



Reale Rischio Congenito SBQ di epilessia: fisiopatologia, diagnosi e prevenzione primaria

Stagnaro Sergio
Marchionni Marco
Caramel Simone

Abstract

La comprensione della patogenesi dell'epilessia trova nuovi impulsi dagli studi sulle dinamiche non-lineari dei segnali dell'EEG e dalle crescenti evidenze genetico-molecolari sulla natura mitocondriale di questa patologia. Questi dati sono in sintonia con quelli raccolti bed-side dalla Semeiotica Biofisica Quantistica che indaga clinicamente il microcircolo, sia dal punto di vista funzionale, studiandone le dinamiche caotico-deterministiche, che strutturale. Le disfunzioni micro-circolatorie rispecchiano quelle del mit-DNA geneticamente alterato e della citopatia mitocondriale funzionale da esso originata, Istangiopatia Congenita Acidotica Enzimo-Metabolica, particolarmente intensa sia in caso di epilessia che di Reale Rischio Congenito epilettico. La diagnosi pre-clinica del Reale Rischio Congenito di epilessia consente di selezionare finemente, fin dalla nascita, i soggetti predisposti a questa patologia, in modo tale da attuare una efficace prevenzione primaria e pre-primaria.

Introduzione

La complessa patogenesi dell'epilessia non è ancora pienamente spiegata in modo unitario, coerente, armonico e largamente condiviso dalla comunità scientifica. La differente terminologia dell'epilessia proposta dai diversi Autori non agevola questo percorso, così che in letteratura troviamo vari approcci, apparentemente separati l'un l'altro.

Negli ultimi decenni si è cercato di spiegare l'epilessia come disordine metabolico primario. Allo stato attuale della conoscenza scientifica, l'ultimo anello di ogni influenza metabolica o biochimica capace di modificare la predisposizione epilettica è costituito dal livello di polarizzazione della membrana del neurone, ossia dalla differenza di potenziale tra l'interno e l'esterno della cellula. Questo fatto sottolinea fin da questo momento l'importante ruolo svolto dal mitocondrio nell'eziopatogenesi dell'epilessia.

Diversi fattori metabolici possono agire su tale bersaglio. Il livello di polarizzazione della membrana neuronale è mantenuto dal trasporto attivo di ioni, in particolare quelli di sodio, calcio e potassio. Vi è un passaggio costante dello ione sodio all'esterno della membrana assicurato da un meccanismo noto come 'pompa del sodio'. Il sodio, a sua volta, è scambiato con il potassio mediante l'impiego di canali ATP-dipendenti. La principale sorgente dell'energia necessaria per assicurare il gradiente di membrana è rappresentata dal processo di ossidazione del glucosio, e quindi dalla attività Redox mitocondriale.

La depolarizzazione della membrana può essere provocata da un'insufficienza relativa della pompa del sodio con conseguente accumulo di ioni sodio nell'interno del neurone, se presente un livello di energia libera non fisiologico. La membrana può inoltre essere depolarizzata, ri-polarizzata ed iper-polarizzata dall'azione delle

Revised: 15th March 2014. Accepted: 20th July 2014

sinapsi eccitatorie ed inibitorie. Gli agenti biochimici epilettogeni possono interferire su ognuno di questi meccanismi fondamentali della polarizzazione della membrana neuronale. Ciò spiega perché, ad esempio, la soglia epilettica può essere abbassata da differenti condizioni patologiche che diminuiscono l'apporto al tessuto nervoso di ossigeno e/o di glucosio, sostanze indispensabili per il metabolismo generatore dell'energia necessaria al trasporto attivo di ioni.

