



## **Scuola di Medicina Omeopatica di Verona**

Vicolo Dietro Santi Apostoli, 2 - 37121 Verona tel 0458030926 - fax 0458026695 cell. 329 4744580 email  
info@omeopatia.org [www.omeopatia.org](http://www.omeopatia.org)

# **“Ormesi ed Omeopatia: recenti acquisizioni”** *dott. Antonino Tripepi*

*Relatore*

*dott. Federico Allegri*

Anno Accademico 2014-2015

Questo si basa sulla seguente **legge naturale omeopatica** — legge qua e là intravista, ma finora non riconosciuta e che è base di ogni **vera guarigione**: *«Un'affezione dinamica debole viene, nell'organismo vivente, duraturamente cancellata da un'affezione più forte, se questa, differendo per qualità, le è assai **simile** nella sua manifestazione».*

**Christian Friedrich Samuel Hahnemann,**  
**ORGANON, § 26.**

# Indice generale

## Introduzione

Che cos'è l'ormesi?.....	4
Lo scopo della nostra tesi.....	8
L'ormesi e la sua relazione con l'omeopatia.....	10

## Storia della relazione dose/risposta

Da Ippocrate a Paracelso .....	12
Introduzione del concetto di risposta bifasica alla dose.....	12
Introduzione del termine di ormesi.....	18

## Meccanismo ormetico

La curva dose risposta tipo soglia.....	20
Linearità alle basse dosi: modello lineare senza soglia (LNT).....	24
L'ormesi mette in discussione i modelli di soglia e linearità.....	26
Modello ormetico.....	29
Ormesi con stimolazione e sovracompensazione.....	29
Stimolazione ormetica diretta.....	33
Larghezza della risposta ormetica stimolatoria.....	33

## Conclusioni

L'ormesi giustifica l'omeopatia?.....	34
Possibili studi sperimentali.....	36

# Introduzione

## Che cos'è l'ormesi?

Il termine *ormesi* deriva dal verbo greco ὀρμάω (*hormaô*), che significa stimolare, dare un impulso. In campo biologico, farmacologico e tossicologico, l'*ormesi* è definita come una **relazione dose/risposta caratterizzata da un effetto bifasico**. Molti organismi e/o sistemi biologici se esposti ad un'ampia gamma di stimoli mostrano **risposte opposte a seconda della dose**. Non è chiaro perché questo avvenga, ma le evidenze scientifiche più recenti inducono a considerare l'*ormesi* come una **funzione adattativa** (Tabella I).

Nel 1885 Hugo Schulz ritenne che la risposta alla dose di tipo bifasico, da lui stesso scoperta e studiata nei tre anni precedenti, potesse spiegare appieno il principio fondamentale dell'omeopatia, espresso da Christian Friedrich Samuel Hahnemann nel § 26 dell'ORGANON – “*Similia similibus curentur*” (*Il simile cura il simile*), dal momento che dimostra, come l'omeopatia ha ampiamente fatto per più di due secoli, che le sostanze chimiche (o medicinali) che provocano una data risposta biologica ad alte dosi, solitamente manifestano effetti opposti a dosi basse o molto basse.

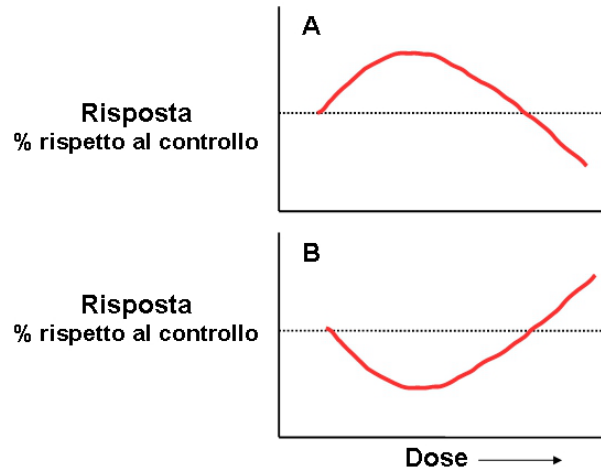
Le risposte ormetiche, graficamente rappresentabili con curve dose/risposta molto caratteristiche, sono caratterizzate da una moderata stimolazione della funzione interessata (*endpoint*) alle basse dosi (30-60% maggiore del controllo) e dall'inibizione della stessa alle alte dosi (Figura 1).

La curva dose/risposta di tipo ormetico può essere raffigurata da una U diritta o rovesciata, a seconda dell'*endpoint* considerato: è diritta se viene valutato un danno all'organismo (alterazione di funzioni fisiologiche, mortalità o incidenza di malattie), è rovesciata se si considerano funzioni quali accrescimento o sopravvivenza (Figura 2).

Stabilire se gli effetti stimolatori rilevati a basse dosi siano benefici o dannosi non rientra nella definizione del fenomeno: questo invece è oggetto della valutazione

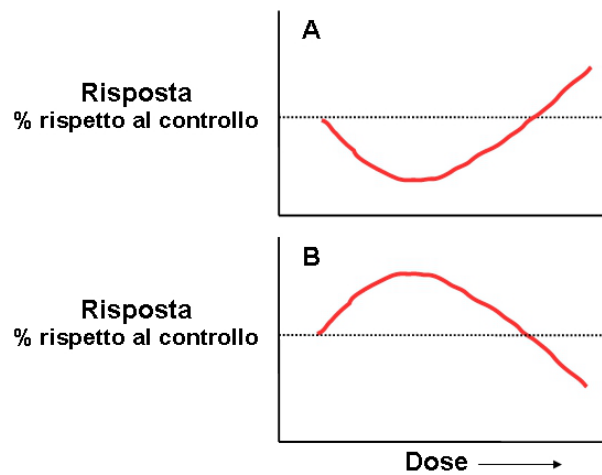
del contesto biologico ed ecologico di questa particolare risposta.<sup>1</sup>

<b>Tabella I – Importanti sistemi recettoriali che mostrano relazioni dose-risposta di tipo bifasico.<sup>3</sup></b>	
Adenosina	Neuropeptidi
Recettori adrenergici	Ossido nitrico
Bradichinina	N-metil-D-aspartato
Colecistochinina	Oppioidi
Corticosterone	Fattore di accrescimento piastrinico
Dopamina	Prolattina
Endotelina	Prostaglandine
Fattore di crescita epidermico	Somatostatina
Estrogeni	Spermina
5-HT	Testosterone
Gonadotropina corionica umana	Fattore di crescita trasformante beta
Acetilcolina, rec. muscarinico	Fattore di necrosi tumorale alfa



- (A) La forma più comune di curva dose-risposta di tipo ormetico che mostra una risposta stimolatoria alle basse dosi e una risposta inibitoria alle alte dosi. E' denominata curva di tipo  $\beta$  o a U invertita.
- (B) Curva dose-risposta di tipo ormetico che mostra una riduzione degli effetti avversi alle basse dosi ed un loro aumento alle alte dosi. E' detta curva a J o a forma di U.

**Figura 1** - Curve dose-risposta di tipo ormetico.<sup>4</sup>



(A) La curva è a U rovesciata se si considerano funzioni quali l'accrescimento o la sopravvivenza.

(B) La curva è a U diritta se viene valutato un danno all'organismo (alterazione di funzioni fisiologiche, mortalità o incidenza di malattie).

**Figura 2** – La morfologia della curva dipende dall'*endpoint* considerato.<sup>4</sup>

## Lo scopo della nostra tesi

Nell' aprile 2015, il problema dell'*ormesi* e dei rapporti tra *ormesi* ed omeopatia è stato oggetto di una serie di articoli pubblicati dalla rivista *Homeopathy* e accompagnati da una revisione bibliografica molto accurata non solo della letteratura favorevole all'idea che l'*ormesi* possa spiegare la legge di similitudine, ma anche di quella in cui ancora prevale un certo scetticismo.<sup>3-10</sup>

Introdotti da un ottimo editoriale di Peter Fisher<sup>2</sup>, *editor* della rivista *Homeopathy*, gli altri sette lavori riportati nella Tabella II affrontano il problema dell'*ormesi* proponendo le idee ed i punti di vista di scienziati, soprattutto farmacologi, biologi e tossicologi, che poco o nulla hanno a vedere con la pratica della Medicina Omeopatica.

Il fine di *Homeopathy* non era quello di dimostrare che la Medicina Omeopatica funziona, ma di fare il punto sulle conoscenze scientifiche che riguardano l'*ormesi*, proiettando una giusta luce sui possibili collegamenti tra il concetto di *ormesi* e i principi fondanti della Medicina Omeopatica.

