

## ISTANGIOPATIA CONGENITA ACIDOSICA ENZIMO-METABOLICA.

### Patologia mitocondriale: cenni storici ed istologici.

(da: **Una patologia mitocondriale ignorata, l'istangiopatia congenita acidotica enzimometabolica.** Stagnaro S., Stagnaro-Neri M. *Min.Med.* Vol.149, N. 3, 67-75, 1990)

La Istangiopatia Congenita Acidotica Enzimometabolica (ICAEM), nella sua forma più intensa, ICAEM- $\alpha$ , recita un ruolo di primo piano nella nuova semeiotica fisica, nella *Microangiologia Clinica* e nella Medicina. Principalmente per questo motivo ad essa è dedicata una approfondita discussione ed una particolare considerazione, iniziando con un ricordo storico ed alcuni riferimenti alla istologia dei mitocondri.

Descritti nel 1894 e nel 1897 battezzati con il loro attuale nome, i mitocondri, presenti in numero variabile da 200 a 800 per cellula, sono costituiti da una membrana interna, una esterna e da una matrice paragonabile al citoplasma cellulare (Malcovati M. *Il metabolismo terminale. Basi biochimiche della sua regolazione.* Ed. Luso Farmaco. Milano, 1979.). La matrice è una soluzione colloidale, costituita per il 50 % da proteine, tra le quali vi sono circa 70 enzimi che agiscono in modo coordinato come nel ciclo di Krebs e nella  $\beta$ -ossidazione – ciclo di Leinen – degli acidi grassi ( Malcovati; Pande S.V., Parvin R. *Trasporto degli acidi grassi nei mitocondri mediato dalla carnitina-acil-carnitina-traslocasi; sua implicazione nel controllo dell'ossidazione degli acidi grassi nel fegato.* In: Frenkel R.A., McGarry J.D., eds. *La carnitina: biosintesi, metabolismo e funzioni.* Ed. Sigma-Tau. Roma, 1984.).

Inoltre, nel mitocondrio sono presenti joni inorganici, potassio, magnesio, fosfato, DNA, il cui contenuto in citosina e guanina è più elevato di quello del DNA nucleare, ribosomi e RNA. Infatti, una parte delle proteine mitocondriali è sintetizzata all'interno del mitocondrio stesso, sotto il controllo del suo DNA, che si replica in maniera autonoma, dal momento che contiene la necessaria informazione – un particolare codice genetico – per la sintesi di alcuni enzimi della membrana mitocondriale interna (Malcovati; Egger J., Wilson J. *Mitochondrial inheritance in a mitochondrially mediated disease.* *N.Engl.J.Med.* 309, 142,1983.; Egger J., Lake B.D., Wilson J. *Mitochondrial cytopathy: a multisystem disorder with ragged red fibers on muscle biopsy.* *Arch. Dis. Child.* 56, 741, 1981.; Zeviani M., Bonilla E., Di Mauro S.... Zeviani M., Bonilla E., Di Mauro S. *Difetti genetici della citocromo-c-ossidasi.* *Feder. Med.* 40(1), 29, 1987.).

Esiste un generale accordo tra gli Autori nel ritenere che il DNA mitocondriale sia filogeneticamente correlato a quello batterico, al quale somiglia morfologicamente e funzionalmente, e che, nel corso della lunga endosimbiosi, i mitocondri abbiano perduto alcuni geni (Morgan-Hughes J. A., Hayes D.J., Clark G.B., et al. *Mitochondrial encephalo-myopathies: biochemical studies in two cases revealing defects in the respiratory chain.* *Brain.* 105,553, 1982.; Wallace D.C. *Geni e malattie mitocondriali.* *Minuti Menarini.* 5 marzo, 1987.).

Notoriamente, la maggior parte dei geni umani sono localizzati nel nucleo e vengono trasmessi in eguale misura da entrambi i genitori alla prole. Tuttavia, esiste la serie essenziale dei geni localizzati nei mitocondri, organi relativamente autonomi nella cellula (Shaw P.J., Bates D., Kendall-Taylor P. *Hypertyroidism presenting as pyramidal tract disease.* *Br.Med.J.* 297, 1395, 1988.), trasmessi alla prole “quasi” esclusivamente per via materna, poichè solo pochi mitocondri ed un piccolo quantitativo di DNA mitocondriale sono presenti nello spermatozoo umano (Malcovati; Egger, Wilson; Wallace).

Pertanto, la enorme superiorità del patrimonio mitocondriale femminile potrebbe avere la meglio sui pochi mitocondri maschili “schiacciandoli”, ma è probabile che non avvenga soltanto questo, poichè non è stata mai dimostrata la presenza di molecole mitocondriali di derivazione paterna nella prole dei mammiferi (Wallace D.C., Singh G., Hopkins L.C., Novotny E.J. *Maternally inherited diseases of man.* In: Quagliariello E., Slater E.C., Palmieri F., Saccone C., Kroon A.M.,

eds. Achievements and perspectives of mitochondrial research. Vol. II, Biogenesis. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 427, 1985.)

Il problema, quindi, della trasmissione matroclina non è a tutt'oggi completamente risolto e, d'altra parte, esistono rari casi di patologie mitocondriali trasmesse sicuramente per via paterna (Egger, Lake). Noi siamo d'accordo su questa affermazione, in quanto abbiamo osservato – sebbene *raramente* – la presenza della ICAEM in figli o figlie di genitori, dove soltanto il padre era portatore della citopatia mitocondriale funzionale da noi descritta, ovviamente nella sicura esclusione di *incerta* attribuzione della paternità.

I geni mitocondriali, data la loro particolare localizzazione, codificano la sintesi di componenti essenziali del sistema di produzione di energia: i 120 watt di potenza, necessari per il fabbisogno energetico quotidiano dell'organismo umano, sono forniti per la maggior parte dai mitocondri (Malcovati).