La pompa sodio-potassio, detta anche pompa Na^+/K^+ ATP dipendente (Na^+/K^+ ATPasi), è un enzima che si trova nella membrana delle cellule, ed è ATP dipendente, quindi strettamente connessa all'attività mitocondriale. Alcuni studi ipotizzano conseguentemente l'epilessia come patologia di natura mitocondriale. Le disfunzioni mitocondriali danno origine a stati di sofferenza cellulari chiamati citopatie mitocondriali. Le citopatie mitocondriali [1] rappresentano la base delle patologie mitocondriali. Esse sono spesso causate da mutazioni, acquisite o ereditate dal DNA mitocondriale, per via materna, o dai geni nucleari, che codificano i complessi della catena respiratoria nei mitocondri. Esse rappresentano un gruppo eterogeneo di malattie multi-sistemiche che colpiscono preferenzialmente i muscoli ed il sistema nervoso. Oggi, sono note circa 200 malattie causate da mutazioni del DNA mitocondriale (mit-DNA). Tenuto conto della distribuzione non uniforme dei mitocondri nei tessuti e della coesistenza di mit-DNA mutato e dell'eteroplasmia in tali organelli, questi disturbi possono presentare una grande varietà di sintomi, benché sia coinvolta la stessa mutazione. Ci sono prove convincenti per il coinvolgimento diretto dei mitocondri in alcune malattie neurodegenerative, come morbo di Parkinson, atassia di Friedreich (FRDA), sclerosi laterale amiotrofica (SLA), malattia di Huntington, epilessia mioclonica ed epilessia del lobo temporale (LTE), suggerendo che il fattore critico che determina la sopravvivenza dei neuroni in malattie neurodegenerative è il grado di danno al DNA mitocondriale e il mantenimento di un suo adeguato numero di copie [2, 3]. Le patologie mitocondriali coinvolgono diversi organi e mostrano progressioni eterogenee ed imprevedibili. La loro presentazione clinica più comune è l'encefalo-miopia: gli attacchi epilettici possono spesso accadere come un segno presenziante di encefalopatia mitocondriale. E' ancora dibattuto se la disfunzione mitocondriale o l'epilessia siano la causa o la conseguenza di tutto questo. I fenotipi epilettici variano nelle diverse patologie mitocondriali [4]. Lo stress ossidativo e la disfunzione mitocondriale sono fattori che contribuiscono a vari disturbi neurologici. Recentemente, c'è stata una crescente evidenza a sostegno dell'associazione tra lo stress ossidativo mitocondriale e l'epilessia. Anche se alcune epilessie ereditarie sono associate a disfunzione mitocondriale, poco si sa circa il loro ruolo nelle epilessie acquisite come l'epilessia del lobo temporale (LTE). Lo stress ossidativo e la disfunzione mitocondriale stanno emergendo come fattori chiave che derivano non solo da crisi epilettiche, ma possono anche contribuire all'epilettogenesi. Il verificarsi di epilessia aumenta con l'età e lo stress ossidativo mitocondriale è un meccanismo principale dell'invecchiamento e delle malattie degenerative legate all'età, suggerendo un ulteriore coinvolgimento della disfunzione mitocondriale nella generazione degli attacchi epilettici. Infatti, il danno ossidativo a uno o più di questi bersagli cellulari può influenzare l'eccitabilità neuronale e aumentare la suscettibilità degli attacchi [5]. Il mitocondrio ha un ruolo essenziale nella eccitabilità neuronale e la sopravvivenza neuronale. Esso è una struttura cellulare chiave coinvolta in molte funzioni metaboliche come la sintesi di ATP mediante fosforilazione ossidativa, il ciclo degli acidi tricarbossilici o l'ossidazione degli acidi grassi. Questi percorsi sono fondamentali per i processi biologici quali la proliferazione cellulare o la morte cellulare. Nel sistema nervoso centrale, alcune disfunzioni mitocondriali sono state poste in relazione a molte malattie neurologiche e neurodegenerative legate all'età, tra cui l'epilessia, il morbo di Alzheimer e di Parkinson. Ad esempio, dati genetici e biochimici evidenziano diversi meccanismi attraverso i quali la bioenergetica mitocondriale è alterata nei difetti ereditari del complesso I [6]. Le malattie mitocondriali



sono spesso causate da un intenso danno della catena respiratoria. Tuttavia, altre funzioni mitocondriali, tra cui le dinamiche degli organelli ed il trasporto dei metaboliti, potrebbero essere coinvolte anche in tali patologie. Oltre alla produzione di energia, i mitocondri giocano un ruolo cruciale nel mantenimento della omeostasi del calcio intracellulare, generazione di specie reattive dell'ossigeno e meccanismi di morte cellulare, ma c'è una scarsità relativa di dati sul ruolo dei mitocondri nella epilessia. L'analisi del genoma mitocondriale è raramente eseguita nella ricerca di alcune malattie, come quelle epilettiche. In pazienti con epilessia del lobo temporale mesiale (MTLE) - sclerosi dell'ippocampo (HS) sono state osservate disfunzioni mitocondriali dovute a significative mutazioni relative alla presenza di epilessia, partendo dall'analisi del genoma mitocondriale [7]. L'inibizione di *Letm1* e disfunzioni mitocondriali contribuiscono allo sviluppo di attacchi epilettici in epilessia del lobo temporale (LTE) [8]. Nell'encefalopatia epilettica infantile precoce (EEIE), o sindrome di Ohtahara, molto grave, intrattabile e relativamente rara, sono state trovate disfunzioni mitocondriali, ossia danni della catena respiratoria mitocondriale, e mutazioni del gene *SLC25A22* in due famiglie distinte. Questi risultati suggeriscono che il metabolismo del glutammato dovrebbe essere considerato come una causa importante della sindrome Ohtahara [9].

L'analisi mutazionale del DNA mitocondriale (mit-DNA), insieme a valutazioni cliniche e genetiche, relativamente a tre generazioni della famiglia cinese Han mostrano la relazione tra mutazione mitocondriale maternamente trasmesse e perdita di udito ed epilessia [10]. Mutazioni di geni trasportatori mitocondriali coinvolti nelle funzioni mitocondriali diverse dalla fosforilazione ossidativa, sono responsabili di deficit nel trasporto di carnitina / acilcarnitina e nell'epilessia neonatale mioclonica. Questi disturbi sono caratterizzati da specifiche disfunzioni metaboliche, a seconda del ruolo fisiologico del vettore interessato nel metabolismo intermedio. Difetti dei vettori mitocondriali che forniscono mitocondri con i substrati di fosforilazione ossidativa, fosfato inorganico e ADP, sono responsabili di malattie caratterizzate da insufficiente produzione di energia [11].

Parallelamente a questi studi sulle alterazioni del DNA mitocondriale, ci sono evidenze sul possibile ruolo della barriera emato-encefalica (BBB) nelle epilessie. Studi ultrastrutturali che hanno dimostrato maggiore micro-pinocitosi nei capillari cerebrali durante le crisi. Studiando la struttura della BBB si è visto, ad esempio, che nell'epilessia umana psicomotoria [12] e nell'epilessia mesiale del lobo temporale (MLTE) [13] vi è un ispessimento della membrana basale dei capillari. Questi studi suggeriscono anche che durante gli attacchi può esserci un aumento di mitocondri capillari e giunzioni strette intra-endoteliali. La BBB regola anche la disponibilità di nutrienti al cervello, e in condizioni normali il substrato in eccesso viene messo a disposizione del cervello per il metabolismo. Una prova indiretta suggerisce che durante la crisi il trasporto della BBB può effettivamente essere il fattore limitante. L'ultrastruttura unica di cellule endoteliali cerebrali limita perdite non specifiche di molecole ematiche mediante la BBB. Con l'età, si osserva che i capillari con materia grigia hanno pareti più sottili dei capillari con materia bianca. L'assottigliamento è dovuto alla perdita di periciti e assottigliamento del citoplasma endoteliale [14].