Lo scopo della presente tesi è così quello di ricercare, alla luce della letteratura più recente, senza alcuna pretesa di autoreferenzialità i possibili collegamenti tra una visione scientifica indipendente dell'*ormesi* e la legge di similitudine.

Come sarà detto nelle conclusioni, il fenomeno dell'*ormesi* sperimentalmente ampiamente confermato soprattutto grazie agli studi di E.J. Calabrese, non “giustifica” la medicina omeopatica, ma è in grado di rendere più plausibili alcuni principi di base, e la legge di similitudine in particolare.



**Tabella II - Homeopathy 2015;104:67-160.**

EDITORIAL	Fisher P. <b>Homeopathy, hormesis, nanoparticles and nanostructures.</b> <sup>2</sup>
	Calabrese EJ. <b>Hormesis: principles and applications.</b> <sup>3</sup>
	Calabrese EJ. <b>Historical foundations of hormesis.</b> <sup>4</sup>
	Calabrese EJ. <b>Hormesis within a mechanistic context.</b> <sup>5</sup>
ORIGINAL PAPER	Oberbaum M, Frass M, Gropp C. <b>Unequal brothers: are homeopathy and hormesis linked?</b> <sup>6</sup>
	Demangeat JL. <b>Gas nanobubbles and aqueous nanostructures: the crucial role of dynamization.</b> <sup>7</sup>
REVIEW	Dei A, Bernardini S. <b>Hormetic effects of extremely diluted solutions on gene expression.</b> <sup>8</sup>
ORIGINAL PAPER	Bell I, Schwartz G. <b>Enhancement of adaptive biological effects by nanotechnology preparation methods in homeopathic medicines.</b> <sup>9</sup>
REVIEW	Bellavite P, Signorini A, Marzotto M, Moratti E, Bonafini C, Oliosio D. <b>Cell sensitivity, non-linearity and inverse effects.</b> <sup>10</sup>

## **L'ormesi e la sua relazione con l'omeopatia.**

Al giorno d'oggi, non esiste, come non esisteva in passato, alcuna giustificazione ragionevole per l'emarginazione e l'esclusione della medicina omeopatica da parte della medicina convenzionale, pur tuttavia la classe medica occidentale continua a considerare l'Omeopatia come “non-scientifica” e “non-plausibile”.

Il Prof. Andrea Dei, Ordinario di Chimica presso l'Università di Firenze, ha fatto notare come la riscoperta del fenomeno dell'*ormesi* abbia indotto, *giustamente*, la Comunità Omeopatica a considerarlo un supporto giustificativo della Medicina Omeopatica.<sup>11</sup>

Appoggiando appieno i lavori scritti a tal proposito da altri Autori Universitari, quali quelli del Prof. Paolo Bellavite<sup>12</sup> e Dott. Domenico Mastrangelo,<sup>13</sup> il Prof. Dei ha pubblicato un'interessante articolo intitolato “ L'Omeopatia non deve essere scientifica?” (news SIOMI del 29 marzo 2007)<sup>14</sup> in risposta al Dott. Angelo Micozzi, noto Omeopata. Si legge nel testo: “... ancorché espresso con punti di vista diversi e implicante prospettive diverse, l'evidenziare la connessione fra il fenomeno (*l'ormesi*) stesso e la pratica terapeutica dell'Omeopatia è stato comunemente convenuto. Ad essi si è aggiunto lo scrivente che, essendo chimico e non medico, ha visto nell'*ormesi* un principio generale della fisica e della chimica che determina la reattività di un sistema in non-equilibrio quando viene ad essere sollecitato da una perturbazione esterna, ed ha proposto una metodologia di ricerca estremamente elementare che portasse luce sul meccanismo di azione delle sostanze a diluizioni molecolari”.<sup>11</sup>

Il Prof. Paolo Bellavite sostiene che ogni scienza trova giustificazione in se stessa<sup>15</sup>, pertanto non dovremmo proporre una spiegazione dei principi basilari dell'omeopatia sulla base di argomenti e prove della scienza tradizionale; pur tuttavia, nel corso degli ultimi decenni, l'evoluzione della scienza ha fornito alla medicina omeopatica elementi di plausibilità che vanno ben oltre possibili suggestioni del momento. La dimostrazione che l'acqua è “dotata di memoria”, la

legge di Arndt-Schulz adesso identificata dal termine “*ormesi*”, l’epitassia, la plausibilità dei quali è stata chiaramente dimostrata in una serie di articoli scientifici conferiscono plausibilità anche ai principi fondanti della medicina omeopatica.

# Storia della relazione dose/risposta

## Da Ippocrate a Paracelso

Tracce del principio di similitudine (e anche del fenomeno dell'*ormesi*) si ritrovano nella storia della medicina dell'antichità. E' ben nota l'osservazione di Ippocrate che l'*Elleborus niger*, (Rosa di Natale) pianta capace di determinare una diarrea simile al colera, poteva, se somministrata in piccolissime dosi, curare proprio il colera.

Ma gli storiografi della Medicina concordano sul fatto che la storia dell'*ormesi*, intesa come risposta bifasica alla dose, ebbe inizio quando il fisico-alchimista tedesco Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1493-1541), comunemente noto sotto lo pseudonimo di Paracelso, aveva riconosciuto nella pratica medica che l'effetto delle sostanze tossiche dipendeva principalmente dalla dose. Paracelso afferma: *“Tutte le sostanze sono tossiche, solo la dose fa la differenza tra un veleno ed un medicamento”*. Ma la differenza tra un veleno e un medicamento altro non è se non un **effetto opposto**. E se ci si riferisce non ad un individuo, ma ad una popolazione, nell'affermazione di Paracelso c'è il germe del concetto di dose “soglia”.

## Introduzione del concetto di risposta bifasica alla dose

La storia del concetto di risposta bifasica alla dose è strettamente associata alla vita e ai tempi di Hugo Schulz, professore di farmacologia e tossicologia presso l'Università di Greifswald nella Germania settentrionale dal 1882, quando aveva appena 29 anni, e per i successivi 50 anni. A quell'epoca c'era molto interesse, ma anche molta preoccupazione, riguardo l'uso di antisettici come mezzo per prevenire le infezioni e migliorare il successo dei risultati chirurgici. Nel 1865 John Lister aveva raccomandato l'uso di acido fenico per ridurre il rischio di infezioni postoperatorie, ma questo agente fu ben presto associato a diversi tipi di

tossicità e, in casi particolari, anche a morte. Il giovane Schulz, all'epoca ricercatore presso l'Università di Bonn, fu incaricato di valutare il potenziale dell'olio di eucalipto come alternativa all'uso dell'acido fenico non solo nei pazienti operati, ma anche per il trattamento di ferite non chirurgiche. Tuttavia, dopo numerosi test sull'uomo, Schulz concluse che anche l'olio di eucalipto era inaccettabile a causa della sua natura altamente irritante.

Dopo essersi trasferito a Greifswald, Schulz ampliò la sua ricerca di un efficace antisettico. Utilizzando un modello microbiologico sperimentale, valutò il metabolismo del lievito, misurato dalla liberazione di anidride carbonica. Schulz si aspettava che gli agenti disinfettanti altamente tossici che aveva intenzione di valutare avrebbero indotto tossicità a tutti i dosaggi testati, mostrando una tossicità dose-dipendente progressiva. Il disegno dello studio di Schulz era estremamente robusto e comprendeva non solo un alto numero di dosaggi, ma anche ripetute serie di valutazioni a opportuni intervalli di tempo. Mentre **tutti gli agenti testati manifestavano l'attesa tossicità alle dosi elevate, essi inducevano un miglioramento del metabolismo del lievito alle dosi più basse.** Questi risultati sorpresero Schulz e gli fecero pensare di aver fatto qualcosa di scorretto in fase di sperimentazione. Così, egli decise di replicare gli esperimenti più volte in modo da poter stabilire se i risultati imprevisti erano spuri o se erano invece affidabili e riproducibili. Dopo ripetute successive valutazioni in cui la stimolazione a bassa dose fu costantemente osservata, Schulz si convinse che i risultati originali erano in grado di essere riprodotti, anche se rimanevano pur sempre inaspettati e inspiegabili.<sup>15</sup>

Ma Schulz fece un'altra scoperta che lo avrebbe messo in contatto con la Medicina Omeopatica dell'epoca.