Da quanto finora ricordato, risulta chiaro che i mitocondri svolgono un ruolo importante, ed indipendente dal nucleo, nella trasmissione di determinate caratteristiche genetiche e che la ereditarietà delle malattie trasmesse col DNA mitocondriale non può seguire le leggi di Mendel (Malcovati; Egger Wilson; Egger Lake; Rosing H.S., Hopkins L.C., Wallace D.C., et al. Maternally inherited mitochondrial myopathy and myoclonic epilepsy. Ann. Neurol. 17, 228, 1985.; Zeviani; Wallace; Walter G.F., Tassin S., Brucher J.M. Familial mitochondrial myopathies. Acta Neuropathol. 7(Suppl.), 1981; Luft R., Ikkos D., Palmieri G. A case of severe hypermetabolism of non thyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control; a correlated clinical, biochemical and morphological study. J. Clin. Invest. 41, 1776, 1962.).

La prima segnalazione che il sistema produttivo di energia può soffrire a causa di alterazioni congenite, che provocano errori metabolici, giunse da uno studio condotto su una donna svedese affetta da persistente debolezza, da facile affaticamento e da un metabolismo basale particolarmente elevato in assenza di iperattività tiroidea (Luft). Le fibre muscolari esaminate al microscopio elettronico mostravano intensa aggregazione dei mitocondri strutturalmente abnormi.

Ulteriori indagini, tuttavia, condotte con il manometro di Warburg, rivelarono che questi mitocondri potevano ancora sintetizzare ATP da ADP in modo normale: i mitocondri continuavano ad assorbire O<sub>2</sub> in modo elevato anche in assenza di substrati che si legavano al fosforo, a dimostrazione che l'accoppiamento fosforilazione-ossidazione era alterato (Luft).

Negli anni recenti numerosi studiosi hanno rivolto la loro attenzione alle cosiddette “*citopatie mitocondriali*” (Egger Lake). Mentre alcune di queste condizioni sono caratterizzate da alterazioni della via della fosforilazione-ossidativa, in altre è compromessa l'entrata dei substrati ad alta energia chimica all'interno dei mitocondri (Pande) oppure la capacità di generare potenziali riducenti a partire da queste sostanze.

La fenomenologia clinica delle patologie mitocondriali, tuttora in cerca di una precisa classificazione, dipende dal sito e dalla intensità dell'alterazione nonché dal tipo di tessuto interessato. Particolarmente vulnerabili sono il muscolo cardiaco e scheletrico, il cervello e la retina a causa del loro intenso metabolismo aerobico e della necessità di elevate quantità di ATP (Egger Wilson; Morgan-Hughes; Wallace; Walter Tassin; Gadaleta M.N., Lezza A., Saccone C. Patologie mitocondriali a eredità materna non mendeliana. Agg. Med. 10, 5, 1986.).

Come dimostra l'evidenza clinica ed epidemiologica, esistono numerose *varianti* di “*citopatie mitocondriali*” (Egger J.; Egger, Lake), di varia natura e gravità, prive di fenomenologia clinica, almeno nelle forme più lievi e/o giovanili.

A seguito di queste considerazioni, negli anni '70 ipotizzai l'esistenza di una *patologia mitocondriale funzionale*, che interessa in modo prevalente i tessuti ad elevato metabolismo aerobico ed in grado di provocare – nella sua forma più intensa – alterazioni metaboliche, magari sotto l'influenza negativa di fattori ambientali, noti o ignoti. Questa *citopatia mitocondriale funzionale* fu considerata, sul piano clinico, il “genotipo” o *conditio sine qua non* delle più gravi patologie umane, in conseguenza della ridotta produzione di ATP e della successiva

compromissione delle funzioni essenziali cellulari: lavoro interno e attività varie, necessarie per l'economia organismica, proprie di un "elemento sociale", quale si configura una cellula normale.

Interessante è, accanto a ciò, la compromissione delle cellule muscolari lisce vasali, a distribuzione distrettuale, da parte di questa "*citopatia mitocondriale*", che spiega completamente – senza ombra alcuna – le complesse alterazioni del fine "giuoco" microcircolatorio, causa della sofferenza istangica locale.

A questo affascinante, certamente non facile, argomento, ricco sicuramente di interessanti e rivoluzionari prospettive, è dedicato il volume, in corso di stesura: "SEMEIOTICA BIOFISICA. MICROANGIOLOGIA CLINICA".

La *patologia mitocondriale funzionale*, da me individuata, fu denominata **Istangiopatia Congenita Acidosa Enzimo-Metabolica (ICAEM)**, termine descrittivo, che sottolinea le principali caratteristiche della citopatia mitocondriale. Dal punto di vista semeiotico-biofisico, le caratteristiche di più facile rilievo della ICAEM, che ne consentono il rilievo *quantitativo*, sono:

1) prevalenza della intensità del riflesso cerebro-gastrico aspecifico quando sono stimolati, con la pressione digitale di media intensità, i *trigger-points* dell'emisfero di destra, espressione della tipica dominanza cerebrale destra (V. Avanti): tl **6** sec. *versus* **7** sec., quando la pressione digitale interessa i *trigger-points* dell'emisfero cerebrale di sn., e intensità di **2** cm. ca. *versus* **1,5** cm.;

2) Potenziali Cerebrali Evocati con tl inferiore se valutati a livello di emisfero cerebrale ds.: tl di **6** sec. *versus* **7** sec., se sono stimolati i *trigger-points* degli arti superiori;

3) *Vasomotility* e *vasomotion* più accentuate nell'emisfero ds nei confronti di quello sn.