Altro importante oggetto di studio, apparentemente non correlato con la patogenesi dell'epilessia da mutazioni mitocondriali, è la prevedibilità o meno delle crisi epilettiche. Per quasi 40 anni, i neuro-scienziati hanno pensato che le crisi epilettiche cominciano bruscamente, solo pochi secondi prima degli attacchi clinici. Gli studi e le evidenze cliniche dell'ultimo decennio mostrano invece che gli attacchi si sviluppano da minuti ad ore prima della loro insorgenza clinica.

Questo cambiamento nel modo di pensare si basa su studi quantitativi di lunghe registrazioni digitali elettroencefalografiche (EEG) su pazienti con diagnosi di epilessia. La prova che le crisi possano essere previste si basa su diverse fonti: pubblicazioni in medicina, in ingegneria e 'patent'. Le tecniche utilizzate



per prevedere le crisi sono i metodi basati sulla frequenza e l'analisi statistica dei segnali EEG, le dinamiche non-lineari (caos), ed i sistemi ingegnerizzati intelligenti [15]. Lo studio delle dinamiche non-lineari insite nelle serie temporali registrate con l'EEG è facilitato dall'ampia gamma di test ed invarianti statistici che contraddistinguono lo studio del caos deterministico nei sistemi con dinamiche complesse. Negli anni sono stati presi in considerazione diversi test di non-linearità e su diversi tipi di epilessia. Ad esempio, In bambini con 'epilepticus during slow-wave sleep' (ESES) le dinamiche EEG sono profondamente modificate durante il sonno, con strutture caotiche di diminuita dimensionalità ad indicare la loro modificazione cerebrale mentre essi dormono [16]. Tra gli invarianti statistici presi in esame per valutare le dinamiche non-lineari delle serie temporali EEG ricordiamo gli esponenti caratteristici di Lyapunov nello spazio di fase ricostruito, l'entropia di Shannon e di Kullback-Leibler per la predicibilità degli attacchi epilettici nell'epilessia del lobo temporale 'temporal lobe epileptic' (LTE) [17]; la dimensione di correlazione, l'entropia di Kolgomorov-Sinai (prima degli attacchi l'entropia KS diminuisce rispetto a quella osservata in condizioni di salute) [18], nonché altri algoritmi basati su indici di non-linearità [19-20]. I risultati sono concordanti e coerenti l'un l'altro. Ad esempio, valutando l'EEG di bambini con epilessia, alcuni autori [21] mostrano che lo spazio di fase, gli spettri di potenza, le dimensioni di correlazione e gli esponenti di Lyapunov [22] calcolati sui dati EEG riflettono le caratteristiche dinamiche generali del cervello, e possono essere presi come indici quantitativi per valutare gli stati di salute cerebrali. In condizioni fisiologiche normali, i segnali EEG sono di tipo caotico non-lineare, mentre in condizioni di epilessia i segnali tendono a regolarità di tipo lineare. E' perciò possibile prevedere la crisi epilettica mediante l'analisi caotica dei segnali dell'EEG, come ad esempio il grado di entropia [23-24], nonché mediante l'analisi frattale degli stessi dati EEG [25-26].

La natura mitocondriale delle patologie epilettiche e la perdita di non-linearità di tipo caotico-deterministico nell'epilessia, sono due aspetti cardine dell'indagine clinica della Semeiotica Biofisica Quantistica [27] e della sua diagnosi al letto del paziente, che consente di raccogliere dati importanti per una migliore comprensione della patogenesi dell'epilessia, della sua predisposizione genetica e del suo Reale Rischio Congenito, favorendone un'originale prevenzione pre-primaria e primaria.

Reale Rischio Congenito di Epilessia: fisiopatologia

Alla base di tutte le patologie di natura mitocondriale oggetto di indagine della Semeiotica Biofisica Quantistica (SBQ) c'è un particolare stato di sofferenza della cellula, la citopatia mitocondriale funzionale denominata Istangiopatia Congenita Acidosa Enzima Metabolica (ICAEM) [28].

Quando e dove l'ICAEM è presente nella sua variante intensa, sinonimo di elevata locale alterazione del DNA mitocondriale e conseguente sofferenza tessutale, ciò dà luogo ad una o più costituzioni SBQ, predisposizioni alle più gravi malattie degenerative come ad esempio il diabete mellito tipo 2, l'osteoporosi, l'arteriosclerosi, ogni forma di cancro solido e liquido, le patologie cardiovascolari, quelle neurodegenerative, ecc.

La costituzione SBQ [29] (la cui presenza è diagnosticabile in ogni individuo fin dalla nascita con un fonendoscopio) è lo stadio iniziale pre-clinico della malattia che può evolvere fino ad accompagnarsi al Reale Rischio Congenito (RRC) di specifica patologia [30]. Ciò significa che la fase degenerativa pre-clinica (da alcuni ricercatori chiamata ad esempio: pre-diabete, pre-cancro, ecc.) si sta avvicinando sempre più pericolosamente alla fase clinica, ossia all'insorgenza della patologia vera e propria.

Una determinata costituzione non esita necessariamente nella relativa patologia, perché non tutti gli individui con una costituzione patologica, durante la vita, soffrono della relativa malattia. Quando ciò



Revised: 15th March 2014. Accepted: 20th July 2014

accade, in un primo tempo si osserva sempre il RRC, espressione del possibile lento e graduale passaggio alla condizione patologica, favorita, ma mai provocata, dai suoi fattori ambientali di rischio. La diagnosi del RRC svolge dunque un ruolo fondamentale nella SBQ, in grado di diagnosticare la presenza del Reale Rischio di epilessia, fin dalla nascita, confermandone la natura mitocondriale, già esplorata da diversi autori [2-11], sia dal punto di vista ereditario che patogenetico.

