi (dolore, indice articolare, rigidità) nell' 82% dei pazienti trattati e nel 21% di quelli sotto placebo. Una sperimentazione sulla fibrosite (fibromialgia primaria) è stata eseguita da Fisher

nel 1989 presso il reparto di reumatologia del St. Bartolomew's Hospital di Londra e rappresenta un interessante tentativo di armonizzare la necessità di un protocollo scientificamente ineccepibile con la particolare metodologia omeopatica. I pazienti venivano sottoposti ad anamnesi omeopatica e quelli per cui era indicato il rimedio *Rhus toxicodendrum* 6C erano inclusi nello studio (tale rimedio è uno dei più frequentemente prescritti in questo tipo di malattia). Il "trial" è stato condotto in doppio cieco, controllato con placebo e con controllo incrociato. Dopo l'ammissione non vi era alcun contatto tra omeopata e paziente. I risultati sono stati positivi in favore del trattamento omeopatico, che ha causato riduzione della sintomatologia dolorosa.

Anche l'allergologia è stato un campo che ha dato grossi contributi alla ricerca clinica in omeopatia, soprattutto per merito del

gruppo di Reilly a Glasgow. Il primo studio in doppio cieco del trattamento di pazienti con febbre da fieno è stato pubblicato dal *Lancet* nel 1986. In esso si valutava, contro placebo, l'effetto di una preparazione omeopatica 30C di una miscela di dodici pollini. I risultati sono stati positivi, nel senso che i pazienti sotto trattamento omeopatico hanno presentato significativamente meno sintomi e utilizzato nello stesso periodo la metà di antistaminici rispetto ai controlli. Lo stesso gruppo, in collaborazione con statistici e medici allopathici, ha poi riportato uno studio su 28 pazienti con asma atopica grave, pubblicato recentemente (dicembre 1994) da *Lancet* con commenti editoriali positivi a riguardo della qualità della sperimentazione. Senza modificare la terapia convenzionale di base, i pazienti venivano trattati con un placebo per 4 settimane, quindi divisi in due gruppi omogenei, di cui uno trattato per altre 4 settimane con placebo, l'altro trattato per 4 settimane con preparazione omeopatica dell'allergene specifico (per lo più dermatofagoide). Era registrata la sintomatologia su scala analogico-visiva ed eseguita la spirometria ad intervalli regolari. Un'accurata analisi statistica ha mostrato che il trattamento attivo è stato superiore al placebo nel causare riduzione nei sintomi di distress respiratorio ($p=0.003$), mentre la spirometria ha mostrato una simile tendenza al miglioramento nel gruppo trattato, senza però significatività statistica.

Il trattamento omeopatico della pollinosi è stato riferito anche dal gruppo di Wiesennauer nel 1983 e nel 1985, ma in questi casi il tipo di trattamento era molto diverso: infatti è stata usata una bassa diluizione (4D o 6D) di un estratto della pianta *Galphimia glauca*. I risultati, valutati in doppio cieco come miglioramento dei sintomi, sono stati positivi in favore della terapia omeopatica.

La terapia del dolore di vario tipo è uno dei principali campi d'applicazione dell'omeopatia. Tra le più rilevanti sperimentazioni bisogna citare quelle di Brigo e collaboratori sull'emicrania, riportate tra il 1987 e il 1990. Poco più di un centinaio di pazienti affetti da emicrania sono stati sottoposti ad anamnesi omeopatica classica. Sono stati quindi scelti i 60 pazienti che davano maggiori garanzie della corretta scelta del rimedio, in altri termini quelli in cui si era più confidenti di aver trovato il "simillimum" secondo le regole dell'omeopatia. A quel punto si è effettuata la randomizzazione, formando due gruppi, per cui 30 pazienti hanno ricevuto il rimedio (si trattava di farmaci quali *Belladonna*, *Gelsemium*, *Ignatia*, *Cyclamen*, *Lachesis*,

Natrum muriaticum, *Silicea* o *Sulphur* in potenza 30C) e gli altri 30 hanno ricevuto, in doppio cieco, il placebo. I pazienti compilavano periodicamente un questionario riguardante frequenza, intensità e caratteristiche della sintomatologia algica. Dopo il trattamento, durato alcuni mesi, si sono valutati i risultati, nettamente e significativamente migliori nel gruppo trattato omeopaticamente. Questi studi sono stati importanti perché hanno dimostrato che il metodo del doppio cieco controllato con placebo è applicabile, con le dovute varianti, anche all'omeopatia "classica". Il dolore provocato da distorsione della caviglia è significativamente mitigato ed abbreviato dal trattamento omeopatico, effettuato con terapia di tipo omotossicologico (pomata *Traumeel*: combinazione di 14 diverse sostanze in diluizioni 2D-6D), secondo quanto riportato da Zell e collaboratori nel 1988. Su 33 pazienti trattati, 24 erano senza dolore al 10° giorno, mentre allo stesso giorno sui 36 che ricevettero il placebo, solo 13 erano senza dolore. Lo stesso farmaco (*Traumeel*, in altre farmacopee chiamato oggi *Arnica Compositum*) è stato sperimentato recentemente anche da Thiel and Bohro (1991). Gli autori hanno dimostrato che l'iniezione intraarticolare del rimedio omeopatico in pazienti con emartrio traumatico riduceva significativamente (rispetto al gruppo trattato con placebo) il tempo necessario alla guarigione, valutato secondo parametri obiettivi (presenza di sangue nel liquido sinoviale, circonferenza articolare, motilità, ecc.). Per quanto riguarda l'azione dell'*Arnica*, un rimedio molto usato in omeopatia, esiste un altro interessante lavoro, eseguito nel 1988 da Amodeo e collaboratori all'Istituto di Patologia Chirurgica dell'Università di Catania, che merita di essere citato. *Arnica montana* 5C veniva somministrata a pazienti sottoposti a perfusione venosa prolungata, una condizione che facilmente provoca flebiti nelle vene utilizzate. In tale lavoro si dimostra, utilizzando il metodo del doppio cieco controllato con placebo, che *Arnica* ha ridotto la sintomatologia dolorosa, le manifestazioni infiammatorie (iperemia ed edema) ed anche la formazione di ematomi.

