



di Stagnaro-Neri Marina e *Stagnaro Sergio

a cura di Simone Caramel

*** Sergio Stagnaro MD**

Via Erasmo Piaggio 23/8, 16039 Riva Trigoso (Genova) Italia. Fondatore della Semeiotica Biofisica Quantistica, Presidente Onorario della Società Internazionale di Semeiotica Biofisica Quantistica (SISBQ) Who's Who in the World (and America) dal 1996. Tel.0039-0185-42315 Cell. 3338631439 e-mail: dottsergio@semeioticabiofisica.it
web: www.semeioticabiofisica.it § www.sisbq.org

Indice

Indice	pag. 1
Prefazione	5
Premessa	6
1. Introduzione alla Microangiologia Clinica	11
1.1 Fisiologia del Sistema Microvascolotessutale. Caos e Ordine	11
1.2 Cenni storici	14
1.3 La Vasomozione nel sano	17
1.4 Precondizionamento Semeiotico-Biofisico-Quantistico dei sistemi biologici	27
1.5 Il ruolo del precondizionamento Semeiotico-Biofisico-Quantistico nella prevenzione primaria	34
1.6 Analisi della Vasomozione, durante stimolazione di differente intensità	37
1.7 Funzione e struttura sono i due poli della stessa equazione	40
1.8 La vita come traiettoria dell'attrattore strano dei sistemi biologici	43
1.9 Disfunzione delle Anastomosi Artero-Venose e dei Dispositivi Endoarteriolar di Blocco, normali e neoformati-patologici, nell'Arterioscleosi iniziale.	46
1.10 Introduzione	46
1.11. Metodi	47
1.12 Discussione e Conclusione	50
1.13 Bibliografia	52
2. Fisiologia del Microcircolo: Vasomozione	56
2.1 Fisiologia del Sistema Microvascolotessutale. Caos e Ordine	56
2.1.1 Cenni storici	56
2.2 La Vasomozione: Fisiologia	59
2.3 Ruolo delle Highest Spikes nella valutazione del caos deterministico dei sistemi biologici. Trasformazioni Semeiotico-Biofisico-Quantistiche di Fourier	68
2.4 Principi Fondamentali della Teoria dei Sistemi Dinamici	70
2.5 Trasformazione Semeiotico-Biofisico-Quantistiche di Fourier	72
2.6 Una Variante Fisiologica del Tipo IV Delle Trasformazioni Semeiotico-Biofisico-Quantistiche Di Fourier	78
2.7 Bibliografia	81
3. Analisi del Caos Deterministico della Vasomozione. Modificazioni Morfologiche dell'Onda di Fluttuazione	82
3.1 La Vasomozione	82

3.2 Fisiologia e Fisiopatologia della Microcircolazione	88
3.3 Disomogeneita' Temporale (Fisiologica) e Spaziale (Patologica)	91
3.4 Bibliografia	93
4. Microangiologia Clinica e Numero di Feigenbaum. Modelli di Geometrizzazione Degli Attrattori.	94
4.1 Geometrizzazione degli Attrattori. Alcuni Modelli Semeiotico-Biofisico-Quantistici	100
4.2 Bibliografia	103
5. Microangiologia Clinica Semeiotico-Biofisico-Quantistica dei Dispositivi Endoarteriosi Di Blocco	104
5.1 Bibliografia	114
6. Istangio: Unità Micro-Vascolo-Tessutale	115
6.1 Istangio: un sistema biologico complesso, sinergetico	115
6.2 Istangio: un sistema biologico caotico deterministico	117
7. Funzione Endoteliale	124
7.1 Valutazione Clinica della Funzione Endoteliale. Dilatazione Flusso-Mediata dell'Arteria Brachiale.	124
7.2 Bibliografia	126
7.3 Ruolo Primario della Funzione Endoteliale nell'ossigenazione miocardica. Il Test delle Due Pressioni	128
7.4 Bibliografia	129
7.5 Ruolo Primario dell'Endotelio nella Riserva Funzionale Microcircolatoria	130
7.6 Bibliografia	132
7.7 Bed-side "aspecific" diagnosis of connective tissue disorder: skin of dorsal site of the hand-tonic gastric contraction reflex. (In English Language)	133
7.8 Bibliografia	134
7.9 Valutazione Clinica Semeiotico-Biofisico-Quantistica dell'Endotelio: Significati biologici della Compliance arteriosa.	135
7.10 Bibliografia	139
8. Patologia del Microcircolo	141
8.1 Sindrome Pre-Metabolica. Locus della Prevenzione Primaria	141
8.2 Introduzione	142

8.3 Attivazione microcircolatoria, fisiologica e patologica, nel <i>post-absorptive state</i>	143
8.4 Fisiopatologia dello scompenso del “cuore periferico”	144
8.5 Attivazione Microcircolatoria post-prandiale e post-assorbimento, in Fisiologia e in Patologia: la sindrome pre-metabolica	146
8.6 Diagnosi della sindrome pre-metabolica mediante il preconditionamento semeiotico-biofisico	150
8.7 Microcircolazione tessutale del <i>post-absorptive state</i> nei vari stadi diabetici	154
8.8 Differente risposta istamica all’insulina endogena in fisiologia, nella sindrome pre-metabolica e in patologia	155
8.9 Attivazione microcircolatoria nella valutazione delle fasi iniziali delle principali malattie	158
8.10 Attivazione microcircolatoria nel dismetabolismo glicidico	160
8.11 L’iperinsulinemia-insulinoresistenza fattore indipendente di rischio delle più gravi malattie umane	161
8.12 Bibliografia	165
9. Sindrome Pre-Metabolica “Variante”	167
9.1 Introduzione	167
9.2 Semeiotica Biofisica Quantistica della Sindrome Pre-Metabolica	168
9.3 Sindrme Pre-Metabolica: Procedimenti Diagnostici Semeiotico-Biofisico-Quantistici	169
9.4 Sindrome Pre-Metabolica “variante”	174
9.5 Conclusione	178
9.6 Bibliografia	179
10. Sindrome Pre-Metabolica: il ruolo della valutazione Semeiotico-Biofisico-Quantistica del Sistema Nervoso Vegetativo in condizioni di stimolazione neuro-ormonale	182
10.1 Riassunto	182
10.2 Introduzione	183
10.3 Metodi	184
10.4 Discussione	186
10.5 Il ruolo primario nella modificazione dell’attivazione del sistema nervoso vegetativo	189
10.6 Bibliografia	191
11. Sindrome Pre-Metabolica: sovrappeso ed obesità nell’infanzia	195
11.1 Introduzione	195
11.2 Obesità nei bambini e sue complicazioni	196
11.3 Definizione dell’obesità	198
11.4 Sindrome Pre-Metabolica classica e variante	200

11.5 Diagnosi clinica della sindrome pre-metabolica con il precondizionamento Semeiotico-Biofisico-Quantistico	201
11.6 Conclusione	206
11.7 Bibliografia	207
12. Stadio pre-ipertensivo o pre-morboso dell'ipertensione arteriosa	208
12.1 Valutazione Semeiotico-Biofisico-Quantistica dello stadio pre- ipertensivo	212
12.2 Evidenze cliniche dell'esistenza dello stato pre-ipertensivo	216
12.3 Bibliografia	217
13. Precondizionamento Semeiotico-Biofisico-Quantistico dei sistemi biologici. Aspetti Microangiologici-Clinici	219
13.1 Il ruolo del precondizionamento semeiotico-biofisico nella prevenzione primaria	225
13.2 Bibliografia	227
14. Microalbuminuria: Fattore di Rischio Cardiovascolare o Segno di "Costituzione Arteriosclerotica"?	229
14.1 Introduzione	229
14.2 Associazione tra Microalbuminuria e Cardiovascolopatie: il punto di vista comune	229
14.3 Eziopatogenesi della Microalbuminuria: il punto di vista della Semeiotica Biofisica Quantistica	231
14.4 Contributo Semeiotico-Biofisico-Quantistico alla definizione dei rapporti tra Microalbuminuria e Patologia Cardiovascolare	232
14.5 Anomalie arteriose nei discendenti di pazienti colpiti da infarto miocardico, anche prematuro	233
14.6 La Costituzione Semeiotico-Biofisico-Quantistica Arteriosclerotica	238
14.7 Semeiotica Biofisica Quantistica della Microalbuminuria	242
14.8 Bibliografia	244
15. Disfunzione delle Anastomosi Artero-Venose e dei Dispositivi Endoarteriolari di Blocco, normali e neoformati-patologici, nell'Arterioscleosi iniziale	247
15.1 Riassunto	247
15.2 Introduzione	247
15.3 Metodi	248
15.4 Discussione e Conclusione	251
15.5 Bibliografia	252

16. DEB tipo I, neoformati-patologici e Reale Rischio Semeiotico-Biofisico-Quantistico. Rimodellamento Microvascolare	254
16.1 Introduzione	254
16.2 Ruolo dei DEB nel Reale Rischio Semeiotico-Biofisico-Quantistico	255
16.3 Valutazione clinica dei Dispositivi Endoarteriolar di Blocco	258
16.4 Conclusione	266
16.5 Bibliografia	268

Prefazione

Il presente volume raccoglie diversi articoli, scritti dal dottor Sergio Stagnaro, che introducono il lettore alla Microangiologia Clinica, originale evoluzione della Microangiologia, investigata clinicamente, al letto del paziente, con l'ausilio della Percussione Ascoltata di visceri ed organi, antico metodo diagnostico rivisitato in chiave moderna (Riflesso Diagnostica Percusso-Ascoltatoria), in particolare evocando ed interpretando i riflessi ureterali, naturale terminazione del microcircolo.

La Microangiologia Clinica è essenziale e fondamentale per dare un verosimile ed esaustivo significato alla patofisiologia che sottende i dati raccolti “bed-side” dalla Semeiotica Biofisica Quantistica, per comprendere il suo carattere transdisciplinare che attinge e dà impulso ad altre scienze, quali la matematica applicata ai sistemi dinamici non-lineari con i loro comportamenti caotico-deterministici e la fisica quantistica, e per interpretare in maniera coerente, soddisfacente ed unitaria le informazioni raccolte.

La Microangiologia Clinica rivela chiaramente che funzione e struttura del microcircolo sono due facce della stessa medaglia, svelando i limiti di un approccio classico volto principalmente all'esplorazione degli aspetti morfologico-strutturali dei microvasi, tralasciando di approfondirne le dinamiche funzionali.

La possibilità di osservare e misurare le oscillazioni dei microvasi, in particolare all'interno dei capillari nutrizionali, e di valutare le fisiologiche e patologiche microstrutture contrattili – anastomosi e dispositivi endoarteriolar di blocco – che regolano il flusso sanguigno, cogliendone l'appropriato significato fisiopatologico, offre un contributo importante per il progresso della Microangiologia e per una più fine e completa diagnosi clinica e pre-clinica, prevenzione primaria, pre-primaria e monitoraggio terapeutico delle più gravi patologie degenerative umane di natura mitocondriale.

Simone Caramel

Premessa

Nel campo medico, vasto ed affascinante, reso possibile dalla **Semeiotica Biofisica Quantistica**, ancora ben lontana dall'aver raggiunto i limiti del suo dominio, la *Microangiologia Clinica* svolge un ruolo di primo piano, dal punto di vista sia teorico che operativo, per gli eccellenti risultati conseguiti al letto del malato, in modo originale ed elegante.

Dopo sessant'anni di ricerca e di pratica applicazione di questa semeiotica medica, siamo sempre più convinti che una teoria deve possedere valenze multiple di efficacia e di bellezza per pretendere di raggiungere la verità scientifica.

Fino ad oggi, all'inizio del terzo millennio, lo studio della microangiologia era riservato a pochi addetti ai lavori, ma, con l'aiuto della **Semeiotica Biofisica Quantistica**, sicuramente diventerà patrimonio culturale di ogni medico dotato di apertura mentale, che al letto del malato raccoglierà rapidamente numerosi, originali ed attendibili dati, ottenendo eccellenti risultati con positiva ripercussione sulla diagnosi, sulla diagnosi-differenziale, sulla ricerca clinica e sul monitoraggio terapeutico.

In realtà, nessuno ha mai potuto eseguire per esempio, diagnosi cliniche come quella della pervietà del setto interatriale e/o interventricolare, dell'aneurisma aortico addominale con diametro inferiore a 3 cm., e la diagnosi di Sindrome di Saint in 10 sec.

La *Microangiologia Clinica* rappresenta lo studio clinico del caos deterministico della *vasomotility* (sfigmicità delle piccole arterie ed arteriole, secondo Hammersen) e, quindi, della *vasomotion* (motilità secondaria dei capillari e delle venule post-capillari) di tutti i sistemi biologici.

Questa nuova disciplina della Medicina è, infatti, fondata esclusivamente sulla valutazione "clinica" (impiego di un fonendoscopio e valutazione dei riflessi ureterali) dei movimenti autonomi ed autoctoni di tutte le singole strutture delle unità microvascolotessutali, tra cui le anastomosi arteriolo-venulari (AVA), funzionalmente intese, di qualsiasi organo, ghiandola e tessuto.

In condizioni fisiologiche di base, l'attività motoria del sistema microvascolotessutale presenta il più alto grado di caos deterministico, cioè la più intensa *dimensione frattalica* o *dimensionalità*, che ne rappresenta la misura: nel sano la Dimensione frattalica è 3,81.

Il calcolo di questo parametro, essenziale nella *Microangiologia Clinica*, può essere eseguito, in modo estremamente facile e pratico, mediante la valutazione del tempo di scomparsa del riflesso ciecale e/o gastrico aspecifico: in un modo elegante e raffinato si quantifica in sec. il valore del tempo di latenza (tl) differenziale del riflesso ciecale e/o gastrico aspecifico, corrispondente alla durata della sua scomparsa, come in seguito diremo nei dettagli: Durata del riflesso < 3 sec.-4 sec.<.

Quando un sistema biologico, a causa di malattie di differente natura, lentamente evolve verso una condizione patologica, funzionale e/o strutturale - in realtà, funzione e struttura si devono

considerare come i due poli di una stessa equazione, come afferma Leuckar - compaiono caratteristiche modificazioni del caos deterministico della *vasomotility* e *vasomotion* locali e, a livello macroscopico, delle fluttuazioni volumetriche dell'organo, ghiandola e tessuto, sede del processo morboso alla base dei relativi diagrammi.

Queste oscillazioni (**traiettorie**) fisiologiche, infatti, risultano modificate sia a livello microscopico che macroscopico, con conseguente e progressiva diminuzione della *dimensione frattalica*, o misura della complessità delle suddette dinamiche, che dal valore fisiologico di 3,81, scende a valori oscillanti intorno a 2,57, come nel caso del pancreas quando la sindrome di Reaven, classica e "variante", da noi descritta, evolve verso il diabete mellito.

A questo punto, appare interessante il fatto che il rapporto tra la dimensionalità fisiologica e la dimensione frattalica nel corso della lenta evoluzione verso il diabete mellito, o altra malattia naturalmente, è un valore oscillante intorno a **1,618**, □, *sezione aurea*.

A nostro parere, questi numeri magici, che numerosi sono presenti nell'indagine microangiologica clinica, sottolineano con forza il valore del **caos in Medicina**. Infatti, come ormai sostenuto da molti autori, la "struttura" biologica, fisiologica e patologica, mostra la sua natura caotica (Rambihar V.S. *A chaos theory for health care* The Medical Post. Vol. 36, April 25, 2000) e lo studio del "singolo" paziente non deve essere condotto secondo i concetti validi per il "gruppo" di individui, la popolazione, secondo i principi della Medicina Basata sull'Evidenza (EBM) ma sulla EBM basata sul Caos (Rambihar V.S. *A New Chaos Based Medicine Beyond 2000.*, Vashna, Toronto, 2000).

Appare ormai chiaro che per la migliore comprensione di un individuo, in situazioni fisiologiche e patologiche, è necessario procedere con un metodo fondato sulla sensibilità alle condizioni iniziali, sull'interazione, sulla variabilità, sull'iterazione, sulla complessità, proprietà completamente trascurate dall'EBM (BMJ.com, Rapid Response: "Complexity in both health care management and in biological systems", 28 Settembre 2001)

Nella prima parte del sito www.semeioticabiofisica.it ho tradotto e riferito i dati delle nostre decennali ricerche con la **Semeiotica Biofisica Quantistica** nel modo più semplice possibile, finalizzato ad una pratica utilizzazione al letto del malato, riuscendo auspicabilmente a dimostrare che i fenomeni osservabili nell'individuo non sono sempre "identici" a quelli calcolati nel "gruppo", sulla base di una evidenza che consente di fare previsioni probabilistiche e statistiche esclusivamente sui "grandi" numeri.

A dimostrazione, infine, di quanto appena affermato, bisogna dire che in presenza di una malattia cronica conclamata, la dimensionalità delle fluttuazioni delle unità microvascolotessutali e, quindi, di quelle macroscopiche del sistema biologico interessato dal processo morboso stesso, sono uguali ad 1, cioè alla dimensione topologica.

Da quanto brevemente precede, è evidente l'originalità e l'utilità della *Microangiologia Clinica* nella diagnostica clinica, nella prevenzione, nella ricerca e nel monitoraggio terapeutico.

L'attività funzionale, fisiologica e patologica, di un sistema biologico è correlata costantemente con il relativo flusso ematico microcircolatorio. Pertanto, è possibile valutare il modo di essere, funzionale e strutturale, del primo sistema attraverso la valutazione del modo di essere, funzionale e strutturale, del suo sotto-sistema.

Questo studio rappresenta il compito ed il fine della *Microangiologia Clinica*, resa possibile dalla **Semeiotica Biofisica Quantistica**, che ne costituisce la metodica o strumento operativo.

Vecchio e nuovo nella scienza

Leibniz e Newton posero le basi del calcolo infinitesimale, che modellò sostanzialmente le concezioni fisiche ed il pensiero dell'uomo, fondati sulla ipotesi che il mondo, in ogni sua manifestazione, fosse esprimibile come un continuo infinitamente suddivisibile, una delle concezioni della teoria "classica" della meccanica ottocentesca, secondo cui tutte le interazioni causali erano continue. Come sempre accade non mancava chi, *vox clamantis in deserto*, dubitava di tutto ciò (Giorello G. *Caos, Continuità ed approssimazioni*. Sfera, XXXVI, 21, 20, 1993).

Il 14 dicembre 1900 Max Planck comunicò all'Accademia delle Scienze di Berlino una scoperta che avrebbe mutato le basi stesse della fisica: il quanto elementare d'azione.

"Tentai di collocare il quanto elementare d'azione in qualche modo entro lo schema della teoria "classica", cioè nello schema del continuo matematico. Ma questa costante si dimostrò irriducibile. Fallito ogni tentativo di superare questo ostacolo, apparve evidente che il quanto elementare d'azione aveva una parte fondamentale nella fisica atomica e che la sua scoperta apriva una nuova era nella scienza" (Max Planck. *La conoscenza del mondo fisico*, pag.28, Boringhieri, Torino, 1993).

La scoperta dei quanti risultò difficile da accettare perché, come scrive Max Planck (ibidem), "una nuova verità scientifica non trionfa perché i suoi oppositori si convincono e vedono la luce, quanto piuttosto perché alla fine muoiono e nasce una nuova generazione, a cui i concetti divengono familiari." Come tutti ormai sanno, la scoperta di Max Planck segnò l'inizio dell'era della meccanica quantistica, una nuova visione del mondo.

La Storia notoriamente si ripete, come risulta evidente dalla riflessione sulla evoluzione della scienza, che svolgeremo di seguito, per quanto riduttiva e teorica possa apparire.

Incominciamo con la domanda di fondo: "Quanta parte – in positivo e in negativo – svolge l'elemento conservatore e rigido della scienza nella sua evoluzione darwiniana?" (Stagnaro S. *Vecchio e nuovo nella scienza*. *Tempo Medico*, 315, 67, 15 Novembre 1989).

Per chiarire questo punto fondamentale sembra assai utile l'insegnamento di G.Bateson (Bateson G. *Mente e Natura*, Adelphi, Milano, 1984). Nella evoluzione darwiniana il primo vincolo,

a cui deve sottostare una nuova forma, è rappresentato dalle condizioni interne; la sua vitalità è in funzione della “flessibilità somatica” dell’embrione. Per esempio, nella riproduzione sessuale il nuovo si incontra con il vecchio e il confronto favorisce la conformità e la conservazione: le novità eccessive sono eliminate per incompatibilità. In seguito, la epigenesi (processi della embriologia considerati ad ogni stadio nei loro legami con lo stadio precedente) imporrà nuove prove di conformità, soddisfatte le quali, risulta il fenotipo, sessualmente maturo e “nuovo”. Mentre è assurdo ritenere che, se il “nuovo” è più vitale e migliore del “vecchio”, qualcosa in quest’ultimo non andava, è sempre di estrema importanza la certezza che il “nuovo” non sia peggiore del “vecchio”, che dopotutto ha superato più prove. La selezione interna, allora, rappresenta l’analisi critica a cui è sottoposta qualunque componente o combinazione genetica nuova.

Il secondo vincolo selettivo ha le sue radici nell’adattamento esterno (interazione tra fenotipo e ambiente): ambiente e fisiologia insieme propongono cambiamenti somatici, che possono essere vitali e non vitali; è lo stato attuale dell’organismo, condizionato dalla genetica, che ne determina la vitalità. In altre parole, lo stato genetico dispone ciò che è proposto come cambiamento, permettendo alcuni cambiamenti ed impedendone altri.

In conclusione, il genoma dell’organismo individuale contiene la potenzialità del cambiamento (gli informatici direbbero *banca*), una riserva di possibili percorsi alternativi di adattamento e, quindi, di possibili cambiamenti, che tuttavia, restano per la maggior parte irrealizzati.

Dopo questa necessaria premessa, è più facile comprendere l’analogia esistente tra l’evoluzione biologica e i processi del pensiero; il parallelismo tra evoluzione biologica e mente, secondo G. Bateson (lavoro citato), viene istituito postulando il carattere stocastico del pensiero e, quindi, del processo creativo. I processi esplorativi - “La scienza non dimostra, esplora” - cioè il procedere per tentativi ed errori, come afferma K. Popper (Popper K. *Logica della scoperta scientifica*. G. Einaudi Editore, III ed., Torino, 1970.) possono conseguire novità solo incamminandosi lungo percorsi presentatisi a caso ed in qualche modo selezionati per qualcosa di simile alla sopravvivenza.

Noi condividiamo il pensiero di E. De Bono secondo cui il *pensiero laterale* permette di creare teorie rivoluzionari ed epocali, mentre al *pensiero verticale*, logico, spetta la parte della critica costruttiva e dell’analisi, auspicabilmente severa ed onesta (De Bono. *Il pensiero laterale*. Rizzoli, Milano. 1996).

Alle idee nuove si chiede, innanzitutto, “coerenza”, sottoponendole ad una specie di filtro, critico ed esatto, come nell’intero processo epigenetico, dove è richiesta la conformità all’interno dell’individuo che si sviluppa. Nel processo del pensiero il “rigore” è l’analogo della “coerenza interna”: noi usiamo volentieri questo termine al posto di “rigore”, sottoponendo alla critica la nostra teoria.

Esaminiamo, a questo punto, brevemente l'adattamento, cioè la relazione tra mente e mondo esterno, analogo del cambiamento somatico. Anche qui incontriamo facilitazioni e limitazioni, esterne ed interne, alla base della selezione di ciò che può essere appreso. Per quanto riguarda le prime, esse sono in funzione di quanto si è appreso in precedenza. La selezione interna è conservativa e questo conservatorismo si manifesta nella embriologia e nella conservazione della forma astratta.

Il conservatorismo è radicato nella coerenza e nella compatibilità, analogo del rigore nel processo mentale. Secondo G. Bateson, qui vanno ricercate le radici della obsolescenza, considerando che la lotta contro di esse è ostacolata dalla paura di perdere la coerenza, la chiarezza ed il senso. Bisogna, però, considerare un altro aspetto della obsolescenza: se una qualche parte di un sistema culturale si è evoluto poco, chiaramente ci deve essere una qualche altra parte evoluta troppo in fretta. Nel contrasto tra queste due componenti sta l'obsolescenza.

Se il ritardo di una delle due componenti è dovuto alla componente interna della selezione naturale, allora è ovvia la congettura che il rapido sviluppo si troverà nei processi della selezione esterna: l'immaginazione ha oltrepassato il rigore e agli uomini, anziani e conservatori, il cambiamento appare come pazzia ed incubo. In certi campi, come la Medicina, questo fatto è ben noto. Tuttavia, le considerazioni da fare sono un poco più profonde: in molti processi di cambiamento abbiamo a che fare con una specie di relazione astratta, che ricorre come componente necessaria in molti cambiamenti, per esempio, forma/funzione; rigore/immaginazione; struttura/quantità.

Alcuni preferiscono una delle componenti: liberali, radicali, conservatori. Tuttavia, la verità epistemologica afferma che i poli delle opposizioni sono, in realtà, delle necessità dialettiche del mondo vivente, come giorno e notte. La obsolescenza non deve essere evitata solo accelerando il cambiamento della struttura, né rallentando i cambiamenti funzionali. Auspicabile sarebbe una combinazione antagonista dei due abiti mentali, certamente migliore di entrambi, presi isolatamente. Ma è ben noto che essi sono soggetti a determinismi esterni: ad orientare la decisione è la forza relativa dei contendenti e non la forza relativa degli argomenti.

Certo è che il "rigore" da solo rappresenta la morte per paralisi, così come la immaginazione da sola è pazzia. Preferibile è, quindi, l'accettazione del cambiamento funzionale nel rispetto della struttura, quando il nuovo si presenta al filtro, critico ed esatto, come arricchimento culturale e vero progresso.

1. Introduzione alla Microangiologia Clinica

1.1 Fisiologia del Sistema Microvascolotessutale. Caos e Ordine

Nel campo medico, affascinante ed in continua crescita, reso possibile dalla **Semeiotica Biofisica Quantistica**, ancora ben lontana dall'aver raggiunto i limiti del suo dominio, la *Microangiologia Clinica* svolge un ruolo di primo piano, dal punto di vista sia teorico che operativo, per gli eccellenti risultati conseguiti al letto del malato, in modo originale ed elegante (18, 31, 34-44).

Dopo oltre 55 anni di ricerca e di pratica applicazione di questa semeiotica medica, sono sempre più convinto che una teoria deve possedere valenze multiple di efficacia, di bellezza e di coerenza interna ed esterna, per pretendere di raggiungere la verità scientifica.

Fino ad oggi, all'inizio del terzo millennio, lo studio della microangiologia era riservato a pochi addetti ai lavori, ma, con l'aiuto della **Semeiotica Biofisica Quantistica**, sicuramente diventerà patrimonio culturale di ogni medico dotato di apertura mentale, che al letto del malato raccoglierà rapidamente numerosi, originali ed attendibili dati, ottenendo eccellenti risultati con positiva ripercussione sulla diagnosi, sulla diagnosi-differenziale, sul monitoraggio terapeutico e sulla ricerca.

La *Microangiologia Clinica* permette al medico di studiare il caos deterministico della *vasomotility* (sfigmicità delle piccole arterie ed arteriole, secondo Hammersen) e, della conseguente *vasomotion* (motilità secondaria dei capillari e delle venule post-capillari) di tutti i sistemi biologici impiegando un semplice fonendoscopio.

Questa nuova disciplina della Medicina è nata grazie ad una felice intuizione del suo autore che a Cremona stava assistendo ad una ripresa cinematografica sul sagrato del Duomo: i personaggi (= globuli rossi, globuli bianchi, piastrine) si muovevano in modo lento e disordinato, in ogni direzione; l'attore principale era Anthony Quinn, che interpretava Stradivari il Vecchio. L'improvviso suono di trombe avvertì i presenti dell'arrivo di minacciosi cavalieri al soldo del tiranno locale. Immediatamente tutti corsero veloci nell'unica direzione del Duomo, per trovarvi rifugio sicuro.

Il flusso nel microcircolo è disomogeneo ed irregolare, nel senso che, a riposo, alcuni capillari sono aperti altri sono chiusi, mostrando pure movimento di va-e-vieni in limitati distretti. Tuttavia, sotto un adeguato stimolo (= pressione digitale "lieve") il flusso ematico diventa omogeneo, di tipo sinergetico, nell'unità microvascolotessutale: con un comportamento proprio della luce laser.

Nacque così la *Microangiologia Clinica*, fondata esclusivamente sulla valutazione “clinica” (impiego di un fonendoscopio e valutazione di numerosi riflessi, in gran parte ureterali: V. in www.semeioticabiofisica.it, Pagina Tecnica N° 5) dei movimenti autonomi ed autoctoni di tutte le singole strutture delle unità microvascolotessutali, dove le anastomosi arteriolo-venulari (AVA), funzionalmente intese, inclusi quindi Dispositivi di Blocco Endoarteriolari, di qualsiasi organo, ghiandola e tessuto recitano un ruolo centrale nella regolazione del flusso.

In condizioni fisiologiche di base, l'attività motoria del sistema microvascolotessutale presenta il più alto grado di caos deterministico, cioè la più elevata *dimensione frattalica*, o *dimensionalità*, che ne rappresenta la sua misura.

Il calcolo di questo parametro, essenziale nella *Microangiologia Clinica*, può essere eseguito, in modo estremamente facile e pratico, mediante la valutazione del tempo di scomparsa del riflesso gastrico aspecifico (o ciecale): in un modo elegante e raffinato si quantifica in sec. il valore del tempo di latenza (tl) differenziale del riflesso gastrico aspecifico (o ciecale), corrispondente alla durata della sua scomparsa, come in seguito illustrato dettagliatamente.

Quando un sistema biologico, a causa di malattie di differente natura, lentamente evolve verso una condizione patologica, funzionale e/o strutturale - anche se funzione e struttura si devono considerare come i due poli di una stessa equazione, come afferma Leuckart - compaiono caratteristiche modificazioni del caos deterministico della *vasomotility* e *vasomotion* locali e, a livello macroscopico, delle fluttuazioni volumetriche dell'organo, ghiandola e tessuto, sede del processo morboso alla base dei relativi diagrammi, illustrati nelle pagine del sito dedicate alla Semeiotica Biofisica Quantistica.

Queste oscillazioni (**traiettorie**) fisiologiche risultano modificate sia a livello microscopico che macroscopico (Cardiogramma, splenogramma, neurogramma, surrenalogramma, etc.), con conseguente e progressiva diminuzione della *dimensione frattalica*, o misura della complessità delle suddette dinamiche, che dal valore fisiologico di 3,81, scende a valori oscillanti intorno a 2,57, come nel caso del pancreas quando la Sindrome Metabolica, classica e “variante”, da noi descritta, evolve verso il diabete mellito (18, 26).

A questo punto, appare interessante il fatto che il rapporto tra la dimensionalità fisiologica e la dimensione frattalica nel corso della lenta evoluzione verso il diabete mellito, o altra malattia naturalmente, è un valore oscillante intorno a **0,681, ϕ , o sezione aurea**.

A nostro parere, questi numeri magici, che numerosi sono presenti nella indagine microangiologica clinica, sottolineano con forza il valore del **caos in Medicina**. Infatti, come ormai sostenuto da molti autori, la “struttura” biologica, fisiologica e patologica, mostra la sua natura caotica (18, 23- 25) e lo studio del “singolo” paziente non deve essere condotto secondo i concetti validi per il “gruppo” di individui, la popolazione, secondo i principi della Medicina Basata sull'Evidenza (EBM) ma sulla EBM basata sul Caos (BMJ.com, Rapid Response: “Complexity in both health care management and in biological systems“, 28 Settembre 2001).

Appare ormai chiaro che per la migliore comprensione di un individuo, in situazioni fisiologiche e patologiche, è necessario procedere con un metodo fondato sulla sensibilità alle condizioni iniziali, sull'interazione, sulla variabilità, sull'iterazione, sulla complessità, proprietà completamente trascurate dall'EBM .

Nella prima parte del sito ho tradotto e riferito i dati delle nostre decennali ricerche con la **Semeiotica Biofisica Quantistica** nel modo più semplice possibile, finalizzato ad una pratica utilizzazione al letto del malato, riuscendo auspicabilmente a dimostrare che i fenomeni osservabili nell'individuo non sono sempre "identici" a quelli calcolati nel "gruppo", sulla base di una evidenza che consente di fare previsioni probabilistiche e statistiche esclusivamente sui "grandi" numeri.

A dimostrazione, infine, di quanto appena affermato, bisogna dire che in presenza di una malattia cronica conclamata, la dimensionalità delle fluttuazioni delle unità microvascolotessutali e, quindi, di quelle macroscopiche del sistema biologico interessato dal processo morboso stesso, sono uguali ad 1, cioè alla dimensione topologica.

Da quanto brevemente precede, è evidente l'originalità e l'utilità della *Microangiologia Clinica*, dove ho seguito il mio Maestro anche in riferimento alla molteplice nomenclatura (2), nella diagnostica clinica, nella prevenzione, nella ricerca e nel monitoraggio terapeutico.

L'attività funzionale, fisiologica e patologica, di un sistema biologico è correlata costantemente con il relativo flusso ematico microcircolatorio. Pertanto, è possibile valutare il modo di essere, funzionale e strutturale, del primo sistema attraverso la valutazione del modo di essere, funzionale e strutturale, del suo sotto-sistema.

Questo studio rappresenta il compito ed il fine della *Microangiologia Clinica*, resa possibile dalla **Semeiotica Biofisica Quantistica**, che ne costituisce la metodica o strumento operativo.

1.2 Cenni storici

Accettiamo, come sostanzialmente valido, il concetto tischendorfiano di *Angiobiotopie*, ampiamente superato nella dinamica microvascolare, in parte già illustrata nelle pagine dedicate alla **Semeiotica Biofisica Quantistica**.

Il sistema biologico microvascolotessutale, tuttavia, per fini esclusivamente pratici e didattici, può essere descritto come costituito da singole unità: le unità microvascolotessutali. A sua volta, l'unità microvascolotessutale è formata da tre componenti fondamentali:

- 1) i **microvasi**, di diametro $< 100 \mu$,
- 2) il **sangue** in essi contenuto;
- 3) il **connettivo perivascolare**, periangio, interstizio, “ambiente” in cui i microvasi sono indovati, costituito da acqua, libera e legata, cellule e fibre connettivali e dalla matrice interstiziale, con i glucosaminoglicani.

Da un punto di vista “ideale”, utile soltanto per fini didattici e pratici, i microvasi possono essere suddivisi, come suggerisce F. Pratesi (45), in:

- 1) **Paramicrocircolo**: piccole arterie ed arteriole, secondo Hammersen,
venule di I, II e III ordine, shunts o anastomosi artero-venose (AVA), funzionalmente intese (46) ;
- 2) **Microcircolo**: capillari nutrizionali, venule post-capillari, “meta”-arteriole.

In realtà, una ormai lunga esperienza con la **Semeiotica Biofisica Quantistica** ci consente di corroborare il pensiero di S.B.Curri (2), secondo il quale tutte le strutture microvasali funzionalmente formano un'unità.

Infatti, nei vari *stress* da sforzo Semeiotico-Biofisico-Quantistici, tutti i microvasi si comportano in modo articolato, armonico, unitario e, quindi, passibili di essere studiati in una visione olistica, globale, secondo il modello sinergetico.

Nella realtà, i microvasi si adeguano, sia funzionalmente che strutturalmente, al relativo tessuto o parenchima, secondo, appunto, il concetto "Tischendorfiano" di *Angiobiotopie*.

A questo punto è necessario sottolineare che un sistema biologico come quello microvascolotessutale, così altamente evoluto e finemente differenziato in senso anatomo-funzionale, non può possedere un ampio spettro di reazioni agli insulti di varia natura che lo investono. Per quanto concerne questo sistema biologico, cellule evolute verso le *smooth muscle cells* e le *ramified smooth muscle cells*, quando stimolate, o si contraggono o si dilatano, anche se possiedono una residua possibilità di ulteriore risposta. Si tratta di un dato di estremo interesse per comprendere il comportamento dinamico dei microvasi durante diverse condizioni sperimentali. V. Avanti: Analisi della Vasomotone, durante stimolazione di differente intensità

Al contrario, le cellule muscolari lisce della media di grossi vasi arteriosi – elastici o muscolari – meno differenziate, sotto stimoli patogeni reagiscono magari de-differenziandosi ed evolvendo verso cellule ad attività secernente (2, 3).

Questi concetti, ben noti agli addetti ai lavori, rendono ragione del limitato ventaglio di reazioni delle unità microvascolotessutali a stimoli di diversa natura, rilevabili *bed-side* con la **Semeiotica Biofisica Quantistica** ed oggetto di studio della *Microangiologia Clinica*.

A questo proposito è opportuno tenere presente, fin da adesso, l'importante serie di eventi dinamici microcircolatori, relativi all'attivazione microcircolatoria, divisibile in tre tipi, in realtà, costituita da numerose varianti intermedie:

ATTIVAZIONE MICROCIRCOLATORIA.

tipo I o "associata", per es. durante l'attività del relativo parenchima e suddivisa in sotto-tipo a) e b);

tipo II o "dissociata", per es. in caso di locale patologia;

tipo III, o "intermedia", dove la *vasomotility* è attivata, mentre la *vasomotion* mostra la basale attività e le strutture derivative non sono impegnate funzionalmente.

Per il suo notevole significato e l'importante influenza sulla prevenzione, diagnosi, diagnosi-differenziale e monitoraggio terapeutico, a questo argomento, cioè all'*attivazione microcircolatoria*, evento essenziale nella microangiologia clinica, sarà dedicato un ampio spazio e ad esso verranno fatti continui ed inevitabili riferimenti nei capitoli che seguiranno

Per la prima volta clinicamente, con l'aiuto della **Semeiotica Biofisica Quantistica**, il medico può valutare in modo "dinamico", l'unità microvascolotessutale di qualsiasi sistema biologico, dal punto di vista morfo-funzionale, secondo un modello di tipo "sinergico". Pertanto, di seguito illustreremo dettagliatamente l'aspetto essenziale della originale semeiotica fisica, cioè l'indagine clinica della dinamica microvascolotessutale.

Notoriamente i microvasi sono dotati di attività motoria, autoctona e caotico-deterministica, che è una delle più rilevanti manifestazioni della emodinamica microcircolatoria, caratterizzata da una *flow-motion* e da un ematocrito ritmicamente fluttuanti a causa, appunto, del particolare comportamento della *vasomotility* e della *vasomotion*.

A partire dagli studi di John (1852) (4), le prime osservazioni sulla *vasomotility* e la secondaria *vasomotion*, furono condotte sugli animali. Per questo motivo a quelle ricerche non fu data grande attenzione, perché condotte, per esempio, sulle ali del pipistrello (5), un tessuto considerato inattendibile.

Successive indagini sui mammiferi non evidenziarono una chiara vasomozione a causa dell'anestesia utilizzata (6).

D'Agrosa, 1970, parlò di movimenti "continui" e "discontinui", mentre Wedrhielm e Weston, 1973, descrissero movimenti "regolari" (metarteriole) e "irregolari" (piccole arterie ed arteriole) (7)

Quando furono disponibili tecniche quantitative per lo studio dell'emodinamica microvascolare, apparve chiaro che era spesso difficile riconciliare i dati microscopici con la controparte macroscopica, misurata negli organi e tessuti interi (8). Questo fatto suggerì che l'approccio microscopico non era completamente rappresentativo delle condizioni "in vivo", particolarmente per quanto riguardava il tono vascolare e la vasomozione. Successivamente, sia Curri S.B. che Intaglietta M. descrissero la *vasomotility* e la *vasomotion* con l'aiuto di metodiche raffinate al laser doppler e con la videocamera computerizzata, sebbene con differenti interpretazioni.

Sulla importanza della vasomozione, in seguito, non vi furono più dubbi quando fu dimostrato il mutamento della attività motoria e delle sue conseguenze nelle condizioni patologiche microvascolari.

Oggi, la *Microangiologia Clinica* dimostra chiaramente che lo studio clinico della motilità microvascolare con l'aiuto della **Semeiotica Biofisica Quantistica** è una realtà e che non ci può

essere più alcun dubbio sulla presenza della vasomozione microcircolatoria e sulla sua importanza sia in condizioni fisiologiche che patologiche.

In accordo con la mia teoria dell'Angiobiopatia (18, 19, 20, 24, 47-), il modo di essere e di funzionare dell'unità microvascolotessutale, specialmente le dinamiche microvascolari, permettono al medico di studiare, in modo indiretto ma affidabile, anatomia e funzione del relativo parenchima.

1.3 La Vasomozione nel Sano

In tutti i tessuti, indipendentemente dalla differente architettura locale, il diametro dei piccoli vasi varia nel tempo e con ritmicità. I riflessi ureterali, correlati con le oscillazioni microvasali, permettono al medico di valutarne struttura e funzione in modo indiretto ma affidabile.

Prima di procedere è bene ricordare a chi legge che, se si riportano, anche solo mentalmente, su di un sistema di assi cartesiani le fluttuazioni dei riflessi ureterali superiore (=vasomotility) e inferiore (=vasomotion), si ottengono interessanti diagrammi ricchi di informazioni, caratterizzati da una serie di "onde", da analizzare accuratamente.

Di seguito, Fig. 1, 2, 3, sono geometrizzate, a modo di esempio, tre differenti oscillazioni dei microvasi facilmente osservati nella pratica quotidiana:

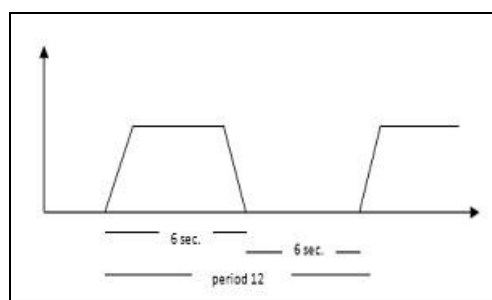


Fig. 1

Oscillazione fisiologica - a riposo- del Riflesso ureterale superiore ed inferiore.

Notare la velocità relativa della linea ascendente, la durata uguale della dilatazione (= consumo di ATP) e della sistole(= produzione di ATP). Il periodo è fisso: 12 sec.

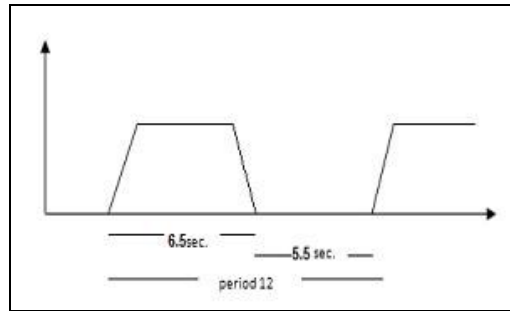


Fig 2

L'onda è quella tipica di una iniziale attivazione micro circolatoria, in cui la durata (AL + PL +LD) sale a 6,5 sec.

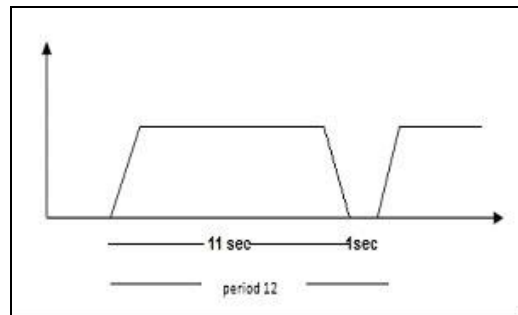


Fig. 3

Rappresentata in Fig. 3 è la tipica onda vasomotoria di massima intensità possibile della attivazione micro circolatoria: la durata della diastole sale a 11 sec. e quella della sistole ovviamente scende a 1 sec., espressione della elevata rapidità di produzione di ATP nei mitocondri perfettamente strutturati e funzionanti in modo massimale.

Come già ricordato, con il termine “vasomozione” noi intendiamo di seguito sia la *vasomotility*, sfigmicità delle piccole arterie ed arteriole, secondo Hammersen, sia la *vasomotion*, propriamente detta, che è la conseguente oscillazione *passiva* del diametro capillare e venulare (venule post-capillari) (Fig. 4).

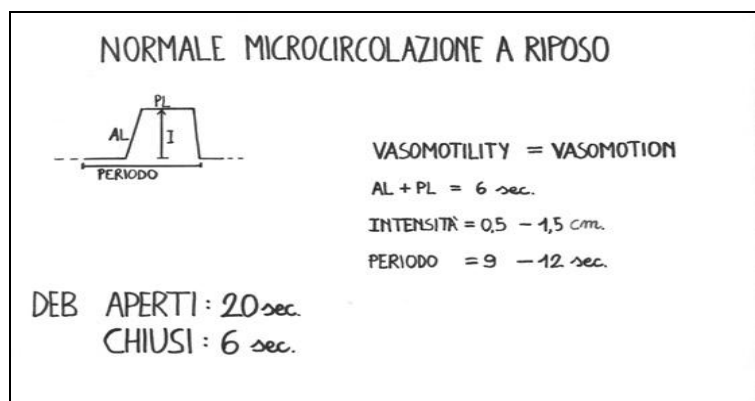


Fig. 4

La figura mostra l'onda di fluttuazione a riposo sia della vasomotilità sia della vasomotion; l'intensità varia da 0,5 cm. a 1,5 cm., tipica delle Highest Spikes, e il periodo è variabile da 9 a 12 sec., studiati mediante le oscillazioni del riflesso ureterale superiore e , rispettivamente, inferiore. Il riflesso ureterale medio informa sull'attività dei DEB.

Studiati con metodiche sofisticate, i microvasi con diametro di ca. 100 μ - come riferisce Intaglietta - mostrano una attività motoria di 2 - 3 cicli al minuto ed una ampiezza di oscillazione del diametro medio del 10 - 20 % . A mano a mano che il diametro vascolare si riduce, l'attività motoria progressivamente diventa più ampia e rapida; nelle arteriole terminali la frequenza è di 10 - 25 cicli al minuto e l'ampiezza può giungere al 100 % del diametro medio, causando periodicamente l'apertura e la chiusura del microvaso (8).

Questa attività ritmica è prevalentemente spontanea e diretta conseguenza della periodica contrazione delle cellule muscolari lisce delle arteriole comprese tra 20 - 90 μ di diametro. Le oscillazioni del diametro dei piccoli vasi è dovuta alla proprietà delle cellule muscolari lisce, che possiedono un labile potenziale di membrana e, quindi, periodicamente si depolarizzano. Questo effetto si propaga e sincronizza l'attività di gruppi di cellule che agiscono da *pace-maker*. Sembra che la loro localizzazione si trovi nelle biforcazioni arteriolari (9; 10)

A mio parere, la natura del *pace-maker* è molto più complessa e finora sconosciuta: a riposo, nel sano, TUTTE le unità microvascolotessutali sembrano rispondere sincronicamente ad un unico *pace-maker* che troviamo funzionalmente ovunque, ma non esiste in nessun luogo: V avanti, "Analisi della Vasomozione, durante stimolazione di differente intensità".

E' generalmente ammesso che le necessità metaboliche attuali dei tessuti regolano l'attività dei relativi *pace-maker*, in quanto la vasomozione è correlata alle necessità del tessuto stesso, come dimostra la **Semeiotica Biofisica Quantistica** (24, 47-51).

Infatti, nei vari *test* di postura, l'attività motoria si modifica in modo tale da mantenere costante l'O₂ tessutale: il tempo di latenza del riflesso ciecale, espressione di acidosi istagmica, resta costante per un determinato tessuto.

In realtà, esiste anche una regolazione a distanza (2-10): se il soggetto da esaminare, per esempio “pensa” di flettere ed estendere velocemente un dito di una mano, tenendolo, tuttavia, fermo, il microcircolo risulta transitoriamente attivato, secondo il tipo I, associato, evidentemente a causa della regolazione nervosa a distanza. Nel contempo, nella corteccia cerebrale motoria-premotoria corrispondente compare attivazione microcircolatoria dello stesso tipo (Fig. 5).

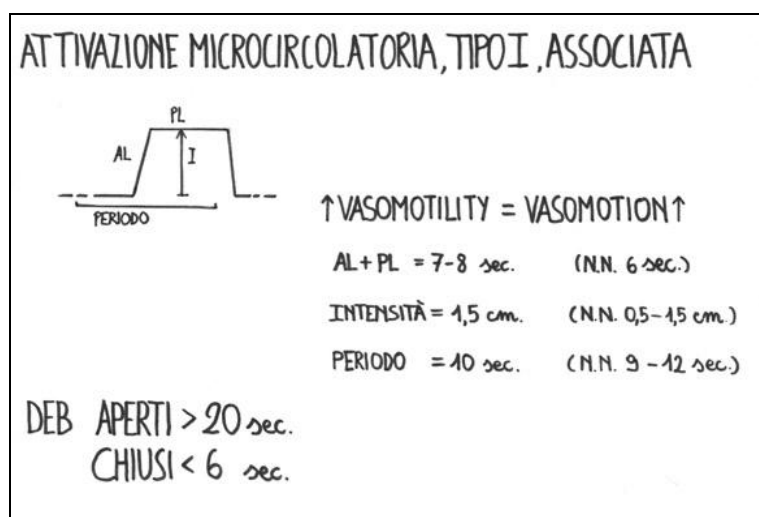


Fig. 5

La figura mostra chiaramente l'attivazione (frecche) sia della vasomotility sia della vasomotion: altezza massima dell'onda di oscillazione, sempre dello stesso periodo di 10 sec., per cui la dimensione frattalica è notevolmente diminuita.

Per ricapitolare: l'attivazione delle cellule muscolari lisce mediante i noti processi di depolarizzazione-polarizzazione, causa di periodiche vasocontrazioni, è indotta da stimoli nervosi, ormonali, biochimici locali (pH) ed anche da stimoli miogenetici, propri della miocellula.

Questi stimoli inducono nelle cellule muscolari lisce delle piccole arterie ed arteriole, sec. Hammersen, l'insorgenza della depolarizzazione con secondari flussi jonici, che conducono all'aumento dei Ca^{++} intracellulari, in parte per liberazione dai depositi citoplasmatici e membranari, mentre il K esce dalla cellula (i canali del K sono ATP-dipendenti), che determina la fosforilazione della miosina, la quale interagisce con l'actina, dando il via al meccanismo contrattile in presenza di nucleotidi fosforilati ad elevato contenuto energetico, forniti dai mitocondri.

A questo proposito è opportuno ricordare che il massimo consumo di ATP avviene per permettere la dilatazione mio cellulare, mentre la sintesi di ATP è prodotta specialmente nella contrazione cellulare; ritornerò avanti su questi importanti eventi metabolici, alla base del differente comportamento vaso parietale nell'u.mvt.

La vasomozione varia con la temperatura, la concentrazione di O₂, le variazioni del pH e le concentrazioni joniche della parete vascolare e, fatto di estrema importanza la composizione della matrice fondamentale amorfa, dove il rapporto *free water/bound water*, variabile nelle varie situazioni fisiologiche e soprattutto patologiche, influenza la motilità dei microvasi. Infatti, è stato dimostrato che i flussi di Ca⁺⁺ e K⁺, questi ultimi mediati da canali ATP-dipendenti, mentre i canali del Ca⁺⁺ sono voltaggio-dipendenti, alla base della periodicità di questi trasporti, causano la ritmicità delle contrazioni arteriolari, regolate anche dalla pressione transmurale (11)

Esistono evidenze che la variazione ciclica dell'apertura delle piccole arterie, delle arteriole e, quindi, dei capillari e venule post-capillari, delle AVA, funzionalmente intese, cioè la vasomozione, svolge un ruolo primario nella fisiologia e nella patologia di interesse microcircolatorio (12-15).

La natura della vasomozione è complessa. Pertanto, per ottenere una visione integrata del processo è necessario considerare insieme il trasporto jonico transmembrana, la pressione transmurale, l'elasticità parietale, lo stress delle cellule muscolari e la associata contrazione ed il rilassamento parieto-vasale.

In sostanza, il microcircolo, sede della vasomozione, è un sistema biologico caotico-deterministico (23), che presenta una serie di relazioni non-lineari tra parecchie variabili con conseguente ricchezza di comportamenti.

A questo punto sorge spontanea una domanda: *la vasomozione è una attività del microcircolo oppure no?*.

In effetti, la fluttuazione microvasale inizia nel paramicrocircolo, secondo F.Pratesi, in vasi con diametro compreso tra i 90 ed i 20 µm. La risposta ovvia sembrerebbe quella negativa. D'altra parte, è innegabile la ripercussione microcircolatoria della vasomozione. Infatti, la *vasomotility* causa la *vasomotion*, come dimostra " clinicamente" la **Semeiotica Biofisica quantistica** in accordo con quanto sostiene S.B.Curri con metodi sofisticati (2, 16), e di conseguenza provoca il flusso intermittente nei capillari nutrizionali, con periodi di flusso alternati a periodi senza flusso, che secondo M. Intaglietta non sono caotici.

In realtà, la "basicità" della perfusione capillare, che noi chiamiamo *vasomotion*, indotta dalla *vasomotility*, fisiologicamente presenta un comportamento caotico-deterministico, come altrove dimostrato sulla base dei dati semeiotico-biofisico-quantistici (Bibliografia nel sito www.semeioticabiofisica.it).

Le conseguenze della dinamica arteriolare sono la perfusione tessutale – durante la fase della contrazione – ed il riassorbimento dei liquidi interstiziali, subito prima della fase di contrazione arteriolare quando la pressione endocapillare è minima, impedendo così la formazione di edema (V. Diagrammi unità microvascolotessutale).

Bisogna considerare che, in termini di emodinamica periferica, la resistenza idraulica di un vaso sanguigno, con diametro oscillante nel tempo, è sempre inferiore a quella dello stesso vaso sanguigno con lo stesso diametro medio, ma statico (Funk in 7, 13).

Ne consegue che la vasomozione dovrebbe essere un fattore di regolazione della pressione sanguigna (Fig. 6). Pertanto, la vasomozione deve essere considerata come una attività microcircolatoria, che partecipa ad importanti eventi fisiologici propri del microcircolo e che determina, con le sue variazioni - aumenti, diminuzioni, scomparse – importanti condizioni patologiche (2, 16).

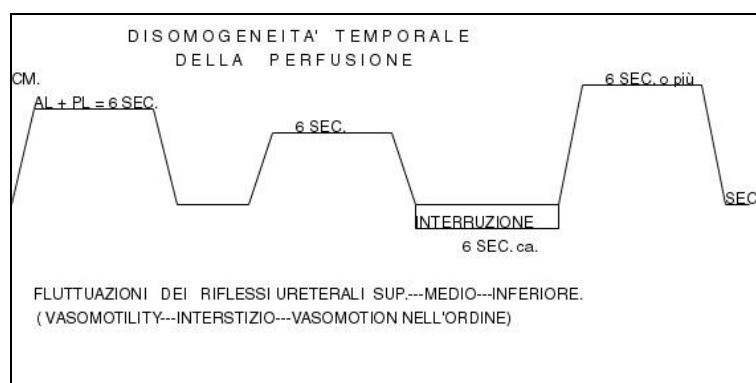


Fig. 6

La figura mostra le fluttuazioni delle piccole arterie-arteriole (riflesso ureterale superiore), dell'interstizio (riflesso ureterale medio) e dei capillari-venule post-capillari (riflesso ureterale inferiore). Degno di interesse il flusso periodicamente interrotto nel sano: disomogeneità temporale.

A nostro parere, tra le strutture microcircolatorie un posto di rilievo, nella regolazione del flusso ematico microvasale, è riservato ai dispositivi endoarteriolar di blocco (DEB), che sono molto diffusi nel corpo umano, in pratica ubiquitari, come ci consente di affermare la **Semeiotica Biofisica Quantistica**. Infatti, i DEB si trovano nelle arteriole con almeno due strati di cellule muscolari dei polpastrelli digitali, meningi spinali, bronchi, esofago, reni, tiroide, pancreas, gengive, tonsille, mucosa nasale, miocardio, fegato, milza (ilo), *vasa vasorum* di numerose arterie e vene di grande e medio calibro, polmone, pleura, arterie degli arti, utero, vagina e pene.

La notevole importanza di queste strutture ai fini della microcircolazione tessutale è stata da noi evidenziata clinicamente in condizioni fisiologiche e patologiche (Bibliografia nel sito) (Fig. 4 e 6). Il modo di essere, funzionale ed anatomico dei DEB, valutato *bed-side*, come da noi suggerito, svolge un ruolo primario nella diagnosi e nella prevenzione di tutte le patologie, al punto che noi prevediamo – quando la *Microangiologia Clinica* sarà una disciplina medica patrimonio di tutti i medici – la nascita di una sua branca, rappresentata dallo studio semeiotico-biofisico-quantistico dei DEB, che proponiamo di chiamare **Microangiologia Semeiotico-Biofisico-Quantistica dei Dispositivi di Blocco Endoarteriolar**.

Nella Fig. 7 è riportato un singolare DEB:

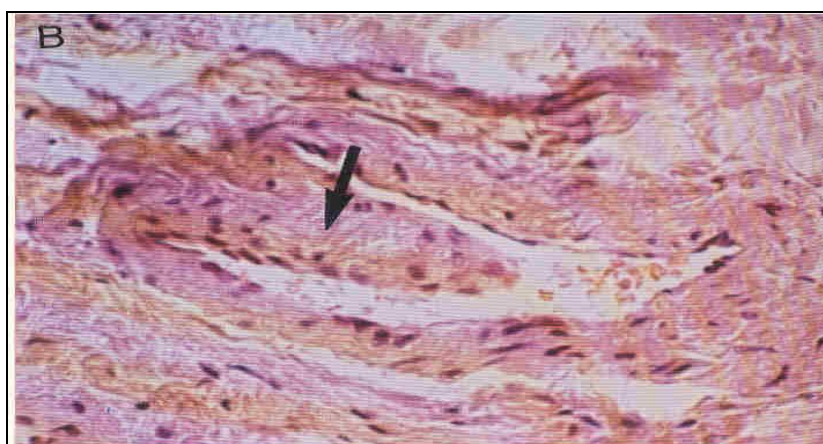


Fig. 7

La figura presenta una raffinata immagine di DEB a larga base d'impianto, del tipo "a proboscide". (Da S.B. Curri: "Microangiopatie". Inverni della Beffa)

Per questi motivi, illustriamo di seguito, con esempi forniti dalla evidenza clinica e sperimentale, i motivi del nostro positivo giudizio sullo studio clinico dei DEB, che fin d'ora ci ha fornito preziosi dati utilizzati nella diagnosi e nella prevenzione primaria di quasi tutte le malattie, acute e croniche, le cui fenomenologie cliniche si manifestano dopo anni o decenni dalla insorgenza delle lesioni delle strutture derivate, alla base delle numerose *costituzioni semeiotico-biofisico-quantistiche* (17-20).

Il riflesso ureterale medio, provocato da stimolo pressorio di "media" intensità, applicato direttamente sul polpastrello digitale, per esempio, o sui vari *trigger-points*, nel sano presenta un tl di 3 sec., una D di 20 sec., una I di 1,5 cm., un tempo di scomparsa, precedente il ciclo successivo, di 6 sec. e, infine, *precondizionamento* fisiologico (ripetendo a distanza di 5 sec. la valutazione dei parametri si osserva un significativo miglioramento, identico ai valori osservati durante il precondizionamento – aumentata attività – del relativo parenchima). Di questo ultimo parametro faremo saltuari riferimenti esclusivamente ai fini della pratica applicazione del segno semeiotico-biofisico-quantistico e per la sua importanza.

Il riflesso ureterale medio è correlato con la contrazione miocellulare dei DEB e con la secondaria apertura arteriolare, come dimostra l'evidenza clinica e sperimentale: se l'esaminando sano apre e chiude una mano ritmicamente e velocemente (= attivazione della microcircolazione di tipo I o associata (Fig. 2), il riflesso ureterale medio, immediatamente valutato, mostra una I di $\geq 1,5$ cm. (di base 1,5 cm.), una D di 25 sec. (di base 20 sec.), un tempo di scomparsa di appena 3 sec. (di base 6 sec.), accompagnati dall'incremento della vasomozione del microcircolo del polpastrello. Nella **flogosi acuta** di un individuo giovane-adulto, il comportamento del riflesso ureterale medio è identico a quello ora descritto se la stimolazione è applicata, direttamente o indirettamente tramite i relativi *trigger-points* sopra la zona sede della infiammazione.

A questo punto è da notare un fatto di grande interesse: nel sano, quando il riflesso ureterale medio di dimensioni $\geq 1,5$ cm. finisce (= chiusura arteriolare), la percussione ascoltata mette in evidenza una *residua* proiezione dell'uretere di dimensioni minime ($\leq 0,5$ cm.), ad evidenziare la chiusura arteriolare, alla base della fisiologica disomogeneità temporale, secondo Schmidt Schoembein (33).

Vedremo tra poco che, al contrario, in condizioni patologiche, anche in fase iniziale, la chiusura arteriolare, rivelata dalla scomparsa del riflesso ureterale medio, la cui intensità è ≤ 1 cm., è seguita dalla presenza di una proiezione del terzo medio ureterale dal calibro bene evidenziabile, correlato con il persistere di una residua apertura arteriolare. Infine, il tempo di scomparsa del riflesso è > 6 sec. (NN = 6 sec.), indicando una maggiore *disomogeneità temporale* del flusso ematico microcircolatorio ai limiti del fisiologico (Fig. 8).

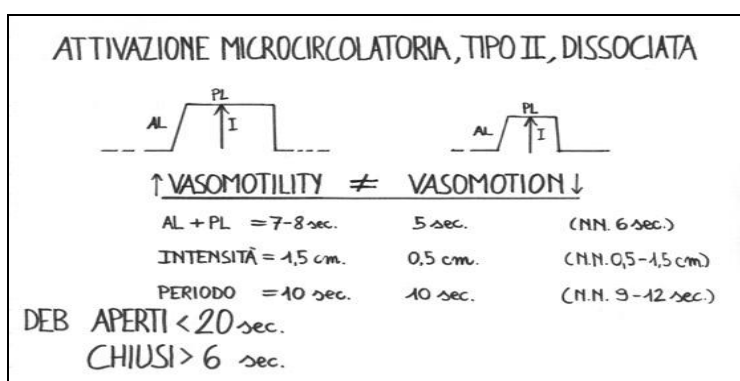


Fig. 8

Cerchiamo di chiarire meglio questo importante concetto. La contrazione delle cellule muscolari dei DEB, alla base del riflesso ureterale medio (= apertura delle arteriole), provoca iper-afflusso capillare, stasi microcircolatoria e, quindi, quando fosse persistente, possibile danno ipertensivo nella rete capillare corrispondente, con dilatazione, prima, seguita, dopo, da ispessimento della membrana basale. Nell'attivazione microcircolatoria associata, i DEB contribuiscono in modo determinante all'aumentato rifornimento di materia-informazione-energia ai parenchimi, secondo il fisiologico comportamento.

L'attivazione microcircolatoria dissociata, invece, in cui la *vasomotion* è depressa, è sempre associata alla disfunzione dei DEB (= D 16 sec., $I \leq 1$ cm., residuo riflesso ureterale $\geq 0,5 \leq 1$ cm. e tempo della scomparsa del riflesso < 6 sec.), espressione di patologica microcircolazione locale: *microcirculatory maldistribution of blood flow*, secondo S.B. Curri (2).

Verosimilmente, il tipico comportamento della *vasomotion* (ridotta) nell'attivazione dissociata, tipo II, patologica, rappresenta l'espressione di un meccanismo di *difesa* nei confronti dei valori pressori endocapillari aumentati. Detto altrimenti, si potrebbe suggerire l'ipotesi secondo cui la ridotta vasomozione, "secondaria" all'iper-afflusso ematico capillare /incremento della

vasomotility), o *microcirculatory maldistribution*, sia dovuta allo stato meno elastico, più tonico, con danno funzionale secondario dei mitocondri endoteliali dei DEB e delle locali miocellule della parete microvasale, includendovi il periangio locale, edematoso in queste condizioni. Infatti, la situazione microcircolatoria descritta conduce all'ingorgo interstiziale, prima, e successivamente all'ispessimento della membrana basale dei capillari stessi.

Da quanto scritto ne consegue che esiste una stretta correlazione tra vasomotion e comportamento dei DEB, in fisiologia e patologia, e che l'alterata funzione dei DEB è compensata, per un tempo variabile da mesi ad anni, attraverso l'aumento della vasomotility finalizzata a mantenere una fisiologica vasomotion (dissociazione); questo fatto spiega la importanza di queste strutture nella regolazione del flusso ematico microcircolatorio, da noi corroborato clinicamente per la prima volta.

In caso di cronica patologia, diabete mellito (pancreas), dislipidemie (tessuto adiposo dell'addome), mixedema (tiroide), cardiopatia ischemica (cuore), cerebropatia involutiva arteriosclerotica (cervello), etc., la stimolazione dei rispettivi *trigger-points* (in parentesi) mediante la pressione digitale medio-intensa, accanto alle alterazioni della vasomotility e vasomotion stadio-dipendenti, consente di osservare un riflesso ureterale medio da DEB della durata di ≤ 16 sec. (NN=20 sec.), intensità ≤ 1 cm. (NN $\geq 1,5$), riflesso ureterale *residuo* $\geq 0,5 \leq 1$ cm., tempo di scomparsa del riflesso > 6 sec. e preconditionamento patologico.

I valori parametrici patologici del riflesso caratteristico dei DEB depongono, da soli, per una patologia, potenziale o in atto in rapporto alla gravità della loro alterazione, del sistema biologico indagato. Proseguiamo con un esempio: il pizzicotto cutaneo, medio-intenso e prolungato, del VI dermatomero toracico (cute subito sotto l'emiarcata costale ds e/o sn all'epigastrio) provoca fisiologicamente un riflesso ureterale medio con i noti parametri: $I \geq 1,5$ cm., $D = 20$ sec., minimo e praticamente assente il riflesso residuo e D della scomparsa del riflesso = 6 sec.

Al contrario, a partire dalla RTG, nel dismetabolismo glicidico i parametri del riflesso appaiono patologicamente modificati in maniera direttamente correlata alla gravità della malattia.

Interessante ai fini della diagnosi e della "quantizzazione" del processo morboso – nel nostro caso il diabete mellito – è il fatto che il preconditionamento (ripetizione dello stimolo ad intervalli di 5 sec.) non provoca alcun miglioramento nelle fasi iniziali e causa, invece, peggioramento funzionale nella malattia conclamata, cioè i parametri restano immutati nel primo caso e peggiorano quando il processo morboso si è instaurato.

Espressione della coerenza interna ed esterna della nostra teoria sta il fatto che le fluttuazioni della vasomotion (riflesso ureterale inferiore = capillari e venule), in rapporto al momento funzionale dei locali DEB, sono fisiologicamente più intense dopo la comparsa del riflesso ureterale medio, a causa del maggiore afflusso ematico nella rete capillare.

Al contrario, nelle malattie croniche, dove può essere presente di base la sopra ricordata *microcirculatory maldistribution* con dilatazione capillare, non si osserva incremento della vasomotion dopo attivazione dei DEB, in questi casi in preda a fenomeni degenerativi.

Il comportamento fisiologico dei DEB, attivati con stimolazione medio-intensa, diretta o attraverso i *trigger-points* correlati con il sistema biologico da studiare, spiega l'incremento del flusso tissutale, quando la stimolazione del sistema microcircolatorio locale da lieve diventa medio-intensa: le AVA, funzionalmente intese si disattivano (e, ovviamente, i DEB sono attivati) in modo da convogliare una maggiore quantità di sangue nel microcircolo. Questo fatto spiega i dati del “test delle due pressioni” e della mancata necrosi della pianta dei piedi dell'individuo che rimane in ortostasi per lungo tempo.

A questo punto bisogna mettere nella giusta evidenza il valore del *precondizionamento* dei DEB, sopra ricordato, che consiste nella valutazione di queste strutture ripetuta tre volte di seguito, a distanza di cinque secondi: in condizioni fisiologiche i valori dei parametri migliorano, mentre nella disfunzione di queste importanti strutture vanno sempre più peggiorando anche se di base apparentemente possono essere ai livelli inferiori della norma.

Per riassumere, tra i numerosi parametri relativi ai DEB bisogna annoverare anche i dati del loro *precondizionamento*, che si rivelano particolarmente utili nel riconoscere la loro iniziale compromissione, mediante questa efficace prova dinamica.

Come risulta da quanto sopra, il fine gioco della regolazione della microcircolazione è oltremodo fine ed affascinante; già nelle condizioni di riposo, ma soprattutto in quelle di stimolazione tutte le numerose strutture microvasali devono essere al meglio delle condizioni per poter svolgere i complessi ed armonici compiti loro assegnati.

Infatti, tutte le componenti microvasali vanno considerate in modo globale dal punto di vista della loro funzione, che è quella di provvedere tempestivamente al rifornimento di sangue al locale parenchima sia in situazioni basali che, soprattutto, di aumentata attività funzionale, come si dimostra clinicamente con l'aiuto della **Semeiotica Biofisica quantistica**, a giustificazione del termine *unità microvascolo-tessutale*.

In conclusione, le evidenze cliniche e sperimentali, sopra riferite, ci autorizzano a prevedere in un futuro, auspicabilmente vicino, la nascita di una branca della *Microangiologia Clinica*, che proponiamo di chiamare *Microangiologia Semeiotico-Biofisico-Quantistica dei Dispositivi di Blocco Endoarteriolari*.

Da quanto scritto appare già evidente che **A. Krogh** aveva ragione quando sosteneva che la microangiologia un giorno si rivelerà essenziale strumento di ricerca e di diagnosi non solo nell'angiologia ma in tutti i campi della Medicina.

Le nostre ricerche cliniche corroborano la correttezza della geniale affermazione di uno tra i massimi esperti di microangiologia di tutti i tempi.

1.4 Precondizionamento Semeiotico-Biofisico-Quantistico dei Sistemi biologici

Il *precondizionamento* semeiotico-biofisico-quantistico dei sistemi biologici (18-21), strumento clinico affidabile per valutare il loro grado di funzionamento, correlato direttamente con l'attivazione dell'unità microvascolotessutale e con la riserva funzionale microcircolatoria (RFM) locale, rappresenta un originale ed utile indagine, rapidamente eseguibile, per la prevenzione primaria, diagnosi, monitoraggio terapeutico e per la ricerca (28, 29, 34, 35).

Il ruolo di primo piano svolto dal precondizionamento nella **Semeiotica Biofisica Quantistica** ne giustifica la seguente approfondita discussione. Da un lato, infatti, si apre una nuova via nella prevenzione, nella diagnostica e nel monitoraggio terapeutico e, dall'altro, viene evidenziata ancora una volta la stretta correlazione esistente tra il modo di essere anatomo-funzionale di un parenchima e quello del relativo microcircolo, secondo la teoria dell'Angiobiopatia (18, 47-51).

Ne consegue che, attraverso lo studio del microcircolo possiamo raccogliere *bed-side* informazioni precise, sebbene indirette, sul tessuto locale, con positive ripercussioni nella pratica quotidiana.

Il *precondizionamento*, attualmente utilizzato soltanto nella ricerca cardiologica sofisticata e non reperibile nei maggiori dizionari medici, è stato impiegato in clinica dopo una originale modificazione attuata con l'aiuto della **Semeiotica Biofisica Quantistica** (18, 23-25).

Il *precondizionamento* semeiotico-biofisico-quantistico possiede un valore "quantitativo" e deve essere inteso come lo studio della capacità di un sistema biologico a reagire adeguatamente, prima funzionalmente e, poi, strutturalmente in accordo al *Recursive Fractal Genome Function Principle* di Andras Pellionisz (52), a situazioni d'emergenza che si presentano ripetutamente e a brevissima distanza di tempo (nel metodo usato dopo 5 sec.), minacciando il sistema stesso.

Pertanto, la fisiologica reazione del sistema biologico oggetto d'indagine, sia parenchimale sia microcircolatoria, è l'espressione di un efficace adattamento e, quindi, di una condizione perfetta dal punto di vista metabolico, della respirazione mitocondriale, del livello energetico endocellulare e dell'attività microvascolotessutale.

Da quanto sopra riferito appare evidente lo stretto rapporto esistente tra il *precondizionamento* e l'attivazione microcircolatoria locale, da cui dipende ed a cui è correlato il buon esito del *precondizionamento* stesso.

Al contrario, un sistema biologico in lenta evoluzione patologica, per esempio il pancreas endocrino nella sindrome Metabolica, classica e variante, in lenta evoluzione diabetica (24) non è

più in condizione di rispondere in modo adeguato e di reagire fisiologicamente alle aumentate richieste, che caratterizzano il *precondizionamento* semeiotico-biofisico-quantistico.

Si comprende come, data la sua natura, il *precondizionamento* è in relazione con la risposta del riflesso coledocico che informa sul modo di essere e di funzionare delle piccole arterie ed arteriole, secondo Hammersen, durante il *test* dell'apnea. Infatti, il *precondizionamento* è espressione sia della fisiologica risposta del sistema microcircolatorio locale alla sua stimolazione sia, di conseguenza, della normale riserva funzionale microcircolatoria (RFM).

Procediamo con un esempio: se nel *precondizionamento* della mammella si osservano risultati fisiologici (= il tl del riflesso mammella-gastrico aspecifico di base passa da 9,5 sec., valore normale nella donna, a 19 sec. dopo il *precondizionamento*), la durata del riflesso è > 3 sec. < 4 sec., e il tl differenziale, cioè la durata della sua scomparsa prima del riflesso successivo, è > 3 sec. < 4 sec.; valori normali.

Inoltre, in questa condizione, il comportamento della *vasomotility* e della *vasomotion* mammarie di base è di tipo caotico-deterministico con una fD di 3,81 e l'attivazione microcircolatoria è del tipo I, associato, durante il *precondizionamento* e/o durante il *test* delle due pressioni (= incremento della pressione sopra il seno).

Queste correlazioni tra i vari valori parametrici dei differenti riflessi, espressione della coerenza interna ed esterna della teoria semeiotico-biofisico-quantistica, suggeriscono che i dati del riflesso coledocico, rapidamente e facilmente raccolti *bed-side*, informano anche sull'andamento della vasomozione locale e, quindi, sul *precondizionamento*, con favorevoli ripercussioni sull'applicazione della **Semeiotica Biofisica Quantistica**, nell'esempio citato, nella prevenzione primaria di massa del cancro della mammella (27).

Dai dati sopra riferiti appare chiaro che esiste una stretta correlazione tra le alterazioni del *precondizionamento* e lo *stato premorbo* o *premetabolico*, che ho definito *zona grigia*. Nell'esempio citato, in condizioni fisiologiche di base, nella seconda e, poi, nella terza valutazione il riflesso mammella-gastrico aspecifico mostra un tl iniziale 9,5 sec. che sale a 19 sec., mentre il tl differenziale (tempo di scomparsa del riflesso prima che inizi il successivo) scende da 3 sec. a 2,5 sec. e, poi, a 2 sec., espressione di un notevole incremento dell'ossigenazione parenchimale dovuto all'attivazione della RFM: *precondizionamento fisiologico*, di tipo I.

Il *precondizionamento* semeiotico-biofisico-quantistico può essere attuato in due differenti modi: micro- e macro-scopico:

1) *via macroscopica*: valutazione, diretta e quantitativa, del comportamento dinamico non-lineare di un sistema biologico, tracciandone il relativo diagramma, e/o mediante il tl del suo riflesso gastrico aspecifico (ciecale e/o coledocico);

2) *via microscopica*: valutazione quantitativa del tipo e dell'intensità di attivazione microcircolatoria locale, come riferirò avanti.

Come esempio del primo modo, “macroscopico”, di eseguire il *precondizionamento* può essere assunto quello cardiaco, altrove illustrato (23-25): la pressione “medio-intensa” del tamburo del fonendoscopio, applicato sopra la proiezione del ventricolo sn., provoca nel sano la dilatazione ventricolare per la durata di 7 sec. Se continua la stimolazione – o se viene ripetuta a distanza di 5 sec. per altre due volte – questo periodo scende a 6 sec. ed infine a 5 sec.

Al contrario, nella **cardiopatía ischemica**, anche se silente, la durata iniziale è ≥ 7 sec., in rapporto alla gravità della coronaropatia, e resta invariata nelle successive valutazioni. Identici risultati si osservano nella **cardiopatía valvolare, ipertensiva e nell’amiloidosi**.

Contemporaneamente, il tl del riflesso cardio-gastrico aspecifico sale da 8 sec. 16 fisiologicamente. Nella malattia iniziale o lieve – *precondizionamento intermedio o di tipo II* -, risulta < 16 sec. Infine, peggiora, scendo al di sotto dei valori di base, nella malattia in stadio avanzato, conclamata – *precondizionamento patologico o di tipo III* – ennesima espressione della coerenza interna ed esterna della teoria semeiotica biofisica quantistica.

Nel secondo modello, quello “microscopico”, cioè nella valutazione dell’attivazione della unità microvascolotessutale, la *vasomotility* e la *vasomotion* di base mostrano il tipico comportamento caotico-deterministico fisiologico. Alla fine della terza stimolazione, mediante pressione del tamburo del fonendoscopio, come detto sopra, appare l’attivazione microcircolatoria di tipo I o associata: AL + PL delle fluttuazioni del III superiore (*vasomotility*) e del III inferiore (*vasomotion*) dell’uretere di 7-8 sec. (NN = 6 sec.); è opportuno valutare insieme, come unico parametro, AL e PL, che corrispondono alla velocità, all’intensità e durata dell’apertura delle arteriole e, rispettivamente, dei capillari e venule in un modello sinergetico. Infatti, il passaggio dallo stato di riposo a quello di attivazione avviene gradualmente: in un primo tempo aumenta il PL (3 sec. → 5 → 6 sec. → 7 sec. → 8 sec.) a parità d’intensità o altezza dell’onda di fluttuazione. In un secondo tempo tutte le onde diventano HS, per assicurare progressivamente una maggiore *flow-motion* (Fig. 9).

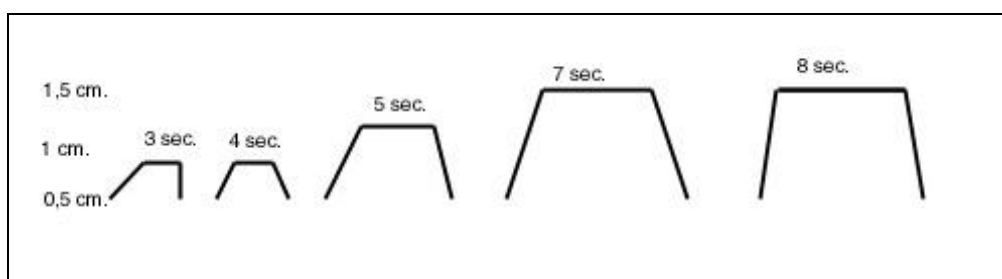


Fig. 9

Nella figura è geometrizzata la progressiva attivazione dell'onda di fluttuazione dei microvasi a partire dalla fase iniziale: ad un aumento della velocità di attuazione di AL e della durata del PL, restando immutata l'ampiezza, segue l'aumento della intensità dell'onda con incremento massimo dell'area sotto la curva. L'attuazione dell'onda avviene rapidamente ad indicare una maggiore velocità d'apertura dei microvasi che dispongono di sufficiente energia.

A questo proposito, è necessario ricordare l'importante funzione svolta dai DEB in questa originale indagine clinica, dove la loro "apertura" (= sistole, contrazione delle locali smc.) diventa progressivamente più accentuata e prolungata nel corso del fisiologico *precondizionamento*, mentre la durata della "chiusura" (= diastole) progressivamente si accorcia.

Al contrario, nella patologia è sempre presente *ab initio* un'alterazione, prima funzionale e successivamente anche strutturale, dei dispositivi di blocco endoarteriolarli, cosicché la valutazione del modo di essere funzionale e strutturale dei DEB offre le stesse informazioni del *precondizionamento*, espressione dell'articolazione strettamente logica della teoria da noi sostenuta.

Per riepilogare, nel sano il *precondizionamento* provoca, come naturale conseguenza dell'attivazione microcircolatoria associata, tipo I, un migliorato ed ottimale apporto tessutale di materia-informazione-energia attraverso l'aumento della *flow-motion* e della *flux-motion* locale, come dimostra il raddoppiamento del tempo di latenza del Riflesso gastrico aspecifico

Ritorniamo all'esempio fatto: nella fase veramente iniziale della **coronaropatia ischemica**, che evolve molto lentamente verso le fasi successive, alcuni rilievi semeiotico-biofisico-quantistici di base possono risultare "apparentemente" normali, come il tempo di latenza.

Tuttavia, ad una attenta osservazione, la durata del riflesso cardio-gastrico aspecifico risulta allungata più o meno, in rapporto alla gravità della sottostante malattia: ≥ 4 sec. ($NN \leq 4$ sec.), espressione di iniziale compromissione della Riserva Funzionale Microcircolatoria locale.

In realtà, in queste condizioni la funzione dei DEB è significativamente compromessa, ma per un certo tempo l'aumentata *vasomotility* si oppone efficacemente all'ostacolato apporto di una adeguata quantità di sangue ai capillari nutrizionali e quindi al locale parenchima.

La *vasomotion* mostra, infatti, valori parametrici nei limiti fisiologici – almeno a riposo – in seguito all'incremento della sfigmicità arteriolare; si tratta della fase di compenso del *cuore periferico*.

Di notevole valore diagnostico risultano anche i riflessi cardio-gastrico aspecifico e - ciecale, quando valutati in modo accurato: dopo un tl. apparentemente ancora fisiologico (6 sec.), si osserva una durata del riflesso di 4,5 sec. ($NN \leq 4$ sec.) ed un tl. differenziale (= durata della scomparsa dei riflessi prima dell'inizio dei successivi) di soli 3 sec. ($NN > 3 < 4$ sec.). L'accertamento clinico di queste "lievi", ma importanti alterazioni, assai utili nella diagnosi di

patologie iniziali ed asintomatiche, richiede una certa esperienza, una sicura conoscenza ed accuratezza d'esecuzione della originale semeiotica.

In questi casi, il *precondizionamento* consente, in modo semplice ed attendibile, di evidenziare modificazioni patologiche espressione della compromissione, sebbene iniziale e lieve, della fisiologica adattabilità del sistema biologico alle mutate condizioni ed alla maggiori richieste tessutali (Tab. 5).

Precondizionamento <i>fisiologico, tipo I</i> → attivazione dell'umvt → RFM normale → risultato +
(funzione DEB <i>fisiologica</i>) di tipo I, associata
Precondizionamento <i>intermedio, tipo II</i> → attivazione dell'umvt → RFM compromessa → risultato ±
(funzione DEB <i>lievemente compromessa:chiusura</i>) di tipo I “variante” modificata
Precondizionamento <i>patologico, tipo III</i> → attivazione dell'umvt → RFM assente → risultato -
(funzione DEB <i>patologica</i>) di tipo II, dissociata

Tab. 5

Appare evidente che i parametri dei riflessi gastrico aspecifico, ciecale e coledocico, il tipo di attivazione microcircolatoria e, quindi, la funzione dei DEB relativi ad un dato sistema biologico, procedendo parallelamente ai dati del *precondizionamento*, mostrano ancora una volta la coerenza interna ed esterna della SBQ.

Ancora un esempio per chiarire la valenza astratta del concetto: nel sano, il riflesso pancreatico-gastrico aspecifico e -ciecale è caratterizzato da un tl di 12 sec., D di ≤ 4 sec. e tl differenziale o **dimensione frattalica** > 3 < 4 sec. (NN = 3,81).

Nel sano, la vasomozione pancreatica di base, cioè nel *post-absorptive state*, mostra il tipico comportamento caotico-deterministico, dove AL + PL + DL dura 67 sec. nel sano, l'intensità delle fluttuazioni varia da 0,5 a 1,5 cm. (valori convenzionali), il periodo oscilla tra 9 e 12 sec., con media di 10,5, numero **frattale** (18, 23, 26, 28).

Dopo il *precondizionamento* pancreatico (pizzicotto "intenso" del VI dermatomero toracico per 15 sec. ca., ripetuto per tre volte con intervalli di 5 sec. esatti), i riflessi pancreatico-gastrico aspecifico, ciecale e -coledocico presentano, un tl di 24 sec. (NN di base = 12 sec.), una durata $\leq 3,5$ sec. ed un tl differenziale $> 3,81 \leq 4$.

Contemporaneamente, appare attuata l'attivazione microcircolatoria pancreatica secondo il tipo I, associato, con AL + PL di ≥ 8 sec., intensità delle fluttuazioni ureterali, superiori ed inferiori, massima (1,5 cm.) come nelle HS, DEB attivati fisiologicamente: intensità del riflesso ureterale medio da stimolazione medio-intensa del relativo *trigger-point* di 1,5-2 cm., durata del riflesso 22-24 sec. (di base 20 sec.), durata della scomparsa 4 sec. (di base 6 sec.).

Nella **ridotta tolleranza al glucosio**, al contrario, i parametri riferiti migliorano non significativamente nelle forme lievi di RTG, oppure peggiorano in modo statisticamente significativo nelle fasi avanzate, in rapporto alla gravità della malattia: il tl scende a ≤ 11 sec., la durata sale a ≥ 4 sec. ed il tl differenziale appare inferiore ai valori iniziali *border-line* (= 2,5-3 sec.): $< 2,5$ sec. In questa condizione, l'attivazione microcircolatoria è di tipo I, associato, ma "variante" all'inizio, oppure molto frequentemente di tipo II, dissociato, manifestando così l'attuale situazione di *stato premorbo* in un individuo assolutamente privo di fenomenologia clinica magari per decenni.

Interessante è il fatto che il *precondizionamento* può essere impiegato nella valutazione del modo di essere, funzionale e strutturale, di tutti i sistemi biologici, che al momento possono sembrare normali "a riposo", ma che, in realtà, presentano nette modificazioni patologiche dei numerosi parametri dei segni semeiotico-biofisico-quantistici (Tab. 6).