Per comprendere la patogenesi dell'epilessia secondo la SBQ, specialmente nelle sue fasi iniziali, pre-cliniche, occorre esaminare i dati della microangiologia clinica [31], quella branca della SBQ che si occupa dell'indagine del microcircolo, sia dal punto di vista funzionale che strutturale.

L'esame delle strutture e delle dinamiche microcircolatorie, osservando il flusso sanguigno nelle arteriole, nelle venule, nei capillari nutrizionali, ed i dispositivi che lo regolano - DEB, dispositivi endoarteriolarli di blocco -, fornisce importanti informazioni quali-quantitative per una fine e raffinata diagnosi. I DEB sono delle minuscole strutture contrattili, fisiologicamente flessibili, che aprendosi e chiudendosi regolano il flusso sanguigno nel microcircolo, ossia la locale flow-motion. Ne esistono di vari tipi: i DEB di tipo II sono flessibili, fisiologici, ubiquitari e presenti ovunque nell'organismo, fin dalla nascita, in ogni individuo, mentre i DEB di tipo I sono sia fisiologici sia patologici. I DEB neo-formati, patologici, si suddividono in due sottotipi: sottotipo a) tumorali; sottotipo b) aspecifici), e tendono a crescere di numero col l'evoluzione del reale rischio congenito verso la patologia.

E' la presenza di DEB di tipo I, patologici, dal punto di vista anatomo-strutturale più rigidi e di forma più ostruente rispetto a quelli fisiologici, che rivela l'alterazione strutturale o rimodellamento microcircolatorio, che va di pari passo con quella funzionale: l'apertura e chiusura di queste 'piccole valvole' non è più flessibile, armonica, contrattile, come quella fisiologica, bensì rigida ed ostruente, per cui la flow-motion ne risente, e lo si può osservare nelle dinamiche non-lineari delle oscillazioni microcircolatorie, che fisiologicamente sono di tipo caotico-deterministico, mentre si riducono di complessità già nella predisposizione alla patologia, tendendo verso la linearità nella patologia già conclamata. L'analisi caotico-deterministica dei segnali EEG dei pazienti epilettici rivela invece una transizione al caos chiamata intermittenza [32-33], così come le crisi epilettiche sono un fenomeno temporale intermittente: finestre di stabilità (crisi) in un ordine complesso di tipo caotico deterministico.

La SBQ studia le oscillazioni non-lineari micro-circolatorie di tipo caotico deterministico mediante il calcolo della dimensione frattale [34-36]. Il valore di questa misura diminuisce in caso di RRC di patologia (fase pre-clinica) e scende sempre più nell'evoluzione verso le fasi cliniche (patologia iniziale, in evoluzione, cronica), corroborando una riduzione progressiva della complessità funzionale e strutturale, che rispecchia le alterazioni funzionali (attivazione microcircolatoria dissociata di vasomotility e vasomotion) e strutturali (presenza di locali DEB patologici) del microcircolo.

La complessità strutturale è rappresentata geometricamente dall'equilibrio del sistema dinamico non-lineare osservato, che in fisiologia è costituito dall'equilibrio di tipo attrattore caotico (ricostruito nello spazio delle fasi), il quale può degradare tendendo verso ordini più semplici (o di diminuita complessità), quali ad esempio l'equilibrio di tipo periodico - ciclo limite (RRC di patologia) - o di punto fisso (patologia in fase cronica).

Gli invarianti statistici che misurano le dinamiche non-lineari microcircolatorie rivelano una perdita di complessità fin dalla nascita in caso di RRC di epilessia, già manifesta biologicamente nell'attività microcircolatoria. Questa perdita è continua nel tempo (non intermittente come nel caso dell'analisi dei segnali EEG), lentamente essa potrebbe scendere parallelamente ad un progressivo lento processo



degenerativo pre-clinico (evoluzione del RRC verso la patologia), e superata una determinata soglia critica, potrebbe sfociare nella crisi epilettica o in un processo epilettico indice di epilessia.

La misura del caos deterministico è dunque un utile strumento diagnostico sia nelle fasi pre-cliniche (indagine delle oscillazioni microvasali) che in quelle cliniche dell'epilessia (analisi dei segnali EEG per la predicibilità degli attacchi epilettici).

Le oscillazioni microvasali sono altresì fondamentali per specificare la fisiopatologia dell'epilessia, rivelando il ruolo cruciale dell'alterazione del mit-DNA e dell'ICAEM nella sua caratterizzazione come patologia di natura mitocondriale. Ciò è importante per specificare una prevenzione pre-primaria e primaria strettamente legata alla patogenesi della malattia, ossia indirizzata a migliorare la respirazione mitocondriale e l'ossigenazione tissutale, a proteggere i tessuti, nonché, se possibile, a retroagire geneticamente nell'alterato genoma mitocondriale.

Nel RRC la vasomotility è ridotta benché la vasomotion abbia ancora valori fisiologici atti a compensare il sangue in uscita: quando i valori parametrici della vasomotion e della vasomotility sono differenti c'è un'attivazione microcircolatoria intermedia di tipo II, dissociata. Nel sano invece i valori parametri di vasomotion e vasomotility sono uguali: attivazione micro circolatoria di tipo I, associata. In altre parole, nel microcircolo iniziano e si consumano tutte le tragedie umane: l'alterazione genetica del DNA mitocondriale, che dà origine all'ICAEM sopra menzionato, il quale a sua volta può differenziarsi in una o più costituzioni SBQ, le quali possono (ma non è detto al 100%) evolvere verso i RRC di patologia, sempre ha un corrispettivo nei comportamenti dei sistemi biologici, specie nel microcircolo. Parallelamente all'alterazione genetica la diagnosi SBQ permette di osservare le alterazioni specifiche corrispondenti presenti a livello locale nell'attività micro circolatoria e nelle strutture che la regolano (es. DEB, anastomosi (AVA)).