L'omeopatia è stata usata anche nella preparazione al parto in uno studio del gruppo di Dorfman nel 1987. L'associazione *Caulophyllum* - *Arnica* - *Actea racemosa* - *Pulsatilla* - *Gelsemium* (tutti i rimedi alla 5C, due volte al giorno per tutto il nono mese di gravidanza) è stata confrontata con un placebo in doppio cieco. L'efficacia del trattamento omeopatico è risultata evidente dal fatto che erano ridotte la durata del travaglio e la percentuale di distocie. In

cases the type of treatment was very different. In fact a low dilution was used (4D or 6D) of an extract of the *Galphimia glauca* plant. The results, evaluated in double-blind as an improvement in symptoms, were positively in favour of the homeopathic therapy.

The therapy of various kinds of pain is one of the principal applications of homeopathy. Among the most important studies, one needs to include those of Brigo et al on migraine, as reported between 1987 and 1990. A few more than a hundred patients affected with migraine were subjected to classic homeopathic history-taking. 60 patients, that offered the most certainty for a correct remedial choice, were then chosen. In other words, those in whom there was the most confidence of having found the "simillimum" according to the rules of homeopathy were selected. Then two groups were randomly formed. 30 patients received the remedies (preparations such as *Belladonna*, *Gelsemium*, *Ignatia*, *Cyclamen*, *Lachesis*, *Natrum muriaticum*, *Silicea* or *Sulphur* at a potency of 30C). The other 30 received, double-blind, the placebo. The patients periodically completed a questionnaire on the frequency, intensity and characteristics of algic symptoms. Some months following treatment, the results were assessed and were clearly and significantly better in the homeopathically treated group. These studies have been important because they demonstrated that such double-blind placebo-controlled methods, with due variations, are also applicable in "classical" homeopathy. The pain coming from a sprained ankle is significantly lessened and curtailed by a homotoxicological type of therapy (*Traumeel* ointment: a combination of 14 different substances in 2D-6D dilutions), according to a report by Zell et al in 1988. Out of 33 treated patients, 24 were pain-free after 10 days whereas, over the same period, out of 36 patients that received the placebo, only 13 were pain-free. The same preparation (in other Pharmacopeias *Traumeel* is nowadays called *Arnica Compositum*) was recently also experimented with, by Thiel and Bohro (1991). The authors showed that the intra-articular injection of this in patients with a traumatic hemarthrosis significantly reduced the healing time (as compared with the placebo group). This was assessed according to objective parameters (presence of blood in the synovial liquid, joint circumference, motility, etc.). As far as the action of *Arnica* is concerned, which is a much used remedy in homeopathy, there is another interesting work which was carried out by Amodeo et al in the Istituto di Patologia Chirurgica at the University of Catania, Sicily, that deserves to be quoted. *Arnica montana* 5C was administered to patients who had undergone a prolonged venous perfusion, a condition that can easily pro-

volve phlebitis in the utilized veins. Employing a double-blind method controlled with a placebo, this work demonstrated that Arnica reduced painful symptoms, inflammatory manifestations (hyperemia and edema) and the formation of hematomas.

Homeopathy has also been used in preparations for birth, in a study led by Dorfman in 1987. A combination of Caulophyllum - Arnica - Actea racemosa - Pulsatilla - Gelsemium was compared with a placebo in a double-blind study (all the remedies were at 5C and given twice a day for all of the ninth month of pregnancy). The treatment's efficacy was shown by the fact that labour duration and dystocia rate were reduced. In another study conducted in Milan by Eid et al in 1993/94, Caulophyllum 7C was administered during active labour in a group of mothers, obtaining a significant shortening in its duration.

A placebo-controlled random study for evaluating the efficacy of homeopathic treatment on diarrhoea, was conducted by Jacobs in Nicaragua and published in the journal *Pediatrics* in 1994. The individualized remedy (i.e. chosen according to the totality of symptoms), or a placebo, was administered in addition to the standard rehydrating therapy. A statistically significant reduction in the intensity and duration of the diarrhoea was obtained in the homeopathically treated group, as compared with the placebo group. Eighteen different preparations at 30C dilution had been prescribed, the most frequently employed being Podophyllum, Chamomilla, Arsenicum album, Calcarea carbonica and Sulphur. Of course not all of the research has turned out favourably for the effectiveness of homeopathic treatment. Being able to quote only some, we would refer to that of Shipley et al in 1983 on osteo-arthritis treated with Rhus tox, Lewith et al in 1989 on the therapy of influenza with Influenzatum, a multi-centered French study that tested Opium in intestinal passage recovery following surgery. Given the variety of protocols used, it is therefore impossible with the current state of knowledge to come to definite conclusions. It is important to emphasize that studies, where the effects of a single preparation on a determined disorder were investigated, are strongly debatable from the point of view of homeopathic methodology because treatment individualization was not considered.