SANO	TI = 24 sec.	Durata $\leq 3,5$ sec	Tldifferenziale $> 3 \leq 4$	Att. umvt. tipo I associata
RTG	TI ≤ 24 sec.	Durata ≥ 4 sec.	Tldifferenziale $\leq 2,5$	Att. umvt tipo II dissociata

Tab. 6

Valori parametrici del Riflesso pancreatico gastrico aspecifico DOPO il condizionamento nel sano e nella Ridotta Tolleranza al Glucosio (RTG).

(spiegazione nel testo).

Il peggioramento graduale dei valori parametrici dei riflessi gastrico aspecifico e ciecale, osservati *bed-side* con il condizionamento semeiotico-biofisico-quantistico, correlati col modo di essere dei vari sistemi biologici oggetto di studio, possono essere “geometricamente” rappresentati mediante le modificazioni temporali dell’attrattore strano o apparentemente tale a riposo, che, dopo le opportune stimolazioni tessutali, diventa in un primo tempo attrattore a ciclo limite e, infine, quando la patologia è conclamata a punto fisso: “la vita è la traiettoria dell’attrattore strano dei sistemi biologici”.

1.5 Il ruolo del **precondizionamento Semeiotico-Biofisico-Quantistico** nella prevenzione primaria.

Il ruolo svolto dal *precondizionamento* semeiotico-biofisico-quantistico nella prevenzione pre-primaria e primaria è altrettanto notevole come quello svolto nella diagnosi, diagnosi differenziale e nel monitoraggio terapeutico. Infatti, permette di individuare i soggetti a rischio “reale” delle più gravi patologie umane tra individui al momento sani, senza fenomenologia clinica.

Di seguito sono riferiti alcuni esempi paradigmatici per chiarire meglio il senso ed il significato dell’affermazione appena formulata.

1) In un paziente, affetto da una **malattia infettiva “iniziale”**, asintomatica, non sono generalmente ancora presenti la SISRI nelle sue varie forme, la sindrome da anticorpopoiesi acuta, la sintesi epatica di proteine della fase acuta (Bibliografia, nel sito citato). In questo iniziale momento, soltanto i diagrammi dell’unità microvascolotessutale del polpastrello digitale e della plica ungueale (25, 27) rivelano il tl del primo riflesso gastrico aspecifico di breve durata (5 sec. *versus* 6 sec.), mentre il secondo (= batteri), oppure il quarto (= virus) riflesso, o rinforzo, appaiono intensi. In realtà, questa modificazione del diagramma dell’u.mvt. è la prima a comparire e l’ultima a scomparire, rivelandosi più sensibile della valutazione del tl.

Tuttavia, la manovra di Restano (V: Glossario) (= stimolazione intensa simpatica) mette in chiara evidenza la SISRI positiva e tutti gli altri numerosi segni semeiotico-biofisico-quantistici della flogosi acuta, e contemporaneamente il *precondizionamento* del polpastrello digitale risulta patologico.

In conclusione, il valore del *precondizionamento* corrisponde perfettamente agli utili dati delle prove e manovre di sensibilizzazione o *stress-tests*.

2) Una paziente è “apparentemente” guarita da una forma di **pannicolite reumatica**, come dimostrano i dati del laboratorio. I segni semeiotico-biofisico-quantistici, tuttavia, sono lievemente positivi: per esempio, la pressione digitale, esercitata sopra una grossa articolazione, e/o il pizzicotto cutaneo del dorso della mano o sopra un’articolazione provocano, dopo tl di 3-5 sec. il riflesso gastrico aspecifico *patologico*, assente cioè in condizioni fisiologiche, a cui segue la Contrazione Gastrica tonica (CGt) (V.Glossario) di lieve intensità. Accanto a ciò, il *precondizionamento* del *sinovium*, cioè dell’articolazione stessa, causa la comparsa dei segni patologici d’intensità variabile (sindrome autoimmune, in pratica rappresentata dalla CGt), che consigliano di ridurre la terapia cortisonica senza però interromperla.

3) Il pizzicotto medio-intenso e prolungato del tessuto adiposo sottocutaneo della parete dell'addome ai fianchi provoca il riflesso ciecale e gastrico aspecifico dopo 8 sec. (NN = 8 sec.) in presenza di attivazione tipo II, dissociata, della locale microcircolazione, dove i DEB mostrano la durata dell'apertura < 20 sec. (NN = 20 sec.) e durata della chiusura o scomparsa del riflesso > 6 sec. (NN = 6 sec.): si tratta di un dato di notevole valore prognostico e diagnostico meritevole di essere conosciuto e ricercato nel comune esame obiettivo del metabolismo lipidico.

In questa circostanza, tuttavia, il *precondizionamento* del tessuto adiposo del tronco e dell'addome (non delle cosce) risulta patologico: il tl del riflesso ciecale e gastrico aspecifico scende a < 8 sec. o, tutt'al più, rimane immutato nelle forme lievi di dismetabolismo (V. Costituzione Dislipidemica), nel sito.

La valutazione Semeiotico-Biofisico-Quantistica (SBQ) dei **lipidi ematici di base** (V. Glossario) con l'impiego del riflesso epato-gastrico aspecifico, offre parametri normali. Al contrario, il *precondizionamento* del tessuto adiposo addominale consente di osservare un riflesso ciecale e/o gastrico aspecifico con tl di ≤ 8 sec. ca., durata ≥ 4 sec. e tl differenziale < 3 sec., espressione di un metabolismo lipidico "instabile". Notoriamente tutti i valori parametrici sono in relazione con la gravità della patologia di base.

4) Il *precondizionamento* del midollo osseo è utile nel monitorare l'evoluzione delle **emopatie** e non soltanto nella loro diagnosi precoce. A questo proposito ricordiamo anche il valore semeiologico del *precondizionamento splenico*, che risulta patologico nelle **emopatie**, come nei **linfomi** – indipendentemente dalla loro sede – e nelle **leucemie** iniziali e/o magari già trattate con successo.

5) Nelle forme lievi di **rischio di tumore** il *precondizionamento* delle varie componenti del "terreno oncologico" offre gli stessi interessanti risultati degli *stress-tests*, consentendo di individuare tra i soggetti apparentemente sani coloro che sono invece portatori della forma lieve di costituzione oncologica.

Gli esempi riferiti mettono in chiara evidenza il valore pratico del *precondizionamento* dei sistemi biologici nel rilevare *bed-side* situazioni solo apparentemente fisiologiche, ma che, in realtà, sono oltremodo insidiose e pericolose, specialmente se non riconosciute, come la condizione biologico-molecolare che abbiamo definito *stato pre-morboso* utilizzando i dati offerti dalla *Microangiologia Clinica*.

Infatti, il *precondizionamento* SBQ rappresenta un'originale indagine "dinamica" del modo di essere e di funzionare di qualsiasi sistema biologico, mediante stimolazione simpatica riflessa, cutaneo-viscerale, della durata variabile (in media 20 sec.), ripetuta tre volte consecutive ad intervalli di 5 sec. esatti.

Ritorniamo frequentemente e necessariamente su questo interessante strumento clinico, utile nella ricerca, nella prevenzione, nel monitoraggio terapeutico e nella diagnostica.

Prima di concludere questo capitolo, al fine di sottolineare ancora una volta l'utilità del *precondizionamento* clinico per gli scopi appena ricordati, è opportuno sottolineare che il *precondizionamento* "patologico" della **colecisti** o del **rene** permette il facile e rapido riconoscimento di una patologia in atto, se presenti i vari segni specifici, o pregressa (anamnesi positiva per esempio, colica con espulsione di calcolo) oppure "futuri" nel senso di rischio reale, per esempio di litiasi.

Infatti, in un soggetto al momento sano, il *precondizionamento patologico* in un solo rene sta ad indicare che quel rene è la sede pregressa e/o probabilmente futura di urolitiasi, permettendo di instaurare l'opportuna terapia dietetica e/o farmacologica. Il normale *precondizionamento* della coleciste o di un rene consente di escludere con certezza la possibilità di calcoli nel passato, nel presente e nel futuro dell'individuo, non soltanto in soggetti senza sindrome di Reaven "variante".

1.6 Analisi della Vasomotilità, durante stimolazione di differente intensità

Osserviamo la *vasomotilità* nel soggetto sano in questo diagramma, in realtà, soltanto *indicativo, didattico* (Fig.10): “la mappa non è il territorio” (“Scienza e sanità”, Alfred Korzybski, 1933).

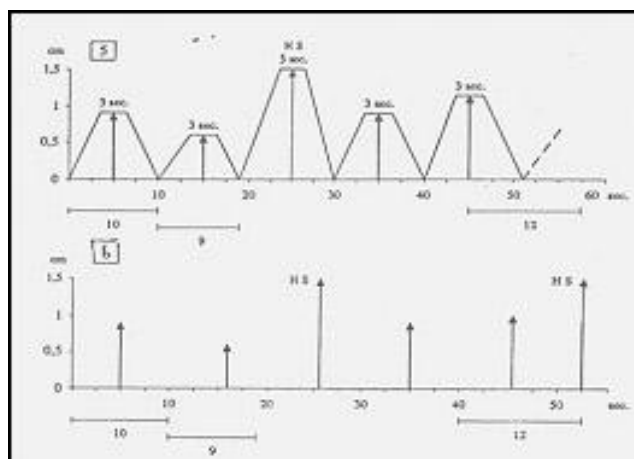


Fig. 10

Alla semplice osservazione del diagramma della Fig 10, ottenuto durante stimolazione “lieve” dell’unità microvascolotessutale, per es., del polpastrello digitale, alcuni dati appaiono subito caratteristici:

- dopo due fluttuazioni “normali”, **caotico deterministiche**, osserviamo una oscillazione massima, *Highest Spike*, i cui valori parametrici riferentesi a “sistole” e diastole microvascolare sono sempre uguali.
- Il periodo delle fluttuazioni è costante: 12 sec.
- L’intensità delle fluttuazioni “normali” (non HS!) è variabile tra $> 0 \text{ cm.} < 1,5 \text{ cm}$ (valori convenzionali!): sono presenti oscillazioni di 0, 5 cm.

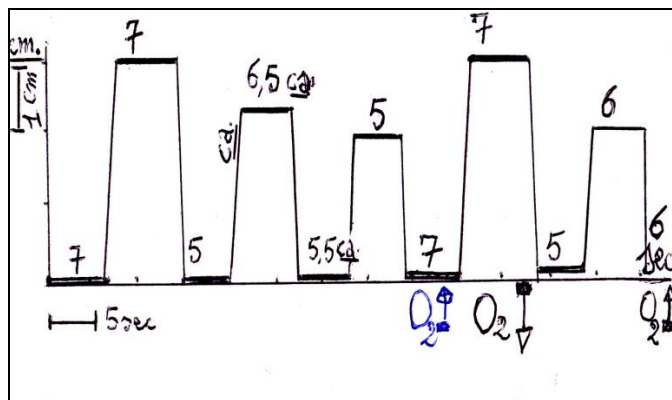


Fig. 11

Analizziamo ora il secondo diagramma (Fig. 11), registrato durante stimolazione di “media” intensità dell’Unità Microvascolo-Tessutale (umvt), in cui sono registrati con precisione ed in successione, i valori di AL (linea ascendente), PL (linea orizzontale di massima intensità, *plateau line*), LD (linea discendente), “sistole” microvascolare, indicata dalla linea sull’ascissa. Notiamo dati essenziali di eventi dinamici microvascolari, veramente ricchi di informazione, sebbene necessariamente complessi (20-26).

- a) Il prolungamento progressivo della durata della “sistole” micro vascolare dopo una HS (5 sec., 5,5 sec. ed infine 7 se. prima della successiva HS), durante la quale - nella catena respiratoria mitocondriale - si svolge la massima produzione di ATP. La più lunga durata sistolica è quella che precede le HS: 7 sec. Infatti, l’attuazione della HS richiede la disponibilità di adeguata, sufficiente energia! Ennesima dimostrazione della coerenza interna ed esterna della teoria SBQ.
- b) Il periodo delle oscillazioni è costantemente 12 sec., calcolato a partire dall’inizio di AL. Infatti, i valori delle HS sono esattamente sempre gli stessi: 7 sec. di dilatazione, *diastole*, + 5 sec. di contrazione, *sistole* delle cellule muscolari lisce vasoparietali.

Nelle fluttuazioni che seguono immediatamente una HS osserviamo i valori di 6, 5 *circa* (!) + 5,5 *circa*, in realtà si tratta di valori oscillanti, correlati alla energia nelle cellule muscolari lisce residua, dopo il consumo avvenuto nella loro dilatazione, base del comportamento caotico deterministico del sistema dinamico dell’umvt. La durata della sistole è inversamente correlata a quella della diastole relativa: (vedere Avanti).

Infine, i valori parametrici della fluttuazione che precede la HS è di **5 sec.** come diastole + 7 sec. di sistole, comportamento finalizzato all’accumulo di ATP nelle **cellule** muscolari lisce (c.m.l.)!

La DIASTOLE micro vascolare (= lavoro della c.m.l.) necessita di sufficiente ATP (i canali del K sono ATP-dipendenti) prodotto durante la SISTOLE nei mitocondri delle cellule muscolari lisce: il concetto “cuore di pietra”, contrazione tonica del cuore in assenza di ossigeno vale pure per il cuore periferico, come illustrato in dettagli più avanti.

Pertanto, se valutiamo l'ossigenazione istangica in momenti differenti nel corso della stimolazione dell'umvt., per esempio, mediante il tempo di latenza del riflesso gastrico aspecifico durante pressione intensa sopra un polpastrello digitale, osserviamo che il tempo di latenza è superiore al normale (NN = 10 sec.), se calcolato nella fase della sistole che precede una HS, mentre è inferiore, cioè **9 sec.**, se calcolato nella fase di AL+PL+LD di una HS. Questo si spiega col fatto che nella fase di HS la materia-informazione energia è contenuta, per quanto elevata, ancora all'interno delle piccole arterie e arteriole, secondo Hammersen: contemporaneamente il livello energetico nei capillari nutrizionali, venule post-capillari e relativo parenchima è al minimo livello fisiologico: tempo di latenza del riflesso gastrico aspecifico 9 sec.

Al contrario, durante la sistole, a livello arteriolare l'energia nei capillari nutrizionali, venule post-capillari e parenchima è elevata: PRIMA avviene la sistole arteriolare e POI segue la dipendente dilatazione *passiva* dei capillari e venule post-capillari, dove si manifestano gli scambi nutrizionali.

- c) La minima durata sistolica, quella che segue la HS, pari a 5 sec., durante cui si produce ATP, come sopra dimostrato, è da interpretarsi come conseguenza del **parziale**, NON completo, consumo di ATP durante la diastole da HS. Le cml. non consumano totalmente e nemmeno in quantità identica l'ATP in esse presente (2). Infatti, la successiva diastole è “variabile” intorno ai 6,5 sec., dipendente dalla quantità del residuo ATP.
- d) Il caos deterministico, presente al massimo grado (dimensione frattalica) esclusivamente nel sano, è legato appunto alla “variabilità di questa fluttuazione, a sua volta correlata all'entità del residuo ATP parzialmente consumato durante l'HS, i cui valori parametrici dimostrano una sorprendente uguaglianza nei vari cicli.
- e) A seguito della attivazione microcircolatoria di tipo I, associata, non si osservano oscillazioni “normali” inferiori ad 1 cm. (cm. come valore convenzionale). Come sopra riferito, l'incremento della *flow-motion* nei microvasi è geometrizzato mediante la verticalizzazione della Linea Ascendente, l'aumento della durata della Linea Orizzontale ed infine dall'incremento dell'intensità delle fluttuazioni nel diagramma dell'umvt.

Da quanto precede deriva, corroborazione importante di quanto scritto in un precedente articolo (31), che il **caos deterministico**, caratteristico delle oscillazioni micro-vascolari nel SANO, a riposo, è necessariamente presente nella stessa funzione e struttura della catena respiratoria mitocondriale in cui è prodotta energia sotto forma di ATP, in modo discontinuo, appunto caotico deterministico (23-30).

1.7 Funzione e struttura sono i due poli della stessa equazione

In un precedente articolo Caramel e Stagnaro (31) hanno dimostrato che la struttura del mit-DNA è frattalica: quanto precede è la sua ennesima dimostrazione clinica.

Un fatto interessante, da mettere in evidenza, è che la media dei vari PERIODI (diastoli e sistoli in secondi: $7 + 5$; **circa** $6,5 + \text{circa } 5,5$; $5 + 7 \dots$ - notare gli stessi valori, invertiti, relativi alle HS e alla terza fluttuazione!) otteniamo un valore MEDIO, *frattalico*, di **circa 12 sec.**, ma non esattamente di 12 sec.

Infine, ad una attenta riflessione, si rivela che, nel SANO a riposo, la sincronità e la simultaneità di TUTTE le vasomozioni delle Unità Micro-Vascolo-Tessutali nei differenti sistemi biologici testimoniano la esistenza di un affascinante PACE-MAKER, che troviamo ovunque nel corpo umano, ma non sappiamo dov'è. Come la natura di Dio!

Empedocle disse: “La natura di Dio è un cerchio il cui centro è ovunque e la cui circonferenza non è da nessuna parte.

A questo punto, osserviamo un significativo aspetto della dinamica microcircolatoria in rapporto all'**intensità della stimolazione** (= situazione di emergenza o di *stress*), sia essa diretta (per es., polpastrello digitale) sia indiretta (cioè mediata dalla stimolazione di ben determinati *trigger points*).

Esaminiamo con particolare attenzione gli effetti microcircolatori provocati dalla stimolazione LIEVE, INTENSA ed infine INTENSISSIMA, cioè “massima”, tale da trasformare il sistema micro-circolatoria da aperto a chiuso, cioè termo-dinamicamente isolato.

A) Durante la stimolazione LIEVE, osserviamo il comportamento “a riposo” del microcircolo. Il periodo delle fluttuazioni, che nel caso sperimentale sopra-riferito durante la stimolazione “media” era sempre identico, **12 sec.**, oscilla in modo caotico deterministico tra **9 e 12 sec.**, valore medio **10,5** numero frattale!

Di conseguenza le oscillazioni microvascolari presentano un numero maggiore di cicli al minuto: esattamente **6 cicli al min.**

Notevole è quindi la possibilità di adattamento di un simile microcircolo “a riposo”, di fronte a mutate ed aumentate richieste, come di fronte a *stress*. Si pensi, per analogia, ad un veicolo con 5 marce, da adattare ai differenti tipi di strada da percorrere.

Inoltre, le oscillazioni “normali”, cioè non HS, mostrano una caoticità maggiore per quanto riguarda intensità, che può scendere a 1 cm., intesa come misura convenzionale, e durata delle oscillazioni, sempre di valore inferiore a quelle che precedono.

Da segnalare la durata delle HS di **6 sec. versus 7 sec.** osservati durante stimolazione di media intensità.

In conclusione, durante la stimolazione “lieve”, che fornisce informazioni del microcircolo “a riposo”, è elevata la *f D*, minima l’area sotto la curva (= apertura dei microvasi, cioè apporto di materia-energia-informazione) ma – fatto di estrema importanza – la durata totale del tempo della sistole (= sintesi di ATP) è massimo!

In queste condizioni di riposo, nel SANO, il microcircolo mostra un comportamento tipico, molto caotico deterministico, e quindi una elevata capacità di RISERVA di prestazioni funzionali e una maggiore vitalità e sopravvivenza!

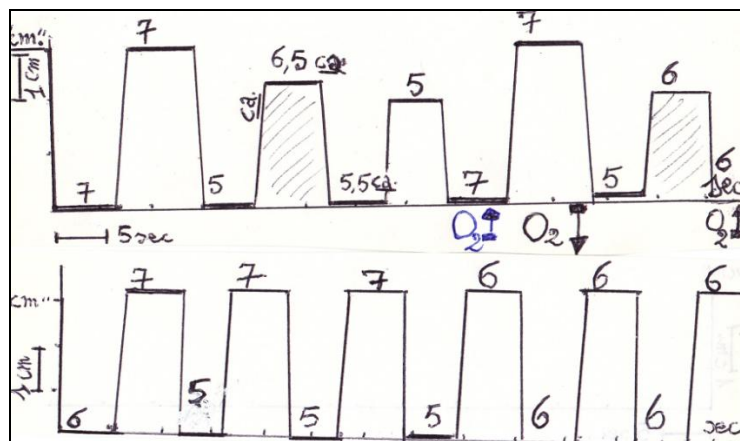


Fig. 12

B) Durante la stimolazione **INTENSA**, si osservano interessanti modificazioni della *vasomotility* e di conseguenza della *vasomotion* chiaramente documentati nel diagramma inferiore della Fig 12.

Infatti, in questa condizione sperimentale si osserva il passaggio ad un modello significativo di attivazione microcircolatoria associata, già presente nella condizione sperimentale durante stimolazione di MEDIA intensità, caratterizzato dal periodo fisso di **12 sec.**

Ora sono presenti **5 cicli al min.** con guadagno del tempo di dilatazione (=lavoro, consumo di ATP): unica durata di 7 sec. della sistole (= produzione di ATP) è quella che precede l'HS, di notevole durata e intensità di apertura. La minore produzione di energia libera causa la caratteristica alternanza di TRE HS di **7 sec.** di durata e di altre TRE con durata invece di **solli 6 sec.** e un allungamento del periodo sistolico, in cui avviene la produzione di energia, utilizzata nelle successive HS dalla durata di **7 sec.**

Non possiamo più parlare di dimensione frattalica: in questo caso la dimensione è topologica.

E' interessante notare che in condizioni patologiche, come nel **diabete mellito**, la reazione dell'u.mvt. mostra manifestazioni differenti, espressione della crescente compromissione delle singole componenti dei microcircolo. Per esempio, nel diabete conclamato, nelle condizioni sperimentali di "intensa" stimolazione, il numero delle HS di 7 sec. di durata scende a 2 e poi ad una sola, per scomparire completamente, in relazione alla gravità della istangiopatia diabetica sottostante.

In conclusione, durante la stimolazione INTENSA, ma non "massima", assai elevato è l'apporto di materia-informazione-energia al parenchima in condizioni di massima attività, reso possibile dall'alternanza di fasi di consumo massimale e di sintesi di ATP, ancora fornito in quantità adeguate, ma non tali da permettere a lungo la particolare situazione di *stress*.

Ne deriva che l'attivazione micro circolatoria, tipo I, associato, è suddivisibile in due sotto-tipi: **sotto-tipo a) e sotto-tipo b)**, geometrizzate nei diagrammi della Fig. 12.

C) Durante la stimolazione **MASSIMA**, che trasforma il sistema biologico da aperto a chiuso, si arresta totalmente la vasomozione, a dimostrazione dell'importanza della matrice interstiziale nella dinamica vasomotoria dei microvasi: scompenso del "cuore periferico" con arresto in sistole: minimo è il riflesso ureterale "in toto"!

Da quanto sopra, appare evidente che il fine gioco vasomotorio dell'unità microvascolotessutale, finalizzato all'adeguato rifornimento di materia-informazione-energia al parenchima relativo per soddisfarne le esigenze variabili nel tempo, sebbene necessariamente *monotono* a causa della elevata specializzazione, differenziazione, dei diversi tipi di cellule muscolari lisce che entrano nella sua composizione.

Il comportamento dell'umvt. in mostra un ineffabile bellezza quando è stimolato con diversa intensità, trovandosi però in una condizione di latente sofferenza.

Infatti, il periodo diastolico complessivo, in cui si consuma ATP, prevale su quello sistolico, nel quale invece si produce energia libera: le HS non sono precedute da una sistole di 7 sec.!

Se il medico, riconosciuto il pericolo dello scompenso del “cuore periferico”, non interviene in modo energico ed appropriato per ripristinare le precedenti condizioni, l’esito è senza dubbio lo Scompenso del “cuore periferico” con arresto in sistole, come dimostra il minimo riflesso ureterale “in toto”!

1.8 La vita come traiettoria dell’attrattore strano dei sistemi biologici

L’analisi della vasomozione nelle due situazioni cliniche estreme della vita, l’Alfa e l’Omega della umana esistenza, permette di comprendere il perché la vita può essere intesa come la traiettoria dell’attrattore strano del dinamismo proprio dei sistemi biologici.

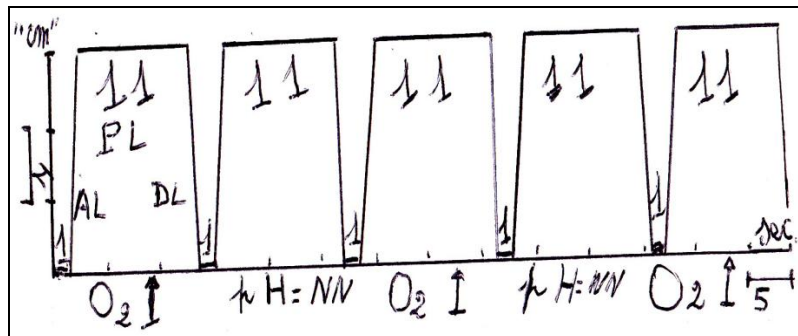


Fig. 13

Nella Fig. 13 sono geometrizzate le fluttuazioni microcircolatorie dell’unità microvascolotessutale nel corso di terapia con acqua termale sulfidrica (nel nostro caso, l’acqua della sorgente Puzzola, Porretta Terme, Bologna).

La brevissima durata della sistole, 1 sec. appena, indica l’elevata funzionalità dei mitocondri, perfettamente strutturati: come sopra riferito, funzione e struttura sono i due poli della stessa equazione. In altre parole, è sufficiente una sistole brevissima per permettere una elevata

produzione di ATP mitocondriale, senza aumentata produzioni di radicali liberi di ossigeno: ottima ossigenazione istangica in presenza di fisiologico pH!

Grazie alla straordinaria efficienza della catena respiratoria mitocondriale, questa situazione di intensa attività delle cml. (23-29) può essere mantenuta a lungo nel tempo: alto il livello dell'energia libera endocellulare (tempo di latenza del riflesso gastrico aspecifico tre **volte superiore** a quello di base!), in assenza di variazioni del pH, per l'azione *scavenger* associata al perfetto funzionamento mitocondriale.

L'intensità e la durata massime della dilatazione microvasale rendono ragione dell'ampia Area sotto la Curva, che informa sull'intensità dell'apertura delle piccole arterie e arteriole e di conseguenza sull'apporto di materia-informazione-energia ai capillari nutrizionali e quindi al relativo parenchima.

Degno di segnalazione il fatto che attrattore a punto fisso di queste geometrie è la conseguenza della perdita "temporanea" di complessità morfologica della geometrizzazione delle oscillazioni delle piccole arterie ed arteriole, causato dalla iper-attività funzionale: le informazioni da fornire ad un computer per tracciare la stessa figura sono minime e minima è la conseguente perdita di energia o entropia negativa.

Al contrario, se esaminiamo la Fig. 14, l'attrattore a punto fisso ha una ben altra origine.

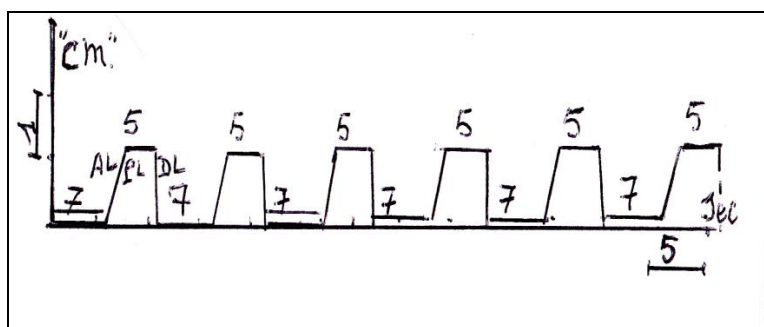


Fig. 14

Riconosciamo facilmente nella Fig. 5 una situazione di estremo pericolo per la vita dell'esaminato:

scompenso del "cuore periferico". Infatti, a causa dell'insufficienza funzionale della catena respiratoria mitocondriale, il rifornimento di ATP è sceso ben sotto i limiti fisiologici.

La costantemente prolungata sistole e l'intensità minima e sempre uguale della dilatazione delle *smooth muscle cells*, dilatazione arteriolare caratterizzata dalla lentezza dell'AL (*Ascending*

Line), formano una minima Area sotto la Curva, espressione di un carente rifornimento di energia-materia-informazione al relativo parenchima.

Detto più tecnicamente, la locale *flow-motion* micro-vascolare è scarsissima, mentre si osserva un elevato flusso anastomotico nel para-microcircolo, secondo F. Pratesi: “centralizzazione del flusso ematico”.

Riepilogando, nel sano, a riposo, le dinamiche caotico deterministiche dell’umvt. sono altamente irregolari ed imprevedibili, stocastiche, per cui il loro attrattore è strano, mentre, nella opposta condizione di scompenso del “cuore periferico”, le fluttuazioni, tutte simili e minime, mostrano una dimensione non frattalica ma topologica, per cui il loro attrattore è quello a punto fisso.

Per analogia, diremo che il pendolo, dopo aver scandito efficacemente il ritmo della vita, lentamente diminuisce l’intensità delle sue oscillazioni, inizialmente stocastiche, imprevedibili, imprevedibili, caotico-deterministiche appunto, ora invece tutte praticamente uguali, ma sempre più piccole.

La geometrizzazione delle dinamiche microvasali nel sotto-spazio dello spazio matematico delle fasi, appare inizialmente *complesso, strano, irregolare*, diventando in seguito più *regolare, simile a un cerchio*, per avviarsi al definitivo arresto nel punto più basso di livello energetico, tracciando così una traiettoria che, procedendo dall’attrattore strano all’attrattore a punto fisso, passa attraverso le varie forme dell’attrattore a ciclo limite, e si configura come l’immagine semantica della vita.

1.9. Disfunzione delle Anastomosi Artero-Venose e dei Dispositivi Endoarteriolar di Blocco, normali e neoformati-patologici, nell'Arterioscleosi iniziale

Tutti gli autori ammettono che l'iperstomia delle anastomosi arteriolo-venulari di ogni tipo, così come la loro disfunzione, sono presenti nell'arteriosclerosi e nella microcircolazione senile. Inoltre, questi eventi sono presenti fin dai primi stadi. La semeiotica biofisica quantistica, come consente di affermare una ormai lunga esperienza, si è rivelata di notevole utilità nella valutazione clinica del microcircolo e della microcircolazione sia in condizioni fisiologiche che patologiche. Per la prima volta un metodo clinico permette al letto del paziente una simile valutazione ed il rilievo della alterata funzione tanto delle AVA quanto dei dispositivi endoarteriolar di blocco, sia fisiologici sia neoformati-patologici, presenti fin dai primi stadi della ATS, riconosciuti con l'aiuto della nuova semeiotica medica.

Parola chiave: Anastomosi arterovenose, segno di Curri, Arteriosclerosi.

1.10 Introduzione

Tutti gli autori sono d'accordo sul fatto che molte patologie, incluse quelle che riguardano la **vasculopatia obliterante**, sono caratterizzate da "alterazioni microvascolari" (23). I sintomi biologici dell'insufficienza vascolare cronica sono spesso meglio compresi alla luce delle alterazioni microcircolatorie, nel senso che le seconde aggravano le prime (23).

Inoltre, è ben noto che la persistente apertura delle anastomosi artero-venose, per esempio, le AVA tipo II, gruppo B, secondo Bucciante (In 2) nel polpastrello digitale, tessuto connettivo delle piccole e grandi articolazioni, ed in condizioni patologiche caratterizzate dalla proliferazione delle fibre connettivali con conseguente scleroialinosi, appare nei primi stadi dell'arteriosclerosi (1).

D'altra parte, l'apertura delle AVA e soprattutto la loro paresi o malfunzionamento è uno degli aspetti più caratteristici della microcircolazione senile (32).

Lo scopo di questo articolo è quello di descrivere i metodi SBQ, basati sul modello sinergico, che permette al medico di riconoscere *bedside* la disfunzione delle anastomosi artero-venose, intese in senso etimologico, presente a partire dagli stadi iniziali dell'ATS.

1.11 Metodi

Le leggi fisiche della Percussione Ascoltata, su cui è fondata la Semeiotica Biofisica quantistica, e le sue pratiche applicazioni sono illustrate altrove in precedenti lavori (23-29)

La Semeiotica Biofisica quantistica consente di riconoscere clinicamente la persistente apertura delle AVA (iperstomia), come dimostra l'evidenza clinica e sperimentale: nel paziente arteriosclerotico, la pressione digitale di media intensità sopra il letto microcircolatorio (= unità microvascolotessutale), per esempio, sopra i microvasi di un polpastrello, cicatrice, grande o piccola articolazione di un individuo supino, psico-fisicamente rilassato ad occhi aperti (= inibizione della secrezione melatoninica) provoca un persistente, "rigido", riflesso ureterale superiore (il tratto uretrale superiore si dilata di circa 3 cm. (Fig. 15).

Al contrario, il riflesso appare "oscillante" ed inferiore ai 2 cm. nel giovane sano.

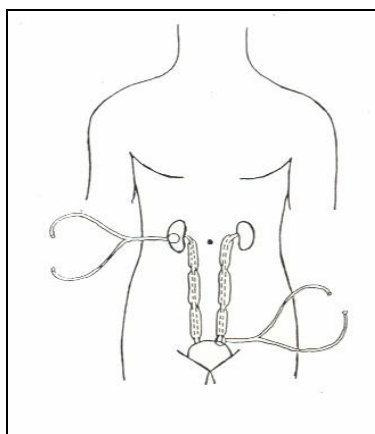


Fig. 15

Riflesso ureterale superiore, medio ed inferiore

Nel sano, in posizione supina, il riflesso ureterale superiore, causato dalla pressione digitale "intensa" sopra un polpastrello, presenta una intensità di 2 sec. o maggiore. Tuttavia, se la mano del soggetto da esaminare è alzata di 10-15 cm sopra il livello del suo cuore, nelle condizioni descritte, le AVA si chiudono immediatamente per incrementare il flusso attraverso i capillari nutrizionali (= attivazione della Riserva Funzionale Microcircolatoria).

Al contrario, negli stadi veramente iniziali dell'arteriosclerosi (24), questo riflesso persiste anche nella descritta situazione.

Appare interessante che il segno semeiotico-biofisico-quantistico rapidamente si accentua quando il paziente muove l'altra mano alzata verticalmente come per fare ciao – “test del minimo sforzo” – dato che aumenta la viscosità ematica, evidenziata con l'aiuto della Semeiotica Biofisica quantistica (5).

Analogamente, durante il “test del freddo simulato” (= il paziente pensa di immergere la sua mano o un singolo dito in acqua fredda), le anastomosi artero-venose appaiono solo lievemente aperte nel sano

Al contrario, nelle stesse condizioni sperimentali, l'apertura delle AVA risulta particolarmente incrementata in pazienti colpiti da arteriosclerosi: 1,5 cm. vs 2,8 cm., rispettivamente: $p < 0,001$, test di Student.

Inoltre, il riflesso ureterale medio di differente tipologia, intensità, etc., (Table 1), provocato dalla pressione digitale di differente intensità applicata sopra l'unità microvascolotessutale, offre utili informazioni sui Dispositivi di Blocco Endoarteriolar, AVA tipo A, I e II, presenti esclusivamente nella pianta dei piedi (Tab. 6).

<u>Middle ureteral reflexes</u>
<u>Low intense stimulation</u> : 1 cm.; 7 sec. duration; disappearing time 6 sec. = type II EBD.
<u>Mean-moderate intense stimulation</u> : 1,5 cm.; 15 sec. duration; 6 sec. disappearing time = type I, A, AVA
<u>Moderate-intense stimulation</u> : 2 cm.; 20 sec. duration; 6 sec. disappearing time = type I normal and newborn-pathological, subtype b) EBD.
<u>Mean intense stimulation</u> : 1,5 cm.; 15 sec. duration; 6 sec. disappearing time = type II, AVA.
<u>Intense stimulation</u> : 2,5 cm.; 20 sec. duration; 6 sec. disappearing time = type I, newborn-pathological, subtype a) EBD.

Tab. 6

Per quanto concerne la valutazione dei differenti DEB, normali e patologici, accanto alla differente intensità della stimolazione e i vari valori parametrici (Tab. 1), bisogna necessariamente sapere che la pressione “massima” (= la più intensa stimolazione dei *trigger-points*) causa la scomparsa di tutti i DEB normali, di tipo I e di tipo II (39).

Al contrario, per quanto riguarda i DEB neoformati-patologici, appare interessante che la pressione “massima” riduce in modo significativo soltanto l'intensità dei DEB tipo I, sottotipo b), mentre l'intensità di quelli del sottotipo a), tipici del “reale rischio” oncologico (39), non subiscono alcun cambiamento, rivelandosi un segno diagnostico-differenziale di notevole valore (23-30).

I *test* del pugile e dell'apnea provocano l'aumento del tono simpatico periferico e quindi incrementano la resistenza arteriosa periferica. In pratica, “immediatamente” dopo l'inizio del *test*, compare il riflesso gastrico-aspesifico di 2 cm. circa, secondario alla pressione esercitata sui microvasi o rispettivamente a seguito della contrazione microvascolare delle arteriole dei muscoli scheletrici. Dopo un tempo di latenza di sec., il riflesso gastrico aspecifico mostra un ulteriore incremento, raggiungendo il suo massimo valore (= 5 cm.) in presenza di una lesione in qualsiasi arteria, ancorché iniziale, a causa della dilatazione delle ampie arterie elastiche e di quelle muscolari (2, 33-35).

Infine, in caso di arteriosclerosi, quando il paziente apre le mani o inspira profondamente, il riflesso scompare lentamente in 3 sec. o più (NN = 2 sec.).

Per valutare nella pratica quotidiana la funzione delle AVA si è rivelato affidabile e perciò utile il seguente *test*: durante la pressione digitale sia intensa sia media, applicata sopra un polpastrello digitale, esclusivamente nell'ATS, magari in stadio iniziale, il riflesso ureterale superiore (= AVA gruppo II, tipo B, sec. Bucciante) (2) e rispettivamente il riflesso ureterale medio (= DEB tipo I, sottotipo b) persistono immutati.

Nel sano, entrambi i riflessi non si osservano più quando la pressione diventa “massima”. Inoltre, soltanto nei pazienti colpiti da ATS i riflessi ureterali persistono anche nel I *test* di postura, cioè quando la mano è innalzata verticalmente sul piano del lettino, mentre nel sano questi riflessi scompaiono immediatamente e completamente, agevolando la fisiologica attuazione della Riserva Funzionale Microcircolatoria.

1.12 Discussione e Conclusione

Bisogna ancora una volta ricordare che è ormai generalmente ammesso che molte malattie, inclusa l'arteriopatia obliterante periferica arteriosclerotica, sono caratterizzate da alterazioni "microvascolari" a partire dal loro stadio iniziale (18, 28, 29, 34). Inoltre, è utile differenziare chiaramente il letto terminale o i microvasi – concetto anatomico – e la microcircolazione, cioè il movimento dei vari componenti del sangue, che avviene all'interno dei vasi terminali e attraverso la loro parete, rappresentata da eventi funzionali (18, 28, 29, 34).

E' ben stabilito, e da tutti gli autori accettato, il fatto che in differenti organi il cosiddetto tono basale vascolare è diverso ma sempre presente come un indicatore del normale "milieu interior" del tessuto a riposo (18, 28, 29, 34). Questo tono vascolare basale è funzionalmente equivalente alla riserva vasomotoria, che può essere reclutata per diverse reazioni difensive nella cute o per compensare l'aumento della viscosità (18, 28, 29, 34), come durante il *test* del minimo sforzo, sopra riferito.

A questo punto, bisogna aggiungere che nel periodo di ricupero da una condizione di iperemia funzionale, per esempio, il tono vascolare ritorna alla norma, una risposta che è tanto più rapida e completa nel caso in cui la riserva funzionale microcircolatoria non è ancora impiegata ai fini di meccanismi compensatori (infiammazione, iperviscosità, etc.) (18, 28, 29, 34).

I meccanismi eziologici responsabili delle alterazioni microvascolari nella malattia cronica vascolare obliterativa, dove le AVA mostrano l'iperstomia (28, 29), è ancora oggetto di discussione.

Dal punto di vista dell'emodinamica, come mostra la letteratura farmacologica e microvascolare, l'evidenza più convincente parla in sfavore del concetto ancora popolare, diffuso, che spasmi degli sfinteri pre-capillari o ogni forma di elevata resistenza pre-capillare, sulla base di una anomalia del tono delle cellule muscolari lisce, dovrebbe essere responsabile di questi cambiamenti. Nonostante una finita differenza pressoria, esiste un flusso zero.

Un altro meccanismo responsabile per la condizione di flusso anormale o zero, in presenza del gradiente pressorio artero-venoso, deve essere considerato (18, 28, 29, 34), come chiaramente mostra nel sano il *test* semeiotico-biofisico-quantistico del minimo sforzo.

Infatti, appare molto improbabile che un singolo fattore agisca come unico colpevole in questo dramma, in cui il ruolo svolto dalle AVA malfunzionanti è di notevole importanza, come risulta dai dati ottenuti con la Semeiotica Biofisica Quantistica (SBQ).

Per la prima volta, a mia conoscenza, il medico può valutare la microcircolazione e le componenti strutturali microcircolatorie mediante i diagrammi SBQ, che mostrano interessanti dati ricchi di informazione sulle condizioni funzionali ed organiche delle unità microvascolotessutali (18, 28, 29, 34) (<http://www.semeioticabiofisica.it>).

Inoltre, il riflesso ureterale superiore fornisce informazioni sullo stato reale delle anastomosi artero-venose tipo B, gruppo II, sec. Bucciante, che possono essere suddivise in due gruppi: “connettivali”, da me descritte in precedenza, “cutanee”; dal punto di vista semeiotico-biofisico, le ultime comprendono due varianti: alfa e beta.

Queste AVA sono già aperte (= iperstomia persistente) o quantomeno funzionanti in modo anormale durante numerosi *test* semeiotico-biofisico-quantistici (SBQ), come il *test* del minimo sforzo, a partire dagli stadi precoci dell’arteriosclerosi.

Le osservazioni riferite sono realmente utili sia nella ricerca sia nella pratica quotidiana. Infatti, per esempio, in presenza di un precedente infarto miocardico, magari silente, il terzo superiore degli ureteri è “fluttuante” a causa della stimolazione provocata dalle contrazioni cardiache sulle AVA , tipo B, gruppo II. Ho denominato questo segno di frequente riscontro in clinica col termine di Segno di Curri (*). Notoriamente non esistono AVA gruppo B, tipo II nel cuore sano.

Infine, la diagnosi precoce di arteriosclerosi rende ragione degli ottimali risultati della terapia, raggiungibili solo se l’intervento terapeutico, basato sulla somministrazione di farmaci vasoattivi ed istangioprotettori (Melatonina Coniugata, per esempio), associati sempre alla dieta mediterranea (54), etimologicamente intesa, sulle applicazioni di Cem Tech, acqua termale sulfidrica, è tempestivo, a partire dai primissimi stadi dell’arteriosclerosi (28, 29, 34, 50, 51).

Una esperienza clinica di 55 anni mi permette di affermare che la terapia è più efficace se le alterazioni strutturali (rimodellamento) dei microvasi non si sono ancora instaurate diffusamente.

*"Segno di Curri": Ammetto con piacere che il Prof. S.B. Curri, Maestro di Scienza ed Umanità, è l’unico “colpevole” del mio coinvolgimento nello studio della microcircolazione e dell’unità microvascolotessutale, dal punto di vista clinico.

1.13 Bibliografia

- 1) Rambihar V.S. *A New Chaos Based Medicine Beyond 2000.*, Vashna, Toronto, 2000 FISILOGIA DEL SISTEMA MICROVASCOLOTESSUTALE. CAOS E ORDINE.
- 2) Curri S.B., *Le Microangiopatie*, Ed. Inverni della Beffa, II Ed., Milano, 1986.
- 3) Simionescu N., Mora R., Vasile E., et al. Prelesional modifications of the vessel Wall in hyperlipidemic atherogenesis. *Atherogenesis II*, NYAS, 1-6, 1990.
- 4) Jones T.W. Discovery that the veins of the bat's wing are endowed with rhythmical contractility and that onward flow of blood is accelerated by each contraction. *Trans. R. Soc.* 142, 131-136, 1852
- 5) Nicoll P.A., Webb R. L. Vascular patterns and active vasomotion as determiners of flow through minute vessels. *Angiology*, 6, 291-310, 1955.
- 6) Colantuoni A., Bertuglia S., Intaglietta M. Effects of anesthesia on the spontaneous activity of the microvasculature. *Int.J.Microcirc. Clin.Exp.* 3, 13-28, 1984
- 7) In: Intaglietta M. Arteriolar vasomotion: implications for tissue ischemia. *Advances in Vascular Pathology*. A. Strano, S. Novo, editors. Elsevier Science Publishers B.V. Amsterdam, 1990.
- 8) Intaglietta M., Zweifach B.V. Microcirculatory basis for fluid exchange. *Advances Biological and Medical Physics*. 15, 111-159, 1973.
- 9) Colantuoni A., Bertuglia S., Intaglietta M. Variations of rhythmical diameter changes at the arterial microvascular bifurcations. *Pflugers Arch.* 403, 289-295, 1985.
- 10) Meyer J.U., Lindbom L., Intaglietta M. Coordinated diameter oscillations at arteriolar bifurcations in skeletal muscle. *Amer. J.Physiol.* H568- 573, 1987.
- 11) Gonzalez-Fernandez J.M., Ermentrout B. On the origin and dynamics of the vasomotion of small arteries. *Mathematical Biosciences*. 119, 127-167, 1994
- 12) Funk W., Intaglietta M. Spontaneous arteriolar vasomotion. *Prog. Appl. Microcirc.* 3, 66-82, 1983;
- 13) Intaglietta M. Vasomotion as normal microvascular activity and a reaction to impaired homeostasis. *Prog. Appl. Microcirc.* 15, 1-9, 1988.
- 14) Lefer D.J., Lynch C.D., Lapinski K.C., Hutchins P.M. Enhanced vasomotion of cerebral arterioles in spontaneously hypertensive rats. *Microvasc. Res.* 39, 129-139, 1990.;
- 15) Rodgers G.P., Schechter A.N., Nogouchi et al. Periodic microcirculatory flow in patients with sickle-cell disease. *N.Engl.J.Med.* 311, 1534-1538, 1984.
- 16) Curri S.B. *Pannicolopatia Mammaria da Stasi*. Ed. Inverni della Beffa, Milano, 1992.
- 17) Allegra C., Piovella C. *Storia e concetto evolutivo della microcircolazione*, 1-3, 1-5, 1993.

- 18) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S. Introduzione alla Semeiotica Biofisica. Il Terreno Oncologico. Travel Factory, Roma, 2004
- 19) Stagnaro S., Stagnaro-Neri M., Le Costituzioni Semeiotico-Biofisiche. Strumento clinico fondamentale per la prevenzione primaria e la definizione della Single Patient Based Medicine. Travel Factory, Roma, 2004
- 20) Stagnaro S., Stagnaro-Neri M., Single Patient Based Medicine. La Medicina Basata sul Singolo Paziente: Nuove Indicazioni della Melatonina. Travel Factory, Roma, 2005.
- 21) Stagnaro Sergio Biophysical Semeiotic Constitutions, Genomics, and Cardio-Vascular Diseases. *BMC Cardiovascular Disorders*
<http://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2261-4-20/comments>
- 22) Stagnaro Sergio e Simone Caramel. Quantum Biophysical Semeiotics Constitutions play a central Role in Single Patient Based Medicine. JOQBS, 2013.
<http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/qbsspbm.pdf>
- 23) 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.
- 24) Stagnaro Sergio. Teoria Patogenetica Unificata, 2006, Ed. Travel Factory, Roma.
- 25) Stagnaro Sergio. Role of Coronary Endoarterial Blocking Devices in Myocardial Preconditioning - c007i. *Lecture*, FAC, V Virtual International Congress of Cardiology.
<http://www.fac.org.ar/qcvc/llave/c007i/stagnaros.php>
- 26) Stagnaro S.-Neri M., Stagnaro S., Sindrome di Reaven, classica e variante, in evoluzione diabetica. Il ruolo della Carnitina nella prevenzione del diabete mellito. *Il Cuore.* 6, 617, 1993.
- 27) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Cancro della mammella: prevenzione primaria e diagnosi precoce con la percussione ascoltata. *Gazz. Med. It. – Arch. Sc. Med.* 152, 447, 1993.
- 28) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Modificazioni della viscosità ematica totale e della riserva funzionale microcircolatoria in individui a rischio di arteriosclerosi valutate con la percussione ascoltata durante lavoro muscolare isometrico. *Acta Med. Medit.* 6, 131-136, 1990
- 29) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S. Indagine clinica percusso-ascoltatoria delle unità microvascolotessutali della plica ungueale. *Acta Med. Medit.* 4, 91, 1988.
- 30) Stagnaro S. Non-disease if doctor recognize physiological deterministic chaos. *BMJ.com*, 5 February 2002, Rapid Responses.
- 31) Simone Caramel and Sergio Stagnaro (2011) Quantum Biophysical Semeiotics and mit-Genome's fractal dimension *Journal of Quantum Biophysical Semeiotics*, 1 1-27, http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/joqbs_mitgenome.pdf

32) Massoni G., Piovella C., La microcircolazione nella età senile, Giom. Geront., 1967, Suppl. 38.

33) Pratesi F., Definizione e inquadramento dei microvasi, XI Congr. Naz. Soc. It. Microangiologia e Microcircolazione, Bellagio, 28 Settembre- 1 Ottobre 1983.

33) Schmid-Schonbein H., Future trends in microcirculation research: an extrapolation basca on the stringent analysis of ischemie hand syndromes. In: Microangiologia e Microcircolazione, C. Allegra, Atti XIII Congr. Naz. Soc. It. Microangiologia e Microcircolazione, Roma, 10-13 Settembre 1987.

34) Stagnaro S., Percussione Ascoltata degli Attacchi Ischemici Transitori. Ruolo dei Potenziali Cerebrali Evocati. Min. Med. 76, 1211 [

35) Stagnaro S., Stagnaro-Neri M., Il test dell'apnea nella valutazione della microcircolazione cerebrale nei cefalalgici, In: Microangiologia e Microcircolazione, Atti XIII Congr. Naz. Soc. It. Microangiologia e Microcircolazione, Roma, 10-13 Settembre 1987, Monduzzi Ed., Bologna, 1987.

36) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Flebopatie Ipotoniche Istangiopatiche. Min. Angiol. 19, 57, 1994.

37) Stagnaro S., Valutazione percusso-ascoltatoria della microcircolazione cerebrale globale e regionale, Atti XII Congr. Naz. Soc. It. Microangiologia e Microcircolazione, Sorrento 13-15 Ottobre 1985, Acta Med. Medit., 1985, 3 SI, 223, Gaz. Med. It., Arch. Se. Med., 1986, 145.

38) Stagnaro S., Rivalutazione e nuovi sviluppi di un fondamentale metodo diagnostico: la percussione ascoltata, Atti Acc. Lig. Sci. Lett., 1977, Vol. 34.

39) Stagnaro S., Reale Rischio Semeiotico-Biofisico. Ruolo diagnostico e fisiopatologico dei Dispositivi Endoarteriolari di Blocco neofornati-patologici, tipo I, sottotipo a) e b). Ed. Travelfactory, Roma, 2006.

40) Stagnaro S., Stagnaro-Neri M., La Melatonina nella Terapia del Terreno Oncologico e del "Reale Rischio" Oncologico. Travel Factory, Roma, 2004.

41) Stagnaro S., Stagnaro-Neri M., Le Costituzioni Semeiotico-Biofisiche. Strumento clinico fondamentale per la prevenzione primaria e la definizione della Single Patient Based Medicine. Travel Factory, Roma, 2004.

42) Stagnaro S., Stagnaro-Neri M. Single Patient Based Medicine. La Medicina Basata sul Singolo Paziente: Nuove Indicazioni della Melatonina. Travel Factory, Roma, 2005.

43) Stagnaro Sergio. Quantum biophysical semeiotics. NeuroQuantology | September 2011 | Vol 9 | Issue 3 | Page 459-467. <http://www.neuroquantology.com/index.php/journal/issue/current/showToc>

- 44) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Il contributo della Percussione Ascoltata nella valutazione del microcircolo da stasi. Il comportamento delle anastomosi artero-venose. Atti, 6° Congr. Naz. di Flebologia. Roma 8-11 Novembre 1989. A cura di P. Pola. Monduzzi Ed. Bologna, 1989.
- 45) Pratesi F. Microcircolazione e Microangiologia. Fisiopatologia, Clinica e Terapia. Ediz. Minerva Medica, Torino, 1990.
- 46) Bucciante L. Anastomosi artero-venose e dispositivi regolatori del flusso sanguigno. Mon.zool.it.,suppl. 57, 3-10,1949.
- 47) Stagnaro Sergio. Semeiotica Biofisica Quantistica: La Teoria dell'Angiobiopatia. <http://www.fcenews.it>, http://www.fcenews.it/index.php?option=com_content&task=view&id=1451&Itemid=47
- 48) Stagnaro Sergio. [Quantum Biophysical Semeiotics: The Theory of Angiobiopathy.](http://sciphu.com/) <http://sciphu.com/>, 11 May, 2009. and <http://www.shiphusemeiotics.com-stagnaro.blogspot.com/>
- 49) Sergio Stagnaro. Angiobiopatia: Krogh Aveva Ragione ! www.fce.it, 21 gennaio, 2010. <http://www.fceonline.it/images/docs/krogh.pdf> e alla URL <http://www.mednat.org/krogh.pdf>
- 50) Sergio Stagnaro. CAD Inherited Real Risk: Nosography and Therapy. The Concept of Angiobiopathy. February, 2010. <http://www.semeioticabiofisica.it/semeioticabiofisica/Documenti/Eng/CAD%20Reale%20Rischio%20Congenito%20Nosografia%20Ter%20Art%20%20engl.doc>
- 51) Sergio Stagnaro. CAD Inherited Real Risk: Nosography and Therapy. The Concept of Angiobiopathy. www.shiphu.com. 11 March, 2010. <http://sciphu.com/2010/03/cad-inherited-real-risk-nosography-and.html>
- 52) Stagnaro Sergio, Caramel Simone. The Principle of Recursive Genome Function: QBS evidences. 18 maggio 2011. www.sisbq.org. http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/prgf_qbsevidences.pdf
- 53) Simone Caramel and Sergio Stagnaro (2011) Quantum Chaotic Aspects of Biophysical Semeiotics - from JOQBS 1 28-70, 2011, http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/quantumchaotic_qbs.pdf

2. Fisiologia del microcircolo: Vasomozione

2.1 Fisiologia del Sistema Microvascolotessutale. Caos e Ordine

2.1.1 Cenni storici.

Accettiamo, come sostanzialmente valido, il concetto “Tischendorfiano” di *Angiobiotopie*, ampiamente superato nella dinamica microvascolare, in parte già illustrata nelle pagine dedicate alla **Semeiotica Biofisica**.

Il sistema biologico microvascolotessutale, tuttavia, per fini esclusivamente pratici e didattici, può essere descritto come costituito da singole unità: le unità microvascolotessutali. A sua volta, l'unità microvascolotessutale è formata da tre componenti fondamentali:

- 1) i **microvasi**, di diametro $< 100 \mu$.
- 2) il **sangue** in essi contenuto;
- 3) il **connettivo perivascolare**, periangio, interstizio o “ambiente” in cui i microvasi sono indovati, costituito da acqua, libera e legata, cellule e fibre connettivali e dalla matrice interstiziale, i glucosaminoglicani.

Da un punto di vista “ideale”, utile soltanto per fini didattici e pratici, i microvasi possono essere suddivisi, come suggerisce F. Pratesi (Pratesi F. *Microcircolazione e Microangiologia. Fisiopatologia, Clinica e Terapia*. Ediz. Minerva Medica, Torino, 1990.), in:

1) **Paramicrocircolo**: piccole arterie ed arteriole, secondo Hammersen,

venule di I, II e III ordine, shunts o anastomosi artero-venose (AVA), funzionalmente intese (Bucciante L. Anastomosi arterovenose e dispositivi regolatori del flusso sanguigno. Mon.zool.it.,suppl. 57, 3-10,1949) ;

2) **Microcircolo**: capillari nutrizionali, venule post-capillari, “meta”-arteriole.

In realtà, una ormai lunga esperienza con la **Semeiotica Biofisica** ci consente di corroborare il pensiero di S.B.Curri (Curri S.B. Le Microangiopatie. Ediz. Inverni della Beffa, II Ediz., Milano, 1986.), secondo il quale tutte le strutture microvasali funzionalmente formano una unità.

Infatti, nei vari *stress* da sforzo Semeiotico-Biofisico-Quantistici (SBQ), tutti i microvasi si comportano in modo articolato, armonico, unitario e, quindi, passibili di essere studiati in una visione olistica, globale, secondo il modello sinergetico (V. nostra bibliografia nel sito).

Nella realtà, i microvasi si adeguano, sia funzionalmente che strutturalmente, al relativo tessuto o parenchima, secondo, appunto, il concetto Tischendorfiano di *Angiobiotopie*.

A questo punto è necessario sottolineare che un sistema biologico come quello microvascolotessutale, così altamente evoluto e finemente differenziato in senso anatomico-funzionale, non può possedere un ampio spettro di reazioni agli insulti di varia natura che lo investono. Per quanto concerne questo sistema biologico, cellule evolute verso le *smooth muscle cells* e le *ramified smooth muscle cells*, quando stimolate, o si contraggono o si dilatano, anche se possiedono una residua possibilità di ulteriore risposta.

Al contrario, le cellule muscolari lisce della media di grossi vasi arteriosi – elastici o muscolari – meno differenziate, sotto stimoli patogeni reagiscono magari de-differenziandosi ed evolvendo verso cellule ad attività secernente (Simionescu N., Mora R., Vasile E., et al. Prelesional modifications of the vessel Wall in hyperlipidemic atherogenesis. Atherogenesis II, NYAS,1-6,1990. Gimbrone M.A., Resnick N., Nagel T. et al.. Hemodynamics, Endothelial gene expression and atherogenesis. Atherogenesis IV, NYAS, 1-7, 1997).

Questi concetti, ben noti agli addetti ai lavori, rendono ragione del limitato ventaglio di reazioni delle unità microvascolotessutali, rilevabili *bed-side* con la **Semeiotica Biofisica Quantistica** ed oggetto di studio della *Microangiologia Clinica*.

A questo proposito è opportuno tenere presente, fin da adesso, l'importante serie di eventi dinamici microcircolatori, relativi alla attivazione microcircolatoria, divisibile in tre tipi:

ATTIVAZIONE MICROCIRCOLATORIA.

tipo I o “associata”, per es. durante l'attività del relativo parenchima;

tipo II o “dissociata”, per es. in caso di locale patologia;

tipo III, o “intermedia”, dove la *vasomotility* è attivata, mentre la *vasomotion* mostra la basale attività e le strutture derivate non sono impegnate funzionalmente.

Per il suo notevole significato e l'importante influenza sulla prevenzione, diagnosi, diagnosi-differenziale e monitoraggio terapeutico, a questo argomento, cioè all'*attivazione microcircolatoria*, evento essenziale nella microangiologia clinica, sarà dedicato un ampio spazio e ad esso verranno fatti continui ed inevitabili riferimenti nei capitoli che seguiranno

Per la prima volta clinicamente, con l'aiuto della **Semeiotica Biofisica Quantistica**, il medico può valutare in modo “dinamico”, l'unità microvascolotessutale di qualsiasi sistema biologico, dal punto di vista morfo-funzionale, secondo un modello di tipo “sinergetico”. Pertanto, di seguito illustreremo dettagliatamente l'aspetto essenziale della originale semeiotica fisica, cioè l'indagine clinica della dinamica microvascolotessutale.

Notoriamente i microvasi sono dotati di attività motoria, autoctona e caotico-deterministica, che è una delle più rilevanti manifestazioni della emodinamica microcircolatoria, caratterizzata da una *flow-motion* e da un ematocrito ritmicamente fluttuanti a causa, appunto, del particolare comportamento della *vasomotility* e della *vasomotion*.

A partire dagli studi di John (1852) (Jones T.W. Discovery that the veins of the bat's wing are endowed with rhythmical contractility and that onward flow of blood is accelerated by each

contraction. Trans. R. Soc. 142, 131-136,1852), le prime osservazioni sulla vasomozione, **termine che usiamo per indicare** la *vasomotility* e la secondaria *vasomotion*, furono condotte sugli animali. Per questo motivo a quelle ricerche non fu data grande attenzione, perché condotte, per esempio, sulle ali del pipistrello (Nicoll P.A., Webb R. L. Vascular patterns and active vasomotion as determiners of flow through minute vessels. *Angiology*,6, 291-310,1955.), un tessuto considerato inattendibile.

Successive indagini sui mammiferi non evidenziarono una chiara vasomozione a causa dell'anestesia utilizzata (Colantuoni A., Bertuglia S., Intaglietta M. Effects of anesthesia on the spontaneous activity of the microvasculature. *Int.J.Microcirc. Clin.Exp.* 3,13-28,1984).

D'Agrosa, 1970, parlò di movimenti "continui" e "discontinui", mentre Wedrhielm e Weston, 1973, descrissero movimenti "regolari" (metarteriole) e "irregolari" (piccole arterie ed arteriole) (In: Intaglietta M. Arteriolar vasomotion: implications for tissue ischemia. *Advances in Vascular Pathology*. A. Strano, S. Novo, editors. Elsevier Science Publishers B.V. Amsterdam,1990.)

Quando furono disponibili tecniche quantitative per lo studio dell'emodinamica microvascolare, apparve chiaro che era spesso difficile riconciliare i dati microscopici con la controparte macroscopica, misurata negli organi e tessuti interi (Intaglietta M., Zweifach B.V. Microcirculatory basis for fluid exchange. *Advances Biological and Medical Physics*.15, 111-159,1973). Questo fatto suggerì che l'approccio microscopico non era completamente rappresentativo delle condizioni "in vivo", particolarmente per quanto riguardava il tono vascolare e la vasomozione. Successivamente, sia Curri S.B. che Intaglietta M. descrissero la *vasomotion* e la *vasomotility* con l'aiuto di metodiche al laser doppler e con la videocamera computerizzata, sebbene con differenti interpretazioni.

Sulla importanza della vasomozione, poi, non vi furono più dubbi quando fu dimostrato il mutamento della attività motoria e delle sue conseguenze nelle condizioni patologiche microvascolari.

Oggi, la *Microangiologia Clinica* dimostra chiaramente che lo studio clinico della motilità microvascolare con l'aiuto della **Semeiotica Biofisica** è una realtà e che non ci può essere più alcun dubbio sulla presenza della vasomozione microcircolatoria e sulla sua importanza sia in condizioni fisiologiche che patologiche.

2.2 La Vasomozione: Fisiologia

In tutti i tessuti ed indipendentemente dalla differente architettura locale, il diametro dei piccoli vasi varia nel tempo e con ritmicità. Come già detto, con il termine "vasomozione" noi intendiamo di seguito sia la *vasomotility*, sfimicità delle piccole arterie ed arteriole, secondo

Hammersen, che la *vasomotion*, propriamente detta, che è la conseguente oscillazione del diametro capillare e venulare (venule post-capillari) (Fig. 1).

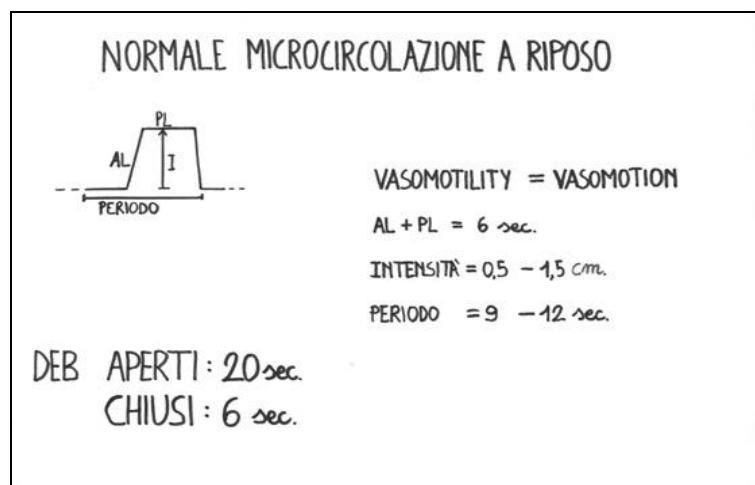


Fig. 1

La figura mostra un'onda di fluttuazione a riposo sia della vasomotility che della vasomotion, la cui intensità varia da 0,5 cm. a 1,5 cm. con un periodo variabile da 9 a 12 sec., studiati mediante il riflesso ureterale superiore e, rispettivamente inferiore. Il riflesso ureterale medio informa sull'attività dei DEB.

I microvasi con diametro di 100 μ mostrano una attività motoria di 2 - 3 cicli al minuto ed una ampiezza di oscillazione del diametro medio del 10 - 20%. A mano a mano che il diametro vascolare si riduce, l'attività motoria progressivamente diventa più ampia e rapida; nelle arteriole terminali la frequenza è di 10 - 25 cicli al minuto e l'ampiezza può giungere al 100% del diametro medio, causando periodicamente l'apertura e la chiusura del microvaso (Intaglietta).

Questa attività ritmica è prevalentemente spontanea e diretta conseguenza della periodica contrazione delle cellule muscolari lisce delle arteriole comprese tra 20 - 90 μ di diametro. Le oscillazioni del diametro dei piccoli vasi è dovuta alla proprietà delle cellule muscolari lisce, che possiedono un labile potenziale di membrana e, quindi, periodicamente si depolarizzano. Questo effetto si propaga e sincronizza l'attività di gruppi di cellule che agiscono da *pace-makers*. Sembra che la loro localizzazione si trovi nelle biforcazioni arteriolari (Colantuoni A., Bertuglia S., Intaglietta M. Variations of rhythmical diameter changes at the arterial microvascular bifurcations. Pflugers Arch. 403, 289-295, 1985; Meyer J.U., Lindbom L., Intaglietta M. Coordinated diameter oscillations at arteriolar bifurcations in skeletal muscle. Amer. J. Physiol. H568- 573, 1987.)

E' generalmente ammesso che le necessità attuali dei tessuti regolano l'attività dei relativi *pace-makers*, in quanto la vasomozione è correlata alle necessità del tessuto stesso, come dimostra la **Semeiotica Biofisica Quantistica**. Infatti, nei vari *test* di postura, l'attività motoria si modifica in modo tale da mantenere costante l'O₂ tessutale: il tempo di latenza del riflesso ciecale, espressione di acidosi istagica, resta costante per un determinato tessuto..

In realtà, esiste anche una regolazione a distanza (Curri; Intaglietta, ibidem): se il soggetto da esaminare, per esempio "pensa" di flettere ed estendere velocemente un dito di una mano, tenendolo, tuttavia, fermo, il microcircolo locale risulta transitoriamente attivato, secondo il tipo I, associato, evidentemente a causa della regolazione nervosa a distanza. Nel contempo, nella corteccia cerebrale motoria-premotoria corrispondente compare attivazione microcircolatoria dello stesso tipo (Fig. 2).

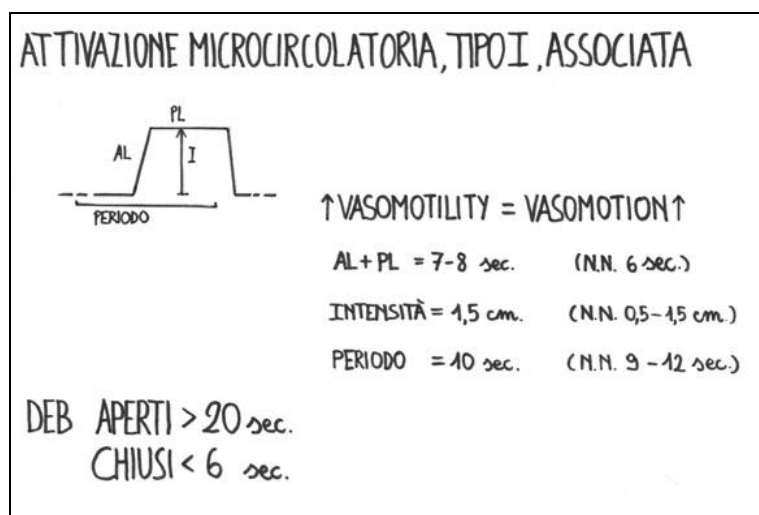


Fig. 2

La figura mostra chiaramente l'attivazione (freccie) sia della vasomotility che della vasomotion: altezza massima dell'onda di oscillazione, sempre dello stesso periodo di 10 sec., per cui la dimensione frattalica è notevolmente diminuita.

Per ricapitolare: l'attivazione delle cellule muscolari lisce mediante i noti processi di depolarizzazione-polarizzazione, causa di periodiche vasocontrazioni, è indotta da stimoli nervosi, ormonali, biochimici locali ed anche da stimoli miogenetici, propri della miocellula. Questi stimoli inducono nelle cellule muscolari lisce delle piccole arterie ed arteriole, sec. Hammersen, la insorgenza della depolarizzazione con secondari flussi jonici, che conducono all'aumento dei Ca⁺⁺ intracellulari, in parte per liberazione dai depositi citoplasmatici e membranari, che determina la fosforilazione della miosina, la quale interagisce con l'actina, dando il via al meccanismo contrattile in presenza di nucleotidi fosforilati ad elevato contenuto energetico, forniti dai mitocondri.

La vasomozione varia con la temperatura, la concentrazione di O₂, le variazioni del pH e le concentrazioni joniche della parete vascolare. Infatti, è stato dimostrato che i flussi di Ca⁺⁺ e K⁺, mediati da canali voltaggio-dipendenti e, rispettivamente, voltaggio-calcio dipendenti, alla base della periodicità di questi trasporti, causano la ritmicità delle contrazioni arteriolari, regolate anche dalla pressione transmurale (Gonzalez-Fernandez J.M., Ermentrout B. On the origin and dynamics of the vasomotion of small arteries. *Mathematical Biosciences*. 119, 127-167,1994).

Esistono evidenze che la variazione ciclica dell'apertura delle piccole arterie, delle arteriole e, quindi, dei capillari e venule post-capillari, delle AVA, funzionalmente intese, cioè la vasomozione, svolge un ruolo primario nella fisiologia e nella patologia di interesse microcircolatorio (Funk W., Intaglietta M. Spontaneous arteriolar vasomotion. *Prog. Appl. Microcirc.* 3,66-82, 1983; Intaglietta M. Vasomotion as normal microvascular activity and a reaction to impaired homeostasis. *Prog. Appl. Microcirc.* 15, 1-9, 1988., Lefer D.J., Lynch C.D., Lapinski K.C., Hutchins P.M. Enhanced vasomotion of cerebral arterioles in spontaneously hypertensive rats. *Microvasc. Res.* 39, 129-139,1990.; Rodgers G.P., Schechter A.N., Nogouchi et al. Periodic microcirculatory flow in patients with sickle-cell disease. *N.Engl.J.Med.*311,1534-1538,1984).

La natura della vasomozione è complessa. Pertanto, per ottenere una visione integrata del processo è necessario considerare insieme il trasporto jonico transmembrana, la pressione transmurale, l'elasticità parietale, lo stress delle cellule muscolari e la associata contrazione ed il rilassamento parieto-vasale.

In sostanza, il microcircolo, sede della vasomozione, è un sistema biologico caotico-deterministico (Bibliografia nel sito), che presenta una serie di relazioni non-lineari tra parecchie variabili con conseguente ricchezza di comportamenti.

A questo punto sorge spontanea una domanda: *la vasomozione è una attività del microcircolo oppure no?*.

In effetti, la fluttuazione microvasale inizia nel paramicrocircolo, secondo F.Pratesi, in vasi con diametro compreso tra i 90 ed i 20 µm. La risposta ovvia sembrerebbe quella negativa. D'altra parte, è innegabile la ripercussione microcircolatoria della vasomozione. Infatti, la *vasomotility* causa la *vasomotion*, come dimostra "clanicamente" la **Semeiotica Biofisica Quantistica** in accordo con quanto sostiene S.B.Curri con metodi sofisticati (Curri S.B. *Pannicolopatia Mammaria* da Stasi. Ed. Inverni della Beffa, Milano, 1992), e di conseguenza provoca il flusso intermittente nei capillari nutrizionali, con periodi di flusso alternati a periodi senza flusso, che secondo M. Intaglietta non sono caotici.

In realtà, la "fasicità" della perfusione capillare, che noi chiamiamo *vasomotion*, indotta dalla *vasomotility*, fisiologicamente presenta un comportamento caotico-deterministico, come altrove dimostrato sulla base dei dati SBQ (Bibliografia nel sito).

Le conseguenze della dinamica arteriolare sono la perfusione tessutale – durante l'apertura e la prima fase della contrazione – ed il riassorbimento dei liquidi interstiziali, subito prima della fase

di contrazione arteriolare quando la pressione endocapillare è minima, impedendo così la formazione di edema (V. Diagrammi unità microvascolotessutale). Bisogna considerare che, in termini di emodinamica periferica, la resistenza idraulica di un vaso sanguigno, con diametro oscillante nel tempo, è sempre inferiore a quella dello stesso vaso sanguigno con lo stesso diametro medio, ma statico (Funk). Ne consegue che la vasomozione dovrebbe essere un fattore di regolazione della pressione sanguigna (Fig. 3). Pertanto, la vasomozione deve essere considerata come una attività microcircolatoria, che partecipa ad importanti eventi fisiologici propri del microcircolo e che determina, con le sue variazioni - aumenti, diminuzioni, scomparse – importanti condizioni patologiche (Allegra C., Piovella C. Storia e concetto evolutivo della microcircolazione, 1-3, 1-5,1993).

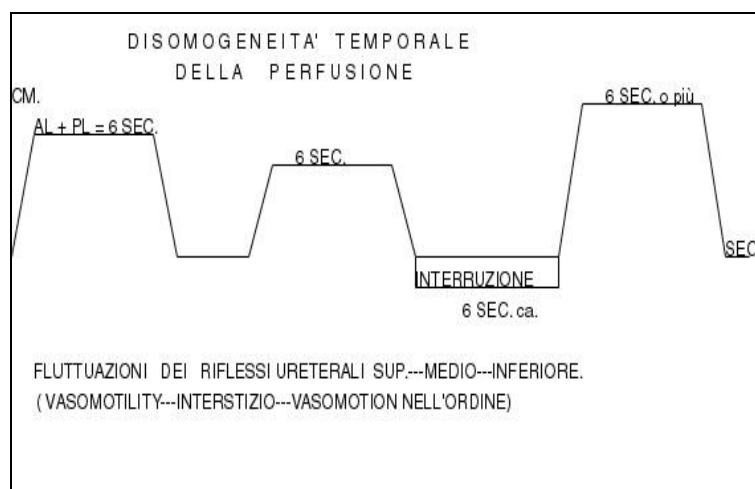


Fig.3

La figura mostra le fluttuazioni delle piccole arterie-arteriole (riflesso ureterale superiore), dell'interstizio (riflesso ureterale medio) e dei capillari-venule post-capillari (riflesso ureterale inferiore). Degno di interesse il flusso periodicamente interrotto nel sano: disomogeneità temporale.

A nostro parere, tra le strutture microcircolatorie un posto di rilievo, nella regolazione del flusso ematico microvasale, è riservato ai dispositivi endoarteriolar di blocco (DEB), che sono molto diffusi nel corpo umano, in pratica ubiquitari, come ci consente di affermare la **Semeiotica Biofisica Quantistica**. Infatti, i DEB si trovano nelle arteriole con almeno due strati di cellule muscolari dei polpastrelli digitali, meningi spinali, bronchi, esofago, reni, tiroide, pancreas, gengive, tonsille, mucosa nasale, miocardio, fegato, milza (ilo), *vasa vasorum* di numerose arterie e vene di grande e medio calibro, polmone, pleura, arterie degli arti, utero, vagina e pene.

La notevole importanza di queste strutture ai fini della microcircolazione tessutale è stata da noi evidenziata clinicamente in condizioni fisiologiche e patologiche (Bibliografia nel sito) (Fig. 1 e 2). Il modo di essere, funzionale ed anatomico dei DEB, valutato *bed-side*, come da noi suggerito, svolge un ruolo primario nella diagnosi e nella prevenzione di tutte le patologie, al punto che noi prevediamo – quando la *Microangiologia Clinica* sarà una disciplina medica patrimonio di tutti i medici – la nascita di una sua branca, rappresentata dallo studio SBQ dei DEB, che proponiamo di

chiamare *Microangiologia Semeiotico-Biofisica-Quantistica dei Dispositivi di Blocco Endarteriolarari*.

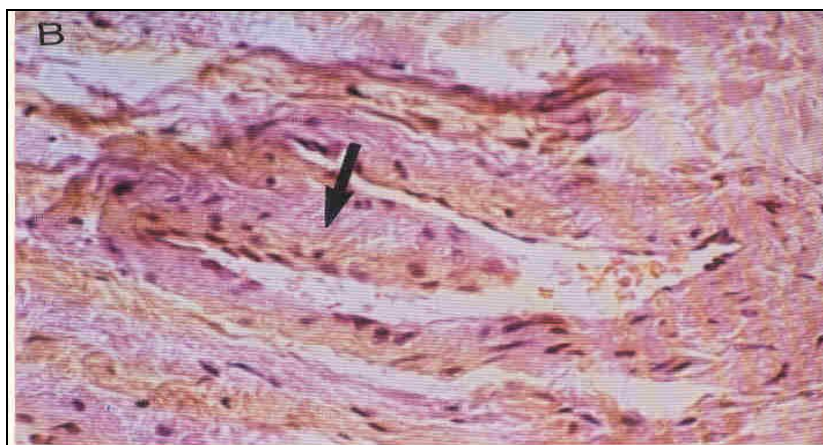


Fig.4

La figura presenta una raffinata immagine di DEB a larga base d'impianto, del tipo "a proboscide". (Da S.B. Curri: "Microangiopatie". Inverni della Beffa)

Per questi motivi, illustriamo di seguito, con esempi forniti dalla evidenza clinica e sperimentale, i motivi del nostro positivo giudizio sullo studio clinico dei DEB, che fin d'ora ci ha fornito preziosi dati utilizzati nella diagnosi e nella prevenzione primaria di quasi tutte le malattie, acute e croniche, le cui fenomenologie cliniche si manifestano dopo anni o decenni dalla insorgenza delle lesioni delle strutture derivate, alla base delle numerose *costituzioni SBQ* (V. Costituzioni SBQ, nel sito).

Il riflesso ureterale medio, provocato da stimolo pressorio di "media" intensità, applicato direttamente sul polpastrello digitale, per esempio, o sui vari *trigger-points*, nel sano presenta un tl di 3 sec., una D di 20 sec., una I di 1,5 cm., un tempo di scomparsa, precedente il ciclo successivo, di 6 sec. e, infine, *precondizionamento* fisiologico (ripetendo a distanza di 5 sec. la valutazione dei parametri si osserva un significativo miglioramento, identico ai valori osservati durante il precondizionamento – aumentata attività – del relativo parenchima). Di questo ultimo parametro faremo saltuari riferimenti esclusivamente ai fini della pratica applicazione del segno semeiotico-biofisico-quantistico e per la sua importanza.

Il riflesso ureterale medio è correlato con la contrazione miocellulare dei DEB e con la secondaria apertura arteriolare, come dimostra l'evidenza clinica e sperimentale: se l'esaminando sano apre e chiude una mano ritmicamente e velocemente (= attivazione della microcircolazione di tipo I o associata (Fig. 2), il riflesso ureterale medio, immediatamente valutato, mostra una I di $\geq 1,5$ cm. (di base 1,5 cm.), una D di 25 sec. (di base 20 sec.), un tempo di scomparsa di appena 3 sec. (di base 6 sec.), accompagnati dall'incremento della vasomozione del microcircolo del polpastrello.

Nella **flogosi acuta** di un individuo giovane-adulto, il comportamento del riflesso ureterale medio è identico a quello ora descritto se la stimolazione è applicata, direttamente o indirettamente tramite i relativi *trigger-points* sopra la zona sede della infiammazione.

A questo punto è da notare un fatto di grande interesse: nel sano, quando il riflesso ureterale medio di dimensioni $\geq 1,5$ cm. finisce (= chiusura arteriolare), la percussione ascoltata mette in evidenza una *residua* proiezione dell'uretere di dimensioni minime ($\leq 0,5$ cm.), ad evidenziare la chiusura arteriolare, alla base della fisiologica disomogeneità temporale, secondo Schmidt Schoembein.

Vedremo tra poco che, al contrario, in condizioni patologiche, anche in fase iniziale, la chiusura arteriolare, rivelata dalla scomparsa del riflesso ureterale medio, la cui intensità è ≤ 1 cm., è seguita dalla presenza di una proiezione del terzo medio ureterale dal calibro bene evidenziabile, correlato con il persistere di una residua apertura arteriolare. Infine, il tempo di scomparsa del riflesso è > 6 sec. (NN = 6 sec.), indicando una maggiore *disomogeneità temporale* del flusso ematico microcircolatorio ai limiti del fisiologico (Fig. 3).

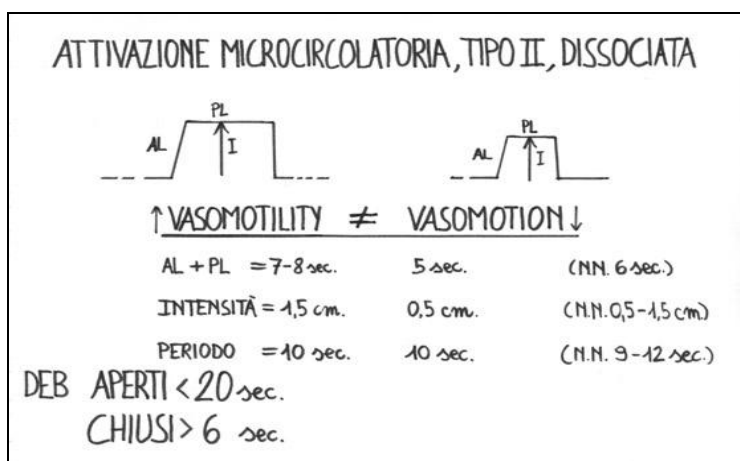


Fig. 4

Cerchiamo di chiarire meglio questo importante concetto. La contrazione delle cellule muscolari dei DEB, alla base del riflesso ureterale medio (= apertura delle arteriole), provoca iperafflusso capillare, stasi microcircolatoria e, quindi, quando fosse persistente, possibile danno ipertensivo nella rete capillare corrispondente, con dilatazione, prima, seguita, dopo, da ispessimento della membrana basale. Nell'attivazione microcircolatoria associata, i DEB contribuiscono in modo determinante all'aumentato rifornimento di materia-informazione-energia ai parenchimi, secondo il fisiologico comportamento.

L'attivazione microcircolatoria dissociata, invece, in cui la *vasomotion* è depressa, è sempre associata alla disfunzione dei DEB (= D 16 sec. , $I \leq 1$ cm., residuo riflesso ureterale $\geq 0,5 \leq 1$ cm. e

tempo della scomparsa del riflesso < 6 sec.), espressione di patologica microcircolazione locale: *microcirculatory maldistribution of blood flow*, secondo S.B. Curri.

Verosimilmente, il tipico comportamento della *vasomotion* (ridotta) nell'attivazione dissociata, tipo II, patologica, rappresenta l'espressione di un meccanismo di *difesa* nei confronti dei valori pressori endocapillari aumentati. Detto altrimenti, si potrebbe suggerire l'ipotesi secondo cui la ridotta vasomozione, "secondaria" all'iperafflusso ematico capillare /incremento della *vasomotility*), o *microcirculatory maldistribution*, sia dovuta allo stato meno elastico, più tonico, con danno funzionale secondario dei mitocondri endoteliali dei DEB e delle locali miocellule della parete microvasale, includendovi il periangio locale, edematoso in queste condizioni. Infatti, la situazione microcircolatoria descritta conduce all'ingorgo interstiziale, prima, e successivamente all'ispessimento della membrana basale dei capillari stessi.

Da quanto scritto ne consegue che esiste una stretta correlazione tra *vasomotion* e comportamento dei DEB, in fisiologia e patologia, e che l'alterata funzione dei DEB è compensata, per un tempo variabile da mesi ad anni, attraverso l'aumento della *vasomotility* finalizzata a mantenere una fisiologica *vasomotion* (dissociazione); questo fatto spiega la importanza di queste strutture nella regolazione del flusso ematico microcircolatorio, da noi corroborato clinicamente per la prima volta.

In caso di cronica patologia, diabete mellito (pancreas), dislipidemie (tessuto adiposo dell'addome), mixedema (tiroide), cardiopatia ischemica (cuore), cerebropatia involutiva arteriosclerotica (cervello), etc., la stimolazione dei rispettivi *trigger-points* (in parentesi) mediante la pressione digitale medio-intensa, accanto alle alterazioni della *vasomotility* e *vasomotion* stadio-dipendenti, consente di osservare un riflesso ureterale medio da DEB della durata di ≤ 16 sec. (NN=20 sec.), intensità ≤ 1 cm. (NN $\geq 1,5$), riflesso ureterale *residuo* $\geq 0,5 \leq 1$ cm., tempo di scomparsa del riflesso > 6 sec. e preconditionamento patologico.

I valori parametrici patologici del riflesso caratteristico dei DEB depongono, da soli, per una patologia, potenziale o in atto in rapporto alla gravità della loro alterazione, del sistema biologico indagato. Proseguiamo con un esempio: il pizzicotto cutaneo, medio-intenso e prolungato, del VI dermatomero toracico (cute subito sotto l'emiarcata costale ds e/o sn all'epigastrio) provoca fisiologicamente un riflesso ureterale medio con i noti parametri: $I \geq 1,5$ cm., $D = 20$ sec., minimo e praticamente assente il riflesso residuo e D della scomparsa del riflesso = 6 sec.