(Per il momento, è sufficiente sapere che questa situazione si può valutare mediante la intensità delle fluttuazioni caotico-deterministiche del riflesso ureterale superiore – *vasomotility* – e del riflesso ureterale inferiore – *vasomotion* – che illustrerò in altra parte del sito).

Fin dalla sua individuazione, apparve evidente che l'ICAEM è caratterizzata dalla *asimmetria cerebrale* per prevalenza dell'emisfero destro, più esattamente, come sarà descritto successivamente, dalla prevalenza del *Planum temporale destro*, situato tra giro di Heschl e parte posteriore della fessura di Silvio.

### **Una patologia mitocondriale funzionale ignorata: la Istangiopatia Congenita Acidosa Enzimo-Metabolica.**

L'ICAEM (V. Bibliografia, Home-Page) è una citopatia mitocondriale funzionale, caratterizzata dalla congenita alterazione dell'attività respiratoria mitocondriale, geneticamente diretta, generalmente ma non esclusivamente *ereditata* per via materna ( nel 93 % dei casi, secondo la nostra esperienza), dove *disfunzioni enzimatiche* a livello di catena respiratoria e conseguenti errori *metabolici* causano ridotti livelli di energia libera endocellulare e *acidosi istangica*, di intensità variabile da soggetto a soggetto, da tessuto a tessuto e da parte a parte di uno stesso tessuto.

Il 7 % dei casi ad eredità paterna si spiega con il fatto che i geni mitocondriali codificano soltanto 13 sub-unità, peraltro indispensabili, dei 5 complessi della catena respiratoria, mentre la formazione delle rimanenti strutture è diretta dai geni nucleari.

L' ICAEM- $\alpha$ , la forma più *accentuata* e, quindi, la più interessante – di cui ci occuperemo in modo esclusivo – è caratterizzata dalla *asimmetria cerebrale per prevalenza dell'emisfero destro*, più precisamente del *Planum temporale destro*, situato tra giro di Heschl e parte posteriore della fessura di Silvio.

La **Semeiotica Biofisica** consente agevolmente di riconoscere e “quantizzare” l’ ICAEM- $\alpha$ : il riflesso cerebro-gastrico aspecifico, come sopra riferito (V. Glossario, Home-Page), è nettamente più intenso ( **2 cm. versus 1,5 cm.**) quando la pressione digitale o manuale viene applicata sui *trigger-points* dell’emisfero destro (regione frontale, temporale, parietale, occipitale, bulbo oculare, etc.) ed il tl a ds è di **6 sec.** mentre a sn di **7 sec.** (differente pH istangico).

Interessante è la valutazione dei vari parametri in modo “dinamico”, per esempio, invitando il soggetto da esaminare a “pensare” o a compiere “mentalmente” operazioni matematiche: il riflesso cerebro-gastrico aspecifico mostra un tl ridotto (**5 sec a ds e 6 sec. a sn**) e la differenza di intensità appare accentuata in modo statisticamente significativo.

Esistono varie forme di ICAEM, tuttavia, la sola meritevole di attenta considerazione nella pratica e nella ricerca è l’ ICAEM- $\alpha$ , caratterizzata da un intenso riflesso gastrico aspecifico (> **1 cm. ca.**) anche durante pressione digitale esercitata sul terzo inferiore dei muscoli scheletrici, dove il metabolismo ossidativo è più *efficiente ed elevato* per motivi di natura evolutiva.

Come ormai noto al lettore, tl e intensità di questo riflesso – e di altri che al momento non interessano – sono correlati direttamente con il pH tissutale e, quindi, con il grado di idrogenioni liberi, dipendente dal livello di energia endocellulare attuale. La pressione digitale trasforma il tessuto interessato in un sistema termodinamicamente isolato, dove l’energia libera presente al momento, cioè in condizioni di base con il soggetto da esaminare supino e psico-fisicamente rilassato, è consumata in un tempo tanto più breve quanto minore della norma è il contenuto di nucleotidi fosforilati ad elevato potenziale energetico.

Inoltre, la intensità dell’acidosi così raggiunta, sempre correlata al livello dell’energia endocellulare di base, è tanto maggiore – a parità di tempo trascorso dall’inizio della pressione tissutale – quanto più compromessa è la funzione respiratoria mitocondriale respiratoria, cioè quanto più alterata appare la fosforilazione ossidativa. Corroboro quanto appena affermato una *semplice evidenza sperimentale*: il tl del riflesso polpastrello digitale, durante pressione di *media* intensità, nel sano è di **5 sec.** Se il soggetto esegue il *test dell’apnea* (= assenza di respirazione per 10 sec. ca) (V: Glossario), il tl progressivamente si riduce, ma a partire da **10 sec.** dall’inizio del test in quanto l’attivazione microcircolatoria tipo I, associata, provocata dall’apnea, compensa fisiologicamente in modo completo il ridotto apporto di materia-informazione-energia al parenchima *entro i primi 10 sec. circa*.

A questo punto occorre ricordare che la terapia dietetica, etimologicamente intesa, e la somministrazione di istangioprotettori modifica positivamente l’attività respiratoria cellulare con conseguente aumento dell’energia libera endocellulare ed il miglioramento dei parametri dei vari segni semeiotico-biofisici dell’ICAEM- $\alpha$ , che, tuttavia, non scompare del tutto.