Experimental research on animals

Studies on animals and on cellular models have been useful for testing in a better aimed way the hypotheses underlying the Law of similars, and for carrying out serial dilution/agitation trials on well standardized and reproducible systems. Exhibit Tab. 3 schematizes some experimental models. Beginning with toxicology models, the early

un altro studio condotto a Milano da Eid e collaboratori nel 1993/94, Caulophyllum 7C fu somministrato durante la fase attiva del travaglio in un gruppo di madri, ottenendo un significativo accorciamento della durata dello stesso.

Uno studio randomizzato e controllato con placebo, condotto da Jacobs in Nicaragua per valutare l'efficacia del trattamento omeopatico della diarrea, è stato pubblicato nel 1994 dalla rivista *Pediatrics*. Un rimedio omeopatico individualizzato (cioè scelto secondo la totalità dei sintomi) o un placebo venivano somministrati in aggiunta alla terapia reidratante standard, ottenendo una riduzione dell'intensità e della durata della diarrea statisticamente significativa nel gruppo trattato col farmaco rispetto al placebo. Sono state prescritte diciotto differenti medicine alla diluizione 30C, di cui le più frequentemente usate erano Podophyllum, Chamomilla, Arsenicum album, Calcarea carbonica e Sulphur. Naturalmente, non tutte le ricerche svolte sono risultate a favore di un'efficacia del trattamento omeopatico. Potendone citare solo alcune, ci si riferisce a quella di Shipley e collaboratori nel 1983 nell'osteartite trattata con Rhus tox, a quella di Lewith e collaboratori nel 1989 con terapia dell'influenza con Influenzatum, a quella di un gruppo multicentrico francese che ha testato Opium nella ripresa del transito intestinale dopo intervento chirurgico. Data la varietà dei protocolli utilizzati, non è quindi possibile allo stato attuale delle conoscenze pervenire a conclusioni definitive. E' importante sottolineare che tutti i lavori in cui è stato preso in considerazione l'effetto di un singolo farmaco in una determinata malattia sono fortemente discutibili dal punto di vista della metodologia omeopatica, perché non è considerata l'individualizzazione del trattamento.

Ricerca sperimentale su animali

Gli studi su animali e su modelli cellulari sono serviti in modo più mirato a testare le ipotesi e i modelli sottostanti al principio di similitudine e ad effettuare prove di diluizioni/succussioni seriali su sistemi sperimentali ben standardizzati e riproducibili. La Tabella 3 riassume schematicamente alcuni modelli sperimentali. Iniziando dai modelli di tossicologia, meritano di essere citati i primi studi di Wurmser del 1955-1958, che mostrò come alte diluizioni di una sostanza tossica siano capaci di modificare o la sua eliminazione o le sue conseguenze. Egli mise in evidenza che minime dosi (7C, circa 10^{-14} M) di arsenico e bismuto erano capaci di aumentare l'eliminazione urinaria degli stessi metalli da parte di ratti intossicati con quei metalli in dosi ponderali. Risultati analoghi sono stati

pubblicati anche da Cazin nel 1987 e nel 1991. Iniezioni intraperitoneali di arsenico diluito e dinamizzato hanno ridotto i livelli ematici e aumentato l'escrezione di arsenico in ratti trattati con alte dosi (10 mg/kg) di anidride arseniosa. In una serie di diluizioni, le più attive in senso protettivo sono state 7C e 17C e la differenza rispetto a diluizioni di sola acqua dinamizzata era altamente significativa. E' interessante notare che l'effetto protettivo delle alte diluizioni veniva abolito se esse erano sottoposte a riscaldamento a 120 gradi per 30 minuti.

Basandosi sull'analogia esistente sia sul piano biologico che su quello anatomico-patologico tra l'intossicazione da tetracloruro di carbonio e l'intossicazione con fosforo, il gruppo di Bildet tra il 1975 e il 1984 ha dimostrato l'effetto protettivo delle alte diluizioni (7C e 15C) di fosforo e della diluizione 7C del tetracloruro di carbonio (CCl_4) sulla epatite tossica da CCl_4 del ratto. Un dato simile è stato riportato dal gruppo di Guillemain nel 1987, per cui la mortalità di ratti trattati con dosi letali di veleno della amanita falloide (epatotossico) è significativamente ridotta dal trattamento degli stessi ratti con diluizioni 15C dello stesso veleno, oppure di Phosphorus e di rifampicina. Secondo gli autori, l'impiego di queste sostanze nella terapia della intossicazione epatica rientra nella logica omeopatica della cura mediante piccole dosi della stessa sostanza (simillimum), come nel caso della amanitina, oppure di sostanze con similitudine tossicologica in senso più generale: il fosforo è un noto epatotossico ad alte dosi, mentre la rifampicina potrebbe avere una similitudine con l'amanitina sul piano del meccanismo d'azione (inibizione di attività enzimatiche quali la RNA polimerasi). Infine, un effetto protettivo di Phosphorus 30C sulla fibrosi epatica provocata da somministrazione cronica di CCl_4 nei ratti è stato riportato dal gruppo di Palmerini e Mattoli nel 1992. L'effetto terapeutico di Phosphorus è stato documentato anche come diminuzione degli enzimi epatici nel siero rispetto a un gruppo di ratti non trattati. L'efficacia del fosforo applicato secondo il principio di similitudine dell'effetto tossico, in diluizioni omeopatiche, nelle epatopatie comincia quindi ad avere numerose conferme sperimentali.