Al contrario, a partire dalla RTG, nel dismetabolismo glicidico i parametri del riflesso appaiono patologicamente modificati in maniera direttamente correlata alla gravità della malattia.

Interessante ai fini della diagnosi e della "quantizzazione" del processo morboso – nel nostro caso il diabete mellito – è il fatto che il preconditionamento (ripetizione dello stimolo ad intervalli di 5 sec.) non provoca alcun miglioramento nelle fasi iniziali e causa, invece, peggioramento funzionale nella malattia conclamata, cioè i parametri restano immutati nel primo caso e peggiorano quando il processo morboso si è instaurato.

Espressione della coerenza interna ed esterna della nostra teoria sta il fatto che le fluttuazioni della vasomotion (riflesso ureterale inferiore = capillari e venule), in rapporto al momento funzionale dei locali DEB, sono fisiologicamente più intense dopo la comparsa del riflesso ureterale medio, a causa del maggiore afflusso ematico nella rete capillare.

Al contrario, nelle malattie croniche, dove può essere presente di base la sopra ricordata *microcirculatory maldistribution* con dilatazione capillare, non si osserva incremento della vasomotion dopo attivazione dei DEB, in questi casi in preda a fenomeni degenerativi.

Il comportamento fisiologico dei DEB, attivati con stimolazione medio-intensa, diretta o attraverso i *trigger-points* correlati con il sistema biologico da studiare, spiega l'incremento del flusso tissutale, quando la stimolazione del sistema microcircolatorio locale da lieve diventa medio-intensa: le AVA, funzionalmente intese si disattivano (e, ovviamente, i DEB sono attivati) in modo da convogliare una maggiore quantità di sangue nel microcircolo. Questo fatto spiega i dati del "test delle due pressioni" e della mancata necrosi della pianta dei piedi dell'individuo che rimane in ortostasi per lungo tempo.

A questo punto bisogna mettere nella giusta evidenza il valore del *precondizionamento* dei DEB, sopra ricordato, che consiste nella valutazione di queste strutture ripetuta tre volte di seguito, a distanza di cinque secondi: in condizioni fisiologiche i valori dei parametri migliorano, mentre nella disfunzione di queste importanti strutture vanno sempre più peggiorando anche se di base apparentemente possono essere ai livelli inferiori della norma.

Per riassumere, tra i numerosi parametri relativi ai DEB bisogna annoverare anche i dati del loro *precondizionamento*, che si rivelano particolarmente utili nel riconoscere la loro iniziale compromissione, mediante questa efficace prova dinamica.

Come risulta da quanto sopra, il fine gioco della regolazione della microcircolazione è oltremodo fine ed affascinante; già nelle condizioni di riposo, ma soprattutto in quelle di stimolazione tutte le numerose strutture microvasali devono essere al meglio delle condizioni per poter svolgere i complessi ed armonici compiti loro assegnati.

Infatti, tutte le componenti microvasali vanno considerate in modo globale dal punto di vista della loro funzione, che è quella di provvedere tempestivamente al rifornimento di sangue al locale parenchima sia in situazioni basali che, soprattutto, di aumentata attività funzionale, come si dimostra clinicamente con l'aiuto della **Semeiotica Biofisica Quantistica**, a giustificazione del termine *unità microvascolo-tessutale*.

In conclusione, le evidenze cliniche e sperimentali, sopra riferite, ci autorizzano a prevedere in un futuro, auspicabilmente vicino, la nascita di una branca della *Microangiologia Clinica*, che proponiamo di chiamare *Microangiologia Semeiotico-Biofisico-Quantistica dei Dispositivi di Blocco Endarteriolari*.

Da quanto scritto appare già evidente che **A. Krogh** aveva ragione quando sosteneva che la microangiologia, un giorno, si rivelerà essenziale strumento di ricerca e di diagnosi non solo nell'angiologia ma in tutti i campi della Medicina.

Le nostre ricerche cliniche corroborano la correttezza della geniale affermazione di uno tra i massimi esperti di microangiologia di tutti i tempi.

2.3 Ruolo delle *Highest Spikes* nella Valutazione del Caos Deterministico dei Sistemi Biologici. Trasformazioni Semeiotico-Biofisico-Quantistiche di Fourier. Attrattori.

La **dimensione frattalica** è la misura del caos deterministico; in particolare, la dimensione frattalica (fD) della vasomozione rappresenta il grado di complessità dei vari diagrammi, inclusi quelli relativi all'unità microvascolotessutale, e dei rispettivi tacogrammi. La fD corrisponde alla quantità di informazione da introdurre in un computer, o da consegnare al personale disegnatore, al fine di ottenere la riproduzione delle figure stesse. Pertanto, la fD è definita anche come livello di entropia negativa.

Dal punto di vista Semeiotico-Biofisico-Quantistico (SBQ), nel calcolo della fD un ruolo di primo piano spetta all'intensità delle HS (*highest spikes*). Fisiologicamente, l'intensità di queste oscillazioni massimali è 1,5 cm.. Se si divide questo dato per l'intensità delle oscillazioni minime (I = 0,5 cm.), si ottiene un importante parametro, il fattore frattalico (**ff = 3**), molto utile nella valutazione della fD (65, 69, 72, 78, 81: nella Bibliografia del sito Semeiotica Biofisica Quantistica).

Infatti, lo spazio di 120 sec. del diagramma è diviso dalle HS in 4 segmenti e successivamente, grazie alle fluttuazioni minori, in altri 3 segmenti (1, e lavori citati):

$$r = N - (1/D) \quad \text{dove: } r = 3 \quad \text{e} \quad N = 4 \quad 1)$$

$$D = \log 1 / \log N // \log 1 / \log r \quad \text{ma } \log 1 = 0, \text{ perciò} \quad 2)$$

$$D = \log N / \log \log r = \log 4 / \log 3 = \mathbf{1,27} \quad 3)$$

$$\mathbf{fD} = 1,27 \times \mathbf{ff(3)} = \mathbf{3,81} \quad 4)$$

Il calcolo della fD è reso estremamente facile dal valore del *tempo di latenza differenziale* del riflesso ciecale, corrispondente alla durata della scomparsa della dilatazione ciecale: nel sano, la pressione digitale “medio-intensa”, applicata, per esempio, sopra un polpastrello digitale, dopo t1 6-7 sec.(età-dipendente) provoca dilatazione ciecale della durata $> 3 < 4$ sec., seguita dalla spontanea scomparsa del riflesso per una durata di $> 3 < 4$ sec = *tl differenziale del riflesso ciecale* o **fD**. In realtà, questo valore corrisponde alla efficacia della attuazione della Riserva Funzionale Microcircolatoria (RFM) ed è espressione del modo di essere anatomico-funzionale del sistema biologico in esame. Pertanto, questi dati sottolineano, ancora una volta la coerenza interna della teoria semeiotico-biofisico-quantistica.

E' bene, a questo punto, ripetere che le oscillazioni o **traiettorie** ureterali, espressione della *vasomotility* e della *vasomotion*, solo apparentemente sono caotiche, imprevedibili, casuali, stocastiche, ma, in realtà, sono passibili di studio con i modelli matematici propri della dinamica non-lineare, con iterazioni della equazione logistica o quadratica, dove il valore in uscita è utilizzato, a sua volta, come valore in entrata della successiva iterazione.

Pensiamo ad una “singola” cellula muscolare liscia che si contrae; la successiva serie di contrazioni-rilassamenti è correlata alla situazione metabolica, chimica, biochimica, fisica, energetica endocellulare, immediatamente precedente:

$$X_{n+1} = X_n \lambda (1 - X_n) \quad \text{A)}$$

dove $\lambda = fD$ e X_n lo stadio iniziale del sistema.

Le iterazioni portano, come risultato, ad un *bacino di attrazione*, rappresentato nello spazio delle fasi, che è uno spazio matematico, ideale, descritto dalle variabili di un sistema dinamico come sue coordinate, di seguito geometrizzato:

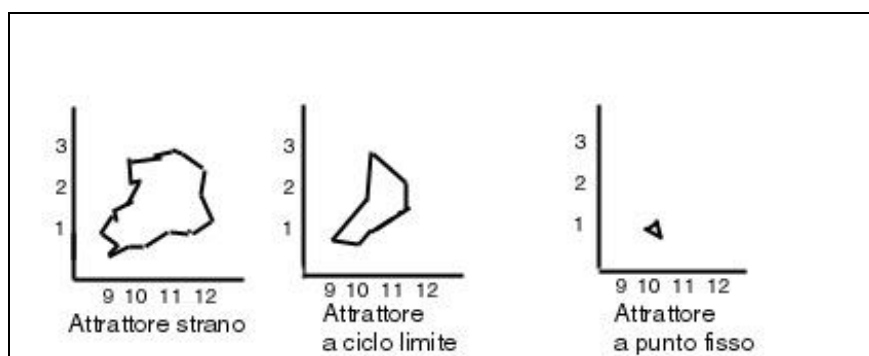


Fig. 1

La figura illustra una semplice, ma affidabile, riproduzione dei vari attrattori, eseguita in modo originale: sopra un sistema di assi cartesiane si riportano, in senso orario, intensità e durata di successive oscillazioni. La riunione dei vari punti geometrizza i differenti attrattori.

Le traiettorie, sebbene originate in punti iniziali molto vicini gli uni agli altri, col passare del tempo si allontanano fino a raggiungere dopo il tempo T o tempo critico un valore superiore di dieci volte il valore iniziale. Tuttavia, le traiettorie sono sempre contenute all'interno di un *sotto-spazio* dello *spazio delle fasi*, denominato attrattore, come è indicato nella Fig. 1. Ritorreremo su questo affascinante argomento, fondamentale per la **Semeiotica biofisica** (lavori citati).

2.4 Principi Fondamentali della Teoria dei sistemi dinamici

(Ringraziamo i Professori Elbert, William J. Ray, Zbigniew J. Kowalik, James E Skinner, Karl Eugen Graf, and Niels Birbaumer per l'aiuto essenziale offertoci con il loro eccellente articolo (4), permettendoci di illustrare in modo relativamente chiaro i complessi concetti di questa materia)

Per definizione, nel sistema lineare, l'*output* è proporzionale all'*input*. Manipolando l'intensità dell'*input*, fino ad un certo grado, è possibile modificare l'*output* in modo proporzionale a quel grado di modificazione della prima variabile. Queste situazioni si possono tipicamente descrivere con semplici equazioni. In altre parole, nel caso di sistemi lineari, noi conosciamo sempre ciò che segue.

Le cose procedono in modo ben differente nei sistemi non-lineari. Le equazioni che descrivono simili sistemi dinamici possono a tutta prima apparire semplici, ma i risultati possono non essere come previsto. Più precisamente, a differenza dai sistemi lineari, in cui si produce stabilità, i modelli non-lineari producono una varietà di risultati che, in termini fisici, possono esitare in comportamenti qualitativamente ben diversi. In tale modo, noi dobbiamo sottolineare che questo è vero non soltanto per i sistemi matematici, ma anche per una varietà di fenomeni fisiologici (4).

Appare interessante il fatto che nel 1845 Verhulst ha esaminato il problema di come la popolazione di una singola specie, in un ambiente ben definito, possa cambiare con il succedersi delle generazioni. Due vincoli caratterizzano il modello (Vedere A, descritta sopra): il primo è dato dal relativo numero degli individui (X_n) nell'anno n , che dovrebbe causare un numero proporzionale di discendenti negli anni successivi. Noi dobbiamo pensare a questo elemento come al grado di riproduzione. Nel nostro caso ci riferiamo a λ (**ff**). Quando λ è 2, allora una popolazione di 100 dovrebbe essere seguita l'anno successivo da una popolazione di 400, quindi, di 800 e così via.

Il secondo vincolo è il "fattore controllo" (per esempio, la carenza alimentare o energetica dell'ambiente), che impedisce la crescita illimitata. Vale a dire, dovrebbe esistere una limitazione alla crescita della popolazione proporzionale alla rimanente area ($1 - X_n$ in A). Nell'equazione, X è normalizzato cosicché esso varia tra zero ed uno. Pertanto, X viene espresso come una frazione e rappresenta il massimo numero di individui che le risorse possono mantenere. Dato X_n in A,

nell'equazione "logistica o quadratica", una delle più semplici equazioni differenziali non-lineari, noi possiamo calcolare il numero di individui nella successiva generazione; nel nostro caso, il modello delle successive oscillazioni.

Il parametro di controllo λ in A) è dato dal **ff** delle oscillazioni macro- e micro-scopiche delle oscillazioni. Dal punto di vista matematico, noi sappiamo che se moltiplichiamo X_n per $(1 - X_n)$ in successione, noi giungiamo al risultato X_n meno $(X_n)^2$, che graficamente è una parabola.

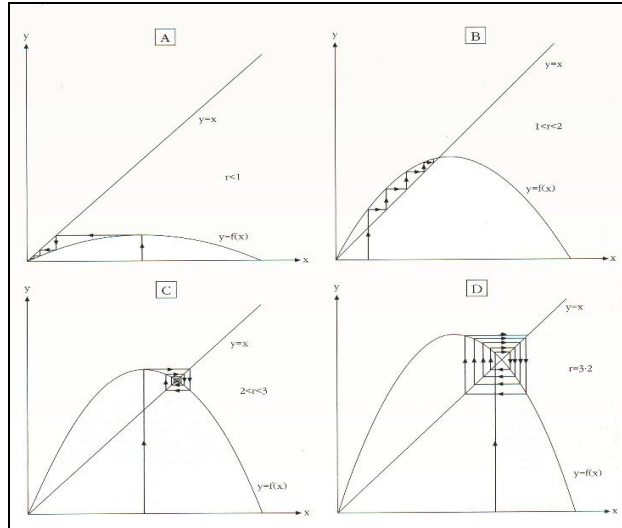


Fig. 2

La figura illustra, in maniera raffinata, la costruzione di differenti punti (1, 2...) secondo l'equazione differenziale A) Per determinati parametri ($r = \lambda$), per esempio 3,81, la serie temporale oscilla tra 4 punti (due paia di punti localizzati l'uno vicino all'altro), come indicato in basso a destra, che rappresenta un attrattore strano. Sotto a sinistra: attrattore a ciclo limite, mentre in alto due attrattori a punto fisso, se ($r = \lambda$) è 2 o meno.

Riprodotta con il gentile permesso della Cambridge University Press, da: "La Nuova Fisica", Peter Knight, "Optica Quantistica", Bollati Boringhieri, 1992.

In dipendenza dal valore di λ , cioè **ff (NN = 3)**, semplici modelli non-lineari sono in grado di produrre una impressionante varietà di comportamenti qualitativamente differenti. Infatti, se λ (**ff**) è **< 2**, come può essere facilmente derivato da A), i successivi valori di X diventeranno via via sempre più piccoli. In questo caso, tutte le traiettorie sono attratte da $X = 0$, l'attrattore a punto fisso.

Qualsiasi punto di partenza è scelto (dopo una fase di transizione) il numero raggiunge un valore costante non-zero solo quando $1 > X > X_1$, con $X_1 = 3$ per l'equazione quadratica. Vale a dire, se noi scegliamo a **ff inferiore a 3**, ma maggiore di 1, noi troviamo che i numeri osservati vanno verso i due /terzi della grandezza dei numeri originali, cioè verso un attrattore nella nostra equazione. Pertanto, partendo da un qualsiasi valore diverso dal punto fisso, i numeri si

succederanno con moto spiraliforme con il punto di intersezione della parabola con linea $X_n = X_{n+1}$, che aumenta con l'aumentare di λ o, nel nostro caso, del **ff.** λ in qualche modo maggiore di 3 ($NN = 3,81$), il sistema perde la sua stabilità.

In questo caso, due punti inizialmente stabili di periodo due sono originati in una “biforcazione a forcone”, cioè la quantità dei numeri oscilla tra due differenti valori. Quindi, si raggiunge un ciclo di periodo quattro, e, poi, un ulteriore incremento di λ esita in un ciclo dal periodo di 8, 16, ecc., vale a dire si realizza il raddoppiamento del periodo.

Tuttavia, noi dobbiamo notare che se λ si assesta intorno a 2,7, dal punto di vista SBQ, le fluttuazioni (quantità numeriche) alternativamente aumenteranno e diminuiranno in maniera prevedibile. Simili periodi di stabilità sono definiti “intermittenza”, come nel caso di iniziale evoluzione verso una patologia cronica. Questo illustra un aspetto interessante dei sistemi caotici: il fatto che lo stesso sistema può variare nel suo prodotto tra il semplice ordine e la grande complessità, come osserviamo con la **Semeiotica Biofisica Quantistica**.

2.5 Trasformazione Semeiotico-Biofisico-Quantistiche di Fourier

Con l'aiuto delle trasformazioni Semeiotico-Biofisico-Quantistiche (SBQ) di Fourier, eseguibili al letto del malato, magari mentalmente per ovvii motivi di praticità, è relativamente facile realizzare la valutazione e l'analisi accurata dei diversi tacogrammi in funzione dei periodi e delle intensità delle relative fluttuazioni.

Sono state da noi individuate, al momento, cinque diversi tipi di trasformazioni SBQ di Fourier, di cui una è, in realtà, una *variante* del tipo IV. Per realizzare queste utili trasformazioni, si procede come di seguito descritto: sopra un sistema di assi cartesiani – sull'ordinata la intensità in cm. e sull'ascissa il tempo in sec. – si riportano i parametri di successive oscillazioni dei riflessi ureterali superiori (*vasomotility*) e, quindi, inferiori (*vasomotion*), riuniti in “gruppi” di uguali valori parametrici, in pratica l'intensità delle oscillazioni. Sulla ordinata sono riportate le percentuali di fluttuazioni della stessa intensità e sull'ascissa, invece, sono raggruppate le oscillazioni in funzione della loro intensità, variabile da un minimo di 0,5 cm. ad un massimo di 1,5 cm. (HS) (Fig.3)

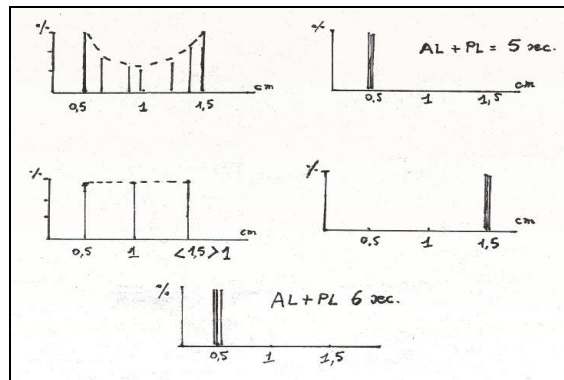


Fig.3.

Trasformazioni Semeiotico-Biofisico-Quantistiche di Fourier.

Spiegazione nel testo.

Esaminiamo le singole trasformazioni ed illustriamo il loro significato clinico, fisiologico e patologico.

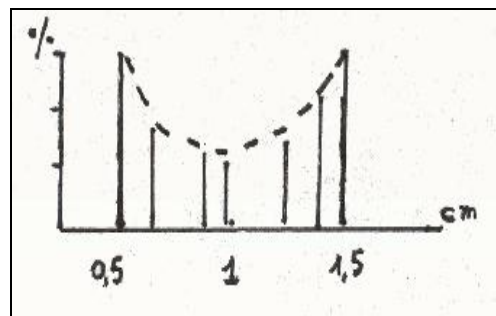


Fig. 4

Trasformazione di tipo I.

Le fluttuazioni sono regolarmente distribuite per intensità e periodi. Se riuniamo la sommità degli insiemi delle oscillazioni di uguale intensità, otteniamo il caratteristico aspetto già illustrato nella Fig.3, in alto a sn., cioè il tipo a sella.

1) Tipo I, “a sella” – *saddle type* – : **fd = 3,81**. Si tratta del tipo fisiologico, a riposo, caratterizzato da $AL + PL = 6 \text{ sec.}$, al quale corrisponde l'*attrattore strano*. Periodi variabili tra 9 e 12 sec., l tra 0,5 e 1,5 cm., presenti le HS. In breve, in queste condizioni osserviamo che l'interstizio

è < 1cm (= riflesso ureterale “in toto”) e AL delle oscillazioni è rapida ($1 < 2$ sec.): microvasi normali.

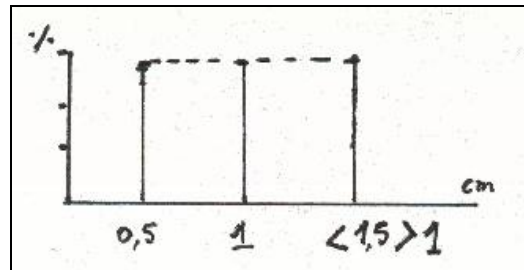


Fig. 5

Trasformazione di tipo II.

Il numero delle fluttuazioni dei vari gruppi con uguale intensità è identico nella trasformazione di tipo II, “a tetto” e questo spiega la tipica geometrizzazione.

2) Tipo II, “a tetto” – *roof type* – : **fD = 2,21 – 2,56**. E’ osservato in sistemi biologici a lenta evoluzione morbosa, come nella sindrome di Reaven, classica e “variante, da noi descritta (69), in lenta evoluzione diabetica. Periodi compresi tra 9 e 11 sec., I tra 0,5 e < 1,5, presenti HS ma con valori *inferiori* ai fisiologici (NN = HS 1,5 cm.) (Fig. 5). Il diagramma dimostra un tipico andamento in crescendo e decrescendo dell’intensità (I) delle fluttuazioni della *vasomotility* e della *vasomotion*, espressione della minore energia libera nelle cellule muscolari lisce microvasali. Infatti, AL è lenta ≥ 2 sec.

Il diagramma dimostra un tipico andamento in crescendo e decrescendo della intensità (I) delle fluttuazioni della e della espressione della minore energia libera nelle cellule muscolari lisce microvasali. L’*attrattore* è *a ciclo limite*. E’ oltremodo interessante notare che il rapporto tra fD del tipo I e fD del tipo II delle trasformazioni è **1,618** per valori, rispettivamente, di 3,81 e 2,56, cioè ϕ o *sezione aurea*.

Inoltre, se dividiamo il massimo periodo (11 sec.) per 2,36, valore “medio” della fD del tipo “a tetto”, il risultato è **4,66190** o *numero di Feigenbaum*.

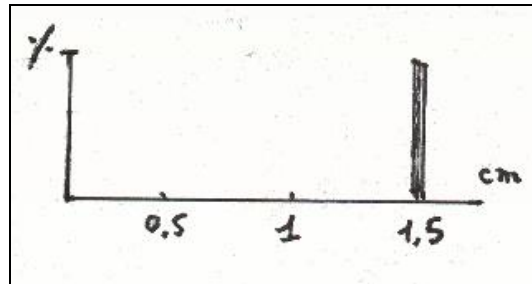


Fig. 6
Trasformazione di tipo III.

Tutte le oscillazioni sono di massima intensità con periodo di 10 sec. ed intensità di 1,5 cm.:
HS.

3) Tipo III, “a colonna lontana” – *far column type* – : $FD = 1,3 - 2,2$ (Fig. 6). Questa trasformazione corrisponde alla *attivazione microcircolatoria tipo I o associata*, in cui aumenta sia la *vasomotility* che la *vasomotion*, le AVA tipo I e II, gruppo A e B, dove sono presenti, sono disattivate e, al contrario, i DEB sono attivati al massimo (= riflesso ureterale medio di $I \geq 1,5$ cm., $D > 20$ sec. e durata della chiusura < 6 sec.).

Dal momento che tutte le fluttuazioni ureterali, superiori ed inferiori, sono *massime*, cioè HS, esse sono raggruppate a livello dalla intensità di 1,5 cm., cioè distalmente, formando una colonna, appunto, lontana dall’incrocio tra ascissa ed ordinata. La durata dei periodi è fissa a 10 sec. e quella del PL è la più elevata mai osservata (8-9 sec.). In questo caso l’attrattore è ancora *a ciclo limite*.

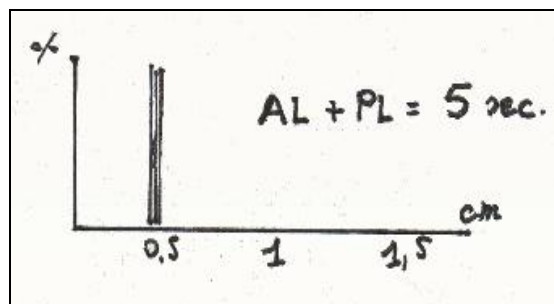


Fig. 7
Trasformazione di tipo IV.

Le fluttuazioni sono tutte di minima intensità con periodi sempre uguali di 10 sec.

4) Tipo IV, “a colonna vicina”, – *near column type* – : **fD = 1**. Essa indica una *patologia cronica* del sistema biologico ed è caratterizzata dalla brevità del PL (< 5 sec.), dalla minima intensità delle oscillazioni, tutte uguali (0,5 cm), e dal periodo costante di 10 sec. (Fig.7).

Le oscillazioni, pertanto, raggruppate molto vicine all’inizio delle coordinate, formano una colonna “vicina” al punto stesso. L’attrattore della trasformazione del tipo IV è *a punto fisso*.

Esiste una interessante “variante” della trasformazione “a colonna vicina” (Fig, 8), caratterizzata dalla D del PL fisiologica (5 sec.), per cui AL + PL è 6 sec., espressione di riposo funzionale di un sistema biologico “sano”; i restanti parametri sono quelli del tipo IV: **fD 1**, I 0,5 ed attrattore *a punto fisso*.

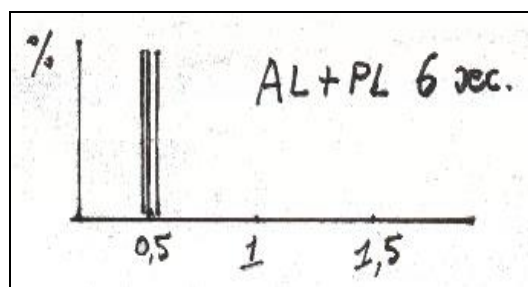


Fig. 8

La “variante” della trasformazione di tipo IV mostra una durata dell’ AL+PL di 6 sec., cioè fisiologica. Infatti, indica lo stato di riposo funzionale di un sistema biologico “sano”.

Le trasformazioni SBQ di Fourier geometrizzano il comportamento delle *traiettorie* delle cellule muscolari lisce microvasali e delle oscillazioni capillaro-venulari o oscillazioni dei riflessi ureterali, superiore ed inferiore, in base alla percentuale di oscillazioni della “stessa” intensità e di “identico” periodo, e visualizzano il diverso comportamento delle frequenze delle due variabili (I e PL) nelle condizioni fisiologiche e patologiche.

Ne consegue la pratica utilità dell’analisi del caos deterministico *anche* mediante questo efficace strumento della **Semeiotica Biofisica Quantistica**, direttamente correlato con la fD.

Ritourneremo, nei lavori successivi, su queste figure, ricche di informazioni, con riferimenti pertinenti alle malattie che saranno descritte e meglio comprese, alla luce di questo prezioso strumento diagnostico.

Concludiamo questo articolo segnalando l’interessante **trasformazione morfogenetica** alla base delle figure geometriche sopra descritte: a bene osservare, “sollevando” il lato inferiore del

curva (*sella*) del tipo I, formato dalla figura relativa al tipo fisiologico a riposo, si ottiene la trasformazione *a tetto*; “spostando” a destra e, rispettivamente, a sinistra il “materiale” della figura iniziale, originano le trasformazioni *a colonna lontana* e, rispettivamente, *vicina*.

Infine, dividendo a metà le traiettorie (contenuto) della prima geometrizzazione, ripiegandole su se stesse dall’alto al basso, e spostandole verso l’incrocio delle coordinate, si ottiene la “variante” della trasformazione SBQ di Fourier del IV tipo, oggetto di discussione del prossimo paragrafo.

2.6 Una Variante Fisiologica del Tipo IV delle Trasformazioni Semeiotico Biofisico Quantistiche Di Fourier.

Da quanto illustrato sopra, risultano note, al momento, quattro trasformazioni di Fourier ed una “variante” del tipo IV, che geometrizzano il caos deterministico delle fluttuazioni microscopiche e macroscopiche dei sistemi biologici in fisiologia e patologia.

Esse sono correlate, infatti, con la dimensione frattalica delle fluttuazioni che sono alla base delle trasformazioni stesse e che le caratterizza dal punto di vista quantitativo. A questo proposito ricordiamo che la **fD**, o *grado di entropia*, rappresenta la **complessità della figura frattalica**, a cui si riferisce. In altre parole, tanto più complessa è la figura tanto maggiore è la quantità d’informazione da introdurre in un computer per ottenere quella figura, cioè tanto maggiore è l’energia in entrata fino a corrispondere a quella in uscita, in caso di massima complessità.

Per riassumere: sono noti il tipo I “a sella”, fisiologico, presente in condizioni di riposo, la cui **fD** è **3,81**; il tipo II, “a tetto”, caratteristico del sistema biologico in lenta evoluzione patologica, la cui fD oscilla intorno a valori di **2,5**: il rapporto fD tipo I / fD tipo II è uguale a 1,618, ϕ , *sezione aurea*, mentre dividendo il massimo periodo fisiologico delle fluttuazioni (12 sec) per la fD di 2,57 del tipo II si ottiene **4,669260** o *numero di Feigenbaum* (analogo risultato si osserva dividendo il massimo periodo del tipo II – 11 sec. – per la minima fD corrispondente – 2,36, cioè **4,66190**; il tipo III, “a colonna lontana”, con una fD **1,5 – 1**, espressione dell’attivazione di un sistema biologico, e, infine, il tipo IV, “a colonna vicino”, con fD di 1.

Prima di esaminare dettagliatamente la “variante” della trasformazione del tipo IV, desideriamo ricordare che Feigenbaum ha scoperto, usando una semplice calcolatrice tascabile, che in qualunque successione di biforcazioni vi sono dei numeri universali o “magici”.

Per esempio, se le biforcazioni avvengono in un ciclo di ordine n in corrispondenza del valore R_n , la successione

$$(R_n - R_{n-1}) / (R_{n+1} - R_n)$$

tende a **4,669201660910299**..., quando n tende all'infinito, e questo numero *non* riguarda la sola funzione logistica (2). Questi dati teorici hanno lo scopo di evidenziare, in modo estremamente efficace, la salda struttura logica della nostra teoria SBQ. Infatti, sono numerose le occasioni in cui, dai rapporti tra valori di parametri SBQ, originano numeri "magici", come abbiamo riferito sopra.

Oggi, all'inizio del terzo millennio, molti scienziati attivi in campi differenti, indicano che lo studio del caos sta emergendo come una terza rivoluzione in fisica, sulle orme della relatività e della teoria quantistica, e che sono in molti a pensare che questa sia una precisa possibilità valida anche quando è applicata in altre scienze, poiché, per esempio, lo studio del caos salda la frattura fra la conoscenza di ciò che fa una cosa – o una molecola d'acqua o un neurone – e ciò che possono fare milioni di esse (3).

La Microangiologia clinica è la dimostrazione della "verità" dell'affermazione sopra riferita.

La "variante" della IV trasformazione, caratterizzata dalla D di 6 sec di AL + PL e dalla intensità minima delle oscillazioni, sempre uguale di 0,5 cm., non ha nessun significato patologico ma è l'espressione del riposo funzionale del sistema biologico "sano", attuato con meccanismo a *feed-back negativo*, o retro-azione, per eccesso di prodotto finale.

Per esempio, nell'**ipotiroidismo** la somministrazione di dosi eccessive di terapia ormonale sostitutiva, che inibisce l'attività secernente del centro neuronale del TSH-RH (V. Terreno oncologico nel sito), mette a riposo i centri diencefalo-ipofisari del TSH-RH e del TSH. Infatti, in questa condizione le oscillazioni caotico deterministiche dell'interstizio, della *vasomotility* e della *vasomotion* sono minime (0,5 cm.). Tuttavia, il periodo medio è 10,5 sec., la D di AL + PL 6 sec., tl del riflesso ciecale 6 sec. (pH tessutale normale), la fD 1,5 e la trasformazione morfogenetica "a colonna vicina", corroborando il valore della **Semeiotica Biofisica**, in modo raffinato.

Se **V** (Variante) indica riposo funzionale del sistema biologico sano o **Sr** e, quindi, minore afflusso microcircolatorio o **Rc**, cioè **O2tm** allora la stimolazione simpatica provoca un tl del riflesso ciecale ≤ 6 sec e tl differenziale $< 1,5$ o fD.

Se **V** include **Sr**

Se **Sr** include **Rc**

Se **Rc** include **O2tm**

Allora **tl**.Rifl.ciecale ≤ 6 sec., D AL +

PL 6 sec., **tl differenziale** del Rifl. ciecale o

fD 1,5.

Infatti, il tessuto sano “a riposo” ha, ovviamente, bisogno di O₂, ma la locale microcircolazione è ridotta ai minimi valori; ne consegue che una ulteriore riduzione, come quella indotta dalla stimolazione simpatica riflessa, da stimolazione dei *trigger-points*, sul piano SBQ mostra un tl del riflesso ciecale solo lievemente ridotto se non normale, D uguale a 4 sec., espressione di una ancora fisiologica Riserva Funzionale Microcircolatoria. Tuttavia, il tl differenziale del riflesso, cioè la durata della sua scomparsa o fD, risulta più breve, perché l’O₂ tessutale è, di base, ai limiti del normale (Rc) e, pertanto, senza attuale possibilità di riserva di O₂. L’acidosi relativa così instaurata attiva la normale riserva funzionale, che tempestivamente incrementa la *vasomotility* e la *vasomotion*, ripristinando i normali valori microcircolatori, come risulta dalle successive valutazioni.

Ad una attenta riflessione appare evidente che la fD, corrispondente al tl differenziale del riflesso ciecale o durata della sua scomparsa, sta ad indicare l’intensità della *disomogeneità temporale* – fisiologica – o *spaziale* – patologica – secondo Schmidt-Scoenbeim, già illustrata nel sito.

La **Semeiotica Biofisica Quantistica** permette di accertare entrambi questi modelli circolatori: la pressione sopra una superficie limitata (punta di matita) provoca nel sano due successive fluttuazioni dei riflessi ureterali, superiore ed inferiore, seguite, dopo un intervallo di 6 sec. ca, da una fluttuazione intensa con Fase AL + PL > 6 sec.: *disomogeneità temporale*. Al contrario, in patologia (**diabete mellito** non recentissimo, per esempio) vi sono aree senza vasomozione accanto ad altre con vasomozione alterata: *disomogeneità spaziale*.

Nel nostro caso, vale a dire nella “variante” della trasformazione di tipo IV, **Sr**, il tempo di sospensione o riduzione del microflusso in un’area, è breve (fD ridotta) in quanto il tessuto, sebbene sano, è a riposo funzionale. Tuttavia, quando subentra l’arresto totale (per esempio, secondaria ad intensa stimolazione simpatica), si viene ad instaurare una situazione di acidosi istangica con conseguente bisogno di O₂ e, quindi, attivazione della riserva funzionale microcircolatoria di tipo I, associata, a cui provvedono piccole arterie (*vasomotility*) e AVA, inclusi i DEB, che svolgono un ruolo di primo piano, al momento a riposo ma sani. La fD, quindi, si normalizza rapidamente.

Al contrario, in caso di patologia, la fD di 1, fissa, rigida, sta ad indicare la *disomogeneità spaziale*: tl del riflesso ciecale ridotto, D aumentata, tl differenziale o fD 1.

Interessante appare la seguente evidenza clinica: fisiologicamente la ripetuta ricerca, distanziata nel tempo, cioè > 5 sec., per evitare le conseguenze favorevoli del *precondizionamento*, dei parametri del riflesso ciecale consente di osservare valori oscillanti intorno al valore medio.

Per esempio, per quanto concerne il polpastrello digitale il tl è $6 \pm 0,5$ sec., che rappresenta la *disomogeneità temporale* dal punto di vista SBQ.

In conclusione, la dimensionalità – *dimensione frattalica, entropia* – nella **Semeiotica Biofisica Quantistica** e, quindi, nella **Microangiologia Clinica**, è espressione del **flusso microcircolatorio in un sistema biologico: se il suo valore è 3,81 indica la disomogeneità**

temporale (fisiologica), mentre il valore di I è espressione della disomogeneità spaziale (patologica).

2.7 Bibliografia

1) Mosekilde E., Lund O., Mosekilde L. Structure, Complexity and Chaos in Living Systems. In: Mosekilde E. editor. Complexity, Chaos and Biological Evolution. New York, Plenum Press, 12-20, 1991.

2) Knight P. Ottica quantistica. In: La Nuova Fisica, a cura di Paul Davies, pag.323, Bollati Boringhieri, Torino, 1992.

3) Reiter C. The turbulent Nature of a Chaotic World, New Scientist, 31 maggio, 1984

4) Caramel S., Stagnaro S. Quantum Chaotic Aspects of Biophysical Semeiotics. JOQBS 1:28-70, 2011.

http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/quantumchaotic_qbs.pdf

5) Caramel S. Elementi di Teoria Del Caos e Semeiotica Biofisica Quantistica. Dispensa Introduttiva. Atti del 1° Convegno della Società Internazionale di Semeiotica Biofisica Quantistica (SISBQ), Riva Trigoso, 20 dicembre 2010.

http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/relazioneriva_simonecaramel.pdf

6) Stagnaro S. La bellezza dei frattali nella Semeiotica Biofisica Quantistica. Atti del 1° Convegno della Società Internazionale di Semeiotica Biofisica Quantistica (SISBQ), Riva Trigoso, 20 dicembre 2010.

http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/frattali_sbq.pdf

3. Analisi del Caos Deterministico della Vasomozione. Modificazioni Morfologiche dell'Onda di Fluttuazione.

3.1 La Vasomozione

Per *vasomozione* si intende la dinamica microvascolare, sia in fisiologia sia in patologia, con particolare riferimento alle spontanee, autonome, autoctone oscillazioni delle piccole arterie ed arteriole, secondo Hammersen, e dei capillari nutrizionali e venule postcapillari.

Ogni singola fluttuazione del riflesso ureterale superiore (*vasomotility*) e di quello inferiore (*vasomotion*), causata dalla “lieve” stimolazione dei *trigger-points* relativi al sistema biologico da studiare, deve essere esaminata accuratamente nelle sue componenti – tempo, periodo, intensità della attuazione, intensità del riflesso ureterale “in toto”, Fase AL, PL, DL, ecc. – per ottenere il massimo della ricchezza di informazioni in essa contenuto.

Interessante è anche la valutazione del riflesso medio durante pressione “media” e poi “intensa”, per esempio, sopra un polpastrello digitale, espressione del modo di essere e di funzionare delle anastomosi arteriolo-venulari tipo I, e, rispettivamente, dei dispositivi endoarteriolari di blocco (DEB) (1, 2, 3) (Fig. 1)

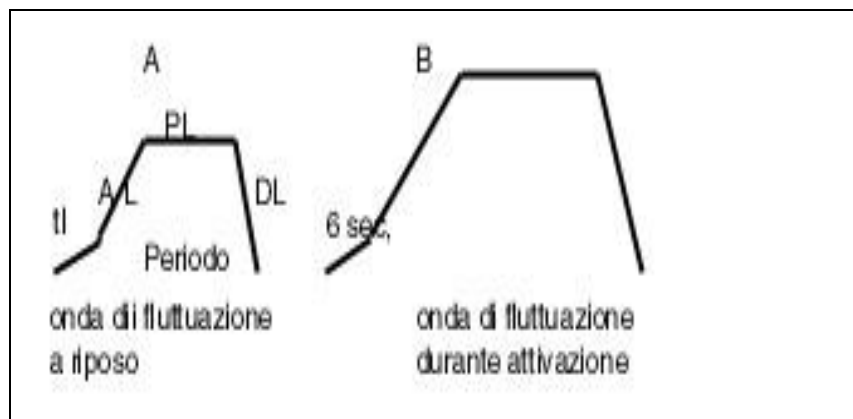


Fig. 1

Al, Ascending Line, e PL, Plateau Line, corrispondono all'apertura e, rispettivamente, al persistere della massima apertura dei microvasi stimolati, secondo il modello sinergetico. E' consigliabile valutare le due fasi come se si trattasse di un unico parametro: fisiologicamente, a riposo, AL + PL è 6 sec.; il valore dei singoli parametri può modificarsi, inversamente tra i due valori, in rapporto a richieste di sangue, lievemente variabili, da parte del relativo parenchima anche se "a riposo".

Legenda.

tl = tempo di latenza: 6 sec.

AL = progressiva apertura microvasale (ascending line): 1 sec.- 3 sec.

PL = plateau di massima apertura microvasale: 5 sec.- 3 sec.

DL = progressiva chiusura microvasale (descending line) 1 sec.

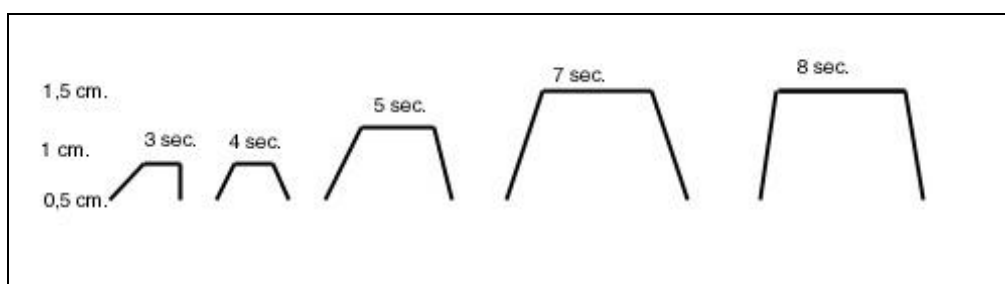


Fig. 2

La figura illustra i cambiamenti della morfologia dell'onda di fluttuazione durante la fase iniziale dell'attivazione microcircolatoria, osservata quando il soggetto da esaminare comprime due polpastrelli della mano e il medico esercita una pressione digitale di intensità progressiva sopra l'arteria brachiale omolaterale.

Innanzitutto va sottolineato che le HS, interposte tra due onde "normali", sono sempre precedute, nel sano a riposo, da una oscillazione "normale" d'intensità, ma con periodo massimo, cioè di 12 sec., verosimilmente per consentire una intensa polarizzazione-depolarizzazione delle cellule muscolari lisce ed elevati livelli energetici endocellulari, indispensabili per la successiva contrazione di intensità massima (HS).

1) $tl = 6sec.$: fisiologicamente, dopo l'applicazione dello stimolo, per esempio, la pressione digitale, nei primi 3 sec. l'uretere "in toto" *rapidamente* si dilata e poi, per altri 3 sec. *lentamente* aumenta il suo calibro per raggiungere una intensità (I) di 0,5 - 1 cm., in qualsiasi tessuto sano a riposo; questo riflesso informa sul modo di essere dell'**interstizio** locale e della sua **matrice**.

Notoriamente vi sono tessuti, come le ghiandole a secrezione interna, il tessuto adiposo della mammella, il fegato, il muscolo scheletrico, ecc., dove l'**interstizio a riposo** è *virtuale* (3), ma diventa chiaramente evidente nelle condizioni di **attività secretiva** (per quanto riguarda le

ghiandole) o di dismissione di substrati vari: FFA e glucosio, rispettivamente nel tessuto adiposo e fegato, nel *post-absorptive state*. A questo importante argomento, che consente, per esempio, di valutare in modo raffinato la *sensibilità dei recettori insulinici*, è dedicato un intero lavoro (vedi www.semeioticabiofisica.it).

Interessante appare il fatto che il tl del *riflesso gastrico aspecifico del diagramma dell'unità microvascolotessutale* scende a 4-5 sec. (NN = 6 sec.) in caso di **flogosi, acuta e cronica, diabete mellito, tumori maligni**, solidi e liquidi, mentre l'intensità del riflesso ureterale "in toto" sale a > 1 cm.

Questi sono parametri di notevole valore diagnostico, come ben si comprende: la semplice osservazione di valori normali – tl = 6 sec. e I del riflesso ureterale "in toto" = 0,5-1 cm. – durante la pressione manuale "lieve", esercitata sopra la mammella, per esempio, consente di escludere di per sé qualsiasi **patologia mammaria**, incluso il **cancro**; ovviamente il medico ha il dovere di ricercare poi tutti gli altri numerosi ed utili segni della **Semeiotica Biofisica Quantistica** (4, 5).

Verosimilmente, il riflesso nervoso jatrogenetico e la stimolazione diretta provocano reazioni dell'unità microvascolotessutale (tl e I) sempre più tempestive ed intense perché più rapida è la responsività del sistema biologico sofferente, secondaria a cause locali nervose, biochimiche, metaboliche, chimiche, correlate con la patologia. Ne consegue che nel microcircolo le cellule muscolari arteriolari funzionanti da *pace-makers* modificano il loro tono e la loro attività, nel senso di una più accentuata ed intensa reattività.

Infatti, tre sono gli eventi fondamentali per la contrazione di un microvaso: il tono neuronale, il tono miogeno e la responsività, sulla quale agisce in modo essenziale la matrice interstiziale.

A questo proposito riferiamo una evidenza sperimentale a sostegno della nostra interpretazione: il tl della *Sindrome di Iperfunzione Reticolo-Istiocitaria*, corrispondente alla VES ed all'elettroforesi proteica, ma di entrambe più sensibile e specifica, nel sano è 10 sec. (6, 7, 8).

Tuttavia, il *test* dell'apnea (ipertono simpatico) fa abbassare questo valore in modo direttamente correlato alla durata del *test* stesso. Infatti, in questa condizione sperimentale è attivata la microcircolazione midollare, secondo il tipo I, *associato*, dove si osserva in un primo tempo una AL più ripida (Fig. 2) e successivamente aumento di intensità dell'onda di oscillazione con allungamento della PL.

Una evidenza sperimentale corrobora quanto appena scritto: nel sano, la pressione "lieve", per esempio, sopra un polpastrello digitale, provoca la comparsa del riflesso ureterale "in toto", che si attua in due tempi (o fasi) di 3 sec. ciascuno, con intensità < 1 cm.

Tuttavia, se la pressione sul polpastrello diventa "intensa", l'onda di fluttuazione presenta le modificazioni morfologiche, o attivazione microcircolatoria tipo I associata, illustrate nella Fig 2, dove la prima manifestazione è rappresentata dall'aumentata velocità di attuazione della AL.

2) Nel sano, AL, linea ascendente, mostra una durata di 1 sec. ca., è espressione della **velocità di apertura, o di dilatazione, microvasale**. In realtà, essa informa anche sullo stato attuale della *matrice interstiziale*. Infatti, in presenza di patologiche modificazioni della matrice interstiziale, come nel diabete, questo valore parametrico risulta aumentato significativamente.

Come sopra riferito, in situazione di "particolare" riposo funzionale del parenchima e, quindi, dei relativi microvasi o unità microvascolo-tessutali, il valore può salire a 3 sec., perché il parenchima relativo, magari nell'area stimolata, richiede minime quantità di materia-informazione-energia. Una AL di 3 sec. e, quindi, una PL di appena 3 sec. ($AL + PL = 6$ sec.) indicano un'apertura microvasale massima, di durata di appena 3 sec., a causa di una lenta attuazione, e di conseguenza informano che il rifornimento di sangue al tessuto avviene con valori più bassi del normale, magari in rapporto alle necessità del momento.

Il parametro AL è correlato anche con l'*elasticità, o distensibilità, parieto-vasale*: più lenta nella sua attuazione in caso di patologia, come nel **diabete mellito**, dove la durata sale da 1 sec. a ≥ 3 sec. provocando la caratteristica modificazione del diagramma diabetico del polpastrello digitale.

La valutazione di AL è molto utile per la diagnosi clinica di **epatosteatosi**, in quanto la sua realizzazione, durante pressione manuale "lieve" sopra la proiezione epatica, risulta tipicamente lenta.

3) PL, linea del plateau, della durata (D) fisiologica di 5 sec., per cui fisiologicamente a riposo **AL + PL** è uguale a **6 sec.**, ed informa sulla massima apertura microvasale.

Come ormai noto, il valore di PL può scendere a 3 sec. (mentre contemporaneamente sale quello di AL) in condizioni di "particolare" riposo funzionale "distrettuale" (Fig. 2, prima onda a sn.): *disomogeneità temporale* secondo Schmidt-Schombein, come diremo avanti in modo dettagliato.

Questo importante parametro è ridotto in caso di patologia cronica, come il **diabete mellito**, dove la D scende a 4 sec. ($AL + PL = 5$ sec.): *disomogeneità spaziale*.

Torneremo su questo argomento più avanti per le sue positive ripercussioni sulla diagnosi, monitoraggio terapeutico e sulla ricerca clinica.

Al contrario, nei tessuti colpiti da flogosi oppure in intensa attività metabolica, $AL + PL$ è > 6 sec., raggiungendo 7 – 8 sec. o più e la I è 1,5 cm (HS). Anche se all'argomento è dedicato altrove ampio spazio, è necessario sottolineare a questo punto che l'**attivazione microcircolatoria** può essere di tipo I o *associata*, di tipo II o *dissociata*, a secondo del comportamento della *vasomotion*, che può essere attivata (tipo I) oppure, rispettivamente, disattivata e ipofunzionante (tipo II): onde di oscillazione attivate nella *vasomotility*, ma normali (tipo III o *intermedio*) o ridotte (tipo II) in modo differente nella *vasomotion*, in rapporto alla gravità della malattia sottostante (12).

In alcune forme morbose, come nei **tumori**, l'attivazione è intensamente *dissociata*: PL arteriolare di 8-9 sec. e PL capillare-venulare di 4-5 sec. con contemporanea e conseguente **acidosi istangica**.

Esiste, come accennato sopra, l'attivazione tipo III, o *intermedia*, che si differenzia dal tipo I a causa della mancata attivazione delle strutture derivate (12).

4) I, intensità massima della fluttuazione; informa sulla **entità dell'apertura microvasale**. Nel sano, questo parametro è direttamente correlato con la D del PL della *vasomotility* e, naturalmente, della *vasomotion*. Infatti, nei tessuti a riposo funzionale, il PL è di 5 sec., la I è 0,5 cm. e le oscillazioni sono tutte uguali ma con AL + PL normale (6 sec.).

Al contrario, in caso di **mixedema**, magari in trattamento, stimolando i *trigger-points* tiroidei, il PL è di 4 sec., per cui AL + PL appare ridotto patologicamente con minima intensità. Infine, in caso di **flogosi acuta** (iperemia attiva o, in termini microangiologici clinici, attivazione microcircolatoria tipo I, *associata*), dove PL è di 7-8 sec, l'intensità di questo parametro sale al massimo valore di 1,5 cm (HS).

- 7) DL, linea discendente, è l'espressione della **elasticità e della contrattilità parieto-vasale**; fisiologicamente la sua durata è 1 sec.

Nel sano, la diversità delle fluttuazioni microvascolari, come già detto, è alla base della "*disomogeneità temporale*" della microcircolazione, secondo Schmidt-Schonbein (9): se, infatti, nell'individuo sano valutiamo l'O₂ tessutale mediante il tl del riflesso gastrico-aspecifico o ciecale (tl della dilatazione del cieco, per esempio, durante pressione digitale "medio-intensa" applicata sopra un polpastrello digitale) ripetutamente, a distanza di > 5 sec. per evitare l'eventuale iperemia reattiva post-ischemica, più esattamente parlando il *precondizionamento* (attivazione microcircolatoria tipo I, *associata*, trattandosi di soggetto sano), troviamo valori normali, ma sempre oscillanti in modo caotico deterministico. (V. avanti).

Il tacogramma dell'unità microvascolotessutale normale della Fig. 3, ottenuto, nell'esempio sopra riferito, dalla pressione digitale "lieve", esercitata sopra un polpastrello digitale del soggetto da esaminare, appare simile ad una *costa frastagliata*.

Al contrario, nella patologia, acuta e cronica, il tacogramma somiglia ad una spiaggia, anche se è differente nei due casi il comportamento della vasomozione, cioè il tipo di attivazione microcircolatoria (Fig. 4). La dimensione frattalica nel primo caso è 3,81, mentre nel secondo è 1, dimensione topologica

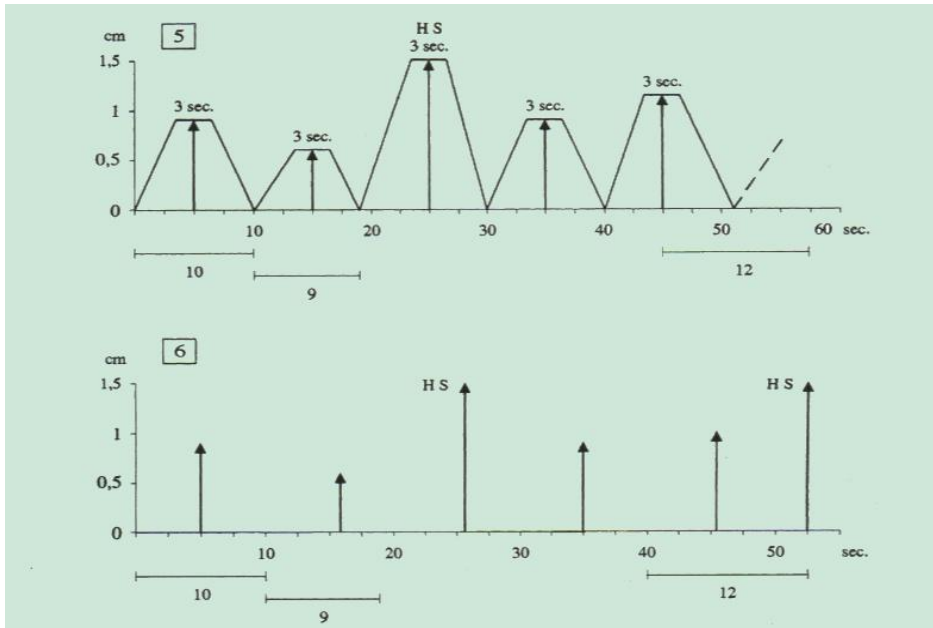


Fig 3.

Diagrammi e tacogrammi dell'unità microvascolotessutale in fisiologia. Appare chiara la somiglianza ad una costa frastagliata. La figura è altamente irregolare ed occupa molto spazio: dimensionalità di 3,81.

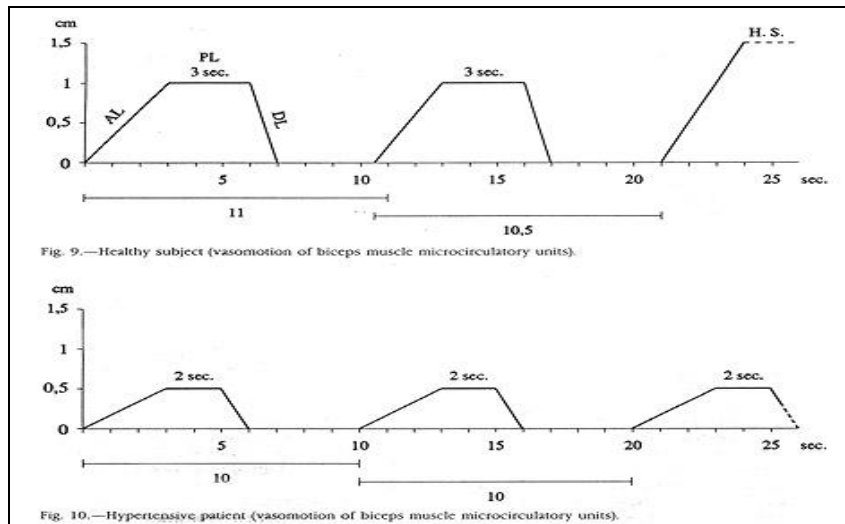


Fig. 4

La figura mostra la netta differenza tra il tacogramma dell'unità microvascolotessutale fisiologico (in alto) e patologico (in basso), dove le onde di oscillazione sono tutte uguali e minime: lo spazio occupato dalle onde è minimo, regolare ed uguale (dimensione frattale = 1).

3.2 Fisiologia e Fisiopatologia della Microcircolazione

Attualmente è generalmente ammesso che i “disordini microcircolatori” sono complicazioni importanti, talvolta determinanti, delle **arteriopatie degenerative**.

In realtà, noi abbiamo dimostrato clinicamente che, nel sano, la pressione digitale sopra l'arteria femorale all'inguine attiva immediatamente il microcircolo periferico: attivazione tipo I o *associata* (Bibliografia nel sito).

Per poter comprendere queste alterazioni microcircolatorie, è necessaria una breve descrizione della normale microcircolazione sulla base della integrità vascolare, del contenuto e della composizione sia del sangue che del liquido interstiziale, il normale comportamento reologico delle cellule ematiche nel sangue che scorre nei microvasi, e il tono vascolare fisiologico. Queste conoscenze permetteranno di comprendere le patologie microvascolari.

Diciamo fin d'ora che queste anomalie microcircolatorie non sono soltanto *quantitativamente* (diminuzione della quantità di sangue che scorre nei microvasi, come nell'ipoperfusione) ma *qualitativamente* differenti dallo stato di normale microcircolazione.

Pertanto, un disturbo microcircolatorio può essere definito come un'autonoma ed autoctona anomalia della parete vascolare, delle cellule del sangue e delle cellule e liquido interstiziali, che sono fondamentalmente indipendenti dalle anomalie macrocircolatorie, ma altamente importanti nel complicarle (9).

In realtà, tutti gli autori sono d'accordo sul fatto che molte condizioni patologiche, incluse le **arteriopatie obliterative**, sono caratterizzate da “disordini microcircolatori” e, in genere, questi sono considerati anomalie quantitative, cioè semplici difetti dello scambio gassoso, dell'apporto di metaboliti e dell'allontanamento dei cataboliti, o altre insufficienze funzionali.

Come giustamente suggerisce Schmidt-Schoenbein H. (9), è necessario estendere questo concetto quantitativo in considerazioni più qualitative a proposito delle interazioni tra i componenti responsabili della normale microcircolazione. E' noto oggi che la semplice ipoperfusione, secondaria ad una **cardiopatìa, vasculopatìa arteriosa o venosa**, è spesso complicata da modificazioni periferiche, detto altrimenti, da un puro disordine microcircolatorio.

Qui, i costituenti del microcircolo e i tessuti circostanti, cioè l'unità microvascolotessutale, sono patologicamente alterate. Pertanto, dobbiamo definire il “disordine microcircolatorio cronico” come segue: “una alterazione microcircolatoria, nel senso stretto della parola, è un disturbo sia qualitativo che quantitativo della perfusione d'organo che è una conseguenza del primario ed

endogeno difetto del movimento dei componenti del sangue nei capillari ed attraverso i capillari” (9).

Questi eventi patologici sono autonomi ed autoctoni, cioè, essi seguono specifiche regole ed avvengono nella sede dell'ipoperfusione. Ne consegue che essi non sono propriamente secondarie conseguenze delle alterazioni cardiache, venose o arteriose, ma sono molto attivi nel complicare quelle patologie, la cui fenomenologia biologica è chiarita dai difetti microcircolatori nel senso che questi ultimi possono aggravare i primi.

Prima di discutere questi disordini microcircolatori cronici, è necessario definire che cosa si intende per normale microcircolazione. Per motivi di spazio, ora possiamo tracciarne un breve quadro. Il lettore può consultare la letteratura pertinente, per esempio nel sito e in Curri (opere citate). In questo contesto, ci è d'aiuto differenziare la struttura microcircolatoria o vasi terminali (entità anatomica) dalla microcircolazione dei costituenti del sangue, che avviene all'interno dei vasi terminali ed attraverso la loro parete (eventi funzionali) (9).

La viscosità ematica nella normale microcircolazione non è significativamente diversa da quella del solo plasma ed è solo lievemente influenzata dalle locali modificazioni dell'ematocrito. Esprimendoci in termini di sistema semantico proposto da tempo da Schmid-Schonbein et al. (10), per descrivere coerentemente tutte le anomalie emo-reologiche da Schmid-Schonbein et al. (10), si può dire che la normale circolazione è caratterizzata da una elevata fluidità del sangue (che è soltanto il 42% inferiore alla fluidità dell'acqua come solvente biologico ubiquitario).

Altre cellule ematiche, come le piastrine (che non hanno un effetto significativo quando scorrono isolatamente) o i leucociti e i linfociti, mostrano un comportamento reologico più convenzionale. E' ormai definitivamente stabilito che le cellule bianche flessibili sono deformate passivamente durante il loro movimento nei microvasi nutritivi, ma molto meno degli eritrociti.

Pertanto, passando nei capillari, essi provocano un ritardo del flusso intermittente. Il lavoro di Schmid-Schonbein GW. et al (11) ha chiaramente dimostrato come i leucociti contribuiscono alla distribuzione del flusso attraverso i capillari e come la loro interazione reologica con i molto più flessibili eritrociti promuove la loro aderenza alla parete venulare (marginazione). Solo in un tempo successivo alla marginazione i leucociti possono fuoriuscire dai vasi attraversando passivamente le fessure endoteliali e raggiungere lo spazio interstiziale, dove svolgono la reazione aspecifica di difesa antibatterica.

La normale microcircolazione, quindi, non è particolarmente influenzata dai fattori reologici, ma piuttosto essa è sotto il controllo di fattori emodinamici classici, quali la pressione propulsiva e la conduttanza geometrica. Il flusso è regolato dal presente gradiente pressorio arteriolo-venulare e da fattori geometrici, come sono descritti nella legge di Poiseuille, variabile nei singoli vasi e dalle regole di Kirchhoff nella rete vasale. Dal momento che il tono delle cellule muscolari lisce vasali è variabile, questa attività vascolare regola attivamente la perfusione.

Noi sappiamo oggi che il cosiddetto “reclutamento” capillare, cioè, il passaggio del sangue nei capillari nutrizionali, la pressione propulsiva e la pressione trasmurale, è sotto il controllo vasomotore (9).

Di conseguenza, le piccole arterie e le arteriole, secondo Hammersen, controllano il numero di capillari perfusi, l’ematocrito e la velocità di scorrimento del sangue, così come l’equilibrio tra la filtrazione ed il riassorbimento. Le cellule muscolari lisce, a loro volta, sono regolate da meccanismi miogeni, metabolici locali, nervosi ed ormonali, che non fanno parte dell’argomento che trattiamo. Brevemente ricordiamo che la **Semeiotica Biofisica Quantistica** consente di corroborare questi dati, come si può vedere nella vasta letteratura della Bibliografia del sito.

E’ ormai ben stabilito che nei diversi organi il cosiddetto tono vasale di base è nettamente differente, anche se sempre presente come espressione del normale “*milieu interieur*” del tessuto a riposo. Questo tono vasale di base è funzionalmente equivalente alla riserva vasomotoria, che può essere reclutata per vari scopi e con differenti meccanismi, come nel caso del *precondizionamento* Semeiotico-Biofisico-Quantistico (SBQ).

Il reclutamento fisiologico si attua ovviamente nell’attivazione microcircolatoria, tipo I, *associata*, durante l’esercizio muscolare o la reazione infiammatoria di difesa.

Inoltre, noi concordiamo con Schmid-Schoenbein H. sul fatto che nel periodo di recupero dopo l’attivazione funzionale microcircolatoria di tipo I, *associata* (iperemia attiva), i vasi riacquistano il normale tono, risposta che è più rapida e completa se la riserva non è più impiegata in meccanismi compensatori sopra menzionati.

Come ulteriore conseguenza del normale tono delle cellule muscolari lisce, il “de-reclutamento” capillare, cioè, l’esclusione di capillari dal flusso ematico, esita nella *disomogeneità temporale* della perfusione. Le cellule ematiche, alternativamente attraversano soltanto una parte dei capillari esistenti, nel loro passaggio dalle arteriole alle venule, un fenomeno **descritto la prima volta da Krogh**.

E’ molto probabile, in accordo a nuovi concetti, che ci sia una residua presenza di plasma nei capillari esclusi, come suggerisce il minimo residuo riflesso ureterale “in toto” in questo momento, che precede le HS (= la pressione ripetuta sopra una minuscola area, per esempio, di un polpastrello digitale), a dimostrazione che non si realizza la completa chiusura capillare.

Nonostante questi dettagli, la *disomogeneità temporale* alla base della vasomozione risulta in una perfusione tessutale praticamente persistente, ma con significati assai interessanti, da noi esaminati di seguito per la prima volta.

3.3 Disomogeneità Temporale (Fisiologica) e Spaziale (Patologica).

La *flow-motion* e la *flux-motion* microcircolatorie, conseguenti alla sfigmicità arteriolare, alla accurata osservazione SBQ mostrano di possedere un comportamento temporale assai interessante. Infatti, il flusso ematico microcircolatorio, notoriamente “discontinuo”, “pulsato”, è dipendente dalla forza propulsiva imposta al sangue dalla sistole arteriolare, che fa seguito alla diastole arteriolare, caratterizzata dal comportamento proprio dei sistemi dinamici non-lineari.

Nel sano “a riposo”, tuttavia, questa complessità del comportamento del flusso ematico microcircolatorio e del liquido interstiziale è notevolmente accentuata dal fatto che, in una definita unità microvascolotessutale (o in poche unità contigue), dopo due onde di *vasomotility* vi è un completo arresto della sfigmicità della durata di 6-7 sec. ca., a cui fa seguito ovviamente la cessazione delle fluttuazioni caotico - deterministiche dell’interstizio e della *vasomotion*, causati dalla sfigmicità arteriolare. Espressione di coerenza interna ed esterna è il fatto che l’intensità e la durata della Fase AL + PL della successiva onda della *vasomotility* appaiono maggiori dei relativi parametri delle precedenti fluttuazioni: si tratta di HS (Fig.5).

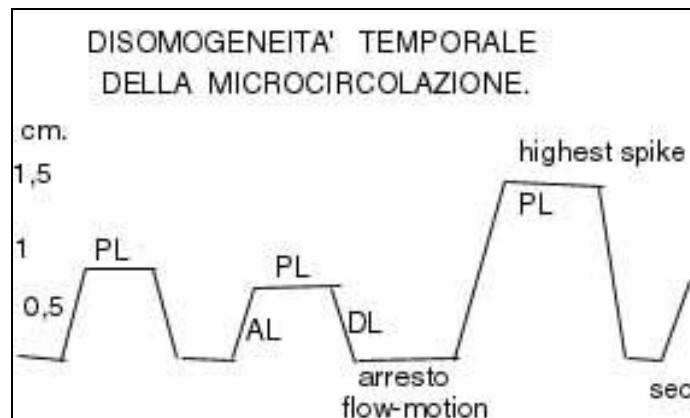


Fig. 5

Dopo due “normali onde di fluttuazioni, segue nel sano a riposo un arresto del flusso microcircolatorio di 6-7 sec. in poche unità microcircolatorie. Segue una onda massimale o HS.

In questi 6-7 secondi circa di locale “arresto” totale della *flow-motion* e della *flux-motion* microcircolatorie si osserva il valore minimo di ossigenazione istangica, peraltro fisiologico: il tl del riflesso polpastrello digitale-gastrico aspecifico con pressione “mirata” nella minuscola parte scende a 5 sec. (NN = 6-7 sec.). Si tratta, in realtà, di un fenomeno microcircolatorio “fisiologico” per eccellenza, che è noto come *disomogeneità temporale*, secondo Schmidt-Scoembein (9).

Al contrario, in caso di patologia microcircolatoria – **istangiopatia diabetica, arteriosclerotica, ipertensiva**, ecc. – si osservano clinicamente, all'indagine SBQ, aree circoscritte, in cui la *flow-motion* e la *flux-motion* microcircolatorie sono modificate profondamente nel senso che il flusso ematico è compromesso, ma non discontinuo (mancano gli arresti microcircolatori di 6 sec. ca. dopo due “normali” onde della *vasomotility*), mentre in altre aree esso manca completamente senza essere tempo-dipendente. Di conseguenza, in queste patologiche condizioni, sono assenti le HS.

Questa patologica situazione è definita come *disomogeneità spaziale*, che resta fissa, mentre la *disomogeneità temporale* scompare quando la microcircolazione viene attivata da cause fisiologiche (attivazione di tipo I) oppure patologiche (attivazione di tipo II).

A questo punto, ai fini di una agevole, rapida ed affidabile valutazione clinica di questi eventi microcircolatori, è interessante notare che *disomogeneità temporale* e RFM – riserva funzionale microcircolatoria – sono direttamente correlate, nel senso che la presenza e l'intensità della prima è espressa senza residui dai valori parametrici della seconda.

Questa interessante relazione rende assai più facile e certamente utile *bed-side* l'indagine clinica della *disomogeneità* del flusso microcircolatorio, attuata anche mediante i *test* di postura, il *test* delle due pressioni e gli *stress test*, che consentono la valutazione dei sistemi biologici non “direttamente” passibili di osservazione.

La *disomogeneità temporale* è finalizzata alla realizzazione di una “riserva” del rifornimento tessutale di materia-informazione-energia in quanto, a riposo, l'apporto di O₂ è al momento sufficiente a corrispondere alle esigenze tessutali, ma un lieve aumento della pressione sulla circoscritta area (punta di una biro) provoca la repentina cessazione della *disomogeneità* con l'entrata in azione di un ritmo *omogeneo, persistente*, caotico-deterministico, di “tutte” le unità microvascolotessutali.

In questo momento l'ossigenazione tessutale aumenta, come dimostra l'aumento significativo del tl del riflesso sia gastrico aspecifico sia ciecale, che rimane costante e non tempo-dipendente come è a riposo.

Un ulteriore aumento pressorio e gli *stress test* provocano l'attivazione della microcircolazione con ulteriore e notevole incremento dell'O₂ istangico.

3.4 Bibliografia

- 1) **Clara M.** Die arterio-venosen Anastomosen : Anatomie, Biologie, Pathologie. 2 Aufl., Wien, Springer Verl., 28,1986.
- 2) **Curri S.B.** Le Microangiopatie. Inverni della Beffa, Milano, 1986
- 3) **Curri S.B.** Pannicolopatia Mammaria da Stasi, Parte seconda. Inverni della Beffa, Milano, 1984
- 4) **Stagnaro S.**, Auscultatory percussion of the cerebral tumour: Diagnostic importance of the evoked potentials, *Biol. Med.*, 7, 171-175,1985
- 5) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.**, Cancro della mammella: prevenzione primaria e diagnosi precoce con la percussione ascoltata. *Gazz. Med. It. – Arch. Sc. Med.* 152, 447, 1993
- 6) **Stagnaro S.**, Sindrome percusso-ascoltatoria di Iperfunzione del Sistema Reticolo-Istiocitario. *Min. Med.* 74, 479, 1983 [**Pub-Med indexed for MEDLINE**].
- 7) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.**, Appendicite. *Min. Med.* 87, 183, 1996 (**Pub-Med indexed for Medline**)
- 8) **Stagnaro S.**, Polimialgia Reumatica Acuta Benigna Variante. *Clin. Ter.* 118, 193, 1986 (**Pub-Med indexed for Medline**)
- 9) **Schmidt-Schonbein H.** Physiology and Pathophysiology of the Microcirculation and Consequences of it treatment by drugs. In: *Microcirculation and Ischemic Vascular Diseases. Advances in Diagnosis and Therapy. Proceedings of Congress.* Abbott Ed. K. Messmer ed. Munich, 29, 1980)
- 10) **Scmidt-Scoenbein H., Rieger H., Fisher T.** Blood fluidity as a consequence of red cell fluidity: Flow properties of blood and flow behavior of blood in vascular diseases. *Angiology* 31: 301-319,1980)
- 11) **Schmidt-Schoenbein GW., Skalak R., Usami R et al.** The interaction of leukocytes and erythrocytes in capillary and postcapillary vessels. *Microvasc. Res.* 19: 18-44,1980)
- 12) **Stagnaro-Neri Marina, Stagnaro S.** Introduzione alla Semeiotica Biofisica. Il Terreno oncologico. Ed. Travel Factory, Roma, 2004.

4. Microangiologia Clinica e Numero di Feigenbaum. Modelli di Geometrizzazione degli Attrattori

In un sistema dinamico non-lineare possono verificarsi raddoppiamenti dei periodi modificando il rifornimento di energia al sistema stesso, vale a dire variando le forze applicate al sistema. Nel caso delle cellule muscolari lisce microvasali, correlate con cicliche variazioni della concentrazione di elettroliti, ATP, pH, ecc., si osservano contrazioni-dilatazioni con periodi oscillanti tra 9 e 12 sec. ed intensità – convenzionale – tra 0,5 e 1,5 cm., in condizioni fisiologiche; le HS, sempre presenti, sono precedute da fluttuazioni con massimo periodo (12 sec.), come già riferito.

Abbiamo accennato in precedenza che questi “raddoppiamenti” dei periodi sono regolati rigidamente dal rapporto

$$R_n - R_{n-1} / R_{n+1} - R_n = 4,66920\dots \text{ numero di M. Feigenbaum.} \quad \text{A)}$$

dove R_n è lo stato iniziale del sistema dinamico.

A questo punto, appare interessante il fatto che, se si moltiplicano le fD da 1,9 a < 3 osservate in un *sistema biologico in lenta evoluzione patologica ma reversibile, sotto opportuna terapia*, per il numero di Feigenbaum si ottiene:

$$fD 1,93 \times 4,67 = 9$$

$$fD 2 \times 4,67 = 9,4 \quad \text{B)}$$

$$fD 2,56 \times 4,67 = 11,9$$

valori che corrispondono ai *fisiologici* periodi delle oscillazioni dei microvasi.

Analogamente, se si dividono i periodi di 9 – 12 sec. (valori normali estremi) per la fD della lenta evoluzione patologica, si avrà:

$$9 / 1,95 = 4,61538... \quad \text{C)}$$

$$11 / 2,36 = 4,661016...$$

$$12 / 2,57 = 4,66926...$$

numeri oscillanti intorno a **4,66920... o numero di Feigenbaum.**

Abbiamo, quindi, evidenziato come, moltiplicando il numero di Feigenbaum per le fD comprese tra 2 e < 3 , vengono alla luce i periodi, compresi tra 9 e 12 sec., delle fluttuazioni proprie della *vasomotility* e della *vasomotion* fisiologiche, a dimostrazione ulteriore della coerenza interna ed esterna della nostra teoria semeiotica-biofisica.

Accanto a ciò lo studio della dinamica di Verhulst, già illustrata nel precedente articolo,

$$X_{n+1} = X_n \lambda (X - 1) \quad \text{D)}$$

dove $\lambda = fD$

mostra che la trasformazione verso il caos e il raddoppiamento dei periodi si verificano in punti ben precisi, disposti con ordine.

Definiamo S_n il valore del parametro di crescita in corrispondenza del quale si presenta la n -esima biforcazione: raddoppiamento, quadruplicazione, ...caos (Fig. 1).

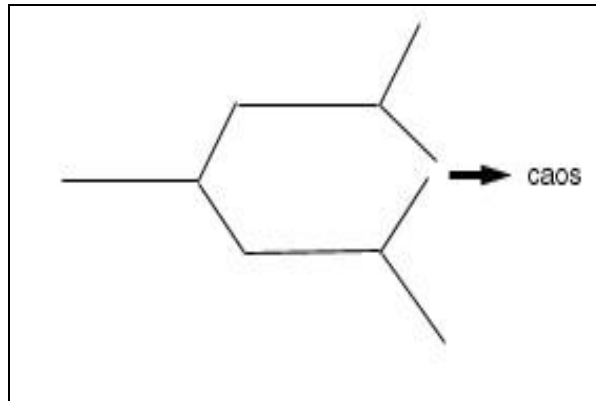


Fig.1.

Dopo una serie di successive biforcazioni il sistema dinamico evolve verso il caos.

La lunghezza di due eventi consecutivi di biforcazione è pari a

$$S_n = R_n - R_{n-1} / R_{n+1} - R_n \quad \text{E)}$$

se, per esempio,

$$S_n = 2,5 - 2,3 / 2,57 - 2,5 = 0,2 / 0,07 = 2,857 \quad \text{F)}$$

Vale la curiosità riferire che nel racemo che porta i fiori del *Clerodendron Trichotonum* (Fig.2), una Verbanacea, abbiamo osservato lo stesso numero di Feigenbaum nelle bi-, tri- forcazioni: $6,4 - 0,66 - 0,41666...$

Infatti, in base alla F), dalle misurazioni fatte nei segmenti della nervatura di queste foglie (Fig. 2), abbiamo osservato i seguenti rapporti:

$$1,8 - 5 / 1,4 - 1,8 = 3,2 / 0,5 = 6,4$$

$$1,4 - 1,8 / 0,8 - 1,4 = 0,5 / 0,6 = 0,66 \quad \text{G)}$$

$$0,55 - 0,8 / 0,02 - 0,55 = 0,25 / 0,53 = 0,471698.....$$

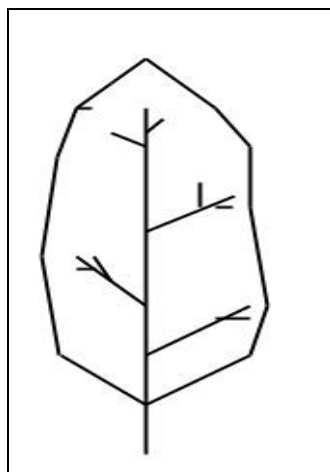


Fig. 2.
La figura indica una foglia “schematizzata” di una Verbanacea, il *Clorodendrum*.

Se portiamo avanti il processo sopra descritto, il rapporto Sn si avvicina sempre più ad un numero irrazionale, fisso: **4,66920166**, che è il **numero di Feigenbaum** – in realtà scoperto da Grossmann – un numero decimale illimitato, non periodico, *costante universale*, presente nelle transizioni che ricorrono in natura ed anche, quindi, nei sistemi biologici, come noi abbiamo dimostrato clinicamente con l’aiuto della **Semeiotica Biofisica Quantistica**.

Nella *Microangiologia Clinica*, come abbiamo illustrato nel capitolo precedente, accade che, se la fD è 1, la trasformazione di Fourier è del tipo “a colonna vicina”, o tipo IV; quando la fD è 1,3, la trasformazione è del tipo “a colonna lontana”, o tipo III e, infine, se la fD è compresa tra 2,21 e 2,52 allora incontriamo la trasformazione del tipo II, ”a tetto”.

Pertanto, in base alla G) facilmente si ottiene un risultato interessante:

$$1,3 - 1 / 2,21 - 1,3 = 0,3 / 0,18 = 1,666...$$

1,666... si avvicina alla *sezione aurea*, ϕ ,

come abbiamo già messo in evidenza nel rapporto esistente tra fD fisiologica ed fD della lenta evoluzione verso la patologia (fD l.ev.):

$$\mathbf{fD\ fis.} / \mathbf{fD\ l.ev.} = 3,81 / 2,36 = 1,614$$

dove (**fD fis.**) è la dimensionalità normale (**fD l.ev.**) è la fD della lenta evoluzione patologica.

Nel passaggio da oscillazioni caotico-deterministiche (periodi compresi tra 9 e 12 sec., intensità variabili da 0,5 a 1,5 cm.), tipiche delle fluttuazioni microvascolari nel sano, a quelle caratterizzate da un periodo oscillante tra 9 e 11 sec., con una fD di 2,36 – sistema biologico in lenta evoluzione patologica, al momento senza fenomenologia clinica – si osserva un tipico rapporto dividendo il massimo periodo (11 sec.) per la fD media (2,36):

$$11 / 2,36 = 4,661016... \text{ numero di Feigenbaum}$$

Pertanto, all'inizio della prima biforcazione incontriamo il numero di Feigenbaum, come ad esempio passando dalle trasformazioni “a colonna vicina” o “a colonna lontana” alla trasformazione “a tetto”.

Quando, poi, la fD sale, spontaneamente o sotto opportuna terapia, da 2,36 a 2,57 e l'attrattore diventa un “attrattore strano”, cioè *quando una malattia procede verso la guarigione*, con l'aumento del caos deterministico, il periodo si allunga (9 - 12 sec.) ed allora il rapporto

$$12 / 2,57 = 4,6692607...$$

dove **12** è il massimo periodo fisiologico

e **2,57** la fD della lenta evoluzione verso la malattia.

si avvicina ulteriormente al numero “mitico” di Feigenbaum, 4,66920166...

Per riassumere quanto sopra illustrato, nella *Microangiologia Clinica*, **studio del caos deterministico delle fluttuazioni microvascolari, autonome e autoctone, che causano quelle macroscopiche dei relativi sistemi biologici, in fisiologia e in patologia**, si incontra un ordine superiore, ennesima espressione della coerenza interna ed esterna della teoria SBQ.

Il test delle Resistenze Periferiche Arteriose (RAP) e quello della Compliance arteriosa (1, 2) evidenziano la biforcazione della dinamica non-lineare dei sistemi biologici: l'intensa pressione digitale sopra l'arteria omerale provoca l'ostruzione vasale e, quindi, l'attivazione microcircolatoria tipo I, associata, per esempio, a livello dei polpastrelli digitali, e, infine, la completa disattivazione: *scompenso del cuore periferico*. Riducendo “lentamente” la pressione ostruttiva sopra l'arteria, fino alla definitiva sua interruzione, si osserva il ripresentarsi delle fisiologiche fluttuazioni caotico-deterministiche dei microvasi periferici: dall'*attrattore strano* a quello *a punto fisso* attraverso l'*attrattore a ciclo limite* (V. avanti).

In modo analogo a quanto accade nei sistemi chimici e fisici, i sistemi biologici dinamici, dissipativi, lontano dal punto di equilibrio, oscillano secondo traiettorie, solo apparentemente caotiche, ma in realtà attratte da differenti *attrattori*, all'interno dei quali (*sotto-spazi dello spazio delle fasi*) esse si muovono senza uscirne né cadervi dentro.

Questo fenomeno, bene noto nel mondo chimico e fisico, con la **Semeiotica Biofisica Quantistica** è stato messo in evidenza per la prima volta *bed-side* con il semplice uso del fonendoscopio, durante il test delle RAP e della compliance arteriosa.

In un soggetto sano, supino e psico-fisicamente rilassato, la pressione digitale intensa, applicata sopra l'arteria brachiale in modo da occludere il vaso con scomparsa del polso radiale, provoca *a valle*, cioè a livello di unità microvascolotessutale, attivazione associata di tipo I, diminuzione della fD, trasformazione di Fourier del tipo III, "a colonna lontana".

Dopo un t_l variabile (t_l Y nella H), la fD scende a 1, dimensione topologica, la trasformazione di Fourier diventa di tipo IV, "a colonna vicina" e l'*attrattore* è "a punto fisso".

In altre parole, il mancato rifornimento energetico alla periferia provoca inizialmente una reazione di difesa, con attivazione della Riserva Funzionale Microcircolatoria (RFM), ovviamente senza risultato a causa della occlusione jatrogenetica dell'arteria omerale, ed esita nell'equilibrio caratteristico dei sistemi termodinamicamente isolati: le oscillazioni del pendolo, quando manca la somministrazione di energia dinamica, a poco, a poco cessano ed il pendolo si ferma.

Tuttavia, è sufficiente ridurre leggermente la pressione digitale sopra l'arteria omerale che, con l'immissione di energia nel sistema biologico, compare un lieve polso radiale e le fluttuazioni microcircolatorie, per esempio nel polpastrello del dito, sono attratte da due punti-attrattori: *attrattore "a ciclo limite"*. Vale a dire che "a valle" il sistema biologico da termodinamicamente isolato ridiventa un sistema aperto, dissipativo, che si allontana dall'equilibrio.

Di base, fD dei polpastrelli digitali.....3,81

Pr. occlusiva sull'arteria.....(t_l Y).....> fD 1 ; H)

Pr. non-occlusiva.....(t_l Y)..... > fD 2,54

Infine, interrotta la pressione sopra il vaso arterioso, a seguito della fisiologica iperemia reattiva post-ischemica, le oscillazioni microvascolari, dopo un periodo del tipo "a colonna lontana", tipo III, ritornano del tipo I, "a sella", e l'*attrattore* è l' "*attrattore strano*".

In caso di equilibrio, i sistemi biologici sono lineari, quando, invece, in essi viene introdotta sufficiente energia ed essi sono, quindi, opportunamente stimolati, mostrano il caratteristico comportamento non-lineare, proprio dei sistemi dinamici lontani dall'equilibrio.

Il caos richiede energia sufficiente per attuare meccanismi dissipativi e *la vita è la traiettoria di un attrattore: dall'attrattore strano all'attrattore a punto fisso*.

E' il compito del medico riconoscere tempestivamente i vari momenti della traiettoria della *vita* del paziente, per poter intervenire con terapia appropriata ed utile ad invertire la pericolosa direzione della traiettoria.

4.1 Geometrizzazione degli Attrattori. Alcuni Modelli Semeiotico-Biofisico-Quantistici

Per visualizzare i differenti tipi di attrattori, nello spazio matematico delle fasi, sono di grande utilità, in pratica, alcuni modelli Semeiotico-Biofisico-Quantistici (SBQ), da noi suggeriti, nei quali sono presi in considerazione i parametri delle fluttuazioni, sia macro- che micro-scopiche, dei sistemi biologici e, rispettivamente, dei loro microvasi, oggetto di studio.

Un modello considera le intensità delle successive oscillazioni: i valori delle intensità delle consecutive fluttuazioni sono riportati, ancorché mentalmente, sopra i “raggi” di un cerchio, il cui diametro è il doppio delle HS e, procedendo in senso orario, si ottengono figure *geometriche* interessanti ed utili nella valutazione clinica delle dinamiche dei vari organi, ghiandole e tessuti (Fig.3).