**[FATTO DI FONDAMENTALE IMPORTANZA: I TERMINI “LIEVE”, “MEDIO” “INTENSO”, ETC., CHE IL LETTORE INCONTRA FREQUENTEMENTE, SONO SOLO APPARENTEMENTE PRIVI DI RIGORE SCIENTIFICO, POICHÈ IN REALTÀ HANNO UN PRECISO E QUANTITATIVO VALORE SCIENTIFICO, COMPRESIBILE SOLTANTO SE SI CONOSCE A FONDO LA MICROANGIOLOGIA SEMEIOTICO BIOFISICA, IN QUANTO ESSI SONO CORRELATI ALL’EFFETTO SULLE DIFFERENTI STRUTTURE DEL MICROCIRCOLO PROVOCATO, DI VOLTA IN VOLTA, DALLA “ INTENSITÀ DELLA STIMOLAZIONE”]**

## Evidenze sperimentali e cliniche della “esistenza” dell’ICAEM.

In realtà, le evidenze cliniche e sperimentali, che corroborano la “esistenza” ed il significato clinico dell’ICAEM, sono tanto numerose quanto resistenti a qualsiasi tentativo di falsificazione.

Infatti, esse dimostrano che in conseguenza di alterazioni – rallentamento o arresto – del flusso di energia-materia-informazione nei mitocondri, in conformità con la ineccepibile metodologia proposta con esemplare passione da Dioguardi e Di Padova (Dioguardi N., Di Padova C. Proposta di un sistema tetracamere della biligenesi. Osp. Maggiore. 75, 380, 1980.), i processi red-ox mitocondriali risultano compromessi, con conseguente insorgenza di acidosi tessutale, causa della fenomenologia semeiotico-biofisica sopra descritta, cioè il *riflesso gastrico aspecifico* “vagale” (= dilatazione del fondo e del corpo dello stomaco e contrazione del giunto antro-pilorico; V. Glossario, Home-Page), – ciecale, ureterale – e la splenodecongestione, durante pressione digitale di “media” intensità su qualsiasi sistema biologico o sulla sua proiezione cutanea (più precisamente, sui relativi *trigger-points*), in particolare gli emisferi cerebrali, con i parametri sopra riferiti (Fig.1).

### Sindrome percusso-ascoltatoria dell’ICAEM

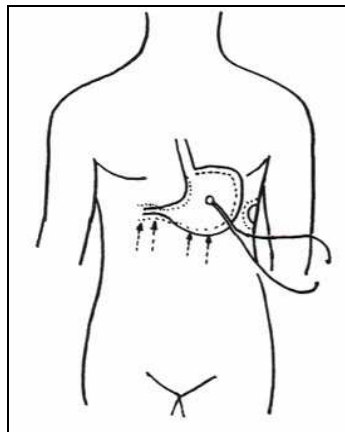


Fig. 1

Nella figura sono illustrati il riflesso gastrico aspecifico “vagale” e la splenodecongestione che indicano la presenza ed evidenziano la intensità dell’ICAEM (V. testo).

### Evidenze sperimentali a dimostrazione della esistenza dell’ICAEM

A) In un soggetto giovane e sano, supino e psico-fisicamente rilassato, un laccio emostatico strettamente applicato intorno ad un braccio o ad una gamba, in modo da ostruire il flusso arterioso nella arteria brachiale o femorale (*test del laccio emostatico*), trasforma i tessuti a valle in un sistema biologico (pressochè) termodinamicamente isolato, dove i normali freni della entropia cessano: la glicolisi da “aerobia” diventa “anaerobia”, con accumulo locale di acido lattico,  $H^+$ ,  $CO_2$  e, quindi aumento della attività idrogenionica ( $\downarrow$  del pH). In questo preciso momento dell’acidosi

“critica”, non più compensata, applicata la pressione digitale sopra i tessuti a valle della sede del laccio emostatico, dove l’O<sub>2</sub> non rappresenta più il substrato riducibile in grado di ossidare il NADH e gli altri coenzimi ridotti, è messa *chiaramente in evidenza* la tipica sindrome percusso-ascoltatoria dell’ICAEM, illustrata nella Fig. I.

B) Come abbiamo già visto nel paragrafo precedente, in modo analogo, nel soggetto giovane e sano, invitato a non respirare (*test dell’apnea*) per  $\geq 10$  sec., la fenomenologia semeiotico-biofisica dell’ICAEM è provocabile dopo un tl variabile da individuo ad individuo, da tessuto a tessuto e da parte a parte di uno stesso tessuto, verosimilmente in rapporto a processi evolutivi che nel corso della filogenesi hanno interessato i mitocondri delle diverse strutture biologiche in modo differente dal punto di vista qualitativo e/o quantitativo, senza escludere, certamente, la “puntuale” localizzazione del danno mitocondriale geneticamente trasmesso.

Nel *test della apnea*, la ingravescente carenza di O<sub>2</sub> provoca il progressivo rallentamento della fosforilazione ossidativa, conseguenza della compromissione del flusso elettronico lungo la catena respiratoria e causa, a sua volta, di *acidosi istangica locale*, la cui espressione clinica percusso-ascoltatoria è rappresentata dalla sindrome della ICAEM, provocata, come ormai noto, dalla applicazione della pressione digitale su un notevole numero di *trigger-points*.

Nei tessuti a metabolismo prevalentemente aerobio, per mantenere la vita e la funzione cellulare, è necessario il continuo apporto di O<sub>2</sub>, evidentemente compromesso nel *test dell’apnea*, in cui è presente anche ipertono simpatico. Infatti, questo test scatena una situazione ischemica pure attraverso l’ipertono simpatico e la attivazione del sistema renina-angiotensina, circolante e tissutale, come da me dimostrato con la **Semeiotica Biofisica**, per la prima volta clinicamente, con conseguenti alterazioni emodinamiche-emoreologiche delle unità microvascolotessutali (V.BIBLIOGRAFIA, HOME-PAGE). In realtà, la ridotta perfusione tissutale, secondario all’aumentato tono delle arteriole di resistenza, la cui vasomotilità è alterata con diminuzione della *flow-motion*, è evidenziata dalla decongestione renale, splenica, pancreatica, etc., dopo 4-5 sec. di transitoria, breve (3 sec.) congestione. Si tratta di modificazioni reattive del flusso ematico locale finalizzate a conservare il fisiologico rifornimento di O<sub>2</sub> ai tessuti più nobili, come il cuore ed il cervello, durante la situazione di emergenza. Infatti, in questi tessuti ad elevato metabolismo aerobio, fisiologicamente si attua la *attivazione microcircolatoria di tipo I, associata*, con incremento dell’apporto ematico al parenchima (la cosiddetta iperemia attiva).