Più o meno contemporaneamente alla sua ricerca sui disinfettanti, egli venne a conoscenza di un articolo alquanto sorprendente comparso nella letteratura omeopatica. Gli autori riportavano che l'uso terapeutico dell'estratto vegetale chiamato *Veratrina* era utile nel trattamento della gastroenterite.<sup>16</sup> Poiché nel

laboratorio di Robert Koch era stato appena identificato l'agente batterico causale della gastroenterite, Schulz riuscì ad ottenere una coltura e cercò di stabilire se la veratrina era efficace e curativa perché era in grado di uccidere il microorganismo responsabile. Con sua sorpresa Schulz si rese conto di non essere in grado di uccidere il batterio che causava la malattia e neppure di inibirne la crescita, indipendentemente dalla dose impiegata.<sup>16</sup>

Anche se le sue prime due iniziative di ricerca avevano prodotto risultati inaspettati, esse non sembravano essere in relazione e fu così fino a quando nel 1885 Schulz ebbe una discussione illuminante con il collega Rodolfo Arndt, psichiatra e medico omeopata. Durante il loro incontro, i due giunsero alla conclusione che **la risposta terapeutica alla veratrina non era dovuta ad una sua capacità di uccidere i batteri, ma a quella di indurre una risposta adattativa a basse dosi che portava all'eliminazione dell'infezione.**<sup>15</sup> Successivamente, Schulz e Arndt procedettero ad una revisione dei risultati riguardanti gli effetti dei disinfettanti sui lieviti, interpretando la risposta bifasica alla dose come una **manifestazione generale dello stesso tipo di risposta adattativa.** Pertanto, conclusero che la maggior parte degli agenti, compresi i farmaci omeopatici, mostravano **una risposta bifasica alla dose, caratterizzata da una stimolazione alle basse dosi e da inibizione alle dosi elevate.** **Schulz concluse di avere scoperto il principio esplicativo dell'omeopatia.** Ben presto condivise questa interpretazione con le comunità mediche omeopatiche e allopatiche locali, divenendo eroe per le prime e un traditore per le seconde. Non sapremo mai se egli fosse a conoscenza delle implicazioni della sua decisione, ma ben presto si trovò emarginato e ridicolizzato dai membri del cosiddetto *establishment* medico, compresi i suoi colleghi della Scuola di Medicina. Tuttavia, il giovane Schulz non cedette. Credeva di essere nel giusto ed affrontò le conseguenze professionali della posizione che aveva assunto. A 32 anni ed al culmine di una significativa progressione accademica, Schulz si rese conto che tutte le strade per un ulteriore avanzamento professionale erano chiuse.

Si potrebbe pensare che Schulz abbia agito con un elevato grado di coraggio

personale, e forse fu così, ma le implicazioni della sua sorprendente dichiarazione riguardo alla sua scoperta del meccanismo alla base delle terapie omeopatiche, non solo compromise irrimediabilmente le sue possibilità di carriera, ma ebbe anche un effetto estremamente negativo sul riconoscimento e l'affermazione del modello di risposta alla dose bifasica che egli aveva scoperto in laboratorio e ampiamente generalizzato. In realtà, il legame tra la dose-risposta bifasica e l'omeopatia, proposto come principio esplicativo della stessa, comportò il rifiuto ottuso ed ostinato da parte della comunità medica, e la marginalizzazione del concetto di risposta bifasica alla dose per i successivi cento anni. Tutto ciò significò che tale concetto non sarebbe stato insegnato, studiato o applicato alle terapie mediche o inserito nei programmi governativi per la valutazione del rischio da sostanze tossiche; questo tipo di esclusione, infatti, sarebbe stata applicata ai farmaci, ai prodotti chimici e alle radiazioni. Così, Schulz ebbe il merito di avere introdotto quello che poi sarebbe divenuto il concetto di *ormesi*, ma l'effetto netto fu profondamente negativo. Secondo EJ Calabrese, egli commise un errore strategico di proporzioni incalcolabili quando collegò le sue scoperte al nucleo funzionale dell'omeopatia, soprattutto conoscendo bene le ostilità tra l'omeopatia e quella che è oggi chiamata medicina tradizionale.<sup>2-3</sup>

Ferdinando Hueppe, allievo del famoso microbiologo Robert Koch e membro del suo laboratorio, puntualizzò subito il problema che Schulz aveva posto con il concetto di risposta bifasica alla dose e confermò questo fenomeno, ma con i batteri.<sup>17</sup> Egli riconobbe la novità e il primato dei risultati di Schulz pur criticandolo per aver associato questo concetto all'omeopatia. Fece appello alla comunità scientifica e biomedica perché il concetto di risposta bifasica alla dose non fosse respinto solo perché Schulz lo aveva collegato all'omeopatia. Hueppe affermò che si trattava di un fenomeno reale e importante. E' ovvio, a posteriori, che gli argomenti di Hueppe non furono sufficientemente convincenti visto che il concetto di Schulz non riuscì ad affermarsi. Inoltre, Hueppe lasciò presto il campo della microbiologia per interessarsi di salute e igiene pubblica, lasciando Schulz e il concetto di risposta bifasica alla dose a se stessi. Tuttavia, se Hueppe

avesse collegato la risposta bifasica alla dose alle attività e alle fortune del suo mentore, Robert Koch, la storia dell'*ormesi* avrebbe potuto essere molto diversa. Allo stesso modo, uno scenario simile avrebbe potuto essere sviluppato per merito di John Lister che era diventato un chirurgo di fama internazionale, trasformando la chirurgia con i suoi innovativi metodi di antisepsi. Le scoperte di Schulz con un gran numero di potenziali disinfettanti erano fortemente in linea con la necessità di Lister utilizzare nuovi e migliorati agenti antisettici. Comunque sia, invece di puntare sulle grandi implicazioni biomediche delle sue nuove scoperte, Schulz in primo luogo le collegò all'omeopatia.

Una profonda ironia nella storia di *ormesi* è che Schulz non era affatto un sostenitore delle alte diluizioni di Hahnemann. In realtà, al momento della scoperta di Schulz nel 1880 la forte maggioranza dei praticanti omeopatici tendeva a non accettare, almeno sul piano meramente commerciale, questa posizione di Hahnemann, ritenuta troppo estremista. Da quanto si evince dai suoi scritti, le opinioni di Schulz riguardo alle diluizioni erano abbastanza chiare.<sup>15</sup> Così, Schulz era un eroe per chi praticava la terapeutica dell'omeopatia, ma anche un critico. Questo pensatore indipendente e scienziato attento fu “preso tra due fuochi” delle comunità mediche in guerra. Nonostante la sua evidente indipendenza, Schulz sarebbe sempre stato visto come un traditore della medicina tradizionale perché era stato lui che aveva “consegnato” all'omeopatia il concetto di risposta bifasica alla dose. Schulz era molto più avanti non solo rispetto al concetto di risposta bifasica alla dose, ma rispetto al come questo fenomeno avrebbe dovuto essere studiato, cioè, mediante l'incorporazione di un gran numero di dosi, la cui risposta avrebbe dovuto in una gamma di tempo sufficientemente ampia. Tutto ciò permise a Schulz non solo di **stabilire il tipo standard di valutazione della relazione dose-risposta**, ma anche di **comprendere e proporre il concetto di adattamento**.

Anche se i risultati di Schulz erano stati ottenuti con attenzione e correttezza, la comunità medica non solo non li accettò, ma trovò il modo di screditarli, pur essendo nello stesso tempo costretta a trovare un modello alternativo, la relazione



dose-risposta lineare con soglia, tipicamente rappresentata da una curva sigmoideale o a S e ancora oggi ampiamente utilizzata nei testi di farmacologia e tossicologia. Pertanto, la risposta bifasica alla dose ricevette una condanna a morte poco dopo essere stata scoperta. Questo concetto scientifico non avrebbe ricevuto un processo equo da parte della comunità medica: la sua storia fu esattamente l'opposto.