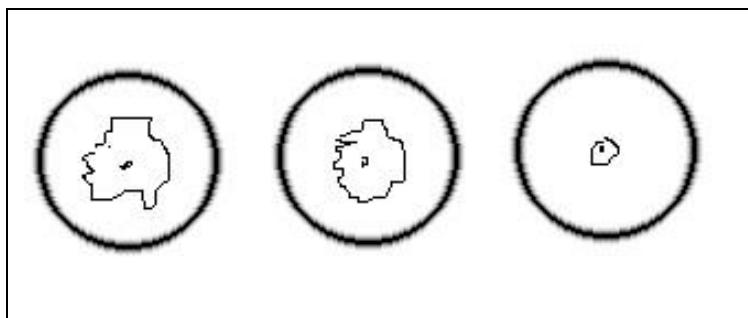


Fig. 3

A sn. è geometrizzato l'attrattore strano, al centro quello a ciclo limite e a ds l'attrattore a punto fisso, secondo un modello basato sulla valutazione dell'intensità di successive oscillazioni micro- e macro-scopiche dei sistemi biologici, geometrizzate come lunghezza dei raggi di un cerchio, procedendo in senso orario.

Un altro modello SBQ utilizza i valori delle intensità e dei periodi di successive oscillazioni, trasferendo i primi sopra l'ordinata ed i secondi sopra l'ascissa in un sistema di coordinate cartesiane. Se si riuniscono i numerosi punti si evidenzia geometricamente il corrispondente attrattore.

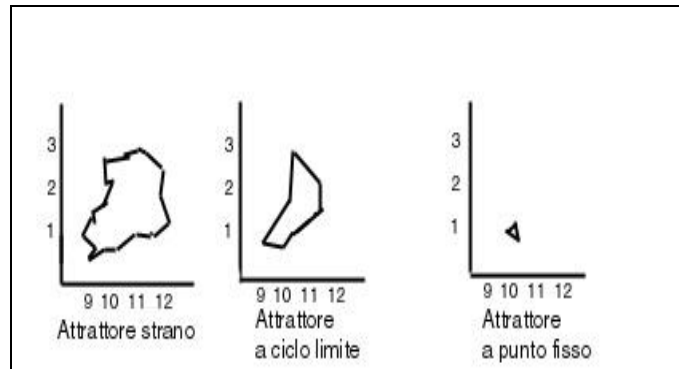


Fig. 4

Nella figura (sopra l'ordinata l'intensità in cm e sopra l'ascissa il periodo in sec.) sono geometrizzati i tre principali attrattori delle fluttuazioni microvasali in condizioni fisiologiche (sinistra), nella lenta evoluzione patologica (centro) e nella patologia cronica (destra).

Infine, esiste un terzo modello per descrivere geometricamente gli attrattori, basato sulla sovrapposizione di successive onde di fluttuazione (Fig. 4).

Le figure che seguono mostrano con chiarezza l'utilità di un altro semplice, pratico e originale modello SBQ, rappresentato dalla "sovrapposizione" di successive onde di fluttuazione, utile per geometrizzare i differenti attrattori (Fig. 5, 6, 7).

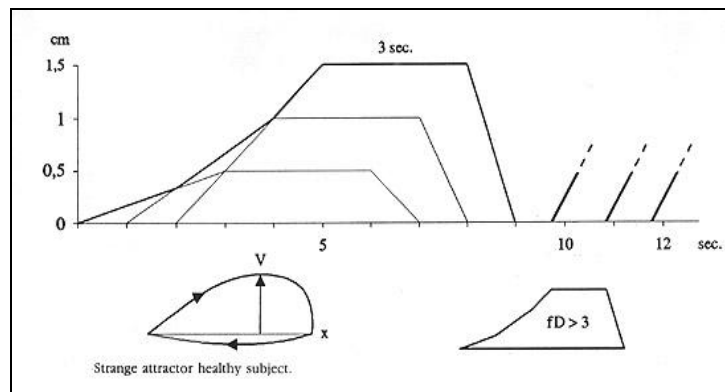


Fig. 5

Nel sano, la sovrapposizione di successive fluttuazioni dei microvasi offre una interessante figura, che somiglia all' "attrattore strano".

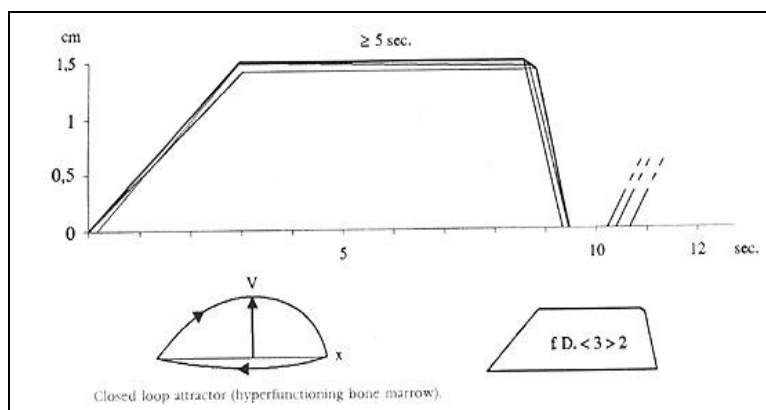


Fig. 6

La stessa procedura, in caso di sistema biologico a lenta evoluzione verso una patologia, come il pancreas in lenta evoluzione diabetica, mostra un cerchio compresso dall'alto, che rassomiglia allo "attrattore a ciclo limite".

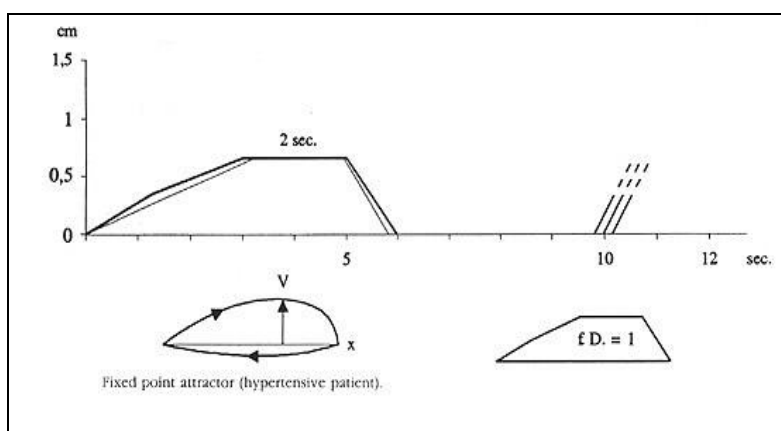


Fig. 7

Nella patologia cronica, come il diabete mellito insorto da molto tempo, le fluttuazioni microvasali del sistema biologico coinvolto sono praticamente uguali, per cui la loro sovrapposizione mostra la piccola figura rotonda, paragonabile all' "attrattore a punto fisso".

4.2 Bibliografia

1) Stagnaro-Neri M., Moscatelli G., Biophysical Semeiotics: deterministic Chaos and biological Systems. Gazz. Med. It. – Arch. Sc. Med. 155, 125, 1996.

2) 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 29) 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

3) Caramel S., Stagnaro S. Quantum Chaotic Aspects of Biophysical Semeiotics. JOQBS 1:28-70, 2011.

http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/quantumchaotic_qbs.pdf

4) Caramel S. Elementi di Teoria Del Caos e Semeiotica Biofisica Quantistica. Dispensa Introduttiva. Atti del 1° Convegno della Società Internazionale di Semeiotica Biofisica Quantistica (SISBQ), Riva Trigoso, 20 dicembre 2010.

http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/relazioneriva_simonecaramel.pdf

5) Stagnaro S. La bellezza dei frattali nella Semeiotica Biofisica Quantistica. Atti del 1° Convegno della Società Internazionale di Semeiotica Biofisica Quantistica (SISBQ), Riva Trigoso, 20 dicembre 2010.

http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/frattali_sbq.pdf

6) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S. Il diagramma venoso nelle arteriopatie obliteranti periferiche. Atti Congr. Naz. Soc. It. Flebologia Clinica e Sperimentale. Firenze 10-12 Dicembre 1990. A cura di G. Nuzzaci, pg. 169, Monduzzi Ed. Bologna, 1990.

5. Microangiologia Clinica Semeiotico-Biofisico-Quantistica dei Dispositivi Endoarteriosi di Blocco

In questo articolo è illustrata la Microangiologia Clinica Semeiotico-Biofisico-Quantistica (SBQ) di importantissime strutture microcircolatorie, i Dispositivi Endoarteriosi di Blocco (DEB), diffusi in tutti i sistemi biologici (in realtà, solo i DEB tipo I sono ubiquitari: V. avanti), dove svolgono un ruolo di primaria importanza nella regolazione della locale *flow-motion*, come dimostra il fatto che la loro compromissione, magari funzionale, “geneticamente” orientata, provoca la compromissione dell’attuazione della fisiologica Riserva Funzionale Microcircolatoria, che condiziona il rischio di patologie che si instaurano magari dopo anni o decenni, come ci consente di affermare una esperienza clinica di 45 anni con l’originale semeiotica fisica.

A questo punto, il lettore deve sapere che la presenza di DEB tipo I neoformati, patologici, descritti in seguito, indicano il “reale rischio” di malattie, incluso il tumore.

Questi eventi microcircolatori, sui quali ritorneremo con necessaria insistenza anche nei capitoli ulteriori, hanno permesso di stabilire, per la prima volta clinicamente “clinicamente”, il legame tra fattore *genetico* e *fenotipo*.

Infatti, lo studio clinico dei dispositivi endoarteriosi di blocco ha reso possibile l’osservazione e la “quantificazione” degli errori genetici nei vari sistemi biologici, permettendo di individuare i soggetti a “rischio reale” delle più frequenti e pericolose patologie umane e di descrivere le differenti costituzioni SBQ (V. Sito semeioticabiofisica).

Per questi motivi, illustrati nei dettagli dal punto di vista clinico SBQ, noi attribuiamo alla descrizione dell’anatomia e della funzione di queste strutture microcircolatorie, al momento sconosciute da parte della maggioranza dei clinici, un valore essenziale per la comprensione dell’importanza dello studio della *Microangiologia Clinica* da parte dei medici di domani, in particolare dei medici di medicina generale.

I dispositivi endoarteriosi di blocco (DEB), strutture ubiquitarie di differente morfologia derivate dalla media arteriolare, si trovano in un solo punto della parete vascolare con due o più strati di cellule muscolari lisce e sono aggettanti nel lume in forme diverse: cuscinetti a larga base d’impianto, formazioni allungate o polipoidi, generalmente peduncolate (Curri 1, 2) formazioni sfinteriche, architetture intimali contrattili (Fig. 1).

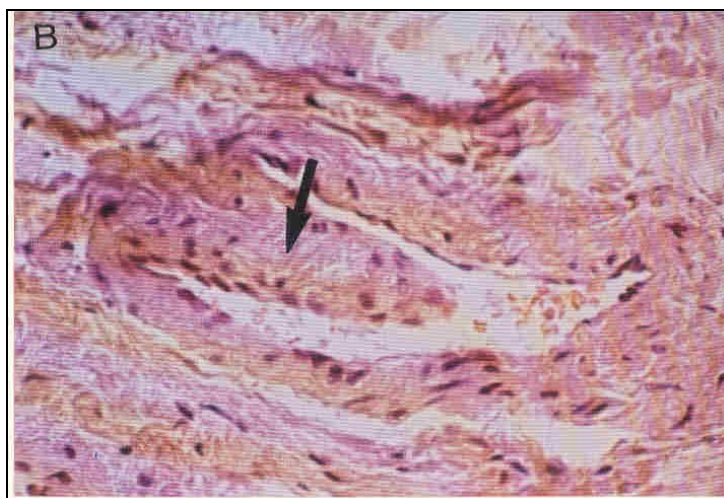


Fig.1.

*Dispositivo endoarterioso di blocco, peduncolato ed aggettante nel lume arteriolare, di tipo proboscide, indicato dalla freccia, osservato nella cute della gamba.
(Riprodotta per gentile concessione del Prof. S.B.Curri)*

La localizzazione dei DEB è nelle piccole arterie con media formata da due o più strati di cellule muscolari lisce, cioè a monte delle “arteriole”, secondo Bucciante.

La contrazione e la decontrazione di questi dispositivi di blocco, che avvengono in sintonia con quelle arteriolari ma sono più intense per la maggiore ricchezza di cellule muscolari nei confronti della media arteriolare, permettono una sicura regolazione del flusso microcircolatorio distrettuale diretto alle arteriole ed ai capillari, come consente di affermare la **Semeiotica Biofisica Quantistica**.

Le cellule muscolari dei DEB, immerse in un “ambiente” di glucosaminoglicani e fibrille collagene disposte in senso spiraliformi all’esterno e circolare all’interno verso il lume, sono contenute dentro lo sdoppiamento della lamina elastica interna, ricoperta da endotelio.

A differenza di altre strutture anastomotiche, come le AVA tipo II, gruppo A e B, i DEB, che dal punto di vista funzionale devono essere considerati come AVA, sono ampiamente rappresentati e diffusi in quasi tutti i sistemi biologici (mi riferisco ai DEB tipo II, come scritto sopra) (1, 2), come da noi altrove dimostrato clinicamente (V. Bibliografia nel sito citato: 36, 39, 53, 86). Ne consegue che in moltissimi tessuti, per esempio il **miocardio** e il **tessuto adiposo della mammella**, la regolazione del flusso sanguigno diretto alle reti capillari è affidata *esclusivamente* ai DEB, definiti da Bucciante “architetture intimali contrattili”; essi corrispondono ai “cuscinetti endoarteriosi” o al tipo I dei dispositivi di blocco di Curri (1, 2) e, infine, alle “*Polsterarterien*” di Bucher (3).

I DEB possono essere isolati o contrapposti, in modo più o meno esatto, nella parete arteriolare. Talvolta, sono presenti in numero maggiore nella stessa arteriola, in forma di “cuscinetti”, che sporgono nel lume riducendone il calibro. Anche se la forma dei DEB è differente, la struttura è costante con un funzionamento di chiusura del lume arterioso quando i DEB sono rilasciati o decontratti, e di apertura fisiologica allorché le cellule muscolari lisce si contraggono, il che avviene ciclicamente.

Per motivi di chiarezza diciamo subito che l’*apertura* delle AVA tipo I e II, gruppo A e B, provoca derivazione del sangue, che non fluisce attraverso i capillari nutrizionali.

Al contrario, l’*apertura* dei DEB favorisce la *flow-motion*. Poiché noi trattiamo insieme l’attività di queste strutture derivative, in quanto le consideriamo tutte come AVA “funzionalmente” intese, il termine *apertura* deve essere inteso come causa di deviazione del sangue verso i *shunts* locali. In realtà, in questo caso, i DEB sono *chiusi*. Ne consegue che il termine *apertura*, quando applicato alle AVA in generale, indica la *chiusura* dei DEB, a cui fa seguito il fenomeno della **centralizzazione del flusso microcircolatorio locale**.

Dal punto di vista microangiologico-clinico la vera *chiusura* dei DEB è rivelata dalla presenza del riflesso ureterale medio (NN = 20 sec. di durata a riposo) durante stimolazione di “media” intensità di determinati *trigger-points*: immediatamente valutata, l’ossigenazione istangica appare ai limiti superiori della norma, nel fine gioco delle oscillazioni fisiologiche del pH tissutale causato dalla *disomogeneità temporale*. La valutazione dell’ossigenazione tissutale è resa possibile, per esempio, dalla quantificazione del tempo di latenza (tl) del riflesso gastrico aspecifico e/o ciecale.

Quando i miociti del cuscinetto sono *rilassati*, cioè a dire completamente *decontratti*, il loro volume aumenta in modo consistente, occupando una porzione più o meno rilevante del lume, con conseguente ostacolo meccanico al flusso ematico microcircolatorio distale. Il meccanismo di chiusura del lume arteriolare potrebbe essere differente nel caso che la architettura intimale fosse disposta circolarmente nelle parete arteriolare, provvista di fibre disposte circolarmente all’esterno e longitudinalmente all’interno.

Importante è il fatto che i DEB sono *ubiquitari* e che, come tutti i microvasi, vanno incontro a processi di involuzione senile fisiologica e subiscono delle modificazioni patologiche nelle varie istangiopatie: dissociazione dei fasci di fibre muscolari (edema interstiziale, imbibizione plasmatica), miocitolisi, iperplasia e ipertrofia del sarcolemma con dissociazione miofibrillare, connettivizzazione e fibrosclerosi completa con retrazione del dispositivo.

Inoltre, fatto di fondamentale importanza per la **Microangiologia Clinica**, le alterazioni funzionali dei DEB sono frequentissime e precoci nel corso di malattie di varia natura e in particolare nelle più gravi patologie umane, a partire dallo stadio iniziale, come diremo in seguito.

Si tratta di un aspetto fondamentale nella patogenesi delle malattie umane più frequenti e pericolose, mai trattato prima dal punto di vista clinico, che sarà ampiamente affrontato e discusso ai fini della *prevenzione primaria*. Noi attribuiamo alla iniziale disfunzione dei DEB il ruolo

principale nell'insorgenza e progressione dello *stato pre-morboso*, come diremo nel relativo articolo.

Dal punto di vista SBQ queste alterazioni, assai precoci nel confronto di quelle di altre strutture microcircolatorie, possono essere funzionali, reversibili, o strutturali, quasi sempre irreversibili. Sulla base di sicuri dati istologici, la reattività e la modalità di risposta dei dispositivi endoarteriosi di blocco di fronte alle numerose cause patogene, sono caratterizzate da una certa monotonia ed uniformità delle lesioni di tutta la parete(1, 2).

La **Semeiotica Biofisica Quantistica** consente lo studio del modo di essere funzionale e strutturale dei DEB, in qualsiasi loro localizzazione. Le alterazioni dei DEB, molto “precoci”, come più volte ricordato, causano modificazioni emodinamiche a livello capillare e venulare post-capillare, cioè quella condizione che Curri definisce “insufficienza dei dispositivi di blocco” (1).

In realtà, secondo noi, molto più frequente in clinica è l’ “insufficienza funzionale” dei DEB, presente *ab initio* in tutte le malattie, acute e croniche, queste ultime precedute, per anni o decenni (*zona grigia*, a cui dedicheremo un ampio spazio), dalle alterazioni dei DEB, che descriviamo di seguito.

La valutazione SBQ dei DEB, in condizioni fisiologiche e patologiche, si realizza mediante stimolo di “media” intensità (pizzicotto cutaneo o pressione digitale, indirettamente o, rispettivamente, direttamente), applicato direttamente (polpastrello digitale, mammella, tessuto adiposo addominale, ecc.) e, molto più frequentemente, in modo indiretto mediante pizzicotto cutaneo prolungato dei *trigger-points* del corrispondente dermatomero (nostri lavori: Bibliografia nel sito). Dopo t1 di 3 sec., nel sano, il terzo medio ureterale si dilata con una intensità $\geq 1,5 \text{ cm.} \leq 2 \text{ cm.}$, per la durata di 20 sec. esatti e con un riflesso residuo di appena 0,5 cm. (= interstizio).

Dopo ulteriori 6 sec.- tempo della scomparsa del riflesso o della chiusura dei DEB – dalla cessazione del riflesso si osserva l’inizio del ciclo successivo. In realtà, subito dopo l’applicazione dello stimolo sui relativi *trigger-points* compare un riflesso medio ureterale $< 1 \text{ cm.}$ (= interstizio), seguito dopo 2 sec. dal riflesso appena descritto.

A questo punto anticipiamo la importanza diagnostica della veloce realizzazione del primo riflesso ureterale (= interstizio): un riflesso instauratosi rapidamente è espressione di locali condizioni fisiologiche dei DEB.

INDIVIDUO SANO.

DEB: Apertura – Durata 20 sec., Intensità $\geq 1,5 \text{ cm.} \leq 2 \text{ cm.} \Rightarrow$ Chiusura 6 sec. (ripet. ciclo)

La valutazione “dinamica” dei parametri di questo riflesso (riflesso ureterale medio) è assai ricca di informazione: durante *stress tests* e la manovra di Valsalva, sono quantizzati i vari parametri, che vengono confrontati con i rispettivi valori di base.

Nel sano osserviamo: t_l 3 sec., $I \geq 2$ cm., $D > 22$ sec., riflesso residuo 0,5 cm. e tempo della chiusura o scomparsa del riflesso 3-4 sec. Contemporaneamente, il riflesso ciecale, provocato subito dopo con “intensa” stimolazione degli stessi *trigger-points*, mostra un t_l aumentato significativamente, espressione di un netto incremento dell’ O_2 tessutale. Questi dati indicano chiaramente che la *flow-motion* aumenta (apertura “reale” dei DEB) in modo netto per rifornire i tessuti della quantità necessaria di materia-informazione-energia.

In riferimento a quanto scritto prima, a proposito del funzionamento attuale delle anastomosi arterio-venulari, considerando che contemporaneamente le AVA tipo I e II (dove sono presenti) partecipano alla regolazione del flusso microcircolatorio, in questa condizione parliamo di *chiusura* delle AVA anche se, in realtà, i DEB sono *aperti* ben oltre i valori fisiologici di apertura.

Infine, una valutazione dei DEB, ricca di informazione, è rappresentata dal *precondizionamento* di queste strutture microvasali.

Ricordo che esistono gli importanti DEB tipo I neoformati, sempre patologici, caratterizzati da muscolatura abbondante con più intenso ostacolo del flusso ematico nelle piccole arterie e conseguente acidosi tessutale nel relativo parenchima. Infatti, il riflesso ureterale medio, causato da “intensa” stimolazione dei *trigger-points* specifici, è meno intenso ($I = 1$ cm.) di quello relativo ai DEB tipo I, normale ($I = 2,5$ cm. circa), provocato da stimolazione medio-intensa (= differente la struttura muscolare).

Nelle **patologie acute** la modificazione funzionale dei DEB è presente a partire dal primo stadio, clinicamente asintomatico. Per esempio, nella comune *influenza*, quando ancora è assente la SISRI “incompleta” (V. Glossario nel sito), l’incrementata funzione dei DEB è evidenziabile chiaramente: t_l 3 sec. (durante il quale si attua il riflesso ureterale medio *interstiziale* < 1 cm.), $I > 1,5$, $D > 20$ sec., riflesso residuo $> 0,5$ cm., tempo di scomparsa < 6 sec. e *precondizionamento* ancora fisiologico. Contemporaneamente è presente il tipico *diagramma “influenzale” della unità microvascolotessutale del polpastrello digitale* (a questo argomento dedicheremo un ampio capitolo: Bibliografia nel sito), in assenza di altri segni.

E’ possibile, pertanto, prevedere l’episodio morboso influenzale con ore di anticipo, il che ha favorevoli conseguenze in caso di comparsa di febbre, vomito, vertigine, diarrea, non solo per il malato ma anche per il curante.

La precocità e la sensibilità della disfunzione dei DEB e la presenza di DEB tipo I neoformati sono tanto ricche di significato clinico da permettere di escludere, quando i parametri del riflesso ureterale medio sono nella norma, una qualsiasi patologia dell’organo studiato.

Và aggiunto che, se queste interessanti strutture microcircolatorie sono bene funzionanti anche durante le *prove dinamiche*, si può escludere il “rischio reale” di future patologie, croniche o tumorali, in quello specifico sistema biologico, naturalmente se le condizioni “dietetiche” ed ambientali restano immutate.

In base a quanto sopra riferito, merita una profonda discussione il fondamentale ruolo svolto dai DEB nella prevenzione primaria di patologie croniche, come il diabete mellito, artrosi, connettiviti varie, dislipidemie, gotta (*trigger-point* l’elice), glaucoma, tumori maligni (V. Terreno Oncologico nel sito), ecc, oltre a quello, già detto, nella diagnostica *bed-side*.

Infatti, le informazioni acquisite con la valutazione dei cinque parametri del riflesso ureterale medio sono in perfetto accordo con altri dati, che tuttavia sono presenti in un tempo anche di molto successivo, relativi alla *vasomotility*, *vasomotion*, RFM, pH tissutale, funzionamento delle AVA tipo I e II, gruppo A e B, O₂ istangico e i parametri del *precondizionamento SBQ*.

E’ da tenere sempre presente, però, che la disfunzione dei DEB, facilmente evidenziabile, magari con le prove dinamiche, inizia assai precocemente, precedendo di anni e decenni le patologie croniche, come glaucoma, diabete mellito (4), emopatie ecc.

Questi fatti, osservati in una ormai lunga esperienza al letto del malato, rendono ragione della importanza patogenetica, da noi attribuita alla disfunzione dei DEB, e della **nostra previsione di una futura branca della Microangiologia Clinica che studierà queste strutture microcircolatorie dal punto di vista anatomo-funzionale**.

A questo punto, ci dobbiamo chiedere quale sia il ruolo patogenetico (se veramente esiste) eventualmente svolto dalla disfunzione dei DEB. Detto altrimenti, il funzionamento imperfetto, iniziale e reversibile, in un primo tempo almeno, di queste strutture, osservabile quando la *vasomotility* e la *vasomotion* relative a riposo sono normali, verosimilmente recita un ruolo patogenetico di primo piano nell’insorgenza delle comuni malattie croniche, le cui molteplici *noxe* agiscono anche mediante le alterazioni, prima funzionali e, poi, strutturali, dei DEB, causa a loro volta della “*microcirculatory maldistribution*”, secondo Curri (1, 2).

Consideriamo un esempio paradigmatico, che esprime chiaramente e concretamente la valenza astratta del concetto: il *pancreas endocrino* di un individuo, figlio di due *diabetici*, apparentemente *sano* e con esami di laboratorio perfettamente *normali* al momento, presenta **segni SBQ di compromissione funzionale dei DEB pancreatici già a riposo** e la presenza dei **DEB tipo I neoformati**.

Infatti, il pizzicotto cutaneo, medio-intenso e prolungato, e rispettivamente “intenso”, del VI dermatomero toracico (la cute dell’epigastrio, sotto l’emiarcata costale ds o sn, subito all’interno della linea emiclaveare) dopo tl di 3 sec. provoca il riflesso ureterale medio di 2,5 cm., e rispettivamente di circa 1 cm., che durano **< 20 sec.** (NN = 20 sec.), seguito da un riflesso residuo di > 0,5 cm. e da un tempo di scomparsa di > 6 sec. Nella pratica quotidiana si può valutare la *sola*

durata di apertura dei DEB, in genere inversamente correlata con il valore del precedente parametro, e la presenza dei DEB tipo I neoformati.

La disfunzione, così accertata, è resa ancora più evidente dalle *prove da sforzo*, o *dinamiche*, cioè lo *stress test* o la *manovra di Restano* (il soggetto da esaminare chiude i pugni e per soli 5 sec. non respira: test del pugile più test della apnea), cioè *ipertono simpatico*.

Molto utile per la ricchezza di informazioni è il *precondizionamento SBQ* (V. Glossario nel sito).

Di fronte ad un simile individuo, il medico deve intervenire prontamente, spiegando all'interessato la sua particolare condizione di **rischio "reale" di diabete mellito**, come scritto su NEJM da uno di noi (Bibliografia nel sito: 87), consigliando la terapia "dietetica" preventiva e sottoponendo il soggetto a periodici controlli clinici.

E' opportuno sottolineare, fatto di notevole interesse, che si tratta di soggetti in uno *stato pre-clinico, pre-metabolico*, per cui la prevenzione primaria non è diretta soltanto contro il **diabete mellito**, ma contro tutte le altre patologie che compongono la *sindrome di Reaven*, classica e variante (24, 69).

Quanto appena scritto vale, pertanto per tutte le malattie croniche, compresa la pericolosa **cardiopatía ischemica**, molto spesso silente, magari per lunghi periodi di tempo.

Negli stadi più avanzati, per ovvi motivi, i dati della valutazione clinica di base della patologia dei DEB sono perfettamente sovrapponibili a quelli del *precondizionamento SBQ*, attuato negli stadi iniziali.

Una utilissima applicazione della valutazione clinica dei DEB recita un ruolo di primo piano nella *prevenzione* e, naturalmente, dalla *diagnosi* della **cardiopatía ischemica "silente"** (Cardiopatía Ischemica nel sito): nel sano, la pressione della mano, di media intensità, esercitata sopra la proiezione cutanea dei due ventricoli, causa il riflesso ureterale medio, che fisiologicamente mostra valori parametrici, ormai noti al lettore, cioè tl 3 sec., I \geq 1,5 cm., D 20 sec. esatti, riflesso residuo praticamente assente e tempo di scomparsa 6 sec.

Al contrario, in presenza di "**rischio coronarico**" – questo vale *anche* per tutti gli altri sistemi biologici a rischio reale – i parametri del riflesso, relativo ai DEB, sono alterati più o meno seriamente, con intensità e durata inversamente correlati alla gravità del rischio. Inoltre, è sempre presente il riflesso residuo, anche se lieve, mentre il tempo di scomparsa è $>$ 6 sec. Come sempre, un ruolo importante è svolto dall'osservazione dei DEB tipo I neoformati.

A questo punto è opportuno segnalare che nelle fasi iniziali della alterazione "funzionale" dei DEB, la *vasomotility* appare incrementata, anche se lievemente (AL + PL = 7 sec. *versus* 6 sec.) al fine di mantenere la *vasomotion* in valori normali: nella *vasomotion*, AL + PL durano 6 sec. all'inizio, per scendere dopo anni o decenni, a 5 sec., mentre la *vasomotility* si accentua ulteriormente e si realizza il quadro della attivazione microcircolatoria tipo II o dissociata, suddivisibile, in realtà, come ormai noto al lettore, in diversi sottotipi proprio in rapporto al comportamento delle AVA, funzionalmente intese.

In queste condizioni, in cui il *microcircolo* è in qualche modo *attivato*, l'O₂ tessutale, valutato di base come tl del riflesso ciecale e/o gastrico aspecifico, è ancora nei limiti normali, cosicché i dati del *precondizionamento* sono ai bassi livelli fisiologici: nella ripetuta valutazione, a distanza di cinque secondi l'una dall'altra, dei parametri del riflesso ciecale il miglioramento risulta statisticamente *non significativo oppure è nullo*.

In altre parole, come altrove descritto in questo sito, si tratta di una “variante” della attivazione microcircolatoria patologica, dissociata, di tipo II, in cui l'istangio è in condizioni di rifornimento di energia-materia-informazione ai limiti inferiori della norma a riposo, poiché la *vasomotility* è attivata per contrastare la prolungata, patologica ancorché parziale, occlusione arteriolare.

Tuttavia, siamo in presenza di una situazione senza dubbio alcuno *non propriamente* fisiologica, da eliminare tempestivamente, al più presto, innanzitutto con la dieta, etimologicamente intesa, e, poi, con farmaci istangioprotettori (3, 37, 58).

MICROCIRCOLO A RIPOSO	INTENSITA' 1,5 CM.	DURATA 20 SEC.	RIFLESSO RESIDUO MINIMO 0,5 CM	DURATA RIFLESSO RESIDUO 6 SEC.
ATTIVATO TIPO I, ASSOCIATO	INTENSITA' > 1,5 CM.	DURATA > 20 SEC.	RIFLESSO RESIDUO 1 CM	DURATA RIFLESSO RESIDUO < 6 SEC.
ATTIVATO TIPO II, DISSOCIATO	INTENSITA' < 1,5 CM.	DURATA < 20 SEC.	RIFLESSO RESIDUO 1 CM	DURATA RIFLESSO RESIDUO > 6 SEC.

Tabella 1

Nella tabella sono indicati i valori dei parametri dei dispositivi endoarteriosi di blocco nelle varie situazioni fisiologiche e patologiche. Valori intermedi si osservano nei passaggi da una condizione all'altra.

La durata di AL + PL nell'attivazione microcircolatoria tipo I, associata, è di 8 sec. sia nella *vasomotility* che nella *vasomotion*, mentre i parametri dei DEB sono in relazione alla presente maggiore “apertura”. Una “variante” del tipo II è rappresentata dall'allungamento di AP + PL della sola *vasomotility* (8 sec.), mentre normale è il valore parametrico nella *vasomotion*.

Nella forma di attivazione tipo II osserviamo i più alti valori di AL + PL nella *vasomotility* (9 sec.), mentre quelli della *vasomotion* scendono a 5 sec.

Nella “variante” di iniziale scompenso, presenti le alterazioni dei DEB, il parametro AL + PL della *vasomotility* mostra valori lentamente decrescenti: da 8-9 sec. passa a 7-8 sec. per insufficienza iniziale della sfigmicità arteriolare, espressione di iniziale scompenso del “cuore periferico”; la sua insufficienza diventa “totale” quando, a riposo, AL + PL della *vasomotility* è di 5-6 sec. e quello della *vasomotion* presenta i valori più bassi osservati.

Direttamente correlato al tipo di attivazione è il comportamento dei noti parametri dei DEB: la durata della apertura si riduce (NN = 20 sec.) e quella della chiusura aumenta (NN = 6 sec.) nel tipo II e nelle sue varianti. Con il venire meno della energia libera nelle cellule muscolari lisce dei DEB appare sempre più compromessa la loro funzione: l’ostacolo al flusso ematico arteriolare aumenta e conseguentemente la sfigmicità, all’inizio, è accentuata per conservare una ancora fisiologica *flow-motion* capillare, ma successivamente e lentamente va verso lo scompenso, che caratterizza appunto la fase terminale del tipo II o *scompenso del cuore periferico* (Tab.2)

COMPORTAMENTI MICROCIRCOLATORI

Tipo di microcircolazione	Vasomotility	DEB		Vasomotion
	AP + PL (sec.)	apertura	scomparsa	AP + PL (sec.)
Fisiologica di base	6	20	6	6
Attivazione Microcircolatoria tipo I	7 - 8	> 20	< 6	7 - 8
Attivazione Tipo II , dissociata, "variante"	8 - 9	< 20	> 6	6
Attivazione Tipo II, dissociata	7 - 8	< 15	> 6	5
Scompenso microcircolatorio	6	< 15	> 6	4

Tabella 2

5.1 Bibliografia

- 1) **Curri S.B.** Le Microangiopatie. Inverni della Beffa, Milano, 1986
- 2) **Curri S.B.** Pannicolopatia Mammaria da Stasi, Parte seconda. Inverni della Beffa, Milano, 1984
- 3) **Bucher O.** Polsterbildungen in den Arterien des Myocards (Polsterkissen und Polsterarterien). Schweiz. med. Wschr.47, 65-69, 1944.
- 4) **Stagnaro S., West P.J., Hu F.B., Manson J.E., Willett W.C.** Diet and Risk of Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2002 Jan 24;346(4):297-298. [PubMed - as supplied by publisher]

6. Istangio: Unità microvascolotessutale

6.1 Istangio: Un Sistema Biologico Complesso, Sinergetico

Il cervello umano ci ha permesso di tenere testa alla complessità dell'ambiente che ci circonda, consentendoci di condensare – in termini tecnici *restringendo le stringhe* – le informazioni in entrata sottoforma di dati decisivi, necessari per le successive e vitali reazioni.

In seguito, attraverso la scienza, la più grande e meravigliosa avventura della umanità – “La scienza è avventura di idee” (Bateson, ibidem) – e attraverso la scoperta di “leggi” di natura, l'uomo ha affrontato il suo ambiente in modo più consapevole. Ha così inizio il “riduzionismo” con la ricerca di “elementi” semplici, ottenuti con la scomposizione dei sistemi nelle loro parti; nasce la “scienza occidentale”, fondata sul “pensiero verticale”, ”logico” (De Bono E. Il pensiero laterale. Rizzoli, Milano, 1996).

Ben presto sorgono le prime difficoltà, fornite dai sistemi complessi, il cui comportamento nel tempo non può essere previsto e compreso a partire dalla conoscenza del comportamento dei singoli elementi che li costruiscono. Infatti, la loro “cooperazione” concede all'insieme proprietà estranee agli elementi semplici. Nasce, allora, la necessità dello studio di questa “cooperazione”, che è, appunto, la recente “sinergetica”, la quale indaga gli effetti cooperativi.

In realtà, vi sono principi generali che regolano il comportamento dei sistemi complessi, nonostante la diversità dei rispettivi elementi. Innanzitutto, un sistema complesso è tale per la quantità di elementi: per esempio, il cervello è costituito da 100-, 1000-milioni di neuroni, tra i quali esistono moltissime connessioni. Lo studio di questa rete di connessioni richiede, ovviamente, una grande quantità di informazione. Ne consegue la necessità di condensare l'informazione contenuta in questi sistemi in modo da essere accolta nella mente umana, sia a livello di numero di elementi o livello microscopico, che di proprietà del sistema nel suo complesso o livello macroscopico.

Un esempio di sistema complesso, fondamentale nella *Microangiologia Clinica*, è l'istangio o sistema microvascolotessutale (27, 36, 39, 63, 59, 86) (Fig. 1): possiamo affrontarne lo studio con un approccio operativo, che ci consente di effettuare *bed-side* misurazioni, che, a loro volta, ci permettono di “modellizzare” il suo comportamento, secondo il modello mappa/territorio, tenendo sempre presente che la prima corrisponde al secondo, senza la pretesa di identificarsi mai con esso.

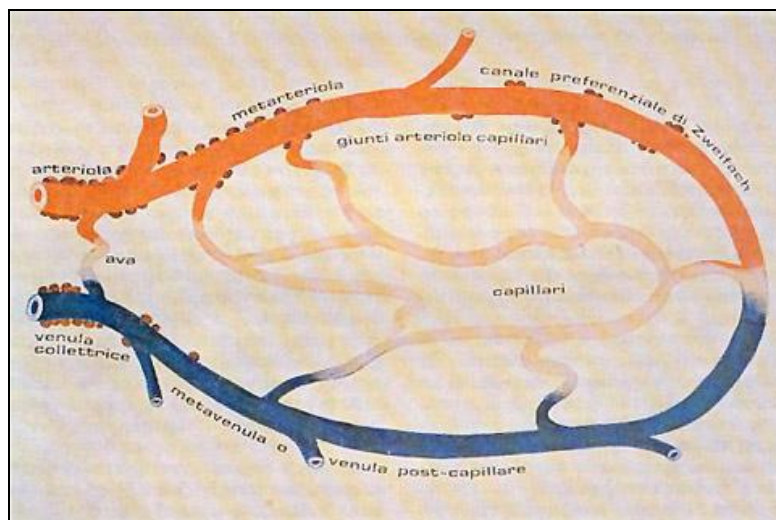


Fig. 1

La figura illustra una ideale unità microvascolare. Infatti, i canali preferenziali di Zweifach sono piuttosto raramente rappresentati.

La *sinergetica* rende possibile lo studio della relazione che intercorre tra livello microscopico e macroscopico, sulla base del principio di “auto-organizzazione”. Ciò è possibile a patto che, a livello macroscopico, il sistema complesso raggiunga dei cambiamenti di ordine qualitativo; pensiamo ai fluidi nelle cellule di Bénard ed al laser.

In termini tecnici, si definiscono “parametri d’ordine” gli osservabili macroscopici che descrivono il comportamento macroscopico del sistema e “principio di asservimento” il comportamento degli elementi microscopici, secondo il quale esso diventa determinato nel momento in cui si danno gli “osservabili macroscopici”.

Un esempio è offerto dal laser: l’emissione casuale di onde, sotto una determinata alimentazione di corrente, diventa coerente; superata questa, però, l’emissione va verso un comportamento caotico-deterministico.

La sinergetica, quindi, studia le proprietà dei sistemi “complessi”, senza tenere conto della natura degli elementi, costruendo profonde analogie fra il comportamento macroscopico dei sistemi complessi, anche se di natura completamente differente.

Per quanto riguarda l’istangio, il rifornimento – alimentazione – di energia, necessario a creare il sinergismo di comportamento degli elementi costituenti il sistema microvascolare, è rappresentato dalla stimolazione jatrogenetica, diretta o indiretta, dei numerosi *trigger-points*, che determina la coerenza del comportamento delle singole unità microvascolotessutali, cioè degli elementi di questo sistema biologico complesso (21, 25, 27, 30, 36, 39, 53, 63, 59, 86), alla base della possibilità della sua valutazione clinica, come di seguito è illustrato.

6.2 Istangio: Un Sistema Biologico Caotico-Deterministico.

Per la prima volta clinicamente abbiamo descritto, in precedenti lavori (21, 25, 27, 30, 36, 39, 53, 63, 59), la valutazione della *vasomotility*, espressione della sfigmicità arteriolare e la *vasomotion*, sua estrinsecazione a livello di capillari nutrizionali e venule post-capillari (V. Avanti) (Fig. 1).

La *vasomotility* causa la *vasomotion*.

Infatti, nella cute e nella mucosa del labbro inferiore, glande, guancia, nella cute che copre la rotula, dove, cioè, manca la *vasomotility*, la *vasomotion* è assente.

Tuttavia, se si esercita su queste aree una ritmica pressione digitale compare immediatamente la *vasomotion* con identiche caratteristiche, altrove osservate, indipendentemente dal ritmo della pressione stessa, come riferiremo ampiamente in seguito. In altre parole, la fluttuazione dei capillari e venule post-capillari è provocata dalla sfigmicità arteriolare, ma mostra un comportamento in qualche modo dipendente dalla locale struttura.

Fisiologicamente, in tutti i tessuti, organi, ghiandole – con le eccezioni sopra ricordate – il comportamento della *vasomotility* e della *vasomotion* è di tipo caotico-deterministico. Naturalmente, i relativi tessuti, organi, ghiandole a livello macroscopico presentano un comportamento caotico-deterministico identico a quello delle variazioni dei diametri microvasali in condizioni fisiologiche, poiché le oscillazioni o **traiettorie** delle singole unità microvascolotessutali condizionano quelle macroscopiche dei relativi sistemi biologici.

Ne consegue che studiare le prime oscillazioni equivale a studiare le seconde.

Si tratta di un fatto di estrema importanza, teorica e pratica, in quanto consente al medico di valutare *bed-side* il modo di essere e di funzionare di sistemi biologici, come la prostata (58), tiroide (65), midollo osseo (17), cervello (27), surrene (3, 43), ecc., che altrimenti sfuggirebbero alla sola indagine diretta.

Per valutare l'attività motoria microvascolare sono indispensabili i tre riflessi ureterali – superiore, medio, inferiore (V. Pagina Tecnica N° 5 nel sito) – che informano, rispettivamente, sulle piccole arterie ed arteriole, AVA tipo II, gruppo B (riflesso ureterale superiore, da stimolo lieve e rispettivamente intenso), sui dispositivi di blocco endoarteriolar, AVA tipo I e tipo II, gruppo A (riflesso ureterale medio, con stimolo lieve, medio e, rispettivamente, intenso), e, infine, sui capillari nutrizionali e venule post-capillari (riflesso ureterale inferiore) (V. Tab. 1).

	Cutaneous type		Connectival
	alfa	beta	type
(Upper Ureteral Reflex)			
AVA type II, group B			
Appear. time	2 sec.	2 sec.	2 sec.
Oscillation	+	+	++
Intensity	2 cm.	2,5 cm.	3 c
Duration	20 sec.	25 sec.	30 sec.
(Mean Ureteral Reflex)			
AVAI, AVA II, End.Blo.Dev			
Appear.time	2 sec.	2 sec.	3 sec
Oscillation	+	+	
Intensity	2 cm.	3 cm.	1,5 cm.
Duration	10 sec.	15 sec.	20 sec.

Tab.1

Per quanto riguarda la valutazione dell'interstizio, è indispensabile l'indagine del riflesso ureterale medio e le fluttuazioni del riflesso medio durante pressione "lieve" sui vari *trigger-points*.

A questo proposito, utili sono pure i riflessi coledocico, ciecale e gastrico aspecifico. Infatti, è bene sapere che il riflesso ureterale "in toto", il primo a comparire durante stimolo di lieve intensità, informa sullo stato funzionale e strutturale dell'interstizio e della sua matrice: fisiologicamente la intensità del riflesso è ≤ 1 cm. (variabile da tessuto a tessuto, anche e specialmente in rapporto alla situazione di riposo o di attività), interrotta la stimolazione il riflesso scompare in 1 sec., rapidamente. Analogamente alla *vasomotility* ed alla *vasomotion*, da cui deriva, il riflesso (= interstizio) oscilla nel sano in modo caotico deterministico.

In netto contrasto con le affermazioni assiomatiche e convenzionali sulla *omeostasi*, molti sistemi di controllo biologici e biochimici sono instabili e funzionano in modo oscillatorio.

Il nostro attuale scopo è quello di offrire al lettore una informazione, auspicabilmente esauriente, nei limiti della sua preparazione nella originale semeiotica fisica, sulla ricchezza di nuove idee che nascono dalla interazione tra scienze biologiche e teoria dei sistemi complessi. Inoltre, auspichiamo un futuro coinvolgimento del lettore nell'entusiasmo, bene giustificato e fondato, con cui sono seguiti questi sviluppi scientifici.

Come sopra riferito, fisiologicamente organi, ghiandole e tessuti, da una parte, e le rispettive unità microcircolatorie, dall'altra, oscillano in modo imprevedibile, imprevedibile, solo apparentemente caotico, casuale, aleatorio o stocastico, con 6 cicli al minuto, mostrando un periodo oscillante tra 9 e 12 sec., media 10,5 sec., numero non intero ma frattale (21, 30, 60, 65, 72, 78). Inoltre, l'intensità di queste oscillazioni, nel sano, è compresa tra 0,5 e 1,5 cm. (misure convenzionali).

Da un punto di vista termodinamico, queste instabilità sono conseguenza del fatto che i sistemi biologici sani sono sistemi aperti, mantenuti, quindi, fisiologicamente in condizioni molto lontane dall'equilibrio mediante dissipazione di energia. Ne consegue che i sistemi biologici si comportano come sistemi dinamici non-lineari, appunto dissipativi, le cui fluttuazioni in condizioni normali presentano un comportamento caotico-deterministico. Detto altrimenti, queste oscillazioni o **traiettorie** sono solo apparentemente casuali, in quanto possono essere descritte con le formule matematiche proprie dei processi dinamici non-lineari, caratterizzati dal fatto che l'out-put (effetto) non è proporzionale all'in-put (causa).

La ragione, infatti, di questa apparente caoticità risiede nel fatto che noi non conosciamo e mai conosceremo con precisione tutte le condizioni iniziali dei sistemi dinamici non-lineari, fenomeno noto come sensibilità alle condizioni iniziali, secondo il quale due stati iniziali molto vicini ma non identici, dopo un tempo critico (T) mostrano una divergenza dieci volte maggiore.

In modo originale e soddisfacente noi abbiamo elaborato un numero, dimensione frattale (fD), ottenuto attraverso informazioni come il rapporto massime/minime oscillazioni (HS/minime fluttuazioni), cioè il "fattore frattalico", e dalla divisione di uno spazio ben definito di 12° sec., diviso in 4 segmenti, a loro volta suddivisi in 3 parti dalle normali oscillazioni : $\log_n 4 / \log_n 3 = 1,27$ (lavori citati) (Fig 2).

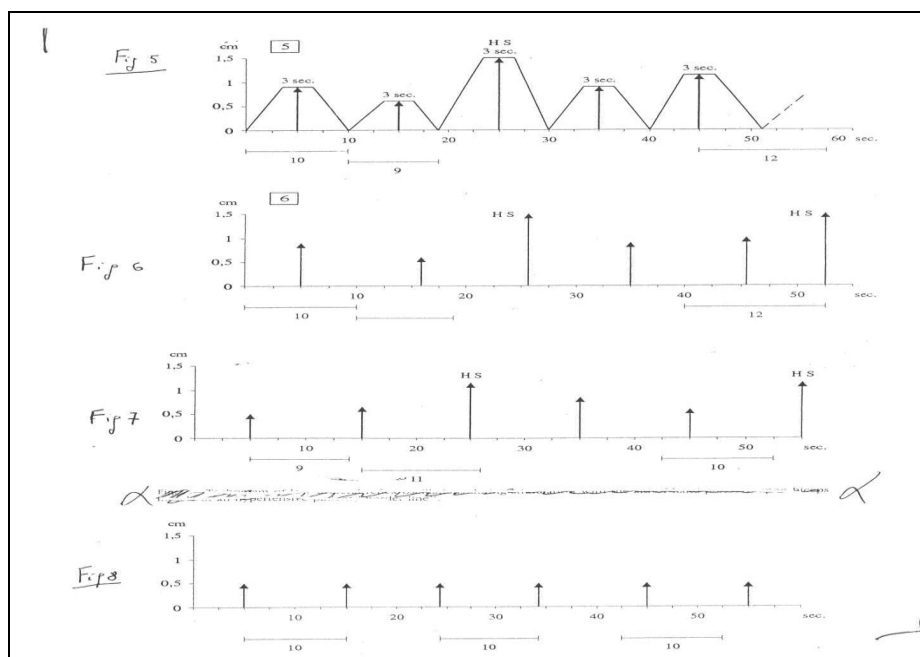


Fig.2

La figura mostra il tacogramma (dall'alto al basso) delle fluttuazioni dei riflessi ureterali superiori (vasomotility) ed inferiori (vasomotion) nel sano nella lenta evoluzione patologica e nella malattia cronica in atto.

Tuttavia, è possibile la previsione del comportamento di queste dinamiche, traiettorie o risoluzioni (iterazioni) di una equazione logistica, con il metodo probabilistico: se X_n rappresenta lo stato iniziale del sistema - posizione e velocità - al tempo n , è possibile calcolare gli stati successivi mediante iterazione della equazione logistica o quadratica:

$$X_{n+1} = X_n \lambda (1 - X_n)$$

dove λ , variabile, nel nostro caso particolare, corrisponde al valore della dimensione frattalica del sistema biologico indagato, per esempio il pancreas endocrino (64, 72, 78), calcolata sulla base dei valori delle oscillazioni osservate in 120 sec., dato il concetto di autosomiglianza delle strutture frattaliche (Fig 1).

A dimostrazione della coerenza interna ed esterna della teoria SBQ sul caos deterministico, sta il fatto che il rapporto tra *dimensione frattalica* fisiologica (3,81) e i numerosi valori della dimensionalità in caso di lenta evoluzione patologica (2,2 – 2,54) oscilla tra 1,5 e 1,73, cioè intorno alla media di 1,61, *sezione aurea*, presente nel frontale del Partenone, nel vaso etrusco di Francois e

Le massime oscillazioni, sia a livello macro- che micro-scopico, sempre precedute da due fluttuazioni minori e di intensità variabile, definite *highest spikes* (HS), sono distanziate le une dalle altre di 25 sec..

Durante le HS tutte le AVA, funzionalmente intese, sono disattivate con conseguente massimo flusso ematico nei locali capillari nutrizionali, a conferma della ben nota fisiologica *disomogeneità temporale* della microcircolazione, corroborata con la **Semeiotica Biofisica** mediante ripetute e ravvicinate valutazioni del pH locale (= tempo di latenza del riflesso ciecale) (lavori citati).

A questo proposito, appare interessante il fatto che, fisiologicamente le HS sono precedute dal periodo di maggiore lunghezza – 12 sec. – durante il quale verosimilmente le cellule muscolari lisce possono polimerizzarsi al massimo e sintetizzare la più elevata quantità di nucleotidi fosforilati – ATP – che determinano il livello di energia libera endocellulare.

In caso di patologia “acuta”, le oscillazioni sono tutte HS e la dimensionalità si riduce, a causa della maggiore “regolarità” del diagramma e del rispettivo tacogramma. Pertanto, il comportamento altamente oscillatorio di un sistema biologico indica un flusso ematico fisiologico a seguito di una normale *vasomotility*, *vasomotion*, *flow-motion*, *flux-motion* e, quindi, di una fisiologica regolazione, locale e a distanza, della microcircolazione con conseguente normale pH tessutale, O₂ istamico e Riserva Funzionale Microcircolatoria (RFM), come consente di affermare la **Semeiotica Biofisica Quantistica**.

A questo punto occorre ricordare quanto accennato sopra, cioè che anche il contenuto liquido interstiziale, dal punto di vista SBQ valutabile come riflesso ureterale “in toto”, che si attua in due tempi di 3 sec. ciascuno, a partire dalla stimolazione pressoria lieve, diretta o indiretta tramite i relativi *trigger-points* (V. avanti), fisiologicamente fluttua in modo caotico deterministico in relazione con la locale *vasomotility* e *vasomotion*, che lo producono. Infatti, la *vasomotion* è espressione della propagazione fino nei capillari e venule dell’onda sfigmica, causata dalla attività motoria, autonoma e autoctona, delle piccole arterie e arteriole o *sfigmicità*: 6 fluttuazioni al minuto con riduzione di calibro arteriolare del 100% e periodi fisiologicamente compresi tra 9 e 12 sec. ed una intensità, valutata come entità del riflesso ureterale medio, variabile tra 0,5 e 1,5 cm.. La **Semeiotica Biofisica Quantistica**, pertanto, corrobora quanto affermato autorevolmente da S.B.Curri (Microangiopatie, Inverni della Beffa, Milano).

Appare utile, ed interessante per la *Microangiologia Clinica*, esaminare le seguenti evidenze Semeiotico-Biofisico-Quantistiche:

1) Nella cute e/o mucose prive di arteriole, per esempio nel labbro inferiore, guancia, regione pre-rotulea e glande, la *vasomotion* è assente. Al contrario, nelle macchie di Campbell de Morgan, che sono praticamente sprovviste di capillari, è presente soltanto la *vasomotility*. Tuttavia, la ritmica pressione su queste aree provoca le ritmiche oscillazioni (HS) del riflesso ureterale inferiore (capillari) e di quello coledocico (arteriole-venule), con 6 cicli al minuto *indipendentemente* dalla velocità della ritmica pressione. Tuttavia, la intensità appare massimale quando il ritmo della pressione aumenta: HS.

2) Durante pressione digitale “intensa” (= Ava chiuse) nel test della pressione differenziale (= prima si esercita una pressione “lieve”, per esempio, sopra un polpastrello digitale o un determinato *trigger-point*, e, successivamente, una pressione “intensa”) dopo appena 1 sec. la *vasomotility* locale è intensificata con oscillazioni massime ed uguali (HS) e, dopo 2 sec. (tempo relativo alla metodica), anche la *vasomotion* si intensifica: il riflesso ureterale inferiore oscilla massimamente con intensità di 1,5 cm.: HS. Accanto a questo fatto, appare interessante osservare che, se la pressione digitale da “intensa” diventa rapidamente “lieve-moderata”, prima (tl = 1 sec.) si normalizza la *vasomotility* e, poi (tl = 2 sec.), anche la *vasomotion* ripresenta il fisiologico caos deterministico di base.

Ci rendiamo conto che al lettore non completamente esperto nella originale semeiotica fisica i termini “lieve”, “moderata” e “intensa” suonino sospetti di mancata scientificità; in realtà, usiamo questi termini per evitarne altri certamente scientifici, ma ostici: la intensità di uno stimolo, applicato al microcircolo, è da noi realmente valutata sulla base del comportamento dei dispositivi di blocco endoarteriolar (DEB) e/o delle anastomosi arterio-venulari (AVA) tipo II, gruppo B, secondo Bucciante (citato in:Curri).

3) La pressione sopra l’arteria omerale, con parziale occlusione del vaso, mentre il soggetto da esaminare preme “dolcemente” il polpastrello dell’indice omolaterale contro quello del pollice, dopo un tl di 2 sec. provoca aumento, statisticamente significativo, della *vasomotility* e, dopo tl di 4 sec., incremento netto anche della *vasomotion* locale; in entrambi i casi le fluttuazioni sono massimali, cioè HS. Interrotta la pressione sopra l’arteria omerale, in un primo tempo ritorna normale la *vasomotility* e, dopo tl di 2 sec., si normalizza la *vasomotion*.

4) La pressione digitale, applicata sopra i vasi linfatici superficiali della regione superiore ed interna del braccio (= pressione “lieve”), dopo tl 3 sec. provoca distalmente ingorgo interstiziale (= riflesso ureterale “in toto”); successivamente, dopo tl 4 sec., aumenta la *vasomotility* e dopo 6 sec. si intensifica la *vasomotion*. Nonostante il persistere della pressione digitale, dopo tl 7-8 sec., l’ingorgo interstiziale scompare e ritorna normale l’attività motoria della unità microvascolotessutale. A questo punto si interrompe l’ostacolo al deflusso linfatico.

Queste osservazioni semeiotico-biofisico-quantistiche corroborano le nostre attuali conoscenze sulla regolazione della formazione e del contenuto liquido interstiziale. Ritourneremo su questo interessante argomento quando illustreremo la *Semeiotica Biofisica Endocrinologica*, anticipando che, in una ghiandola in fase di secrezione, l’interstizio, solitamente minimo nella fase di riposo, aumenta di volume, espressione di attività, contrariamente a quanto sostenuto da S.B.Curri a proposito, però, del tessuto adiposo della ghiandola mammaria (Curri S.B.,Pannicolopatia Mammaria, ibidem).

Noi pensiamo che la cessione di ormoni al sangue si svolga più agevolmente se l’ormone è “diluito” opportunamente. Al contrario, in parenchimi in fase di intenso assorbimento, come il fegato, il muscolo scheletrico ed il tessuto adiposo nell’*absorptive state*, l’interstizio è minimo. Questi fatti, che discuteremo in dettaglio in futuri articoli, hanno notevole influenza sulla diagnosi e sulla ricerca al letto del malato.

7. Funzione Endoteliale

7.1 Valutazione Clinica Della Funzione Endoteliale. Dilatazione Flusso-Mediata Dell'Arteria Brachiale.

La disfunzione endoteliale è generalmente considerata oggi un importante fattore nello sviluppo dell'arteriosclerosi, come ho dimostrato in precedenti articoli (1-6). Infatti, l'endotelio ha una importanza essenziale per il mantenimento del tono vascolare, partecipando alla regolazione del flusso ematico in risposta a cambiamenti della richiesta di perfusione di organi e tessuti (5,6). Quando il flusso ematico aumenta attraverso un vaso sanguigno, il vaso si dilata: dal punto di vista SBQ, in simile circostanza si osserva immediatamente l'incremento del riflesso arteria-ureterale "in toto" ed arteria-gastrico aspecifico. (Fig.1), che è più facile da valutare (vedi HONCode website 233736, www.semeioticabiofisica.it).

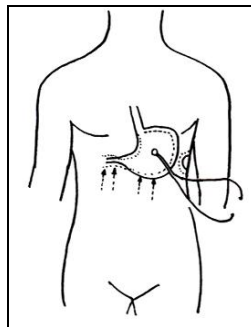


Fig.1

Riflesso Gastrico Aspecifico (nello stomaco, il fondo ed il corpo sono dilatati, mentre il giunto-antropilorico si contrae) causato dalla pressione digitale applicata sopra l'arteria brachiale di un individuo in posizione supina a riposo.

Si tratta del cosiddetto fenomeno della dilatazione flusso-mediata (FMD). Nei trascorsi dieci anni, è stata messa a punto una tecnica SBQ per la valutazione sia della vasodilatazione flusso-mediata (FMD) sia della dilatazione mediata dall'acetilcolina (= manovra di Valsalva), una funzione dipendente dall'endotelio, per esempio, a livello di arteria brachiale (V. il sito www.semeioticabiofisica.it/microangiologia).

Questi stimoli inducono l'endotelio a produrre il rilascio di ossido nitrico radicalico (NO) con successiva vasodilatazione che può essere valutata e quantificata al letto del malato in diversi modi, quale indice della funzione vasomotoria. Si tratta di un'affascinante tecnica perché non è invasiva e consente ripetute misurazioni. Un aumento di flusso lungo l'arteria brachiale può essere provocato mediante la dilatazione post-ischemica nel letto vascolare a valle, ottenuta insufflando un

bracciale da sfigmomanometro applicato intorno al braccio a pressione superiore a quella sistolica, causa di ischemia del letto vascolare distale.

In verità, una manovra di assai più semplice applicazione e, quindi, da preferirsi nella quotidiana attività, è la seguente: il medico applica un “intensa” pressione digitale sopra l’arteria brachiale ed immediatamente valuta l’intensità del riflesso gastrico aspecifico (o del riflesso ureterale “in toto”): nel sano, 0,5-1 cm. Dopo il rapido rilascio della pressione digitale (o del manicotto elastico), si manifesta un improvviso aumento del flusso ematico nell’arteria dilatata. In un primo momento, il riflesso scompare rapidamente e, poi, fisiologicamente e spontaneamente si osserva un successivo riflesso di intensità tre volte maggiore. L’incremento ulteriore nello *shear stress* nel vaso arterioso a monte causa una dilatazione dell’arteria brachiale, che è valutata clinicamente anche in una differente maniera, per esempio, confrontando il valore basale del tempo di latenza del riflesso polpastrello digitale-gastrico aspecifico (nel sano, 8 sec., quando la pressione sul polpastrello è intensa) con il secondo valore, che aumenta a ≥ 12 sec.

La risposta arteriosa (dilatazione) allo *shear-stress* può essere quasi completamente bloccata dal pre-trattamento con inibitori della NO-sintetasi (7, 8) e, quindi, è stato prospettato che il fenomeno è dovuto prevalentemente al rilascio di ossido d’azoto. Una esperienza “clinica” di ben 46 anni mi permette di affermare che la funzione endoteliale valutata con questo metodo è correlata in modo significativo con i dati dei test invasivi della funzione endoteliale coronarica (7, 9) e con la gravità e l’estensione dell’arteriosclerosi coronarica (10). E’ fuori dubbio interessante il fatto che la funzione endoteliale delle arterie coronariche può essere valutata facilmente mediante la Semeiotica Biofisica (11).

I meccanismi precisi per il rilievo acuto dello *shear-stress* e della conseguente transduzione del segnale per modulare il tono vasomotore non sono al momento completamente conosciuti. La membrana delle cellule endoteliali contiene speciali canali ionici, come i canali del potassio attivati dal calcio, che si aprono in risposta allo *shear-stress* (5). L’effetto dell’apertura dei canali del potassio è di iper-polarizzare la cellula endoteliale, incrementando la forza di ingresso per l’entrata del calcio (negli endoteli non ci sono canali del calcio voltaggio-dipendenti). Il calcio attiva un enzima, la sintetasi endoteliale dell’ossido nitrico (eNOS) ed appare la conseguente produzione di NO (radicalico) che rende ragione della FMD (6).

Negli uomini, la valutazione della FMD è stata largamente utilizzata per indagare la funzione endoteliale. Tuttavia, sono state descritte numerose variazioni al metodo. Differenti applicazioni del manicotto dello sfigmomanometro sono state impiegate così come durata variabile e valori pressori. Nella maggior parte degli studi, l’arteria brachiale è l’arteria prescelta, ma anche la radiale e la femorale sono state misurate (7). A causa di queste modificazioni tecniche, i valori normali stabiliti in alcuni laboratori differiscono da quelli assunti in altri (7, 8).

Secondo il mio parere, la manovra di Valsalva, della durata di soli 5-7 sec., è veramente semplice, pratica, affidabile ed utile allo scopo: nel sano, l’acetilcolina provoca il rilassamento delle cellule muscolari lisce vasali. La dieta, etimologicamente intesa, e l’esercizio fisico (45 minuti al giorno) può migliorare rapidamente la funzione endoteliale, in accordo con altri autori (12).

La FMD diminuisce con il passare degli anni e soggetti diabetici e/o fumatori mostrano una riduzione della FMD (1-6). L'inattivazione del NO endoteliale, causata dall'aumentata produzione di radicali liberi di ossigeno nella parete arteriosa è considerato il meccanismo più importante della disfunzione endoteliale (13, 14-18).

Come naturale conseguenza, un grande interesse da parte dei ricercatori è stato rivolto agli antiossidanti come la vitamina E, la vitamina C ed altri *scavengers* dei radicali liberi, come io ho dimostrato in precedenza per la prima volta clinicamente (14-19), poiché questi farmaci possono eliminare i radicali liberi di ossigeno e, pertanto, migliorare la funzione endoteliale.

7.2 Bibliografia

- 1) Stagnaro S., Stagnaro-Neri M., Basi microcircolatorie della semeiotica biofisica. Atti del XVII Cong. Naz. Soc. Ital. Studio Microcircolazione, Firenze ott. 1995, Biblioteca Scient. Scuola Sanità Militare, 1995, 2, 94.
- 2) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Semeiotica Biofisica: valutazione della compliance arteriosa e delle resistenze arteriose periferiche. Atti del XVII Cong. Naz. Soc. Ital. Studio Microcircolazione, Firenze Ott. 1995, Biblioteca Scient. Scuola Sanità Militare, 2, 93.
- 3) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Auscultatory Percussion Evaluation of Arterio-venous Anastomoses Dysfunction in early Arteriosclerosis. Acta Med. Medit. 5, 141, 1989
- 4) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S. Indagine clinica percusso-ascoltatoria delle unità microvascolotessutali della plica ungueale. Acta Med. Medit. 4, 91, 1988.
- 5) Il test della Apnea nella Valutazione della Microcircolazione cerebrale Stagnaro S., Stagnaro-Neri M., in Cefalalgici. Atti, Congr. Naz. Soc. Ita. Microangiologia e Microcircolazione. A cura di C. Allegra. Pg. 457, Roma 10-13 Settembre 1987. Monduzzi Ed. Bologna
- 6) Stagnaro S., Valutazione percusso-ascoltatoria della microcircolazione cerebrale globale e regionale. Atti, XII Congr. Naz. Soc. It. di Microangiologia e Microcircolazione. 13-15 Ottobre, Salerno, e Acta Medit. 145, 163, 1986.
- 7) Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. Circulation 1995;91:1314-19.
- 8) Agewall S, Hulthe J, Fagerberg B, et al. Post-occlusion brachial artery vasodilatation after ischaemic handgrip exercise is nitric oxide mediated. Clin Physiol Funct Imaging 2002;22:18-23.
- 9) Takase B, Uehata A, Akima T, et al. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. Am J Cardiol 1998;82:1535-39.

- 10) Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997;129:111-18.
- 11) Stagnaro S. A clinical efficacious manoeuvre, reliable in bed-side diagnosing coronary artery disease, even initial or silent, as well as "heart coronary risk". 3rd Virtual International Congress of Cardiology, FAC, 2003, <http://www.fac.org.ar/tevc/marcoesp/marcos.htm>
- 12) Sowers JR, Lester MA. Diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1999;22(suppl 3):C14-C20.
- 13) Ohara Y, Peterson TE, Zheng B, Kuo JF, Harrison DG. Lysophosphatidylcholine increases vascular superoxide anion production via protein kinase C activation. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1007-13.
- 14) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Amlodipina: Calcio-Antagonista e Scavenger dei Radicali Liberi. *Tec.* 4, 43, 1993.
- 15) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Ketanserina: antagonista dei recettori 5Ht2-serotoninergici e scavenger dei radicali liberi. *Clin. Ter.* 141, 465, 1992 (**Pub-Med indexed for Medline**)
- 16) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Radicali liberi e alterazioni del microcircolo nelle flebopatie ipotoniche costituzionali. *Min. Angiol.* 18, Suppl. 2 al N. 4, 105, 1993.
- 17) Stagnaro Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Silimarina: un potente scavenger dei radicali liberi. *Studio clinico percusso-ascoltatorio. Epat.* 38, 3, 1992.
- 18) Stagnaro S., Stagnaro-Neri M. Il danno da radicali liberi sul microcircolo. *Congr. Naz. SISM., Milano, 10 giugno, 1991, Comun. Atti, Min. Angiologica, Suppl. 1, N°1 16,398,1991*
- 19) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Acidi grassi W-3, scavengers dei radicali liberi e attivatori del ciclo Q e della sintesi del Co Q10. *Gazz. Med. It. – Arch. Sc. Med.* 151, 341, 1992 (**Infotrieve**)

7.3 Ruolo Primario della Funzione Endoteliale nell'Ossigenazione Miocardica. Il Test delle Due Pressioni.

Nel sano, la pressione digitale di “media” intensità, applicata sopra la proiezione cutanea del cuore, precordio, provoca sia il riflesso ciecale sia il riflesso gastrico aspecifico dopo un tempo di latenza di **8 sec.** a riposo (Fig.1)

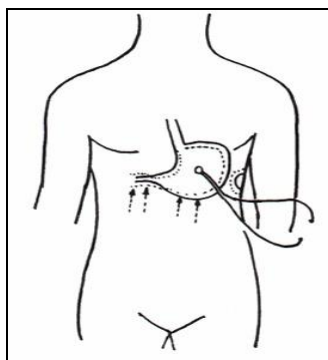


Fig. 1

Riflesso gastrico aspecifico (nello stomaco il fondo ed il corpo sono dilatati, mentre il giunto antro-pilorico si contrae) causato dalla pressione digitale, applicata sopra la regione precordiale di un individuo sano in posizione supina, a riposo: tempo di latenza 8 sec. esatti.

Questo segno Semeiotico-Biofisico-Quantistico (SBQ) offre utili informazioni sulla ossigenazione miocardica sia a riposo sia in condizioni di *stress*, come dimostra l'evidenza clinica e sperimentale (1, 2, 3).

Nel sano, appare interessante il fatto che il tempo di latenza del riflesso miocardio-gastrico aspecifico e del riflesso -ciecale aumenta da 8 sec. a ≥ 10 sec. quando la pressione digitale aumenta diventando “intensa”: **test delle due pressioni**. Infatti, in questa circostanza, il medico stimola sia i vasi coronarici sia le fibrocellule miocardiche, inducendo la regolazione metabolica locale dell'unità micro-vascolo-tessutale (u. mtv.) del miocardio. In altre parole, la pressione digitale “intensa” sopra la proiezione cutanea del cuore provoca l'attivazione della riserva funzionale microcircolatoria. (RFM), un fenomeno endotelio-dipendente (4).

Il medico, inoltre, può valutare la RFM in un differente modo, cioè, durante la manovra di Valsalva, che stimola la sintesi e-NO, con aumentata liberazione di e-NO radicalico e, quindi, causa l'attivazione microcircolatoria tipo I (5, 6). In realtà, in questa situazione, fisiologicamente sia la *vasomotility* sia la *vasomotion* risultano attivate, mostrando le più intense oscillazioni (sia il riflesso ureterale superiore sia quello inferiore fluttuano in modo massimale).

La possibilità di valutare clinicamente la funzione endoteliale delle arterie coronarie è un evento veramente importante, anche dal punto di vista clinico. Infatti, è ben noto da molti anni che pazienti affetti da coronaropatia ischemica (CAD), in cui è presente la disfunzione endoteliale nelle coronarie, possono non presentare alcun sintomo (7, 8) e che il tracciato elettrocardiografico dell'ischemia può essere provocato dall'esercizio fisico senza concomitante angina (8).

La funzione endoteliale delle coronarie può essere valutata anche in una differente ed interessante maniera, mediante il *precondizionamento miocardico* (1): nel sano, la pressione digitale, applicata sopra la proiezione cutanea del cuore (atri, ventricoli), induce il riflesso ciecale, cioè la dilatazione del cieco, e il riflesso gastrico aspecifico dopo un tempo di latenza di 8 sec. a seguito della locale acidosi. Dopo un intervallo di **5 sec.**, tuttavia, la pressione digitale, applicata una seconda volta, causa il riflesso gastrico aspecifico e ciecale dopo un tempo di latenza statisticamente prolungato : **≥ 10 sec.**

Al contrario, in caso di CAD, ancorché silente o iniziale, il tempo di latenza basale (magari patologico) o persiste immutato (rischio di CAD o CAD iniziale) oppure si riduce (CAD manifesta) in relazione inversa alla gravità della sottostante patologia.

7.4 Bibliografia

- 1) **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.
- 2) **Stagnaro-Neri M., Moscatelli G. Stagnaro S.**, Biophysical Semeiotics: deterministic Chaos and biological Systems. Gazz. Med. It. Arch. Sc. Med. 155, 125, 1996.
- 3) **Stagnaro Sergio.** A clinical efficacious maneouvre, reliable in bed-side diagnosing coronary artery disease, even initial or silent, as well as "heart coronary risk". 3rd Virtual International Congress of Cardiology, FAC, <http://www.fac.org.ar/tcvc/marcoesp/marcos.htm>
- 4) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.**, Auscultatory Percussion Evaluation of Arterio-venous Anastomoses Dysfunction in early Arteriosclerosis. Acta Med. Medit. 5, 141, 1989.
- 5) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.**, Importanza della proprietà antiossidante della amlodipina nella ipertensione arteriosa. Atti. Congr. Naz. Soc. It. Patol. Vascolare. 7-11 Giugno 1992, Roma. Min. Angiol. 17, Suppl. 3 al N. 223, 58, 1992.
- 6) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.**, Amlodipina: Calcio-Antagonista e Scavenger dei Radicali Liberi. Tec. 4, 43, 1993.
- 7) **Osler W.** The Lumleian lectures on angina pectoris. Lecture II, Lancet, 1910, i, 893.
- 8) **Wood P., McGregor M., Magidson O., Writteker W.** The effort test in angina pectoris. Br.Heart J., 1950, 12, 363.

7.5 Ruolo Primario dell'Endotelio nella Riserva Funzionale Microcircolatoria

L'endotelio è la sottile lamina di cellule che riveste i vasi sanguigni e linfatici. Fino a poco tempo fa l'endotelio era considerato erroneamente un inerte rivestimento interno dei vasi sanguigni, ma ora è diventato chiaro che le cellule endoteliali svolgono ruoli, numerosi e complessi, all'interno del corpo, come io ho suggerito molti anni or sono sulla base di dati "clinici", che ho descritto in modo particolareggiato in precedenti articoli (1-12).

Le cellule endoteliali recitano un gran numero di funzioni. Esse agiscono da barriera selettiva al passaggio di molecole e cellule tra il sangue e i circostanti parenchimi. Gli endoteli formano la barriera emato-encefalica, tra il sistema nervoso centrale ed il resto del corpo. Esse svolgono un ruolo essenziale nel reclutare e catturare i leucociti nelle sedi di flogosi. Esse recitano una parte importante nei meccanismi del flusso ematico.

Nei siti di traumi esse regolano la coagulazione del sangue e, inoltre, dirigono la crescita delle cellule muscolari vascolari. Esse controllano la contrazione e la dilatazione dei vasi sanguigni. Esse secernono numerose sostanze e modificano molte molecole-segnali a livello venoso. Inoltre, il ruolo da loro svolto nel sistema immunitario è, forse, il più importante nelle malattie autoimmuni. Nella sede di una infezione, le cellule del sistema immunitario, già presenti localmente, secernono molecole-segnali, chiamate citochine, che migrano verso le cellule endoteliali dei circostanti vasi ematici.

Quando le cellule endoteliali ricevono questi segnali, esprimono sulla loro superficie molecole, dette molecole di adesione. Queste molecole attraggono e "fissano" le molecole del complemento espresse sopra la superficie dei leucociti e si comportano come ligandi facendole uscire dal sangue circolante.

Ci sono molte e differenti molecole di adesione, incluse le selectine, che sono espresse dalle cellule endoteliali, integrine, secrete da leucociti ed altre cellule, Intercellular Adhesion Molecules (ICAMs), Vascular Cellular Adhesion Molecules (VCAMs) e altre ancora.

Chemiotassi, cattura di leucociti e la loro interazione con le citochine sono eventi estremamente complessi, ampiamente studiati da ricercatori attivi in questo campo.

Tra le funzioni endoteliali desidero qui ricordare, dal punto di vista SBQ, il ruolo primario svolto dall'endotelio nell'attivazione della Riserva Funzionale Microcircolatoria, valutata quantitativamente al letto del malato con la Semeiotica Biofisica. In verità, esistono numerosi metodi SBQ di differente raffinatezza, utili ed affidabili nella valutazione della RFM (1-8) (V. nel sito, Fisiologia del Microcircolo); di seguito sono descritti due semplici metodi.

1) Nel sano, il tempo di latenza del riflesso polpastrello digitale-gastrico aspecifico provocato dalla pressione digitale di "media" intensità, applicata sopra un polpastrello digitale di un

soggetto in posizione supina, è **8 sec.** (= energia libera endocellulare). Si osserva un identico valore del tempo di latenza quando la mano del soggetto è in posizione verticale oppure abbassata a 90° sotto il piano del letto, in conseguenza di una appropriata, fisiologica, attivazione della RFM, endotelio-dipendente e finalizzata al rifornimento adeguato di materia-informazione-energia al relativo parenchima.

Al contrario, in pazienti affetti da ATS e/o diabete e/o ipertensione arteriosa, etc., il tempo di latenza basale è inferiore al normale (NN = **8 sec.**) e peggiora nei tests di postura, perché la RFM in queste patologie è sempre più o meno compromessa (1-12).

2) Nella pratica quotidiana, il “test delle due pressioni” si rivelò di assai più facile esecuzione: prima di tutto, il medico valuta il tempo di latenza del riflesso polpastrello digitale-gastrico aspecifico, utilizzando una pressione digitale di “media” intensità (NN = 8 sec.). Subito dopo la comparsa del riflesso, il medico aumenta rapidamente la pressione (“pressione digitale intensa”) sopra lo stesso polpastrello: il riflesso scompare immediatamente per riapparire successivamente dopo ulteriori 3 sec. o più. In poche parole, l’intensa stimolazione del polpastrello digitale attiva la locale RFM e, di conseguenza, il tempo di latenza del riflesso risulta maggiore di quello basale in modo statisticamente significativo, ad indicare una fisiologica riserva funzionale microcircolatoria.

E’ importante sottolineare che il medico può valutare la RFM in qualsiasi sistema biologico (V. gli altri articoli in questa pagina).

Quando appare fisiologica una simile condizione microcircolazione, cioè la RFM, il tessuto studiato sicuramente non è colpito e non sarà interessato da nessuna patologia, svolgendo pertanto un ruolo di primo piano nella prevenzione primaria. Per esempio, quando con queste metodiche il centro neuronale per il SST-RH offre dati positivi di attivazione della RFM, il fisiologico risultato del *test delle due pressioni* permette al medico, in pochi secondi, di escludere la presenza del Terreno Oncologico (13).

7.6 Bibliografia

- 1) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.** Indagine clinica percusso-ascoltatoria delle unità microvascolotessutali della plica ungueale. *Acta Med. Medit.* 4, 91, 1988.
- 2) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.**, Auscultatory Percussion Evaluation of Arterio-venous Anastomoses Dysfunction in early Arteriosclerosis. *Acta Med. Medit.* 5, 141, 1989
- 3) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.**, Il Glutazione nella terapia microvascolare. *Act Med. Medit.* 7, 11, 1991
- 4) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.**, Sul meccanismo d'azione di Sulodexide a livello di correlazioni istangiche acrali patologicamente alterate: studio clinico percusso-ascoltatorio. *Giornate Naz. di Angiologia. Milano, 23-29 Giugno 1991. Atti Min. Med.*, 40, 1991 (**Infotrieve**)
- 5) **Stagnaro S., Stagnaro-Neri M.** Il danno da radicali liberi sul microcircolo. *Congr. Naz. SISM., Milano, 10 giugno 1991, Comun. Atti, Min. Angiologica (Suppl. 1 al N° 1) 16,398, 1991.*
- 6) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.**, Modificazioni della viscosità ematica totale e della riserva funzionale microcircolatoria in individui a rischio di arteriosclerosi valutate con la percussione ascoltata durante lavoro muscolare isometrico. *Acta Med. Medit.* 6, 131-136, 1990.
- 7) **Stagnaro S., Stagnaro-Neri M.**, Basi microcircolatorie della semeiotica biofisica. *Atti del XVII Cong. Naz. Soc. Ital. Studio Microcircolazione, Firenze ott. 1995, Biblioteca Scient. Scuola Sanità Militare, 1995, 2, 94.*
- 8) **Stagnaro S., Stagnaro-Neri M.**, Il test della Apnea nella Valutazione della Microcircolazione cerebrale in Cefalalgici. *Atti, Congr. Naz. Soc. Ita. Microangiologia e Microcircolazione. A cura di C. Allegra. Pg. 457, Roma 10-13 Settembre 1987. Monduzzi Ed. Bologna, 1987.*
- 9) **Stagnaro S.**, Valutazione percusso-ascoltatoria della microcircolazione cerebrale globale e regionale. *Atti, XII Congr. Naz. Soc. It. di Microangiologia e Microcircolazione. 13-15 Ottobre, Salerno, e Acta Medit.* 145, 163, 1986.
- 10) **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.
- 11) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.**, Radicali liberi e alterazioni del microcircolo nelle flebopatie ipotoniche costituzionali. *Min. Angiol.* 18, Suppl. 2 al N. 4, 105, 1993.
- 12) **Stagnaro S., Stagnaro-Neri M.** Il danno da radicali liberi sul microcircolo. *Congr. Naz. SISM., Milano, 10 giugno 1991, Comun. Atti, Min. Angiologica (Suppl. 1 al N° 1) 16,398. 1991.*
- 13) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.** Introduzione alla Semeiotica Biofisica. *Il Terreno Oncologico. Travel Factory, Roma, in stampa.*

7.7 Bed-side “aspecific” diagnosis of connective tissue disorder: skin of dorsal site of the hand-tonic gastric contraction reflex. (In English Language)

At the base of this useful reflex there is the endothelial dysfunction of microcirculatory units of the cutaneous as well as subcutaneous tissues of hand.

Bed-side “aspecific” diagnosis of connective tissue disorder is really difficult by means of the traditional, academic, orthodox physical semeiotics, particularly in the initial or asymptomatic stage, when therapy could be more efficacious.

In following a simple sign of the Biophysical Semeiotics, which allows doctor to recognize promptly both the “rheumatic constitution” (See web site www.semeioticabiofisica.it, Constitutions) and whatever connective tissue disorder, even in early stage and/or clinically silent, is described: skin of dorsal site of the hand-tonic gastric contraction reflex.

Clinical method, necessary to detect the cutaneous projection area of the stomach is fully described in the above-cited web site and in a large number of previous papers, referred in Bibliography (1, 2, 3).

In healthy, the mean-intense pinch of the skin of dorsal site of the hand brings about gastric aspecific reflex after a latency time of 10 sec. (Fig.1): in the stomach both fundus and body are dilated, while antral-pyloric region contracts.

On the contrary, in patients involved by whatever connective tissue disorder latency time of the reflex is 6 sec. (“rheumatic constitutions”) or less, in relation to underlying disease’s severity., immediately followed by tonic gastric contraction: the stomach contracts clearly.

This sign is useful and reliable in both diagnosis and therapeutic monitoring.

The underlying patho-physiological mechanism is based on the local microcirculatory bed anatomy, where the blood of arterioles and little arteries, according to Hammersen, moves through the capillary bed, because there are not arteriolar-venous anastomoses with large diameter (type II AVA, according to Buccianto). Circulating immunocomplexes are, therefore, entrapped into local cutaneous microvessels.

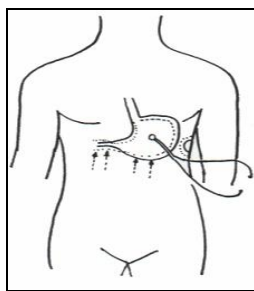


Fig.1 Gastric aspecific reflex.

7.8 Bibliografia

- 1) **Stagnaro S.**, Auscultatory Percussion of Rheumatic Diseases. X European Congress of Rheumatology. Moscow. 26 June-July, Proceedings, pg 175, 1983.
- 2) **Stagnaro S.**, Polimialgia Reumatica Acuta Benigna Variante. Clin. Ter. 118, 193 1986
- 3) **Stagnaro S.**, Auscultatory Percussion Therapeutic Monitoring and Cerebral Dominance in Rheumatology. 2nd World Congress of Inflammation, Antirheumatics, analgesics, immunomodulators. Abstracts, A. Book 1, pg. 116, March 19-22, 1986 Montecarlo.

7.9 Valutazione Clinica Semeiotico-Biofisico-Quantistica dell'Endotelio: Significati biologici della Compliance arteriosa

L'endotelio è la sottile lamina di cellule che riveste i vasi sanguigni e linfatici. Fino a poco tempo fa l'endotelio era considerato erroneamente un inerte rivestimento interno dei vasi sanguigni, ma ora è diventato finalmente chiaro che le cellule endoteliali svolgono ruoli, numerosi e complessi, all'interno del corpo, come suggerito da chi scrive tre decenni or sono sulla base di dati "clinici", descritti in modo particolareggiato in precedenti articoli (1-16) (vedi <http://www.semeioticabiofisica.it> e <http://www.semeioticabiofisica.it/microangiologia>).

Le cellule endoteliali svolgono un gran numero di funzioni. Esse agiscono da barriera selettiva al passaggio di molecole e cellule tra il sangue e i circostanti parenchimi. Gli endoteli formano la barriera emato-encefalica, tra il sistema nervoso centrale ed il resto del corpo. Inoltre, queste cellule svolgono un ruolo essenziale nel reclutare e catturare i leucociti nelle sedi di flogosi e nel regolare la bilancia emostatica. Infine, recitano una parte importante nei meccanismi emodinamici ed emo-reologici del flusso ematico macro- e soprattutto microcircolatorio, mediante la sintesi di numerose sostanze vasoattive, tra cui l'NO radicalico.

Nei siti di traumi esse regolano la coagulazione del sangue e, inoltre, dirigono la crescita delle cellule muscolari vascolari. Esse controllano la contrazione e la dilatazione dei vasi sanguigni e secernono numerose sostanze e modificano molte molecole-segnali a livello venoso. Inoltre, il ruolo da loro svolto nel sistema immunitario è, forse, il più importante nelle malattie autoimmuni. Nella sede di una infezione, le cellule del sistema immunitario, già presenti localmente, secernono molecole-segnali, chiamate citochine, che migrano verso le cellule endoteliali dei circostanti vasi ematici.

Quando le cellule endoteliali ricevono questi segnali, esprimono sulla loro superficie molecole, dette molecole di adesione. Queste molecole attraggono e "fissano" le molecole del complemento espresse sopra la superficie dei leucociti e si comportano come ligandi facendole uscire dal sangue circolante.

Ci sono molte e differenti molecole di adesione, incluse le selectine, che sono espresse dalle cellule endoteliali, integrine, secrete da leucociti ed altre cellule, Intercellular Adhesion Molecules (ICAMs), Vascular Cellular Adhesion Molecules (VCAMs) e altre ancora.