Come tutti i RRC, anche il RRC epilettico può attraversare diverse fasi, con differenti sfumature pre-cliniche: dal Reale Rischio iniziale al Reale Rischio in forte evoluzione, preambolo del focus epilettico e della patologia vera e propria. Questa progressiva degenerazione è parallela e rispecchia quanto accade nel microcircolo: aumenta, nel tempo, il numero dei DEB patologici, vasomotility e vasomotion si dissociano sempre più, nonostante l'organismo continui a porre in essere dei continui meccanismi compensatori di rimodellamento microcircolatorio: nel micromondo sta succedendo qualcosa di preoccupante, ma nulla traspare ancora all'esterno, nel macromondo rappresentato ad esempio dal flusso sanguigno in vene ed arterie. E' questo il motivo principale per cui solo l'esame SBQ al letto del malato è in grado di verificare oggettivamente le sindromi pre-metaboliche, essendo l'unico in grado di quantificare le dinamiche e le strutture microcircolatorie, dandone un senso e significato diagnostico. I DEB patologici continuano ad aumentare di numero, vasomotility e vasomotion differiscono sempre più, il rimodellamento microcircolatorio è sempre maggiore, sempre più continuo ed intenso, finché l'organismo non ce la fa più a compensare: questo è il momento in cui c'è l'insorgenza del focus epilettico, le alterazioni nel micro-mondo vanno a riflettersi nel macromondo, nel rifornimento di materia-energia-informazione (flusso sanguigno) al relativo parenchima, ed inizia la patologia vera e propria, clinicamente diagnosticabile anche con gli usuali esami strumentali.

Negli epilettici, non necessariamente già colpiti da crisi, è possibile evidenziare una limitata area cerebrale, in genere unica, sede del rimodellamento microcircolatorio, con evidenti alterazioni microcircolatorie e parenchimali. Solo nei casi in cui la *flow-motion* è fortemente ridotta dalle alterazioni strutturali/funzionali microvascolari, tipiche del suo rimodellamento, si parla di *focus epilettico*, aggravato ma non causato, dai noti fattori ambientali di rischio. Lo scopo principale della raffinata ed articolata attività dell'unità micro-vascolo-tessutale, coadiuvata dalla normale viscosità dell'interstizio locale, è la



fisiologica regolazione del flusso ematico nei vasi inferiori a 100 micron, il cui ruolo nel rifornimento di materia-energia-informazione al parenchima relativo è di essenziale importanza.

SI comprende ora come un alterazione del fine gioco micro-circolatorio si ripercuote dannosamente sull'economia tessutale, il cui pH si abbassa ed ovviamente la concentrazione idrogenionica (H^+) si innalza, tipica espressione di una respirazione mitocondriale compromessa, causa di acidosi istangica.

Il metodo diagnostico della SBQ permette finalmente al medico di riconoscere Costituzioni e RRC a partire dalla nascita, anche decenni prima della possibile insorgenza delle relative fenomenologie cliniche, permettendo la realizzazione di una razionale e capillare prevenzione pre-primaria e primaria.

Il Reale Rischio Congenito di Epilessia: diagnosi SBQ

Con l'aiuto della semeiotica fisica tradizionale, la diagnosi di epilessia non è possibile se il paziente non ha mai sofferto di crisi caratteristiche, o lontano da esse. Al contrario, la Riflesso-Diagnostica-Percusso-Ascoltatoria, fondamento della SBQ, rende agevole la diagnosi di epilessia e/o di focus epilettico anche nel soggetto asintomatico ed apparentemente sano oppure sofferente per equivalenti epilettici, altrimenti di difficile attribuzione bed-side. In altre parole, il metodo SBQ consente facilmente di riconoscere clinicamente un focus epilettico molto tempo prima della "eventuale" fenomenologia clinica, ancorché atipica. Ne consegue il ruolo di primo piano, per la prevenzione delle crisi epilettiche, svolto dalla SBQ. Perché possa manifestarsi la sintomatologia clinica dell'epilessia, con le note crisi, il relativo RRC deve essere particolarmente grave, diventando *focus epilettico*.

Per diagnosticare il RRC di epilessia il medico esamina in successione il riflesso oculo-gastrico aspecifico, che è asimmetrico, il riflesso cerebro-gastrico aspecifico, nell'emisfero cerebrale individuato dalla prima indagine, e l'eventuale presenza dell'attivazione micro-circolatoria associata di tipo I a livello del focus epilettico, nonché il pre-condizionamento SBQ per verificare l'eventuale epilessia già in atto [27].

Gli epilettici sono portatori della forma più intensa dell'ICAEM. Accanto alla ICAEM, nell'iter diagnostico dell'epilessia svolgono un ruolo essenziale i seguenti riflessi:

1) Riflesso oculo gastrico aspecifico:

il tempo di latenza (tl) del riflesso oculo-gastrico aspecifico è breve, pari a 3 secondi (nel sano (NN) è di 6 secondi), e l'intensità è maggiore della norma, maggiore o uguale a 2 cm ($NN \leq 1$ cm), quando è stimolato il globo oculare omolaterale al focus epilettico. La pressione medio-intensa, esercitata sopra il globo oculare, deve essere diretta in senso antero-posteriore, al fine di modificare i vasi ematici retro bulbari.