In uno studio pubblicato nel 1983/84 da Cambar e Guillemain, è stato utilizzato un modello di nefrotossicità: ratti trattati con diluizioni di Mercurius corrosivus 9C e 15C erano significativamente protetti, intermini di ridotta mortalità, dalla tossicità di dosi medio-alte (5-6 mg/kg) di mercurio. E' stato anche riportato da Bascands

Tab. 4

OMEOPATIA: LO STATO DELL'ARTE

- 1. Non ci sono prove incontestabili della sua efficacia e molti studi apparentemente indicativi sono in attesa di conferma da parte di gruppi indipendenti.**
- 2. Vi sono alcune decine di studi controllati che suggeriscono che essa sia efficace in una serie di condizioni cliniche.**
- 3. Si sta costruendo un modello teorico plausibile del suo meccanismo d'azione, specialmente per quanto riguarda il principio di similitudine e l'azione biologica delle basse diluizioni.**
- 4. Studi di fisica teorica e modelli matematici (caos-frattali) suggeriscono quanto meno che la permanenza di informazione nelle soluzioni altamente diluite non è fisicamente impossibile.**
- 5. Visto il potenziale interesse terapeutico e teorico di alcuni aspetti dell'omeopatia, un aumento di ricerca scientifica in questo campo è utile, necessario e auspicabile.**

e collaboratori nel 1990 che piccole dosi di cadmio riducono la tossicità renale provocata dallo stesso metallo tossico nel ratto. E' verosimile che in questo tipo di fenomeni entri in gioco un meccanismo di induzione della sintesi o di incremento di attività di enzimi di detossificazione, oppure l'induzione della sintesi delle cosiddette "proteine da stress" (*heat-shock proteins*), che conferiscono alla cellula maggiore protezione rispetto a una varietà di insulti tossici. Altri lavori che hanno considerato l'effetto terapeutico di piccole dosi di sostanze tossiche sono stati pubblicati dai gruppi di Pennec e Aubin (aconitina e veratrina sul cuore) e di Santini (rame sulla motilità intestinale). Un noto modello di cancerogenesi sperimentale è stato utilizzato da De Gerlache e Lans nel 1991 per testare l'effetto di sostanze cancerogene altamente diluite e di promotori tumorali nel ratto in cui il tumore era indotto con alte dosi delle stesse sostanze. In breve, una grossa percentuale dei ratti che ricevevano nella dieta 2-acetilaminofluorene e fenobarbitale sviluppavano dopo 9-20 mesi dei carcinomi epatocellulari. Il trattamento degli animali con 2-acetilaminofluorene

9C o fenobarbitale 9C (aggiunti all'acqua da bere) ha ridotto e ritardato la comparsa dei tumori in modo significativo rispetto a controlli che ricevevano solo un placebo.

Oltre che in modelli di tossicità, i principi e i rimedi omeopatici sono stati provati in modelli di infiammazione sperimentale e di immunomodulazione, sia su animali che su colture cellulari. Il veleno d'ape, che a dosi elevate (puntura dell'insetto) provoca edema ed eritema, può, a determinate diluizioni, guarire un edema e un eritema provocati da un altro agente. Vari gruppi francesi (Bastide, Poitevin, Bildet) hanno riportato tra il 1975 e il 1990 studi su questo tipo di modelli. Alte diluizioni (7C-9C) di veleno d'ape (correntemente utilizzato in omeopatia per le manifestazioni cutanee con edema, eritema e prurito) avevano un effetto protettivo e curativo di circa il 50% sull'eritema da raggi X nella cavia albina. E' significativo il fatto che tali risultati sono in accordo con studi biologici su cellule isolate fatti da vari ricercatori tra cui Belon, Sainte-Laudy, Poitevin, Aubin, dimostranti che la attivazione dei basofili (principali responsabili della fase acuta dell'infiammazione) è fortemente inibita

studies of Wurmser from 1955 to 1958 deserve a mention. These showed how high dilutions of a toxic substance are capable of modifying either its elimination or its consequences. He proved that minimum doses (7C, about $10^{-14}M$) of arsenic or bismuth were able to increase urinary elimination of the same metals in rats intoxicated with ponderal doses of the metals. Analogous results were also published by Cazin in 1987 and in 1991. Intraperitoneal injections of diluted and dynamized arsenic reduced blood levels and increased excretion of arsenic in rats treated with high doses (10 mg/Kg) of arsenous anhydride. In a series of dilutions, the most active in a protective sense were 7C and 17C and the difference compared to dilutions of dynamized water alone was highly significant. It is interesting to note that the protective effect of the high dilutions was cancelled out if they were heated to 120 degrees for 30 minutes.

On the basis of the analogy that exists, on both the biological and anatomicopathological planes, between carbon tetrachloride and phosphorous intoxications, the group led by Bildet from 1975 to 1984 demonstrated the protective effect of high dilutions (7C and 15C) of phosphorous and (7C) of carbon tetrachloride (CCl_4) on toxic hepatitis from CCl_4 in rats. Similar data was reported by the Guillemin group in 1987, where the mortality rate of rats treated with lethal doses of poison from the (hepatotoxic) phalloid Amanita was significantly reduced by treating these rats with 15C dilutions of the same poison, or of Phosphorous and of rifampicin. According to the authors, employing these substances in the therapy of hepatic intoxication falls within the homeopathic logic of cure through small doses of the same substance (simillimum), as in the case of amanitin, or of substances with toxicological similitude in a more general sense; phosphorous is a known hepatotoxin at high doses, while rifampicin could have a similitude with amanitin as regards action mechanisms (inhibition of enzyme activity such as RNA polymerase). Finally, a protective effect of Phosphorous 30C on the hepatic fibrosis caused by chronic intaking of CCl_4 in rats was reported by the Palmerini and Mattoli group in 1992. The therapeutic effect of Phosphorous was also documented as a diminution in hepatic enzymes in the serum, when compared with a group of non-treated rats. The efficacy of applying phosphorous in hepatopathies, according to the principle of similitude of the toxic effect, in homeopathic dilutions, is therefore beginning to have a lot of experimental confirmation.