La strategia in evoluzione della medicina tradizionale era semplice: distruggere tutto ciò che poteva essere messo in relazione all'omeopatia. Schulz e la sua teoria dose-risposta di tipo bifasico divennero presto obiettivi principali. Il futuro luminoso di Schulz sarebbe stato in gran parte bloccato. Sarebbe rimasto a Greifswald tutta la sua vita professionale, in un'istituzione intellettualmente e tecnicamente meno influente. Anche il concetto di risposta bifasica alla dose avrebbe ricevuto la stessa sorte del suo scopritore, perché fu ridicolizzato, emarginato, distorto e rifiutato dalla leadership della medicina tradizionale. Sia Schulz che la risposta bifasica alla dose divennero un facile bersaglio, essendo direttamente e ingiustamente legati alle alte diluizioni della medicina omeopatica, quelle per intenderci oltre il Numero di Avogadro. Questo criticismo fu così estremo che avrebbe dissuaso altri giovani professionisti dal seguire gli insegnamenti di Schulz. Anche gli allievi di una certa importanza (ad esempio, il candidato al Nobel August Bier) che rispettavano Schulz e la sua ricerca, si resero ben presto conto che anche loro sarebbero diventati obiettivi in questa guerra tra i due giganti terapeutici delle loro epoche. A rendere le cose più difficili per Schulz c'era il fatto che non era dotato di uno spirito da combattente. Non confutava coloro che pubblicamente lo criticavano, anche quando i fatti venivano clamorosamente distorti. Schulz era concentrato esclusivamente sulle sue attività di insegnamento e ricerca.

Per la nuova generazione di brillanti farmacologi britannici attivi nei primi anni del 20° secolo, Schulz divenne un bersaglio facile e, col passare degli anni, un bersaglio "vecchio". Negli scritti di leader come Alfred Jesse Clark professore dell'Università di Edimburgo, Schulz e il suo modello dose-risposta, per il fatto di

essere associati alle alte diluizioni omeopatiche, furono etichettati come ciarlataneria medica. Clark, leader indiscusso nel campo della farmacologia e della tossicologia e autore di testi prestigiosi, aveva una reputazione di eccezionale completezza, ma tale qualità fu gravemente carente quando si trattò dei suoi tentativi di caratterizzare il lavoro di Schulz e della ricerca relativa alla dose-risposta di tipo bifasico. Eppure, a distanza di circa 50 anni, Branham era stato in grado di riprodurre i risultati originali di Schulz.<sup>18</sup> La letteratura di quel periodo è stata recentemente valutata per la presenza di ricerche sulla relazione dose-risposta di tipo bifasico, ed è risultata essere ampia e di alta qualità sotto tanti aspetti, eppure Clark in qualche modo o non riuscì a trovare quelle informazioni, oppure scelse di non segnalarle e distorcerle. Dato che Clark era dotato di talento ed esperienza, si è indotti a pensare che la seconda ipotesi sia quella più probabile. Grazie al suo indiscusso prestigio, le sue critiche a Schulz e alla relazione dose-risposta di tipo bifasico furono ciecamente accettate, anche perché né Schulz né i suoi sostenitori furono in grado di sfidare con successo i seguaci di Clark.

Il campo delle alte diluizioni omeopatiche non era fondato su solide basi scientifiche e non fu in grado di supportare Schulz e la risposta bifasica alla dose in modo significativo. In realtà, questo è ancora il suo destino di oggi, nonostante i numerosi sforzi per esplorare le sue fondamenta in modo scientifico. Gli ultimi anni di Schulz furono anche anni di crisi per la pratica della medicina omeopatica che perdeva terreno così rapidamente quanto la medicina tradizionale stava guadagnando in ascesa. In effetti, dal 1900 agli inizi del 1920 negli Stati Uniti il numero di scuole mediche omeopatiche era diminuito di circa il 90%.

Schulz introdusse il concetto di relazione dose-risposta di tipo bifasico e ne riconobbe il significato di adattamento; egli aveva, pertanto, creato le basi sperimentali del concetto di *ormesi*, ma tuttavia non usò mai questo termine.

## Introduzione del termine di *ormesi*

Nel 1943 il dottor Chester Southam e il professor John Ehrlich, ricercatori presso l'università dell'Idaho, utilizzarono il termine *ormesi* (nel senso di eccitazione) per descrivere gli effetti degli estratti di cedro rosso, un antibiotico naturale, sulla crescita di diverse specie di funghi ligninolitici.<sup>19</sup> Era la prima volta che in una pubblicazione scientifica questo termine era associato a relazioni dose-risposta caratterizzate da una stimolazione a bassa dose ed un'inibizione dose elevata, anche se la prima traccia in assoluto del termine *ormesi* risaliva a due anni prima perché Southam lo aveva utilizzato nella sua tesi di laurea.

Tuttavia, il termine di *ormesi* non fu adottato rapidamente e negli anni successivi fu poco citato. La moderna riscoperta di questo termine avvenne, almeno in parte, come risultato degli sforzi di Luckey che scrisse e pubblicò due libri su radiazioni ionizzanti e *ormesi*, nel 1981 e nel 1992. Prima del 1990 il termine *ormesi* era citato raramente, anche da parte di coloro che pubblicavano risultati che supportavano il fenomeno dell'*ormesi*. Tuttavia, nel corso 2013 il termine *ormetico* fu citato quasi 6000 volte nella banca dati del Web of Knowledge / Science, mentre nel corso degli anni 1980 era stato citato, in questo stesso database, solo circa 10-15 volte all'anno.

Mentre il termine *ormesi* è diventato più diffuso negli ultimi dieci anni, non c'è stato alcun consenso definitivo su quale termine debba essere utilizzato per descrivere le relazioni bifasiche dose- risposta. Infatti, molti termini sono stati utilizzati per descrivere questo tipo generale di relazione dose-risposta, tra cui *ormesi*, *mito-ormesi*, effetto bifasico, non monotono, ambiguo, a forma di campana, doppio effetto bitonico, bimodale, stimulatorio-inibitorio, a forma di U, a forma di J, a forma di U rovesciata, legge di Yerkes-Dodson, ma anche “legge di Arndt-Schulz” e “Regola di Hueppe”, tra gli altri. Tale uso di molti termini, che sono spesso specifici di una certa disciplina scientifica, ha creato assurde sfide alla comprensione e alla comunicazione. La mancanza di una terminologia comune per il concetto di risposta bifasica alla dose, sottolinea il fatto che la maggior parte

dei ricercatori non sono consapevoli del fatto che questo fenomeno è molto generale e che le relazioni specifiche dose-risposta bifasica possono essere manifestazioni di un principio biologico simile.

# Meccanismo ormetico

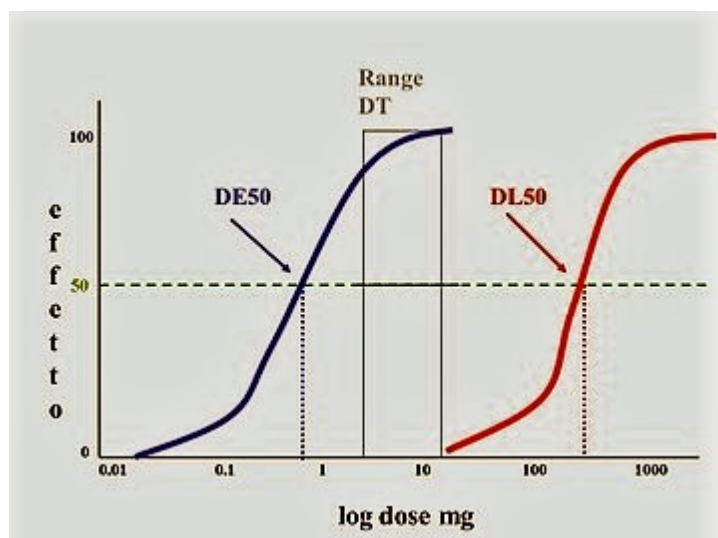
## La curva dose risposta tipo soglia

Un concetto fondamentale sia in tossicologia che in farmacologia tossicologia è la **relazione dose-risposta**. E' molto importante, per la valutazione dei pericoli e del rischio in campo tossicologico e dell'efficacia dei farmaci nel campo della farmacologia, che tale relazione trovi un'adeguata rappresentazione grafica per capire le caratteristiche transazionali da dose non tossica a dose tossica, o da dose non efficace a dose efficace.