2) Riflesso cerebro-gastrico aspecifico:

con le dita unite e leggermente flesse, applicando le unghie sopra la cute a livello di regione frontale, prima sul lato destro, e poi sinistro, si strisciano le unghie sopra la metà del cuoio capelluto corrispondente, procedendo dalla regione frontale verso quella occipitale "molto lentamente".

Quando la pressione è esercitata direttamente sopra la proiezione cutanea del focus epilettico compare il riflesso cerebro gastrico aspecifico, intensificato dalla stimolazione luminosa, dal test dell'apnea e della forzata respirazione.

3) Attivazione micro-circolatoria associata, tipo I, a livello del focus epilettico:

Individuata con precisione la sede della lesione, con la manovra descritta al punto 2), in genere nell'area temporo-parietale, il medico esercita su di essa una pressione di "lieve-media" intensità con il polpastrello digitale: dopo un tl di 6 secondi, durante i quali compare un intenso riflesso ureterale in toto (interstizio ampio), si attuano i riflessi ureterali superiore, medio ed inferiore, oscillanti più



intensamente di quanto avviene fisiologicamente a causa dell'aumento della vasomotility e della vasomotion.

La Riflesso-Diagnostica Percusso-Ascoltatoria (RiDiPA) delle malattie cerebrali, fondata sull'antico metodo della Percussione Ascoltata [37], non è limitata alla sola epilessia, ma si estende con successo a tutti i più frequenti e importanti processi morbosi a carico del sistema nervoso centrale: cisti cerebrali, tumori, ischemia acuta e cronica, involuzione cerebrale senile, cefalea, malattie ipofisarie, Alzheimer, Parkinson, SLA, ed anche patologie rare come l'atassia di Friedreich.

Il Reale Rischio Congenito di Epilessia: prevenzione primaria e pre-primaria

Il metodo SBQ è rilevante per fini diagnostici, ma è utile anche per un adeguato monitoraggio terapeutico, tale da verificare l'efficacia o meno di tutti quei trattamenti che si possono suggerire al fine di una opportuna prevenzione terapeutica primaria e pre-primaria (secondo la Manuel's story [38]).

Esiste una classe di trattamenti di tipo 'green therapy' che opportunamente combinati ed integrati consentono di rendere residuale il RRC di patologia, come quello epilettico [39-51]. Rendere residuale il rischio non significa sanarlo completamente, ma ridurlo ai minimi termini, non consentendogli di aumentare ed evolvere verso la patologia. In questa classe rientrano: la dieta mediterranea etimologicamente modificata abbinata ad un sano esercizio fisico quotidiano, gli istangio-protettori (es. melatonina coniugata Di Bella – Ferrari), le sostanze che migliorano l'ossigenazione tessutale e mitocondriale, il coenzima Q10, le vitamine (es. vitamina C, spremute d'arancio con aggiunta di 5 gocce di limone), gli ascorbati (es. ascorbato di potassio, ascorbato di sodio).

L'ultima frontiera della prevenzione primaria e pre-primaria scoperta dalla SBQ è la classe di trattamenti denominati "blue therapy" [52] che sono in grado di sanare completamente ICAEM, costituzioni e RRC, se le patologie ad essi inerenti non sono ancora insorte. Ciò rafforza, corrobora e mette in pratica le teorie esistenti sulla genomica ondulatoria (secondo Peter Gariaev), la reversibilità genetica e genomica del DNA nucleare e mitocondriale, e soprattutto il principio di ricorsione del genoma frattalico introdotto dal genetista americano Andras Pellionisz [53]. Evidenze cliniche e sperimentali in questo senso, sulla possibilità di sanare diversi RRC di patologia, tra i quali il RRC epilettico, sono state rese possibili dall'applicazione delle onde millimetriche in modalità di 'body resonance recording' (Cem-Tech ora Ak-Tom) [40], della terapia quantistica con bicarbonato di sodio [54] (sfruttando le straordinarie possibilità offerte dalla medicina quantistica combinata con l'informazione frequenziale, catturata da sostanze ad hoc, con l'acqua che funge da medium in sintonia con il principio di memoria-informazione dell'acqua), e dall'assunzione di acqua sulfurea [55] (es. l'acqua sulfidrica di Porretta Terme).

Conclusioni

I più recenti studi sulla patogenesi dell'epilessia legata alle mutazioni genetiche del DNA mitocondriale ereditate per via materna corroborano le precedenti evidenze cliniche e sperimentali della Semeiotica Biofisica Quantistica, che è in grado non solo di diagnosticare bed-side l'epilessia già in atto, ma anche di valutare il suo Reale Rischio Congenito, fin dalla nascita e prima di ogni manifestazione clinica, consentendo così un'efficace prevenzione pre-primaria e primaria.