In a study published in 1983/83 by Cambard and Guillemin, a nephro-toxicity model was used: rats treated with dilutions of Mercurius corrosivus 9C and 15C were

significantly protected, in terms of reduced mortality, from the toxicity of medium-high doses of mercury (5-6 mg/Kg). It was also reported by Bascands et al in 1990, that small doses of cadmium reduce the renal toxicity provoked by this toxic metal in rats. It is likely that playing a part in this kind of phenomenon is an induction mechanism for the synthesis, or increase in activity, of detoxification system enzymes, or else for the synthesis of so-called "heat-shock proteins" which bestow greater protection to the cell with regard to a variety of toxic stresses. Other works that looked at the therapeutic effects of small doses of toxic substances were published by Pennec and Aubin (aconitine and veratrine for the heart), and by Santini (copper for intestinal motility).

A well-known experimental cancerogenic model was used by De Gerlache and Lans in 1991 to test the effects of highly diluted carcinogenic substances and of tumor promoters in rats in which the tumor was induced with high doses of the same substances. In brief, a large proportion of the rats that had a dietary intake of 2-acetylaminofluorene and phenobarbital developed some hepatocellular carcinomas after 9-20 months. Treatment of the animals with 2-acetylaminofluorene 9C or phenobarbital 9C (added to the drinking water) significantly reduced and delayed the appearance of tumors, as compared with controls that only received a placebo.

Other than toxicity models, the homeopathic principles and remedies have been tried in experimental inflammation and immunomodulation models, both in animals and in cell cultures. The venom from a bee, which at high concentrations (as in a bee-sting) can cause edema and erythema, can at determined dilutions heal an edema or erythema caused by another agent. Various French groups (Bastide, Poitevin, Bildet) reported on this type of research between 1975 and 1990. High dilutions (7C-9C) of bee venom (currently used in homeopathy for skin manifestations with edema, erythema and pruritis), had a protective and healing effect of around 50% on erythema from X-rays in albino guinea pigs. It is a significant fact that such results agree with biological studies on cell isolates by various researchers, including Belon, Sainte-Laudy, Poitevin, Aubin, demonstrating that basophil activation (responsible for the acute phase in inflammations) is strongly inhibited by Apis mellifica, Poumon histamine and histamine in high homeopathic dilutions (from 7C to 20C in different programs). We have, therefore, an example of "effects-inversion" (a pro-inflammatory compound which, when diluted, acts like an anti-inflammatory) on a scale of the whole animal or of individual cells.

Following a similar experimental idea, our own group in Verona have in recent years

da Apis mellifica, Poumon histamine e histamine in alte diluizioni omeopatiche (dalla 7C alla 20C in diversi lavori). Quindi abbiamo un esempio di inversione di effetti (composto pro-infiammatorio che diluito agisce come anti-infiammatorio) su scala di tutto l'animale e di singole cellule. Seguendo un'idea sperimentale simile, negli ultimi anni il nostro gruppo a Verona (in una linea diretta dalla dr.ssa Conforti) ha studiato l'effetto di preparazioni omeopatiche di istamina sull'edema della zampa del ratto, edema indotto dall'iniezione di dosi infiammatorie di istamina. Usando questo modello, si è notato un piccolo, ma significativo effetto inibitorio di alte diluizioni di istamina, somministrata intraperitonealmente ai ratti 30 minuti prima e simultaneamente all'iniezione pro-infiammatoria di istamina nella zampa.

Un altro lavoro recentemente pubblicato da Conforti e collaboratori, riguarda l'immunomodulazione specifica nel ratto. Brevemente, i ratti del ceppo Lewis iniettati con adiuvante di Freund (*mycobacterium butyricum*) in una zampa sviluppano dopo circa 15 giorni un quadro di artrite anche negli altri arti, che è considerato un modello di artrite simile a quella reumatoide. Si è visto che tale quadro infiammatorio sistematico è fortemente ridotto e rallentato dalla iniezione intraperitoneale di piccole dosi (0.06 mg in due somministrazioni) dello stesso adiuvante di Freund. In sintesi, lo stesso agente patogeno protegge se iniettato in piccole dosi per altra via, e questo è in linea con molte altre evidenze comparse nella letteratura immunologica a riguardo della induzione della tolleranza con lo stesso antigene che causa l'autointernità. L'immunosoppressione specifica - una delle frontiere della ricerca immunologica - rappresenta una applicazione "ufficiale" di un principio posto storicamente per prima dall'omeopatia.

Il gruppo di Bastide a Montpellier si è distinto da molti anni per i suoi studi sull'applicazione di alte diluizioni di ormoni timici e di immunostimolanti in modelli animali. Per accennare solo al lavoro più recente (1993/94), gli autori hanno mostrato come lo sviluppo del sistema immunitario del pollo viene stimolato da un ormone in diluizione omeopatica. Gli embrioni di pollo venivano privati della borsa di Fabrizio, rendendoli così immunodeficienti. La somministrazione "in ovo" di basse dosi e alte diluizioni dell'ormone bursina (fino a 10^{-30} - 10^{-40} g/ml, dove teoricamente non vi sono più molecole della sostanza originaria) restaurava la risposta immunitaria, documentabile con una normale produzione anticorpale da parte dell'animale adulto a seguito di uno

stimolo antigenico. Inoltre si è visto un miglioramento della risposta dell'asse ipofisi-corticosurrene, documentato con la misura dell'ormone adrenocorticotropo.