Nei test sopra illustrati, la disponibilità cellulare di O<sub>2</sub> ridotta e conseguentemente appare compromessa l’ossidazione mitocondriale del NADH e di altri coenzimi ridotti, poichè l’O<sub>2</sub> notoriamente è l’accettore terminale degli elettroni che fluiscono lungo le complesse strutture dei cinque complessi che formano la catena respiratoria mitocondriale assieme a due composti, ad essi associati, il Coenzima Q<sub>10</sub> e il Citocromo ( Egger; Wallace; Anderson S., Bankier A.T., Barrel G.B., et al. Sequence and organization of the human litochondrial genoma. Nature. 290, 457, 1981.; Gadaleta; De Vincentiis M. La cellula. In: Cavallo G., Beretta-Anguissola A. ,eds. Le basi biologiche della medicina moderna. Vol.I. C.G. Torino: Ed. Medico Scientifiche, 1, 1980.; Hatefi Y. The mitochondrial electron transport and oxidative phosphorylation system. Ann. Rev. Biochem. 54, 1015, 1985.). Conseguenza di questi eventi è il rallentamento, progressivo fino al suo arresto, del trasporto dei H<sup>+</sup> attraverso la membrana mitocondriale interna, causa della ingravescente compromissione del potenziale di membrana, sorgente dell’energia elettrochimica, fattore essenziale per la produzione di ATP, secondo la teoria chemio-osmotica di Mitchell.

Pertanto, durante i due tests e, naturalmente, nella *manovra di Restano* – esecuzione contemporanea di questi tests, la sintesi di ATP si riduce progressivamente, mentre aumentano i metaboliti che non possono essere ossidati e/o allontanati dai tessuti, come accade nel *test del laccio emostatico* con un danno tissutale maggiore.

L’accumulo di metaboliti, quali NADH, H<sup>+</sup>, CO<sub>2</sub>, lattato, determina una rapida caduta del pH e, di conseguenza, acidosi intracellulare, che rappresenta un meccanismo di difesa contro l’ischemia e/o l’ipossia, finalizzato alla diminuzione del fabbisogno di O<sub>2</sub> (= diminuzione della

spesa energetica istangica, per esempio nel miocardio) e alla riduzione dell'afflusso di  $Ca^{++}$ , in seguito alla limitazione dell'attività dei canali lenti e l'up-take cellulare totale (De Vincentis).

Infatti, nell'individuo ICAEM- $\alpha$  positivo, che "mentalmente" compie semplici operazioni matematiche o "pensa", dopo 3 sec. di apnea transitoriamente il riflesso cerebro-gastrico aspecifico si rivela nettamente di ridotta intensità ed uguale sia quando sono stimolati i *trigger-points* cerebrali di ds che quelli di sn. In queste condizioni, l'insufficiente apporto di  $O_2$  riduce l'attività più intensamente nei neuroni maggiormente attivi dal punto di vista metabolico, con conseguente maggiore riduzione nelle locali unità microvascolotessutali sia del flusso ematico che del calibro medio e delle oscillazioni vasomotorie, elementi essenziali alla base del riflesso cerebro gastrico aspecifico (Biliografia, Home-Page).

Infine, in rapporto alla diversa evoluzione dei mitocondri in tessuti differenti, la comparsa e/o l'accentuazione della *sindrome percusso-ascoltatoria dell'Istangiopatia Congenita Acidosica Enzimo-Metabolica* si manifesta dopo un tl variabile sia nel test del laccio emostatico che nel test della apnea e nella manovra di Restano: per esempio, il tl è più breve quando il *trigger-point* è rappresentato dal terzo superiore del muscolo quadricipite o di altro muscolo scheletrico naturalmente. In altre parole, nelle strutture mitocondriali filogeneticamente più "recenti", cioè nelle dita della mano, labbra, lingua, etc., per poter fornire prestazioni rapide, delicate, complesse, raffinate, le cellule locali devono poter disporre di sorgenti di energia particolarmente efficaci, vale a dire di mitocondri in grado di sintetizzare in brevissimo tempo la richiesta e necessaria energia (ATP).

A questo proposito è opportuno ricordare che nella fosforilazione ossidativa sono liberate 686 Kcal. per mole di glucosio metabolizzato, mentre nella glicolisi "anaerobia" – ciclo di Embden-Meyerhoff – vengono fornite soltanto 47 Kcal. (Malcovati). Pertanto, lo stato ipossico e/o ischemico, indotto dai tests sopra ricordati, influenza negativamente e più intensamente i mitocondri maggiormente attivi ma anche più vulnerabili, come abbiamo riferito a proposito della apparente scomparsa della *sindrome percusso-ascoltatoria* della dominanza cerebrale destra nel test della apnea.

A sostegno di queste affermazioni sta il valore del tl del riflesso durante il *test della apnea* in soggetti giovani e sani: tl 10-12 sec. per i *trigger-points* della lingua e della labbra ; tl 12 sec. per la parte mediana o centrale e 10 sec. per gli angoli buccali, ben differente dal tl del riflesso III inferiore del muscolo quadricipite-gastrico aspecifico che è di 14 sec.