Chemiotassi, cattura di leucociti e la loro interazione con le citochine sono eventi estremamente complessi, ampiamente studiati da ricercatori attivi in questo campo.

Tra le funzioni endoteliali desidero qui ricordare, dal punto di vista semeiotico-biofisico-quantistico, il ruolo primario svolto dall'endotelio nell'attivazione della Riserva Funzionale Microcircolatoria, valutata quantitativamente al letto del malato con la Semeiotica Biofisica. In verità, esistono numerosi metodi SBQ di differente raffinatezza, utili ed affidabili nella valutazione

della RFM (1-16) (V. anche nel sito <http://www.semeioticabiofisica.it/microangiologia>), Fisiologia del Microcircolo); di seguito sono descritti due semplici metodi, facilmente utilizzabili anche da parte di chi non possiede una sicura conoscenza della semeiotica biofisica.

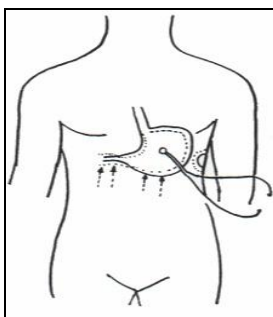


Fig. 1

La figura mostra la corretta posizione del tamburo del fonendoscopio e le linee radiali e centripete su cui applicare la percussione digitale direttamente sopra la cute e in modo “delicato” per eseguire la percussione ascoltata dello stomaco e valutare il riflesso gastrico aspecifico: nello stomaco, il fondo ed il corpo sono dilatati, mentre il giunto antro-pilorico è contratto.

1) Nel sano, il tempo di latenza del riflesso polpastrello digitale-gastrico aspecifico, provocato dalla pressione digitale di “media” intensità, applicata sopra un polpastrello digitale di un soggetto in posizione supina, è **8 sec.** e, dato di estremo valore, la durata è inferiore a 4 sec. (= energia libera endocellulare, pH istamico) (Fig. 1). Si osserva un identico valore del tempo di latenza quando la mano del soggetto è “rapidamente” portata in posizione verticale oppure abbassata a 90° sotto il piano del letto, in conseguenza di una appropriata, fisiologica, attivazione della RFM, endotelio-dipendente, mediata dal riflesso veno-vasomotore, e finalizzata al rifornimento adeguato di materia-informazione-energia al relativo parenchima, secondo il concetto di Angiobiopatia (13-16), che completa quello “Tischendorfiano” di Angiobiotopia. In breve, nel sano, l’ossigenazione tissutale dell’arto si mantiene nei valori normali nelle varie posizioni di postura, grazie all’attivazione pronta ed efficace della RFM.

Al contrario, in pazienti affetti da ATS, ancorché iniziale ed asintomatica, e/o da dislipidemia, e/o da diabete e/o da ipertensione arteriosa, etc., ed anche in discendenti di madri diabetiche, il tempo di latenza basale è o normale o inferiore al normale (NN = **8 sec.**), la durata è 4 sec. o più (NN < 4 sec., essenziale valore parametrico), ma soprattutto peggiora nei tests di postura (valutati “immediatamente” una volta raggiunta la posizione nuova), perché la RFM valutata con la Semeiotica Biofisica in queste patologie è sempre compromessa in modo statisticamente significativo (1-16) (V. anche www.semeioticabiofisica.it/microangiologia).

2) Nella personale lunga esperienza clinica, il “test delle due pressioni” si è rivelato utile, affidabile e di assai facile esecuzione: prima di tutto, il medico valuta il tempo di latenza del riflesso

polpastrello digitale-gastrico aspecifico, descritto sopra, utilizzando una pressione digitale di “media” intensità (**NN = 8 sec.**).

Subito dopo la comparsa del riflesso, il medico aumenta rapidamente la pressione (la pressione digitale diventa “intensa”) sopra lo stesso polpastrello: il riflesso scompare immediatamente per riapparire successivamente dopo 4 sec. in media (**NN 4 sec.**).

In poche parole, l’intensa stimolazione del polpastrello digitale attiva la locale RFM e, di conseguenza, nel sano il tempo di latenza del riflesso risulta maggiore di quello basale (NN = 8 sec.) in modo statisticamente significativo, ad indicare una fisiologica riserva funzionale microcircolatoria. E’ importante sottolineare il fatto che il medico può valutare la RFM in qualsiasi sistema biologico anche con metodi differenti, come il preconditionamento SBQ (lavori citati).

3) Valutazione della funzione endoteliale mediante la Manovra di Valsalva

Si tratta di una interessante valutazione endoteliale “dinamica”: una volta attuata la manovra descritta al punto 1), cioè quantificata l’attività funzionale endoteliale di “base” mediante il tempo di latenza (NN = **8 sec.**) e la durata del riflesso (NN < **4 sec.**) inversamente correlata con la RFM, l’esaminando viene invitato ad effettuare la Manovra di Valsalva (= profonda inspirazione, seguita da espirazione a bocca chiusa), durante la quale notoriamente è liberata acetil-colina.

Nel sano, il tl. del riflesso polpastrello-gastrico aspecifico (o di altro tessuto “sano”, ovviamente) passa da **8 sec. a 12 sec.**

Al contrario, nelle condizioni patologiche ricordate sopra, il tl. o resta immutato oppure risulta accorciato dopo la M. di Valsalva, in rapporto alla gravità della sottostante malattia.

Una ormai lunga esperienza clinica mi permette di affermare che quando la condizione microcircolazione descritta appare fisiologica in un determinato sistema biologico, cioè nei casi in cui la RFM locale risulta normale, anche nelle prove dinamiche, il tessuto studiato sicuramente non è colpito e non sarà mai interessato da nessuna patologia. Ne consegue che la semplice manovra svolge un ruolo di primo piano nella prevenzione primaria. Per esempio, quando con queste metodiche il centro neuronale per il SST-RH offre dati positivi di attivazione della RFM, il fisiologico risultato del *test delle due pressioni* permette al medico, in pochi secondi, di escludere la presenza del Terreno Oncologico (13-16).

Nel 1989 fu scoperta la famiglia di enzimi che sintetizzano l'ossido nitrico (NOS) ed oggi sappiamo che esistono tre distinte isoforme dell'enzima: neuronale, NOS-1 (nNOS); la forma inducibile NOS-2 (iNOS); e quella endoteliale NOS-3 (eNOS). Queste varie isoforme sono state scoperti nell'ordine a partire dal 1991 fino al 1994 (17, 18). Ogni enzima NOS possiede una sua propria struttura amino-acidica, condividendo con le altre un 50% dell'insieme; questa omologia strutturale indica una comune base ancestrale. Inoltre, ogni isoforma NOS è trascritta da un gene separato.

E' stato dimostrato che l'ossido nitrico – radicalico - rappresenta un importante molecola di segnale nel sistema cardiovascolare e nel 1998 Furchgott RF, Ignarro LJ, e Murad F. ricevettero il Premio Nobel per la Medicina e la Fisiologia "for their discoveries concerning nitric oxide as a signaling molecule in the cardiovascular system" (17).

La relativamente breve e recente storia dei NOS e dell'NO è in contrasto con la lunga storia dell'arteriosclerosi che inizia nei tempi degli antichi Egizi. Sono legioni le teorie sull'arteriosclerosi, inclusa quella personale illustrata nel sito Microangiologia, e tutti gli attuali studiosi di arteriosclerosi sono orgogliosi di possedere una storia su cui costruire per il futuro(19).

Le cellule endoteliali, che svolgono un ruolo centrale, responsabili del rimodellamento della parete arteriosa nell'arteriosclerosi e responsabili anche della sintesi dell' eNOS e quindi della produzione di eNO recitano un ruolo primario nell'arteriosclerosi accelerata (atheroscleropathy), secondo l'amico statunitense Hayden MR., associata al diabete tipo 2 (17, 19, 20).

Ne consegue che la valutazione SBQ della disfunzione endoteliale permette di riconoscere l'anomalia dell'attività dell'enzima eNOS ed il suo possibile disaccoppiamento, che esita nella produzione di superossido anziché di eNO, noto protettore della parete vasale (17-20).

La mancanza di produzione di eNO da parte delle cellule endoteliali è messa in relazione all'arterioscleropathie e correlata alla sotto-produzione e/o eccessivo consumo di eNO a causa dello stress redox. Il disaccoppiamento di questo complesso enzima aiuterà a comprendere lo sviluppo dell'arterioscleropathie e il ruolo svolto dallo stress ossido-riduttivo in pazienti con DM tipo 2, secondo l'Autore sopra ricordato.

7.10 Bibliografia

- 1) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.** Indagine clinica percusso-ascoltatoria delle unità microvascolotessutali della plica ungueale. *Acta Med. Medit.* 4, 91, 1988.
- 2) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.** Auscultatory Percussion Evaluation of Arterio-venous Anastomoses Dysfunction in early Arteriosclerosis. *Acta Med. Medit.* 5, 141, 1989
- 3) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.** Il Glutathione nella terapia microvascolare. *Act Med. Medit.* 7, 11, 1991
- 4) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.** Sul meccanismo d'azione di Sulodexide a livello di correlazioni istamiche acrali patologicamente alterate: studio clinico percusso-ascoltatorio. *Giornate Naz. di Angiologia.* Milano, 23-29 Giugno 1991. *Atti Min. Med.*, 40, 1991 (**Infotrieve**)
- 5) **Stagnaro S., Stagnaro-Neri M.** Il danno da radicali liberi sul microcircolo. *Congr. Naz. SISM.*, Milano, 10 giugno 1991, *Comun. Atti, Min. Angiologica (Suppl. 1 al N° 1)* 16,398, 1991.
- 6) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.** Modificazioni della viscosità ematica totale e della riserva funzionale microcircolatoria in individui a rischio di arteriosclerosi valutate con la percussione ascoltata durante lavoro muscolare isometrico. *Acta Med. Medit.* 6, 131-136, 1990.
- 7) **Stagnaro S., Stagnaro-Neri M.** Basi microcircolatorie della semeiotica biofisica. *Atti del XVII Cong. Naz. Soc. Ital. Studio Microcircolazione*, Firenze ott. 1995, *Biblioteca Scient. Scuola Sanità Militare*, 1995, 2, 94.
- 8) **Stagnaro S., Stagnaro-Neri M.** Il test della Apnea nella Valutazione della Microcircolazione cerebrale in Cefalalgici. *Atti, Congr. Naz. Soc. Ita. Microangiologia e Microcircolazione.* A cura di C. Allegra. Pg. 457, Roma 10-13 Settembre 1987. *Monduzzi Ed. Bologna*, 1987.
- 9) **Stagnaro S.** Valutazione percusso-ascoltatoria della microcircolazione cerebrale globale e regionale. *Atti, XII Congr. Naz. Soc. It. di Microangiologia e Microcircolazione.* 13-15 Ottobre, Salerno, e *Acta Medit.* 145, 163, 1986.
- 10) **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.
- 11) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.** Radicali liberi e alterazioni del microcircolo nelle flebopatie ipotoniche costituzionali. *Min. Angiol.* 18, Suppl. 2 al N. 4, 105, 1993.

- 12) **Stagnaro S., Stagnaro-Neri M.** Il danno da radicali liberi sul microcircolo. Congr. Naz. SISM., Milano, 10 giugno 1991, Comun. Atti, Min. Angiologica (Suppl. 1 al N° 1) 16,398. 1991.
- 13) **Stagnaro Sergio, Stagnaro-Neri Marina.** Introduzione alla Semeiotica Biofisica. Il Terreno oncologico”. Travel Factory SRL., Roma, 2004.
- 14) **Stagnaro S., Stagnaro-Neri M.,** La Melatonina nella Terapia del Terreno Oncologico e del “Reale Rischio” Oncologico. Ediz. Travel Factory, Roma, 2004.
- 15) **Stagnaro S., Stagnaro-Neri M.,** Le Costituzioni Semeiotico-Biofisiche. Strumento clinico fondamentale per la prevenzione primaria e la definizione della Single Patient Based Medicine. Ediz. Travel Factory, Roma, 2004.
- 16) **Stagnaro S., Stagnaro-Neri M.,** Single Patient Based Medicine. La Medicina Basata sul Singolo Paziente: Nuove Indicazioni della Melatonina. Travel Factory SRL., Roma, 2005.

8. Patologia del Microcircolo

8.1 Sindrome Pre-Metabolica. Locus Della Prevenzione Primaria

8.2 Introduzione

Prima di iniziare lo studio di un argomento di fondamentale importanza nella *Microangiologia Clinica*, quale l'attivazione microcircolatoria nel *post-absorptive state* in differenti condizioni, sia fisiologiche sia patologiche, su cui è basata la diagnosi di *Sindrome Pre-Metabolica*, è necessario che il lettore abbia una buona conoscenza degli argomenti di Fisiologia Microcircolatoria illustrati in precedenti articoli (1-11) (V. sito HONCode 233736, www.semeioticabiofisica.it e www.semeioticabiofisica.it/microangiologia).

In particolare, è indispensabile la conoscenza della percussione ascoltata dei reni ed ureteri, che consente di delimitare correttamente la proiezione cutanea delle vie urinarie e di valutare i tre riflessi ureterali, provocati dalla stimolazione "lieve" dei *trigger-points* relativi ai differenti sistemi biologici esaminati (Fig 1 e 2).

Infatti, i riflessi ureterali, superiore, medio ed inferiore, informano sul modo di essere funzionale e strutturale rispettivamente delle piccole arterie ed arteriole, secondo Hammersen (= riflesso superiore), dei Dispositivi Endoarteriolar di Blocco (= riflesso medio) e dei *nutritional capillaries*, cioè capillari e venule post-capillari (= riflesso inferiore).

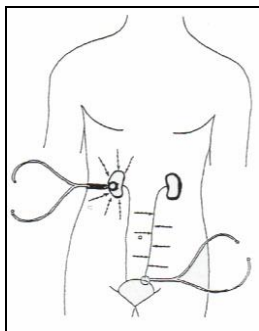


Fig.1

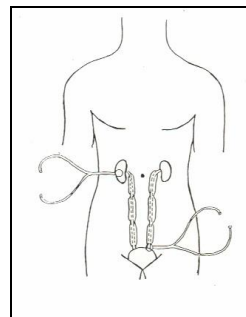


Fig.2

All'inizio del terzo millennio, le ricerche sul Diabete Mellito incominciano fortunatamente ad aprire nuove strade nella prevenzione, nella diagnosi e, quindi, nella terapia della malattia, nella direzione da noi indicata da oltre vent'anni (1) (Sergio Stagnaro. Pre-Metabolic Syndrome. Locus of Type 2 Diabetes Primary Prevention. 1 August 2003 Disponibile al link: <http://www.bmj.com/rapid-response/2011/10/29/pre-metabolic-syndrome-locus-type-2-diabetes-primary-prevention>).

Innanzitutto, è nettamente mutato l'atteggiamento dei medici nei confronti della "glicemia" a digiuno (FPG) (da almeno due decenni (1), abbiamo proposto di separare la *Glicemologia* dalla *Diabetologia*, che sicuramente oggi annovera tra le sue fila meno addetti ai lavori della glicemologia), attribuendo maggior valore predittivo di complicazioni alla glicemia post-prandiale (PPG), che è in qualche modo correlata con la situazione metabolica-endocrina del *post-absorptive state*, che di seguito esamineremo dal punto di vista clinico Semeiotico-Biofisico-Quantistico (SBQ).

In realtà, il valore della PPG è un *barometro* fisiologicamente fondato della condizione diabetica, perché le sue alterazioni sono predittive della malattia e, pertanto, rappresentano un dato utile non soltanto per la prevenzione, ma anche per la loro correlazione con l'intensità della emoglobina glicosilata.

Accanto a ciò, sono sempre più numerosi gli Autori che considerano le alterazioni della PPG correlate con, e predittive di, future complicazioni micro- e macro-vascolari diabetiche.

Come facilmente si comprende, la generale opinione degli studiosi lentamente si avvia nella direzione tracciata clinicamente con l'aiuto della **Semeiotica Biofisica Quantisti**, e questo – a nostro avviso – rappresenta un momento epocale nella lotta al diabete mellito (V. nel sito HONCode 233736, www.semeioticabiofisica.it , i 6 lavori sul diabetea in "Pratiche Applicazioni").

Infatti, al di là della terapia, che necessariamente deve orientarsi sull'impiego di inibitori della α -glicosidasi e di insuline a rapida attività, questo mutamento di pensiero, basato su dati fisiopatologici, epidemiologici, metabolici-endocrini, si correla con i **fenomeni microcircolatori** (V. HONCode site 233736, www.semeioticabiofisica.it , "Biophysical-Semeiotic Constitutions: URL www.semeioticabiofisica.it/constitutions.htm) alla base dell'insorgenza del diabete mellito, in presenza di condizionamenti *geneticamente* orientati e da noi individuati chiaramente nell'**ICAEM- α** (www.semeioticabiofisica.it/Documenti/Eng/istangiopatia_cong_acidos.enzimo) successivamente nella sindrome pre-metabolica, prima, e, quindi, nella sindrome metabolica o di Reaven, classica e "*variante*", da noi descritta, in lenta evoluzione diabetica (1, 2, 3)

8.3 Attivazione microcircolatoria, fisiologica e patologica, nel *post-absorptive state*

Per coloro che non conoscono al momento l'originale semeiotica e, quindi, i numerosi ed essenziali risultati della ricerca condotta in diabetologia mediante questo prezioso strumento clinico, la PPG merita una particolare attenzione, certamente superiore a quella spettante alla FPG, per quanto concerne la prevenzione diabetica, in quanto – per questi autori – rappresenta la precoce alterazione predittiva della futura patologia e delle note complicazioni.

A questo fine ricordiamo brevemente (l'argomento, per quanto interessante, esula dagli scopi del presente articolo) che la PPG attiva i processi ossidativi e la PKC, causa di spasmi vascolari e danno istamico, come da noi più volte osservato con l'originale semeiotica e su cui ritorneremo più avanti (4)

Tuttavia, noi consideriamo di notevole valore questo mutamento di pensiero tra i medici, ma solo come inizio di un lungo cammino, che giungerà un giorno, auspicabilmente non troppo lontano, a considerare come espressioni di alterazioni predittive del diabete mellito e, pertanto, segni caratteristici del *locus* della *prevenzione primaria*, le alterazioni strutturali e funzionali microcircolatorie, tra cui recita un ruolo di primo piano la attivazione microcircolatoria di determinati tessuti.

Il fenomeno della *attivazione microcircolatoria, tipo I, associata, tipo II, dissociata, e tipo III, incompleta o "variante" del tipo I*, svolge effettivamente un ruolo fondamentale in fisiologia e, rispettivamente, nella patogenesi delle più frequenti e pericolose malattie umane, che insorgono sulla base dell'**ICAEM- α** , incluso il **diabete mellito** (1, 2, 3). (Fig 1, 2, 3)

Ne consegue che il tempestivo riconoscimento clinico delle anomalie microcircolatorie e la loro "quantizzazione" con l'aiuto della **Semeiotica Biofisica**, rappresenta, secondo il nostro parere, una tappa miliare nella storia naturale di questa sindrome, cioè la sindrome pre-metabolica, della semeiotica fisica in generale ed in particolare della prevenzione primaria.

A questo ultimo proposito, ricordiamo brevemente e in modo esemplare per quanto riguarda le **macroangiopatie**, che la valutazione del modo di essere, funzionale e strutturale, del microcircolo, incluso quello avventiziale, recita un ruolo primario nella diagnosi *bed-side* di queste diffuse e gravi malattie, a partire dallo stadio iniziale e subclinico.

Infatti, l'evidenza clinica e sperimentale dimostra che la parziale occlusione di un vaso muscolare o di portata – *vasa publica* secondo Ratschow – provoca l'immediata attivazione microcircolatoria associata, di tipo I, nei *vasa privata* avventiziali e della sede tessutale distale correlata. Non bisogna mai dimenticare che il microcircolo rappresenta il "cuore periferico", che incrementa la sua attività sfigmica allorché si riduce, anche di poco, l'afflusso locale ematico, sia per cause ematologiche (anemia) e vascolari, che agiscono a monte, sia per l'insufficienza sistolica

miocardica. Naturalmente, se le cause determinanti non sono tempestivamente eliminate, questa attivazione lentamente lascia il posto alla pericolosa condizione microcircolatoria di segno opposto, di sfianamento, di insufficienza ed infine di *scompenso del microcircolo* interessato, caratterizzato dal fenomeno della *disomogeneità spaziale*, ampiamente illustrato nella Pagina di Fisiologia Microcircolatoria (V. www.semeioticabiofisica.it/microangiologia).

Un esempio del valore diagnostico-preventivo della valutazione della locale situazione microcircolatoria è offerto dall'indagine del microcircolo avventiziale in caso di **aneurisma aortico** (V. nel sito Semeiotica Biofisica, Aneurisma Aortico Addominale: www.semeioticabiofisica.it/Documenti/Eng/Aneurism_A_Aorti_eng.doc). La compromissione anatomica della parete aortica può, infatti, essere valutata *bed-side* mediante l'indagine dell'attività microcircolatoria avventiziale dell'aneurisma.

8.4 Fisiopatologia dello scompenso del “cuore periferico”

Come ben si comprende, l'attivazione microcircolatoria è finalizzata al mantenimento del normale flusso ematico nei microvasi di scambio – capillari nutrizionali e venule post-capillari – e, quindi, a rifornire il fisiologico apporto di materia-energia-informazione al parenchima relativo.

Ai fini della diagnosi e della prevenzione, è evidente l'utilità della conoscenza dello svolgimento di questi eventi adattativi microcircolatori, mai osservati in passato al letto del malato, cioè *clanicamente*, mediante dati raccolti col semplice impiego del fonendoscopio nel corso dell'esame obiettivo.

Come dimostra l'evidenza clinica e sperimentale, per esempio, in caso di occlusione jatrogenetica “parziale” di un'arteria (per esempio l'ileo-femorale) nel sano, la microcircolazione cutanea, sottocutanea, muscolare “distale”, in un primo tempo almeno, è attivata secondo il tipo I o associato (Fig.2). Questo evento, ovviamente si può osservare anche in caso di parziale ostruzione di qualsiasi altro vaso, come una carotide, che provoca distalmente l'incremento massimale della vasomozione cerebrale (5, 6, 7, 8). Ancora una volta, il risultato finale dell'attivazione della Riseva Funzionale Microcircolatoria (RFM) è il mantenimento della energia tissutale nella norma, spesso purtroppo transitorio, perché finora non è riconosciuta questa pericolosa situazione di “*instabile compenso*” del cuore periferico e, quindi, del flusso ematico, *flow-* e *flux-motion*, mantenuto dentro i valori fisiologici, ma ai limiti inferiori, nei relativi distretti tissutali.

In altre parole, al letto del malato a tutt'oggi sfuggono le minime, iniziali rapide reazioni di attivazione microcircolatoria “distali”, secondarie alla **macroangiopatia** in fase iniziale, asintomatica. L'attivazione della RFM può persistere “silente” anche anni prima dell'insorgenza della fenomenologia clinica, ovviamente correlata con lo “*scompenso del cuore periferico*”.

La conseguenza di quanto sopra è che, in un soggetto supino e psicologicamente rilassato, cioè in uno stato di completo riposo, il riconoscimento del fenomeno dell'attivazione microcircolatoria associata, di tipo I, mediante pressione “lieve”, per esempio sopra la cute di un arto, consente la valutazione dei tre riflessi ureterali e, quindi, l'accertamento di una sicura

patologia macrovascolare a monte, anche se iniziale e/o in fase precoce, asintomatica, comunque riconosciuta e quantizzata clinicamente sulla base dei segni SBQ propri dell'angiopatia.

La presenza di attivazione microcircolatoria periferica, tipo I, associata, in un individuo sano "a riposo", è l'espressione di una angiopatia silente "a monte", cioè nei relativi vasa publica di Ratschow, da valutare accuratamente per un tempestivo trattamento.

Nel caso, invece, che un paziente presenti già i segni clinici caratteristici delle **vasculopatie periferiche**, come la *claudicatio intermittens*, l'attivazione microcircolatoria ("cuore periferico" attivato) diventa, col passare del tempo, di tipo II, dissociato (Fig. 3), e, infine, esita nella pericolosa situazione del patologico riposo funzionale da esaurimento della sfingicità microvasale: *vasomotion* con **AL + PL di ≤ 5 sec.** (NN = 6 sec. a riposo), **I di 0,5 cm.** (NN = 0,5 – 1,5 cm.), periodi fissi a 10 sec. (NN = 9 – 12 sec.).



Fig 1.

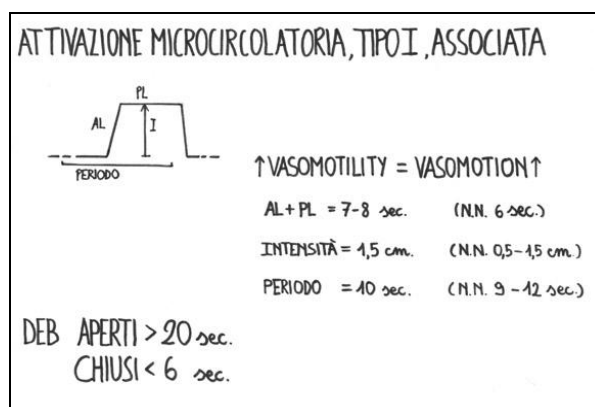


Fig.2

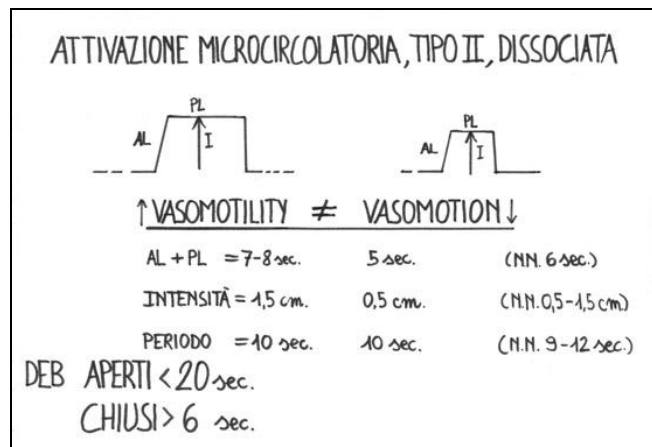


Fig.3

Dal punto di vista microangiologico-clinico, questa situazione microcircolatoria caratterizza lo scompenso del “cuore periferico”.

La condizione patologica sopra descritta può essere localizzata in una zona circoscritta di un arto – dita, polpaccio, ecc. – dove il paziente accusa il dolore “ischemico”.

In conclusione, la valutazione clinica dell’attivazione microcircolatoria (attuazione della RFM) rappresenta un notevole progresso nel campo della semeiotica fisica o più esattamente nella Microangiologia Clinica Semeiotico-Biofisico-Quantistica, e svolge fin da oggi una favorevole ripercussione sul piano diagnostico, prognostico, della prevenzione, del monitoraggio terapeutico e della ricerca.

Il riconoscimento *bed-side* dell’attivazione microcircolatoria nei vari sistemi biologici, procedimento di rapida e relativamente facile esecuzione, si è rivelato di fondamentale importanza in un gran numero di condizioni fisiologiche e patologiche ed ha aperto nuove strade nella ricerca clinica.

8.5 Attivazione Microcircolatoria post-prandiale e post-assorbimento, in Fisiologia e in Patologia: la sindrome pre-metabolica

Il comportamento della microcircolazione nel *post-assorbimento*, cioè almeno tre- quattro ore dopo il pasto (tuttavia, il tempo può scendere anche ulteriormente, perché è soggetto al tipo di alimentazione, alla facoltà di digestione e di assorbimento del soggetto, alla secrezione insulinica e alla sensibilità recettoriale per l’ormone), nel fegato, nel muscolo scheletrico, nel tessuto adiposo (centrale e periferico), nel cervello e nel pancreas, è essenziale per la valutazione della particolare

situazione endocrino-metabolica e per la completa ed approfondita comprensione della definizione scientifica di “*stato premorbo*” o “*pre-metabolico*”.

La valutazione dell’attivazione microcircolatoria nel pancreas, fegato, muscolo scheletrico, tessuto adiposo, centrale e periferico, sia in fisiologia che in patologia, ha reso possibile la definizione di *stato pre-morbo* o *zona grigia*.

Non è possibile, infatti, afferrare l’essenza di questa singolare condizione dei sistemi biologici, reale **locus** della prevenzione primaria delle più comuni e gravi malattie umane, senza la sicura conoscenza semeiotica biofisica dell’*absorptive state* e del *post-absorptive state*, sempre più o meno patologicamente alterati allorchè inizia il lento passaggio dall’**ICAEM- α** alla sindrome pre-metabolica, prima, e alla sindrome metabolica, poi, o sindrome di Reaven, classica e “variante” (2), ed infine allo stato di malattia.

A proposito della “variante” della sindrome metabolica o di Reaven, da noi descritta (2), è interessante notare come, in questa condizione, la microcircolazione epatica si comporta *fisiologicamente* nei confronti dell’azione insulinica, perché i locali recettori per l’ormone sono normalmente funzionanti, contribuendo così, in modo elegante e raffinato, alla sua definizione e identificazione (10, 11) (Fig.1 e 2).

Per riconoscere *bed-side* la presenza e per “quantizzare” la gravità di questi *eventi-ponte*, che collegano la “**zona bianca**”, fisiologica, con la “**zona nera**”, patologica, rappresentando, quindi, la “**zona grigia**”, stadio *pre-morbo*, *pre-metabolico*, la cui durata può essere di decenni, è indispensabile che il medico possieda una sicura conoscenza dell’originale metodo clinico, che gli consente di valutare quantitativamente il modo di essere del microcircolo nei vari tessuti, a partire generalmente da tre - quattro ore dopo i pasti. In ogni caso, come vedremo avanti, l’impiego del semplice *precondizionamento* dei vari sistemi biologici oggetto di discussione, facilita il riconoscimento clinico della *sindrome pre-morbosa*.

Come il lettore ben comprende, l’indagine clinica non si limita soltanto allo stato metabolico presente dopo 3-4 ore circa dal pasto, cioè nel *post-assorbimento*, bensì può estendersi al modo di svolgersi del metabolismo glicidico e lipidico di un paziente a partire dall’assunzione del cibo: interessanti dati si raccolgono, per esempio, con l’indagine della microcircolazione pancreatica, epatica, muscolare e del tessuto adiposo sottocutaneo addominale (*differente è il metabolismo dell’adipe “distale”,* coscia, i cui recettori insulinici sono “sempre” fisiologicamente responsivi), in sequenza, a riposo e dopo somministrazione di due cucchiaini di zucchero. Dopo 2 minuti o meno appare iperemia gastrica, secondaria ai fenomeni della digestione e dell’assorbimento glicidico (l’onda peristaltica gastrica è più veloce: periodo 12 sec. *versus* 18 sec. a digiuno): la vasomotone gastrica risulta attivata secondo il tipo I. Subito dopo si osserva l’attivazione microcircolatoria pancreatica e, nell’ordine, quella epatica, muscolare ed adiposa.

La somministrazione a digiuno di 2-3 cucchiaini di zucchero sciolti in acqua consente di valutare funzionalmente l'attività digestiva nello stomaco, e, in successione, il modo di funzionare del pancreas, fegato, muscolo scheletrico, tessuto adiposo, sia centrale che periferico, e cuore.

Ricordiamo a proposito dell'attivazione microcircolatoria pancreatica dopo ingestione di acqua contenente due cucchiaini di zucchero, che questo *test* ha un valore diagnostico in diabetologia superiore, secondo il nostro parere, al più spendioso OGTT.

Nel sano, vi è ampliamento del solo *interstizio pancreatico* (riflesso ureterale “in toto” ≥ 1 cm.), espressione di secrezione ormonale pulsata in atto, come dimostra anche il comportamento caotico-deterministico della *interstizio motility*.

Al contrario, durante il *test* (ed ovviamente nell'*absorptive state*) in tutti i sistemi biologici periferici, sopra ricordati, si osserva il fenomeno dell'assorbimento, caratterizzato dal riflesso ureterale “in toto” di dimensioni minime: < 1 cm. Desideriamo segnalare al lettore che questi dati sono di notevole valore nella valutazione illustrata nel presente capitolo. Infatti, esiste uno stretto rapporto tra l'intensità del riflesso ureterale “in toto”, da un lato, e la condizione di *assorbimento* o di *secrezione-dismissione tessutale*, dall'altro.

Una intensità del riflesso ureterale “in toto” < 1 cm. durante stimolazione “lieve-moderata” di un sistema biologico indica la condizione di assorbimento tessutale di materia-energia-informazione, mentre l'intensità ≥ 1 cm. è espressione della secrezione, o di cessione di metaboliti, in atto.

Inoltre, si comprende perché l'interstizio del pancreas insulare è costantemente *ampio* (riflesso ureterale “in toto” ≥ 1 cm.), sebbene con un comportamento temporale caotico-deterministico, correlato con la *pulsatilità della secrezione insulinica*, come dimostra chiaramente il diagramma pancreatico e le fluttuazioni microvascolari pancreatiche.

Questa conoscenza SBQ consente al medico, per la prima volta, di riconoscere se l'individuo esaminato è a digiuno oppure no: l'esame è ricco di dati, ma talvolta deviante a causa di errata, sebbene transitoria valutazione nel momento di passaggio tra stato *post-prandiale* e *post-assorbimento*, peraltro di breve durata.

Il dubbio può facilmente essere risolto mediante alcune prove “dinamiche” che stimolano (riflesso VI derm.tor.-pancreatico durante “media-intensa” stimolazione) o che frenano (stimolazione “intensa” dei *trigger-points* pancreatici, test dell'apnea, *test* del pugile, manovra di Restano) la *secrezione insulinica*: nel primo caso, infatti, l'interstizio epatico immediatamente appare ridotto a < 1 cm., mentre aumenta notevolmente durante gli *stress-test*, notoriamente causa di riduzione della secrezione ormonale.

Interessante, accanto a ciò, appare nel sano la perfetta concordanza della durata di AL + PL della *vasomotility* e *vasomotion* in tutti i sistemi biologici nominati. Al contrario, nella *iperinsulinemia-insulinoresistenza*, dove manca l'aumento di volume dei reni durante la secrezione del picco acuto insulinico (V. Glossario) (*test* di valutazione della secrezione insulinica di notevole valore) e i surreni mostrano un diagramma da disattivazione microcircolatoria (V: *test* della iperinsulinemia-insulinoresistenza mediante il diagramma renale e surrenale: Glossario nel sito citato), **AL + PL** alla periferia è di **7 sec.**, mentre quella **pancreatica** è **> 7 sec.**, in correlazione con la gravità del dismetabolismo glicidico (Fig 1 e 2).

Nell'*absorptive state*, la dissociazione dei valori di AL + PL tra pancreas e tessuti periferici, per es., AL + PL pancreatici > 7 sec. mentre negli altri sistemi biologici è 7 sec., è espressione del dismetabolismo glicidico e di iperinsulinemia-insulinoresistenza.

Appare interessante sottolineare che l'unica eccezione, nella condizione sopra illustrata, è la "normale" attivazione microcircolatoria del tessuto adiposo "periferico" (per esempio, adipe della coscia), i cui recettori insulinici sono "sempre" normalmente sensibili all'ormone. In realtà, nell'*absorptive state* la durata della AL + PL locale è identica a quella pancreatica, mentre ovviamente nel *post-absorptive state* è più breve di tutti, a causa appunto della sensibilità dei recettori insulinici in un momento di iperinsulinemia necessaria a frenare la dismissione di glucosio dal fegato e FFA dal tessuto adiposo: pancreas 8 sec., fegato (nella sindrome di Reaven classica, ma **non** variante) e tessuto adiposo "centrale": 7 sec. e tessuto adiposo "periferico" 6 sec. soltanto. Nella sindrome di Reaven "variante", in queste condizioni AL + PL della vasomozione epatica è ridotta a 6 sec. a causa della fisiologica risposta dei recettori insulinici, che rappresenta la caratteristica di questa forma particolare, *conditio sine qua non* della litiasi e dei depositi di calcio tessutale, incluse le pareti vasali.

Una ormai lunga esperienza ci consente di affermare che, al momento, la valutazione clinica semeiotico-biofisico-quantistica della microcircolazione nell'*absorptive state* e nel *post-absorptive state* costituisce il traguardo più alto ed il campo più fertile da esplorare della *Microangiologia Clinica*.

8.6 Diagnosi della sindrome pre-metabolica mediante il precondizionamento Semeiotico-Biofisico-Quantistico

Il *precondizionamento Semeiotico-Biofisico-Quantistico (SBQ)* del pancreas, fegato, muscolo scheletrico e tessuto adiposo, centrale e periferico, consente di riconoscere la *sindrome pre-metabolica* in modo semplice e rapido; esso può essere attuato in due differenti modi, micro- e macro-scopico (ampiamente illustrati nel sito www.semeioticabiofisica.it/microangiologia, URL: (www.semeioticabiofisica.it/microangiologia/Documenti/Ita/A_PRECONDIZIONAMENTO_sito.doc)):

1) *via macroscopica*: valutazione, diretta e quantitativa, del comportamento dinamico non-lineare di un sistema biologico, per es. il pancreas, tracciandone il relativo diagramma, e/o mediante il tl del suo riflesso ciecale e/o coledocico e/o gastrico aspecifico (preferibile nella pratica attività);

2) *via microscopica*: valutazione quantitativa del tipo e dell'intensità di attivazione microcircolatoria locale.

Come esempio della prima applicazione, “macroscopica”, del *precondizionamento* può essere assunto quello cardiaco, altrove illustrato (2): la pressione “medio-intensa” del tamburo del fonendoscopio, applicato sopra la proiezione del ventricolo sn., provoca nel sano la dilatazione ventricolare per la durata di 7 sec. Se continua la stimolazione – o se viene ripetuta a distanza di 5 sec. per altre due volte – questo periodo scende a 6 sec. ed infine a 5 sec.

Al contrario, nella **cardiopatía ischemica**, per esempio, la durata iniziale è ≥ 7 sec., in rapporto alla gravità della coronaropatia, e resta invariata nelle successive valutazioni. Identici risultati si osservano nella **cardiopatía valvolare, ipertensiva e nell'amiloidosi**.

Contemporaneamente, nel sano, il tl del riflesso cardio-ciecale e -gastrico aspecifico sale da 8 sec. a ≥ 10 sec. (età-dipendente), mentre resta invariato (8 sec. ca.) nella malattia iniziale o lieve – *precondizionamento intermedio o di tipo II* -, peggiorando, invece, nella malattia in stadio avanzato – *precondizionamento patologico o di tipo III* – ennesima espressione della coerenza interna ed esterna della teoria Semeiotico-Biofisico-Quantistica.

Nel secondo modello, quello “microscopico”, cioè nella valutazione dell'attivazione della unità microvascolotessutale, la *vasomotility* e la *vasomotion* di base mostrano il tipico comportamento caotico-deterministico fisiologico. Alla fine della terza stimolazione, mediante pressione del tamburo del fonendoscopio, come detto sopra, appare l'attivazione microcircolatoria di tipo I o associata: AL + PL delle fluttuazioni del III superiore (*vasomotility*) e del III inferiore (*vasomotion*) dell'uretere di 7-8 sec. (NN = 6 sec.); è opportuno valutare insieme, come unico parametro, AL e PL, che corrispondono alla velocità, all'intensità e durata dell'apertura delle arteriole e, rispettivamente, dei capillari e venule in un modello sinergico. Infatti, il passaggio

dallo stato di riposo a quello di attivazione avviene gradualmente: in un primo tempo aumenta il PL (3 sec. → 5 → 6 sec. → 7 sec. → 8 sec.) a parità d'intensità o altezza dell'onda di fluttuazione. In un secondo tempo tutte le onde diventano HS, per assicurare progressivamente una maggiore *flow-motion* (Fig. 3).

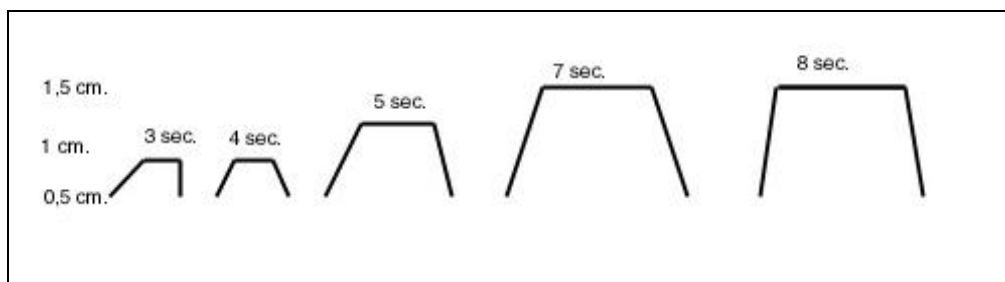


Fig. 3

Nella figura è geometrizzata la progressiva attivazione dell'onda di fluttuazione dei microvasi a partire dalla fase iniziale: ad un aumento della sola durata del PL, restando immutata l'ampiezza, segue l'aumento della intensità dell'onda con incremento massimo della durata di PL. L'attuazione dell'onda avviene rapidamente ad indicare una maggiore velocità d'apertura dei microvasi.

A questo proposito, è necessario ricordare l'importante funzione svolta dai DEB in questa originale indagine clinica, dove la loro "apertura" diventa progressivamente più accentuata e prolungata nel corso del fisiologico *precondizionamento*, mentre la durata della "chiusura" progressivamente si accorcia. Al contrario, nella patologia è sempre presente *ab initio* un'alterazione, prima funzionale e successivamente anche strutturale, dei dispositivi di blocco endoarteriolari, cosicché la valutazione del modo di essere funzionale e strutturale dei DEB offre le stesse informazioni del *precondizionamento*, espressione dell'articolazione rigidamente logica della teoria da noi sostenuta.

Per riepilogare, nel sano il *precondizionamento* provoca, come sua naturale conseguenza, un ottimale apporto tessutale di materia-informazione-energia attraverso l'aumento della *flow-motion* e della *flux-motion* locale.

Ritorniamo all'esempio fatto: nella fase iniziale di una **coronaropatia**, che evolve molto lentamente verso le fasi successive, i rilievi SBQ "di base" possono risultare "apparentemente" normali. Tuttavia, ad un'attenta osservazione, la durata del riflesso cardio-gastrico aspecifico risulta allungata: > 4 sec. (NN ≤ 4 sec.), espressione di danno microcircolatorio locale.

In realtà, la funzione dei DEB è chiaramente compromessa in queste condizioni, ma per qualche tempo l'aumentata *vasomotility* si oppone efficacemente all'ostacolato apporto di una

adeguata quantità di sangue al parenchima: anche la *vasomotion* mostra valori parametrici nei limiti fisiologici – a riposo – in seguito all’incremento della sfigmicità arteriolare; si tratta della fase di compenso del *cuore periferico*.

Di notevole valore diagnostico risultano anche i riflessi cardio-ciecale e -gastrico aspecifico, quando valutati in modo accurato: dopo un tl apparentemente ancora fisiologico (8 sec.), si osserva una durata del riflesso di **4,5 sec.** ($NN \leq 4$ sec.) ed un tl differenziale (= durata della scomparsa dei riflessi prima dell’inizio dei successivi) di **solì 3 sec.** ($NN > 3 < 4$ sec.). L’accertamento clinico di queste “lievi” alterazioni, assai utili nella diagnosi di patologie iniziali ed asintomatiche, sebbene non sia difficile, richiede una certa esperienza, una sicura conoscenza ed accuratezza d’esecuzione della nuova semeiotica.

In questi casi, il *precondizionamento* consente, in modo semplice ed attendibile, di evidenziare le modificazioni patologiche, riferite sopra, che indicano la compromissione, ancorché iniziale e lieve, della fisiologica adattabilità del sistema biologico alle mutate condizioni ed alla maggiori richieste tessutali (Tab. 5).

Precondizionamento fisiologico, tipo I → attivazione dell’umvt → RFM normale → risultato +	
(funzione DEB fisiologica)	di tipo I, associata
Precondizionamento intermedio, tipo II → attivazione dell’umvt → RFM compromessa → risultato ±	
(funzione DEB lievemente modificata: chiusura)	di tipo I “variante”
Precondizionamento patologico, tipo III → attivazione dell’umvt → RFM assente → risultato –	
(funzione DEB patologica)	di tipo II, dissociata

Tab. 1

Appare evidente che i parametri dei riflessi ciecale, gastrico aspecifico e coledocico, il tipo di attivazione microcircolatoria e, quindi, la funzione dei DEB relativi ad un dato sistema biologico, procedono parallelamente ai dati del *precondizionamento*.

Ancora un esempio per chiarire la valenza astratta del concetto: nel sano, il riflesso pancreatico-gastrico aspecifico e -ciecale è caratterizzato da un tl di **12-13 sec.**, D di **$3 \leq 4$ sec.** e tl differenziale o **dimensione frattalica** $> 3 < 4$ sec. (NN = 3,81). Nel contempo la vasomozione pancreatica “di base” mostra il tipico comportamento – ormai noto al lettore – caotico-deterministico, dove AL + PL dura 6-7 sec. nel sano, l’intensità delle fluttuazioni varia da 0,5 a 1,5 cm. (valori convenzionali), il periodo oscilla tra 9 e 12 sec., con media di 10,5 , numero **frattale** (8).

Dopo il *precondizionamento* pancreatico (pizzicotto “medio-intenso” del VI dermatomero toracico per 15 sec., ripetuto per tre volte con intervalli di 5 sec. esatti), i riflessi pancreatico-ciecale, -gastrico aspecifico e -coledocico presentano, nel sano, un tl di 14 sec. (NN di base = 12 sec.), una durata $\leq 3,5$ sec. ed un tl differenziale $> 3,81 \leq 4$. Contemporaneamente, appare attuata l’attivazione microcircolatoria pancreatica secondo il tipo I, associato, con AL + PL di 7-8 sec., intensità delle fluttuazioni ureterali, superiori ed inferiori, massima (1,5 cm.) come nelle HS, DEB attivati fisiologicamente: intensità del riflesso ureterale medio da stimolazione medio-intensa del relativo *trigger-point* di 1,5-2 cm., durata del riflesso 22-24 sec. (di base 20 sec.), durata della scomparsa 4 sec. (di base 6 sec.).

Nella **ridotta tolleranza al glucosio**, al contrario, i parametri riferiti o non si modificano nella fase iniziale (= *sindrome pre-metabolica*) e nelle forme lievi di RTG, oppure peggiorano in modo statisticamente significativo nelle fasi avanzate, in rapporto alla gravità della malattia: il tl scende a ≤ 12 sec., la durata sale a ≥ 4 sec. ed il tl differenziale appare inferiore ai valori iniziali *border-line* (= 2,5-3 sec.): **$< 2,5$ sec.**

In questa condizione, l’attivazione microcircolatoria è di tipo I, associato, ma “variante” all’inizio, oppure molto frequentemente di tipo II, dissociato, manifestando così l’attuale situazione di *stato pre-morbo* in un individuo assolutamente privo di fenomenologia clinica magari per decenni.

Interessante è il fatto che il *precondizionamento* può essere impiegato nella valutazione del modo di essere, funzionale e strutturale, di tutti i sistemi biologici, che al momento possono sembrare normali “a riposo”, ma che, in realtà, presentano nette modificazioni patologiche dei numerosi parametri dei segni SBQ (Tab. 2).

SANO	Tl 12 -13 sec.	Durata < 4 sec	Tl differenziale $> 3 \leq 4$	Att. umvt. tipo I associata
RTG in lenta evoluzione diabetica	Tl ≤ 11 sec.	Durata ≥ 4 sec.	Tl differenziale $\leq 3 - 2,5$	Att. umvt tipo II dissociata

Tab. 2

Parametri del riflesso pancreatico-gastrico aspecifico e -ciecale dopo il preconditionamento nel sano e nel paziente con ridotta tolleranza al glucosio in lenta evoluzione diabetica (spiegazione nel testo).

Il peggioramento graduale dei valori parametrici dei riflessi riferiti, osservati *bed-side* con il preconditionamento, correlati col modo di essere dei vari sistemi biologici oggetto di studio, possono essere “geometricamente” rappresentati dalle modificazioni temporali dell’attrattore strano o apparentemente tale a riposo, che, dopo le opportune stimolazioni tessutali, diventa in un primo tempo attrattore a ciclo limite e, infine, a punto fisso: “la vita è la traiettoria dell’attrattore strano dei sistemi biologici”.

8.7 Microcircolazione tissutale del *post-absorptive state* nei vari stadi diabetici

Nell’interesse del lettore e per una facile comprensione dell’argomento che tratteremo, riferiamo di seguito alcune fondamentali conoscenze dell’originale semeiotica e ricordiamo le necessarie nozioni del metabolismo glicidico dopo almeno tre-quattro ore dal pasto, nel sano, nella **RTG** e, infine, nel **diabete mellito** a dimostrazione che, in ogni momento del giorno, è possibile valutare la secrezione insulinica e l’insulinoreistenza al letto del malato con l’aiuto della **Semeiotica Biofisica Quantistica** (1, 2, 9, 10, 11). Il comportamento del *picco acuto della secrezione insulinica* e la glicemia post-prandiale (PPG) sono fondamentali in questo contesto.

Infatti, il medico può riconoscere iniziali alterazioni del metabolismo glicidico, dove il *picco insulinemico* risulta sempre ridotto con differente gravità (valutato come durata ed intensità del riflesso pancreatico-gastrico aspecifico, per esempio), ed intervenire di conseguenza in modo tempestivo, selettivo e razionale, realizzando la **prevenzione primaria di massa del diabete mellito**.

Se si valuta ripetutamente, per almeno tre volte ad intervalli di 5 sec. – *preconditionamento Semeiotico-Biofisico-Quantistico (SBQ)* – il picco acuto della secrezione insulinica, si osserva la patologica condizione diabetica descritta, per quanto possa essere lieve e/o iniziale, evidenziata chiaramente dai valori dei vari parametri: di base, nel **diabete mellito** il **tl** del **riflesso VI dermatomero toracico-gastrico aspecifico** (= *picco acuto di secrezione insulinica*) è **< 12 sec.** (NN = 12 sec.), **D > 4 sec** (NN = 4 sec), **tl differenziale** (= durata della scomparsa del riflesso, prima del successivo riflesso) **≤ 3 sec.** (NN > 3 < 4 sec.) in rapporto con la gravità della patologia.

In realtà, appare molto interessante che i valori sono nettamente modificati in senso patologico nella **RTG** e nei suoi **differenti stadi di evoluzione diabetica**, specialmente dopo il *preconditionamento SBQ*: il **tl** appare via via accorciato, scendendo da **12 sec.**, o da **> 12 sec.** in caso di ipersecrezione ormonale, a **10 sec.** e a **≤ 9 sec.**, in rapporto inverso con la gravità della compromissione della secrezione insulinica.

Al contrario, nel sano il *precondizionamento* delle isole pancreatiche provoca un netto “miglioramento” di tutti i parametri del riflesso pancreatico-gastrico aspecifico, statisticamente significativo. Contemporaneamente, il microcircolo pancreatico e periferico è attivato in modo associato o tipo I, dove sia la *vasomotility* che la *vasomotion* sono nettamente incrementate nel pancreas: **AL + PL** passa **da 6 sec. a 8 sec.**, la **I** diventa massima, cioè **1,5 cm.** (HS) e i **DEB** risultano **attivati** (chiusura < 6 sec. ed apertura > 20 sec.) (Fig. 1, 2, 3).

Per quanto concerne la periferia i valori dipendono dalla presenza o meno della sindrome di Reaven classica o “variante”, come descritto nel paragrafo precedente.

In caso di **RTG**, invece, i valori parametrici dei riflessi ureterali sono quelli tipici dell’attivazione dissociata, tipo II, dove la sola *vasomotility* è aumentata, mentre la *vasomotion* è ridotta ed è presente, come sempre, la disfunzione dei DEB, più o meno pronunciata.

Ne consegue la sofferenza istangica acidotica, a sottolineare l’importanza patogenetica del tipo II o dissociato dell’attivazione microcircolatoria, nella quale l’alterata attività dei DEB, ubiquitari a differenza delle AVA tipo II, gruppo A e B, e delle AVA tipo I, svolge, a nostro parere, un ruolo di primo piano nella insorgenza delle più gravi patologie umane, degenerative, connettivistiche e neoplastiche.

8.8 Differente risposta istangica all’insulina endogena in fisiologia, nella sindrome pre-metabolica e in patologia

L’indagine SBQ dello *stato pre-morboso*, dove non è ancora presente la malattia in conseguenza del compenso, magari instabile, nei confronti dell’iporesponsività recettoriale, è basata principalmente sulla valutazione “quantitativa” dell’insulino-resistenza (11) nei tessuti insulino-dipendenti, come il fegato, il muscolo scheletrico ed il tessuto adiposo “addominale”, mammella e torace, il cui comportamento metabolico è nettamente più “vulnerabile” di quello periferico.

Fisiologicamente, l’insulina endogena, liberata mediante stimolazione del VI dermatomero toracico mediante pressione o pizzicotto prolungato della cute, attiva i differenti sistemi microcircolatori anche di questi sistemi biologici.

Al contrario, appare di notevole interesse il fatto che, fin dal primo momento del graduale e lento evolversi dell’**ICAEM- α** verso la sindrome metabolica o di Reaven, classica e “variante”, cioè nella condizione sopra descritta come *stato pre-morboso o pre-metabolico*, l’insulina provoca l’attivazione tipo II, dissociata del microcircolo, con conseguente acidosi istangica, riduzione ulteriore dell’attività recettoriale (sensibilità) per l’ormone e per le catecolamine e, quindi, aumento compensatorio della secrezione d’insulina, adrenalina e nor-adrenalina (= fluttuazioni microcircolatorie e macroscopiche, *diagramma*, surrenaliche accentuate), con le note e gravi conseguenze.

All'inizio del presente articolo abbiamo ricordato come l'insulina nel sano attiva il microcircolo, mentre in condizioni patologiche d'**iperinsulinemia-insulinoresistenza**, in lenta evoluzione diabetica, provoca incremento dei radicali liberi ed attivazione della proteinchinasi C (PKC), causa a loro volta di spami macro- e micro-vascolari (Millennium of Diabetes Treatment, Medscape 2000), come da noi dimostrato clinicamente in precedenti articoli (2, 9,11). Ne consegue la patologica attivazione microcircolatoria tipo II, dissociata.

Per riconoscere e “quantizzare” clinicamente l'interessante e pericolosa condizione di iperinsulinemia-insulinoresistenza, clinicamente silente, nel modo più semplice si procede con la valutazione di base del tl del riflesso polpastrello digitale-ciecale o gastrico aspecifico. Dopo la secrezione del picco acuto della secrezione insulinica (= pizzicotto cutaneo, persistente per 15 sec. circa, all'interno dell'incrocio tra emiclaveare ds. o sn. ed emiarcata costale omolaterale: VI dermatomero toracico), si valuta una seconda volta il tl di uno stesso riflesso, che fisiologicamente sale da 6-7 sec. a 8-9 sec., mentre nella condizione patologica dello stato premorbo – iperinsulinemia-insulinoresistenza – il tl in un primo tempo resta invariato e, poi, si accorcia, in rapporto inverso alla gravità della situazione dismetabolica.

In questa condizione l'iper-insulinemia causa l'attivazione microcircolazione dissociata, tipo II, e, quindi, “centralizzazione” della *flow-motion*.

Caratteristici comportamenti recettoriali si osservano a livello renale e spiegano il *test renale dell'iperinsulinemia-insulinoresistenza*, sopra ricordato (V. Glossario nel sito Semeiotica Biofisica): la *down-regulation* recettoriale, conseguenza dell'aumento del livello ematico ormonale, impedisce la fisiologica risposta dei reni al picco acuto di secrezione insulinica, caratterizzata dalla attivazione microcircolatoria tipo I, associata, che sta alla base del renogramma modificato dall'insulina: **nel sano**, dopo **tl** di **3 sec.** il rene aumenta intensamente di volume (congestione) per 8 sec. o più, mentre nel **diabetico il tl sale a 6 sec.** con modestissimo e breve (**< 7 sec.**) aumento dei diametri renali e prevalente decongestione renale.

Nello stato pre-morbo e nella RTG ben stabilizzata, si parla di insulino-resistenza quando il valore di AL + PL della vasomotility e della vasomotion pancreatiche è superiore, nel post-absorptive state, a quello osservato nel fegato (NON nella sindrome di Reaven “variante”), muscolo scheletrico e tessuto adiposo addominale.

In altre parole, in questa situazione l'attività metabolica della periferia richiede una maggiore quantità d'insulina per il compenso del metabolismo glico-lipidico, mantenuto nei *ranges* fisiologici mediante, appunto, l'iperinsulinemia compensatoria (2, 9). In questa situazione il *test renale dell'iperinsulinemia* è negativo, cioè *patologico*, come sopra descritto.

Tuttavia, quando il pancreas endocrino si avvia lentamente all'esaurimento funzionale, ancorché con differente gravità, nel *post-absorptive state* la durata di AL + PL è maggiore nei tessuti periferici (fegato, tessuto adiposo "centrale", muscolo striato) che nel pancreas. Questi eventi si spiegano chiaramente sul piano biochimico-metabolico con il fatto che l'insulina non raggiunge i livelli ematici sufficienti per "frenare" la dismissione di glucosio dal fegato e di FFA dal tessuto adiposo toraco-addominale lontano dai pasti. La fisiologica quantità di ormone notoriamente controlla, da un lato, l'attività del glucagone (= glicogenolisi e neoglicogenesi epatiche) e, dall'altro, la lipolisi (= acidi grassi liberi versati nel sangue).

Naturalmente, l'azione frenante dell'insulina si riflette sul modo di essere del sistema microvascolare nei diversi tessuti, dove *vasomotility* e *vasomotion* presentano uguale intensità.

Infatti, come abbiamo clinicamente dimostrato, vi è una stretta correlazione funzionale tra parenchima e relativo microcircolo (Introduzione alla Semeiotica Biofisica), che rende possibile la valutazione anatomico-funzionale clinica di un parenchima mediante l'indagine del relativo microcircolo e che rappresenta il momento culminante della *Microangiologia Clinica*.

A questo proposito, in riferimento a quanto sopra illustrato, è di notevole interesse il fatto che, se il parenchima è attivato nel senso dell'assorbimento e della sintesi (per esempio, il fegato sintetizza glicogeno, come accade nel *periodo post-prandiale*), l'interstizio appare "minimo" (= riflesso ureterale *in toto*, attuato nei primi 6 sec., appena accennato: < 1 cm. (NN = 0,5 cm.), mentre quando l'attivazione microcircolatoria indica la presenza della secrezione (immissione in circolo di FFA o glucosio) l'interstizio è "ampio": > 1 cm. (12, 13, 14, 15).

Al contrario, nell'alterato metabolismo glicidico, anche se iniziale o lieve, la sensibilità recettoriale per l'insulina è ridotta ed è accompagnata dall'iperinsulinemia di compenso, aumento della gluconeogenesi e da glicogenolisi epatica, all'inizio ben controllata dall'assorbimento periferico (tessuto adiposo e muscoli, incluso il miocardio) stabilendosi un nuovo *steady state* della concentrazione glicidica plasmatica (1, 2, 9, 11, 12).

In questa situazione metabolica, che può durare anni o decenni, la microcircolazione nei vari tessuti è necessariamente attivata, vale a dire che la *vasomotility* e la *vasomotion* passano dalla condizione basale, di riposo, ad una gamma, veramente notevole, di modificazioni, qualitative e quantitative, il cui studio apre prospettive nuove ed affascinanti nella Medicina e, in particolare, nella prevenzione.

8.9 Attivazione microcircolatoria nella valutazione delle fasi iniziali delle principali malattie

Di seguito riferiamo i dati della nostra ricerca, iniziata nell'ottobre del 1998, che mirava a studiare il microcircolo nelle fasi iniziali delle principali malattie umane e che appaiono fin d'ora oltremodo interessanti per quanto limitati ad alcune patologie, peraltro di frequente riscontro nella pratica: **diabete mellito, arteriosclerosi, dislipidemie, cardiopatia ischemica, ipertensione arteriosa, litiasi renale e biliare e neoplasie.**

Da almeno venti anni sosteniamo inascoltati che l'ICAEM- α rappresenta la *conditio sine qua non* delle più gravi, diffuse, mortali o invalidanti, patologie umane (1-6, 18-20). Il passaggio obbligatorio da questa citopatia mitocondriale funzionale alle diverse malattie è stato da noi individuato ed identificato in quella alterazione poli-metabolica, la sindrome metabolica X, che noi preferiamo chiamare *Sindrome di Reaven*, di cui abbiamo descritto una "variante" (2, 9), che precede ed accompagna la litiasi renale, biliare e il deposito di calcio nei tessuti, incluse le pareti arteriose, ed è da noi giudicata la **condizione necessaria anche se non sufficiente della patologia litiasica.**

I dati microangiologici clinici, osservati nel *post-absorptive state*, corroborano le nostre non recenti affermazioni e gettano nuova luce, al momento purtroppo non ancora utilizzate su vasta scala, sui complessi meccanismi fisiopatologici alla base delle malattie neoplastiche (V. nel sito: Terreno Oncologico), metaboliche e infettive.

Accanto a ciò, questo recente studio microangiologico SBQ consente di raccogliere *bed-side* informazioni essenziali, che forniscono anche la possibilità di una reale interpretazione della natura del passaggio dallo stato di salute – *zona bianca* – a quello di malattia – *zona nera* – chiarendone, anche se in modo incompleto, il significato clinico e conducendo di conseguenza alla definizione nosologica del termine alquanto sfuggente di *zona grigia* o *sindrome pre-morbosa, pre-metabolica*, luogo della prevenzione "primaria", razionalmente e individualmente realizzata.

Zona Bianca → Sindrome Pre-Metabolica o Zona Grigia → Zona Nera
--

L'attivazione del sistema microvascolotessutale non è un evento dallo svolgimento monotono, sempre identico. Il passaggio dallo stato di base, o di riposo, a quello di iperemia attiva è collegato alla primitiva attivazione del relativo parenchima.

Terminato lo *stato post-prandiale*, cioè tre-quattro ore dopo il pasto, nel sano la secrezione insulinica modula l'attività glucagonica, la glicogenolisi epatica e la lipolisi. Ne consegue che fisiologicamente nello *stato di post-assorbimento* osserviamo nel pancreas, nel muscolo striato, nel tessuto adiposo, centrale e periferico, e nel fegato una situazione funzionale, caratterizzata da una vasomozione con periodi ed intensità dal comportamento caotico-deterministico ed AVA funzionanti normalmente.

Il fisiologico *steady-state* della glicemia indica che i livelli glicemici a digiuno sono normali, poiché vi è perfetta correlazione tra *vasomotility* e *vasomotion* in tutti i tessuti: AL + PL = 7 sec.; I = 1 - 1,5 cm.; fD = 3 e AVA, inclusi i DEB, normofunzionanti (come si rileva, esiste “sempre” un’attivazione microcircolatoria nei tessuti, anche se tempo-dipendente e di differente intensità: i sistemi biologici sono sistemi aperti agli scambi di materia-informazione-energia) (Fig. 1, 2, 3).

Pertanto, il tl del riflesso ciecale appare fisiologico in tutti i sistemi biologici sopra nominati (pancreas = 12 sec.; fegato = 10 sec.; tessuto adiposo = 10 sec.; muscolo striato = 10 sec. e cervello e cuore = 6-8 sec., età dipendente, ovviamente).

Interessanti valori parametrici dell’ossigenazione tissutale sono offerti rapidamente dal “**test delle due pressioni**”. Infatti, essi consentono di riconoscere rapidamente la fisiologica vasomozione: una volta comparso il riflesso ciecale e/o gastrico aspecifico, e, quindi, valutato il suo tl, si accentua la pressione digitale, manuale o dello stesso tamburo del fonendoscopio (a seconda della valutazione), incrementando così la stimolazione del relativo *trigger-point*.

Nel caso di stimolazione mediante un pizzicotto prolungato, ne viene incrementata, ovviamente, l’intensità. Temporaneamente il riflesso rapidamente scompare per la durata, nel sano, di > 3 sec. e < 4 sec., valore corrispondente perfettamente alla fD, dimensione frattalica, calcolata nel modo ormai noto.

Il risultato del “**test delle due pressioni**” è in funzione dell’intensità dell’attivazione del sistema microcircolatorio locale (Riserva Funzionale Microcircolatoria o RFM), a cui segue un maggiore apporto di O₂ e metaboliti, con il risultato di un miglioramento netto del pH tissutale e, quindi, della scomparsa del riflesso ciecale, segno appunto di acidosi istangica.

Quando, invece, il microcircolo è al momento già attivato, come nello stato di secrezione ghiandolare, di fronte ad un tl di base fisiologico (= ossigenazione tissutale normale) il “**test delle due pressioni**” risulta alterato con riduzione a valori < 3 sec., in rapporto inverso al grado di attivazione in atto.

8.10 Attivazione microcircolatoria nel dismetabolismo glicidico

A questo punto, per comprendere l'essenza della *sindrome pre-metabolica*, consideriamo la *vasomotility* e la *vasomotion* negli stadi iniziali della **RTG** nell'*absorptive state* e, poi, nel *post-absorptive state*. Naturalmente si tratta di eventi differenti correlati con la residua attività insulinosecernente delle β -cellule delle isole di Langherans, variabili da individuo ad individuo e, nel corso del tempo, nello stesso soggetto.

In caso di RTG la secrezione insulinica generalmente appare, all'inizio, aumentata in conseguenza verosimilmente della ridotta sensibilità recettoriale per l'ormone, inclusi gli stessi recettori delle cellule β -pancreatiche delle isole di Langherans (il problema dei rapporti tra insulinoresistenza e iperinsulinemia non sono a tutt'oggi definitivamente chiariti, sebbene si parli di iperinsulinemia compensatoria); la glicogenolisi e la gluconeogenesi epatiche sono prima normali, poi accentuate, analogamente alla lipolisi nel tessuto adiposo, in rapporto di dipendenza dalla sensibilità e responsività recettoriale nei confronti dell'insulina; ricordiamo la normale attività dei recettori insulinici a livello epatico, elemento caratteristico della forma "variante" della sindrome metabolica (2, 21).

Ne consegue che l'attivazione microcircolatoria nel fegato, nel cervello, negli adipociti e nel muscolo striato mostra un comportamento sempre patologico, ma differente da caso a caso, come sopra riferito.

Un carattere costante del **dismetabolismo glicidico** è la "dissociazione" tra attivazione microcircolatoria pancreatica, valutata come durata di **AL + PL**, e quella periferica. Infatti, in presenza di ridotta responsività recettoriale è ovvio che nel periodo di assorbimento, cioè fino a 3 ore circa dopo il pasto, la durata dell'apertura dei microvasi è più intensa a livello di isole pancreatiche (**AL + PL = 8 sec.**) che non a livello di muscolo striato, fegato (in assenza della sindrome di Reaven "variante") o tessuto adiposo del tronco e dell'addome, dove **AL + PL** (nella sola *vasomotility*) perisse per **7-7,5 sec.** (Fig.1).

Come ormai noto, in questa condizione, nel tessuto adiposo delle cosce si osserva un'attivazione identica a quella insulo-pancreatica (**AL + PL = 8 sec.**) poiché i locali recettori insulinici sono fisiologicamente funzionanti.

Durante il *post-absorptive state*, invece, in conseguenza della ridotta azione "frenante" dell'insulina – **iperinsulinemia-insulinoresistenza** – si osservano eventi microcircolatori esattamente contrari: **AL + PL pancreatica** intensa con valori di **7-8 sec.**, mentre **AL + PL è 8-9 sec. nel fegato** (esclusa la sindrome di Reaven "variante" dove è 7-8 sec.) e nel **tessuto adiposo del tronco e dell'addome**. Ancora una volta nel tessuto adiposo delle cosce la microcircolazione appare identica a quella pancreatica: **AL + PL = 7-8 sec.** Interessante il fatto che l'attivazione microcircolatoria nel muscolo striato è costantemente ridotta (**AL + PL = 6-7**) nei confronti di quella pancreatica, poiché il tessuto muscolare è sempre in fase di maggiore o minore assorbimento, in presenza di una locale sensibilità dei recettori insulinici compromessa.

Pertanto, nelle fasi iniziali della RTG l'attivazione microcircolatoria locale è in grado di mantenere, "a riposo", un apparentemente normale rifornimento di materia-energia-informazione ai parenchimi, mentre nella RTG in fase avanzata, il quadro microcircolatorio "periferico" nel *post-*

absorptive state è il seguente, per quanto riguarda la vasomozione: $AL + PL = 8-9 \text{ sec.}$, $I = 1,5$ (HS), tl riflesso ciecale normale, $D > 4 \text{ sec.} \leq 5 \text{ sec.}$

Nel pancreas, invece, nelle stesse condizioni, si osserva attivazione microcircolatoria dissociata, tipo II, con $AL + PL$ della sola *vasomotility* di 8 sec. con tl differenziale del riflesso pancreatico-ciecale $< 3 \text{ se.}$ ($fD < 3\text{sec.}$) e *test* delle due pressioni patologico (l'incremento del pizzicotto del VI dermatomero toracico fa scomparire il riflesso ciecale e/o gastrico aspecifico per appena 1 sec.).

In realtà, fatto di notevole importanza, l'accurata valutazione Semeiotico-Biofisico-Quantistica nella RTG consente di rilevare che il tl del riflesso pancreatico-gastrico aspecifico e -ciecale è normale (12 sec.), ma la durata dei riflessi è maggiore ($\geq 4 \text{ sec.}$) ed il tl differenziale (= durata della scomparsa del riflesso) più breve ($fD \leq 3 \text{ sec.}$), segnalando chiaramente una condizione di equilibrio metabolico instabile e precario, accertabile anche mediante il prezioso strumento del *precondizionamento SBQ*.

Ad un simile microcircolo, che lavora di base ai limiti quasi massimali in un primo periodo e che in seguito va verso il lento e progressivo esaurimento, non si può richiedere molto di più, come dimostra il *test* delle due pressioni.

8.11 L'iperinsulinemia-insulinorestenza fattore indipendente di rischio delle più gravi malattie umane

Il ruolo di primo piano svolto dall'**iperinsulinemia-insulinorestenza**, nella patogenesi di molte malattie umane, come da noi sostenuto clinicamente, è chiaramente evidenziato dalla seguente evidenza clinica e sperimentale, già riferita altrove: valutati di base i parametri del riflesso polpastrello digitale-ciecale, la *vasomotility* e la *vasomotion*, viene provocato – mediante intenso pizzicotto del VI dermatomero toracico – il picco acuto di secrezione insulinica (2, 9, 11). Subito dopo si valutano una seconda volta i parametri del riflesso: nel sano, l'attivazione microcircolatoria migliora l'O₂ tessutale, come avviene nel *test* delle due pressioni, mentre nella RTG le favorevoli modificazioni sono sempre più limitate fino a scomparire, in rapporto inverso con la gravità della compromissione del metabolismo glicidico o, più esattamente detto, in relazione alla ridotta sensibilità dei recettori insulinici ed alla "vasocostrizione" presente in questa patologica situazione.

La risposta vascolare al test del picco acuto della secrezione insulinica è differente nel sano e nell'iperinsulinemia-insulinorestenza: attivazione microcircolatoria nel primo caso, e, nella seconda condizione, progressiva disattivazione e conseguente sofferenza istangica.

Infine, avviandosi la sindrome metabolica o di Reaven, classica e “variante”, verso il **DM**, l'insulina “endogena”, durante il test del picco acuto di secrezione insulinica, fa peggiorare transitoriamente tutti i parametri del riflesso.

Dal punto di vista della *Microangiologia Clinica*, ciò che colpisce nello *stato premorbo* è l'alterazione funzionale e strutturale delle AVA, soprattutto dei DEB, e la progressiva, variabile per intensità dissociazione tra *vasomotility* e *vasomotion* (1, 2, 9, 11, 21), che consente di realizzare una suddivisione dell'attivazione del microcircolo, utile clinicamente per la diagnosi e per il monitoraggio terapeutico.

Infatti, due sono i principali tipi di attivazione microcircolatoria (esiste anche l'attivazione microcircolatoria di tipo III, incompleta, come ormai noto al lettore: tipo I, associato, globale o circoscritto, in cui sia la *vasomotility* che la *vasomotion* presentano incremento delle loro oscillazioni e durata delle AL + PL di 7-8 sec., mentre le AVA sono prevalentemente “chiusa”; tipo II, dissociato, globale o circoscritto, dove solo la *vasomotility* è accentuata, mentre la *vasomotion*, inizialmente normale (AL + PL di 6 sec.), gradatamente è rallentata e caratterizzata da un breve (< 6 sec.) *plateau line* e periodo fisso di 10 sec. (Fig.2). Le AVA sono prevalentemente “aperte” in iperstomia (ricordiamo che con il termine “aperte” intendiamo qui l'accentuata derivazione del sangue attraverso le anastomosi arteriolo-venulari). Oltre questi due tipi “estremi” si osservano numerose ed intermedie varianti.

Nell'ambito dell'attivazione microcircolatoria di tipo I, globale, fisiologico (= interessante tutti i tessuti sopra esaminati: cosiddetta *iperemia attiva*) e del tipo II, globale, patologico, troviamo, in realtà, una notevole gamma di *patterns* nel microcircolo dello stato post-assorbimento, la cui evoluzione porterà nel tempo a differenti patologie se il medico non interverrà opportunamente e tempestivamente.

Per esempio, il microcircolo del tessuto neoplastico mostra l'attivazione tipo II, dissociato, patologico, in cui l'intensa *vasomotility* è caratterizzata da AL + PL di 8 sec. e da oscillazioni di massima intensità (1,5 cm.= HS), ma la *vasomotion* mostra un AL + PL di appena 5 sec. e intensità costante e minima (0,5 cm.), con AVA in iperstomia. Questo è il comportamento patologico estremo, accompagnato e preceduto sempre da un intenso terreno oncologico.

E' dunque evidente che ci troviamo confrontati con interessanti problematiche del tutto originali e che ci muoviamo in un campo di ricerca affascinante per le sue implicazioni.

Il medico, giustamente e fondatamente coinvolto nel nostro entusiasmo, dovrà condividere anche il bisogno, da noi fortemente sentito, di realizzare tutti i traguardi possibili indirizzando la ricerca sopra un terreno "sul quale anche gli angeli non oserebbero poggiare il piede".

Quando questi traguardi saranno finalmente raggiunti, inizierà e verrà attuata finalmente la prevenzione "primaria" delle più gravi, invalidanti o mortali, malattie dell'uomo, mirata e personalizzata, tempestivamente attuata in individui razionalmente selezionati, su vastissima scala, con l'aiuto della Semeiotica Biofisica.

L'attivazione microcircolatoria pancreatica nel NIDDM (ma anche in quello insulino-dipendente) è, ovviamente, di tipo II o dissociato. Infatti, nel diabete mellito tipo II lo *steady-state* si attesta ad un livello glicemico superiore a quello fisiologico, ma la produzione epatica di glucosio e la sua utilizzazione periferica (per effetto massa del glucosio) sono identici. La provocazione del picco acuto di insulina in questa malattia non annulla, al più attenua, l'attivazione microcircolatoria. Esistono, in realtà, casi di NIDDM dove il microcircolo extra-pancreatico o una parte di esso è normofunzionante. In altre parole, l'attivazione patologica microcircolatoria nel diabete mellito può non interessare la totalità delle unità microvasali, poiché l'ICEM- α è, per definizione, variabile per intensità da individuo ad individuo, da tessuto a tessuto e da parte a parte del tessuto dello stesso individuo.

Nella **cardiopatía ischemica** si osserva attivazione microcircolatoria di tipo II con disfunzione dei DEB a livello coronarico e, talvolta, nel tessuto adiposo, come in caso di dislipidemia magari presente solo nel passato; nell'ATS si evidenzia attivazione patologica microcircolatoria avventiziale delle arterie interessate dal processo. In queste condizioni, ovviamente, le AVA sono iperfunzionanti (deviazione del flusso microcircolatorio) con conseguente ipossia tissutale. Il picco della secrezione insulinica riduce l'attivazione microcircolatoria: AL + PL scende da 8 sec. a poco più di 6 sec., con esito evidentemente patologico.

Interessante è il *pattern* microcircolatorio della dislipidemia, in atto o pregressa, dove inizialmente è presente il tipo II "parziale" (muscolo ed adipe), a cui segue il tipo II anche nel fegato e miocardio quando l'insulino-resistenza e/o l'iperinsulinemia attivano patologicamente il microcircolo, cosicché nel corso degli anni il modello di attivazione microvasale cambia lentamente.

Al momento, la ricerca SBQ nello *stato pre-morboso* è molto lontana dall'aver raggiunto i confini delle sue possibilità. Tuttavia, ci sentiamo autorizzati ad affermare che dalla ICAEM- α al DM, ipertensione arteriosa, dislipidemia, gotta, ATS, cancro, eccetera, l'anello di congiunzione è rappresentato dalla sindrome metabolica, classica e "variante", da noi descritta (2).

Tra ICAEM- α e sindrome metabolica, classica e variante, è posto il territorio, fino ad oggi “inesplorato”, dello Stato Pre-morbo o Pre-metabolico, locus della prevenzione primaria delle malattie umane più comuni e pericolose.

Verosimilmente, come dimostra l'attivazione dell'unità microvascolotessutale nel *post-absorptive state*, l'iperinsulinemia-insulinoresistenza, come l'effetto che agisce sulla causa, aggrava l'acidosi istangica: il microcircolo, per esempio avventiziale o *vasa vasorum*, non riesce ad allontanare i cataboliti dalla parete arteriosa, che va così incontro ad un grave danno per eccesso di risposta – responsività – ai fattori di rischio aterogeno, secondo la nostra Teoria Microcircolatoria dell'Arteriosclerosi.

L'evidenza clinica e sperimentale dimostra che è più pericolosa la compromissione dell'allontanamento dei cataboliti tessutali, che non un analogo ridotto apporto di sangue al tessuto: nel sano, la pressione “intensa” del polpastrello digitale del pollice con quello dell'indice provoca il riflesso ciecale (= acidosi istangica) dopo un tl di 8 sec. (età-dipendente, naturalmente). Dopo l'inizio della pressione sopra l'arteria omerale, tale da ridurre il “polso radiale” per la durata di 5 sec., il tl del riflesso ciecale scende a 6 sec. Al contrario, la lieve pressione, per la durata di 5 sec. sopra la superficie interna del braccio, comprimendo soltanto la vena omerale e i linfatici locali, causa il riflesso ciecale dopo un tl di soli 4 sec., in conseguenza dell'ingorgo interstiziale, del ridotto allontanamento dei cataboliti e degli idrogenioni e, quindi, della maggiore sofferenza tessutale.

Per concludere, occorre tenere presente il fatto che nella lenta evoluzione dello *stato pre-morbo* verso l'iperinsulinemia-insulinoresistenza, la RTG o il DM, tipo II, e/o la IA e/o la dislipidemia (sindrome di Reaven, classica e “variante”) l'attivazione del microcircolo dal tipo I passa al tipo II, globale o parziale, attraverso numerosi *patterns*, che mostrano una progressiva dissociazione, finché la *vasomotion* è caratterizzata da AL + PL di 5 sec. ed I di 0,5 cm., mentre la disfunzione delle AVA appare sempre più intensa con iperstomia permanente.

Il riconoscere *bed-side* l'attivazione microcircolatoria a riposo, classificandola correttamente con l'aiuto di un metodo clinico, apre nuove e promettenti prospettive alla prevenzione primaria.

8.12 Bibliografia

- 1) **Stagnaro S., Stagnaro-Neri M.** Valutazione percusso-ascoltatoria del Diabete Mellito. Aspetti teorici e pratici. *Epat.* 32, 131, 1986.
- 2) **Stagnaro S.-Neri M., Stagnaro S.** Sindrome di Reaven, classica e variante, in evoluzione diabetica. Il ruolo della Carnitina nella prevenzione del diabete mellito. *Il Cuore.* 6, 617, 1993. [PubMed indexed for Medline]
- 3) **Stagnaro S.** Diet and Risk of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2002 Jan 24;346(4):297-298. [PubMed indexed for Medline]
- 4) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.** Il diagramma venoso nelle arteriopatie obliteranti periferiche. *Atti Congr. Naz. Soc. It. Flebologia Clinica e Sperimentale.* Firenze 10-12 Dicembre 1990. A cura di G. Nuzzaci, pg. 169, Monduzzi Ed. Bologna, 1990.
- 5) **Stagnaro S.** Valutazione percusso-ascoltatoria della microcircolazione cerebrale globale e regionale. *Atti, XII Congr. Naz. Soc. It. di Microangiologia e Microcircolazione.* 13-15 Ottobre, Salerno, e *Acta Medit.* 145, 163, 1986.
- 6) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.** Auscultatory Percussion Evaluation of Arterio-venous Anastomoses Dysfunction in early Arteriosclerosis. *Acta Med. Medit.* 5, 141, 1989.
- 7) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.** Modificazioni della viscosità ematica totale e della riserva funzionale microcircolatoria in individui a rischio di arteriosclerosi valutate con la percussione ascoltata durante lavoro muscolare isometrico. *Acta Med. Medit.* 6, 131-136, 1990.
- 8) **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.
- 9) **Stagnaro S., Stagnaro-Neri M.** Valutazione percusso-ascoltatoria del sistema degli oppioidi endogeni nei pazienti cefalalgici. Contributo alla definizione della costituzione emicranica. *Epat.* 33, 35, 1987.
- 10) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.** Semeiotica Biofisica: valutazione clinica del picco precoce della secrezione insulinica di base e dopo stimolazione tiroidea, surrenalica, con glucagone endogeno e dopo attivazione del sistema renina-angiotensina circolante e tissutale – *Acta Med. Medit.* 13, 99, 1997
- 11) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.** Semeiotica Biofisica: la manovra di Ferrero-Marigo nella diagnosi clinica della iperinsulinemia-insulino resistenza. *Acta Med. Medit.* 13, 125, 1997.
- 12) **Signorelli S.** Regional Pathology of the smole vessels and diabetic microangiopathy. *Acta Diabetol. Latina,* pag.367-370, Vol. XXII, 104,1985.

- 13) Gaetgens P.** Relevance of the Microcirculation for Ischemic Disease. In: Microcirculation and Ischaemic Vascular Disease. Advances in Diagnosis and Therapy. Proceedings of Congress. Munich, 1980, pag. 3-7. Edited by Messmer, Abbott, USA.
- 14) Hassmann F.** Patterns and Structure of the Microcirculatory Bed. In: Microcirculation and Ischaemic Vascular Disease. Advances in Diagnosis and Therapy. Proceedings of Congress. Munich, 1980, pag. 3-7. Edited by Messmer, Abbott, USA.
- 15) Schmidt-Schonbein H.** Physiology and Pathophysiology of the Microcirculation and Consequences of its treatment by Drugs. In: Microcirculation and Ischaemic Vascular Disease. Advances in Diagnosis and Therapy. Proceedings of Congress. Munich, 1980, pag. 12-16. Edited by Messmer, Abbott, USA.
- 16) Stagnaro S.,** Istangiopatia Congenita Acidosica Enzimo-Metabolica condizione necessaria non sufficiente della oncogenesi. XI Congr. Naz. Soc. It. di Microangiologia e Microcircolaz. Abstracts, pg 38, 28 Settembre-1 Ottobre, Bellagio, 1983.
- 17) Stagnaro S.,** Istangiopatia Congenita Acidosica Enzimo-Metabolica. X Congr. Naz. Soc. It. di Microangiologia e Microcircolazione. Atti, 61. 6-7 Novembre, Siena, 1981.
- 18) Stagnaro S.,** Istangiopatia Congenita Acidosica Enzimo-Metabolica. X Congr. Naz. Soc. It. di Microangiologia e Microcircolazione. Atti, 61. 6-7 Novembre, Siena
- 19) Stagnaro S.,** Istangiopatia Congenita Acidosica Enzimo-Metabolica. Una Patologia Mitocondriale Ignorata. Gazz Med. It. – Arch. Sci. Med. 144, 423, 1993. **(Infotrieve)**
- 20) Dinnoen S., Gerich J., Rizzo R.:** Carbohydrate Metabolism in non insulin-dependent Diabetes Mellitus. N.Engl.J.Med. 327,707-708,1992.
- 21) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.,** La “Costituzione Colelitiasica”: ICAEM- α , Sindrome di Reaven variante e Ipotonia-Ipocinesia delle vie biliari. Atti. XII Settim. It. Dietol. ed Epatol. 20, 239, 1993.
- 22) Stagnaro S, Caramel S.** Inherited Real Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: bedside diagnosis, pathophysiology and primary prevention. Front Endocrinol (Lausanne). 2013;4:17. doi: 10.3389/fendo.2013.00017. [Medline]
- 23) Caramel S., Marchionni M, Stagnaro S.** The Glycocalyx Bedside Evaluation Plays A Central Role in Diagnosing Type 2 Diabetes Mellitus and in its Primary Prevention. Treatment Strategies, Diagnosing Diabetes. Vol. 6:1. Cambridge Research Center, 2014.
http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/ts_diabetes_61_-_41_caramel.pdf

9. Sindrome Pre-Metabolica “Variante”

9.1 Introduzione

Tutti gli autori sono d'accordo sul fatto che i paesi sviluppati sono confrontati con un drammatico incremento della prevalenza dell'obesità, insulino-resistenza, dislipidemia, ipertensione, ridotta tolleranza al glucosio, disfunzione endoteliale e disordini pro-trombotici e pro-infiammatori (1). Questi fattori di rischio sono tutti importanti componenti della sindrome metabolica o da resistenza-insulinica e contribuiscono all'insorgere di un numero di condizioni morbose, inclusa l'epidemia veramente esplosiva di diabete tipo 2 e cardiovascolopatie. Problema di salute pubblica di portata terrificante, la sindrome metabolica colpisce già più di 47 milioni di cittadini negli USA, incluso il 24% della popolazione adulta sopra i 20 anni d'età, giovani ragazzi, maschi e femmine (1).