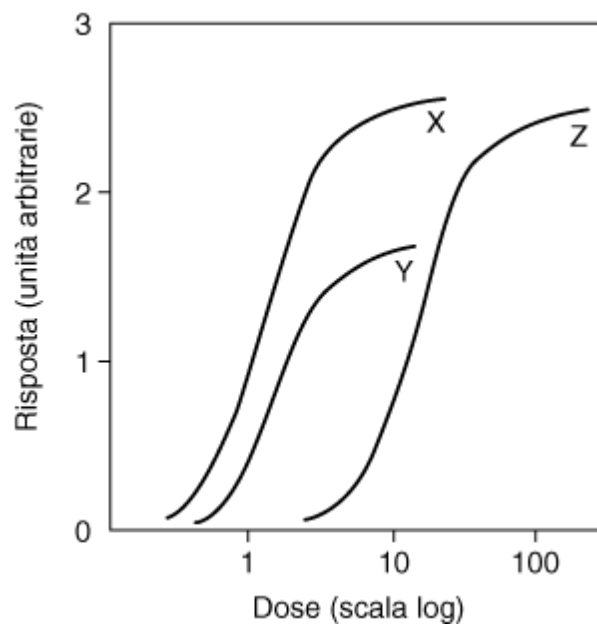
Per quasi un secolo è stato ampiamente accettato che la relazione dose-risposta seguisse un andamento sigmoidale o a forma di S con le code inferiore e superiore delle estremità della distribuzione che si avvicinano asintoticamente allo zero e al 100% rispettivamente (Figure 3 e 4).<sup>20</sup> L'avvicinamento ad una risposta zero nel dominio del basso dosaggio suggerirebbe l'esistenza, sia teorica che pratica, di una **dose soglia** al di sotto della quale non esiste nessun effetto correlabile al trattamento e ai relativi effetti, terapeutico o tossico che sia.

Il primo e più importante supporto a favore del modello di risposta tipo soglia è attribuito a Shakell.<sup>21,22</sup> Le conclusioni di Shakell furono ampliate da Alfred J. Clark,<sup>20</sup> il farmacologo britannico il cui importante libro di testo avrebbe influenzato i contemporanei e le successive generazioni di farmacologi e tossicologi per molti decenni. Il concetto di soglia fu fortemente radicato nel pensiero tossicologico perché incorporava il principio statistico della "massima verosimiglianza" con la conseguente assunzione che al di sotto delle risposte di controllo vi erano componenti di variabilità biologica, da non da valutare come effetti reali del trattamento, le quali impedivano alla risposta nella zona bassa dose di avvicinarsi allo zero. Ciò significava che le uniche risposte biologiche "reali" nella zona bassa dose erano quelle prossime allo zero mentre le risposte sotto il controllo erano manifestazioni di variabilità e / o errori nei sistemi sperimentali. Le conseguenze dell'accet-

tazione di un tale consolidato sistema fideistico riguardo la relazione dose-risposta alla dose furono profonde. Fatto più importante, esso fornì i fondamenti teorici per cristallizzare la tossicologia moderna in una disciplina basata sulle **alte** dosi e sulle **poche** dosi. Il sistema stabiliva i limiti degli esami per la valutazione del pericolo includendo la stima del livello di **minore effetto avverso osservato** (LOAEL) (cioè, la più bassa dose statisticamente differente rispetto al gruppo di controllo) e del **livello in corrispondenza del quale non si osservava alcun effetto avverso** (NOAEL), cioè, la più alta dose che non differiva significativamente dal gruppo di controllo.



**Figura 3 – La curva sigmoideale che rappresenta la relazione dose-ri-sposta con soglia.**



**Figura 4** - Confronto tra le curve dose-risposta dei farmaci X, Y e Z. Il farmaco X, che ha una maggiore attività biologica per dosaggio equivalente, è più potente del farmaco Y o di quello Z. I farmaci X e Z hanno la stessa efficacia, indicata dalla loro risposta massima (effetto massimo) raggiungibile. Il farmaco Y è più potente del farmaco Z, ma la sua efficacia massima è minore.



## **Linearità alle basse dosi: modello lineare senza soglia (LNT)**

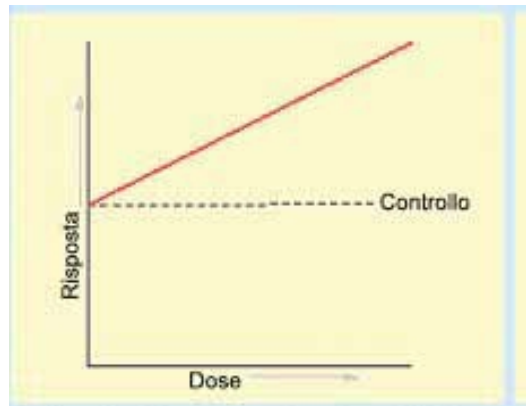
Nonostante la fideistica accettazione del modello soglia per un così lungo periodo di tempo sia in tossicologia che in farmacologia, gli sviluppi conseguiti a partire dalla seconda metà del XX secolo e nella prima decade del XXI, suggerirono la possibilità che modelli dose-risposta alternativi potessero spiegare meglio le risposte alla dose osservate nella zona delle basse dosi.

Verso la metà del XX secolo fu infatti proposto un modello dose-risposta di tipo lineare **senza soglia** (modello LNT, linearity-no threshold) per valutare le risposte ai mutageni e ai cancerogeni. Più recentemente abbiamo assistito alla resurrezione della risposta ormetica alla dose di tipo bifasico.

Il modello soglia fu messo in discussione dalla necessità di stimare in maniera accurata il rischio da agenti cancerogeni e in particolare quello da radiazioni.

Nei primi anni '50 organizzazioni molto influenti (i.e., *National Council on Radiation Protection and Measurements*, NCRPM<sup>23</sup>; National Academy of Sciences (NAS) Biological Effects of Atomic Radiation I (BEAR I)<sup>24</sup>) che avevano il compito di valutare gli effetti biologici delle radiazioni sulla salute umana, rigettarono il vecchio concetto della relazione dose-risposta di tipo soglia, che prevedeva una dose **sicura e tollerata**, basandosi sulla constatazione che le radiazioni producevano mutazioni in maniera lineare e che le mutazioni erano un meccanismo e/o una fase necessaria nel processo della carcinogenesi.<sup>25,26</sup>

Queste nuove idee misero in discussione il modello soglia portando alla creazione di un impianto statistico di tipo "probabilistico" per valutare il rischio di cancro da radiazioni anche ai dosaggi più bassi. Il nuovo approccio eliminò il concetto di radiazione "sicura" e lo rimpiazzò con il concetto di "dose" accettabile.



**Figura 5** – Il modello lineare “non” soglia (LNT) tiene conto, con un approccio statistico di tipo probabilistico, anche delle dosi più piccole. La dose “sicura” è rimpiazzata dal concetto di dose “accettabile”.

## **L'ormesi mette in discussione i modelli di soglia e linearità**

Nel corso degli ultimi decenni alcune agenzie di regolamentazione, come l'EPA (U.S. Environmental Protection) Agency e la FDA (U.S. Food and Drug Administration), hanno sviluppato un doppio binario per la valutazione del rischio nell'industria chimica. Un binario si occupa della valutazione di sostanze non cancerogene, ed è trattata assumendo che tali agenti agiscono tramite un meccanismo di soglia; l'altro binario si occupa della valutazione di sostanze cancerogene e degli effetti delle radiazioni, il che presuppone che tali agenti agiscono tramite un meccanismo non soglia.

Nonostante la codificazione di questi due approcci per la valutazione dei prodotti chimici e degli effetti delle radiazioni, è emersa una nuova sfida che sostiene che, quando le dosi sono molto basse, né la soglia né la linearità siano i più comuni modelli della relazione dose-risposta, sia per endpoint non-cancerogeni che per cancerogeni.

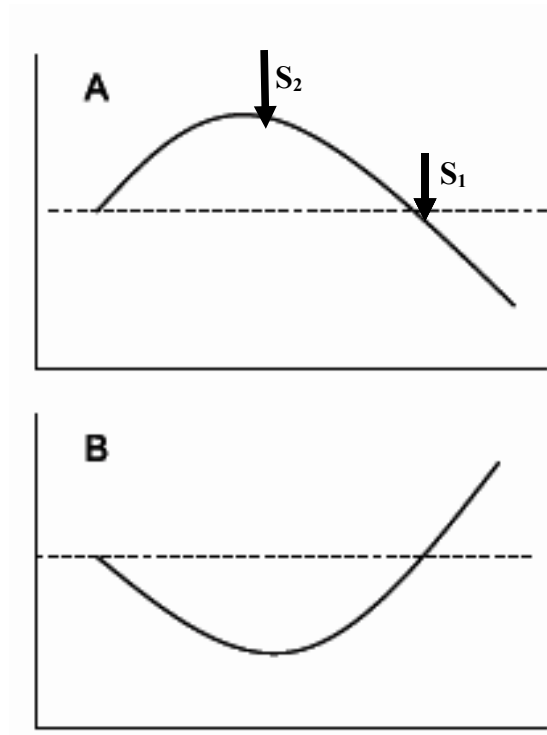
**Attualmente è sostenibile che il modello dose-risposta più comune nelle scienze biologiche, tra cui la tossicologia e la radiobiologia, sia il rapporto dose-risposta di tipo ormetico.**