### **Evidenze cliniche a dimostrazione della esistenza dell'ICAEM**

Numerose sono le evidenze cliniche che suggeriscono che la *sindrome percusso-ascoltatoria*, oggetto della discussione, è realmente in rapporto con la ridotta attività respiratoria mitocondriale.

Infatti, in pazienti con scompenso cardiaco, insufficienza respiratoria, embolia, trombosi, *sindrome ferro-*, *magnesio-*, *Co Q10-carenziale*, i segni *percusso-ascoltatori* dell' ICAEM diventano intensissimi. D'altra parte, terapie atte a migliorare o curare le patologie ora menzionate determinano un netto miglioramento della *sindrome percusso-ascoltatoria* e/o la scomparsa della fenomenologia della malattia di base, nel rispetto dei famosi parametri di Henle-Koch.

A questo punto, bisogna ricordare che la compromissione della respirazione mitocondriale provoca l'aumento di  $Ca^{++}$  e  $Na^+$  nelle cellule muscolari lisce, e non, delle unità microvascolotessutali. A causa della differente distribuzione degli  $\alpha$ -recettori adrenergici nel versante venoso e arterioso (De Vincentis.; Dixon B. Scientifically speaking. Br.Med.J. 292, 909, 1986), durante il test del pugile, dove è presente ipertono simpatico a causa del lavoro isometrico, nella citopatia mitocondriale funzionale, da noi qui discussa, immediatamente compare una intensa congestione dei reni, milza e pancreas di 3 cm. di intensità (NN = 2 cm.) e di breve durata,  $\leq 3$  sec.

(NN = 6 sec.), seguita da decongestione ad attuazione rapida,  $\leq 2$  sec. (NN  $\geq 3$  sec.) e di lunga durata  $> 5$  sec. (NN = 5 sec. ca.).

Nei diagrammi dei relativi sistemi biologici, pertanto, si osserva una fase C alta, intensa, ma di breve durata, come nell'ipertono simpatico, rapidamente seguita da una intensa e prolungata fase D (Fig. 2). Queste evidenze cliniche sottolineano un fatto di importanza essenziale per la **Semeiotica Biofisica** e per la *Microangiologia Clinica*, cioè gli stretti rapporti esistenti tra metabolismo, attività mitocondriale e vasomozione.

A seguito di queste interessanti correlazioni, è stato possibile portare eventi biologico-molecolari a livello clinico con l'aiuto della originale semeiotica fisica.

## RENOGRAMMA

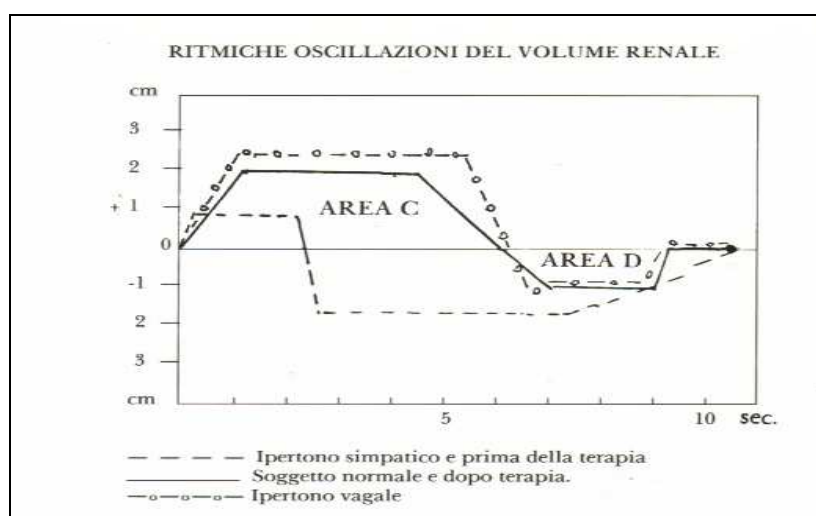


Fig.2

Nella figura sono geometricamente illustrate le osservazioni cliniche, riferite nel testo.

Le modificazioni del diagramma di un sistema biologico, in questo caso il renogramma, indotte dal tono del sistema neurovegetativo, sono accentuate dalla ICAEM- $\alpha$  in rapporto alla sua gravità. Ricordiamo che la citopatia mitocondriale rappresenta, inoltre, la *conditio sine qua non* della distonia neuro-vegetativa.

A dimostrazione della validità di quanto sopra riferito, depongono i dati di una nostra ricerca in pazienti con *sindrome ferro-carenziale* (V. Bibliografia, Home-Page) lieve-moderata, con scarsa o nulla sintomatologia clinica, in cui dominava l'astenia neuro-muscolare. Il riflesso III medio muscolo quadricipite-gastrico aspecifico di base mostrava una intensità notevole, **4-5 cm**. A tutte/i le pazienti fu somministrato un preparato a base di ferro x os, che ha ridotto la intensità del riflesso, sceso da **4,  $5 \pm 0,5$  cm.** a **1,5  $\pm 0,5$  cm.**

Per concludere questa parte del capitolo, è bene ricordare che la ICAEM- $\alpha$  è la espressione clinica di congenite alterazioni di natura biologico-molecolari che, ereditate generalmente per via materna, compromettono la attività respiratoria mitocondriale con una gravità che varia, in un dato individuo, da tessuto a tessuto e da parte a parte dello stesso tessuto. La ICAEM- $\alpha$ , attraverso alterazioni metaboliche glicido-lipidiche e modificazioni della vasomozione, estrinsecantisi a livello di unità microvascolotessutale, specialmente con compromissione della Riserva Funzionale Microcircolatoria, facilita la insorgenza della *sindrome pre-metabolica, pre-morbosa* o **stato grigio**, luogo della prevenzione, che può esitare nelle più gravi malattie dell'uomo, magari in presenza di



fattori di rischio acquisiti e ambientali se non è riconosciuto tempestivamente e di conseguenza trattato.