Bibliografia

- [1] Schmiedel J, Jackson S, Schäfer J, Reichmann H. Mitochondrial cytopathies. *J Neurol*. 2003 Mar;250(3):267-77.
- [2] Baron M, Kudin AP, Kunz WS. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative disorders. *Biochem Soc Trans*. 2007 Nov;35(Pt 5):1228-31.
- [3] Graeber MB, Müller U. Recent developments in the molecular genetics of mitochondrial disorders. *J Neurol Sci*. 1998 Jan 8;153(2):251-63.
- [4] Kang HC, Lee YM, Kim HD. Mitochondrial disease and epilepsy. *Brain Dev*. 2013 Sep;35(8):757-61.
- [5] Waldbaum S, Patel M. Mitochondria, oxidative stress, and temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2010 Jan;88(1):23-45.
- [6] Papa S, Petruzzella V, Scacco S, Sardanelli AM, Iuso A, Panelli D et al. Pathogenetic mechanisms in hereditary dysfunctions of complex I of the respiratory chain in neurological diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2009 May;1787(5):502-17.
- [7] Gurses C, Azakli H, Alptekin A, Cakiris A, Abaci N, Arikian M, et al. Mitochondrial DNA profiling via genomic analysis in mesial temporal lobe epilepsy patients with hippocampal sclerosis. *Gene*. 2014 Apr 1;538(2):323-7.
- [8] Zhang X, Chen G, Lu Y, Liu J, Fang M, Luo J, et al. Association of Mitochondrial Letm1 with Epileptic Seizures. *Cereb Cortex*. 2013 May 3.
- [9] Molinari F. Mitochondria and neonatal epileptic encephalopathies with suppression burst. *J Bioenerg Biomembr*. 2010 Dec;42(6):467-71.
- [10] Zhao JY, Tang XW, Lan JS, Lv JX, Yang L, Li ZY, et al. Hearing loss and epilepsy may be associated with the novel mitochondrial tRNASer(UCN) 7472delC mutation in a Chinese family. *Yi Chuan*. 2008 Dec;30(12):1557-62.
- [11] Palmieri F. Diseases caused by defects of mitochondrial carriers: a review. *Biochim Biophys Acta*. 2008 Jul-Aug;1777(7-8):564-78.].
- [12] Cornford EM, Oldendorf WH. Epilepsy and the blood-brain barrier. *Adv Neurol*. 1986;44:787-812.
- [13] Paley EL, Perry G, Sokolova O. Tryptamine induces axonopathy and mitochondriopathy mimicking neurodegenerative diseases via tryptophanyl-tRNA deficiency. *Curr Alzheimer Res*. 2013 Nov;10(9):987-1004.
- [14] Stewart PA, Magliocco M, Hayakawa K, Farrell CL, Del Maestro RF, Girvin J, et al. A quantitative analysis of blood-brain barrier ultrastructure in the aging human. *Microvasc Res*. 1987 Mar;33(2):270-82.
- [15] Litt B, Echaz J. Prediction of epileptic seizures. *Lancet Neurol*. 2002 May;1(1):22-30.
- [16] Ferri R, Elia M, Musumeci SA, Stam CJ. Non-linear EEG analysis in children with epilepsy and electrical status epilepticus during slow-wave sleep (ESES). *Clin Neurophysiol*. 2001 Dec;112(12):2274-80.
- [17] Sabesan S, Narayanan K, Prasad A, Spanias A, Sackellares JC, Iasemidis LD. Predictability of epileptic seizures: a comparative study using Lyapunov exponent and entropy based measures. *Biomed Sci Instrum*. 2003;39:129-35.
- [18] Yambe T, Asano E, Mauyama S, Shiraishi Y, Shibata M, Sekine K, et al. Chaos analysis of electroencephalography and control of seizure attack of epilepsy patients. *Biomed Pharmacother*. 2005 Oct;59 Suppl 1:S236-8.
- [19] Chaovalitwongse W, Iasemidis LD, Pardalos PM, Carney PR, Shiao DS, Sackellares JC. Performance of a seizure warning algorithm based on the dynamics of intracranial EEG. *Epilepsy Res*. 2005 May;64(3):93-113.
- [20] Zhu G, Li Y, Wen PP. Epileptic seizure detection in EEGs signals using a fast weighted horizontal visibility algorithm. *Comput Methods Programs Biomed*. 2014 Jul;115(2):64-75.
- [21] Wang X, Meng J, Qiu T. Research on chaotic behavior of epilepsy electroencephalogram of children based on independent component analysis algorithm. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*. 2007 Aug;24(4):835-41.
- [22] Good LB, Sabesan S, Marsh ST, Tsakalis K, Treiman DM, Iasemidis LD. Nonlinear dynamics of seizure prediction in a rodent model of epilepsy. *Nonlinear Dynamics Psychol Life Sci*. 2010 Oct;14(4):411-34.
- [23] Rosso OA. Entropy changes in brain function. *Int J Psychophysiol*. 2007 Apr;64(1):75-80.
- [24] Raiesdana S, Hashemi Golpayegani MR, Nasrabadi AM. Complexity evolution in epileptic seizure. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2008;2008:4110-3.
- [25] Korsakova EA, Khorshev SK, Barantsevich ER, Slezin VB. Diagnosis of different stages of epileptogenesis by fractal EEG analysis. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2011;111(5):37-41.
- [26] Gao J, Hu J, Tung WW. Facilitating joint chaos and fractal analysis of biosignals through nonlinear adaptive filtering. *PLoS One*. 2011;6(9):e24331.
- [27] Stagnaro S, Marina Neri Stagnaro M. Introduzione alla Semeiotica Biofisica. Il Terreno Oncologico. Ed. Travel Factory, Roma, 2004; pg. 194-195.
- [28] Stagnaro S., Istangiopatia Congenita Acidosica Enzimo-Metabolica. Una Patologia Mitocondriale Ignorata. *Gazz Med. It. – Arch. Sci. Med*. 144, 423, 1985.
- [29] Stagnaro S. Le Costituzioni Semeiotico Biofisiche. Ed. Travel Factory, Roma, 2004.
- [30] Stagnaro S. Reale Rischio Semeiotico Biofisico - Ed. Travel Factory, Roma, 2009.
- [31] Stagnaro S. Introduzione alla Microangiologia Clinica, JOQBS, 2011. Disponibile al link: http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/mc_intro.pdf
- [32] Sitnikova E, Hramov AE, Grubov VV, Ovchinnikov AA, Koronovsky AA. On-off intermittency of thalamo-cortical oscillations in the electroencephalogram of rats with genetic predisposition to absence epilepsy. *Brain Res* 2012, 1436:147-156.