Inoltre, la cardiovascolopatia arteriosclerotica è la principale causa di morte, morbilità e di eccessiva spesa per l'assistenza sanitaria dei diabetici in tutto il mondo. Tuttavia, la malattia cardiovascolare può essere già presente nel momento stesso della diagnosi di diabete, così come negli anni o decenni che lo precedono, naturalmente in individui colpiti sia dalla costituzione SBQ “diabetica” sia da quella “dislipidematica” (V. HONCO de site 233736, www.semeioticabiofisica.it, URL:

www.semeioticabiofisica.it/constitutions.htm). I pazienti diabetici, sono molto più predisposti dei non-diabetici a morire al primo evento della patologia cardiovascolare (2). La stretta associazione del diabete tipo 2 con la cardiovascolopatia ha condotto all'ipotesi secondo cui le due patologie possono insorgere su una comune base, insorta in precedenza, come diremo più avanti. Questo concetto è stato codificato dalla World Health Organization e da altri come "*the metabolic syndrome*" (3).

Tuttavia, secondo il personale parere, quando la sindrome metabolica è ormai presente, i fattori di rischio, ricordati sopra, stanno causando un grande numero di patologie sia macro- sia micro-vascolari, silenti per anni o decenni.

Fortunatamente, all'inizio del terzo millennio, i ricercatori nel campo del Diabete Mellito tipo 2 iniziano a percorrere nuove interessanti vie nella prevenzione, diagnosi, terapia del diabete e, quindi, nella comprensione completa di questa patologia e delle sue complicazioni vascolari, in un'originale direzione, da noi suggerita da almeno 20 anni (4, 5, 6) (V. sito citato: Diabete Mellito).

In generale, ogni area della medicina e della società è interessata dalla sindrome metabolica; essa attraversa molti confini della scienza medica e delle specialità mediche. Sono richiesti sforzi multidisciplinari per stimolare la comprensione della patogenesi e lo sviluppo di innovativi approcci sia alla prevenzione sia alla terapia delle condizioni ad essa associate (1).

A questo punto, la domanda è: “Che cosa accade prima della sindrome metabolica?” (6).

9.2 Semeiotica-Biofisica Quantistica della Sindrome Pre-Metabolica

Nel 1988, Reaven suggerì per primo il legame tra la sindrome allora denominata "Sindrome X" e la cardiopatia ischemica (CHD) attraverso l'insulino-resistenza, iperinsulinemia, ipertensione, alti livelli di trigliceridemia, bassi livelli plasmatici di HDL-colesterolo, con gradi variabili di ridotta tolleranza al glucosio. Diabete manifesto, alterata glicemia a digiuno e ridotta tolleranza al glucosio possono essere presenti, ma circa la metà dei pazienti con questa sindrome mostrano una normale tolleranza al glucosio (7).

A questo proposito, cioè a dire, per quanto concerne la tolleranza al glucosio normale nella metà dei pazienti con sindrome metabolica, grazie alla Semeiotica Biofisica, noi ora siamo in grado di comprenderne perfettamente la vera causa (V. avanti). In breve, la ridotta tolleranza al glucosio, di grado differente, naturalmente, può colpire soltanto individui con **Costituzione Diabetica** (20).

Le anomalie associate all'insulino-resistenza, dunque, include la diminuzione del diametro delle particelle di LDL (8) e l'accumulo post-prandiale di lipoproteine Remnant (9). Inoltre, sono presenti la ridotta vasodilatazione endotelio-dipendente e l'incremento dell'adesione delle cellule mononucleate (10), da noi dimostrata clinicamente (11), aumentato livello plasmatico di molecole di adesione cellulare, livelli incrementati dell'inibitore endogeno della sintesi dell'ossido d'azoto, di-metil-arginina plasmatica asimmetrica plasmatica (12).

In questo momento è interessante ed inevitabile esaminare tutte le componenti della sindrome metabolica dal punto di vista Semeiotico-Biofisico-Quantistico (SBQ), al fine di comprendere e sapere riconoscere, al letto del malato, “che cosa accade prima della sindrome metabolica” (6). Infatti, insulino-resistenza, iperinsulinemia, ipertensione, alti livelli plasmatici di trigliceridi, bassi livelli di HDL-colesterolo ed infine gradi variabili di intolleranza al glucosio sono chiariti dalle “costituzioni SBQ” dislipidemiche, diabetica, ipertensiva, arteriosclerotica (13, 14), che possono interessare esclusivamente individui portatori della Istangiopatia Congenita Acidotica Enzimo-Metabolica (ICAEM) (15, 16, 17, 30). Per ulteriori informazioni:

www.semeioticbiofisica.it/Documenti/Eng/istangiopatia_cong.acidos.enzimo. Pertanto, fin dalla nascita del paziente, si osserva, innanzitutto, questa citopatia mitocondriale funzionale, che in una esperienza clinica di 46 anni si è rivelata la conditio sine qua non delle varie “costituzioni” e, quindi, delle più frequenti e gravi malattie umane, incluso il diabete tipo 2 (18), che possono insorgere in presenza di ben definite costituzioni SBQ, se particolarmente intense.

Per quanto riguarda il diabete mellito tipo 2, per esempio, ancora oggi, all'inizio del terzo millennio, gli autori erroneamente pensano che questa patologia è in grado di colpire praticamente tutti gli individui, anche se, ovviamente, con differente probabilità e gravità. Non siamo affatto d'accordo con Reaven quando afferma che è l'insulino-resistenza piuttosto che l'iperinsulinemia che predice lo sviluppo del diabete, dove la prima è un dato importante nell'evoluzione di questa "maggiore minaccia per la civiltà dell'Occidente" (7) (V. avanti).

In realtà, come abbiamo dimostrato in precedenti articoli (19, 20, 22), il diabete mellito tipo 2 può insorgere esclusivamente in soggetti colpiti contemporaneamente dalla costituzione "diabetica" e da quella "dislipidemica", perché i depositi di lipidi nelle cellule epatiche, muscolari e adipose provocano l'insulino-resistenza, cosicché, in individui colpiti anche dalla costituzione diabetica, può insorgere il diabete tipo 2 nel corso di anni o decenni, a causa dell'insufficiente secrezione insulinica di compenso (22, 23, 24, 25, 26, 27).

Da quanto sopra riferito, con l'aiuto della Semeiotica Biofisica abbiamo auspicabilmente chiarito la realtà degli eventi biologici, che seguono le costituzioni SBQ e precedono la sindrome metabolica, definiti da noi col termine di **Sindrome-Pre-Metabolica**, la quale ci induce ad andare oltre la sindrome metabolica al fine di applicare misure finalmente efficaci nella prevenzione primaria su vasta scala (6) (Tab. 1).

<p><i>Costituzioni SBQ ⇒ Sindrome Pre-Metabolica, Classica e "Variante" ⇒ Sindrome Metabolica, Classica e "Variante" ⇒ Patologie.</i></p>

Tab. 1

9.3 Sindrome Pre-Metabolica: Procedimenti Diagnostici Semeiotico-Biofisico-Quantistici

Due sono le vie, differenti per difficoltà tecniche, ma entrambe ugualmente affidabili, per riconoscere la **Sindrome Pre-Metabolica**, basata sulla compromissione genetica parenchimale e della Riserva Funzionale Microcircolatoria di ben definiti sistemi biologici.

Infatti, alterazioni parenchimali, congenite o acquisite, anche se asintomatiche, sono indissolubilmente associate a corrispondenti modificazioni microvascolari, come da noi descritto in precedenti articoli, oggi passibili di un'attenta valutazione clinica con la Semeiotica Biofisica Quantistica (SBQ) (14).

Il primo procedimento, di più facile esecuzione, è rappresentato dal *precondizionamento SBQ*: esso può essere attuato facilmente per via macroscopica (28, 29) e microscopica. La seconda metodica, quella microscopica, certamente di maggiore raffinatezza, è illustrata nel sito www.semeioticabiofisica.it/microangiologia, URL

www.semeioticabiofisica.it/microangiologia/Documenti/Ita/A_PRECONDIZIONAMENTO_sito.doc

In questo articolo è descritto soltanto il primo procedimento, basato sul *precondizionamento SBQ* “macroscopico”, perché affidabile e veramente di semplice esecuzione e, quindi, da utilizzare di *routine*.

Infatti, il *precondizionamento SBQ* del pancreas, fegato, muscolo scheletrico, tessuto adiposo, sia centrale sia periferico, permette al medico di riconoscere la **Sindrome Pre-Metabolica**, in particolare l’insulino-resistenza, semplicemente e rapidamente.

Come riferito sopra, il *precondizionamento* può essere applicato in due diverse maniere: microscopica e macroscopica. Nel sano, in decubito supino e psico-fisicamente rilassato, la stimolazione (pizzicotto cutaneo o pressione digitale di intensità “medio-intenso”) dei *trigger-points* del pancreas, fegato, muscolo scheletrico (per es., il muscolo bicipite), tessuto adiposo, sia centrale sia periferico, provoca un riflesso gastrico-aspespecifico (Fig.1) e ciecale (Fig.2) dopo un tempo di latenza (tl) di 12 sec. per il pancreas, 10 sec. per il fegato ed il muscolo scheletrico, ed infine 8 sec. per il tessuto adiposo.

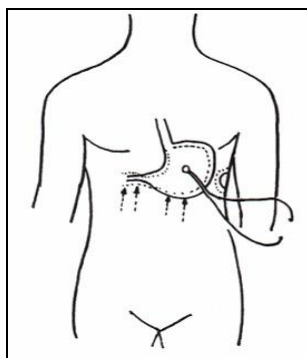


Fig. 1

Riflesso gastrico-aspespecifico: nello stomaco, il fondo e il corpo sono dilatati mentre la regione antro-pilorica si contrae.

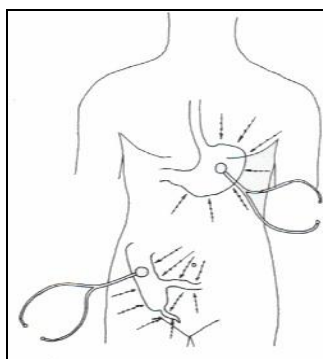


Fig. 2

La figura mostra la corretta applicazione della percussione ascoltata dello stomaco, la precisa collocazione del tamburo del fonendoscopio e le linee su cui deve essere applicata la percussione digitale.

Dopo esattamente **5 sec.** di interruzione, a partire dalla fine dell'esecuzione di base, il medico ripete queste manovre una seconda volta: il tempo di latenza sale in modo statisticamente significativo a ≥ 14 sec., ≥ 12 sec., ≥ 10 sec., rispettivamente, mostrando un *fisiologico* preconditionamento, tipo I (Tab.2).

Al contrario, in presenza di particolari **Costituzioni SBQ**, il tempo di latenza aumenta, ma in modo non significativo; per esempio, nella costituzione "diabetica", il *preconditionamento* del *pancreas* mostra di base un valore normale del tl, all'inizio, (tl = 12 sec.), che tuttavia sale soltanto a 13 sec. dopo il *preconditionamento* (tipo II). Da notare in questa circostanza la durata patologica del riflesso gastrico-aspecifico: > 4 sec. (NN = ≤ 4 sec.); si tratta di un dato di estremo interesse nella originale semeiotica.

In presenza di alterazioni costituzionali in iniziale e lenta evoluzione patologica, cioè in caso di **Sindrome Pre-Metabolica**, i valori parametrici – in pratica, il tempo di latenza – dopo il *preconditionamento* o persistono di uguale intensità, cioè immutati, oppure si riducono in modo statisticamente non significativo: per quanto riguarda il *preconditionamento pancreatico*, per esempio, il tl o risulta ancora **12 sec.** oppure appare ridotto da 12 sec. a soli **11 sec.** (tipo III).

Al contrario, bisogna ricordare che nella **Sindrome Metabolica**, il tempo di latenza, che si presenta patologicamente modificato già nella prima valutazione basale, nelle forme lievi come prolungamento della *durata* del riflesso > 4 sec. (NN = ≤ 4 sec.), appare sempre statisticamente diminuito dopo il *preconditionamento*. Si tratta di un dato estremamente sensibile e specifico.

Per riassumere, nel sano, il *preconditionamento* causa, come sua conseguenza naturale, un ottimale rifornimento tessutale di materia-informazione-energia, aumentando la locale *flow-e flux-motion*, che risultano via via sempre più compromesse passando dalle Costituzioni SBQ, alla Sindrome Pre-Metabolica ed infine alla Sindrome Metabolica.

Il riconoscimento clinico di queste "lievi" anomalie SBQ, certamente di non difficile applicazione, molto utile nella precoce diagnosi di patologie al momento asintomatiche, richiede una sicura conoscenza, una buona esperienza ed una precisa applicazione della nuova semeiotica fisica.

In questi casi, il *preconditionamento*, in modo semplice e rapido, consente di riconoscere le patologiche modificazioni ricordate sopra, che evidenziano l'alterata adattabilità fisiologica, ancorché iniziale o lieve, del sistema biologico alle mutate condizioni, geneticamente provocate, ed alle aumentate richieste tessutali (Tab.2).

<i>Precondizionamento tipo I, fisiologico</i> → Attivazione dell'unità microvascolo-tessutale → normale Riserva Funzionale Microcircolatoria → esito +
Tipo I associato di precondizionamento
<i>Precondizionamento tipo II</i> → Attivazione dell'unità microvascolo-tessutale → Riserva Funzionale Microcircolatoria compromessa → esito ±
Tipo II
<i>Precondizionamento tipo III</i> → Attivazione dell'unità microvascolo-tessutale → Riserva Funzionale Microcircolatoria compromessa → esito –
Tipo III
<i>Precondizionamento patologico tipo IV</i> → Attivazione dell'unità microvascolo-tessutale → Riserva Funzionale Microcircolatoria assente → esito -- (-)
Tipo IV dissociato

Tab. 2

Da quanto sopra riferito, appare chiaro che i diversi valori parametrici del riflesso gastrico-aspespecifico, ciecale (e coledocico), il tipo di attivazione microcircolatoria e, quindi, la funzione dei Dispositivi Endoarteriolar di Blocco (DEB), connessi ad un determinato sistema biologico, sono intimamente correlati ai dati del *precondizionamento*.

Un altro esempio per chiarire nel modo migliore l'astrattezza del concetto: nel sano, i riflessi pancreatico-gastrico aspecifico e -ciecale sono caratterizzati da un tl di circa **12-13 sec.**, $D \leq 4 \text{ sec.}$ e tl differenziale (durata della temporanea scomparsa dei riflessi) o **dimensione frattalica** $> 3 < 4 \text{ sec.}$ (NN = 3,81).

Contemporaneamente la "vasomozione" basale pancreatica mostra il tipico comportamento caotico-deterministico, auspicabilmente noto al lettore, in cui AL + PL sia nella *vasomotility* che

nella *vasomotion*, persiste fisiologicamente 7-8 sec., l'intensità delle fluttuazioni varia da 0,5 a 1,5 cm. (misura convenzionale), il periodo fluttua tra 9 sec. e 12 sec., valore medio 10,5 numero **frattale** (8) (V. il sito citato sopra).

Immediatamente dopo il *precondizionamento pancreatico* (pizzicotto cutaneo "medio-intenso" del VI dermatomero toracico per la durata di 15 sec., ripetuto tre volte con un intervallo di **5 sec. esatti**), nel sano, i riflessi pancreatico-gastrico aspecifico, -ciecale e -coledocico mostrano un $tl \geq 14$ sec. (NN valore basale = 12 sec.), durata $\leq 3,5$ sec., e tempo di lt differenziale $> 3 \leq 4$ $fD = 3,81$).

Nello stesso tempo appare l'attivazione microcircolatoria pancreatica, secondo il tipo I, associata, con AP + PL of 8-9 sec., con un'intensità delle fluttuazioni ureterali, superiori ed inferiori, massime (1,5 cm.), come si osservano nelle *highest spikes* (HS), fisiologicamente attivati i DEB: intensità del riflesso ureterale medio, causato dalla stimolazione di "media" intensità dei relativi *trigger-points*, di 1,5-2 cm., durata del riflesso **22-24 sec.** (basale 20 sec.), e durata della sua scomparsa provvisoria **4 sec.** (basale 6 sec.).

Al contrario, in caso di **ridotta tolleranza al glucosio (RTG)**, i parametri sopra riferiti, almeno nella fase iniziale (= **sindrome pre-metabolica**) e nelle forme lievi, non sono modificati ma peggiorano statisticamente solo negli stadi avanzati, in rapporto alla gravità della patologia: il tl si riduce a ≤ 11 sec., la durata sale a ≥ 4 sec., ed il tempo di latenza differenziale risulta più breve di quello iniziale, *border-line* (= 2,5-3 sec.): **$< 2,5$ sec.** In questa condizione, l'attivazione microcircolatoria è di tipo II, dissociata, ad indicare l'attuale situazione di *stato pre-morbo* in un individuo completamente asintomatico, magari per la durata di decenni: durata della *vasomotility* maggiore di quella della *vasomotion*.

Appare interessante il fatto che il *precondizionamento* può essere applicato facilmente nella valutazione della funzione e della struttura di tutti i sistemi biologici, che al momento, a riposo, possono mostrare una normale condizione, ma, in realtà, presentano subito dopo la manovra nette alterazioni di numerosi parametri dei segni SBQ (Tab.3).

SANO	$TI \geq 14$ sec.	Durata < 4 sec	TI differenziale $> 3 \leq 4$	Attivazione tipo I associata dell'umvt.
RTG in lenta evoluzione diabetica	$TI \leq 12$ sec.	Durata ≥ 4 sec.	TI differenziale $\leq 3 - 2,5$	Attivazione tipo II dissociata dell'umvt

Tab. 3

Parametri del riflesso pancreatico-gastrico aspecifico e ciecale subito dopo il preconditionamento nel sano e in individui con ridotta tolleranza al glucosio nella lenta evoluzione diabetica. (spiegazione nel testo).

Il graduale peggioramento dei valori parametrici dei riflessi illustrati, osservati al letto del malato con il *preconditionamento*, correlati con le attuali condizioni strutturali e funzionali del sistema biologico studiato, possono essere rappresentate “geometricamente” in modo raffinato, mediante le modificazioni temporali dell’ “attrattore strano”, apparentemente tale a riposo, che, dopo una pertinente stimolazione, in un primo tempo diventa un “attrattore a ciclo limite” ed infine un “attrattore a punto fisso”: secondo i dati della Semeiotica Biofisica, la vita è la traiettoria dell’attrattore strano dei sistemi biologici.

(Per ulteriori informazioni, V. www.semeioticabiofisica.it/microangiologia).

9.4 Sindrome Pre-Metabolica “variante”

In modo analogo alla sindrome metabolica “variante”, che ho descritto in precedenti lavori (31, 32), esiste ovviamente anche la forma “variante” della Sindrome Pre-Metabolica, caratterizzata in modo simile dalla normale risposta dei recettori epatici dell’insulina in assenza di qualsiasi alterazione bio-umorale (33).

Con la raccolta dei dati al letto del malato con la **Semeiotica Biofisica Quantistica** in caso di epatosteatosi, in pazienti dislipidemici (**costituzione dislipidemica**) il medico oggi può valutare i depositi lipidici nel muscolo striato e nel fegato, perché la nuova semeiotica fisica permette di riconoscere questi eventi in modo preciso, a partire dalla fase iniziale.

A questo punto, prima di tutto, noi dobbiamo considerare la differenza biologica del deposito lipidico tessutale, all’interno delle cellule, da quello interstiziale (34).

Il lavoro di numerosi laboratori ha dimostrato che negli uomini e nei roditori il contenuto tessutale dei TG, come risulta dalla valutazione mediante estrazione di Folch da campioni di tessuto e da successive analisi chimiche, presenta una relazione negativa nei confronti della sensibilità insulinica di tutto il corpo (33).

A questo proposito si ricordi lo studio di Pan e coll. (35) negli Indiani Pima, in cui ogni soggetto fu sottoposto a *hyperinsulinemic-euglycemic clamp* per determinare la sensibilità insulinica di tutto il corpo – non selettiva – e, quindi, fornì una biopsia muscolare per il dosaggio chimico del contenuto totale di TG. Sebbene sia stata riscontrata una grossolana relazione negativa tra questi due parametri, persiste ancora incertezza sull’esatta localizzazione anatomica dei TG misurati.

In altre parole, quanti TG sono presenti dentro le cellule e quanti, invece, originano dal tessuto adiposo con sede nell'interstizio tra le fibre muscolari? Noi comprendiamo che variazioni nella componente di questi lipidi extra-miocellulari (EMCL) possono certamente interferire con la misurazione dei lipidi intra-miocellulari (IMCL). Ci sono eleganti studi di Schick et al. (36) che suggeriscono che EMCL e IMCL possono essere distinti con metodiche non invasive, come la tecnica della spettroscopia a risonanza magnetica ^1H (^1H MRS). Questo procedimento rileva le risonanze da parte dei protoni associati con i gruppi metilenici degli acidi grassi presenti nei TG tessutali. Fatto importante, questi segnali differiscono di ~ 0.2 ppm a seconda che emergono dai TG all'interno delle cellule muscolari oppure dal circostante tessuto adiposo, permettendo la separata quantificazione dei due depositi.

Altri autori reclutarono un gruppo di volontari sani con normale tolleranza al glucosio (NGT), che furono sottoposti a *hyperinsulinemic-euglycemic clamp* per valutarne la sensibilità dell'insulina di tutto il corpo, seguita dalla ^1H MRS del muscolo soleo per la misurazione della quantità di IMCL. Fu osservata una notevole stretta relazione tra i due parametri, indicante che *soltanto* i TG IMCL peggioravano la sensibilità insulinica ma non quelli EMCL (34).

A questo punto, io desidero sottolineare un fatto interessante: l'*hyperinsulinemic-euglycemic clamp* è utile ed affidabile per la valutazione della *sola* sensibilità dei recettori insulinici di *tutto* il corpo, ma non consente di esprimere giudizi su eventi *locali*.

Al contrario, come sopra riferito, la **Semeiotica Biofisica Quantistica** permette al medico di quantizzare, con varie modalità cliniche, sia la *locale* sensibilità insulinica (che ha permesso la scoperta della sindrome di Reaven "variante") che i lipidi intra-cellulari da quelli extra-cellulari, in maniera separata nel fegato, muscolo scheletrico e tessuto adiposo

(V. il sito www.semeioticabiofisica.it/microangiologia, URL:

www.semeioticabiofisica.it/microangiologia/Documenti/Eng/Premetabolic_syndrome_engl.doc (33).

Ovviamente il medico deve conoscere come osservare e analizzare le fluttuazioni del terzo superiore (= *vasomotility*) e del terzo inferiore (= *vasomotion*) dell'uretere o riflessi ureterali (Fig. 3), causati dalla pressione digitale media applicata sopra il muscolo scheletrico, il tessuto adiposo e la proiezione cutanea del fegato, rispettivamente. Il medico che possiede sicure conoscenze di microangiologia clinica degli stadi dell'assorbimento e del post-assorbimento (*absorptive* and *post-absorptive state*) è in grado di comprendere facilmente quanto segue in modo completo.

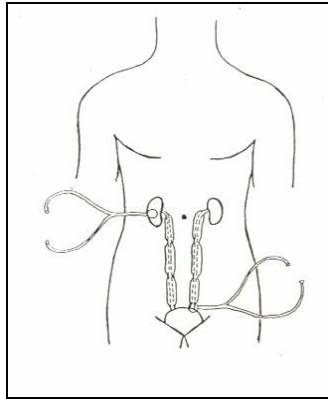


Fig. 3

Nel sano, infatti, la stimolazione “lieve-moderata” (= pressione digitale sopra la proiezione cutanea epatica o muscolare o il pizzicotto persistente dell’adipe addominale, ecc.) provoca i riflessi ureterali superiore, medio ed inferiore, che fluttuano in modo caotico-deterministico (Fig.4).

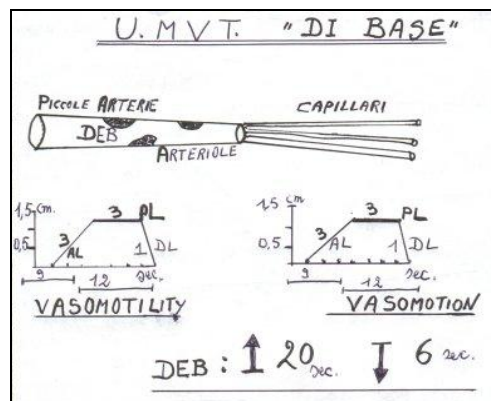


Fig. 4

Nella figura sono geometricamente rappresentati fenomeni microcircolatori, osservati a riposo, in un soggetto sano, in qualsiasi sistema biologico: fluttuazione caotico deterministica, associata sia nella vasomotility che nella vasomotion; EBD normalmente funzionanti con durata di apertura (\uparrow) di 20 sec. e durata di chiusura (\downarrow) di 6 sec.

Legenda: U.MVT. = unità microvascolotessutale; AL = linea ascendente; PL plateau line e DL linea discendente delle oscillazioni del riflesso ureterale superiore ed inferiore, che informano sulla funzionalità della vasomotility e rispettivamente della vasomotion.

Nel sano, la durata di AL è generalmente 2 sec., età-dipendente; al contrario, in caso di accumulo lipidico (TG) intracellulare, AL risulta più lenta nella sua attuazione: > 2 sec. E' interessante il fatto che la **Semeiotica Biofisica** permette al medico di valutare in modo differenziato l'accumulo di lipidi intra-cellulare dal deposito lipidico interstiziale: soltanto nel secondo caso il riflesso ureterale "in toto", che appare per primo, cioè subito dopo l'applicazione dello stimolo sui "trigger points" relativi, risulta tipicamente più intenso del normale ($NN \geq 0,5$ sec. nell'*absorptive state*).

Inoltre, in tutti i casi di accumulo di lipidi (ICL e ECL), AL, *ascending line*, appare caratteristicamente lenta ($NN = 2-3$ sec., età-dipendente) (Fig. 5)

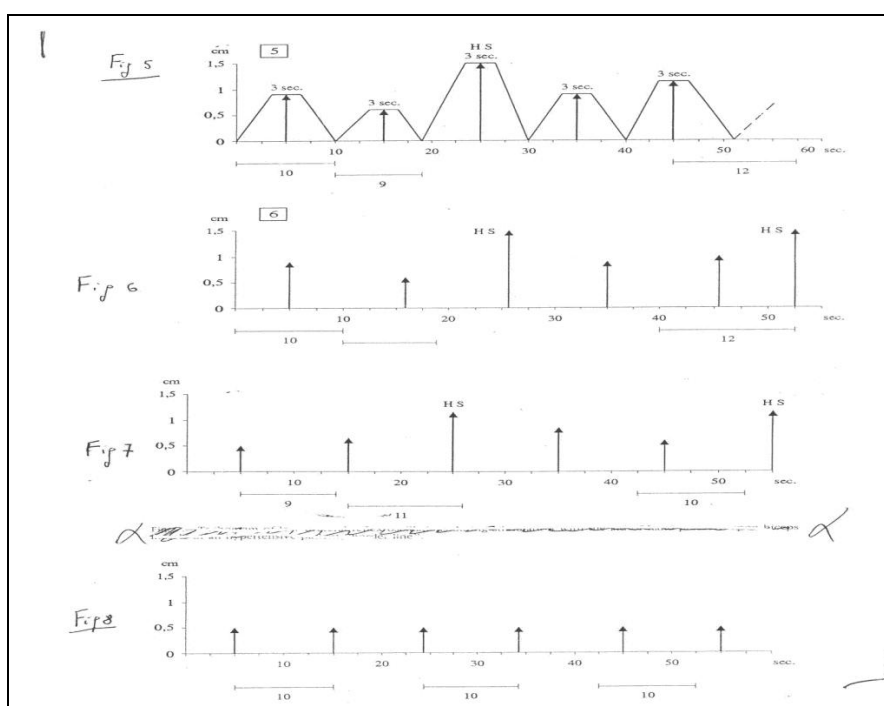


Fig.5

Il diagramma superiore mostra la fisiologica vasomotility e/o la vasomotion, che risultano caratteristicamente caotico-deterministiche, come nel sistema biologico normale. Sale rapida (2 sec.). Quando il sistema biologico è interessato da una patologia cronica, come il diabete, il tacogramma diventa lentamente più regolare ed il caos deterministico appare progressivamente ridotto, come mostrano chiaramente i due tacogrammi inferiori.

9.5 Conclusione

La prevenzione delle più frequenti e comuni malattie umane è migliore della cura. In precedenti articoli, riferiti in bibliografia, noi abbiamo dimostrato, con la Semeiotica Biofisica, l'esistenza di alcune interessanti costituzioni SBQ, che il medico deve studiare con attenzione e conoscere a fondo, per individuarle rapidamente e facilmente bed-side in modo quantitativo e realizzare così la prevenzione primaria delle malattie umane più frequenti e gravi, come il diabete mellito tipo 2, l'ipertensione arteriosa, le cardiovascolopatie, il cancro, ecc.

Oggi giorno, noi siamo in grado di osservare e seguire nel tempo la lenta evoluzione patologica a partire da queste costituzioni SBQ (**Zona Bianca** o fisiologica) per esitare nelle patologie (**Zona Nera** o patologica), inclusa la stessa sindrome metabolica, attraverso un periodo di transizione della durata di anni o decenni, che abbiamo definito **Zona Grigia**, locus della prevenzione primaria anche del diabete mellito (6) (Tab.1).

Dal punto di vista SBQ, in un individuo con particolari costituzioni, ma di "lieve" intensità, il preconditionamento risulta di tipo I: il miglioramento dei valori parametrici può essere statisticamente significativo, sebbene di differente entità; il tempo di latenza dei valori basali appare ancora normale ed il successivo incremento è presente, ma di varia intensità (preconditionamento tipo I) (Tab.1).

In realtà, in presenza di "intensa" costituzione SBQ, i parametri, ancora normali di base, possono migliorare lievemente, ma scarsamente, in modo statisticamente non significativo, dopo il preconditionamento, oppure rimanere identici ai valori basali (preconditionamento tipo II).

Nella **sindrome pre-metabolica**, invece, i valori parametrici basali sono normali (ma la durata dei riflessi è maggior dei valori fisiologici: $\geq 4 \text{ sec.}$; $NN \leq 4 \text{ sec.}$), mentre nella seconda valutazione o restano immutati o si riducono lievemente (di circa 1 sec.) (preconditionamento tipo III).

Al contrario, nella **sindrome metabolica**, e specialmente nella malattia in atto, i valori parametrici di base risultano già alterati patologicamente e peggiorano dopo il preconditionamento (preconditionamento tipo IV).

I differenti tipi di preconditionamento procedono parallelamente alle modificazioni della Riserva Funzionale Microcircolatoria e, quindi, del sistema biologico microcircolatorio, che, a sua volta è correlato con le alterazioni del parenchima relativo. Un'esperienza clinica di 46 anni permette di affermare che la conoscenza delle costituzioni SBQ e della sindrome pre-metabolica rappresenta una rivoluzione epocale nella prevenzione primaria delle malattie umane.

9.6 Bibliografia

- 1) Mary Ann Liebert. Metabolic syndrome and related disorders. Metabolic Syndrome. Volume 1, number 1, 2003
- 2) Meigs JB. Pre-metabolic Syndrome. BMJ 2003;327:61-62 (12 July)
- 3) Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 1998;15: 539-53.[CrossRef][ISI][Medline]
- 4) Stagnaro S., Stagnaro-Neri M. Valutazione percusso-ascoltatoria del Diabete Mellito. Aspetti teorici e pratici. Epat. 32, 131, 1986.
- 5) Stagnaro S. Diet and Risk of Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2002 Jan 24;346(4):297-298. [PubMed indexed for Medline]
- 6) Sergio Stagnaro. Pre-Metabolic Syndrome. Locus of Type 2 Diabetes Primary Prevention. 1 August 2003 Disponibile al link: <http://www.bmj.com/rapid-response/2011/10/29/pre-metabolic-syndrome-locus-type-2-diabetes-primary-prevention>
- 7) Reaven G. Insulin resistance: Why is it important? What is the link between it and cardiovascular disease? How can you recognize it? Program of the American Association of Clinical Endocrinologists 12th Annual Meeting and Clinical Congress; May 14-18, 2003; San Diego, California
- 8) Reaven GM, Chen YD, Jeppesen J, Maheux P, Krauss RM. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. J Clin Invest. 1993;92:141-146. [Abstract](#)
- 9) Abbasi F, McLaughlin T, Lamendola C, et al. Fasting remnant lipoprotein cholesterol and triglyceride concentrations are elevated in nondiabetic, insulin-resistant, female volunteers. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:3903-3906. [Abstract](#)
- 10) Chen NG, Abbasi F, Lamendola C, et al. Mononuclear cell adherence to cultured endothelium is enhanced by hypertension and insulin resistance in healthy nondiabetic volunteers. Circulation. 1999;100:940-943. [Abstract](#)
- 11) Stagnaro S., Stagnaro-Neri M., Basi microcircolatorie della semeiotica biofisica. Atti del XVII Cong. Naz. Soc. Ital. Studio Microcircolazione, Firenze ott. 1995, Biblioteca Scient. Scuola Sanità Militare, 1995, 2, 94.
- 12) Chen NG, Abbasi F, Lamendola C, et al. Mononuclear cell adherence to cultured endothelium is enhanced by hypertension and insulin resistance in healthy nondiabetic volunteers. Circulation. 1999;100:940-943. [Abstract](#)

- 13) Stuhlinger MC, Abbasi F, Chu JW, et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. JAMA. 2002;287:1420-1426. [Abstract](#)
- 14) Stagnaro S. "Biophysical-Semeiotic Constitutions: URL www.semeioticabiofisica.it/constitutions.htm
- 15) Stagnaro S., Istangiopatia Congenita Acidosica Enzimo-Metabolica condizione necessaria non sufficiente della oncogenesi. XI Congr. Naz. Soc. It. di Microangiologia e Microcircolaz. Abstracts, pg 38, 28 Settembre-1 Ottobre, Bellagio,1983
- 16) Stagnaro S., Istangiopatia Congenita Acidosica Enzimo-Metabolica. X Congr. Naz. Soc. It. di Microangiologia e Microcircolazione. Atti, 61. 6-7 Novembre, Siena,1981
- 17) Stagnaro S., Istangiopatia Congenita Acidosica Enzimo-Metabolica. Una Patologia Mitocondriale Ignorata. Gazz Med. It. – Arch. Sci. Med. 144, 423, 1985 è (**Infotrieve**)
- 18) Stagnaro S., Diet and Risk of Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2002 Jan 24;346(4):297-298. letter [**PubMed indexed for MEDLINE**].
- 19) Stagnaro S., Stagnaro-Neri M. Valutazione percusso-ascoltatoria del Diabete Mellito. Aspetti teorici e pratici. Epat. 32, 131
- 20) Stagnaro S. Diabetic Constitution, www.semeioticabiofisica.it/Documenti/Ita/Diagnosi Semeiotico-Biofisica del%
- 21) Stagnaro S. Dyslipidemic Constitution, www.semeioticabiofisica.it/Documenti/Ita/Costituzione dislipidematica.doc
- 22) Stagnaro S. Biophysical-semeiotic diagnosis of diabetes mellitus since its initial stages. www.semeioticabiofisica.it/Documenti/Ita/Diagnosi Semeiotico-Biofisica del%
- 23) Stagnaro S. Biophysical-semeiotic evaluation of insular amyloid in bed-side diagnosing diabetes mellitus type ii, since initial stage.
www.semeioticabiofisica.it/Documenti/Ita/Diagnosi DM. amiloide.doc
- 24) Stagnaro S. From Diabetic and Dyslipidemic Biophysical-Semeiotic Constitutions to Type 2 Diabetes Mellitus. www.semeioticabiofisica.it/Documenti/Ita/A IIR Lipids Sem. Biof it.doc
- 25) Stagnaro S. Beyond Hyperinsulinemia-Insulin Resistance in the War against Arteriosclerosis and type 2 Diabetes Mellitus. www.semeioticabiofisica.it/Documenti/Ita/A CD DM PPAR.doc
- 26) Stagnaro S. Diabetic constitution, obesity, insulin-resistance, ppars, and type 2 diabetes mellitus. www.semeioticabiofisica.it/Documenti/Ita/A CD DM PPAR.doc
- 27) Stagnaro S. Beyond glycemia: biophysical-semeiotic evaluation of glycemic metabolism. www.semeioticabiofisica.it/Documenti/Ita/Beyond Hyperinsulinemia it.doc

- 28) 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.
- 29) Stagnaro S. Biophysical-Semeiotic Preconditioning.
[www.semeioticabiofisica.it/microangiologia/Documenti/Eng/A PRECONDIZIONAMENTO%](http://www.semeioticabiofisica.it/microangiologia/Documenti/Eng/A%20PRECONDIZIONAMENTO%20.pdf)
- 30) Stagnaro S, Caramel S. The role of mitochondria and mit-DNA in Oncogenesis. *Quantum Biosystems.* 2(11) 250-281, 2010.
[http://www.quantumbiosystems.org/admin/files/QBS%20\(1\)%20250-281.pdf](http://www.quantumbiosystems.org/admin/files/QBS%20(1)%20250-281.pdf)
- 31) Stagnaro S.-Neri M., Stagnaro S., Sindrome di Reaven, classica e variante, in evoluzione diabetica. Il ruolo della Carnitina nella prevenzione del diabete mellito. *Il Cuore.* 6, 617 1993 (Medline).
- 32) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., La “Costituzione Colelitiasica”: ICAEM- α , Sindrome di Reaven variante e Ipotonia-Ipocinesia delle vie biliari. *Atti. XII Settim. It. Dietol. ed Epatol.* 20, 239, 1993.
- 33) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Semeiotica Biofisica: la manovra di Ferrero-Marigo nella diagnosi clinica della iperinsulinemia-insulino resistenza. *Acta Med. Medit.* 13, 125, 1997.
- 34) MC. GARRY J.D. Banting Lecture 2001: Dysregulation of Fatty Acid Metabolism in the Etiology of type 2 diabetes mellitus.
- 35) PAN DA, LILLIOJA S, KRIKETOS AD, MILNER MR, BAUR LA, BOGARDUS C, JENKINS AB, STORLEIN LH: Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. *Diabetes* 46:983 988, 1997.
- 36) SCHICK F, EISMANN B, JUNG W-I, BONGERS H, BUNSE M, LUTZ O: Comparison of localized proton NMR signals of skeletal muscle and fat tissue in vivo: two lipid compartments in muscle tissue. *Magn Reson Med* 29:158 167, 1993

10. Sindrome Pre-Metabolica: il ruolo della valutazione Semeiotico-Biofisico-Quantistica del Sistema Nervoso Vegetativo in condizioni di stimolazione neuro-ormonale

10.1 Riassunto

La disfunzione del sistema nervoso vegetativo e l'attivazione dei sistemi ormonali, incluso il sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono generalmente associate con la Sindrome Pre-Metabolica (1-10). Interferire terapeuticamente su questi sistemi si è rivelato efficace ed utile anche nella prevenzione, secondo altri autori (11).

Nella mia opinione, tuttavia, il medico deve riconoscere al letto del paziente prima di tutto la Sindrome Pre-Metabolica in tutti gli individui che a lui si presentano per qualsiasi motivo patologico, cioè, un lungo tempo prima dell'esordio del diabete.

Certamente, la iper-leptinemia nell'obesità, l'iper-insulinemia in condizioni di resistenza insulinica periferica e di stress ossidativo generalizzato nel diabete tipo 2 rappresentano attivatori noti della componente simpatica del sistema nervoso vegetativo (dagli autori anglosassoni definito impropriamente "autonomo"), oggi passibile di valutazione clinica, SBQ, in modo facile e rapido, come ho descritto in un precedente articolo (12).

Ciò nonostante, questo sistema è quasi sempre stimolato già nella fase avanzata della Sindrome Pre-Metabolica, in cui è presente insulino-resistenza nel suo stadio iniziale, in assenza delle altre componenti della sindrome metabolica (V. in www.semeioticabiofisica.it www.microangiologia.it).

Io ho dimostrato che l'attivazione simpatica è fondata sulla Istangiopatia Congenita Acidotica Enzimo-Metabolica- α (12-15), e, di conseguenza, può aggravare l'insulino-resistenza periferica, definita come un parziale blocco degli effetti insulinici sulla captazione glicidica, valutata appunto con la Semeiotica Biofisica Quantistica (1-10, 26, 27).

A sua volta, a causa della produzione di radicali liberi, in parte causata da prolungati episodi di ischemia-riperfusionne ICAEM- α dipendenti, essa aggrava la disfunzione metabolica, prendendo parte al provocare la sindrome metabolica e, infine, il diabete mellito tipo 2, quando è presente la costituzione diabetica "accanto" a quella dislipidica, a partire dalla Sindrome Pre-Metabolica. Certamente, quale sua conseguenza, noi dobbiamo sottoporre a terapia l'attivazione del sistema nervoso vegetativo, a cominciare auspicabilmente dalla sua fase iniziale.

Lo scopo di questo articolo è quello di illustrare metodi SBQ di facile e rapida applicazione, utili ed affidabili al letto del malato nella valutazione "quantitativa" dell'attivazione del sistema

nervoso vegetativo e di riferire gli effetti vantaggiosi ottenuti con la somministrazione di melatonina-adenosina in soggetti colpiti da Terreno Oncologico.

10.2 Introduzione

Lo studio delle Costituzioni SBQ e della Sindrome Pre-Metabolica, pertanto, svolge un ruolo essenziale nella prevenzione primaria sia della sindrome metabolica che, di conseguenza, del diabete tipo 2 e delle patologie ad esso associate (1-10) (V. il sito HONCode 233736 www.semeioticabiofisica.it e <http://www.microangiologia.it>).

Inoltre, la disfunzione del sistema nervoso vegetativo (SNV) e l'attivazione di sistemi ormonali, incluso il sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono generalmente associati con la Sindrome Pre-Metabolica. Infatti, in un'esperienza clinica iniziata 46 anni or sono, l'intervento con farmaci su questi sistemi, quando necessario, si è rivelato benefico anche nella prevenzione, in accordo con altri autori (11). In realtà, il medico deve riconoscere clinicamente la Sindrome Pre-Metabolica in tutti gli individui che lo consultano per qualsiasi malattia, quindi, un tempo veramente lungo prima dell'esordio del diabete mellito tipo 2 (DMt2).

Certamente, l'iperleptinemia nell'obesità, l'iperinsulinemia in condizioni di insulino-resistenza periferica e specialmente lo stress ossidativo nel DMt2 rappresentano i noti attivatori della componente simpatica del sistema nervoso vegetativo, oggi passibile di valutazione in modo facile e rapido, come io ho dimostrato in un precedente articolo (12). Tuttavia, questo sistema è per lo più già stimolato nella Sindrome Pre-Metabolica, in cui in cui l'iperinsulinemia-insulinoresistenza (IIR) è presente nella sua fase iniziale (V. i siti citati sopra).

Ho dimostrato precedentemente che l'attivazione simpatica del SNV è sempre basata sull'Istangiopatia Congenita Acidotica Enzimo-Metabolica- α (12, 14, 15), e, quindi, può peggiorare la resistenza insulinica periferica, definita come blocco parziale degli effetti insulinici sull'*up-take* del glucosio, valutato con l'aiuto della Semeiotica Biofisica (1-10) (V. i siti citati).

A sua volta, in seguito alla produzione di radicali liberi di O₂, in parte causata da prolungati episodi di ischemia-riperfusion, si aggrava la disfunzione metabolica che partecipa al passaggio dalla Sindrome Pre-Metabolica alla sindrome metabolica ed infine al DMt2, se ovviamente è presente la costituzione diabetica "accanto" a quella dislipidica. Certamente, come conseguenza di ciò, noi dobbiamo trattare quest'attivazione del SNV ad iniziare dal suo stadio iniziale.

Lo scopo di questo articolo è quello di illustrare metodi SBQ, di semplice e rapida applicazione, utili ed affidabili nella valutazione "quantitativa" dell'attivazione del sistema nervoso vegetativo al letto del malato. Inoltre, saranno riferiti significativi risultati raccolti in 25 pazienti,

colpiti da Terreno Oncologico, a cui era stata somministrata melatonina-adenosina e nei quali il SNV è in genere alterato nel senso che è prevalente il tono simpatico (14) (V. i siti citati sopra).

10.3 Metodi

Di seguito sono descritti soltanto due metodi SBQ, utili ed affidabili nella valutazione clinica del SNV: per ulteriori informazioni il lettore consulti il mio precedente articolo (12) ed il mio sito www.microangiologia.it.

In un individuo in posizione supina, il *test* del pugile provoca interessanti modificazioni del volume renale, studiati con l'aiuto della percussione ascoltata (Fig.1) (V. nel primo sito citato la Pagina Tecnica N° 5).

Nel sano, dopo un tempo di latenza (tl) di ca. 3 sec., i reni aumentano di volume in modo statisticamente significativo per la durata di 4 sec. Subito dopo, segue la decongestione renale per 10 sec. esatti.

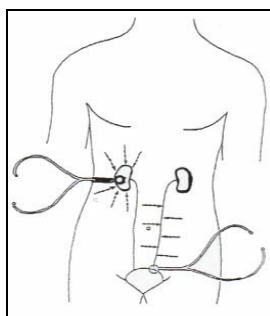


Fig 1

La figura mostrala corretta posizione del tamburo del fonendoscopio e le linee su cui si deve applicare la percussione digitale, gentile e direttamente sopra la cute, per tracciare la proiezione cutanea del rene e dell'uretere.

Al contrario, in individui con attivazione simpatica del SNV, la durata del riflesso è ≤ 3 sec., la decongestione renale persiste per > 10 sec., in rapporto con la gravità della sottostante disfunzione (25 casi personali).

Infine, in presenza di ipertono parasimpatico, la congestione dei reni dura ≥ 5 sec., mentre la decongestione renale persiste meno del normale (NN = 10 sec.).

Questi risultati sono identici a tutti gli altri segni ottenuti in una precedente ricerca e da me riferiti in un precedente lavoro (12).

Un secondo metodo facile ed utile nella valutazione clinica del tono del SNV, è il seguente: nel sano, la pressione digitale di media intensità, applicata sopra la proiezione cutanea del plesso mesenterico superiore (= 1 cm. sotto l'ombelico e leggermente a destra) provoca il riflesso gastrico aspecifico e il riflesso ciecale (= dilatazione del cieco) dopo un breve tl.

I riflessi dei due *test* durano entrambi 10 sec. esatti, a dimostrazione della coerenza interna ed esterna della mia teoria (Fig.2).

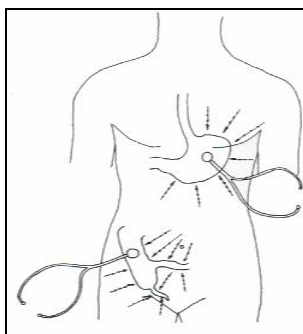


Fig. 2

La figura chiaramente mostra sia la posizione del tamburo del fonendoscopio sia le linee su cui applicare la percussione digitale per tracciare la proiezione cutanea dello stomaco, cieco ed appendice.

E' interessante che, nell'ipertono simpatico del SNV, i riflessi, osservati con i due metodi, persistono più di 10 sec., in relazione alla intensità della sottostante disfunzione, permettendo un monitoraggio terapeutico obiettivo: il valore di questo parametro è uguale a quello osservato nella precedente valutazione, descritta sopra.

Infine, in presenza di ipertono parasimpatico del SNV, la congestione renale ha una durata \geq 5 sec., e la durata della decongestione renale risulta più breve di 10 sec. in modo "quantitativo".

Per accertare clinicamente il tono del sistema nervoso vegetativo in un ben definito sistema biologico, come il tessuto adiposo addominale, sia nel *absorptive state* sia *post-absorptive state*, dove l'indagine del locale interstizio recita un ruolo di primo ordine, (V. www.microangiologia.it), il lettore deve possedere sicure conoscenze di Semeiotica Biofisica.

10.4 Discussione

Lo strumento maggiormente efficace nella prevenzione primaria delle più comuni malattie umane, come il DMt2 ed il cancro, è senz'alcun dubbio il riconoscere, *bed-side*, le diverse costituzioni SBQ, *conditio sine qua non* delle patologie relative, come mi permette di affermare una esperienza clinica di ben 46 anni, valutandone il reale rischio.

Nel caso del DMt2, per esempio, i medici devono accertare in modo “quantitativo” la presenza sia della costituzione dislipidemica sia di quella diabetica (V. il sito citato per primo, Diabete Mellito, “Joslin aveva ragione”) e, quindi, essi necessariamente devono ricercare la Sindrome Pre-Metabolica, situata tra queste costituzioni e la sindrome metabolica, precedendo di anni o decenni le malattie, per esempio, il DMt2 (1-4).

A questo punto, mi corre l'obbligo di sottolineare un importante fatto, che bisogna urgentemente identificare i meccanismi fisiopatologici comuni alle malattie umane più invalidanti o mortali, come la stimolazione neuroumorale, che svolge un ruolo significativo nel progredire di queste condizioni patologiche verso il DMt2. Inoltre, la disfunzione del sistema nervoso vegetativo (SNV), cioè l'attivazione del simpatico e la disattivazione del parasimpatico, così come l'attivazione di ormoni quali il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) devono essere presi in attenta considerazione (11, 12).

Infatti, l'alterato equilibrio del SNV può aggravare, ma certamente non causare, i sintomi e i segni della sindrome metabolica. Noi dobbiamo auspicabilmente prevenire l'insorgenza della sindrome metabolica mediante il riconoscimento delle condizioni patologiche sopra menzionate, cioè, le Costituzioni SBQ e la Sindrome Pre-Metabolica, che la precedono.

La sindrome metabolica, classica e “variante” che io ho scoperto e descritto in precedenti articoli (16, 17), diagnosticata sempre in individui con l'ICAEM- α (14-17), è composta da obesità viscerale, iperglicemia, iperinsulinemia, insulinoresistenza, dislipidemia e cardiovascolopatia. Infatti, il comune denominatore di queste condizioni patologiche, dal carattere sicuramente epidemico, è, secondo me, questa citopatia mitocondriale, cioè, l' ICAEM- α (14, 17).

Sicuramente, il sistema nervoso vegetativo, anche in mie precedenti ricerche (12, 14-17) (V i siti citati) ha dimostrato di recitare un ruolo importante nella sindrome metabolica. Recentemente uno studio prospettico di coorte in 8.000 pazienti, seguiti dal 1987 al 1998, rivelò un elevato rischio relativo di sviluppare il DMt2 se la disfunzione del SNV è presente in soggetti *sani* indipendentemente dagli altri fattori di rischio, come il peso corporeo (18). Tuttavia, così io penso, questi individui erano certamente colpiti dalle costituzioni riferite sopra oppure dalla Sindrome Pre-Metabolica, ignorata dall'autore dell'articolo.

Io concordo con Pliquet R.U., che afferma che, se la situazione del sistema nervoso vegetativo è studiato in certi compartimenti ed inteso come indicatore dell'equilibrio vegetativo dell'intero corpo (io aggiungo, con un'ulteriore precisazione, *in un preciso momento*, naturalmente:

V. avanti), il quadro diventa confuso (11). Ne consegue che il reperto di un ridotto livello catecolaminico nel sangue, l'incremento della frequenza cardiaca, la ridotta attività parasimpatica misurata mediante l'intervallo R-R dopo il blocco β -adrenergico e l'aumentato periodo di latenza prima, ma non dopo il blocco muscarinico, è compreso come un ridotto tono simpatico e parasimpatico, generalmente inteso, nello sviluppo dell'obesità (19).

Come illustrato sopra e nel mio precedente lavoro (12), con la valutazione clinica dell'attività del SNV noi possiamo dimostrare l'importanza dell'attività parasimpatica accentuata nell'obesità, che conduce all'incremento dell'insulina ed al deposito di grasso, in accordo con quanto sostenuto da altri autori (19, 20, 21).

Al contrario, un sistema nervoso simpatico iperattivo è descritto nel DMt2, ed è in grado di portare alla tachicardia, all'aumento delle resistenze vascolari ed alla ritenzione del sodio (22).

Di conseguenza, Pliquett R.U. ha proposto correttamente che la confusione del quadro finora descritto è da attribuire al fatto che i parametri relativi al SNV sono attualmente misurati in compartimenti differenti (11), come corroborano le mie precedenti ricerche riferite sopra (12).

Oltre l'azione ipoglicemizzante, l'insulina attiva il sistema simpatico, mentre interrompe la componente vagale del SNV (23, 24). Io ho raccolto identici dati con il metodo SBQ in un gran numero di precedenti ricerche (4, 25, 26, 27).

Inoltre, l'insulina incrementa l'attività della sintetasi endoteliale dell'acido nitrico (eNOS) che contribuisce a regolare il tono microvascolare, ma in modi differenti, diametralmente opposti, nel soggetto normale, da un lato, e in individui colpiti da Sindrome Pre-Metabolica, sindrome metabolica e dal diabete mellito tipo 1 e 2, dall'altro lato, come dimostra l'evidenza SBQ, per esempio, valutando il tempo di latenza (lt.) del riflesso muscolo scheletrico (m. bicipite)-gastrico aspecifico prima di base, a riposo, e, quindi, dopo il *test* del picco acuto della secrezione insulinica (26): nel sano, il tl. appare allungato significativamente.

Al contrario, negli individui con Sindrome Pre-Metabolica, sindrome metabolica e DM t1 e t2, il tl. appare o identico (Sindrome Pre-Metabolica) oppure chiaramente ridotto, nella sindrome metabolica e nella malattia conclamata.

Inoltre, notoriamente, nel sano l'insulina può neutralizzare le specie reattive di ossigeno (ROS), causando l'attivazione microcircolatoria tipi I, associata, ma non certamente nelle condizioni patologiche ricordate. La disfunzione del SNV in termini di attivazione simpatica, di qualsiasi causa, peggiora la sensibilità periferica per l'insulina, per esempio, provocando la riduzione del pH tissutale (25-28), provocando, pertanto, ripetuti episodi di iper-catecolaminemia, iperinsulinemia ed iperglicemia, ulteriore attivazione della componente simpatica del SNV. Accanto a ciò, come segno caratteristico del diabete tipo 2, una persistente iperinsulinemia può condurre, MA esclusivamente in soggetti con entrambe le Costituzioni SBQ, sia dislipidemia sia diabetica, all'esaurimento delle cellule beta-pancreatiche, mentre ripetuti episodi di iperglicemia possono incrementare lo *stress* ossidativo (29, 30) (V. "Diabete Mellito" nel sito citato).

Le catecolamine deteriorano la sensibilità dei recettori insulinici come dimostra gli alti valori catecolaminici plasmatici in pazienti con feocromocitoma, in cui la sensibilità all'insulina fu ristabilita con l'intervento chirurgico di rimozione del tumore (31), e nel seguente esperimento clinico eseguito nel sano e in pazienti con i disordini metabolici ricordati sopra: *nel sano*, il *test* del picco acuto della secrezione insulinica migliora efficacemente la microcircolazione (26), come dimostrato sopra.

Al contrario, questo miglioramento microcircolatorio è significativamente ridotto se è valutato una seconda volta, subito dopo la manovra di Restano (= *test* dell'apnea persistente 7 sec. associata al *test* del pugile: *stimolazione del tono simpatico*).

Infine, in pazienti colpiti dalle alterazioni endocrino-metaboliche sopra riferite, la manovra di Restano peggiora in modo statisticamente significativo la microcircolazione già leggermente modificata di base, mostrando per la prima volta " clinicamente " che la disfunzione del sistema nervoso vegetativo aggrava, ma non causa, l'insulinoresistenza, che è già presente, quanto meno in una forma *potenziale*, nella Sindrome Pre-Metabolica (1-10).

Da una parte, l'attivazione simpatica può accentuare il dispendio energetico (32) e mediare la lipolisi, auspicabilmente riducendo, pertanto, il sovrappeso, come implica il blocco adrenergico (33). Perciò, l'attivazione simpatica può principalmente rappresentare un meccanismo compensatorio.

Dall'altra parte, un'eccessiva attivazione simpatica può portare alla IIR: è stato dimostrato che la caffeina, inducendo l'attivazione simpatica, riduce la sensibilità dei recettori insulinici periferici (34).

Come conseguenza dello squilibrio del SNV, alcuni autori ipotizzarono che in queste condizioni il cervello, sensibile, perde la sua attitudine per il ritmo interno ed esterno. Poiché il cervello utilizza il sistema nervoso vegetativo per instaurare la ritmicità interna, essi hanno proposto l'alterato equilibrio del SNV come la causa principale della sindrome metabolica (11, 35). In realtà, la causa principale sottostante a queste patologie è l'ICAEM- α , la comune *conditio sine qua non* delle costituzioni SBQ, dello squilibrio del sistema nervoso vegetativo (12), della Sindrome Pre-Metabolica, della Sindrome Metabolica e, da ultimo, del diabete tipo 2 e delle patologie associate ad esso.

10.5 Il ruolo primario nella modificazione dell'attivazione del Sistema Nervoso Vegetativo

Modificazioni dello stile di vita come l'esercizio fisico è in condizione di restaurare la funzione del SNV in qualsiasi situazione patologica, per es., nel diabete tipo2 e patologie associate, mediante la normalizzazione di riflessi cardiovascolari (36) e molti altri meccanismi d'azione (46). Fattori esterni, come l'alcool e il tabacco possono contribuire ulteriormente allo *stress* ossidativo o all'attivazione del sistema nervoso vegetativo (37). I fattori individuali del concetto generale di stimolazione neuro-umorale devono essere ancora i noti fattori di rischio del DMt2, che possono alla fine influenzare il SNV, il RAAS ed il milieu dello *stress* ossidativo, una volta che le vie antiossidative sono saturate.

Nella mia ricerca tuttora in corso, è importante il fatto che la carenza di melatonina, componente del Terreno Oncologico (38), è associata con lo sbilanciamento del SNV, come dimostra l'evidenza clinica: nel sano, mentre il soggetto esegue la manovra di Restano o soltanto il *test* del pugile, i diametri renali aumentano significativamente per 4 sec., seguiti dalla decongestione del rene persistente 10 sec. esatti, con successiva congestione renale (per soli 2 sec. nella *successiva* fluttuazione) e decongestione per altri 10 sec. precisi, e così via: il periodo è uguale a 12 sec.

Tuttavia, se il soggetto da esaminare chiude gli occhi o sta assumendo melatonina-adenosina, per es., contro il Terreno Oncologico, si osserva una modificazione dell'equilibrio del SNV in favore del tono parasimpatico: durante le stesse condizioni (per es., il *test* del pugile) la congestione renale dura 6-8 sec. (NN = 4 sec. nel corso della prima oscillazione), mentre la decongestione renale persiste in media a-6 sec. (= ipertono vagale⁹, mostrando un periodo di 12 sec.

Analogamente, il comportamento del riflesso mesenterico superiore mostra una durata della dilatazione ciecale più breve (NN = 10 sec.) ed un tempo di scomparsa maggiore (NN = 2-4 sec.), indicante la coerenza esterna ed interna della teoria SBQ. Infatti, la melatonina riduce la pressione notturna (41).

Secondo il personale parere, l'alterato equilibrio del sistema nervoso vegetativo, generalmente riconosciuto presente nella sindrome metabolica, "può" essere presente nello stadio "tardivo" della Sindrome Pre-Metabolica, ma sia l'ICAEM- α e le associate Costituzioni SBQ, sia la Sindrome Pre-Metabolica la precedono regolarmente.

Sono d'accordo, tuttavia, che interventi sul livello di *feed-back* per i centri vegetativi o l'orologio centrale dovrebbero essere benefici nella sindrome metabolica ed anche in certi casi di Sindrome Pre-Metabolica.

Durante gli esercizi fisici è consumata energia, che è monitorata dal cervello. Come un evento riflesso, l'*in-put* vegetativo al compartimento viscerale si sposta verso il predominio simpatico e il grasso viscerale diminuisce (38, 39), come consente di affermare la Semeiotica Biofisica (durante attività muscolare, i microvasi del tessuto adiposo fluttuano intensamente: attivazione microcircolazione associata, tipo I, mostrando – fatto interessante – un “ampio” interstizio: V. www.microangiologia.it).

Al tempo stesso, la scarica simpatica al cuore ed alle arterie diminuisce, finalizzata a facilitare il flusso ematico al muscolo scheletrico, esitando in un abbassamento della pressione e miglioramento della sensibilità all'insulina del muscolo (40, 41). Di conseguenza, esercizi fisici quotidiani e perdita di peso ristabiliscono la bilancia metabolica tra lo stato anabolico e catabolico cosicché l'*out-flow* vegetativo ritorna nuovamente ritmico (42).

Oltre all'esercizio muscolare ed alla dieta, etimologicamente intesa, un altro possibile intervento a livello di SNV è il suo riequilibrio mediante somministrazione di melatonina, che è particolarmente secreta, ma non soltanto, dall'epifisi secondo un comportamento circadiano, come segnale della notte. Diabetici con disturbi dell'equilibrio del tono del SNV e pazienti con cardiopatia ischemica presentano un ritmo melatoninico piatto (43, 44).

Come dimostra la mia ricerca ancora in corso, appare interessante che la somministrazione supplementare di melatonina-adenosina ristabilisce l'equilibrio del tono del SNV, ripristina le variazioni giornaliere della pressione negli ipertesi e permette alla pressione arteriosa di ridursi la notte.

Ne consegue che l'assunzione di melatonina-adenosina la sera prima di dormire provoca perdita del grasso viscerale e migliora la sindrome metabolica; i miei dati “clinici” sono in accordo con quelli ottenuti da altri autori nei topi (45). Certamente, questi dati devono essere corroborati, naturalmente in ampi trial.

In conclusione, sebbene la regressione della sindrome metabolica mediante questi procedimenti di normalizzazione dello sbilanciamento del SNV depone per un possibile efficace trattamento, finalizzato a ristabilire un fisiologico ritmo giornaliero nella bilancia energetica, io penso che sia meglio di ogni altra cosa riconoscere *bed-side* innanzitutto le Costituzioni SBQ diabetica “e” dislipidemica e, quindi, la loro patologica lenta evoluzione verso la Sindrome Pre-Metabolica, vero *locus* della prevenzione primaria delle più comuni e gravi malattie umane.

10.6 Bibliografia

- 1) Stagnaro S. Pre-Metabolic Syndrome. Locus of Type 2 Diabetes Primary Prevention. bmj.com/cgi/eletters/327/7409/266
- 2) Stagnaro S. Be bold, sensible, but especially clever: the pre-metabolic syndrome. 5 September 2003. bmj.com/cgi/eletters/327/7414/0-g -
- 3) Stagnaro S. Primary Task of WHO: learning and teaching the Pre-Metabolic Syndrome. 29 August 2003. bmj.bmjournals.com/cgi/eletters/327/7413/0-f - 15k -
- 4) Stagnaro S. Pre-metabolic syndrome. locus of the primary prevention. <http://www.bmj.com/rapid-response/2011/10/29/pre-metabolic-syndrome-locus-type-2-diabetes-primary-prevention>
- 5) Stagnaro S. La costituzione arteriosclerotica. <http://www.semeioticabiofisica.it/semeioticabiofisica/Documenti/Ita/Costituzione%20arteriosclerotica.doc>
- 6) Stagnaro S. Sindrome Pre-Metabolica. Fondamentali Concetti Fisiopatologici e Diagnostici. Fce news. http://www.fcenews.it/index2.php?option=com_content&task=view&id=10565&pop=1&page=1&Itemid=62
- 7) Stagnaro S. Sindrome Pre-Metabolica. <http://www.semeioticabiofisica.it/microangiologia/Documenti/Ita/Pre-Metabolic%20Syndr%20ANS%20Eval%20it.doc>
- 8) Stagnaro S. Sindrome Pre-Metabolica. Fondamentali Concetti Fisiopatologici e Diagnostici. Clicmedicina http://www.clicmedicina.it/liguria/liguria_pagine%20n8/sindrome_premetabolica2.htm
- 9) Stagnaro S. Pre-metabolic syndrome: the real initial stage of metabolic-syndrome, type 2 diabetes and arteroscleropathy. Cardiovascular Diabetology (17 February 2004) <http://www.cardiab.com/content/3/1/1/comments>
- 10) Stagnaro S. Pre-Metabolic Syndrome in diagnosing early diabetes mellitus from its initial stages www.cardiab.com/content/2/1/13/comments -
- 11) Pliquett R.U., Fasshauer M., Bluher M., Paschke R. Neurohumoral stimulation in type-2-diabetes as an emerging disease concept. *Cardiovascular Diabetology* 2004, 3:4

- 12) Stagnaro-Neri M, Stagnaro S., Valutazione clinica percusso-ascoltatoria del sistema nervoso vegetativo e del sistema renina-angiotensina, circolatorio e tessutale. Arch. Med. Int. XLIV, 3, 173-178. (**Infotrieve**)1992
- 13) Stagnaro S. Diabetic constitution. Primary prevention of diabetes mellitus type II (NIDDM). www.semeioticabiofisica.it Biophysical-Semeiotic Constitutions.
<http://www.semeioticabiofisica.it/semeioticabiofisica/Documenti/Eng/Costituzioni DM engl.doc> -
- 14) Stagnaro S., Stagnaro-Neri M. Introduzione alla Semeiotica Biofisica. Il terreno Oncologico. Ediz. Travel Factory, Roma, 2004.
- 15) Stagnaro S., Istangiopatia Congenita Acidotica Enzimo-Metabolica. Una Patologia Mitocondriale Ignorata. Gazz Med. It. – Arch. Sci. Med. 144, 423 (**Infotrieve**) 1985.
- 16) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Sindrome di Reaven, classica e variante, in evoluzione diabetica. Il ruolo della Carnitina nella prevenzione del diabete mellito. Il Cuore. 6, 617, 1993 (**Medline**)
- 17) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., La “Costituzione Colelitiasica”: ICAEM- α , Sindrome di Reaven variante e Ipotonia-Ipocinesia delle vie biliari. Atti. XII Settim. It. Dietol. ed Epatol. 20, 239, 1993.
- 18) Esler M: Differentiation in the effects of the angiotensin II receptor blocker class on autonomic function. J Hypertens 2002, 20 Suppl 5: S13-S19.
- 19) Le M, Mimassi N, Lancien F, Mabin D, Boucher JM, Blanc JJ: Heart rate variability, a target for the effects of angiotensin II in the brain of the trout *Oncorhynchus mykiss*. *Brain Res* 2002, 947: 34-40.
- 20) Ogihara T, Asano T, Ando K, Chiba Y, Sakoda H, Anai M, Shojima N, Ono H, Onishi Y, Fujishiro M, *et al.*: Angiotensin II-induced insulin resistance is associated with enhanced insulin signaling. *Hypertension* 2002, 40: 872-879.
- 21) Kranzhofer R, Browatzki M, Schmidt J, Kubler W: Angiotensin II activates the proinflammatory transcription factor nuclear factor-kappaB in human monocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1999, 257: 826-828.
- 22) Koh KK, Ahn JY, Han SH, Kim DS, Jin DK, Kim HS, Shin MS, Ahn TH, Choi IS, Shin EK: Pleiotropic effects of angiotensin II receptor blocker in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2003, 42: 905-910.
- 23) Muntzel MS, Anderson EA, Johnson AK, Mark AL: Mechanisms of insulin action on sympathetic

nerve activity. *Clin Exp Hypertens* 1999, **17**: 39-50.

24) Van De Borne P, Hausberg M, Hoffman RP, Mark AL, Anderson EA: Hyperinsulinemia produces

cardiac vagal withdrawal and nonuniform sympathetic activation in normal subjects. *Am J Physiol* 1999, 276: R178-R183.

25) Stagnaro S., Stagnaro-Neri M. Valutazione percusso-ascoltatoria del Diabete Mellito. Aspetti teorici e pratici. *Epat.* 32, 131, 1986

26) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Semeiotica Biofisica: la manovra di Ferrero-Marigo nella diagnosi clinica della iperinsulinemia-insulino resistenza. *Acta Med. Medit.* 13, 125, 1997

27) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Semeiotica Biofisica: valutazione clinica del picco precoce della secrezione insulinica di base e dopo stimolazione tiroidea, surrenalica, con glucagone endogeno e dopo attivazione del sistema renina-angiotensina circolante e tissutale – *Acta Med. Medit.* 13, 99, 1997

28) Roth J., Insulino-recettori nel diabete. *Minuti Nov.-Dic.* 37, 1225-1230 1988

29) Sampson MJ, Gopaul N, Davies IR, Hughes DA, Carrier MJ: Plasma F2 isoprostanes: direct evidence of increased free radical damage during acute hyperglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002, 25: 537-541.

30) Christ M, Bauersachs J, Liebetrau C, Heck M, Gunther A, Wehling M: Glucose increases endothelialdependent superoxide formation in coronary arteries by NAD(P)H oxidase activation: attenuation by the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor atorvastatin. *Diabetes* 2002, 51: 2648-2652.

31) Wiesner TD, Bluher M, Windgassen M, Paschke R: Improvement of Insulin Sensitivity after Adrenalectomy in Patients with Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 3632-3636.

32) Hawkins MF, Avery DD: Effects of centrally-administered bombesin and adrenalectomy on behavioral thermoregulation and locomotor activity. *Neuropharmacology* 1983, 22: 1249-1255.

33) Hucking K, Hamilton W, Ellmerer M, Bergman RN: Burst-like control of lipolysis by the sympathetic nervous system in vivo. *J Clin Invest* 2003, 111: 257-264, 13.

34) . Keijzers GB, De Galan BE, Tack CJ, Smits P: Caffeine Can Decrease Insulin Sensitivity in Humans. *Diabetes Care* 2002, 25: 364.

35) Felix Kreier, Ajda Yilmaz, Andries Kalsbeek, Johannes A. Romijn, Hans P. Sauerwein, Eric Fliers, Ruud M. Buijs. Shifting the Equilibrium From Activity to Food Leads to Autonomic Unbalance and the Metabolic Syndrome. *Diabetes* 52(11):2652-2656, 2003.

36)De A, Schaan BD, Maeda CY, Dall A, Wichi RB, Irigoyen MC: Cardiovascular control in

experimental diabetes. *Braz J Med Biol Res* 2002, 35: 1091-1100.

37) Hausberg M, Mark AL, Winniford MD, Brown RE, Somers VK: Sympathetic and vascular effects of short-term passive smoke exposure in healthy nonsmokers. *Circulation* 1997, 96: 282-287

38) Stewart KJ: Exercise training and the cardiovascular consequences of type 2 diabetes and hypertension: plausible mechanisms for improving cardiovascular health. *JAMA* 288 :1622 – 1631,2002.

39) Moses FM: The effect of exercise on the gastrointestinal tract. *Sports Med* 9 :159 –172,1990

40) Kohno K, Matsuoka H, Takenaka K, Miyake Y, Okuda S, Nomura G, Imaizumi T: Depressor effect by exercise training is associated with amelioration of hyperinsulinemia and sympathetic overactivity. *Intern Med* 39 :1013 –1019,2000

41) Esposito K, Marfella R, Gualdiero P, Carusone C, Pontillo A, Giugliano G, Nicoletti G, Giugliano D: Sympathovagal balance, nighttime blood pressure, and QT intervals in normotensive obese women. *Obes Res* 11 :653 –659,2003

42) Nakano Y, Oshima T, Sasaki S, Higashi Y, Ozono R, Takenaka S, Miura F, Hirao H, Matsuura H, Chayama K, Kambe M: Calorie restriction reduced blood pressure in obesity hypertensives by improvement of autonomic nerve activity and insulin sensitivity. *J Cardiovasc Pharmacol* 38 (Suppl. 1) :S69 –S74,2001

43) O'Brien IA, Lewin IG, O'Hare JP, Arendt J, Corral RJ: Abnormal circadian rhythm of melatonin in diabetic autonomic neuropathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 24 :359 –364,1986

44) Yaprak M, Altun A, Vardar A, Aktoz M, Ciftci S, Ozbay G: Decreased nocturnal synthesis of melatonin in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 89 :103 –107,2003

45) Wolden-Hanson T, Mitton DR, McCants RL, Yellon SM, Wilkinson CW, Matsumoto AM, Rasmussen DD: Daily melatonin administration to middle-aged male rats suppresses body weight, intraabdominal adiposity, and plasma leptin and insulin independent of food intake and total body fat. *Endocrinology* 141 :487 –497,2000

46) Stagnaro S. We need efficacious “clinical” method in heart failure exercise training research. 23 January 2004. Rapid Response, BMJ.com.

<http://www.bmj.com/rapid-response/2011/10/30/we-need-efficacious-%E2%80%9Cclinical%E2%80%9D-method-heart-failure-exercise-training-rese>

11.Sindrome Pre-Metabolica: sovrappeso ed obesità nell'infanzia

Sono grato all' International Life Science Institute per avermi suggerito di scrivere il seguente articolo. S. Stagnaro

11.1 Introduzione

Nelle società del benessere, l'obesità è uno dei problemi sanitari più frequenti. Essa risulta associata con aumentati rischi di morbilità e di mortalità per malattie non contagiose come il diabete, l'ipertensione e le cardiovascolopatie. Tutti gli autori sono d'accordo che è necessario prevenirla e, se presente, curarla.

L'impatto economico dell'obesità, il suo trattamento e la terapia delle patologie associate è considerevole, mettendo a dura prova le limitate risorse dei paesi dell'Europa. Vi sono sicure prove che l'obesità infantile, ed in particolare dell'adolescenza, è un indicatore dell'obesità dell'adulto, specialmente tra i discendenti di genitori obesi e, quindi, deve essere considerata un importante problema di salute pubblica (1). Infine, i risultati a lungo termine dei differenti trattamenti sono estremamente scarsi e, pertanto, è essenziale rivolgersi alla prevenzione dell'obesità, iniziando nell'infanzia e nell'adolescenza.

Per comprendere come una simile strategia preventiva possa essere sviluppata, è necessario stabilire l'importanza del problema tra i bambini e gli adolescenti, al fine di capire le determinanti dell'obesità infantile e come esse possano venire modificate e, inoltre, identificare i gruppi a rischio nella popolazione (V. avanti).

Secondo la mia opinione, questa meta potrà essere raggiunta quando i medici conosceranno le Costituzioni SBQ, incluse quelle diabetica e dislipidemica, accanto alla sindrome pre-metabolica, su di esse basata (2) (V. (See HONCode site:

www.semeioticabiofisica.it, URL

<http://www.semeioticabiofisica.it/semeioticabiofisica/constitutions.htm>).

Infatti, come mi consente di affermare una esperienza clinica di 46 anni, la sindrome pre-metabolica rappresenta il *locus* della prevenzione primaria di queste patologie.

(Vedi Pre-Metabolic Syndrome. Locus of Type 2 Diabetes Primary Prevention. Sergio Stagnaro, 1 August 2003: <http://www.bmj.com/rapid-response/2011/10/29/pre-metabolic-syndrome-locus-type-2-diabetes-primary-prevention>).

11.2 Obesità nei bambini e sue complicazioni

Ci sono due interessanti rassegne sull'obesità, le sue cause e le sue complicazioni: la prima fu pubblicata nel 1998 come atti di uno studio organizzato dall'ILSI (3), basato principalmente sui dati disponibili negli Stati Uniti.

Al contrario, nella seconda indagine, condotta dall' ILSI Europe Task Force on Overweight and Obesity in Children, un gruppo di esperti invitati a passare in rassegna la letteratura esistente in Europa, individuarono la prevalenza del sovrappeso e dell'obesità nell'infanzia e nell'adolescenza e le sue cause, inclusa l'eredità, la nutrizione precoce, le abitudini culturali alimentari, i modelli di attività fisica, e fattori psicologici e socio-economici.

In presente articolo sono riferiti i dati SBQ utili nel riconoscere *bed side* i giovani a “rischio reale” di obesità e/o diabete, perché non “tutti” i diabetici sono dislipidemici (in base ai dati di laboratorio) così come non “tutti” i dislipidemici sono diabetici (4, 9) (V. il sito citato sopra: Costituzioni, URL <http://www.semeioticabiofisica.it/semeioticabiofisica/constitutions.htm>).

Infatti, l'obesità può essere definita come l'accumulo patologico di grasso in eccesso che colpisce soggetti con Costituzione SBQ dislipidemica e talvolta (circa il 50% di tutti i casi) anche con costituzione diabetica. Nei bambini obesi, l'accumulo di adipe interessa per lo più le sedi sottocutanee, mentre negli adolescenti il grasso è depositato anche nelle sedi intra-addominali, una modalità associata con l'aumentato rischio di alterazioni metaboliche (1).

Gli effetti negativi e i rischi per la salute dell'obesità in Europa sembrano simili a quelli riferiti nei bambini e adolescenti americani (3). Nel breve termine, questi includono sia problemi fisici sia psico-sociali. Dati di studi longitudinali suggeriscono nel lungo termine che l'obesità infantile, dopo i tre anni d'età, è associata con un rischio aumentato di obesità nell'adulto ed un'incrementata morbilità e mortalità negli anni successivi, con il persistere delle anomalie metaboliche (V. sopra) ed un aumentato rischio di cardiovascolopatia e alcuni **tumori** (1, 4) (Stagnaro S. Medscape Discussion, Obesity and Cancer, <http://boards.medscape.com/forums?10@210.IVUVaG9Eb8l^0@.ee758d5>).

Le conseguenze mediche precoci dell'obesità infantile comprendono disturbi metabolici ed endocrini, diagnosticati clinicamente con la Semeiotica Biofisica Quantistica (2).

In alcuni bambini obesi, cioè dopo anni dall'inizio della sindrome pre-metabolica, disordini endocrini causano ingrossamento del seno e ritardo nello sviluppo genitale. Nelle donne giovani l'irsutismo e l'acne possono insorgere in condizione di iperinsulinemia-insulinoresistenza, notoriamente riconosciuta "quantitativamente" al letto della paziente per mezzo della nuova semeiotica fisica (2, 10).

Fattori di rischio cardiovascolari, associati con l'aumentata morbilità e mortalità nell'adulto, sono stati dimostrati già nei bambini e adolescenti obesi. L'iperinsulinemia e la ridotta tolleranza al glucosio, che può rappresentare il segno precoce del diabete non insulino-dipendente (NIDDM) o diabete tipo 2, fanno parte della sindrome pre-metabolica e, quindi, della sindrome metabolica e sono associate con l'obesità dell'infanzia, necessariamente in presenza della condizione SBQ diabetica (9).

Appare interessante il fatto che in questi individui è evidente l'aumentata prevalenza dei NIDDM già nell'adolescenza, che decorre parallela con l'incremento numerico di adolescenti obesi, osservato durante gli anni trascorsi. Tuttavia, bisogna ricordare che senza la Costituzione SBQ diabetica non c'è NIDDM, ma soltanto IIR.

Nei bambini obesi sono state riscontrate anomalie della lipidemia ed aumentata pressione sanguigna, fattori di rischio per cardiovascolopatia. In generale, le modificazioni metaboliche osservate nei bambini e adolescenti obesi possono essere descritte come **sindrome pre-metabolica** nel senso che io ho illustrato in precedenti lavori (2) (<http://www.bmj.com/rapid-response/2011/10/29/pre-metabolic-syndrome-locus-type-2-diabetes-primary-prevention>

▼Pre-Metabolic Syndrome. Locus of Type 2 Diabetes Primary Prevention. Sergio Stagnaro 1 August 2003).

Ci sono evidenze che il modello di distribuzione del grasso nel corpo può avere importanza nell'infanzia. Nelle adolescenti, il deposito addominale di adipe è correlato con un profilo di fattori di rischio negativo, nella stessa maniera che osserviamo nell'adulto. Queste relazioni sono meno evidenti nelle bambine più giovani, a causa della distribuzione del grasso corporeo, che cambia rapidamente durante la pubertà.

Vi sono numerosi dati in letteratura che dimostrano che la riduzione del peso può significativamente diminuire o normalizzare questi fattori metabolici di rischio, specialmente in presenza di depositi adiposi addominali, indipendentemente dall'intensità della perdita di peso.

Altre conseguenze fisiche dell'obesità infantile includono problemi ortopedici ed associate compromissioni dell'attività e mobilità fisiche: anomalie della risposta immune, specialmente in caso di "Terreno Oncologico" (6), con conseguenza suscettibilità alle infezioni, principalmente delle alte vie respiratorie (1), alterazioni cutanee, correlate con infezioni e ridotta capacità di

riparazione; e problemi di respirazione notturna ad apnea notturna associata con deficit della capacità cognitiva.

11.3 Definizione dell'obesità

La valutazione della prevalenza e dell'attuale tendenza dell'obesità infantile, nei differenti paesi europei, è altamente compromessa dal vasto grado di diverse definizioni e dai limiti tra sovrappeso ed obesità nelle differenti popolazioni di bambini. Un problema maggiore è rappresentato dal giudizio delle variazioni fisiologiche nella composizione fisica durante l'infanzia.

Misure antropometriche dell'altezza, peso il calcolo del Body Mass Index (BMI) o indice della massa corporea, definito come peso (kg)/ altezza (m) e la misurazione dello spessore delle pieghe cutanee, in sedi specifiche, sono state utilizzate per calcolare l'adipe e per la definizione e precisazione tipologica dell'obesità sia nell'adulto che nel bambino.

Tuttavia, queste misurazioni nei differenti studi sono soggette a variazioni sia nella sensibilità sia nella specificità, rendendo oltremodo difficile il confronto tra i vari studi.

L'identificazione di valori critici (cut-off) di separazione tra sovrappeso ed obesità è di fondamentale importanza. Nei bambini, il 90° e 97° centile, rispettivamente, è stato utilizzato. Tuttavia, è importante stabilire i suddetti valori critici che corrispondono a rischi per la salute, nello stesso modo dei 25 e 30 kg/m., accettati nell'adulto come BMI, correlato grossolanamente con la quota di rischio.

Nel riconoscere la necessità di un consenso internazionale della definizione di sovrappeso ed obesità infantile, il Childhood Obesity Working Group of the International Obesity Task Force (IOTF) ha sviluppato dei criteri per il *cut-off* mediante relativi, età-specifici, tabelle di BMI (11).

La popolazione di riferimento è stata ottenuta mediante la media proveniente da un gruppo eterogeneo di rassegne con percentuali differenti di prevalenza dell'obesità. Dati ottenuti a proposito del BMI di sei ricerche nazionali rappresentative in riferimento alla crescita (Brasile, Gran Bretagna, Hong Kong, Olanda, Singapore e Stati Uniti, sono stati utilizzati per lo sviluppo, in centili, di tabelle per bambini (1). Al fine di collegare queste definizioni con quella per il sovrappeso e l'obesità dell'adulto venivano tracciate le curve relative alle singole popolazioni cosicché a 18 anni esse attraversavano il punto cruciale di BMI di 25 e di 30 kg/m. Le risultanti curve erano trasformate nella media per fornire i *cut-off* dei bambini di 2-18 anni.

Gli autori dell'IOTF affermano che, sebbene questi valori di *cut-off*, sono meno arbitrari e più accettabili sul piano internazionale di altri precedentemente adoperati, questo approccio fornisce soltanto una *definizione statistica* che può avere i suoi svantaggi. In questo contesto, è possibile che, mentre il peso rimane immutato, i bambini possano diventare più grassi, rispecchiando la perdita

della massa muscolare a causa della ridotta attività fisica. Ne consegue che possano essere necessari ulteriori misure standardizzate per la valutazione del grasso corporeo al fine di seguire nel tempo la tendenza dell'obesità.

Da quanto precede, secondo il mio parere, per prevenire l'obesità e le sue complicazioni, i medici devono tenere nella dovuta considerazione non soltanto i bambini obesi, ma soprattutto i giovani obesi, che sono colpiti dalla sindrome pre-metabolica, classica e "variante" (2), cioè tutti gli individui, al momento magari normopeso, predisposti, tuttavia, alla sindrome metabolica, sia classica che "variante", *conditio sine qua non* di ben definite complicazioni.

11.4 Sindrome Pre-Metabolica classica e variante

L'obesità dei genitori è certamente un fattore di rischio di obesità infantile e dati raccolti in gemelli e in studi su famiglie stanno a dimostrare che i fattori genetici possono rendere ragione del 25%-40% della differenza interindividuale dell'obesità.

Una varietà dei difetti di un singolo gene conducenti all'obesità è stato identificato negli animali e alcuni di questi è stato dimostrato che esistono pure nell'uomo. La leptina è il prodotto del gene *ob* e la sua carenza è stato accertato che è interessata in alcune, assai rare forme di obesità infantile estreme.

Difetti di altri singoli geni, scoperti nell'uomo, includono mutazioni nel gene della leptina, nel gene del suo recettore, nel gene *I* della convertasi del pro-ormone, nel gene della pro-opiomelanocortina e nel gene del recettore della melanocortina-4.

Tuttavia, generalmente i geni interessati nell'aumento del peso non pare siano direttamente coinvolti in questo evento, ma si sospetta che aumentino la sensibilità al deposito di grasso in individui esposti a specifici fattori ambientali.

Pertanto, non sorprende affatto che la **sindrome pre-metabolica**, in particolari circostanze, possa causare la sindrome metabolica e le ben note conseguenze, obesità inclusa.

I lettori non hanno certamente bisogno che venga loro ricordato l'esplosivo incremento dell'obesità e della sindrome del diabete mellito tipo 2, con conseguente aumento della spesa sanitaria, che sta affliggendo i paesi più sviluppati.

A causa di quest'allarmante tendenza e delle sue inevitabili conseguenze, nel caso non venga risolta favorevolmente, l'American Diabetes Association, e altre simili società in tutto il mondo, come anche la World Health Organization, sono confrontate con questa minacciosa sfida di trovare risposte a siffatte enormi problematiche (8).