Un'altra serie di studi concerne l'azione di alte diluizioni di silice sul topo. In una prima serie (1987), è stato valutato dal gruppo di Davenas e Benveniste l'effetto sulla produzione macrofagica di platelet activating factor (PAF). La silice è stata aggiunta all'acqua da bere alla diluizione di 9C per 25 giorni. I macrofagi peritoneali estratti dai topi così trattati mostravano una capacità di produzione di PAF in risposta ad uno stimolo con estratti di lieviti che era da 30 a 60% superiore a quella di macrofagi dei controlli. Diluizioni omeopatiche di silice sono largamente usate in omeopatia per il trattamento di piaghe, ulcere croniche ed ascessi. Un modello sperimentale su animali, basato sulla riparazione di fori provocati sull'orecchio di topi, è stato utilizzato nel 1991/92 dal gruppo di Oberbaum e Bentwich a Rehovot (Israele): essi hanno riportato che alte diluizioni di silice (fino a 200C), aggiunte all'acqua da bere, fanno guarire più velocemente e riducono maggiormente l'ampiezza della lesione rispetto a soluzioni di cloruro di sodio usate come controllo. È interessante notare che la silice in diluizioni omeopatiche è stata studiata anche con metodi fisici (risonanza magnetica nucleare), da Demangeat e Poitevin nel 1993. Rispetto al solo solvente (soluzione fisiologica), diluizioni di silice/lattosio uguali o superiori a 9C provocano un aumento del tempo di rilassamento T1 e un aumento del rapporto T1/T2, indicando che la diluizione omeopatica in qualche modo (che resta da determinare) influenza sulla organizzazione delle molecole d'acqua.

Il gruppo di Sukul, dell'Università di Santiniketan (India) ha eseguito tra il 1986 e il 1993 numerose sperimentazioni su ratti, topi e gatti. Tra l'altro, gli autori riportano che i farmaci omeopatici *Gelsemium*, *Cannabis indica*, *Graphites* e *Agaricus muscarius*, somministrati oralmente (come granuli discolti in un po' d'acqua) a ratti albini aumentano significativamente la catalessi indotta da blocca motorio. Lo stesso gruppo sta attualmente lavorando su un altro interessante modello che potrebbe dare importanti indicazioni sul meccanismo d'azione dei rimedi omeopatici. Gli autori riferiscono che il cloruro di sodio altamente diluito e dinamizzato (fino a 200C) applicato alla lingua di ratti tenuti a dieta ipersalina evoca rapide risposte elettrofisiologiche nei neuroni dell'ipotalamo, suggerendo quindi che questo sia un centro di primaria importanza per l'elaborazione delle risposte dell'organismo al trattamento omeopatico.

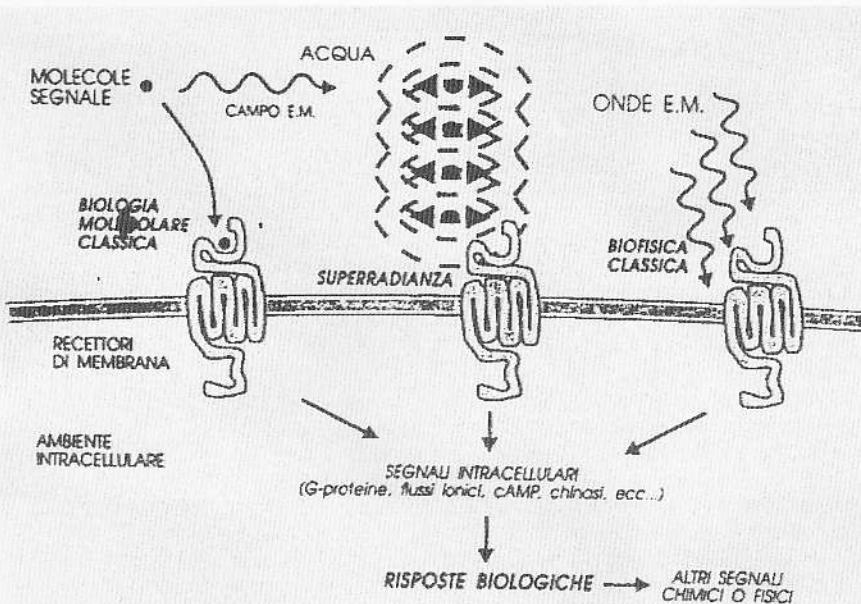


Fig. 3 - La superradianza potrebbe rappresentare un modo attraverso cui si comunica l'informazione biologica mediante l'acqua organizzata in modo coerente. Tale modello (del tutto ipotetico e provvisorio) costituisce un tipo di comunicazione biologica in un certo modo intermedio tra la biologia molecolare classica (contatto diretto molecola segnale-recettore) e la biofisica classica (i ben accertati effetti modulatori delle onde elettromagnetiche di bassa frequenza su recettori ed enzimi).

Infine si deve riferire su recenti lavori (1991-1994) pubblicati dal gruppo coordinato da Endler, formato da due laboratori austriaci e uno olandese. Essi hanno dimostrato che diluizioni altissime (30D) di tiroxina sono in grado di inibire significativamente la metamorfosi dei girini ed anche la spontanea tendenza delle piccole ranne ad uscire dall'acqua. Questo è un effetto inverso rispetto alla azione fisiologica normale della tiroxina che accelera la metamorfosi. Le prove sono state eseguite nel corso di decine di esperimenti in cui erano paragonate le diluizioni di tiroxina con diluizioni del solvente (acqua) portate avanti in parallelo.