Revised: 15th March 2014. Accepted: 20th July 2014

- [33] Goodfellow M, Glendinning P. Mechanisms of Intermittent State Transitions in a Coupled Heterogeneous Oscillator Model of Epilepsy. *The Journal of Mathematical Neuroscience* 2013, 3:17.
- [34] Stagnaro-Neri M, Moscatelli G, Stagnaro S. Biophysical Semeiotics: deterministic Chaos and biological Systems. *Gazz. Med. It. Arch. Sc. Med.* 155, 125, 1996.
- [35] Stagnaro-Neri M, Stagnaro S. Deterministic Chaos, Preconditioning and Myocardial Oxygenation evaluated clinically with the aid of Biophysical Semeiotics in the Diagnosis of ischaemic Heart Disease even silent. *Acta Med. Medit.* 13, 109, 1997.
- [36] Stagnaro-Neri M, Stagnaro S. Deterministic chaotic biological system: the microcirculatory bed. Theoretical and practical aspects. *Gazz. Med. It. – Arch. Sc. Med.* 153, 99, 1994.
- [37] Caramel S. Auscultatory Percussion of the Stomach, according to Sergio Stagnaro. Handbook. QBS press, Lancenigo, Italy, 2014. http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/cardiogarap_handbook.pdf
- [38] Caramel S. La Manuel's story. QBS Magazine, 2011. <http://www.sisbq.org/manuel-story.html>
- [39] Stagnaro S. La Melatonina nella prevenzione primaria dei tumori. Ed. Travel Factory, Roma, 2004.
- [40] Caramel S, Stagnaro S, Pyatakovich FA, Yakunchenko TI, Moryleva ON. Background Millimeter Radiation Influence in Cardiology on patients with metabolic and pre-metabolic syndrome. *Journal of Infrared and Millimeter Waves*, Shanghai, China, Vol.1, February 2014.
- [41] Stagnaro S, Caramel S. A New Way of Therapy based on Water Memory-Information: the Quantum Biophysical Approach. JOQBS, 2011. Disponibile al link: <http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/qbtherapy.pdf>
- [42] Marchionni M, Stagnaro S, Caramel S. The role of 'Modified Mediterranean Diet' and quantum therapy in Alzheimer's disease primary prevention. *JNHA, Springer*, Vol. 18, 1, 2014. [Pub-Med indexed for Medline]
- [43] Stagnaro S, Caramel S. Inherited Real Risk of Coronary Artery Disease: pathophysiology, diagnosis and primary prevention. *Epidemiology and Cardiovascular Prevention*. Brief Communication. 8th International Congress of Cardiology in the internet. Published: 28 October 2013. FAC Federaciòn Argentina de Cardiologia Disponibile al link: http://fac.org.ar/8cvc/llave/tl054_stagnaro/tl054_stagnaro.php
- [44] Stagnaro S, Caramel S. The Inherited Real Risk of Coronary Artery Disease, *Nature PG., EJCN, European Journal Clinical Nutrition*, Nature PG, 2013 Apr 24. [Pub-Med indexed for Medline]
- [45] Marchionni M, Caramel S, Stagnaro S. Inherited real risk of Alzheimer's disease: bedside diagnosis and primary prevention. *Front Aging Neuroscience*, 2013. [Pub-Med indexed for Medline] http://www.frontiersin.org/Aging_Neuroscience/10.3389/fnagi.2013.00013/full
- [46] Marchionni M, Caramel S, Stagnaro S. Quantum Biophysical Semeiotics Bedside Diagnosing Inherited Real Risk of Brain Disorders: Boezio's Sign. *Neurodegenerative Disease Primary Prevention*. JOQBS, 2013. http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/boeziosign_2013.pdf
- [47] Stagnaro S, Caramel S. Inherited Real Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: bedside diagnosis, pathophysiology and primary prevention. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2013. [Pub-Med indexed for Medline] <http://www.frontiersin.org/Diabetes/10.3389/fendo.2013.00017/full>
- [48] Stagnaro S, Caramel S. The Role of Modified Mediterranean Diet and Quantum Therapy in Oncological Primary Prevention. *Bentham PG., Current Nutrition & Food Science*, 2013. 2212-3881:9: 1. <http://eurekaselect.com/106105/article>
- [49] Stagnaro S, Caramel S. The Role of Modified Mediterranean Diet and Quantum Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus Primary Prevention. *LifeScienceGlobal*. February 2013, *Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences*, 2013, 3.
- [50] Stagnaro S, Caramel S. Quantum Therapy: A New Way in Osteoporosis Primary Prevention and Treatment. *Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences*, February 2012.
- [51] Stagnaro S, Caramel S. The Role of Mediterranean Diet, CoQ10 and Conjugated-Melatonin in Osteoporosis Primary Prevention and Therapy *Current Nutrition & Food Bentham Science* Volume 8, Number 1, February 2012 Pp.55-62.
- [52] Stagnaro S. Il Manifesto della Medicina Semeiotico Biofisico Quantistica Ristrutturante (MSBQR), JOQBS, 2013. Disponibile al link: <http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/manifestomedicinasbqrstrutturante2013.pdf>
- [53] Stagnaro S, Caramel S. The Principle of Recursive Genome Function: QBS clinical and experimental evidences. JOQBS, 2011. Disponibile al link: http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/prgf_qbsevidences.pdf
- [54] Stagnaro S. Il Reale Rischio Congenito epilettico. www.sisbq.org. 2014. Disponibile al link: http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/rrc_epilessia.pdf
- [55] Caramel S. Meccanismi d'Azione Sconosciuti dell'Acqua Termale Sulfurea. JOQBS, 2012. Disponibile al link: <http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/h2s.pdf>