Un'esperienza clinica di 46 anni mi permette di affermare che uno strumento affidabile ed utile nella prevenzione dell'obesità su vasta scala consiste nel riconoscere "clanicamente" gli individui nei primi due decenni di vita colpiti dalla **sindrome pre-metabolica** sia classica sia variante (2), cioè tutti i soggetti che sono predisposti sia all'obesità che alla sindrome metabolica, preferibilmente in assenza di sovrappeso, *conditio sine qua non* di ben definite complicazioni.

11.5 Diagnosi clinica della sindrome pre-metabolica con il preconditionamento Semeiotico-Biofisico-Quantistico

Il preconditionamento SBQ del pancreas, muscolo scheletrico, tessuto adiposo, centrale e periferico, permette al medico di riconoscere facilmente e rapidamente a sindrome pre-metabolica; si può eseguire in due modi differenti, micro- e macro-scopico, descritti in dettaglio nel sito www.semeioticabiofisica.it/microangiologia, URL:

<http://www.semeioticabiofisica.it/microangiologia/Documenti/Ita/A%20PRECONDIZIONAMENTO%20sito.doc>

1) *via macroscopica*: valutazione diretta e quantitativa del comportamento dinamico non-lineare di un sistema biologico (per es., il pancreas) tracciandone il relativo diagramma e/o, molto più pratico nella quotidiana attività, mediante valutazione del tempo di latenza (tl) del riflesso gastrico aspecifico e/o ciecale;

2) *via microscopica*: valutazione quantitativa dell'intensità e del tipo di attivazione della locale microcircolazione.

Come esempio del primo procedimento, cioè di quello “macroscopico”, consistente nell'applicare il *precondizionamento*, noi consideriamo la valutazione cardiaca, illustrata in un precedente articolo (2): la pressione digitale “medio-intensa” mediante lo stesso tamburo del fonendoscopio, situato sopra la proiezione cutanea del ventricolo cardiaco sinistro, nel sano provoca la dilatazione ventricolare che persiste per 7 sec. Continuando questa stimolazione – oppure se essa viene applicata una seconda volta dopo un intervallo di 5 sec. esatti – il suddetto periodo si riduce a 6 sec. ed infine a 5 sec.

Al contrario, in caso di **cardiopatía ischemica**, per esempio, l'iniziale e prima dilatazione del ventricolo sn. risulta ≥ 7 sec., in relazione alla gravità della malattia coronarica e persiste immutata durante le successive valutazioni. Identici sono i risultati ottenuti in caso di **cardiopatía valvolare, ipertensiva e nell'amiloidosi**.

Contemporaneamente, nel sano, il tl del riflesso cardio-ciecale e –gastrico aspecifico sale da 8 sec. a 10 sec.(età-dipendente) mentre è immutato (circa 8 sec.) nelle fasi iniziali o nella malattia non grave (<i>precondizionamento intermedio, tipo II</i>), mentre esso peggiora nella patologia avanzata (<i>precondizionamento patologico, tipo III</i>) ennesima espressione della coerenza interna ed esterna della teoria SBQ.
--

Nella seconda valutazione, quella *microscopica*, consistente nell'indagine dell'attivazione dell'unità microvascolare, nel sano sia la *vasomotility* sia la *vasomotion di base* mostrano il tipico comportamento fisiologico caotico-deterministico.

Al termine della terza stimolazione, causata dalla pressione mediante tamburo del fonendoscopio, come sopra riferito, si osserva l'attivazione microcircolatoria tipo I, associata: AL + PL delle fluttuazioni del III superiore ureterale (*vasomotility*) e del III inferiore ureterale (*vasomotion*) persistono per 7-8 sec. (NN = 6 sec.); è necessario valutare insieme, come un identico parametro, AL + PL, che indicano velocità, intensità e durata dell'apertura delle arteriole e, rispettivamente, dei capillari e delle venule post-capillari, secondo un modello sinergetico.

Infatti, la transizione dallo stato di riposo a quello di attivazione, avviene gradualmente: in un primo tempo aumenta il PL (3 sec. → 5 → 6 sec. → 7 sec. → 8 sec.), mentre l'intensità e l'altezza delle onde di oscillazione restano le stesse. Solo successivamente, tutte le fluttuazioni diventano *highest spikes*, al fine di fornire gradualmente un maggiore apporto tessutale di sangue (Fig. 3)

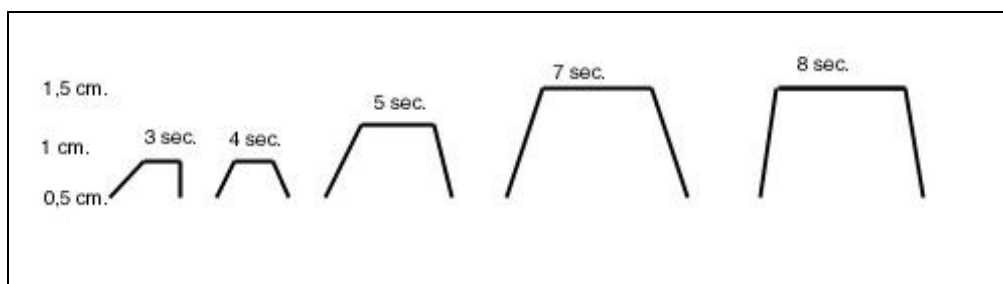


Fig. 3

La figura mostra la geometrizzazione della progressiva attivazione dell'onda di fluttuazione microvascolare a partire dalla fase iniziale: prima aumenta soltanto la durata del PL, mentre l'altezza rimane imm modificata; dopo, si osserva l'incremento dell'intensità delle onde e il PL mostra la massima durata. L'attuazione dell'onda si realizza via via più rapidamente, a dimostrazione della velocità di attuazione della fluttuazione.

In riferimento al nostro argomento, è necessario ricordare l'importante ruolo svolto dai Dispositivi Endoarteriolar di Blocco (DEB) in questa singolare indagine; nel sano, la loro apertura diventa gradualmente più intensa e prolungata nel corso del *precondizionamento* fisiologico, mentre la "chiusura" progressivamente si riduce. Al contrario, in patologia si osserva sempre, *ab initio*, una alterazione prima funzionale e, poi, strutturale, dei DEB cosicché la loro valutazione, dal punto di vista sia strutturale sia funzionale, offre le identiche informazioni del *precondizionamento*, espressione della connessione strettamente logica della teoria SBQ.

Per riassumere, nel sano, il *precondizionamento* causa, come naturale conseguenza, un rifornimento tissutale di materia-informazione-energia ottimale, stimolando sia la *flow-motion* sia la *flux-motion* locali.

A questo punto, ritorniamo all'esempio precedente: nella fase iniziale della **cardiopatía ischemica**, che evolve molto lentamente verso le successive fasi, i dati "basali" possono "apparentemente" risultare nella norma. Tuttavia, ad una attenta osservazione, la durata del riflesso cardio-gastrico aspecifico è prolungata : **> 4 sec.** ($NN \leq 4$ sec.), ad indicare un disordine locale microcircolatorio. Questo segno è assai importante perché consente il rilievo della compromissione asintomatica del sistema biologico oggetto dell'indagine.

In verità, in queste condizioni, la funzione dei DEB è chiaramente alterata, ma per un certo periodo di tempo l'aumentata *vasomotility* efficacemente si oppone al compromesso rifornimento di fisiologiche quantità di sangue al parenchima. Pertanto, la *vasomotion*, a riposo, mostra valori parametrici oscillanti entro valori fisiologici, in seguito all'incremento della sfigmicità arteriolare; questa situazione "tecnicamente" può essere definita *compenso del cuore periferico*.

Degni di nota, dal punto di vista diagnostico, sono anche i riflessi cardio-ciecale e -gastrico aspecifico, se valutati accuratamente: dopo un tl ancora normale (8 sec.), il medico osserva una durata dei riflessi, prima cioè che inizi il successivo, di **4,5 sec.** ($NN \leq 4$ sec.), ed un tl differenziale (= durata della scomparsa del riflesso prima dell'inizio del successivo), di soli **3 sec.** ($NN > 3 < 4$ sec.).

Il riconoscimento "clinico" di queste anomalie ancorché "lievi", veramente utile nella diagnosi di condizioni morbose iniziali o asintomatiche, ma non difficili da accertare, richiede una buona conoscenza, una sicura esperienza e una precisa esecuzione della nuova semeiotica.

In simili casi, il *precondizionamento* consente in modo semplice e affidabile di riconoscere le modificazioni patologiche, sopra ricordate, che evidenziano l'alterata adattabilità, sebbene iniziale o lieve, del sistema biologico di fronte sia alle mutate condizioni sia alle aumentate richieste tessutali (Tab.1)

Precondizionamento <i>Fisiologico, tipo I</i> → Attivazione unità microvascolare → RFM normale → esito +	
(Funzione normale dei DEB)	tipo I, associato
Precondizionamento <i>Intermedio, tipo II</i> → Attivazione unità microvascolare → RFM compromessa → esito ±	
(Funzione alterata dei DEB: chiusura)	tipo II
Precondizionamento <i>Patologico, tipo III</i> → Attivazione unità microvascolare → RFM assente → esito -	
(Funzione dei DEB <i>patologica</i>)	tipo II, dissociata

Tab. 1

Da quanto sopra riferito appare chiaro che i vari parametri dei riflessi ciecale, gastrico aspecifico e coledocico, il tipo di attivazione microcircolatoria, e, quindi, la funzione dei DEB, correlati ad un ben definito sistema biologico, sono sovrapponibili ai dati del *precondizionamento*.

Un altro esempio a chiarire nel modo migliore la valenza astratta del concetto: nel sano, i riflessi pancreatico-gastrico aspecifico e -ciecale sono caratterizzati da un tl di circa **12-13 sec.**, D of ≤ 4 sec. e da un tl differenziale o **dimensione frattale** $> 3 < 4$ sec. (NN = 3,81). Nel contempo, la “vasomozione” di “base” mostra il tipico comportamento caotico-deterministico, noto al lettore, in cui AL + PL dura 6-7 sec. fisiologicamente, l’intensità delle fluttuazioni varia da 0,5 a 1,5 cm. (valori convenzionali), il periodo fluttua tra 9 sec. e 12 sec., c un valore medio 10,5, numero **frattale** (8).

Subito dopo il *precondizionamento* (il pizzicotto cutaneo “medio-intenso” del VI dermatomero toracico per 15 sec., ripetuto tre volte con 5 sec. di intervallo), nel sano, i riflessi ciecale, gastrico aspecifico e coledocico mostrano un tl di 14 sec. (NN: valore basale = 12 sec.), durata $\leq 3,5$ sec., e tl differenziale $> 3,81 \leq 4$. Nello stesso tempo, si manifesta l’attivazione microcircolatoria, secondo il tipo I, associato, con AP + PL of 7-8 sec., intensità massima (1,5 cm.) delle fluttuazioni ureterali, sia superiori sia inferiori, come si osserva nelle HS, DEB

fisiologicamente attivati: intensità del riflesso ureterale medio, causato dalla stimolazione di “media intensità dei relativi *trigger-points* uguale a 1,5-2 cm., durata del riflesso 22-24 sec. (di base 20 sec.) e durata della sua scomparsa 4 sec. (di base 6 sec.).

Al contrario, in caso di **Ridotta Tolleranza al Glucosio (RTG)**, i parametri sopra riferiti, almeno nelle fasi iniziali (= *sindrome pre-metabolica*) e nei casi leggeri, non risultano modificati ma peggiorano significativamente esclusivamente negli stadi avanzati, in relazione alla gravità della malattia: il tl diminuisce a ≤ 11 sec., mentre la durata aumenta a ≥ 4 sec., ed il tl differenziale si riduce nei confronti di quello basale, *border-line* (= 2,5-3 sec.) $< 2,5$ sec.. In questa situazione, l’attivazione microcircolatoria è di tipo II, dissociata, ad indicare l’attuale situazione di *stato pre-morboso* in un individuo completamente asintomatico, anche per la durata di decenni.

Appare interessante che il *precondizionamento* può essere facilmente applicato nella valutazione sia della funzione sia della struttura di tutti i sistemi biologici, che al momento, a riposo, possono presentare condizioni apparentemente normali, ma, in realtà, mostrano chiare anomalie di numerosi valori parametrici dei segni SBQ (Tab.2).

Sano	Tl 12 - 14 sec.	Durata < 4 sec	Tl differenziale >3≤4	Attivazione UMVT tipo I, associata
RTG in lenta evoluzione diabetica	Tl normale o ≤ 11 sec.	Durata ≥ 4 sec.	Tl differenziale ≤ 3 - 2,5	Attivazione UMVT tipo II dissociato

Tab. 2

Parametri dei riflessi pancreatico-gastrico aspecifico e ciecale del precondizionamento nel sano e in un individuo con ridotta tolleranza al glucosio in lenta evoluzione diabetica. (spiegazione nel testo).

Il graduale peggioramento dei valori parametrici, osservati *bed-side* con il *precondizionamento*, correlati con l’attuale condizione funzionale e strutturale del sistema biologico oggetto di studio, può essere rappresentato “geometricamente” in un modo raffinato mediante le modificazioni temporali dell’ “attrattore strano”, che, apparentemente tale a riposo, dopo appropriata stimolazione tessutale, prima diventa un “attrattore a ciclo limite”, ed infine un “attrattore a punto fisso”: dal punto di vista biologico, la vita è rappresentata dalla traiettoria dell’ “attrattore strano” dei sistemi biologici.

11.6 Conclusioni

I rischi a lungo termine per la salute, correlati all'obesità infantile, sono tuttora poco chiari e le relazioni con l'età di esordio dell'obesità, obesità dei genitori, tempo della pubertà, e fattori socio-economici sono state dibattute vivacemente (1). Molti dei dati disponibili nel prevedere l'evoluzione di questa obesità nell'età adulta derivano da studi di coorte condotti negli Stati Uniti, Svezia o Regno Unito, portati avanti per 20 anni o più, quando la prevalenza era minore e generalmente differenze metodologiche negli studi disponibili hanno offuscato la relazione tra obesità infantile e nell'adulto (3).

Nonostante tutto ciò, vi sono alcune apparenti tendenze. Tutti gli studi eseguiti, infatti, mostrano che i bambini obesi sono molto più predisposti all'obesità nell'età adulta che non i bambini normo-peso. Paradossalmente oggi la maggioranza degli adulti obesi non era tale nell'infanzia, ma questo aspetto può cambiare nel prossimo futuro. Se uno o entrambi i genitori sono obesi, la probabilità che l'obesità persista nell'età adulta è più grande (1).

Lo scopo delle strategie di prevenzione primaria è quello di stabilire stili di vita sani, attivi, tra i giovani, che consentano loro di raggiungere e mantenere il peso corporeo e l'adiposità nei limiti compatibili con la buona salute. Le misure di prevenzione primaria possono essere osservate in individui ad alto rischio, in gruppi ad alto rischio oppure nell'intera popolazione.

Prendendo in considerazione individui ad alto rischio, che in uno stadio precoce sono identificati come soggetti che probabilmente svilupperanno obesità, è relativamente costoso. In genere, questi individui si rivelano soltanto nel momento in cui è necessario il trattamento. Una selezione preventiva che identifichi gruppi di persone a rischio in seguito a cause genetiche e fattori ambientali, finalizzata a fornire loro conoscenze e misure di prevenzione atte ad evitare l'obesità, può essere possibile ad inizio negli asili infantili, scuole elementari, college e centri comunitari.

Tuttavia, la generale alta prevalenza di bambini e giovani obesi in Europa suggerisce la ottimale efficacia di un approccio all'intera popolazione. A questo livello, i messaggi di uno stile di vita sano possono interessare un grande numero sia di bambini obesi sia non obesi ed adulti in modo favorevole dal punto di vista della spesa. Un simile approccio può influenzare favorevolmente anche altri fattori di rischio per la popolazione, come l'ipertensione e il diabete.

Ci sono limitate ricerche complete per quanto concerne l'efficacia di strategie preventive. Attualmente è disponibile solo un rapporto di programma di prevenzione primaria per i ragazzi europei delle scuole inferiori, che è fornito dalla Germania ed evidenzia la carenza di enfasi rivolta alle misure di prevenzione in Europa.

Per prevenire nell'adulto sia l'obesità sia tutte le altre forme morbose correlate noi dobbiamo clinicamente riconoscere gli individui con Costituzione SBQ diabetica, dislipidica, aterosclerotica, ipertensiva, colpiti da sindrome pre-metabolica e metterli a dieta appropriata (dieta

intesa in senso etimologico), controllando nel corso degli anni e decenni la loro situazione metabolica.

11.7 Bibliografia

1) ILSI Europe (2000). Overweight and obesity in European children and adolescents. *European Journal of Paediatrics*, 159:1-69.

2) Stagnaro S. The Pre-Metabolic Sndrome.

<http://www.semeioticabiofisica.it/microangiologia/Documenti/Ita/Pre-metabolic%20syndrome%20ital.doc>

3) ILSI (1998). The causes and health consequences of obesity in children and adolescents. *Pediatrics*, 101:497-574.

4) Stagnaro S. Dalle costituzioni semeiotico-biofisiche diabetica e dislipidemia al diabete mellito tipo 2.

<http://www.semeioticabiofisica.it/semeioticabiofisica/Documenti/Ita/Teoria%20Unif%20Cost%20dm%20dislip%20al%20DM.doc>

5) Stagnaro S. Obesity and Cancer.

<http://boards.medscape.com/forums?14@210.IVUVaG9Eb81^1@.ee6b2b8>

6) Stagnaro S. Pre-Metabolic Syndrome: Overweight And Obesity In Children

<http://digilander.libero.it/microangiologia/Documenti/Eng/Pre-Metabolic%20syndr%20Obes%20Chil%20eng.doc>

7) Stagnaro S, Caramel S. BRCA-1 and BRCA-2 mutation bedside detection and breast cancer clinical primary prevention. *Frontiers in Genetics*, 2013. 2013;4:39. doi: 10.3389/fgene.2013.00039. [Medline]

8) McGarry J.D. Dysregulation of Fatty Acid Metabolism in the Etiology of Type 2 Diabetes Banting Lecture 2001. *Diabetes* 51(1):7-18, 2002.

9) Stagnaro S., Diet and Risk of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2002 Jan 24;346(4):297-298. letter [PubMed –indexed for Medline].

10) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Semeiotica Biofisica: la manovra di Ferrero-Marigo nella diagnosi clinica della iperinsulinemia-insulino resistenza. *Acta Med. Medit.* 13, 125,1997.

11) Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH (2000). Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *British Medical Journal*, 320:1240-43.

12) Stagnaro S, Caramel S. Inherited Real Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: bedside diagnosis, pathophysiology and primary prevention. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2013;4:17. doi: 10.3389/fendo.2013.00017. [Medline]

12. Stadio pre-ipertensivo o pre-morboso dell'ipertensione arteriosa

Nel campo dell'originale prevenzione primaria microangiologica-clinica, fondata sullo *stato pre-morboso, pre-metabolico*, descritto in una precedente pagina del sito, una discussione a parte merita lo stato *pre-ipertensivo* dell'ipertensione arteriosa, componente della sindrome di Reaven, classica e variante, spesso associata alle altre malattie umane ICAEM- α - dipendenti (1).

A modo introduttivo ed utile per la sicura comprensione di quanto segue, ricordiamo che la funzione principale della circolazione del sangue e dei complessi meccanismi che regolano i valori pressori (gettata cardiaca, resistenze periferiche, volume ematico) è rappresentata dal fisiologico rifornimento tessutale di materiale-informazione-energia (O₂, metaboliti vari, enzimi, ormoni, ecc.) e dall'allontanamento dei cataboliti, in particolare della CO₂ e i prodotti della secrezione tessutale. Eventuali variazioni del pH tessutale provocano necessariamente modificazioni emodinamiche-emoreologiche, finalizzate al mantenimento della "omeostasi" metabolica o, più precisamente, a conservare la fisiologica condizione di **caos deterministico** microvascolare e parenchimale.

In realtà, è noto che la circolazione ematica influenza il metabolismo cellulare, che, a sua volta, interferisce sulla regolazione dei valori pressori mediante complessi ed articolati meccanismi, quali la sintesi di prostaglandine, trombossano, NO radicalico, amine vasoattive, neurotrasmettitori, ecc., nonché mediante oscillazioni del pH, riflessi assonici e l'intervento baro-recettoriale.

In una nostra indagine, i cui dati sono stati pubblicati nel 1990 (1), abbiamo dimostrato che l'ICAEM- α rappresenta la *conditio sine qua non* "anche" dell'**ipertensione arteriosa essenziale**, come da noi sostenuto da molti anni ormai, sulla base dell'evidenza clinica.

D'altra parte, tutti gli AA. sono d'accordo sul ruolo fondamentale svolto dal **fattore genetico** nell'insorgenza dell'ipertensione arteriosa (1, 2, 3, 4, 5, 6).

Come per il **diabete mellito**, l'**arteriosclerosi** e le **altre più gravi e comuni malattie umane**, così anche per l'**ipertensione arteriosa** è possibile riconoscere un *primo stadio*, clinicamente *silente*, nonostante l'iniziale sofferenza ipossica tessutale, particolarmente nel muscolo scheletrico: proponemmo di definire questa singolare situazione con il termine di *stadio pre-ipertensivo* (1), in analogia a quanto scritto nel capitolo precedente. Infatti, tutti i soggetti, che hanno presentato un episodio di "ipertensione da camice bianco", rientrano in questa condizione che fa parte della *zona grigia*, sede della prevenzione primaria.

<p>Purtroppo, oggi è ignorata l'importanza di simili episodi ipertensivi occasionali "white cloth hypertension", interpretati come una banale conseguenza di un'insignificante reazione neuro-vegetativa ad una situazione stressante, mentre rappresentano la punta di un <i>ice-berg</i>, che impone un serio approfondimento semeiotico biofisico.</p>

In realtà, nei soggetti ICAEM- α positivi di una certa intensità nella localizzazione microvascolare, per esempio muscolare, la reazione delle cellule muscolari lisce dei *vasi di resistenza* (arterie di piccolo calibro ed arteriole, secondo Hammersen) di fronte a stimoli vasomotori fisiologici appare eccessiva (1, 7, 8).

In uno stadio iniziale, tuttavia, questa abnorme reazione può essere controbilanciata dalla vasodilatazione a monte, cioè nei *vasa publica*, secondo Ratschow, e dalla redistribuzione di sangue nei vari distretti, in particolare nel territorio splanchnico.

In altre parole, nello *stadio pre-clinico*, iniziale, *pre-ipertensivo*, la pressione arteriosa non risulta aumentata – eccettuati episodi correlati ad ipertono simpatico – ma l’apporto di sangue alla periferia è sensibilmente ridotto con sofferenza tessutale acidotica in conseguenza delle aumentate resistenze arteriolarie periferiche (RAP), causa della dilatazione dei vasi elastici e dell’apertura delle anastomosi arteriolo-venulari, funzionalmente intese, in soggetti sempre ICAEM- α positivi.

Con l’aiuto della **Semeiotica Biofisica** è facile riconoscere “cl clinicamente” lo *stadio pre-ipertensivo*, cioè la patologica situazione microvascolare, per esempio, a livello del muscolo scheletrico in soggetti apparentemente sani mediante il *precondizionamento*: nel sano, di base il tl del riflesso muscolo bicipite-ciecale è **10 sec.**, mentre alla seconda valutazione dopo interruzione di 5 sec. esatti, sale a \geq **12 sec.** Al contrario, nello *stadio pre-ipertensivo* il tl di base appare normale, ma non si modifica oppure si abbassa nella successiva valutazione: *precondizionamento patologico*, in rapporto alla gravità del reale rischio ipertensivo.

Nello *stadio pre-ipertensivo*, che può durare anni o decenni ed è clinicamente silente, e, quindi, di difficile (o nessuno) riconoscimento con la semeiotica medica tradizionale (9, 10), è osservabile la caratteristica alterazione metabolica nel *post-absorptive state*, caratterizzata dalla durata della Fase AL + PL della vasomozione pancreatica “maggiore” di quella dei tessuti muscolare, epatico (esclusivamente nella forma classica di sindrome di Reaven) e adiposo addominale (= *insulino-resistenza*). Detto altrimenti, vi è dissociazione tra attività metabolico-secretiva insulinica e la sensibilità dei recettori insulinici nei tessuti “periferici”, espressione SBQ “raffinata” della *iperinsulinemia-insulinoreistenza*: sindrome di Reaven “classica”.

Al contrario nella forma “variante” di sindrome di Reaven, la Fase AL + PL del fegato nelle stesse condizioni risulta *inferiore* a quelle del tessuto adiposo addominale, muscolare e soprattutto del pancreas, più intense ancora, come è descritto nei dettagli nel precedente capitolo del sito e in altri articoli (1, 7).

Fatto di estremo interesse per la prevenzione, è da notare che l’attività secretiva insulo-pancreatica, quando non corretta mediante la dieta, etimologicamente intesa e/o farmaci istangioprotettori, può andare incontro ad un *lento e progressivo* esaurimento (16), caratterizzato dal graduale, prima circoscritto e poi diffuso, passaggio dell’attivazione microcircolatoria insulo-pancreatica dal tipo I, associato, al tipo III, intermedio (**inizio della RTG**) e, infine, al tipo II, dissociato, in cui massima è l’acidosi istangica pancreatica (**inizio del diabete mellito**).

A partire dallo stadio di attivazione microcircolatoria insulo-pancreatica dissociata, tipo II l'interstizio pancreatico diventa maggiore del normale per deposito di amiloide, come altrove ampiamente riferito: il riflesso pancreatico-ureterale "in toto" diventa ≥ 1 cm. (NN < 1 cm.), espressione di NIDM.

Per la prima volta, pertanto, è lecito parlare di reale *inizio* del diabete mellito, termine fino ad oggi usato senza alcuna giustificazione scientifica, cioè in modo del tutto "acritico" nonostante il progresso della semeiotica strumentale sofisticata.

In molte occasioni congressuali abbiamo denunciato questo abuso terminologico ad illustri diabetologi, apparsi sorpresi, indispettiti e del tutto privi di armi per falsificare le nostre affermazioni.

Il **diabete mellito tipo II** – oltre il 94% di tutti i casi – ha un *preciso inizio*, che coincide con lo *scompenso* dell'attivazione microcircolatoria insulo-pancreatica di tipo III, incompleto (= **RTG**), causa di acidosi istangica e di ulteriore riduzione della responsività dei recettori insulinici, fattori importanti nella autoregolazione della secrezione dell'ormone.

Accanto a ciò, bisogna considerare il fatto che la dilatazione delle arterie elastiche, osservabile *bed-side* con la **Semeiotica Biofisica Quantistica (SBQ)**, come tra poco sarà illustrato ancora una volta, è finalizzata a contrastare i danni dell'aumento delle RAP. Tuttavia, la loro ripetuta ed acuta distensione – per esempio, durante *stress* – provoca iniziali alterazioni a carico dell'endotelio (denudazione) ed endo-replicazione delle cellule muscolari lisce, con successive alterazioni strutturali vaso-parietali, tipiche dell'ipertensione arteriosa, come l'ispessimento intimale, passibili di valutazione SBQ (9, 10, 11).

In realtà, durante questa indagine clinica dello *stadio pre-ipertensivo*, accanto al *precondizionamento* muscolare, illustrato sopra (V. nel sito: Precondizionamento), un ruolo di primo piano è svolto dal *diagramma dell'unità microvascolotessutale* del polpastrello digitale, dove la Fase A è ridotta (riflesso gastrico aspecifico < 1 cm.) e prolungato il tempo di scomparsa della CGt una volta interrotta la pressione digitale: $TRO_2 > 2$ sec. (NN = 2 sec.).

Questo parametro è in diretto rapporto con il ripristino della normale ossigenazione tessutale (dopo che è cessata l'acidosi istangica), la ripresa della glicolisi "aerobica", il lavaggio dei H^+ e, quindi, con l'iperemia reattiva post-ischemica, strettamente correlata con la Riserva Funzionale Microcircolatoria, sempre compromessa nello *stadio pre-ipertensivo*, come dimostra l'evidenza clinica e sperimentale.

Indispensabile nella valutazione dello *stato pre-ipertensivo* è la delimitazione percusso-ascoltatoria dell'**arteria iliaca comune**, che si realizza ponendo il tamburo del fonendoscopio sopra l'arteria femorale comune a livello dell'inguine, oppure, manovra pratica, subito sotto l'ombelico e a sinistra o a ds. (Fig.1). A questo punto, si applica la percussione diretta e dolce da ds. verso sn. e viceversa subito sotto l'ombelico fino ad ascoltare un suono ipofonetic, nettamente trasmesso, che indica la proiezione cutanea dell'arteria iliaca comune: se si invita il soggetto da esaminare ad attuare il "*test del pugile o dell'apnea o la manovra di Restano*" l'arteria si dilata chiaramente nel sano, ma poco o niente affatto nello stadio pre-ipertensivo ed ovviamente negli ipertesi.(1).

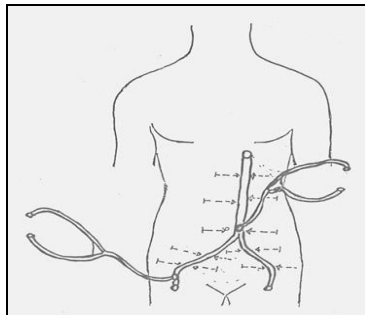


Fig. 1

(Spiegazione nel testo)

12.1 Valutazione Semeiotico-Biofisico-Quantistica dello stadio pre-ipertensivo

Numerosi parametri SBQ, attentamente considerati ed interpretati, consentono l'accertamento della condizione *pre-clinica* o *stadio pre-ipertensivo*, che precede sempre e molto spesso può esitare nell'ipertensione arteriosa.

- 1) Pressione arteriosa sistolica (PAS).
- 2) Pressione arteriosa diastolica (PAD).
- 3) Pressione arteriosa media ($PAM = PAS - PAD/3 + PAD$).
- 4) Frequenza cardiaca (FC).
- 5) Oscillazioni sistolo-diastoliche del VS a riposo e durante il test del pugile;

(NN = 1 e rispettivamente 2 cm.): questo parametro può essere trascurato, anche se molto interessante.

6) pH tessutale;

(valutabile come tl del PC di 5 cm. nel diagramma dell'unità microvascolotessutale).

7) Tempo di recupero di ossigeno (TRO₂);

(valutato come tl della scomparsa della CGt (NN = 2 ± 0,5 sec.).

8) Resistenza arteriosa periferica (RAP = PAM/10 x TRO₂);

valore NN ≤ 20.

9) Diametro arterioso basale (DAB);

valutato, per esempio, come diametro della proiezione cutanea dell'arteria iliaca

comune a paziente rilassato e supino (NN ≤ 2 cm.).

10) Indice della dilatazione (ID = DAMax/DAB; NN ≥ 2 cm.).

11) Compliance arteriosa (Co = ID x 10 / TRO₂; NN = 8-17).

12) Precondizionamento del muscolo scheletrico;

per esempio, del muscolo bicipite (o altro muscolo scheletrico) manovra assai pratica ed affidabile. Chiaramente i valori di questo parametro sono correlati con quelli dell'ID, Compliance arteriosa e resistenze arteriose periferiche.

Infatti, come ben si comprende l'ID è in rapporto diretto con la *distensibilità vasale*, cioè con la elasticità della parete arteriosa, importante fattore della *compliance* arteriosa. Prima dei 60 anni l'ID è ≥ 2 cm. (come proiezione cutanea rilevata con la percussione ascoltata), mentre dopo tale età scende a < di 2 cm. Ne consegue, che il *precondizionamento* del muscolo scheletrico è in rapporto con le resistenze arteriose periferiche, la cui sede principali è in queste strutture.

L'evidenza clinica e sperimentale dimostra, inoltre, che il TRO_2 è in funzione della RAP: in un nostro studio $r = + 0,84$; $tr = 4,378$; $p < 0,01$ (IA).

La Co viene in genere calcolata, in genere, con la **formula di Bramwell e Hill**, che tiene conto della velocità del polso d'onda e della elasticità vascolare, osservate con metodiche sofisticate. Tuttavia, al letto del malato è attendibile il dato ottenuto con la formula opportunamente modificata utilizzando l'ID, che informa sulla elasticità dell'arteria iliaca comune (o, ovviamente, di un'altra arteria) ed il TRO_2 indirettamente correlato con il flusso ematico dell'unità microvascolotessutale, durante la fase di iperemia post-ischemica (unicamente per motivi di calcolo, l'ID viene moltiplicata per 10). Nell'anziano sopra i 60 anni la Co risulta < 10 .

Compliance arteriosa = $Co = ID \times 10 / TRO_2$; NN = 8-17

A questo punto è possibile clinicamente affrontare il problema dell'*etiopatogenesi* della IA in modo nuovo, cioè cercando di definire lo *stato pre-ipertensivo*, che evidenzia una particolare "*costituzione ipertensiva*", in modo analogo a quanto abbiamo descritto proposito della *sindrome diabetica*, della "*costituzione emicranica*", della *dislipidemia*, del *terreno oncologico*, eccetera (V. Costituzioni nel sito www.semeiomaticabiophysica.it). Solo in tale maniera è realizzabile l'individuazione dello *stato pre-clinico* della IA, certamente esistente, la cui conoscenza è essenziale ai fini della prevenzione primaria della ipertensione stessa.

In individui ICAEM- α positivi, con valori pressori nei limiti fisiologici, è relativamente facile selezionare i soggetti con RAP aumentata (> 20), magari durante *stress test*, $ID < 2$ cm., $TRO_2 > 2$ sec. e $Co < 8$. Questi individui, sottoposti a dieta corretta e a trattamento con istangioprotettori (come per lo *stadio pre-metabolico*), rientrano nella condizione fisiologica in un grande numero di casi.

Quando le alterazioni dello <i>stadio pre-clinico, pre-metabolico</i>, sono eliminate, potranno essere evitate, in generale, anche le gravi patologie che altrimenti possono insorgere e, pertanto, anche le note complicazioni a carico dei vari organi possono essere prevenute. Altrimenti bisogna affidarci a trattamenti spesso soltanto in apparenza efficaci, perché valutati esclusivamente sulla base dei ridotti valori pressori ottenuti e valutati con lo sfigmomanometro, che nulla dicono su quanto accade negli organi bersaglio: è urgente la necessità di andare "oltre il fonendoscopio".
--

Finalmente, all'inizio del terzo millennio, i medici si sono resi conto di quanto da pochi sostenuto da anni, cioè che **il valore della misurazione della pressione arteriosa a livello dei vasa publica, oggi giorno realizzato in vario modo, è relativamente di scarsa importanza nei confronti della valutazione obiettiva di quanto accade nell'unità microvascolotessutale nelle stesse circostanze.** In altre parole, la necessità della valutazione del **danno d'organo incomincia ad occupare il posto che gli compete anche nella mente di chi ha poco senso critico ed ancora meno fantasia creatrice.**

In realtà, dalla scoperta dell'ICAEM (12, 13, 14) abbiamo invano cercato di attirare l'attenzione del mondo medico su questa citopatia mitocondriale, rimasta per troppo tempo *ignorata* (12), poichè la lotta alle più gravi malattie umane ed in particolare alla IA, può raggiungere traguardi ottimali solo se prima vengono tempestivamente selezionati i soggetti a rischio "reale", su vastissima scala sottoposti a *test* "clinici" affidabili nel quantificare detto rischio, eventualmente instaurando prontamente una dieta, etimologicamente intesa, corretta, in modo da riportare alla normalità le reazioni neuromuscolari, risultate patologicamente alterate nel *test* del pugile, *stress* simulato, "suzione simulata", dove la ritmica palpazione della mammella provoca con meccanismo nervoso riflesso l'inibizione dell'attività dei neuroni dopaminergici del sistema TIDA e di conseguenza secrezione di PRL, che *accentua le resistenze arteriolari periferiche* e la secrezione insulinica, con le conseguenze negative descritte nella pagina dedicata alla costituzione diabetica nel sito.

Vale la pena di ricordare che la prevenzione *primaria* dell'IA attua contemporaneamente la prevenzione *primaria* anche di malattie e sindromi (ATS, DM, gotta, tumori nei soggetti ovviamente con terreno oncologico, ecc.), fondate sulla ICAEM-alfa, fatto questo di notevole importanza individuale e sociale.

Accanto, infatti, all'IA nello stesso paziente sono spesso diagnosticate malattie invalidanti e/o mortali, che condividono lo stesso fattore costituzionale, cioè l'**ICAEM- α** .

Tra gli AA. c'è un generale accordo sull'esistenza e sull'importanza del **fattore genetico** dell'IA, comunque inteso. Questo fattore, per essere accettato, deve rendere conto di numerosi fenomeni elencati di seguito.

1) Ipertono simpatico.

2) Risposta "pronta e intensa" dei recettori α -adrenergici, che sono distribuiti in modo differente nei distretti arteriosi e venosi.

3) Risposta "rapida e intensa" dei vasi che si dilatano e successivamente si contraggono.

4) Congestione “rapida e intensa” e successiva analoga decongestione degli organi splanchnici, intestino escluso.

12.2 Evidenze cliniche dell’esistenza dello stato pre-ipertensivo

Nello *stadio pre-ipertensivo*, infatti, in uno studio comprendente 249 individui ICAEM- α negativi e con familiarità negativa per IA, età compresa tra i 15 e 80 anni, la durata della congestione renale nel *test* del pugile risultò 6 sec., mentre in 467 individui, paragonabili per età, ICAEM- α positivi, di cui 175 ipertesi (37,5%) e gli altri normotesi ma con familiarità positiva per l’IA (292; 62,5%) , la durata della congestione renale era < 5 sec. ($p < 0,001$) (1).

La **ICAEM- α** , come abbiamo dimostrato in precedenti lavori (1, 8, 10, 11), rappresenta la *conditio sine qua non* dell’**ATS, emicrania, DM, malattie autoimmuni, inclusa la Polimialgia Reumatica Acuta Benigna Variante (17), dei tumori, solidi e liquidi, e della IA** (V. Costituzioni SBQ nel sito).

“Tutti” i soggetti ipertesi, da noi osservati, sono o erano portatori della citopatia mitocondriale da noi descritta, come consente di affermare anche la seguente evidenza sperimentale: la pressione digitale, applicata sopra una plica ungueale, per esempio dell’alluce, di un giovane ICAEM- α negativo, provoca la dilatazione temporanea dell’arteria iliaca comune omolaterale (0,5 cm.), mentre l’aorta e l’arteria iliaca controlaterale “praticamente” mostrano un calibro invariato.

Al contrario, nel soggetto giovane ICAEM- α positivo l’arteria iliaca omolaterale presenta una dilatazione ≥ 1 cm. e, nel contempo, l’aorta e l’arteria iliaca comune controlaterale si dilatano nettamente in modo statisticamente significativo, consentendo ai valori pressori di restare immutati.

La **ICAEM- α** , in realtà, è il **fattore genetico** clinicamente valutabile in modo quantitativo, che sta alla base delle varie forme di distonia neurovegetativa (8, 15), della particolare *over-activity* α_2 -recettoriale, come nella alexitimia, frequentemente associata alla IA (16). L’incapacità a verbalizzare e a descrivere le emozioni provate, attraverso l’attivazione del SNV a causa delle tensioni interne, svolge un ruolo di primo piano nella *patogenesi* dell’IA associata a questo disturbo nevoso.

Da quanto precede, per una efficace prevenzione primaria della IA è necessario poter valutare, in soggetti “sani”, senza cioè IA o altra fenomenologia clinica, ma ICAEM- α positivi, le modificazioni emoreologiche-emodinamiche e biochimiche-metaboliche (*post-absorptive state* da disarmonia della vasomozione centrale e periferica), magari durante prove dinamiche con i numerosi *test* ora noti al lettore: *test* del pugile, *stress* simulato, *apnea test*, suzione simulata, manovra di Restano, ecc. Interessanti dati sono offerti, come sempre dal diagramma dell’unità

microvascolotessutale del polpastrello o della plica ungueale, dove la fase A è lieve ed il TRO₂ è > 2 sec.

Accanto all'anamnesi, i risultati di questa valutazione consentono di riconoscere tempestivamente gli individui a rischio "reale" di ipertensione arteriosa, a partire cioè dallo stadio iniziale che abbiamo proposto di definire *stadio pre-ipertensivo* dell'IA, dove il pH tissutale appare ridotto, il TRO₂ allungato, le RAP aumentate, la ID alterata, la Co arteriosa patologica secondo i valori da noi illustrati.

Questi individui presentano le caratteristiche biochimico-metabolico-ormonali proprie dello *stadio pre-morbo*, *pre-metabolico*, caratterizzato dall'*iperinsulinemia-insulinoresistenza*, rilevabile, la prima mediante il *test* specifico renale (mancata congestione dei reni) (V. Glossario nel sito) e surrenalico (ridotta attività microcircolatoria a partire dalla terza fluttuazione) durante secrezione del picco acuto insulinemico, in conseguenza del fenomeno della *down-regulation* dei recettori insulinici nel rene e dell'azione "vasocostrittrice" dell'insulina nella disendotelizzazione funzionale, come si osserva per l'acetilcolina.

12.3 Bibliografia

- 1) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Stadio pre-ipertensivo e monitoraggio terapeutico della ipertensione arteriosa. *Omnia Medica Therapeutica*. Archivio, 1-13, 1989-90, 1990.
- 2) Brodde O.E. Density and affinity of alpha-A-adrenoreceptors in normal Subjects and hypertensive Patients. In: *Central Blood Pressure Regulation: the role of alpha-2-Receptors Stimulation*, 19, 41-55,. Edited by Hayduck K. and Bock. Steinkopff Verlag. Darmstadt 1983.
- 3) Feinleib M. Genetic and familial aggregation of blood pressure. In: *Hypertension Determinants, Complication and Intervention*. Onesti G., Klimt C. R., eds. New York, Grune & Stratton, 1979, pg. 35-41.
- 4) Kannel W.B., Schatzkin A. Analisi dei fattori di rischio. *Progressi in Patologia Vascolare*. Vol. XXVII, 5-9, 1984.
- 5) Malamani V. L'evoluzione del pensiero medico in tema di ipertensione. *Fed. Med.* XXXVIII, 5, 511-516, 1985.
- 6) Ratschow M. *Angiologia, Patologia, Clinica e Terapia dei disturbi circolatori periferici*. I Ed. Italiana, pag. 115. Casa Editrice Ambrosiana. Milano, 1962.
- 7) Stagnaro S., Stagnaro-Neri M. Il test della Apnea nella Valutazione della Microcircolazione cerebrale in Cefalalgici. *Atti, Congr. Naz. Soc. Ita. Microangiologia e Microcircolazione*. A cura di C. Allegra. Pg. 457, Roma 10-13 Settembre 1987. Monduzzi Ed. Bologna, 1987.

- 8) Stagnaro S., Stagnaro-Neri M. Valutazione percusso-ascoltatoria del sistema degli oppioidi endogeni nei pazienti cefalalgici. Contributo alla definizione della costituzione emicranica. Epat. 33, 35, 1987.
- 9) Pickering G. High blood pressure. II ed. London J. & A Churchill, 1986, pg.35.
- 10) Schirosa C. Le malattie del cuore: I Ed. Vol. 1, pag. 61. Società Editrice Universo. Roma, 1970.
- 11) Schwartz S.M., Ross R. La proliferazione cellulare nell'arteriosclerosi e nell'ipertensione. Progressi in Patologia Vascolare, Vol. XXVII, N° 4, 63-81, 1984.
- 12) Stagnaro S., Stagnaro-Neri M. Valutazione percusso-ascoltatoria del sistema degli oppioidi endogeni nei pazienti cefalalgici. Contributo alla definizione della costituzione emicranica. Epat. 33, 35, 1990.
- 13) Stagnaro S., Istangiopatia Congenita Acidotica Enzimo-Metabolica condizione necessaria non sufficiente della oncogenesi. XI Congr. Naz. Soc. It. di Microangiologia e Microcircolaz. Abstracts, pg 38, 28 Settembre-1 Ottobre, Bellagio, 1993.
- 14) Stagnaro S., Istangiopatia Congenita Acidotica Enzimo-Metabolica. X Congr. Naz. Soc. It. di Microangiologia e Microcircolazione. Atti, 61. 6-7 Novembre, Siena, 1981.
- 15) Stagnaro-Neri M, Stagnaro S. Valutazione clinica percusso-ascoltatoria del sistema nervoso vegetativo e del sistema renina-angiotensina, circolatorio e tessutale. Arch. Med. Int. XLIV, 3, 173-178. (**Infotrieve**), 1992.
- 16) Stagnaro S.-Neri M., Stagnaro S. Sindrome di Reaven, classica e variante, in evoluzione diabetica. Il ruolo della Carnitina nella prevenzione del diabete mellito. Il Cuore. 6, 617, 1993.
- 17) **Stagnaro S.**, Polimialgia Reumatica Acuta Benigna Variante. Clin. Ter. 118, 193, 1986 (**PubMed indexed for Medline**).

13. Precondizionamento Semeiotico Biofisico Quantistico dei Sistemi Biologici. Aspetti Microangiologici-Clinici

Il fenomeno del *precondizionamento* SBQ dei sistemi biologici (1) (V. nel sito), correlato direttamente con l'attivazione dell'unità microvascolotessutale e con la riserva funzionale microcircolatoria (RFM) locale, rappresenta un originale strumento utile nella prevenzione primaria, nella diagnosi, nel monitoraggio terapeutico e nella ricerca.

Il ruolo di primo piano svolto nella **Semeiotica Biofisica Quantistica** giustifica l'approfondita discussione di questa singolare indagine clinica, che da un lato apre una nuova via nella prevenzione, nella diagnostica e nel monitoraggio terapeutico e, dall'altro, sottolinea ancora una volta la stretta correlazione esistente tra il modo di essere anatomo-funzionale di un parenchima e quello del relativo microcircolo. Ne consegue che, attraverso lo studio del microcircolo possiamo raccogliere *bed-side* informazioni precise sul tessuto locale, con positive ripercussioni nella pratica medica.

Il *precondizionamento*, attualmente utilizzato soltanto nella ricerca cardiologica sofisticata e non reperibile nei maggiori dizionari medici, è stato da noi impiegato in clinica dopo una originale modificazione attuata con l'aiuto della **Semeiotica Biofisica Quantistica** (1, 2, 3).

Il *precondizionamento* SBQ, che possiede un valore “quantitativo”, deve essere inteso come la capacità di un sistema biologico a reagire adeguatamente, prima funzionalmente e, poi, strutturalmente, a situazioni d'emergenza che si presentano ripetutamente e a brevissima distanza di tempo (5 sec.), minacciando il sistema stesso.

Ne consegue che la fisiologica reazione del sistema biologico oggetto d'indagine, sia parenchimale che microcircolatoria, è l'espressione di un efficace adattamento e, quindi, di una condizione perfetta dal punto di vista metabolico, della respirazione mitocondriale, del livello energetico endocellulare e dell'attività microvascolotessutale.

A partire da quanto riferito, appare evidente lo stretto rapporto esistente tra il *precondizionamento* e l'attivazione microcircolatoria locale, da cui dipende ed a cui è correlato il buon esito del *precondizionamento* stesso. Al contrario, un sistema biologico in lenta evoluzione patologica, per esempio il pancreas endocrino nella sindrome di Reaven, classica e variante, in lenta evoluzione diabetica (4) non è più in condizione di rispondere in modo adeguato e di reagire fisiologicamente alle aumentate richieste, che caratterizzano il *precondizionamento* SBQ.

Si comprende come, data la sua natura, il *precondizionamento* è in relazione con la risposta del riflesso coledocico che informa sul modo di essere e di funzionare delle piccole arterie ed arteriole, secondo Hammersen, durante il *test* dell'apnea (V. Glossario nel sito). Infatti, il *precondizionamento* è espressione sia della fisiologica risposta del sistema microcircolatorio locale alla sua stimolazione sia, di conseguenza, della normale riserva funzionale microcircolatoria (RFM).

Procediamo con un esempio: se nel *precondizionamento* di una mammella si osservano risultati fisiologici (= il tl del riflesso mammella-gastrico aspecifico passa da 9,5 sec., valore basale, a 12-13 sec. dopo il *precondizionamento*), il riflesso mammella-coledocico di base mostra un tl di 6 sec. e durante il *test* dell'apnea il tl differenziale, cioè la durata della sua scomparsa, è di 3 sec. esatti, cioè valori normali.

Inoltre, in questa condizione, il comportamento della *vasomotility* e della *vasomotion* mammarie di base è di tipo caotico-deterministico con una fD di 3,81 e l'attivazione microcircolatoria è del tipo I, associato, durante il *precondizionamento* e/o durante il *test* delle due pressioni (= incremento della pressione sopra il seno).

Queste correlazioni tra i vari valori parametrici dei differenti riflessi, espressione della coerenza interna ed esterna della teoria SBQ, suggeriscono che i dati del riflesso coledocico, rapidamente e facilmente raccolti *bed-side*, informano anche sull'andamento della vasomozione locale e, quindi, sul *precondizionamento*, con favorevoli ripercussioni sull'applicazione della **Semeiotica Biofisica** nella prevenzione di massa, nell'esempio citato, del cancro della mammella (5).

Dai dati sopra riferiti appare chiaro che esiste una stretta correlazione tra le alterazioni del *precondizionamento* e lo stato premorbo o premetabolico, che abbiamo definito *zona grigia*. Nell'esempio citato, in condizioni fisiologiche di base, nella seconda e, poi, nella terza valutazione il riflesso mammella-gastrico aspecifico mostra un tl iniziale 9,5 sec. che sale a 12-13 sec., mentre il tl differenziale (tempo di scomparsa del riflesso prima che inizi il successivo) scende da 3 sec. a 2,5 sec. e, poi, a 2 sec., espressione di un notevole incremento dell'ossigenazione parenchimale dovuto all'attivazione della RFM: *precondizionamento fisiologico*, di tipo I.

Il *precondizionamento* SBQ può essere attuato in due differenti modi: micro- e macroscopico:

1) *via macroscopica*: valutazione, diretta e quantitativa, del comportamento dinamico non-lineare di un sistema biologico, tracciandone il relativo diagramma, e/o mediante il tl del suo riflesso ciecale e/o coledocico e/o gastrico aspecifico;

2) *via microscopica*: valutazione quantitativa del tipo e dell'intensità di attivazione microcircolatoria locale.

Come esempio del primo modo, “macroscopico”, di eseguire il *precondizionamento* può essere assunto quello cardiaco, altrove illustrato (2): la pressione “medio-intensa” del tamburo del fonendoscopio, applicato sopra la proiezione del ventricolo sn., provoca nel sano la dilatazione ventricolare per la durata di 7 sec. Se continua la stimolazione – o se viene ripetuta a distanza di 5 sec. per altre due volte – questo periodo scende a 6 sec. ed infine a 5 sec.

Al contrario, nella **cardiopatía ischemica**, per esempio, la durata iniziale è ≥ 7 sec., in rapporto alla gravità della coronaropatia, e resta invariata nelle successive valutazioni. Identici risultati si osservano nella **cardiopatía valvolare, ipertensiva e nell’amiloidosi**.

Contemporaneamente, il tl del riflesso cardio-ciecale e -gastrico aspecifico sale da 8 sec. a ≥ 10 sec. (età-dipendente) fisiologicamente, mentre resta invariato (5 sec. ca.) nella malattia iniziale o lieve – *precondizionamento intermedio o di tipo II* -, peggiorando invece nella malattia in stadio avanzato – *precondizionamento patologico o di tipo III* – ennesima espressione della coerenza interna ed esterna della teoria semeiotica biofisica quantistica.

Nel secondo modello, quello “microscopico”, cioè nella valutazione dell’attivazione della unità microvascolotessutale, la *vasomotility* e la *vasomotion* di base mostrano il tipico comportamento caotico-deterministico fisiologico. Alla fine della terza stimolazione, mediante pressione del tamburo del fonendoscopio, come detto sopra, appare l’attivazione microcircolatoria di tipo I o associata: AL + PL delle fluttuazioni del III superiore (*vasomotility*) e del III inferiore (*vasomotion*) dell’uretere di 7-8 sec. (NN = 6 sec.); è opportuno valutare insieme, come unico parametro, AL e PL, che corrispondono alla velocità, all’intensità e durata dell’apertura delle arteriole e, rispettivamente, dei capillari e venule in un modello sinergico. Infatti, il passaggio dallo stato di riposo a quello di attivazione avviene gradualmente: in un primo tempo aumenta il PL (3 sec. → 5 → 6 sec. → 7 sec. → 8 sec.) a parità d’intensità o altezza dell’onda di fluttuazione. In un secondo tempo tutte le onde diventano HS, per assicurare progressivamente una maggiore *flow-motion* (Fig. 1).

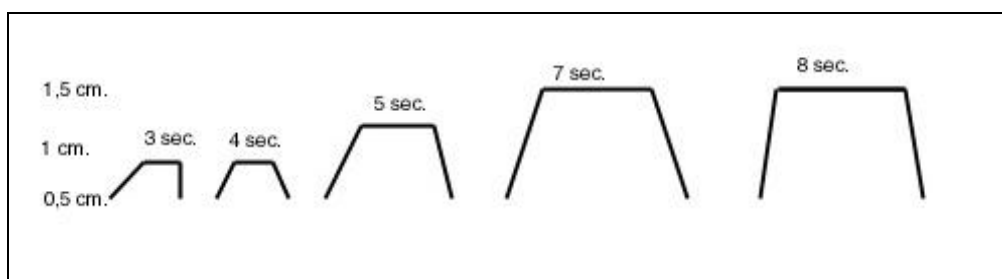


Fig. 1

Nella figura è geometrizzata la progressiva attivazione dell'onda di fluttuazione dei microvasi a partire dalla fase iniziale: ad un aumento della sola durata del PL, restando immutata l'ampiezza, segue l'aumento della intensità dell'onda con incremento massimo della durata di PL. L'attuazione dell'onda avviene rapidamente ad indicare una maggiore velocità d'apertura dei microvasi.

A questo proposito, è necessario ricordare l'importante funzione svolta dai DEB in questa originale indagine clinica, dove la loro apertura diventa progressivamente più accentuata e prolungata nel corso del fisiologico *precondizionamento*, mentre la durata della "chiusura" progressivamente si accorcia. Al contrario, nella patologia è sempre presente *ab initio* un'alterazione, prima funzionale e successivamente anche strutturale, dei dispositivi di blocco endoarteriolarari, cosicché la valutazione del modo di essere funzionale e strutturale dei DEB offre le stesse informazioni del *precondizionamento*, espressione dell'articolazione rigidamente logica della teoria da noi sostenuta.

Per riepilogare, nel sano il *precondizionamento* provoca, come sua naturale conseguenza, un ottimale apporto tessutale di materia-informazione-energia attraverso l'aumento della *flow-motion* e della *flux-motion* locale.

Ritorniamo all'esempio fatto: nella fase iniziale di una **coronaropatia**, che evolve molto lentamente verso le fasi successive, i rilievi SBQ "di base" possono risultare "apparentemente" normali. Tuttavia, ad una attenta osservazione, la durata del riflesso cardio-gastrico aspecifico risulta allungata: > 4 sec. (NN ≤ 4 sec.), espressione di danno microcircolatorio locale.

In realtà, la funzione dei DEB è chiaramente compromessa in queste condizioni, ma per qualche tempo la aumentata *vasomotility* si oppone efficacemente all'ostacolato apporto di una adeguata quantità di sangue al parenchima: anche la *vasomotion* mostra valori parametrici nei limiti fisiologici – a riposo – in seguito all'incremento della sfigmicità arteriolare; si tratta della fase di compenso del *cuore periferico*.

Di notevole valore diagnostico risultano anche i riflessi cardio-ciecale e -gastrico aspecifico, quando valutati in modo accurato: dopo un tl apparentemente ancora fisiologico (6 sec.), si osserva una durata del riflesso di 4,5 sec. (NN ≤ 4 sec.) ed un tl differenziale (= durata della scomparsa dei riflessi prima dell'inizio dei successivi) di soli 3 sec. (NN > 3 < 4 sec.). L'accertamento clinico di queste "lievi" alterazioni, assai utili nella diagnosi di patologie iniziali ed asintomatiche, sebbene non sia difficile, richiede una certa esperienza, una sicura conoscenza ed accuratezza d'esecuzione della nuova semeiotica.

In questi casi, il *precondizionamento* consente, in modo semplice ed attendibile, di evidenziare le modificazioni patologiche, riferite sopra, che indicano la compromissione, ancorché

iniziale e lieve, della fisiologica adattabilità del sistema biologico alle mutate condizioni ed alla maggiori richieste tessutali (Tab. 5).

Precondizionamento <i>fisiologico, tipo I</i> → attivazione dell'umvt → RFM normale → risultato +	
(funzione DEB <i>fisiologica</i>)	di tipo I, associata
Precondizionamento <i>intermedio, tipo II</i> → attivazione dell'umvt → RFM compromessa → risultato ±	
(funzione DEB <i>lievemente modificata: chiusura</i>)	di tipo I "variante"
Precondizionamento <i>patologico, tipo III</i> → attivazione dell'umvt → RFM assente → risultato -	
(funzione DEB <i>patologica</i>)	di tipo II, dissociata

Tab. 5

Appare evidente che i parametri dei riflessi ciecale, gastrico aspecifico e coledocico, il tipo di attivazione microcircolatoria e, quindi, la funzione dei DEB relativi ad un dato sistema biologico, procedono parallelamente ai dati del *precondizionamento*.

Ancora un esempio per chiarire la valenza astratta del concetto: nel sano, il riflesso pancreatico-gastrico aspecifico e -ciecale è caratterizzato da un tl di 12 sec., D di ≤ 4 sec. e tl differenziale o **dimensione frattalica** $> 3 < 4$ sec. (NN = 3,81). Nel contempo la vasomozione pancreatica "di base" mostra il tipico comportamento – ormai noto al lettore – caotico-deterministico, dove AL + PL dura 6-7 sec. nel sano, l'intensità delle fluttuazioni varia da 0,5 a 1,5 cm. (valori convenzionali), il periodo oscilla tra 9 e 12 sec., con media di 10,5, numero **frattale** (8).

Dopo il *precondizionamento* pancreatico (pizzicotto "intenso" del VI dermatomero toracico per 15 sec., ripetuto per tre volte con intervalli di 5 sec. esatti), i riflessi pancreatico-ciecale, -gastrico aspecifico e -coledocico presentano, nel sano, un tl di 14 sec. (NN di base = 12 sec.), una

durata $\leq 3,5$ sec. ed un tl differenziale $> 3,81 \leq 4$. Contemporaneamente, appare attuata l'attivazione microcircolatoria pancreatica secondo il tipo I, associato, con AL + PL di 7-8 sec., intensità delle fluttuazioni ureterali, superiori ed inferiori, massima (1,5 cm.) come nelle HS, DEB attivati fisiologicamente: intensità del riflesso ureterale medio da stimolazione medio-intensa del relativo *trigger-point* di 1,5-2 cm., durata del riflesso 22-24 sec. (di base 20 sec.), durata della scomparsa 4 sec. (di base 6 sec.).

Nella **ridotta tolleranza al glucosio**, al contrario, i parametri riferiti o non si modificano nella fase iniziale e nelle forme lievi di RTG oppure peggiorano in modo statisticamente significativo nelle fasi avanzate, in rapporto alla gravità della malattia: il tl scende a ≤ 11 sec., la durata sale a ≥ 4 sec. ed il tl differenziale appare inferiore ai valori iniziali *border-line* (= 2,5-3 sec.): $< 2,5$ sec. In questa condizione, l'attivazione microcircolatoria è di tipo I, associato, ma "variante" all'inizio, oppure molto frequentemente di tipo II, dissociato, manifestando così l'attuale situazione di *stato premorbo* in un individuo assolutamente privo di fenomenologia clinica magari per decenni.

Interessante è il fatto che il *precondizionamento* può essere impiegato nella valutazione del modo di essere, funzionale e strutturale, di tutti i sistemi biologici, che al momento possono sembrare normali "a riposo", ma che, in realtà, presentano nette modificazioni patologiche dei numerosi parametri dei segni SBQ (Tab. 6).

SANO	TI 13 14 sec.	Durata $\leq 3,5$ sec	Tldifferenziale $> 3 \leq 4$	Att. umvt. tipo I associata
RTG	TI ≤ 11 sec.	Durata ≥ 4 sec.	Tldifferenziale $\leq 2,5$	Att. umvt tipo II dissociata

Tab. 6

Parametri del riflesso pancreatico-gastrico aspecifico e -ciecale dopo il precondizionamento nel sano e nel paziente con ridotta tolleranza al glucosio

(spiegazione nel testo).

Il peggioramento graduale dei valori parametrici dei riflessi, osservati *bed-side* con il precondizionamento, correlati col modo di essere dei vari sistemi biologici oggetto di studio, possono essere "geometricamente" rappresentati dalle modificazioni temporali dell'attrattore strano o apparentemente tale a riposo, che, dopo le opportune stimolazioni tessutali, diventa in un primo tempo attrattore a ciclo limite e, infine, a punto fisso: "la vita è la traiettoria dell'attrattore strano dei sistemi biologici".

13.1 Il ruolo del **precondizionamento Semeiotico-Biofisico-Quantistico** nella **prevenzione primaria**

Il ruolo svolto dal *precondizionamento* SBQ nella prevenzione è altrettanto notevole di quello svolto nella diagnosi e nel monitoraggio terapeutico. Infatti, questo interessante metodo d'indagine permette di individuare i soggetti a rischio "reale" delle più gravi patologie umane tra individui al momento sani, senza fenomenologia clinica.

Di seguito riferiamo alcuni esempi paradigmatici per chiarire meglio il senso ed il significato dell'affermazione appena formulata.

1) In un paziente, affetto da una **malattia infettiva "iniziale"**, asintomatica, non sono generalmente ancora presenti la SISRI nelle sue varie forme, la sindrome da anticorpopoiesi acuta, la sintesi epatica di proteine della fase acuta (Bibliografia, nel sito). In questo iniziale momento, soltanto i diagrammi dell'unità microvascolotessutale del polpastrello digitale e della plica ungueale (5, 6, 7) rivelano il tl del primo riflesso gastrico aspecifico di breve durata (5 sec. *versus* 6 sec.), mentre il secondo (= batteri), oppure il quarto (= virus) riflesso, o rinforzo, appaiono intensi. In realtà, questa modificazione del diagramma dell'u.mvt. è la prima a comparire e l'ultima a scomparire, rivelandosi più sensibile della valutazione del tl.

Tuttavia, la manovra di Restano (V: Glossario) (= stimolazione intensa simpatica) mette in chiara evidenza la SISRI positiva e tutti gli altri numerosi segni SBQ della flogosi acuta, e contemporaneamente il *precondizionamento* del polpastrello digitale risulta patologico.

In conclusione, il valore del *precondizionamento* corrisponde perfettamente agli utili dati delle prove e manovre di sensibilizzazione o *stress-tests*.

2) Una paziente è "apparentemente" guarita da una forma di **pannicolite reumatica**, come dimostrano i dati del laboratorio. I segni SBQ, tuttavia, sono lievemente positivi: per esempio, la pressione digitale, esercitata sopra una grossa articolazione, e/o il pizzicotto cutaneo del dorso della mano o sopra un'articolazione provocano, dopo tl di 3-5 sec. il riflesso gastrico aspecifico *patologico*, assente cioè in condizioni fisiologiche, a cui segue la Contrazione Gastrica tonica (CGt) (V.Glossario) di lieve intensità. Accanto a ciò, il *precondizionamento* del *sinovium*, cioè dell'articolazione stessa, causa la comparsa dei segni patologici d'intensità variabile (sindrome autoimmune, in pratica rappresentata dalla CGt), che consigliano di ridurre la terapia cortisonica senza però interromperla.

3) Il pizzicotto medio-intenso e prolungato del tessuto adiposo sottocutaneo della parete dell'addome ai fianchi provoca il riflesso ciecale e gastrico aspecifico dopo 8 sec. (NN = 8 sec.) in presenza di attivazione tipo II, dissociata, della locale microcircolazione, dove i DEB mostrano la durata dell'apertura < 20 sec. (NN = 20 sec.) e durata della chiusura o scomparsa del riflesso > 6

sec. (NN = 6 sec.): si tratta di un dato di notevole valore prognostico e diagnostico meritevole di essere conosciuto e ricercato nel comune esame obiettivo del metabolismo lipidico.

In questa circostanza, tuttavia, il *precondizionamento* del tessuto adiposo del tronco e dell'addome (non delle cosce) risulta patologico: il tl del riflesso ciecale e gastrico aspecifico scende a < 8 sec. o, tutt'al più, rimane immutato nelle forme lievi di dismetabolismo (V. Costituzione Dislipidemica), nel sito.

La valutazione SBQ dei **lipidi ematici di base** (V. Glossario) con l'impiego del riflesso epato-gastrico aspecifico, offre parametri normali. Al contrario, il *precondizionamento* del tessuto adiposo addominale consente di osservare un riflesso ciecale e/o gastrico aspecifico con tl di ≤ 8 sec. ca., durata ≥ 4 sec. e tl differenziale < 3 sec., espressione di un metabolismo lipidico "instabile". Notoriamente tutti i valori parametrici sono in relazione con la gravità della patologia di base.

4) Il *precondizionamento* del midollo osseo è utile nel monitorare l'evoluzione delle **emopatie** e non soltanto nella loro diagnosi precoce. A questo proposito ricordiamo anche il valore semeiologico del *precondizionamento splenico*, che risulta patologico nelle **emopatie**, come nei **linfomi** – indipendentemente dalla loro sede – e nelle **leucemie** iniziali e/o magari già trattate con successo.

5) Nelle forme lievi di **rischio di tumore** il *precondizionamento* delle varie componenti del "terreno oncologico" offre gli stessi interessanti risultati degli *stress-tests*, consentendo di individuare tra i soggetti apparentemente sani coloro che sono invece portatori della forma lieve di costituzione oncologica.

Gli esempi riferiti mettono in chiara evidenza il valore pratico del *precondizionamento* dei sistemi biologici nel rilevare *bed-side* situazioni solo apparentemente fisiologiche, ma che, in realtà, sono oltremodo insidiose e pericolose, specialmente se non riconosciute, come la condizione biologico-molecolare che abbiamo definito *stato pre-morboso* utilizzando i dati offerti dalla *Microangiologia Clinica*.

Infatti, il *precondizionamento* SBQ rappresenta un'originale indagine "dinamica" del modo di essere e di funzionare di qualsiasi sistema biologico, mediante stimolazione simpatica riflessa, cutaneo-viscerale, della durata variabile (in media 20 sec.), ripetuta tre volte consecutive ad intervalli di 5 sec. esatti.

Ritorniamo frequentemente e necessariamente su questo interessante strumento clinico, utile nella ricerca, nella prevenzione, nel monitoraggio terapeutico e nella diagnostica.

Prima di concludere questo capitolo, al fine di sottolineare ancora una volta l'utilità del *precondizionamento* clinico per gli scopi appena ricordati, è opportuno sottolineare che il *precondizionamento* "patologico" della **colecisti** o del **rene** permette il facile e rapido riconoscimento di una patologia in atto, se presenti i vari segni specifici, o pregressa (anamnesi

positiva per esempio, colica con espulsione di calcolo) oppure “futuri” nel senso di rischio reale, per esempio di litiasi.

Infatti, in un soggetto al momento sano, il *precondizionamento patologico* in un solo rene sta ad indicare che quel rene è la sede pregressa e/o probabilmente futura di urolitiasi, permettendo di instaurare l’opportuna terapia dietetica e/o farmacologica. Il normale *precondizionamento* della coleciste o di un rene consente di escludere con certezza la possibilità di calcoli nel passato, nel presente e nel futuro dell’individuo, non soltanto in soggetti senza sindrome di Reaven “variante”.

13.2 Bibliografia

1. **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.
2. **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.**, Valutazione percusso-ascoltatoria del caos deterministico dei sistemi biologici. *Il Medico delle Ferrovie.* 3-4, Dicembre, 12, 1995.
3. **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.**, Precondizionamento semeiotico-biofisico dei sistemi biologici. *Il Medico delle Ferrovie.* 3, 51, 1999.
4. **Stagnaro S.-Neri M., Stagnaro S.**, Sindrome di Reaven, classica e variante, in evoluzione diabetica. Il ruolo della Carnitina nella prevenzione del diabete mellito. *Il Cuore.* 6, 617, 1993.
5. **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.**, Cancro della mammella: prevenzione primaria e diagnosi precoce con la percussione ascoltata. *Gazz. Med. It. – Arch. Sc. Med.* 152, 447, 1993.
6. **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.**, Modificazioni della viscosità ematica totale e della riserva funzionale microcircolatoria in individui a rischio di arteriosclerosi valutate con la percussione ascoltata durante lavoro muscolare isometrico. *Acta Med. Medit.* 6, 131-136, 1990
- 7) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.** Indagine clinica percusso-ascoltatoria delle unità microvascolotessutali della plica ungueale. *Acta Med. Medit.* 4, 91, 1988.
- 8) **Stagnaro S.** Non-disease if doctor recognize physiological deterministic chaos. *BMJ.com*, 5 February 2002, Rapid Responses.

14. Microalbuminuria: Fattore di Rischio Cardiovascolare o Segno di “Costituzione Arteriosclerotica”?

14.1 Introduzione

Prima di illustrare il contributo della Semeiotica Biofisica Quantistica alla chiarificazione del senso, del significato e dell'eziopatogenesi della microalbuminuria, sono esaminati gli interessanti aspetti teorici e pratici di questa patologia renale, che, senza l'intervento dell'originale semeiotica fisica, persiste per anni o decenni prima di essere riconosciuta, correttamente interpretata ed auspicabilmente guarita.

Innanzitutto è necessario ricordare che la microalbuminuria è un *marker* di rischio di patologie cardiovascolari in individui con o senza il diabete mellito (DM). In realtà, in un primo tempo è stata notata l'associazione tra microalbuminuria e patologia cardiovascolare esclusivamente in diabetici. Tuttavia, oggi è generalmente ammesso che la microalbuminuria rappresenta un incremento del rischio di patologie cardiovascolari, di 1,5 fino a 4 volte, in individui con o senza il DM, anche se non conosciamo i meccanismi fisiopatologici alla base della relazione tra questi eventi morbosi (1, 2).

Gli autori escludono trattarsi di un rapporto causale per la mancanza di accettabili meccanismi che possono collegare la banale perdita urinaria di albumina (15-300 mgr/24 ore) all'arteriosclerosi.

Di seguito esaminerò il punto di vista attuale su questo argomento e lo confronterò con l'originale interpretazione SBQ.

14.2 Associazione tra Microalbuminuria e Cardiovascolopatie: il punto di vista comune

Non è possibile spiegare l'associazione **microalbuminuria-malattie cardiovascolari** sulla base dei “noti” fattori di rischio convenzionali a tutti noti (ATHERO-ORG. 3 Luglio 2002, Coen D.A. Stehouwer, MD PhD, Professor of Medicine, Department of Internal Medicine, Institute for Cardiovascular Research, and Institute for Research in Extramural Medicine, Vrije Universiteit Medical Center): età, sesso maschile, ipertensione, fumo di tabacco, obesità, dislipidemia (alti livelli di TG e, bassi di HDL), DM, iperomocisteinemia e, tra i diabetici, il controllo glicemico.

Infine, sebbene in modo controverso, l'iperinsulinemia-insulinorestenza è stata correlata con la **microalbuminuria**, dato corroborato da personali indagini non pubblicate. Pertanto,

semberebbe esistere verosimilmente una stretta relazione tra uno o più fattori noti di rischio cardiovascolare e la perdita di limitate quantità di albumina nelle urine.

Al contrario, ed in modo un poco sorprendente, studi epidemiologici dimostrano che l'associazione tra microalbuminuria e patologia cardiovascolare resta insoluta, anche quando i convenzionali fattori di rischio, sopra ricordati, rivelano di esitare, col passare del tempo, nella albuminuria, mostrando, quindi, di “poter” recitare un ruolo nella sua patogenesi.

Prima di illustrare l'originale punto di vista della **Semeiotica Biofisica Quantistica**, è opportuno esaminare l'interessante aspetto, condiviso da tutti gli autori – riassunto in modo esemplare da Coen D.A. Stehouwer (lavoro citato), *al quale sono debitore per avermi suggerito queste considerazioni semeiotico-biofisico-quantistiche* – relativo ai rapporti tra microalbuminuria, infiammazione, disfunzione endoteliale ed aterotrombosi, tutti parametri valutati “ clinicamente ” da chi scrive.

La microalbuminuria è generalmente considerata un evento del processo fisiopatologico che predispone all'aterotrombosi, malattia infiammatoria di lieve entità della parete vasale, caratterizzata dalla disfunzione endoteliale e dall'aumentato passaggio di leucociti. In questo consisterebbe il fattore patogenetico che collega microalbuminuria e patologia cardiovascolare.

A sostegno di questa ipotesi deporrebbero gli aumentati livelli di PCR, espressione di attività infiammatoria, elevati livelli plasmatici del fattore von Willebrand, un *marker* della disfunzione endoteliale, e l'incremento del livello plasmatico del sVCAM-1 (molecole solubili di adesione cellulare d'origine vascolare), che attiva il reclutamento di leucociti nella parete vasale (1, 2). Gli stessi autori hanno associato tutti questi eventi non soltanto con l'aumentato rischio di malattie cardiovascolari, ma anche con lo sviluppo della **microalbuminuria**, indipendentemente dagli altri noti fattori di rischio.

Detto altrimenti, i rilievi riferiti, da un lato, indicano che l'attività infiammatoria, la disfunzione endoteliale e l'adesione cellulare recitano un ruolo nella patogenesi dell'albuminuria e, dall'altro, questi processi possono, forse, spiegare il legame tra **microalbuminuria** e patologia cardiovascolare.

Senza anticipare il punto di vista SBQ sul senso e significato da attribuire all'eliminazione urinaria di minime quantità d'albumina, è bene, tuttavia, sottolineare finora che nei casi veramente “primitivi” ed “iniziali” di **microalbuminuria**, personalmente osservati “ clinicamente ” prima e, poi, corroborati con il dato di laboratorio, il riflesso epato-gastrico aspecifico, tipo II, è generalmente *negativo* (= Proteine della Fase Acuta *assenti*) (V. Articolo N.2 della Rubrica, Appendicite), come tutti gli altri segni SBQ, locali e sistemici, di infiammazione: SISRI, sintesi anticorpale, ecc.

14.3 Eziopatogenesi della Microalbuminuria: il punto di vista della Semeiotica Biofisica Quantistica

La fisiopatologia renale insegna che la **microalbuminuria** è causata necessariamente dall'aumentata filtrabilità glomerulare all'albumina e/o dalla riduzione dell'riassorbimento tubulare.

L'endotelio renale è certamente coinvolto intimamente nella regolazione di questi processi, ma i processi molecolari alla base della disfunzione endoteliale e dell'aumentata adesione leucocitaria non sono a tutt'oggi sufficientemente compresi.

Inoltre, probabilmente si attribuisce un ruolo causale nello sviluppo della **microalbuminuria** alla lieve infiammazione, come sopra riferito. L'infiammazione, mediante l'intervento di interleuchina-6 rappresenterebbe il mediatore importante della proliferazione cellulare del mesangio e dell'incrementata produzione della matrice interstiziale locale, ed anche della contemporanea incrementata permeabilità vascolare, senza attuale interessamento del rene. Pertanto, gli autori pensano che le citochine pro-infiammatorie, come indicherebbe l'aumentato livello ematico delle Proteine della Fase Acuta, per esempio la PCR, potrebbe causare la microalbuminuria attraverso meccanismi vascolari renali e non-renali.

Come sarà illustrato tra poco, i dati SBQ negano importanza causale, almeno nelle fasi iniziali, a queste, peraltro, interessanti teorie: in fase iniziale non si rilevano né aumenti delle Proteine della Fase Acuta, né reazioni di difesa organismica (SISRI, sindrome anticorpale acuta, ecc.) e neppure la presenza di infiammazione in sede glomerulare (= assente il riflesso rene-gastrico aspecifico tipo II, causata da stimolazione ungueale dei trigger-points renali).

Infatti, i reperti sopra riportati farebbero pensare all'attività infiammatoria e alla disfunzione endoteliale come possibili cause della **microalbuminuria**, da un lato, e dell'aterotrombosi, dall'altro, chiarendo in tal modo il legame esistente tra microalbuminuria e patologia cardiovascolare.

In modo inatteso, tuttavia, due recenti studi (1, 2) mostrano che l'associazione tra **microalbuminuria** e cardiovascolopatie, o l'eventuale mortalità, non è affatto modificata dalla normalizzazione di queste determinanti dell'albuminuria. Ne consegue che i fattori esaminati non possono verosimilmente spiegare l'associazione tra **microalbuminuria** e la mortalità cardiovascolare, sia nei diabetici che nei non-diabetici.

Pertanto, resta aperto il problema: come si possono spiegare i meccanismi fisiopatologici alla base della relazione tra microalbuminuria e cardiovascolopatie?

Coen D.A. Stehouwer, autore del lavoro citato, messo in rete su www.ATHERO-ORG.com, pensa, acutamente secondo il mio parere, che la **microalbuminuria** possa essere l'espressione di uno stato pre-trombotico o di uno stato differente da questo, come un fattore di rischio cardiovascolare a

tutt'oggi non identificato. In alternativa, la microalbuminuria potrebbe riflettere una particolare suscettibilità della reazione vascolare di fronte agli effetti negativi di numerosi fattori di rischio.

Questo punto di vista è sostenuto dall'osservazione che le cause determinanti dell'insorgenza dell'albuminuria, come il DM, ipertensione, attività infiammatoria, disendotelizzazione, non sorprendono nel collegare la **microalbuminuria** alla cardiovascolopatia.

Queste possibilità, conclude l'autore, richiedono ulteriori studi. Al momento, la microalbuminuria rappresenta un utile marker clinico di aumentato rischio per la cardiovascolopatia, sebbene la spiegazione fisiopatologica dell'associazione rimanga enigmatica.

14.4 Contributo Semeiotico-Biofisico-Quantistico alla definizione dei rapporti tra Microalbuminuria e patologia cardiovascolare

Per una completa comprensione dell'argomento di seguito trattato è opportuna la preliminare lettura degli articoli "Costituzioni Semeiotico-Biofiche" nel sito www.semeioticabiofisica.it.

Secondo chi scrive, dallo stato di salute, *zona bianca*, lentamente, molto lentamente si giunge allo stato di malattia, *zona nera* – DM, ATS, IA, dislipidemia, gotta, tumore maligno, ecc. – passando attraverso un lungo, molto lungo, stadio intermedio – stato pre-morboso, pre-metabolico – o *zona grigia* che, non-diagnosticato, può durare anni o decenni senza essere accompagnato da alcuna fenomenologia clinica, oggetto della presente riflessione, per quanto concerne le cardiovascolopatie arteriosclerotiche.

La *zona grigia* è formata da uno stadio iniziale o **Stadio Zero** e dalla successiva sindrome polimetabolica, sindrome X o sindrome di Reaven, classica e "variante", da noi descritta (3, 4), possibile "anticamera" della *zona nera*.

Per questo motivo definiamo la *zona grigia* come sindrome *pre-morbosa* o *pre-metabolica* (Terreno Oncologico nel sito citato, in www.staibene.it, Novembre 2001 e nell'articolo N° 13 della Rubrica).

Alla base della sindrome di Reaven, classica e "variante" c'è l'Istangiopatia Congenita Acidotica Enzimo-Metabolica- α (**ICAEM- α**), osservabile fin dalla nascita; si tratta di una citopatia mitocondriale funzionale, ereditata per via matroclina, clinicamente *asintomatica* all'inizio e per lungo tempo prima di esitare nella sindrome poli-metabolica (5, 6, 7 e nel mio sito).

Per la comprensione e la diagnosi “quantitativa” del “reale” rischio *arteriosclerotico* in un individuo, può essere importante conoscere la natura del legame esistente tra **microalbuminuria** e **cardiovascolopatia arteriosclerotica**, ma assai più ricco di favorevoli implicazioni di prevenzione primaria è andare “**oltre la microalbuminuria**”, secondo il personale parere.

Il compito principale, con il quale ci troviamo subito confrontati, è certamente quello di riconoscere e definire “ clinicamente ” gli eventi biologico-molecolari che caratterizzano la *zona grigia*, incluso il suo **Stadio Zero**, con un metodo efficace e di rapida applicazione *bed-side*, come la **Semeiotica Biofisica Quantistica**, intesa quale strumento concettuale ed operativo.

Nel metodo sono implicite le future conoscenze e a questo metodo, che include anche il metodo logico-deduttivo, secondo il nostro indirizzo filosofico, cioè il razionalismo critico-dialettico-analettico (V. “Introduzione alla Semeiotica Biofisica”, prossima pubblicazione), noi chiediamo di offrirci la possibilità di riconoscere “ clinicamente e quantitativamente ” lo **Stadio Zero** della *zona grigia* e la sindrome di Reaven, classica e “variante”, cioè la sindrome *pre-morbosa, pre-metabolica*, che rappresenta il *locus* della prevenzione primaria delle più gravi patologie umane (sito citato) (8).

Pertanto, innanzitutto, dobbiamo trovare una chiave di lettura SBQ differente da quella fondata sui “classici” segni e sintomi, inclusa la **microalbuminuria**, totalmente assenti nello stato *pre-morboso*, o *zona grigia*, che ci consenta di porre la corretta diagnosi “clinica” e “quantitativa” di sindrome *pre-metabolica* in modo semplice e rapido, durante il comune esame obiettivo, richiesto per qualsiasi motivo.

Vediamo, dunque, che cosa succede sul piano endocrino-metabolico nelle due situazioni estreme, prima nella *zona bianca* e, poi, *in quella nera*, per poterne evidenziare le differenze esistenti, utili al nostro scopo, che è quello di individuare e descrivere lo stadio intermedio ed asintomatico, o *zona grigia*.

Infatti, la diversità del comportamento metabolico-endocrino nel sano e, rispettivamente, nel paziente affetto da sindrome di Reaven, classica e variante, ci aiuterà ad individuare, clinicamente e su vasta scala, nel corso del normale esame obiettivo, i soggetti solo apparentemente “sani” ma, in realtà, assolutamente bisognosi di attenta considerazione, perché a “rischio reale” di cardiovascolopatia, magari ancora in assenza di **microalbuminuria, che non è sempre presente neppure in stadi successivi**.

14.5 Anomalie arteriose nei discendenti di pazienti colpiti da infarto miocardico, anche prematuro

Tra i vari ed importanti fattori di rischio per eventi cardiovascolari figura la coronaropatia nell’anamnesi familiare (9, 10).

Pertanto, discuteremo brevemente i rapporti esistenti tra coronaropatia nei familiari e cardiovascolopatia nella prole, da noi corroborati “clanicamente” con la **Semeiotica Biofisica Quantistica**, in quanto rappresentano un’ottima introduzione all’illustrazione della nostra teoria microcircolatoria dell’arteriosclerosi e per comprendere la patogenesi della **microalbuminuria**.

Le numerose teorie sulla *patogenesi dell’arteriosclerosi* evidentemente tradiscono le nostre scarse conoscenze attuali di questo importante argomento, nonostante i progressi della semeiotica sofisticata, inclusa quella per immagini.

Un evento patogenetico di primaria importanza, recentemente ammesso da tutti gli AA., è il danno iniziale dell’*endotelio*, sui cui meccanismi d’insorgenza ritorneremo più avanti.

A questo proposito, come il lettore può comprendere dai nostri lavori, citati nella Bibliografia nel sito, da anni abbiamo cercato di attirare l’attenzione, dal punto di vista “clinico” SBQ, sull’importante ruolo svolto dall’*endotelio*, sia in fisiologia (per esempio, nell’attivazione della Riserva Funzionale Microcircolatoria) che in patologia (per esempio, nell’insorgenza della cardiovascolopatia).

Appare interessante il fatto che il rischio d’ischemia, come si può rilevare dall’elettrocardiogramma, è circa 40% più elevato e il rischio di morte per causa cardiaca è 2,5-7 % maggiore in persone con anamnesi familiare “positiva” per coronaropatia *prematura* nei confronti di persone senza una simile anamnesi familiare (11).

Tra le note e numerose documentazioni in questo senso ricordiamo che lesioni arteriosclerotiche sono state trovate all’autopsia in coronarie di giovanissimi con anamnesi familiare di cardiopatia (12). Nelle ultime decadi del secolo scorso l’ultrasonografia B-mode ad alta risoluzione si è rivelata un affidabile e valido metodo per riconoscere le iniziali alterazioni arteriosclerotiche nelle pareti vasali (13).

L’ispessimento dell’intima e della media dell’arteria carotidea è stata osservata in individui con fattori di rischio per le malattie cardiovascolari, prospettandosi come un notevole indicatore della presenza di arteriosclerosi coronarica e delle sue conseguenze.

Il lettore già esperto nell’originale metodica diagnostica sa bene che la **Semeiotica Biofisica Quantistica** consente il rilievo di queste lesioni macrovascolari sia direttamente (riflesso vaso-gastrico aspecifico e -ciecale; *precondizionamento* patologico) sia indirettamente mediante la valutazione dei *vasa vasorum* locali (attivazione tipo II o dissociata) come illustrato più avanti (V. sito citato: **Costituzione Arteriosclerotica**).

In breve, la pressione digitale “intensa”, per esempio, applicata sopra l’arteria brachiale di un soggetto sano, supino e psico-fisicamente rilassato, provoca un riflesso ureterale “in toto” di 1 cm. ca. d’intensità, che, *durante la manovra di Valsalva*, aumenta la sua intensità di almeno due

volte il valore basale, per motivi noti (aumento di acetilcolina, produzione di NO, stimolo alla sintesi di GTP nelle *smooth muscle cells*, rilascio cellulare, ecc.).