In conclusione (Tab. 4), vi sono decine di lavori attestanti l'efficacia dell'omeopatia come metodo terapeutico, anche alla prova del doppio cieco, e l'efficacia di diluizioni omeopatiche su modelli animali. La quantità e la qualità dei lavori clinici è ancora scarsa per poter dare specifiche indicazioni sull'uso di specifici rimedi omeopatici o sulla scelta delle diluizioni. D'altra parte, le indicazioni fin qui ottenute non permettono di spiegare il presunto effetto dei rimedi omeopatici semplicemente come un "effetto placebo" e spingono per un maggiore impegno verso ulteriori ricerche. Il principio di similitudine risulta confermato e rafforzato dalla ricerca biomedica avanzata e dall'omeo-

patia. Esso ha validità sia nel campo delle basse diluizioni che di quelle alte e può essere tradotto in termini moderni estendendolo dalla considerazione dei sintomi (omeopatia classica) al coinvolgimento dei meccanismi omeostatici su scala cellulare, tessutale o organica. Il principio di similitudine è strettamente legato alla evidente non-linearietà delle risposte biologiche in molti sistemi e può essere tradotto, usando un linguaggio scientifico, in questi termini: "una sostanza biologicamente attiva può avere effetti inversi (stimolatori/inibitori, tossici/terapeutici, pro-infiammatori/anti-infiammatori, e così via) a seconda delle dosi utilizzate e soprattutto a seconda della disposizione (= stato di sensibilità e di responsività) del sistema trattato". Il tema della sensibilità alle minime influenze è uno dei campi d'avanguardia della scienza, dove l'approccio omeopatico si va ad integrare con diversi filoni di studio provenienti dalla matematica (caos, frattali, reti booleane), dalla fisica (elettromagnetismo, risonanza), dalla biologia (funzioni dei recettori, informazione genetica), dalla fisiopatologia (oscillazioni delle variabili omeostatiche, reti di comunicazioni tra cellule ed organi). L'affronto di problemi complessi come quelli che ha davanti la ricerca biomedica del prossimo secolo richiede l'interdisciplinarietà e l'integrazione delle conoscenze.

studied (in collaboration with Dr. Conforti) the effects of homeopathic preparations of histamine on edema of the legs of rats, the edema having been induced by injection of inflammatory doses of histamine. A small but significant inhibitory effect of high-dilution histamin was noted, administered intraperitoneally 30 minutes before and then simultaneously with the pro-inflammatory injection of histamine into the leg. Another work published recently by Conforti et al is concerned with specific immunomodulation in rats. Briefly, rats of the Lewis strain injected with Freund's adjuvant (*Mycobacterium. butyricum*) in one leg, develop arthritis after about 15 days also in the other limbs, which is considered a model for rheumatoid arthritis. This systemic inflammatory picture is markedly reduced and slowed down by intraperitoneal injections of small doses of the same Freund's adjuvant (0.06 mg in two administrations). In synthesis, the pathogenic agent itself protects if injected in small doses by another route. This is in line with a lot of other evidence, that has appeared in the literature on immunology with regard to induction, of the tolerance of the same antigen that causes the autoimmunity. Specific immunosuppression - one of the frontiers of immunological research - is an "official" application of a principle posed historically for the first time in homeopathy.

The group headed by Bastide in Montpellier has for many years been distinguished for its work on the application of high dilutions of thymic hormones and of immunostimulants in animal models. Just mentioning their most recent work (1993/94), the authors showed how a chicken's immune system development is stimulated by a hormone at homeopathic dilution. The chick embryos were deprived of their bursae of Fabricius, thus rendering them immunodeficient. The "in ovum" administration of low doses and high dilutions of the bursine hormone (as far as 10^{-30} - 10^{-40} g/ml, where theoretically there are no more molecules of the original substance) restored the immune response, documentable with normal antibody production by the adult animal following an antigenic stimulus. Moreover, an improvement was seen in the response of the pituitary-adrenocortical axis, documented by measuring the adrenocorticotropic hormone.

Another study series concerned the action of high dilutions of silica in mice. In an earlier study (1987) a group led by Daveñas and Benveniste evaluated the effect on the macrophagic production of platelet activating factor (PAF). Silica 9C was added to the drinking water for 25 days. The peritoneal macrophages then extracted showed a capacity to produce PAF in response to a stimulus with yeast extract, which was 30-60% greater than the capacity of the control macrophages.

Homeopathic dilutions of silica are widely used for treating wounds, chronic ulcers and abscesses. Animal experiments, based on repairing openings made in the ears of mice, were performed by an Israeli group headed by Oberbaum and Ben-Twich in Rehovot (1991/92); they reported that high dilutions of silica (up to 200C) added to the drinking water caused faster healing and greatly reduced the size of the lesions, as compared to the control solutions of sodium chloride. It is interesting to note that homeopathic dilutions of silica were investigated with physical methods (nuclear magnetic resonance) by Demangeat and Poitevin in 1993. With respect to the solvent alone (physiological solution), dilutions of silica/lactose to 9C or more provoked an increase in the T1 relaxation time and an increased T1/T2 ratio. This indicates that the homeopathic dilution, in a way yet to be determined, somehow affects the order of water molecules.