Come precedentemente detto, la dose-risposta ormetica può essere definita come una stimolazione a basso dosaggio e un'inibizione a dose elevata, cioè una relazione dose-risposta **bifasica**. La forma di questo rapporto può essere sia una forma dose-risposta ad U rovesciata sia una forma dose-risposta a J (Figura 1).<sup>1</sup>

Se questo rapporto dose-risposta assume una forma a U invertita oppure una forma a J dipende dal particolare *endpoint* che viene misurato e dal modo in cui esso è presentato. Ad esempio, se fossero valutati e rappresentati graficamente la longevità, l'apprendimento, la crescita o la fecondità, questi endpoint dovrebbero tipicamente apparire con una morfologia della curva dose-risposta a U rovesciata (Figura 2 A). Invece, se gli *endpoint* misurati fossero frequenze di malattie come tumori, difetti alla nascita o malattie cardiache, in questo caso le risposte alla dose

dovrebbero tipicamente essere rappresentate da una morfologia tipo J o U. Entrambi questi tipi generali di risposte sono esempi di relazioni ormetiche dose-risposta (Figura 2 B).

Un'altra caratteristica del tipo ormetico di risposta alla dose è che esso contiene due soglie. Una è la soglia tossica tradizionale vista con il modello soglia, detta anche punto zero equivalente (ZEP), questa è la dose in corrispondenza della quale la risposta attraversa la risposta del gruppo di controllo e diventa tossica/inibitoria. La seconda soglia corrisponde ad una dose inferiore rispetto alla soglia tossica tradizionale, quando la risposta di tipo stimolatorio diminuisce e, infine, regredisce fino a diventare indistinguibile dal valore di controllo (Figura 6). Ciò rappresenta una caratteristica importante che ha potenziali implicazioni per il processo di valutazione del rischio, nonché in medicina clinica, soprattutto in oncologia. Nell'ultimo decennio la cosiddetta terapeutica metronomica ha aperto nuove prospettive di mantenimento di una dose efficace con dosi che in base alla curva dose-risposta di tipo ormetico dovrebbero essere atossiche. In pratica si somministrano ad altissima frequenza microdosi comprese tra le due soglie  $S_1$  e  $S_2$  (Figura 6).



**Figura 6** – La curva ormetica ha due soglie.  $S_1$  corrisponde alla soglia tradizionale (zero equivalent point, ZEP).  $S_2$  corrisponde all'inizio del decremento dell' effetto stimolante, a una dose più bassa rispetto a  $S_1$ .

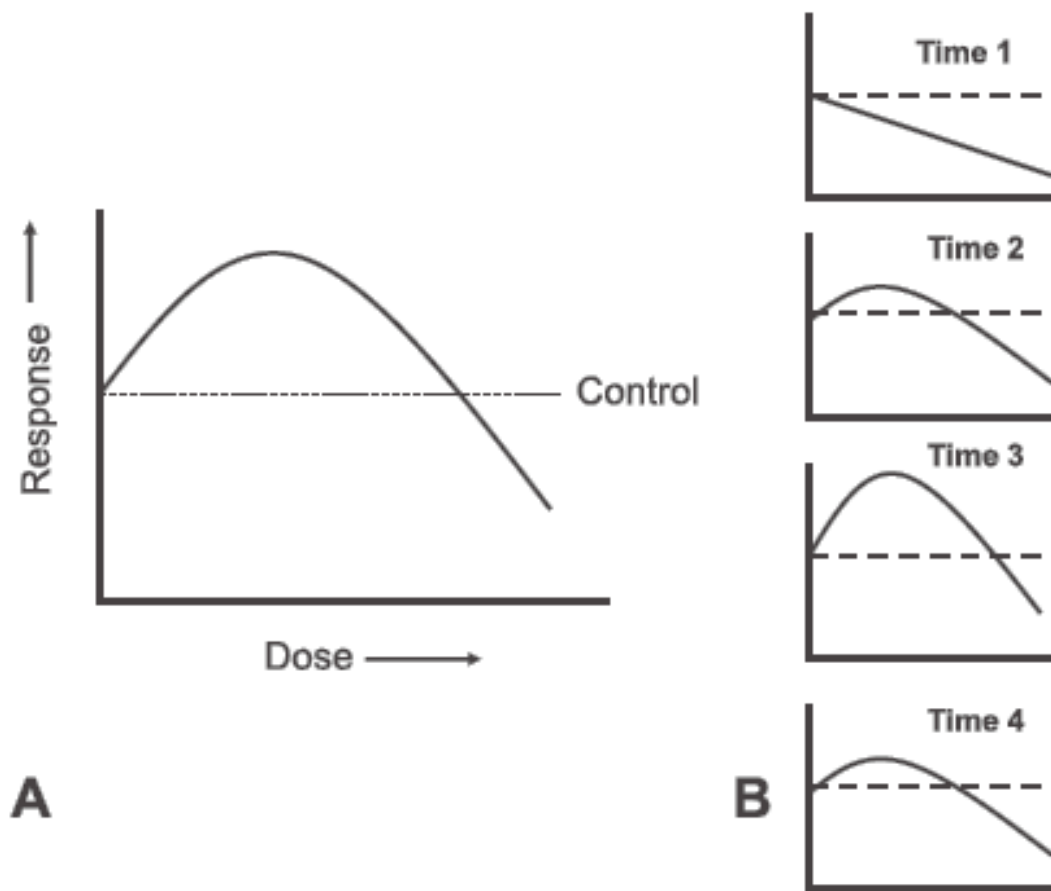
## Modello ormetico

### **Ormesi con stimolazione e sovracompensazione**

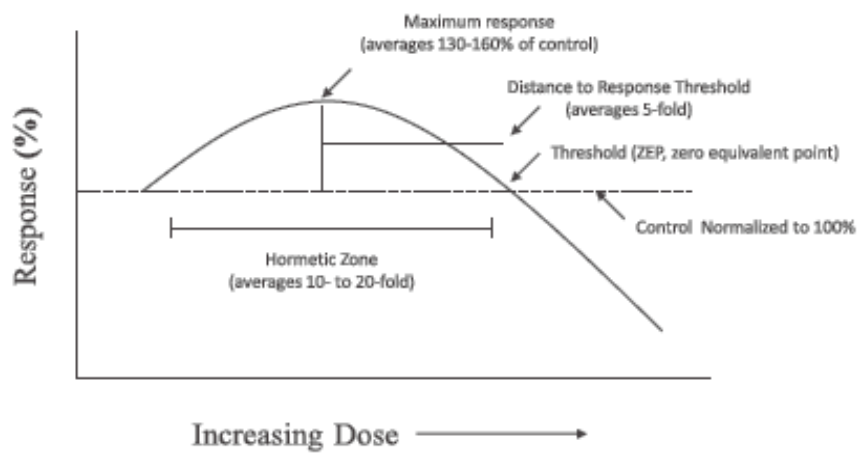
Nel caso del modello ormetico ci può essere una componente temporale critica, che richiede una valutazione del rapporto dose-risposta nel tempo. Questa possibilità è basata sull'osservazione che la risposta ormetica stimolatoria nella zona di bassa dose (cioè al di sotto della soglia tossica tradizionale) può derivare da una sovracompensazione a seguito di una rottura iniziale dell'omeostasi (Figura 7). Se ci si riferisce alla componente tempo dell' *ormesi* con sovracompensazione, la dose-risposta è una serie di scatti tempo-dipendenti. Subito dopo l'esposizione alla sostanza tossica, c'è spesso una tossicità indotta. Tale tossicità potrebbe presentare un rapporto dose-risposta iniziale che riflette sia una risposta simile alla soglia o una risposta tipo linearità a basso dosaggio.

Tuttavia, in momenti temporali successivi, spesso diventano evidenti risposte compensatorie e la dose-risposta inizia a evidenziare un processo rimbalzo-like, che in ultima analisi conduce alla dose-risposta ormetica bifasica. Diversi processi di riparazione/compensazione vengono avviati dopo l'induzione del danno attraverso l'intera dose-risposta. A dosi sotto la soglia tradizionale, la risposta compensatoria è sufficiente a riparare integralmente il danno. Non solo il danno indotto viene spesso eliminato, ma possono diminuire anche i danni sfondo di conseguenza con meno danni rispetto all'inizio.