## ICAEM- $\alpha$ E DOMINANZA CEREBRALE DESTRA.

La dominanza cerebrale, finalizzata ad adempiere certe funzioni cognitive superiori, costituisce una delle principali caratteristiche biologiche dell'uomo e, quindi, uno dei fattori primari della capacità intellettuale (Geschwind N., Behan P. Left-handedness, association with immune disease, migraine and development learning disorders. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 79, 5097, 1982).

La **Semeiotica Biofisica** permette al medico di rilevare tutte le forme, anche quelle di lieve intensità, di dominanza cerebrale destra a differenza dei metodi riduttivi basati sulla presenza del mancinismo, destrismo e/o disturbi dell'apprendimento nell'infanzia. In realtà, numerosi individui "destrimani" o "ambidestri" presentano un riflesso cerebro-gastrico aspecifico più accentuato quando la stimolazione interessa i *trigger-points* dell'emisfero cerebrale destro di base e/o durante le condizioni di lavoro mentale, precedentemente descritte.

La **Semeiotica Biofisica**, infatti, consente, in modo estremamente semplice e di facile applicazione, di evidenziare l'*attivazione microcircolatoria cerebrale di tipo I, associata*, o iperemia attiva, nei vari e noti centri nervosi (V. Bibliografia nella Home-Page): quando il soggetto da esaminare parla o "pensa" di parlare, i relativi centri del linguaggio – centro di Wernicke, Pennfield, Broca – e le numerose aree associate mostrano notoriamente un incremento della flow- e flux-motion locali. Gli *in-puts* afferenti, originati nelle pareti arteriolari, fisiologicamente fluttuanti secondo un comportamento caotico deterministico, sono incrementati dalla pressione digitale sul globo oculare o sugli altri numerosi *trigger-points*, mediante un riflesso simpatico assonico nei territori correlati, causa di transitorio aumento del tono vascolare. Conseguenza di tutto ciò è la comparsa dei riflessi gastrico aspecifico e colecistico. La intensità dei segni semeiotico-biofisici è correlata direttamente a quella della attività del centro nervoso al momento funzionante ed oggetto di indagine: se il soggetto muove o "pensa" di muovere una mano oppure un solo dito, per esempio, la pressione digitale applicata sopra i relativi *trigger-points* (proiezione cutanea di questi centri nervosi) o su un globo oculare con direzione antero-posteriore, provoca un riflesso gastrico aspecifico di intensità crescente con l'aumentare della velocità del movimento, magari simulato, della mano o del dito.

Geschwind e collaboratori (Geschwind) hanno dimostrato la presenza di una marcatissima asimmetria anatomica della superficie superiore del *Planum temporale* nel cervello umano. Questa regione fa parte dell'area di Wernicke, di notevole importanza per il linguaggio: il piano temporale sinistro era più esteso in 65 cervelli su 100, il destro in 11, mentre i due piani temporali erano approssimativamente uguali in 24. Altri AA. confermarono questi dati (Galaburda A.M., Kemper T.L. Cytoarchitectonic abnormalities in developmental dyslexia: a case study. Ann. Neurol. 6, 94, 1979); Galaburda A.M., Kemper T.L., Le May M., Geschwind M. Right-left asymmetries in the brain. Science. 199, 852, 1978.). In un bambino gravemente dislessico Galaburda e Kemper hanno dimostrato la presenza di una alterazione dell'architettura corticale, principalmente nel piano temporale e nella parte adiacente del lobo parietale soltanto nell'emisfero sinistro (Galaburda, Kemper). Le alterazioni sono state interpretate come la conseguenza dei disturbi nel processo di migrazione e di organizzazione neuronale, verificatosi esclusivamente nella regione temporo-parietale sinistra, che notoriamente si sviluppa successivamente alla controlaterale (Chi J.G., Dolling E.C., Gilles F:H... Chi J.G., Dolling E.C., Gilles F:H. Left-right asymmetries of the temporal speech are of the human fetus. Arch. Neurol. 34, 346, 1977; Fontes V. Morfologia de cortex cerebral. Boletim do Instituto de Antonio Aurelio da Costa Ferreira, Lisbon, 1944.). Fino dal 1980 Geschwind notò che individui spiccatamente mancini e coloro che nell'infanzia soffrirono per disturbi dell'apprendimento (dislessia, balbuzie, autismo) erano colpiti da patologia immunitaria più frequentemente dei destrimani (Geschwind e Behan). Queste geniali intuizioni ed i loro dati interessanti sono stati da noi confermati con metodo clinico e riferiti precedentemente in numerosi lavori (Bibliografia, Home-Page).

Tutti gli individui portatori di dominanza cerebrale destra, da noi osservati in una ormai lunga esperienza clinica, sono (o erano) ICAEM- $\alpha$  positivi. Detto altrimenti, nell'asimmetria cerebrale per prevalenza dell'emisfero di destra è "sempre" presente la forma più intensa della **Istangiopatia Congenita Acidosa Enzimo-Metabolica** e le intensità delle due condizioni, valutate sulla base dei valori dei parametri del riflesso cerebro-gastrico aspecifico, oculo-gastrico aspecifico e dei potenziali cerebrali evocati somato-sensoriali, di base e durante tests da sforzo, cioè in modo *statico* e *dinamico*, sono direttamente correlate in modo statisticamente significativo.