Between 1986 and 1993 at the University of Santiniketan (India), Sukul et al performed several experiments on rats, mice and cats. Among other things, they reported that Gelsemium, Cannabis indica, Graphites and Agaricus muscarius when given (orally, as granules dissolved in a little water) to albino rats, significantly augmented motor-block induced catalepsy. The same group are currently working on another interesting experiment that could give important indications about the action mechanism of homeopathic remedies. The authors relate that highly diluted and dynamized sodium chloride (up to 200C), applied to the tongues of rats maintained on a hypersaline diet, evokes a rapid electrophysiological response in the hypothalamus neurones. This suggests that this site is of primary importance in elaborating an organism's response to homeopathic treatment.

Finally, some recent works (1991-1994) should be referred to, by Austrian and Dutch laboratories co-ordinated by Endler. They demonstrated that very high dilutions (30D) of thyroxine are able to significantly inhibit the metamorphosis of tadpoles and also, the spontaneous tendency of small frogs to leave the water. This is an inverse effect compared to the normal physiological action of thyroxine which accelerates the transformation. The trials were carried out in scores of experiments in which thyroxine dilutions were compared with the solvent dilutions (water) in parallel.

In conclusion (Table 4), there are scores of studies bearing witness to the efficacy of homeopathy as a therapeutic means, even with double-blind trials, and the effectiveness of homeopathic dilutions on animal models. The quantity and quality of clinical trials are still too scarce to be able to offer specific indications about the use of speci-

CURRICULUM VITAE PAOLO BELLAVITE

Nato il 9 aprile 1952, laureato in Medicina e Chirurgia, presso l'Università di Trieste nel 1976 con lode. Specialista in Ematologia Clinica e di Laboratorio. Ha conseguito un Master in biologia molecolare presso il Cranfield Institute of Technology (Bedford). Dal 1984 è Professore Associato di Patologia Generale presso la Facoltà di Medicina dell'Università di Verona, dove anche insegna presso le scuole di Specializzazione in Biologia Clinica (indirizzo Biochimico e Chimico-Analitico) e in Ematologia. È membro dell'European Society of Clinical Investigations, dell'American Association for the Advancement of Science, dell'International Study Group on Very Low Dose Effects (GIRI) e dell'Associazione Alexis Carrel per la Medicina Integrata.

La sua attività di ricerca, svolta prima all'Università di Trieste presso l'Istituto di Patologia Generale (anni 1976-1980) e poi all'Università di Verona (dal 1980 al 1990) presso l'Istituto di Patologia Generale, dal 1990 presso l'Istituto di Chimica e Microscopia Clinica, ha riguardato la struttura, la biochimica e la funzione (normale e patologica) dei fagociti del sangue e dei tessuti. Nell'anno 1987-88 ha svolto un periodo di ricerca presso il centro di biotecnologie di Cranfield (Inghilterra). Ha pubblicato ampiamente su riviste di biochimica, biologia cellulare, infiammazione, immunofarmacologia.

In particolare, i filoni di ricerca del gruppo guidato dal prof. Bellavite sono stati la caratterizzazione della struttura e del meccanismo di attivazione dell'enzima NADPH ossidasi responsabile della generazione di radicali liberi, lo studio dei meccanismi cellulari dell'infiammazione e la messa a punto di nuove metodiche di indagine (micrometodi) della funzione leucocitaria e piastrinica. Dal 1990 l'attenzione del prof. Bellavite si è rivolta anche ai modelli laboratoristici e sperimentali per lo studio della medicina omeopatica, con lo scopo di capire se alcuni elementi presenti in questa tradizione empirica possano essere elaborati in chiave scientifica e contribuire all'avanzamento complessivo della medicina.

Ha svolto 34 comunicazioni a congressi e ha pubblicato 111 lavori scientifici in extenso, di cui 62 su riviste internazionali recensite da Current Contents. Recentemente ha pubblicato i volumi "Omeostasi, Complessità e Caos. Un'introduzione" (Franco Angeli Editore, Milano) e "Homeopathy, a Frontier in Medical Science" (North Atlantic Books, Berkeley, CA), la cui versione italiana "Fondamenti Teorici e Sperimentali della Medicina Omeopatica" (Nuova Ipsa Editore, Palermo) è stata recensita sull'Organo ufficiale della federazione dei Medici "Il Medico d'Italia" come "un aggiornato strumento di documentazione che può essere utilizzato per un primo approccio alla problematica dell'omeopatia, affrontata secondo una prospettiva non 'alternativa' ma, piuttosto, impostata sul dialogo con la moderna biomedicina".

CURRICULUM VITAE ANITA CONFORTI

Nata a Verona il 4/11/1954, si è laureata in Farmacia all'Università di Bologna nel luglio del 1977 e ha conseguito il diploma di specializzazione in Farmacologia con indirizzo sperimentale presso l'Università di Milano nell'ottobre 1980. Dal 1981 svolge il ruolo di Ricercatore Confermato presso l'Istituto di Farmacologia dell'Università di Verona.

E' titolare dell'insegnamento di Farmacologia presso tre Scuole di Specializzazione della Facoltà di Medicina e Chirurgia di Verona.

L'attività scientifica della dr.ssa Anita Conforti si articola prevalentemente in due settori della ricerca farmacologica sperimentale e clinica. Il campo di ricerca sperimentale riguarda lo studio del processo infiammatorio e della sua modulazione farmacologica, mentre dal punto di vista clinico la dott.ssa Conforti si interessa di epidemiologia dei farmaci con particolare attenzione alla farmacosorveglianza.

La d.ssa Conforti è autrice di circa 70 pubblicazioni di carattere scientifico su riviste nazionali e internazionali.