La conclusione che la stimolazione ormetica al di sotto della zona di soglia è il risultato di una sovracompensazione o di una risposta di rimbalzo ha implicazioni che riguardano le caratteristiche quantitative della risposta stimolante ormetica. Durante la riparazione, i processi biologici portano al ristabilimento dell'omeostasi, con implicazioni sia per quanto riguarda il tempo che le risorse impiegate. Nel caso delle risorse biologiche ci si potrebbe aspettare che il sistema interessato destini risorse sufficienti per garantire il recupero completo in modo tempestivo ed efficiente attraverso processi cibernetici complessi.<sup>3</sup>



**Figura 7** – Risposta ormetica con stimolazione e sovracompensazione. Sono evidenti due scatti tempo-dipendenti e un rimbalzo finale.



**Figura 8** – Le dimensioni (ampiezza e larghezza) della risposta ormetica compensatoria.



Calabrese ha studiato un gran numero di relazioni dose-risposta di tipo ormetico dimostrando che la grandezza di sovracompensazione è modesta, risultante in risposte stimolatorie della grandezza di "percentuali" piuttosto che aumenti "n volte". Queste osservazioni indicano un alto grado di efficienza, che rappresenta un limitato fenomeno di "superamento" (cioè, stimolazione a bassa dose). Nella maggioranza dei casi le risposte stimolatorie massime sono solo del 30-60% superiori alla risposta di controllo (Figura 8). Soltanto in una minoranza di casi in cui le risposte compensatorie sono rilevabili c'è un aumento rispetto ai controlli superiore a due volte. Questo può riflettere un organismo che non è così efficiente come quelli che mostrano risposte più modeste. Si può ipotizzare che questa risposta amplificata possa essere un marker per i processi di invecchiamento o di una concomitante attività di malattia.

La risposta di sovracompensazione, oltre a rappresentare una modesta sovra-allocazione delle risorse per riparare il danno, può essere integrata in altri processi che portano ad una riduzione dei danni di sfondo, o aumentano la resistenza alle esposizioni successive e più dannose come si è visto con i fenomeni di preconditionamento. Questo processo si riconosce nella forma di risposta tipo J, osservata nella riduzione dell'incidenza delle malattie dovute a certi carcinogeni e nel processo di risposta adattativa alle radiazioni, a sostanze chimiche tossiche con preconditionamento, e a varie patologie cliniche (per esempio, infarto, ictus). Da una prospettiva evuzionistica questo processo potrebbe conferire un vantaggio ad un organismo che dapprima incontra una concentrazione diluita di una tossica sostanza e successivamente incontra una forma più concentrata e minacciosa della sostanza tossica. La risposta adattiva/preconditionamento indotta può evidenziare anche una forma di risposta alla dose a U rovesciata.

La caratteristica sovracompensazione della risposta alla dose ormetica è stata spesso dimenticata o sottovalutata nella ricerca tossicologica tradizionale. La risposta di sovracompensazione alla dose ormetica sfida i ricercatori riguardo

alla qualità del disegno di studio. Vi è una necessità di dosi sufficienti per definire l'estremità superiore della curva di tossicità e la componente soglia inferiore della risposta alla dose. Inoltre, è necessario avere un numero adeguato di punti di tempo oltre che per misurare i processi di riparazione e di tossicità che si combinano per definire la relazione della risposta alla dose nel tempo. Comunque, gli approcci tradizionali alla valutazione del rischio come imposti dalle agenzie federali di regolamentazione per la valutazione delle sostanze chimiche e degli agenti farmaceutici sono stati guidati dalla fede nel tradizionale modello a soglia, una prospettiva contestata dal modello ormetico di risposta alla dose, usando disegni di studio che non sono in grado di valutare adeguatamente le possibili dose-risposta ormetiche.

### **Stimolazione ormetica diretta**

Mentre un gran numero di risposte ormetiche alla dose risulta da una sovracompensazione fino a una rottura dell'omeostasi, la grande maggioranza impiega dosi multiple, ma con un solo punto tempo. In tali casi, la risposta bifasica alla dose appare come una stimolazione diretta. Ci sono anche molti esempi di risposte stimolatorie a basse dosi che si verificano rapidamente dopo l'esposizione, suggerendo in tal modo che la stimolazione diretta di risposte ormetiche sia comune, specialmente nella letteratura farmacologia. Se la risposta ormetica alla dose si verifica, o come risultato di un risposta di sovracompensazione o di una stimolazione diretta, le caratteristiche quantitative della risposta alla dose sono simili.

### **Larghezza della risposta ormetica stimolatoria**

Un'altra caratteristica del rapporto dose-risposta di tipo ormetico è la larghezza della risposta stimolante. In contrasto con l'entità generalmente coerente elimitata dello stimolo nella zona ormetica, la larghezza della risposta stimolatoria può essere molto variabile. La maggior parte (cioè,  $\approx 70\%$ ) degli intervalli di stimolazione osservati sono entro 1/100 della soglia tradizionale. Circa il 5% dei casi mostra larghezze di stimolazione che superano 1/1.000 del valore di soglia (cioè, ZEP) (Figura 8). Le cause alla base della variabilità nella larghezza della risposta alla dose ormetica sono generalmente inesplorate. Simulazioni di

suscettibilità differenziali di popolazione hanno indicato che la larghezza della risposta stimolante può essere associato con l'eterogeneità delle popolazioni. Questo suggerisce che per la maggior parte le larghezze di stimolazione ormetica sono modeste, perché i modelli sperimentali sono geneticamente abbastanza omogenei. Ci potremmo aspettare che il range di stimolazione ormetica sia più grande nei modelli di ceppi di animali allevati all'aperto piuttosto che al chiuso.

## Conclusioni

### **L'ormesi giustifica l'omeopatia?**

Il concetto di *ormesi* ha avuto il grande merito di confutare, con evidenze scientifiche incontrovertibili, la visione secondo cui il rapporto tra causa ed effetto sarebbe sempre di tipo lineare; questa confutazione di una vecchia idea ha fatto crollare come in un “domino” tante teorie particolari sbagliate, tra cui la pretesa della farmacologia “convenzionale” di una proporzionalità tra dose di un medicinale e suo effetto clinico.

Edward J. Calabrese aveva sostenuto, fino a non molto tempo fa, l'incompatibilità dell'*ormesi* con le teorie omeopatiche, spingendosi a dichiarare che l'apparentamento con l'omeopatia fatto da Schulz, e il fatto che Arndt fosse un omeopata aveva rappresentato, nel XX secolo, uno degli ostacoli all'accettazione dell'*ormesi* stessa nel mondo scientifico.

Negli ultimi anni, Calabrese e collaboratori hanno iniziato a cambiare questa prospettiva e nel luglio 2010 un intero fascicolo della rivista “BELLE Newsletter – Human & Experimental Toxicology” è stato dedicato alle relazioni tra omeopatia e *ormesi*. Più recentemente, nell'aprile 2015, il problema dell'*ormesi* e dei rapporti tra *ormesi* ed omeopatia è stato oggetto di una serie di articoli pubblicati dalla rivista *Homeopathy*.<sup>2-10</sup>

Le affinità tra il fenomeno della risposta bifasica, oggi conosciuto come *ormesi*, apparvero significative sin dalle prime osservazioni di Schulz.<sup>2-3</sup> Infatti il principio

di similitudine, cioè il principio portante della medicina omeopatica, afferma che una sostanza che ad alte dosi può determinare una malattia, a dosi infinitesimali può curarla.

E' pertanto evidente che sussista una relazione intrigante tra *ormesi* e omeopatia, ma l'*ormesi* è in grado di fornire una spiegazione scientifica dell'omeopatia?

Domenico Mastrangelo è dell'opinione che la relazione bifasica dose-risposta di tipo ormetico rappresenti la spiegazione scientifica del principio fondamentale dell'omeopatia – “*Similia similibus curentur*” (Il simile cura il simile), dal momento che dimostra, come l'omeopatia ha ampiamente fatto per più di due secoli, che le sostanze chimiche (o medicinali) che provocano una data risposta biologica ad alte dosi, solitamente manifestano effetti opposti a dosi basse o molto basse.

Secondo Paolo Bellavite, *ormesi* è una parola-concetto che descrive una gran serie di fenomeni naturali e sperimentali, pur tuttavia non rappresenta una “spiegazione” dell'omeopatia, perché nessun fenomeno di per sé può costituire una teoria.

Inoltre, ogni fenomeno di *ormesi* necessita di una sua teoria esplicativa che individui il “meccanismo” che determina il comportamento paradossale dell'essere vivente nelle peculiari circostanze in cui è osservato.