E' generalmente ammesso che il *Planum temporale*, situato tra il giro di Heschl e la parte posteriore della scissura di Silvio, a destra è più piegata che a sinistra, si sviluppa più tardivamente nell'embrione (Geschwind e Behan) e che lo sviluppo dell'emisfero sinistro sembra avvenire più lentamente del controlaterale (Fontes). Talvolta, la lentezza dello sviluppo è così intensa da provocare, nell'emisfero sinistro, disturbi dei movimenti neuronali e conseguentemente difetti specifici in talune aree corticali, per esempio, nel lobo temporale e nelle adiacenti regioni parietali, interessate al linguaggio (Geschwind e Behan).

In conseguenza dei processi di morte cellulare, presenti prima e dopo la nascita, fattori frenanti che agiscono sull'emisfero sinistro incrementano lo sviluppo di aree corticali corrispondenti nell'emisfero controlaterale (idem).

A questo punto, va ricordato che l'ICAEM- $\alpha$  rappresenta la più intensa compromissione, di natura funzionale, di numerosi enzimi del ciclo di Krebs e della catena respiratoria mitocondriale anche a livello di sinaptosomi di tipo I e II e dei mitocondri neuronali. Inoltre, altri numerosi enzimi, interessati all' sintesi dei recettori per l'insulina, amine vasoattive, oppioidi endogeni, ormoni e neurotrasmettitori, risultano chiaramente compromessi, per lo meno sul piano funzionale. Infatti, i PCE somato-sensoriali sono nettamente alterati nei soggetti ICAEM- $\alpha$  positivi in confronto ai controlli di uguale età, sesso e BMI, come descritto nei numerosi lavori citati.

Infine, neurotrasmettitori, recettori e macromolecole svolgono un ruolo di primo piano per quanto riguarda i movimenti neuronali embrionali e l'adesività di queste strutture, cioè il fisiologico movimento dei coni neuronali di accrescimento (Goodman C.S., Raper J.A., Ho R., Chang S. Pathfinding by neuronal growth cones in grasshopper-embryos. In: Developmental order: its origins and regulation. Symp. Soc. Dev. Biol. 40, 275, 1982.). In altre parole, l'ICAEM- $\alpha$ , a partire dalle primissime fasi dello sviluppo embrionale, quando è particolarmente accentuata, provoca alterazioni biologiche – sopra descritte – attraverso il ridotto livello di energia libera endoneuronale, causa della successive modificazioni della citoarchitettura cerebrale, osservate da vari Autori (Geschwind e Behan; Goodman), durante la evoluzione prima e dopo la nascita ed estrinsecatesi nella dominanza cerebrale destra. Pertanto, nel corso della evoluzione embrionale "prima" compare l'ICAEM- $\alpha$ , presente già nell'uovo fecondato, e non, e soltanto "dopo" l'asimmetria cerebrale. Secondo il personale parere, la influenza negativa dell'ICAEM- $\alpha$  sullo sviluppo cerebrale dell'embrione si attua con meccanismi complessi, illustrati nel *Terreno Oncologico* e nel capitolo sulla nostra teoria microcircolatoria dell'arteriosclerosi ed in quello sulla sindrome di Reaven, classica e variante. (V. Bibliografia, Home-Page).

Per quanto riguarda i reali rapporti sicuramente esistenti tra dominanza cerebrale destra e immunopatologia (Geschwind e Behan), bisogna riflettere sul fatto che l'ICAEM- $\alpha$  rappresenta la *conditio sine qua non* delle malattie immunitarie e che conseguentemente essa spiega la relazione tra asimmetria cerebrale e queste patologie, che possono insorgere soltanto sulla base di una congenita alterazione dell'equilibrio fisiologicamente presente tra asse dello stress e sistema somatostatina-melatonina-oppioidi endogeni, "direttori dell'orchestra immunitaria" (*Terreno oncologico*).

Per avviarci alla conclusione di questo argomento, dedicato comprensibilmente ad un argomento a noi particolarmente caro e, sicuramente, ricco di interesse speculativo e pratico, attualmente molto lontano da una completa utilizzazione, l'asimmetria cerebrale con dominanza dell'emisfero di destra e le numerose patologie ad essa relmente correlate sono la conseguenza di un comune denominatore, la **citopatia mitocondriale funzionale** denominata con l'acronimo ICAEM-

$\alpha$ , magari con la negativa influenza di fattori ambientali, acquisiti, solo in parte noti, che svolgono una negativa influenza di facilitazione dell'insorgenza dei processi morbosi più volte ricordati.

Ne consegue che l' ICAEM- $\alpha$  rappresenta – come ripetutamente sottolineato – la *conditio sine qua non* delle malattie reumatiche su base autoimmune, inclusa la Polimialgia Reumatica Acuta Benigna Variante, descritta da uno di noi (V. Bibliografia, Home-Page), del diabete mellito I e II, dell'emicrania, dell'ipertensione arteriosa, dei tumori benigni e maligni, solidi e liquidi, della gotta, dislipidemia e arteriosclerosi, della sindrome ferro-carenziale, magnesio-carenziale, Co Q10-carenziale,, carnitina-carenziale, della uro- e cole-litiasi, della pancreatite, ipertrofia prostatica benigna, etc.(V. Bibliografia, Home-Page).

Per quanto riguarda i complessi meccanismi attraverso i quali l' ICAEM- $\alpha$  conduce alle numerose patologie, rimandiamo il lettore ai nostri precedenti lavori, in attesa della messa a punto del volume SEMEIOTICA BIOFISICA. MICROANGIOLOGIA CLINICA.

Dal 1985 viene proposto, ovviamente senza successo alcuno, di sostituire il termine *metafisico* ed *ambiguo*, niente affatto scientifico, di “diatesi” con quello *quantizzabile, falsificabile* e, quindi, *scientifico* di **Istangiopatìa Congenita Acidosica Enzimo-Metabolica.**