Al contrario, a partire dagli stadi arteriosclerotici “veramente” iniziali, la *compliance* arteriosa appare chiaramente compromessa. In una nostra indagine “clinica”, eseguita molti anni or sono, abbiamo dimostrato una ridotta responsività dell’arteria brachiale in arteriosclerotici e loro discendenti (15). In realtà, anche con l’ultrasonografia è stato raggiunto l’obiettivo di valutare e quantizzare, con metodica non invasiva, la funzione endoteliale mediante l’osservazione delle modificazioni del diametro dell’arteria brachiale, ottenute con insufflazione e sgonfiamento di un bracciale elastico (14).

Infine, ricordiamo che la reattività dell’arteria brachiale, mediata dal flusso, è compromessa in persone con manifesta arteriosclerosi ed in individui asintomatici con fattori di rischio coronarico (16). Nel sano, il riflesso polpastrello digitale-gastrico aspecifico, causato dalla pressione digitale “medio-intensa”, mostra un tl di 8 sec., mentre, valutato una seconda volta dopo 5 sec. esatti dalla rapida ripresa del flusso, il tl sale a ≥ 10 sec. (*precondizionamento* SBQ).

Al contrario, nel reale rischio arteriosclerotico ed ovviamente in caso di ATS, il tl praticamente rimane invariato o, rispettivamente ridotto chiaramente.

Per quanto concerne la più semplice applicazione del nostro metodo, si procede valutando di base l’intensità del riflesso ureterale “in toto” (= dilatazione dell’uretere Fig.1) durante pressione digitale “intensa” sopra l’arteria brachiale (o sopra qualsiasi altra arteria, ovviamente), calcolandone con precisione l’intensità in cm. Contemporaneamente appare anche il riflesso arteria-gastrico aspecifico, più facilmente evidenziabile da chi ha scarsa conoscenza del metodo.

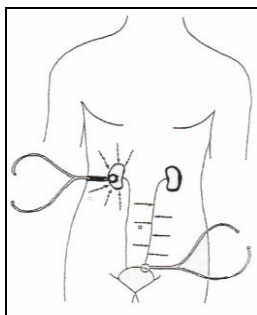


Fig.1

(La figura indica la sede dove collocare il tamburo del fonendoscopio e le linee su cui applicare la percussione digitale, diretta e delicata, per delimitare la proiezione cutanea dei reni ed ureteri)

Si invita, quindi, il soggetto da esaminare a compiere la *manovra di Valsalva* (aumento dell’acetil-colina) per la durata di 10 sec. ca. e si valuta, immediatamente dopo, il valore dello stesso parametro per la seconda volta.

Nel sano l'intensità del riflesso ureterale "in toto" e del riflesso gastrico aspecifico appare raddoppiata o, comunque, aumentata in modo statisticamente significativo. L'evidenza clinica dimostra che la gravità dell'arteriosclerosi e la ridotta intensità del riflesso ureterale "in toto" e/o gastrico aspecifico durante la *manovra di Valsalva* sono inversamente correlate.

Un'altra semplice valutazione SBQ di questo evento è rappresentata dal confronto dei dati basali con quelli osservati durante il "*test del pugile*", della durata almeno di 5 sec., che dilata i vasi arteriosi a monte delle resistenze arteriose periferiche, incrementando nel contempo l'attività vasomotoria dei relativi *vasa vasorum*, quantizzata con la **Semeiotica Biofisica Quantistica**, come noto al lettore esperto in questa metodica: l'intensità del riflesso arteria-ureterale "in toto" appare in pratica raddoppiata nel sano ed il tl del riflesso arteria-ciecale allungato (acidosi istangica ridotta temporaneamente come nella *manovra di Valsalva*).

Infatti, coerentemente il tl del riflesso ciecale e gastrico aspecifico di base risulta fisiologicamente la metà di quello osservato dopo liberazione di acetilcolina mediante la *manovra di Valsalva* e, nel secondo esperimento, dopo fisiologica secrezione endoteliale di NO radicalico.

Identici risultati si ottengono nel sano con l'impiego del *test del picco acuto della secrezione insulinica*, dopo aver valutato i differenti valori parametrici dei riflessi di base (nel sito citato: Diabete mellito).

I dati raccolti con queste prove dinamiche sono, al contrario, patologicamente modificati nei soggetti, anche nei primi due decenni di vita, a rischio "reale" di arteriosclerosi, come da noi descritto in precedenti lavori (17, 18, 19, 20).

Questi fatti, osservati in una lunga e sicura esperienza clinica e su cui non si può non concordare, corroborano la nostra **teoria microangiologica dell'arteriosclerosi**, in quanto evidenziano certamente la precocissima sofferenza *funzionale e strutturale* a carico della parete macrovasale, preceduta, tuttavia, come diremo diffusamente in seguito, dall'anomalia dei Dispositivi Endoarteriolar di Blocco (DEB) dei relativi microvasi, che deve essere considerata la prima ed essenziale alterazione, geneticamente diretta.

Infatti, notoriamente è stato dimostrato che l'anamnesi familiare di coronaropatia rappresenta un fattore di rischio indipendente per la patologia cardiovascolare, mettendone in chiara evidenza la componente "ereditaria" (da noi identificata nell'**ICAEM- α**).

Questo dato anamnestico è stato incluso nelle linee guida per la prevenzione delle coronaropatie ed è attualmente impiegato nella cardiologia pediatrica quale indicazione importante per lo *screening* del profilo lipidico in età pediatrica, accanto all'indagine genetica della mutazione dei geni che codificano i recettori delle lipoproteine, ricerca ovviamente indaginosa e sicuramente non applicabile oggi su vasta scala.

Poiché non si conosce al momento quando hanno origine le prime anomalie vascolari (e del relativo *parenchima*), la disponibilità di un mezzo “clinico” affidabile nell’identificare la presenza e nel quantizzare la gravità di alterazioni vaso-strutturali appare un evento di notevole importanza.

Le nostre indagini corroborano quelle di altri autori condotte con metodiche sofisticate, nel senso che indicano come *markers* dell’arteriosclerosi precoce l’associazione tra reattività ridotta dell’arteria brachiale e/o l’ispessimento dell’intima-media della carotide, documentabile in giovani con familiarità positiva per l’infarto miocardico precoce. Questa associazione è interessante dal momento che l’alterata risposta vasodilatatoria di fronte all’acetil-colina e all’insulina endogena è facilmente evidenziata *bed-side*, come abbiamo sopra riferito in soggetti precedentemente colpiti da congenite alterazioni microvascolari, interessanti *in primis* le AVA funzionalmente intese (19, 21, 22).

Detto altrimenti, le primitive alterazioni arteriose arteriosclerotiche sono “pre-cliniche”, *pre-clinical lesions*, e precedono di decenni le *fatty-streaks*. Per la prima volta, oggi, con l’aiuto dell’originale semeiotica fisica è possibile riconoscere clinicamente queste modificazioni prevalentemente funzionali, anche mediante le analoghe alterazioni delle strutture emoderivative (inclusi i DEB) e la ridotta vasodilatazione arteriosa – indotta in vario modo – sempre associata all’ispessimento intimo-mediale, sulla base di un’insufficienza funzionale endoteliale o *disendotelizzazione funzionale e strutturale*, a sua volta partecipe, secondo noi, della primitiva alterazione dei *vasa vasorum*, ICAEM- α indotta.

A questo punto è necessario ricordare che l’arteriosclerosi è notoriamente un processo sistemico che interessa l’albero circolatorio e che, fatto su cui riflettere, prima o poi è associata ad altre patologie.

Ne consegue che le alterazioni funzionali e strutturali, osservate *in loco*, sono reperibili anche in altri distretti in soggetti giovani e senza fenomenologia clinica. Inoltre, l’associazione alterata reattività vascolare-ispessimento intima-media, osservata da molti autori, è stata da noi corroborata clinicamente. La documentazione di questa interessante relazione si riferisce anche ad individui ipertesi e a pazienti con sospetta coronaropatia (23, 24).

Questi fatti, su cui molti autori sono d’accordo, sono ampiamente riferiti e discussi poiché offrono ulteriori evidenze a sostegno della nostra **teoria microcircolatoria dell’arteriosclerosi**: la sofferenza endoteliale, provocata dall’ICAEM- α ed aggravata dai molti fattori di rischio ambientali in parte noti (almeno 300), attraverso la ridotta disponibilità di ossido nitrico “radicalico”, un’aumentata secrezione di fattori vasocostrittori e lo squilibrio endotelio-dipendente nella bilancia emostatica può predisporre all’adesione di piastrine e monociti, alla proliferazione delle cellule muscolari della media ed alla loro migrazione verso l’intima, all’accumulo di macrofagi, di derivazione monocitica, e di lipoproteine nella parete arteriosa.

Certamente altri numerosi fattori, come l’infiammazione, possono intervenire, secondo noi in un tempo, però, “successivo”, nella patogenesi dell’arteriosclerosi, in individui facilmente

identificabili. Tuttavia, il *fattore genetico* è dominante, primitivo e necessario per poter spiegare completamente i vari momenti della storia naturale dell'arteriosclerosi.

Per concludere, al di là degli aspetti pratici, quali il tempestivo riconoscimento *clinico* delle primitive alterazioni funzionali vasoparietali e, quindi, “strutturali” in individui asintomatici, indispensabile per poter definire la **costituzione arteriosclerotica**, la precedente discussione sulla relazione sicuramente esistente tra l'alterata reattività vasoparietale e l'iniziale ispessimento dell'intima e della media introduce l'esposizione della nostra “intuizione” sull'esistenza di una particolare costituzione, *conditio sine qua non* dell'aterogenesi, che consente di dare risposte precise che finora mancavano, utili per una *prevenzione primaria* auspicabilmente efficace quando applicata su vastissima scala.

14.6 La Costituzione Semeiotico-Biofisico-Quantistica Arteriosclerotica

L'evidenza clinica suggerisce l'esistenza della **costituzione arteriosclerotica**:

a) l'IMA, per esempio, può colpire un individuo “senza” i noti fattori di rischio, ma “sempre” ICAEM- α -positivo (come nel mio personale caso). Accanto a ciò, i *minimal changes* sono presenti in una età, in cui mancano i noti fattori di rischio;

b) non “tutti” i dislipidemici e/o diabetici e/o iperomocisteinemici muoiono per ictus, infarto del miocardio o altre complicazioni arteriosclerotiche;

c) non “tutti” gli ipertesi vanno incontro ad arteriosclerosi generalizzata o localizzata (CAD); al contrario, sono descritti casi (15-19) di individui morti per complicazioni arteriosclerotiche nei primi due decenni di vita “senza” i noti fattori di rischio (18);

d) pure in presenza dei noti fattori di rischio l'arteriosclerosi colpisce aree ben circoscritte della parete vasale e non tutta la parete.

Dunque, la **costituzione arteriosclerotica** esiste, come quella diabetica, osteoporotica, reumatica, artrosica, ipertensiva, glaucomatosa, oncologica o Terreno Oncologico (V. sito citato, articolo N° 13 della Rubrica nel sito italiano www.katamed.it e www.staibene.it, due articoli sul Terreno Oncologico, Novembre 2001). Naturalmente, nello stesso individuo possono essere contemporaneamente presenti differenti costituzioni, che insorgono sempre sulla comune base ereditaria, l'**ICAEM- α** .

Di seguito sono descritti semplici metodi per riconoscere il rischio “reale” *arteriosclerotico* e “quantizzarlo” clinicamente con l’aiuto della **Semeiotica Biofisica Quantistica**, a partire dai primi decenni di vita di un individuo.

L’accertamento più approfondito e raffinato richiede ovviamente una sicura conoscenza dell’originale metodo diagnostico (19, 20, 27).

1) Nel sano, la pressione digitale “medio-intensa”, applicata sopra un’arteria (a. brachiale, femorale, carotide, ecc) di un soggetto supino e psico-fisicamente rilassato, provoca il riflesso gastrico-ascpecifico (Fig. 2) dopo un tempo di latenza (tl) di 8-10 sec. : valore età-dipendente.

Inoltre, dopo *precondizionamento* (si ripete la valutazione dopo un intervallo di **5 sec. esatti**) il tl sale a ≥ 12 sec.

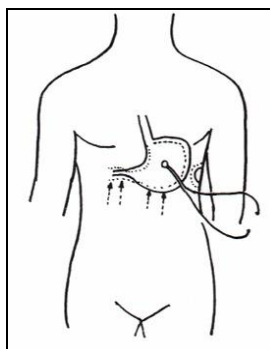


Fig.2

La figura indica la corretta posizione del fonendoscopio e le linee su cui applicare la percussione digitale, diretta e delicata, per delimitare la proiezione cutanea dello stomaco: in pratica è sufficiente evidenziare un breve tratto della grande curvatura gastrica. Riflesso gastrico aspecifico: il fondo ed il corpo dello stomaco sono contratti, mentre il giunto antro-pilorico è contratto.

Al contrario, nell’individuo a rischio “reale” di arteriosclerosi ed ovviamente nel paziente arteriosclerotico, il riflesso arteria-gastrico aspecifico presenta *di base* un $tl \leq 8$ sec., in relazione inversa all’intensità del rischio o della patologia in atto. Inoltre, fatto di estrema importanza diagnostica, il *precondizionamento* arterioso risulta *patologico*: la seconda valutazione, eseguita esattamente dopo **5 sec. esatti** da quella di base, mostra un tl o immutato (per es. 8 sec.) oppure

chiaramente ridotto nei confronti del valore basale, in rapporto alla gravità della **costituzione arteriosclerotica** o, per valori bassi del tl di base, della malattia in atto.

Identici risultati a quelli offerti dal *precondizionamento* si ottengono con la *manovra di Valsalva* (aumento dell'acetil-colina), espressione della coerenza interna ed esterna della teoria SBQ (= mancata liberazione di NO radicalico a causa della disendotelizzazione e contrazione delle *smooth muscle cells vasali*, causata dalla diretta stimolazione dell'acetilcolina.

In caso, poi, di **calcificazione parieto-vasale**, che colpisce esclusivamente individui portatori della sindrome di Reaven “variante”, il riflesso gastrico aspecifico, raggiunta rapidamente la massima intensità, subito dopo si riduce di un terzo.

Come il lettore ben comprende, è facile valutare la condizione di singoli vasi arteriosi, per esempio, le coronarie (25) e le arterie degli emisferi cerebrali (26) (V. sito citato, Pratiche Applicazioni, Cardiopatia Ischemica e Tumore Cerebrale).

2) Il soggetto da esaminare chiude intensamente le mani: *test* del pugile. Nel sano dopo un tl di 10 sec. compare il riflesso gastrico aspecifico di ≤ 1 cm. (Fig. 2), mentre in presenza di **costituzione arteriosclerotica** o **arteriosclerosi** in atto, il tl risulta, ancora una volta, ≤ 10 sec. e l'intensità è > 1 cm.

Ripetendo il *test* del pugile dopo un intervallo di **5 sec. precisi** (*precondizionamento*), i risultati sono identici a quelli sopra riferiti al punto 1.

In conclusione, le due semplici metodiche, applicate anche in forma “dinamica”, sono sufficienti ad evidenziare la **costituzione arteriosclerotica** facilmente quantizzabile sulla base dei valori parametrici illustrati, sia di base sia subito dopo prove da sforzo.

Senza addentrarci in una discussione di fisiopatologia dei segni SBQ, certamente interessante ma che esula dagli scopi di questo articolo, l'indagine descritta consente di raccogliere utili informazioni sul modo di essere e di funzionare del microcircolo avventiziale, correlato intimamente con lo stato nutrizionale della parete delle arterie relative, cioè con la locale Riserva Funzionale Microcircolatoria.

Come ben si comprende, la perfetta conoscenza della nuova semeiotica fisica consente il rilievo di una *notevole* varietà di segni microrangiologici clinici, assai ricchi di informazione.

Di seguito sono ricordati solo alcuni, che consentono un'elegante valutazione della struttura-funzione del microcircolo, incluso quello avventiziale – *vasa vasorum* – sia a riposo che durante attivazione:

1) nel sano, la pressione “medio-intensa” (non *massima*), applicata sopra un polpastrello digitale di un individuo supino e psico-fisicamente rilassato, provoca il riflesso ureterale superiore (= dilatazione del III sup. dell'uretere) che informa sulle AVA tipo II, gruppo B, sec. Bucciante. A questo punto, se la pressione diventa molto intensa, il riflesso scompare, evidenziando la *normale struttura-funzione di queste formazioni emoderivative di regolazione del flusso microcircolatorio*;

2) analogo è il comportamento del riflesso ureterale medio (= il III medio dell'uretere si dilata) nelle identiche condizioni sperimentali, che informa sulle reali condizioni dei DEB locali (Fig.3);

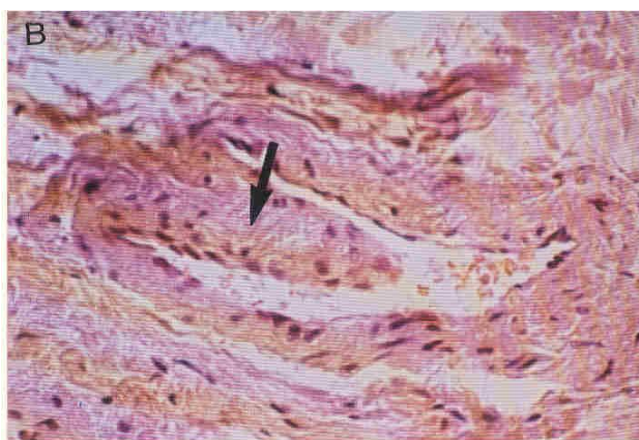


Fig. 3

La freccia indica una formazione muscolare a proboscide endoarteriolare (DEB), la cui contrazione aumenta la flow-motion capillare-venulare. Al contrario, il rilassamento delle smooth muscle cells del DEB riducono il flusso ematico verso i capillari nutrizionali.

(Per gentile concessione del Prof. S.B.Curri, alla cui magistrale opera in tema di microcircolo e microcircolazione devo il mio interessamento in questo affascinante e poco conosciuto campo della Medicina)

3) la pressione “medio-intensa”, applicata come sopra illustrato, provoca la comparsa del riflesso ureterale sup. (V. esempio 1), che indica l’apertura delle AVA tipo II, gruppo B. Tuttavia, se l’individuo, a questo punto, solleva l’arto in posizione verticale, il riflesso improvvisamente scompare: chiusura delle formazioni emoderivative e, di conseguenza, maggiore afflusso di sangue ai capillari e venule post-capillari, per mantenere il fisiologico pH istangico anche nel *test* di postura;

4) nelle identiche condizioni sopra descritte, se il soggetto da esaminare abbassa verticalmente l’arto superiore, il riflesso terzo ureterale superiore aumenta rapidamente di intensità: le AVA tipo II, gruppo B aumentano il loro calibro e, quindi, la loro funzione emoderivativa,

sempre finalizzata a mantenere un flusso microcircolatorio nella norma. Queste reazioni “fisiologiche” sono la evidenza del normale funzionamento del *riflesso veni-arteriolare* (VAR);

5) la pressione “medio-intensa” sul polpastrello provoca nel sano il riflesso gastrico aspecifico dopo tl di **10 sec. ca.** (il tl è ovviamente età-dipendente). Fisiologicamente questo valore rimane immutato nelle *tre posizioni di postura*, per i motivi sopra brevemente illustrati.

Tutte queste prove dinamiche risultano alterate, in grado ovviamente differente, nell’arteriosclerosi, a partire dallo stadio veramente iniziale, cioè dalla **costituzione arteriosclerotica**.

14.7 Semeiotica Biofisica Quantistica della Microalbuminuria

Nella tabella 1, già illustrata nell’articolo N° 19 della Rubrica nel sito www.katamed.it, è riassunto l’*iter diagnostico* per riconoscere clinicamente presenza e natura di una sofferenza del nefrone, ancorché clinicamente silente e circoscritta.

Certamente la **Semeiotica Biofisica Quantistica non** consente di porre la diagnosi “clinica” di **microalbuminuria**, ma di escluderla con sicurezza (100%) o di sospettarla, in modo razionale, *conditio sine qua non* per l’accertamento della reale natura dell’aspecifica presenza di danno del nefrone, anche se limitato in alcune aree renali.

Infatti, di fronte a reni di volume magari nella norma, in assenza dei segni SBQ di flogosi, i riflessi reno-gastrico aspecifico e -ciecale offrono risultati ai limiti fisiologici o decisamente patologici, magari se ricercati selettivamente, stimolando prima i *trigger-points* renali del terzo superiore, poi quelli del terzo medio ed infine quelli della parte inferiore.

La sofferenza, ancorché circoscritta, del nefrone è evidenziata in modo rapido ed affidabile dal *precondizionamento renale*, il cui risultato – tl del riflesso rene-gastrico aspecifico *invariato* o *patologico* – è *aspecifica* espressione di nefropatia.

Di essenziale importanza è la valutazione “selettiva” della vasomozione renale, che mostra la caratteristica *attivazione microcircolatoria dissociata, tipo II*, o, nelle forme lievi ed iniziali, l’*attivazione microcircolatoria dissociata, tipo III*: le fluttuazioni del terzo superiore ureterale (*vasomotility*: arteriole e piccole arterie renali, sec. Hammersen) accentuate con AL + PL di **7-8 sec.** (NN = 6 sec.), mentre le oscillazioni del terzo inferiore (*vasomotion*: capillari nutrizionali e venule

post-capillari) normali con AL + PL di **6 sec.**, ma ampio il riflesso ureterale “in toto” : > 1 cm.(= interstizio).

In conclusione, alla luce dei dati SBQ, è verosimile che alla base della **microalbuminuria** vi sia una **congenita alterazione microvasale-microcircolatoria del nefrone**, ancorché circoscritta, prevalentemente funzionale, acidotica, causa di alterazione del funzionamento delle *smooth muscle cells* e, quindi, dei Dispositivi Endoarteriolarali di Blocco (DEB), colpiti in modo selettivo, circoscritto, sebbene sistemico (inclusi i *vasa vasorum*), da una citopatologia mitocondriale, **ICAEM- α** , estrinsecantesi negativamente sia sulle dinamiche microvasali che sulle proprietà emoreologiche (iperviscosità) in condizioni di ipertono simpatico, ischemia e disormonosi (IIR), come osserviamo frequentemente nella sindrome *pre-morbosa o pre-metabolica*, e nella successiva sindrome di Reaven, classica e variante.

Pertanto, sulla base dei dati riferiti dalla **Semeiotica Biofisica Quantistica**, la **microalbuminuria, quando presente**, non rappresenta un “fattore causale” di cardiovascolopatia e, in generale, dell’ATS, ma un’alterazione microvascolare precoce dei nefroni, che condivide gli stessi meccanismi fisiopatologici alla base dell’ATS, secondo la **nostra teoria microcircolatoria dell’arteriosclerosi**, e che può fare prevedere soltanto la futura comparsa della coronaropatia.

In realtà, a parere di chi scrive, ai fini di una efficace prevenzione primaria dell’arteriosclerosi, condotta su larghissima scala, noi dobbiamo andare “oltre la **microalbuminuria**”, presente “esclusivamente” nei non frequenti casi di coinvolgimento selettivo dei microvasi del nefrone da parte della citopatia mitocondriale da noi definita **Istangiopatia Congenita Acidotica Enzimo-Metabolica**, *conditio sine qua* non delle più gravi patologie umane (5, 6, 6, 7).

ITER DIAGNOSTICO SEMEIOTICO-BIOFISICO DELLA SOFFERENZA

GLOMERULO-TUBULARE

PERCUSSIONE ASCOLTATA DEI RENI

TEST DELLA MINZIONE SIMULATA

SEGNI DI FLOGOSI (SISRI “COMPLETA”, PROTEINE FASE ACUTA, ECC.)

SINDROME DEGLI IMMUNO-COMPLESSI CIRCOLANTI

SINDROME AUTOIMMUNE LOCALE

RIFLESSO RENE-GASTRICO ASPECIFICO TIPO I E TIPO II

RIFLESSO RENE-CIECALE

PRECONDIZIONAMENTO RENALE

TEST DELL'ERITROPOIETINA

VASOMOTILITY E VASOMOTION RENALI

Tab. 1

14.8 Bibliografia

1. Jager A, van Hinsbergh VW, Kostense PJ, Emeis JJ, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD. C-reactive protein and soluble vascular cell adhesion molecule-1 are associated with elevated urinary albumin excretion but do not explain its link with cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:593-98.
2. Stehouwer CD, Gall MA, Twisk JW, Knudsen E, Emeis JJ, Parving HH. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: Progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. *Diabetes* 2002;51:1157-65.

3. Stagnaro S.-Neri M., Stagnaro S., Sindrome di Reaven, classica e variante, in evoluzione diabetica. Il ruolo della Carnitina nella prevenzione del diabete mellito. *Il Cuore*. 6, 617, 1993 (**Pub-Med indexed for Medline**).
4. Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., La "Costituzione Colelitiasica": ICAEM- α , Sindrome di Reaven variante e Ipotonia-Ipocinesia delle vie biliari. *Atti. XII Settim. It. Dietol. ed Epatol.* 20, 239, 1993.
5. Stagnaro S., Istangiopatia Congenita Acidosica Enzimo-Metabolica. X Congr. Naz. Soc. It. di Microangiologia e Microcircolazione. *Atti*, 61. 6-7 Novembre, 1981, Siena.
6. Stagnaro S., Istangiopatia Congenita Acidosica Enzimo-Metabolica condizione necessaria non sufficiente della oncogenesi. XI Congr. Naz. Soc. It. di Microangiologia e Microcircolaz. *Abstracts*, pg 38, 28 Settembre-1 Ottobre, 1983, Bellagio.
7. Stagnaro S., Istangiopatia Congenita Acidosica Enzimo-Metabolica. Una Patologia Mitocondriale Ignorata. *Gazz Med. It. – Arch. Sci. Med.* 144, 423, 1985 (**Infotrieve**).
- 8) Stagnaro S., West PJ., Hu FB., Manson JE., Willett WC. Diet and Risk of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2002 Jan 24;346(4):297-298. [**PubMed –indexed for MEDLINE**].
- 9) Phillips R.L., Lilienfeld A.M., Kagan A. Frequency of coronary heart disease and cerebrovascular accidents in parents and sons of coronary heart disease index cases and controls. *Am. J. Epidemiol.* 100, 87-100, 1974.
- 10) Friedlander Y., Siscovic D.S., Weinmann S. et al Phillips R.L., Lilienfeld A.M., Kagan A. Family history as a risk factor for primary cardiac arrest. *Circulation*. 97, 155-60, 1998.
- 11) De Bacquer D., De Backer G., Kornitzer M., Blacburn H. Parental history of premature coronary heart disease mortality and signs of ischemia on the resting electrocardiogram. *J. Am. Coll. Cardiol.* 33, 1491-8, 1999.
- 12) Kaprio J., Norio R., Pesonen E, Sarna S. Intimal thickening of the coronary arteries in infants in relation to family history of coronary artery disease. *Circulation*. 87, 1960-8, 1993.
- 13) Gaeta G., De Michele M., Cuomo S., et al. Arterial abnormalities in the offspring of patients with premature myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 343, 840-45, 2000.
- 14) Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of arteriosclerosis. *Lancet*. 340, 1111-8, 1992.
- 15) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Il diagramma venoso nelle arteriopatie obliteranti periferiche. *Atti Congr. Naz. Soc. It. Flebologia Clinica e Sperimentale*. Firenze 10-12 Dicembre 1990. A cura di G. Nuzzaci, pg. 169, Monduzzi Ed. Bologna.
- 16) Neunteufl T., Katzenschlager R., Hassan A., et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 129, 111-8, 1997.
- 17) Stagnaro S., Valutazione percusso-ascoltatoria della microcircolazione cerebrale globale e regionale. *Atti, XII Congr. Naz. Soc. It. di Microangiologia e Microcircolazione*. 13-15 Ottobre, Salerno, e *Acta Medit.* 145, 163, 1986.

- 18) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Aneurisma Aortico Addominale: una Diagnosi clinica con la Semeiotica Biofisica. *Acta Cardiol. Medit.* 14, 17, 1986.
- 19) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Auscultatory Percussion Evaluation of Arterio-venous Anastomoses Dysfunction in early Arteriosclerosis. *Acta Med. Medit.* 5, 141, 1989.
- 20) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Modificazioni della viscosità ematica totale e della riserva funzionale microcircolatoria in individui a rischio di arteriosclerosi valutate con la percussione ascoltata durante lavoro muscolare isometrico. *Acta Med. Medit.* 6, 131-136, 1990
- 21) Stagnaro S., Stagnaro-Neri M., Valutazione percusso-ascoltatoria degli attacchi ischemici transitori e della insufficienza cerebrovascolare cronica in pazienti trattati con mesoglicano. *Atti, IX Congr. Naz. It. Patologia Vascolare. Copanello, 6-9 Gennaio 1987. A cura di R. Del Guercio, G. Leonardo e G. Zanini. Pg. 765, Monduzzi Ed. Bologna, 1987.*
- 22) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Microangiologia clinica della ipertrofia prostatica benigna. Ruolo patogenetico delle modificazioni del sistema microlovascolotessutale valutate con la Semeiotica Biofisica. *Acta Cardiol. Medit.* 14, 21, 1986.
- 23) Ghiadoni L., Taddei S., Virdis A, et al. Endothelial function and common carotid artery thickening in patients with essential hypertension. *Hypertension.* 32, 25-32, 1998.
- 24) Enderle M.D., Schroeder S., Ossen R., et al. Comparison of peripheral endothelial dysfunction and intimal media thickness in patients with suspected coronary artery disease. *Heart.* 80, 349-54, 1998.
- 25) 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.
- 26) Stagnaro S. Depression, Anxiety and Psychosis. *B C Medical Journal*, Volume 43, Number 6, page 321, July-August, 2001.
- 27) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S. Indagine clinica percusso-ascoltatoria delle unità microvascolotessutali della plica ungueale. *Acta Med. Medit.* 4, 91, 1988.
- 28) Stagnaro S, Caramel S. Quantum Biophysical Semeiotics Microcirculatory Theory of Arteriosclerosis. *JOQBS*, 2012.
http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/ats_qbs_mctheory.pdf
- 29) Stagnaro S, Caramel S. The Role of Inherited Vasa Vasorum Remodeling in QBS Microcirculatory Theory of Arteriosclerosis. *JOQBS*, 2012.
http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/ats_theory_qbs.pdf
- 30) Stagnaro S, Caramel S. The Key Role of Vasa Vasorum Inherited Remodeling in QBS Microcirculatory Theory of Atherosclerosis. *Front. Genet.* 4:55. doi: 10.3389/fgene.2013.00055. [Medline]

15. Disfunzione delle Anastomosi Artero-Venose e dei Dispositivi Endoarteriolari di Blocco, normali e neoformati-patologici, nell'Arterioscleosi iniziale

15.1 Riassunto

Tutti gli autori ammettono che l'iperstomia delle anastomosi arteriolo-venulari di ogni tipo, così come la loro disfunzione, sono presenti nell'arteriosclerosi e nella microcircolazione senile. Inoltre, questi eventi sono presenti fin dai primi stadi. La semeiotica biofisica, come consente di affermare una ormai lunga esperienza, si è rivelata di notevole utilità nella valutazione clinica del microcircolo e della microcircolazione sia in condizioni fisiologiche che patologiche. Per la prima volta un metodo clinico permette al letto del paziente una simile valutazione ed il rilievo della alterata funzione tanto delle AVA quanto dei dispositivi endoarteriolari di blocco, sia fisiologici sia neoformati-patologici, presenti fin dai primi stadi della ATS, riconosciuti con l'aiuto della nuova semeiotica medica.

Parola chiave: Anastomosi arterovenose, segno di Curri, Arteriosclerosi.

15.2 Introduzione

Tutti gli autori sono d'accordo sul fatto che molte patologie, incluse quelle che riguardano la vasculopatia obliterante, sono caratterizzate da "alterazioni microvascolari" (4). I sintomi biologici dell'insufficienza vascolare cronica sono spesso meglio compresi alla luce delle alterazioni microcircolatorie, nel senso che le seconde aggravano le prime (4).

Inoltre, è ben noto che la persistente apertura delle anastomosi artero-venose, per esempio, le AVA tipo II, gruppo B, secondo Bucciante (1, 3) nel polpastrello digitale, tessuto connettivo delle piccole e grandi articolazioni, ed in condizioni patologiche caratterizzate dalla proliferazione delle fibre connettivali con conseguente scleroialinosi, appare nei primi stadi dell'arteriosclerosi (1).

D'altra parte, l'apertura delle AVA e soprattutto la loro paresi o malfunzionamento è uno degli aspetti più caratteristici della microcircolazione senile (2).

Lo scopo di quest' articolo è quello di descrivere i metodi SBQ, basati sul modello sinergico, che permette al medico di riconoscere *bed-side* la disfunzione delle anastomosi artero-venose, intese in senso etimologico, presente a partire dagli stadi iniziali dell'ATS.

15.3 Metodi

Le leggi fisiche della Percussione Ascoltata, su cui è fondata la Semeiotica Biofisica Quantistica, e le sue pratiche applicazioni sono illustrate altrove in precedenti lavori (5, 6, 7, 8) (V. nel sito).

La Semeiotica Biofisica Quantistica consente di riconoscere clinicamente la persistente apertura delle AVA (iperstomia), come dimostra l'evidenza clinica e sperimentale: nel paziente arteriosclerotico, la pressione digitale di media intensità sopra il letto microcircolatorio (= unità microvascolotessutale), per esempio, sopra i microvasi di un polpastrello, cicatrice, grande o piccola articolazione di un individuo supino, psico-fisicamente rilassato ad occhi aperti (= inibizione della secrezione melatoninica) provoca un persistente, "rigido", riflesso ureterale superiore (il tratto uretrale superiore si dilata di circa 3 cm. (Fig. 1).

Al contrario, il riflesso appare "oscillante" ed inferiore ai 2 cm. nel giovane sano.

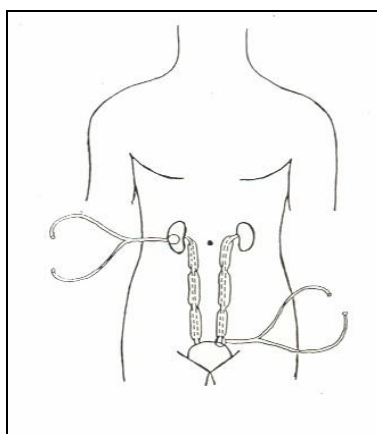


Fig. 1 – Riflesso ureterale superiore, medio ed inferiore

Nel sano, in posizione supina, il riflesso ureterale superiore, causato dalla pressione digitale "intensa" sopra un polpastrello, presenta un'intensità di 2 sec. o maggiore. Tuttavia, se la mano del soggetto da esaminare è alzata di 10-15 cm sopra il livello del suo cuore, nelle condizioni descritte, le AVA si chiudono immediatamente per incrementare il flusso attraverso i capillari nutrizionali (= attivazione della Riserva Funzionale Microcircolatoria).

Al contrario, negli stadi veramente iniziali dell'arteriosclerosi (6) (V. avanti), questo riflesso persiste anche nella descritta situazione.

Appare interessante che il segno SBQ rapidamente si accentua quando il paziente muove l'altra mano alzata verticalmente come per fare ciao – “*test* del minimo sforzo” – dato che aumenta la viscosità ematica, evidenziata con l'aiuto della Semeiotica Biofisica (5).

Analogamente, durante il “*test* del freddo simulato” (= il paziente pensa di immergere la sua mano o un singolo dito in acqua fredda), le anastomosi artero-venose appaiono solo lievemente aperte nel sano

Al contrario, nelle stesse condizioni sperimentali, l'apertura delle AVA risulta particolarmente incrementata in pazienti colpiti da arteriosclerosi: 1,5 cm. vs 2,8 cm., rispettivamente: $p < 0,001$, test di Student.

Inoltre, il riflesso ureterale medio di differente tipologia, intensità, etc., (Table 1), provocato dalla pressione digitale di differente intensità applicata sopra l'unità microvascolotessutale, offre utili informazioni sui Dispositivi di Blocco Endoarteriolari, AVA tipo A, I e II, presenti esclusivamente nella pianta dei piedi (Tab. 1).

<u>Middle ureteral reflexes</u>
<u>Low intense stimulation</u> : 1 cm.; 7 sec. duration; disappearing time 6 sec. = type II EBD.
<u>Mean-moderate intense stimulation</u> : 1,5 cm.; 15 sec. duration; 6 sec. disappearing time = type I, A, AVA
<u>Moderate-intense stimulation</u> : 2 cm.; 20 sec. duration; 6 sec. disappearing time = type I normal and newborn-pathological, subtype b) EBD.
<u>Mean intense stimulation</u> : 1,5 cm.; 15 sec. duration; 6 sec. disappearing time = type II, AVA.
<u>Intense stimulation</u> : 2,5 cm.; 20 sec. duration; 6 sec. disappearing time = type I, newborn-pathological, subtype a) EBD.

Tab. 1

Per quanto concerne la valutazione dei differenti DEB, normali e patologici, accanto alla differente intensità della stimolazione e i vari valori parametrici (Tab. 1), bisogna necessariamente sapere che la pressione “massima” (= la più intensa stimolazione dei *trigger-points*) causa la scomparsa di tutti i DEB normali, di tipo I e di tipo II.

Al contrario, per quanto riguarda i DEB neoformati-patologici, appare interessante che la pressione “massima” riduce in modo significativo soltanto l'intensità dei DEB tipo I, sottotipo b), mentre l'intensità di quelli del sottotipo a), tipici del “reale rischio” oncologico (10), non subiscono alcun cambiamento, rivelandosi un segno diagnostico-differenziale di notevole valore (10-14).

I *test* del pugile e dell'apnea (= manovra di Restano) provocano l'aumento del tono simpatico periferico e quindi incrementano la resistenza arteriosa periferica. In pratica, “immediatamente” dopo l'inizio del *test*, compare il riflesso gastrico-aspespecifico di 2 cm. circa, secondario alla pressione esercitata sui microvasi o rispettivamente a seguito della contrazione microvascolare delle arteriole dei muscoli scheletrici. Dopo un tempo di latenza di 5 sec., il riflesso gastrico aspecifico mostra un ulteriore incremento, raggiungendo il suo massimo valore (= 5 cm.) in presenza di una lesione in qualsiasi arteria, ancorchè iniziale, a causa della dilatazione delle ampie arterie elastiche e di quelle muscolari (5).

Infine, in caso di arteriosclerosi, quando il paziente apre le mani o inspira profondamente, il riflesso scompare lentamente in 3 sec. o più (NN = 2 sec.).

Per valutare, nella pratica quotidiana, la funzione delle AVA si è rivelato affidabile e perciò utile il seguente *test*: durante la pressione digitale sia intensa sia media, applicata sopra un polpastrello digitale, esclusivamente nell'ATS, magari in stadio iniziale, il riflesso ureterale superiore (= AVA gruppo II, tipo B, sec. Bucciante) (1) e rispettivamente il riflesso ureterale medio (= DEB tipo I, sottotipo b) persistono immutati.

Nel sano, entrambi i riflessi non si osservano più quando la pressione diventa “massima”. Inoltre, soltanto nei pazienti colpiti da ATS i riflessi ureterali persistono anche nel I *test* di postura, cioè quando la mano è innalzata verticalmente sul piano del lettino, mentre nel sano questi riflessi scompaiono immediatamente e completamente, agevolando la fisiologica attuazione della Riserva Funzionale Microcircolatoria.

15.4 Discussione e Conclusione

Bisogna ancora una volta ricordare che è ormai generalmente ammesso che molte malattie, inclusa l'arteriopatia obliterante periferica arteriosclerotica, sono caratterizzate da alterazioni "microvascolari" a partire dal loro stadio iniziale (10-14). Inoltre, è utile differenziare chiaramente il letto terminale o i microvasi – concetto anatomico – e la microcircolazione, cioè il movimento dei vari componenti del sangue, che avviene all'interno dei vasi terminali e attraverso la loro parete, rappresentata da eventi funzionali (4).

E' ben stabilito, e da tutti gli autori accettato, il fatto che in differenti organi il cosiddetto tono basale vascolare è diverso ma sempre presente come un indicatore del normale "milieu interior" del tessuto a riposo (4). Questo tono vascolare basale è funzionalmente equivalente alla riserva vasomotoria, che può essere reclutata per diverse reazioni difensive nella cute o per compensare l'aumento della viscosità (4), come durante il *test* del minimo sforzo, sopra riferito.

A questo punto, bisogna aggiungere che nel periodo di ricupero da una condizione di iperemia funzionale, per esempio, il tono vascolare ritorna alla norma, una risposta che è tanto più rapida e completa nel caso in cui la riserva funzionale microcircolatoria non è ancora impiegata ai fini di meccanismi compensatori (infiammazione, iperviscosità, etc.) (5, 6, 10-14).

I meccanismi eziologici responsabili delle alterazioni microvascolari nella malattia cronica vascolare obliterativa, dove le AVA mostrano l'ipertensione (1,2), è ancora oggetto di discussione.

Dal punto di vista dell'emodinamica, come mostra la letteratura farmacologica e microvascolare, l'evidenza più convincente parla in sfavore del concetto ancora popolare, diffuso, che spasmi degli sfinteri pre-capillari o ogni forma di elevata resistenza pre-capillare, sulla base di una anomalia del tono delle cellule muscolari lisce, dovrebbe essere responsabile di questi cambiamenti.

Nonostante una finita differenza pressoria, esiste un flusso zero. Un altro meccanismo responsabile per la condizione di flusso anormale o zero, in presenza del gradiente pressorio artero-venoso, deve essere considerato (4), come chiaramente mostra nel sano il *test* SBQ del minimo sforzo.

Infatti, appare molto improbabile che un singolo fattore agisca come unico colpevole in questo dramma, in cui il ruolo svolto dalle AVA malfunzionanti è di notevole importanza, come risulta dai dati ottenuti con la Semeiotica Biofisica Quantistica.

Per la prima volta, a mia conoscenza, il medico può valutare la microcircolazione e le componenti strutturali microcircolatorie mediante i diagrammi SBQ, che mostrano interessanti dati ricchi di informazione sulle condizioni funzionali ed organiche delle unità microvascolotessutali (5, 7, 10-14) (<http://www.semeioticabiofisica.it>).

Inoltre, il riflesso ureterale superiore fornisce informazioni sullo stato reale delle anastomosi artero-venose tipo B, gruppo II, sec. Bucciante, che possono essere suddivise in due gruppi:

“connettivali”, da me descritte in precedenza, “cutanee”; dal punto di vista semeiotico-biofisico, le ultime comprendono due varianti: alfa e beta.

Queste AVA sono già aperte (= iperstomia persistente) o quantomeno funzionanti in modo anormale durante numerosi *test* SBQ, come il *test* del minimo sforzo, a partire dagli stadi precoci dell'arteriosclerosi.

Le osservazioni riferite sono realmente utili sia nella ricerca sia nella pratica quotidiana. Infatti, per esempio, in presenza di un precedente infarto miocardico, magari silente, il terzo superiore degli ureteri è “fluttuante” a causa della stimolazione provocata dalle contrazioni cardiache sulle AVA , tipo B, gruppo II: ho denominato questo segno come Segno di Curri (*). Notoriamente non esistono AVA gruppo B, tipo II nel cuore sano.

Infine, la diagnosi precoce di arteriosclerosi rende ragione degli ottimali risultati della terapia, raggiungibili se l'intervento terapeutico, basato sulla somministrazione di farmaci vasoattivi ed istangioprotettori, associati sempre alla dieta etimologicamente intesa, è tempestivo, a partire dai primissimi stadi dell'arteriosclerosi (5, 15). Una esperienza clinica di 50 anni mi permette di affermare che la terapia è più efficace se le alterazioni strutturali (rimodellamento) dei microvasi non si sono ancora instaurate diffusamente.

*"Segno di Curri": Ammetto con piacere che il Prof. S.B. Curri, Maestro di Scienza ed Umanità, è l'unico “colpevole” del mio coinvolgimento nello studio della microcircolazione e dell'unità microvascolotessutale, dal punto di vista clinico.

15.5 Bibliografia

1. Curri S.B., Le Microangiopatie, Ed. Inverni della Beffa, II Ed., Milano, 1986.
2. Massoni G., Piovella C., La microcircolazione nella età senile, Giom. Geront., 1967, Suppl. 38.
3. Pratesi F., Definizione e inquadramento dei microvasi, XI Congr. Naz. Soc. It. Microangiologia e Microcircolazione, Bellagio, 28 Settembre- 1 Ottobre 1983.
4. Schmid-Schonbein H., Future trends in microcirculation research: an extrapolation basca on the stringent analysis of ischemie hand syndromes. In: Microangiologia e Microcircolazione, C. Allegra, Atti XIII Congr. Naz. Soc. It. Microangiologia e Microcircolazione, Roma, 10-13 Settembre 1987.
5. Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Indagine clinica percusso-ascoltatoria della unità microvascolo-tessutale della plico ungueale, Acta Med. Medit., 1988, 4, 91.
6. Stagnaro S., Stagnaro-Neri M., Il test dell'apnea nella valutazione della microcircolazione cerebrale nei cefalgici, In: Microangiologia e Microcircolazione, AttinXIII Congr. Naz. Soc. It. Microangiologia e Microcircolazione, Roma, 10-13 Settembre 1987, Monduzzi Ed., Bologna, 1987.
7. Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.,Flebopatie Ipotoniche Istangiopatiche.Min.Angiol.19,57, 1994.

8. Stagnaro S., Valutazione percusso-ascoltatoria della microcircolazione cerebrale globale e regionale, Atti XII Congr. Naz. Soc. It. Microangiologia e Microcircolazione, Sorrento 13-15 Ottobre 1985, Acta Med. Medit., 1985, 3 SI, 223, Gaz. Med. It., Arch. Se. Med., 1986, 145.
9. Stagnaro S., Rivalutazione e nuovi sviluppi di un fondamentale metodo diagnostico: la percussione ascoltata, Atti Acc. Lig. Sci. Lett., 1977, Vol. 34.
10. Stagnaro S., Reale Rischio Semeiotico-Biofisico. Ruolo diagnostico e fisiopatologico dei Dispositivi Endoarteriolari di Blocco neofornati-patologici, tipo I, sottotipo a) e b). Ed. Travefactory, Roma, 2006, www.travefactory.it
11. Stagnaro S., Stagnaro-Neri M., La Melatonina nella Terapia del Terreno Oncologico e del “Reale Rischio” Oncologico. Travel Factory, Roma, 2004. http://www.travefactory.it/semeiotica_biofisica_2.htm
12. Stagnaro S., Stagnaro-Neri M., Le Costituzioni Semeiotico-Biofisiche. Strumento clinico fondamentale per la prevenzione primaria e la definizione della Single Patient Based Medicine. Travel Factory, Roma, 2004. http://www.travefactory.it/libro_costituzionisemeiotiche.htm
13. Stagnaro S., Stagnaro-Neri M. Single Patient Based Medicine. La Medicina Basata sul Singolo Paziente: Nuove Indicazioni della Melatonina. Travel Factory, Roma, 2005. http://www.travefactory.it/libro_singlepatientbased.htm.
14. Stagnaro-Neri M., Stagnaro S. Introduzione alla Semeiotica Biofisica. Il Terreno Oncologico. Travel Factory, Roma, 2004. http://www.travefactory.it/semeiotica_biofisica.htm.
15. Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Il contributo della Percussione Ascoltata nella valutazione del microcircolo da stasi. Il comportamento delle anastomosi artero-venose. Atti, 6° Congr. Naz. di Flebologia. Roma 8-11 Novembre 1989. A cura di P. Pola. Monduzzi Ed. Bologna, 1989.

16. DEB tipo I, neoformati-patologici e Reale Rischio Semeiotico-Biofisico-Quantistico. Rimodellamento Microvascolare.

Abstract.

In the paper, for the first time the new clinical, biophysical-semeiotic concept of “real risk” of all common and severe human diseases, including malignancy, is fully described. Such a pathological condition is based on inherited alterations of both parenchymal cells and related microcirculatory bed, according to Angiobiopathy theory, characterized by type I and type II Endoarterial Blocking Devices modifications, both structural and functional, and newborn-pathological type I DEB. As a consequence. Microcirculatory Functional Reserve impairment brings about tissue acidosis. From the clinical viewpoint, Biophysical-Semeiotic Real Risk is characterized by newborn type I, subtype a) (cancer) and/or b) (all other disorders) Endoarterial Blocking Devices, discovered by the author.

16.1 Introduzione

In questo articolo sono illustrate le basi microangiologiche Semeiotico-Biofisico-Quantistiche (SBQ) del “reale rischio”, rappresentate dal **rimodellamento microvasale**, consistente principalmente nella neoformazione patologica di Dispositivi Endoarteriali di Blocco (DEB), assenti nel sano, tipo I, sottotipo a) oncologico-proliferativo (tumori maligni) e b) pro-infiammatorio-degenerativo (tutte le altre comuni patologie, come diabete, ipertensione, dislipidemie, osteoporosi, etc.), presenti in sistemi biologici dove potrà insorgere la malattia.

I DEB normali, fisiologici, svolgono notoriamente un ruolo di primaria importanza nella regolazione della locale *flow-motion*, come dimostra il fatto che la loro compromissione, magari funzionale, “geneticamente” orientata a trasmissione materna, associata alla presenza dei sottotipi neoformati ricordati sopra, provoca la compromissione dell’attuazione della normale Riserva Funzionale Microcircolatoria, condizionando il reale rischio di patologie insorgenti dopo anni o decenni, come ci consente di affermare un’esperienza clinica di 50 anni con l’originale semeiotica fisica.

A questo punto, il lettore deve sapere che la presenza di DEB tipo I neoformati, patologici, a) e b), descritti in seguito, indicano il “reale rischio” delle comuni e gravi malattie umane, incluso il tumore, dove sono presenti i DEB tipo I, sottotipo a): la stimolazione intensa dei relativi *trigger-*

points non provoca la scomparsa del riflesso ureterale medio, che è completa nei DEB tipo I, normali e parziale (riduzione di un terzo dell'iniziale intensità) in caso di DEB tipo I neoformati, sottotipo b), tipici di tutte le altre patologie.

Questi eventi microcircolatori hanno permesso di stabilire, per la prima volta “cl clinicamente”, il legame tra fattore *genetico* e *fenotipo*. Per esempio: nei soggetti giovani, nei due primi decenni di vita, predisposti a gastrite e alla malattia ulcerosa a causa della familiarità positiva per la patologia “peptica”, dalla nascita sono presenti nel microcircolo gastrico DEB tipo I, sottotipo b).

Al contrario, in caso di reale rischio oncologico nello stomaco, osserviamo il sottotipo a), tipico della neoplasia, solida e liquida.

Appare di grande interesse il fatto che nelle unità microvascolotessutali dello stomaco fisiologicamente mancano i DEB tipo I e sono presenti solo DEB tipo II, come in tutti i sistemi biologici ad alta *flow-motion*.

Infatti, lo studio clinico dei dispositivi endoarteriosi di blocco neoformati ha reso possibile l'osservazione e la “quantificazione” degli errori genetici nei vari sistemi biologici, permettendo di individuare i soggetti a “rischio reale” delle più frequenti e pericolose patologie umane e di descrivere le differenti *Costituzioni SBQ* (V. Sito semeioticabiofisica).

16.2 Ruolo dei DEB nel Reale Rischio Semeiotico-Biofisico-Quantistico

Per questi motivi, di seguito illustrati nei dettagli dal punto di vista clinico semeiotico-biofisico-quantistico, noi attribuiamo alla descrizione dell'anatomia e della funzione di queste strutture microcircolatorie, al momento sconosciute da parte della maggioranza dei clinici, un valore essenziale per la comprensione dell'importanza dello studio della *Microangiologia Clinica* da parte dei medici di domani, in particolare dei medici di medicina generale.

I dispositivi endoarteriosi di blocco (DEB), strutture ubiquitarie di differente morfologia derivate dalla media arteriolare, si trovano in un solo punto della parete vascolare con due o più strati di cellule muscolari lisce e sono aggettanti nel lume in forme diverse: cuscinetti a larga base d'impianto, formazioni allungate o polipoidi, generalmente peduncolate (Curri 1, 2) formazioni sfinteriche, architetture intimali contrattili (Fig. 1).

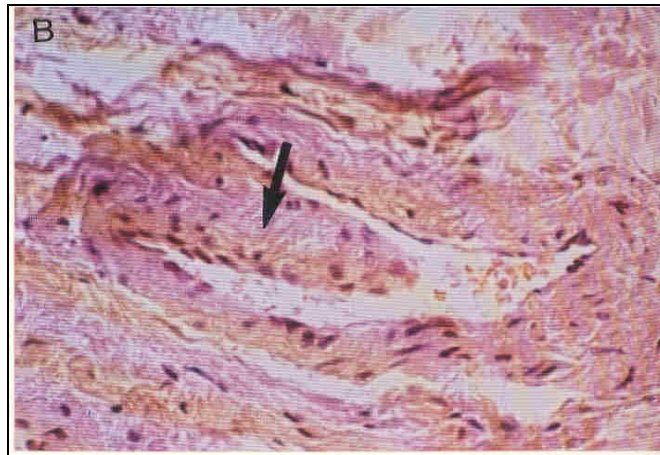


Fig.1.

Dispositivo endoarterioso di blocco, peduncolato ed aggettante nel lume arteriolare, di tipo proboscide, indicato dalla freccia, osservato nella cute della gamba. (Riprodotta per gentile concessione del Prof. S.B.Curri)

I DEB tipo I, sia fisiologici, normali, sia patologici, neoformati, sottotipo a) e b), sono situati nelle “piccole arterie” con media formata da due o più strati di cellule muscolari lisce, cioè a monte delle “arteriole”, secondo Hammersen (Fig. 2). Essi si possono trovare in qualsiasi tessuto a differenza di quelli normali, assenti nel polmone, stomaco, ghiandole a secrezione interna, etc.

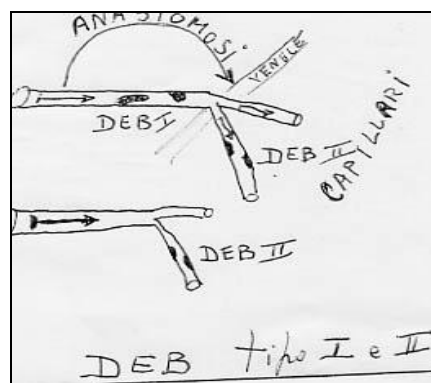


Fig. 2

Spiegazione nel testo.

La contrazione e la decontrazione di questi dispositivi di blocco, che avvengono in sintonia con quelle arteriolari, ma sono più intense per la maggiore ricchezza di cellule muscolari nei confronti della media arteriolare, permettono una sicura regolazione del flusso microcircolatorio

distrettuale diretto alle arteriole ed ai capillari, come consente di affermare la **Semeiotica Biofisica Quantistica**.

Le cellule muscolari dei DEB, immerse in un “ambiente” di glucosaminoglicani e fibrille collagene disposte in senso spiralfornimi all’esterno e circolare all’interno verso il lume, sono contenute dentro lo sdoppiamento della lamina elastica interna, ricoperta da endotelio.

A differenza di altre strutture anastomotiche, come le AVA tipo II, gruppo A e B, i DEB, che dal punto di vista funzionale devono essere considerati come AVA, sono ampiamente rappresentati e diffusi in quasi tutti i sistemi biologici (mi riferisco ai DEB tipo II, come scritto sopra), come da noi altrove dimostrato clinicamente (1-10).

Ne consegue che in moltissimi tessuti, per esempio il **tessuto adiposo della mammella e ghiandole a secrezione interna**, la regolazione del flusso sanguigno diretto alle reti capillari è affidata *esclusivamente* ai DEB tipo II nella totale mancanza di DEB tipo I, questi ultimi definiti da Bucciantè “architetture intimali contrattili”; essi corrispondono ai “cuscinetti endoarteriosi” o al tipo I dei dispositivi di blocco di Curri (1, 2) e, infine, alle “*Polsterarterien*” di Bucher (3).

I DEB possono essere isolati o contrapposti, in modo più o meno esatto, nella parete arteriolare. Talvolta, sono presenti in numero maggiore nella stessa arteriola, in forma di “cuscinetti”, che sporgono nel lume riducendone il calibro. Anche se la forma dei DEB è differente, la struttura è costante con un funzionamento di chiusura del lume arterioso quando i DEB sono rilasciati o decontratti, e di apertura fisiologica allorché le cellule muscolari lisce si contraggono, il che avviene ciclicamente.

Per motivi di chiarezza diciamo subito che l’*apertura* delle AVA tipo I e II, gruppo A e B, provoca derivazione del sangue, che non fluisce attraverso i capillari nutrizionali.

Al contrario, l’*apertura* dei DEB favorisce la *flow-motion*. Poiché noi trattiamo insieme l’attività di queste strutture derivate, in quanto le consideriamo tutte come AVA “funzionalmente” intese, il termine *apertura* deve essere inteso come causa di deviazione del sangue verso i *shunts* locali. In realtà, in questo caso, i DEB sono *chiusi*. Ne consegue che il termine *apertura*, quando applicato alle AVA in generale, indica la *chiusura* dei DEB, a cui fa seguito il fenomeno della **centralizzazione del flusso microcircolatorio locale**.

Dal punto di vista microangiologico-clinico la vera *chiusura* dei DEB è rivelata dalla presenza del riflesso ureterale medio (NN = 20 sec. di durata a riposo) durante stimolazione “lieve-moderata” (DEB tipo II), di “media” intensità (DEB tipo I b)) o intensa (DEB tipo I a)) di determinati *trigger-points*: immediatamente valutata, l’ossigenazione istangica appare ai limiti superiori della norma, nel fine gioco delle oscillazioni fisiologiche del pH tissutale causato dalla *disomogeneità temporale*. La valutazione dell’ossigenazione tissutale è resa possibile semplicemente, per esempio, dalla quantificazione del tempo di latenza (tl) del riflesso gastrico aspecifico e/o ciecale.

Quando i miociti del cuscinetto sono *rilassati*, cioè a dire completamente *decontratti*, il loro volume aumenta in modo consistente, maggiore per il tipo neoformato, occupando una porzione più o meno rilevante del lume, con conseguente ostacolo meccanico al flusso ematico microcircolatorio

distale. Il meccanismo di chiusura del lume arteriolare potrebbe essere differente nel caso che la architettura intimale fosse disposta circolarmente nelle parete arteriolare, provvista di fibre disposte circolarmente all'esterno e longitudinalmente all'interno.

Importante è il fatto che i DEB (in realtà solo quelli di tipo II) sono *ubiquitari* e che, come tutti i microvasi, vanno incontro a processi di involuzione senile fisiologica e subiscono delle modificazioni patologiche nelle varie istangiopatie: dissociazione dei fasci di fibre muscolari (edema interstiziale, imbibizione plasmatica), miocitolisi, iperplasia e ipertrofia del sarcolemma con dissociazione miofibrillare, connettivizzazione e fibrosclerosi completa con retrazione del dispositivo.

Inoltre, fatto di fondamentale importanza per la **Microangiologia Clinica**, le alterazioni funzionali dei DEB sono frequentissime e precoci nel corso di malattie di varia natura e in particolare nelle più gravi patologie umane, a partire dallo stadio iniziale, asintomatico, come riferito in seguito.

Si tratta di un aspetto fondamentale nella patogenesi delle malattie umane più frequenti e pericolose, mai trattato prima dal punto di vista clinico, che sarà ampiamente affrontato e discusso ai fini della *prevenzione primaria*.

16.3 Valutazione clinica dei Dispositivi Endoarteriolarli di Blocco

Noi attribuiamo alla ereditaria disfunzione dei DEB ed alla contemporanea comparsa dei DEB neoformati il ruolo principale nell'insorgenza e progressione dello *stato pre-morboso*, dal momento che i secondi rappresentano l'elemento anatomopatologico caratteristico del reale rischio. Pertanto, il medico deve familiarizzare con questi nuovi concetti in Medicina, espressione dell'impiego di nuovi paradigmi, essenziali per una efficace prevenzione primaria su vastissima scala perché condotta con strumenti clinici.

Dal punto di vista SBQ queste alterazioni, assai precoci nel confronto di quelle di altre strutture microcircolatorie, possono essere funzionali, reversibili, o strutturali, quasi sempre irreversibili. Sulla base di sicuri dati istologici, la reattività e la modalità di risposta dei dispositivi endoarteriosi di blocco di fronte alle numerose cause patogene, sono caratterizzate da una certa monotonia ed uniformità delle lesioni di tutta la parete (1, 2).

La **Semeiotica Biofisica Quantistica** consente lo studio del modo di essere funzionale e strutturale dei DEB, in qualsiasi loro localizzazione, dalla quale dipende la specificità delle alterazioni. Le modificazioni dei DEB, spesso congenite come più volte ricordato, causano variazioni emodinamiche a livello capillare e venulare post-capillare, realizzando la condizione che Curri ha definito "insufficienza dei dispositivi di blocco" (1).

In realtà, secondo noi, molto più frequente in clinica è l'“insufficienza funzionale” dei DEB, presente *ab initio* in tutte le malattie, acute e croniche, queste ultime precedute, per anni o decenni (*zona grigia*, a cui dedicheremo un ampio spazio), dalle alterazioni dei DEB, che descriviamo di seguito, associate alla comparsa dei DEB neoformati tipo a) e/o b) in minimo numero (= intensità del tipico riflesso medio ureterale < 1c.). (Fig. 4)

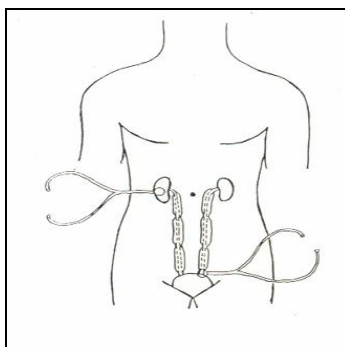


Fig. 4

Nella Figura sono illustrati i riflessi ureterali superiore, medio, inferiore.

Per ulteriori informazioni tecniche Vedere nel sito Pagina Tecnica N° 5.

La valutazione SBQ dei DEB, in condizioni fisiologiche e patologiche, si realizza mediante stimolo di intensità differente (pizzicotto cutaneo o pressione digitale a livello dei relativi *trigger-points*), applicato direttamente (polpastrello digitale, mammella, tessuto adiposo addominale, ecc.) e, molto più frequentemente, in modo indiretto mediante pizzicotto cutaneo prolungato dei *trigger-points* del corrispondente dermatomero.

Nel sano a riposo, dopo un tl di 3 sec., il terzo medio ureterale si dilata con una intensità $\geq 1,5 \text{ cm.} \leq 2 \text{ cm.}$, per la durata di 20 sec. esatti e con un riflesso residuo di appena 0,5 cm. (= interstizio).

Dopo ulteriori 6 sec.- tempo della scomparsa del riflesso o della “chiusura” dei DEB – dalla cessazione del riflesso si osserva l’inizio del ciclo successivo.

In realtà, subito dopo l’applicazione dello stimolo sui relativi *trigger-points* compare un riflesso medio ureterale (intensità < 1 cm. (= interstizio), che si attua in due tempi di 3 sec. ciascuno rapidamente, seguito dal riflesso sopra descritto.

A questo punto è opportuno sottolineare l’importanza diagnostica della veloce realizzazione del primo riflesso ureterale (= interstizio): un riflesso instauratosi rapidamente è espressione di locali condizioni fisiologiche dei DEB.

DEB normali, fisiologici

DEB tipo I (piccole arterie): Apertura – Durata 20 sec., Intensità ≤ 2 cm. \Rightarrow Chiusura 6 sec. (ripet. ciclo)

DEB tipo II (arteriole): Apertura – Durata 7 sec., Intensità $\geq 1,5$ cm. < 2 cm. \Rightarrow Chiusura 6 sec. (ripet. ciclo)

NB! Se la stimolazione diventa intensa i riflessi ureterali dei DEB fisiologici, normali, scompaiono.

La valutazione “dinamica” dei parametri del riflesso ureterale medio è assai ricca di informazione: durante *stress tests* e la manovra di Valsalva, sono quantizzati i vari parametri, che vengono confrontati con i rispettivi valori di base.

Nel sano osserviamo: tl 6 sec., $I \geq 2$ cm., $D > 22$ sec. (NN = 20 sec.), riflesso residuo 0,5 cm. e tempo della chiusura o scomparsa del riflesso 3-4 sec. (NN = 6 sec.). Contemporaneamente, il riflesso ciecale, provocato subito dopo con “intensa” stimolazione degli stessi *trigger-points*, mostra un tl aumentato significativamente, espressione di un netto incremento dell’ O₂ tessutale. Questi dati indicano chiaramente che la *flow-motion* aumenta (apertura “reale” dei DEB) in modo netto per rifornire i tessuti della quantità necessaria di materia-informazione-energia.

In riferimento a quanto scritto prima, a proposito del funzionamento attuale delle anastomosi arterio-venulari, considerando che contemporaneamente le AVA tipo I e II (dove sono presenti) partecipano alla regolazione del flusso microcircolatorio, in questa condizione parliamo di *chiusura* delle AVA anche se, in realtà, i DEB sono *aperti* ben oltre i valori fisiologici di apertura.

Infine, una valutazione dei DEB, ricca di informazione, è rappresentata dal *precondizionamento* di queste strutture microvasali.

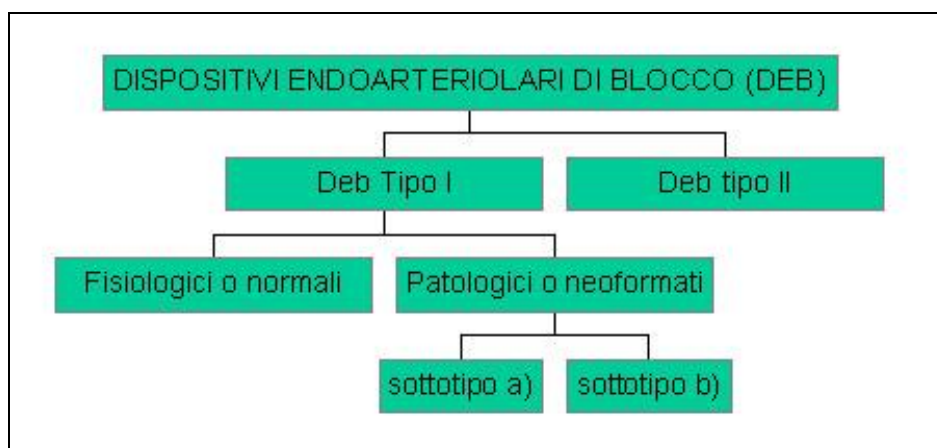
Ricordo che esistono gli importanti DEB tipo I neoformati, patologici, sottotipo a) (= rischio di tumori) e b) (= rischio di tutte le altre comuni patologie umane), caratterizzati da muscolatura abbondante, maggiore per i primi, con più intenso ostacolo del flusso ematico nelle piccole arterie e conseguente acidosi tessutale nel relativo parenchima.

Infatti, il riflesso ureterale medio, causato da “intensa” stimolazione dei *trigger-points* specifici, è meno intenso ($I = 1$ cm. in media) di quello relativo ai DEB tipo I, normale ($I = 2,5$ cm. circa), provocato da stimolazione medio-intensa (= differente la struttura muscolare).

Inoltre, fatto importante dal punto di vista diagnostico-differenziale, la stimolazione “massima” dei relativi *trigger-points* provoca la riduzione di almeno un terzo dell’intensità del solo

sottotipo b), mentre il riflesso ureterale medio persiste identico nei DEB tipo I, sottotipo a), tipico del reale rischio oncologico.

Al contrario, come sopra riferito, in questa condizione il riflesso da DEB normali scompare, favorendo la diagnosi-differenziale (Tab. 1).



Tab. 1

In tutte **patologie acute** la modificazione funzionale dei DEB è presente a partire dal primo stadio, clinicamente asintomatico. Per esempio, nella comune *influenza*, quando ancora è assente la SISRI “incompleta” (V. Glossario nel sito), l’incrementata funzione dei DEB è evidenziabile chiaramente: tI 3 sec. (durante il quale si attua il riflesso ureterale medio *interstiziale* < 1 cm.), I > 2 cm., D > 20 sec., riflesso residuo > 0,5 cm., tempo di scomparsa < 6 sec. e *precondizionamento* ancora fisiologico.

Contemporaneamente è presente il tipico *diagramma “influenzale” della unità microvascolotessutale del polpastrello digitale* (a questo argomento dedicheremo un ampio capitolo: Bibliografia nel sito), in assenza di altri segni.

E’ possibile, pertanto, prevedere l’episodio morboso influenzale con ore di anticipo, il che ha favorevoli conseguenze in caso di comparsa di febbre, vomito, vertigine, diarrea, non solo per il malato ma anche per il curante.

La precocità e la sensibilità della disfunzione dei DEB e la presenza di DEB tipo I neoformati, sottotipo a) e b), sono tanto ricche di significato clinico da permettere di escludere, quando i parametri del riflesso ureterale medio sono nella norma, una qualsiasi patologia dell’organo studiato. La presenza di queste strutture patologiche è rivelata in modo facile dalla durata del contemporaneo riflesso gastrico aspecifico di 4 sec. o più (NN = inf. a 4 sec.), inversamente correlato con la efficacia della Riserva Funzionale Microcircolatoria.

Inoltre, se queste interessanti strutture microcircolatorie sono bene funzionanti anche durante le *prove dinamiche*, si può escludere il “rischio reale” di future patologie, croniche o tumorali, in quello specifico sistema biologico, naturalmente se le condizioni “dietetiche” ed ambientali restano immutate.

In base a quanto sopra riferito, merita una profonda discussione il fondamentale ruolo svolto dai DEB nella prevenzione primaria di patologie croniche, come il diabete mellito, artrosi, connettiviti varie, dislipidemie, gotta (*trigger-point* l’elice), glaucoma, tumori maligni (V. Terreno Oncologico nel sito), ecc, oltre a quello, già detto, nella diagnostica *bed-side*.

Infatti, le informazioni acquisite con la valutazione dei cinque parametri del riflesso ureterale medio sono in perfetto accordo con altri dati, che tuttavia sono presenti in un tempo anche di molto successivo, relativi alla *vasomotility*, *vasomotion*, RFM, pH tissutale, funzionamento delle AVA tipo I e II, gruppo A e B, O₂ istangico e i parametri del *precondizionamento SBQ*.

E’ da tenere sempre presente, però, che la disfunzione dei DEB, facilmente evidenziabile, magari con le prove dinamiche, inizia assai precocemente, precedendo di anni e decenni le patologie croniche, come glaucoma, diabete mellito (4), emopatie, mixedema, ecc.

Questi fatti, osservati in una ormai lunga esperienza al letto del malato, rendono ragione della importanza patogenetica, da noi attribuita alla disfunzione dei DEB, e della **nostra previsione di una futura branca della Microangiologia Clinica che studierà queste strutture microcircolatorie dal punto di vista anatomo-funzionale**.

A questo punto, ci dobbiamo chiedere quale sia il ruolo patogenetico (se veramente esiste) eventualmente svolto dalla disfunzione dei DEB, inclusa l’attività di quelli neoformati-patologici. Detto altrimenti, il funzionamento imperfetto, iniziale e reversibile, in un primo tempo almeno, di queste strutture, osservabile quando la *vasomotility* e la *vasomotion* relative a riposo sono normali, verosimilmente recita un ruolo patogenetico di primo piano nell’insorgenza delle comuni malattie croniche, le cui molteplici *noxe* agiscono anche mediante le alterazioni, prima funzionali e, poi, strutturali, dei DEB, causa a loro volta della “*microcirculatory maldistribution*”, secondo Curri (1, 2).

Consideriamo un esempio paradigmatico, che esprime chiaramente e concretamente la valenza astratta del concetto: il *pancreas endocrino* di un individuo, figlio di due *diabetici*, apparentemente *sano* e con esami di laboratorio perfettamente *normali* al momento, presenta segni SBQ di compromissione funzionale dei DEB pancreatici (nel sano, si tratta soltanto di DEB normali tipo II) già a riposo e la presenza dei DEB tipo I neoformati-patologici, del sotto tipo a) e/o b).

Infatti, il pizzicotto cutaneo, “medio-intenso” e prolungato, e rispettivamente “intenso”, del VI dermatomero toracico (la cute dell’epigastrio, sotto l’emiarcata costale ds o sn, subito all’interno della linea emiclaveare) dopo tl di 6 sec. provoca il riflesso ureterale medio di 2,5 cm., e rispettivamente di circa 1 cm., che dura < **20 sec.** (NN = 20 sec.), seguito da un riflesso residuo di intensità > 0,5 cm. e da un tempo di scomparsa di > 6 sec.

Nella pratica quotidiana si può valutare la *sola* durata di apertura dei DEB, in genere inversamente correlata con il valore del precedente parametro, e la presenza dei DEB tipo I neoformati sottotipo b): la stimolazione massima riduce di un terzo l'intensità del riflesso, rivelando una natura meno muscolarizzata di quella del sottotipo oncologico.

La disfunzione, così accertata, è resa ancora più evidente dalle *prove da sforzo*, o *dinamiche*, cioè lo *stress test* o la *manovra di Restano* (il soggetto da esaminare chiude i pugni e per soli 5 sec. non respira: test del pugile più test della apnea), cioè *ipertono simpatico*. Molto utile per la ricchezza di informazioni è il preconditionamento SBQ.

Di fronte ad un simile individuo, il medico deve intervenire prontamente, spiegando all'interessato la sua particolare condizione di **rischio "reale" di diabete mellito**, consigliando la terapia "dietetica" preventiva e sottoponendo il soggetto a periodici controlli clinici.

E' opportuno sottolineare, fatto di notevole interesse, che si tratta di soggetti in uno *stato pre-clinico, pre-metabolico*, per cui la prevenzione primaria non è diretta soltanto contro il **diabete mellito**, ma contro tutte le altre patologie che compongono la *Sindrome Metabolica*, classica e variante.

Quanto appena scritto vale, pertanto per tutte le malattie croniche, compresa la pericolosa **cardiopatía ischemica**, molto spesso silente, magari per lunghi periodi di tempo.

In realtà, una utilissima applicazione della valutazione clinica dei DEB recita un ruolo di primo piano nella *prevenzione* e, naturalmente, dalla *diagnosi* della **cardiopatía ischemica "silente"**: nel sano, la pressione della mano lieve-moderata, esercitata sopra la proiezione cutanea dei due ventricoli, provoca il riflesso ureterale tipico dei DEB tipo II; nel cuore sono presenti entrambi i tipi, I e II, dei DEB.

Al contrario, la stimolazione dei *trigger-points* cardiaci di media intensità, causa il riflesso ureterale medio, che fisiologicamente mostra valori parametrici, ormai noti al lettore, caratteristici dei DEB tipo I, cioè tI 6 sec., I \geq 1,5 cm., D 20 sec. esatti, riflesso residuo praticamente assente e tempo di scomparsa 6 sec.

In presenza di **"reale rischio coronarico"** – questo vale *anche* per tutti gli altri sistemi biologici a rischio reale – i parametri del riflesso, relativo ai DEB, sono alterati più o meno seriamente, con intensità e durata inversamente correlati alla gravità del rischio. Inoltre, è sempre presente il riflesso residuo, anche se lieve, mentre il tempo di scomparsa è $>$ 6 sec. Come sempre, un ruolo importante è svolto dall'osservazione dei DEB tipo I neoformati, sottotipo b), caratteristici di questa situazione patologica.

A questo punto è opportuno segnalare che nelle fasi iniziali dell'alterazione "funzionale" dei DEB, la *vasomotility* appare incrementata, anche se lievemente (AL + PL = 7 sec. *versus* 6 sec.) al fine di mantenere la *vasomotion* in valori normali: nella *vasomotion*, AL + PL durano 6 sec. all'inizio, per scendere dopo anni o decenni, a 5 sec., mentre la *vasomotility* si accentua ulteriormente e si realizza il quadro della attivazione microcircolatoria tipo II o dissociata,

suddivisibile, in realtà, come ormai noto al lettore, in diversi sottotipi proprio in rapporto al comportamento delle AVA, funzionalmente intese.

In queste condizioni, in cui il *microcircolo* è in qualche modo *attivato*, l'O₂ tessutale, valutato di base come tl del riflesso ciecale e/o gastrico aspecifico, è ancora nei limiti normali, cosicché i dati del *precondizionamento* sono ai bassi livelli fisiologici: nella ripetuta valutazione, a distanza di cinque secondi l'una dall'altra, dei parametri del riflesso ciecale il miglioramento risulta statisticamente *non significativo oppure è nullo*.

In altre parole, si osserva una “variante” della attivazione microcircolatoria patologica, dissociata, di tipo II, in cui l'istangio è in condizioni di rifornimento di energia-materia-informazione ai limiti inferiori della norma a riposo, poiché la *vasomotility* è attivata per contrastare la prolungata, patologica ancorché parziale, occlusione arteriolare.

Tuttavia, siamo in presenza di una situazione senza dubbio alcuno *non propriamente* fisiologica, da eliminare tempestivamente, al più presto, innanzitutto con la dieta, etimologicamente intesa, e, poi, con farmaci istangioprotettori.

MICROCIRCOLO A RIPOSO	INTENSITA' 1,5 CM.	DURATA 20 SEC.	RIFLESSO RESIDUO MINIMO 0,5 CM	DURATA RIFLESSO RESIDUO 6 SEC.
ATTIVATO TIPO I, ASSOCIATO	INTENSITA' > 1,5 CM.	DURATA > 20 SEC.	RIFLESSO RESIDUO 1 CM	DURATA RIFLESSO RESIDUO < 6 SEC.
ATTIVATO TIPO II, DISSOCIATO	INTENSITA' < 1,5 CM.	DURATA < 20 SEC.	RIFLESSO RESIDUO 1 CM	DURATA RIFLESSO RESIDUO > 6 SEC.

Tabella 2

Nella tabella sono indicati i valori dei parametri dei dispositivi endoarteriosi di blocco nelle varie situazioni fisiologiche e patologiche di attivazione microcircolatoria. Valori intermedi si osservano nei passaggi da una condizione all'altra.

La durata di AL + PL nell'attivazione microcircolatoria tipo I, associata, è di 8 sec. sia nella *vasomotility* che nella *vasomotion*, mentre i parametri dei DEB sono in relazione alla presente maggiore “apertura”. Una “variante” interessante del tipo II è rappresentata dall'allungamento di

AP + PL della sola *vasomotility* (8 sec.), mentre normale è il valore parametrico nella *vasomotion*: 6 sec.

Nella forma di attivazione tipo II osserviamo i più alti valori di AL + PL nella *vasomotility* (9 sec.), mentre quelli della *vasomotion* scendono a 5 sec.

Nella “variante” di iniziale scompenso, presenti le alterazioni dei DEB, il parametro AL + PL della *vasomotility* mostra valori lentamente decrescenti: da 8-9 sec. passa a 7-8 sec. per insufficienza iniziale della sfigmicità arteriolare, espressione di iniziale scompenso del “cuore periferico”; la sua insufficienza diventa “totale” quando, a riposo, AL + PL della *vasomotility* è di 5-6 sec. e quello della *vasomotion* presenta i valori più bassi osservati.

Direttamente correlato al tipo di attivazione è il comportamento dei noti parametri dei DEB: la durata della apertura si riduce (NN = 20 sec.) e quella della chiusura aumenta (NN = 6 sec.) nel tipo II e nelle sue varianti. Con il venire meno della energia libera nelle cellule muscolari lisce dei DEB appare sempre più compromessa la loro funzione: l’ostacolo al flusso ematico arteriolare aumenta e conseguentemente la sfigmicità, all’inizio, è accentuata per conservare una ancora fisiologica *flow-motion* capillare, ma successivamente e lentamente va verso lo scompenso, che caratterizza appunto la fase terminale del tipo II o *scompenso del cuore periferico* (Tab.2)

COMPORTAMENTI MICROCIRCOLATORI

Tipo di microcircolazione	Vasomotility	DEB		Vasomotion
	AP + PL (sec.)	opening	disappearing	AP + PL (sec.)
Fisiologica di base	6 sec.	20 sec.	6 sec.	6 sec.
Attivazione Microcircolatoria tipo I	7 – 8 sec.	> 20 sec.	< 6 sec.	7 – 8 sec.
Attivazione Tipo II , dissociata, “variante”	8 – 9 sec.	< 20 sec.	> 6 sec.	6 sec.
Attivazione Tipo II, dissociata	7 – 8 sec.	< 15 sec.	> 6 sec.	5 sec.
Scompenso microcircolatorio	6 sec.	< 15 sec.	> 6 sec.	4 sec.

Tabella 3

16.4 Conclusioni

Il “Reale Rischio” Semeiotico-Biofisico-Quantisco (SBQ) è un concetto relativamente nuovo in Medicina, dove svolge un ruolo fondamentale nella prevenzione primaria delle più frequenti e gravi malattie umane. La recente scoperta dei DEB tipo I, sottotipo a) e b) patologici, presenti anche in tessuti dove normalmente i DEB tipo I mancano, ha portato ad una più precisa definizione del reale rischio dal punto di vista microcircolatorio sia strutturale sia funzionale.

E’ sufficiente pensare che non tutti gli individui con Terreno Oncologico mostrano un reale rischio in “tutti” i sistemi biologici, dove può evolvere nel cancro, solido e liquido. Spesso il medico non riesce a evidenziare il reale rischio oncologico in individui con la costituzione oncologica.

Il “reale rischio”, inoltre, permette finalmente al medico di riconoscere le lesioni pre-cancerose vere, distinguendole da quelle “false”: a modo di esempio, non tutti i polipi del colon si trasformano in tumore maligno, ma soltanto quelli sede di “reale rischio” oncologico, che definiamo pertanto lesioni pre-cancerose.

E' da tenere presente che una determinata costituzione non evolve necessariamente verso la relativa patologia. Quando ciò accade, in un primo tempo si osserva sempre accentuato il “reale rischio”, espressione del possibile lento e graduale passaggio alla condizione patologica.

Da quanto sopra riferito, notevole è il ruolo svolto da questa singolare condizione patologica nella prevenzione primaria, presente molti decenni prima della comparsa della relativa fenomenologia clinica morbosa.

PS. Recentemente ho preferito, per ragioni di semplicità, suddividere l'attivazione microcircolatoria ed il preconditionamento in tre tipi: Tipo I, fisiologico; Tipo II, tipico della Zona Grigia, caratterizzato ovviamente da forme di diversa intensità (prima noto come “variante” del II tipo); Tipo III, patologico.

16.5 Bibliografia

- 1) **Curri S.B.** Le Microangiopatie. Inverni della Beffa, Milano, 1986
- 2) **Curri S.B.** Pannicolopatia Mammaria da Stasi, Parte seconda. Inverni della Beffa, Milano, 1984
- 3) **Bucher O.** Polsterbildungen in den Arterien des Myocards (Polsterkissen und Polsterarterien). Schweiz. med. Wschr.47, 65-69, 1944.
- 4) **Stagnaro S., West P.J., Hu F.B., Manson J.E., Willett W.C.** Diet and Risk of Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2002 Jan 24;346(4):297-298. [PubMed]
- 5) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.** Introduzione alla Semeiotica Biofisica. Il Terreno Oncologico. Travel Factory, Roma, 2004. http://www.travelfactory.it/semeiotica_biofisica.htm
- 6) **Stagnaro S., Stagnaro-Neri M.** La Melatonina nella Terapia del Terreno Oncologico e del "Reale Rischio" Oncologico. Travel Factory, Roma, 2004. http://www.travelfactory.it/semeiotica_biofisica_2.htm
- 7) **Stagnaro S., Stagnaro-Neri M.** Le Costituzioni Semeiotico-Biofisiche. Strumento clinico fondamentale per la prevenzione primaria e la definizione della Single Patient Based Medicine. Travel Factory, Roma, 2004. http://www.travelfactory.it/libro_costituzionisemeiotiche.htm
- 8) **Stagnaro S., Stagnaro-Neri M.** Single Patient Based Medicine. La Medicina Basata sul Singolo Paziente: Nuove Indicazioni della Melatonina. Travel Factory, Roma, 2005. http://www.travelfactory.it/libro_singlepatientbased.htm
- 9) **Stagnaro Sergio.** Teoria Patogenetica Unificata, 2006, Ed. Travel Factory, Roma.
- 10) **Stagnaro Sergio.** Il Reale Rischio Semeiotico-Biofisico. Verso una nuova prevenzione primaria. 2009, Ed. Travel Factory, Roma.
- 11) **Stagnaro S, Caramel S.** Inherited Real Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: bedside diagnosis, pathophysiology and primary prevention. Front Endocrinol (Lausanne). 2013;4:17. doi: 10.3389/fendo.2013.00017. [PubMed indexed for Medline]
- 12) **Marchionni M, Caramel S, Stagnaro S.** Inherited real risk of Alzheimer's disease: bedside diagnosis and primary prevention. Front Aging Neurosci. 2013;5:13. doi: 10.3389/fnagi.2013.00013. [PubMed indexed for Medline]
- 13) **Stagnaro S, Caramel S.** BRCA-1 and BRCA-2 mutation bedside detection and breast cancer clinical primary prevention. Front Genet. 2013;4:39. doi: 10.3389/fgene.2013.00039. [PubMed indexed for Medline]

14) **Stagnaro S, Caramel S.** The Inherited Real Risk of Coronary Artery Disease, *Nature PG., EJCN, European Journal Clinical Nutrition*, Nature PG, 013 Apr 24. doi: 10.1038/ejcn.2013.37. [Pub-Med indexed for Medline]

15) **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. http://fac.org.ar/8cvc/llave/tl054_stagnaro/tl054_stagnaro.php