D'altra parte l'omeopatia è un metodo terapeutico fondato su alcuni principi – la similitudine, le minime dosi, la visione sistemica – che non sono ancora teorie scientifiche, ma sono sulla strada per diventarlo. Il problema dell'omeopatia è lo stesso di ogni campo della medicina e della scienza, cioè che ogni teoria per “tenere” necessita di prove sperimentali.

E proprio qui avviene l'incontro tra omeopatia ed *ormesi*, che rivitalizza e “prova”, in modo scientificamente ineccepibile, la frequenza e la realtà del fenomeno della “inversione degli effetti” di un medicinale secondo le dosi. Certamente, il “simile” omeopatico non è solo questo e le “dosi” omeopatiche non

sono solo quelle – basse, ma pur sempre “molecolari” – dell’*ormesi* attualmente accettata.<sup>6,27</sup>

Un altro limite dell’*ormesi* sta nel fatto che le sostanze “ormetiche” di tipo classico sono quelle che ad alte dosi hanno un effetto tossico, mentre non tutte le materie di partenza usate in omeopatia sono di questo tipo.<sup>6,27</sup>

### **Possibili studi sperimentali**

In un articolo originale estremamente lucido, Oberbaum ha fatto una disamina delle differenze e dei possibili punti in comune tra *ormesi* ed Omeopatia, concludendo che i punti in comune si possano ridurre solo alla constatazione che Legge di similitudine e Risposta Bifasica esprimono lo stesso concetto (Tabella III).<sup>6</sup> Tuttavia, l'Autore ammette che è giunto il tempo di esaminare scientificamente le possibili connessioni tra i due sistemi, quello dell' *ormesi* e quello omeopatico. Un approccio possibile potrebbe essere il comparare i differenti parametri di ciascun sistema, così come descritti nella Tabella III.<sup>6</sup> Ad esempio, Oberbaum suggerisce di provare a contrastare l'attività di un agente ormetico biologicamente attivo, preparato nel modo usuale, con quello dello stesso agente, nella medesima concentrazione, preparato omeopaticamente (diluizioni e succussioni seriali). **Il trovare una differenza tra le due risposte, ovvero tra le due modalità di preparazione, può aprire illimitate possibilità di ricerca che possono trarre beneficio sia dal paradigma ormetico che da quello omeopatico.**<sup>6</sup>

**Tabella III – Comparazione delle caratteristiche comuni e delle differenze tra omeopatia ed ormesi.**

<i>Omeopatia</i>	<i>Ormesi</i>	<i>Comune/Non Comune</i>
Idea di base: Legge di Similitudine	Idea di base: principio bifasico.	comune
L'effetto è specifico e può essere elicitato solo da un rimedio appropriato.	L'effetto è non specifico e può essere elicitato da numerosi agenti.	differente
Di solito l'effetto è complesso e la sua progressione temporale, in ampiezza e in durata non è prevedibile.	L'effetto è semplice ed è facilmente prevedibile.	differente
L'effetto è unico e di solito non è ripetibile.	L'effetto è ripetibile.	differente
Se si cambia la dose non si modifica la direzione dell'effetto.	Se si cambia la dose si modifica profondamente la direzione dell'effetto.	differente
Una singola dose può essere sufficiente per un intero processo, ed il suo effetto può durare per anni, anche molto tempo dopo che la potenza applicata è interamente comparsa.	L'effetto ormetico durerà fino a quando l'agente ormetico è presente.	differente
L'effetto stimolante può essere forte e conduce ad una risposta massimale del sistema biologico interessato.	L'effetto stimolante di un processo ormetico è molto modesto e come regola non supera il 60% della risposta del controllo.	differente
L'agente omeopatico (rimedio) può essere diluito (potenzializzato) molto oltre il numero di Avogadro nel dominio dell'immateriale.	Gli agenti ormetici sono confinati in dosi materiali, molto al di sopra del numero di Avogadro.	differente
Il materiale di origine di un rimedio omeopatico può essere una sostanza inerte.	Il materiale di origine di un agente ormetico deve avere proprietà nocive.	differente

## Bibliografia

1. Calabrese EJ, Baldwin LA. **Defining hormesis.** *Hum Exper Toxicol* 2002; 21: 91-97.
2. Fisher P. **Homeopathy, hormesis, nanoparticles and nanostructures.** *Homp* 2015; 104: 67-68.
3. Calabrese E. **Hormesis: principles and applications.** *Homp* 2015; 104: 69-82.
4. Calabrese E. **Historical foundations of hormesis.** *Homp* 2015; 104: 83-89.
5. Calabrese E. **Hormesis within a mechanistic context.** *Homp* 2015; 104: 90-96.
6. Oberbaum M, Frass M, Gropp C. **Unequal brothers.** *Homp* 2015; 104: 97-100.
7. Demangeat J-L. **Gas nanobubbles and aqueous nanostructures: the crucial role of dynamization.** *Homp* 2015; 104: 101-115.
8. Dei A, Bernadini S. **Hormetic effects of extremely diluted solutions on gene expression.** *Homp* 2015; 104: 116-122.
9. Bell I, Schwartz G. **Enhancement of adaptive biological effects by nanotechnology preparation methods in homeopathic medicines.** *Homp* 2015; 104: 123-138.
10. Bellavite P, Signorini A, Marzotto M, Moratti E, Bonafini C, Oliosio D. **Cell sensitivity, non linearity and inverse effects.** *Homp* 2015; 104: 139-160.
11. Bernardini S, Dei A. **Hormesis may provide a central concept for homeopathy development.** *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 211: 84-85.
12. Bellavite P, Ortolani R, Pontarollo F, Pitari G, Conforti A. **Immunology and Homeopathy. 5. The Rationale of the 'Simile'.** *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2007; 4: 149-63.
13. Mastrangelo D. **Hormesis, epitaxy, the structure of liquid water, and the science of homeopathy.** *Med Science Monitor* 2007;13 (1), SR1-8.
14. Dei A. **L'omeopatia non deve essere scientifica?** *Società Italiana di Omeopatia e Medicina Integrata News* 2007; <http://www.siomi.it/apps/news.php?id=353>
15. Bohme H. **Hugo Schulz (8/6/1853-7/13/1932). His life and work.** Berlin, Germany: Freien University of Berlin, 1986. Ph.D. thesis.
16. Schulz H. **About the treatment of cholera with veratrine.** *Ger Med Wkly Pap* 1885; 11: 99.

17. Hueppe F. **Principles of bacteriology**. Translated from the German by Jordon, EO, Chicabo IL. The Open Court Publication, 1896.
18. Branham SE. **The effects of certain chemical compounds upon the course of gas production by baker's yeast**. *J Bacteriol* 1929; 18: 247e264.
19. Southam CM, Ehrlich J. **Effects of extracts of western red-cedar heartwood on certain wood-decaying fungi in culture**. *Phytopathology* 1943; 33: 517e524.
20. Clark AJ. **General pharmacology**. Berlin: Verlag Von Julius Springer, 1937.
21. Schakell LF, Williamson W, Deitchman MM, Katzman GM, Kleinman BS. **The relation of dosage to effect**. *J Pharm Exper Ther* 1924/1925; 23/24: 53-65.
22. Schakell LF. **The relation of dosage to effect. II**. *J Pharm Exper Ther* 1925; 25: 275-288.
23. National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRPM). US National Bureau of Standards Handbook 59NCRP Rep. **Permissible dose from external sources of ionizing radiation**, Vol 17. Washington DC: U.S. Department of Commerce, 1954.
24. NAS/BEAR I Genetics Panel (W.Weaver, Chair). **Genetic effects of atomic radiation**. Summary Report of the Committee on Biological Effects of Atomic Radiation by the National Academy of Sciences. *Science* 1956; 123: 1157e1164 [Erratum, *Science* 124(3213):170].
25. Calabrese EJ. **Origin of the linearity-no threshold (LNT) dose response concept**. *Arch Toxicol* 2013; 87: 1621-1633.
26. Calabrese EJ. **How the US National Academy of Sciences misled the world community on cancer risk assessment: new findings challenge historical foundations of the linear dose response**. *Arch Toxicol* 2013; 87: 2063-2081.
27. Rutten L, Mathie RT, Fisher P, Goossens M, van Wassenhoven M. **Evidence and plausibility: the case of homeopathy**. *Med Health Care Philos* 2012; <http://dx.doi.org/10.1007/s11019-012-9413-9>.