

OPINIONE DELL'ESPERTO

10 MARZO 2016

In questo numero dell'Opinione dell'Esperto abbiamo voluto parlare dell'olismo, concetto non sempre chiaro e termine non sempre usato correttamente. Per questo abbiamo chiesto l'opinione di Franco Sgambato, uno dei personaggi più brillanti della FADOI e uno dei maggiori esperti italiani di quello che è l'ambiente interno in cui è immerso il nostro organismo. Grazie all'impegno di Sgambato e dei suoi collaboratori ne è scaturita una disamina brillante e scientificamente di grande rilievo che, vi assicuriamo, ci chiarirà molte idee su un argomento che abbiamo sempre considerato un po' ostico..

Giuliano Pinna, Marco Grandi, Francesco Cipollini

Il concetto di Olismo : astrattezza o concretezza ?

Sgambato Francesco *, **Prozzo Sergio ****, **Sgambato Ester*****

* già Direttore UOC Medicina Interna- Ospedale Fatebenefratelli – Benevento

** Dirigente Medico 1°- UOC Medicina Interna- Ospedale Fatebenefratelli – Benevento

*** Dirigente Medico 118 Roma.

Tel. Cell 328 449 11 55 Email incontrialcasale@gmail.com sgambatof@gmail.com

Rispondiamo subito alla domanda nel titolo, per sgombrare il campo dagli equivoci, e, poi, nel prosieguo porteremo le documentazioni evidenti a supporto della nostra ferma convinzione. L' Olismo non è una parola astratta, né una vacua visione filosofica o platonica e neppure è l'olismo delle medicine alternative, **né la fissazione di alcuni Medici all'antica, ormai in estinzione.**

Esso è fondato su solide basi scientifico-chimico-matematiche oltre che su quelle ideali-filosofiche. (1)

Questa verità rappresenta una concreta realtà ineludibile con cui bisogna fare i conti, **i-ne-vi-ta-bil-mente**, tutti i giorni nella pratica medica, non solo nella fase diagnostica ma, ancor più, in quella terapeutica.

“Solo adottando un punto di vista che vada oltre il *singolo organo*, la comunità scientifica può scoprire quello che molti clinici auspicano e ciò di cui i pazienti hanno bisogno”, ovvero **“un approccio olistico** alla loro condizione disabilitante”. (2)

Con il termine di Olismo (da “Olos” = tutto, intero, totale) si intende, secondo la definizione della Treccani, quella “Tesi secondo cui il tutto è più della somma delle parti di cui è composto” (3).

In ambito medico esso rappresenta quella teoria secondo la quale

“non è possibile illudersi di studiare una patologia d'organo isolatamente considerato, eludendo le connessioni che esso intrattiene con il resto del corpo.

Corpo inteso, tra l'altro, non solo in senso chimico-fisico, ma anche in quello psichico, spirituale e relazionale con l'ambiente esterno.

Notizie storiche

Il termine “olismo” fu introdotto nel 1925 da Jan Christiaan Smuts (filosofo, militare e politico

sudafricano) e si diffuse ampiamente nella riflessione contemporanea, prima in ambiente squisitamente filosofico, e successivamente in diversi settori del pensiero umano. (4)

Già nel Carmide, dialogo giovanile di Platone, Socrate polemizza contro il modo di curare dei Medici suoi contemporanei, perché essi, “per curare la parte, perdono di vista il tutto”. (5)

E lo stesso Platone va oltre, affermando che l’attenzione all’organismo, pur nella sua globalità, non consente la diagnosi vera e propria se, insieme alle parti organiche tutte, non si tiene conto di quella più ampia e definitiva totalità, rappresentata, secondo Platone, dall’anima del Paziente.

Nel *Fedro* platonico, infatti, egli fa dire a Socrate: “Ritieni che sia possibile conoscere la natura dell’anima in modo degno di menzione, senza conoscere la natura dell’intero uomo?”

E Fedro: “Se si deve credere ad Ippocrate, che è della stirpe degli asclepiadi, non è possibile conoscere neppure la natura del corpo se non si segue questo metodo”, a testimonianza autentica, da parte di un Suo contemporaneo, che anche Ippocrate la pensava allo stesso modo, più di 400 anni prima di Cristo. (6)

Anche Celso (50-55 d.C.), insisteva sulla unità della medicina, sulle connessioni e sulla inseparabilità delle sue parti. Egli affermava: “Omnes medicinae partes ita connexae sunt, ut ex toto separari non possunt”. “Tutte le parti della medicina sono così interconnesse da non poter essere del tutto separabili”. (7)

La cura-guarigione, infatti, è un atto che, pur se rivolto alla “parte”, tuttavia coinvolge il “tutto”, cioè l’uomo nella sua *totalità anche esistenziale*.

L’intero contenuto di questa relazione è la dimostrazione concreta di quanto affermato da Celso e di quanto è insito nel concetto di olismo, come affermato anche da Maimonide (1135-1204): “Per essere un buon medico del corpo bisogna esserlo dell’anima, e per curare e guarire i mali di questa bisogna essere un filosofo, cultore ed osservante dell’etica” (8)

Dimostrazioni della concretezza

Tutte queste frasi “storiche” sono molto belle ed eleganti, ma, bisogna ammettere che esse appaiono “fumose”, se viste con lo sguardo moderno, voglioso di dimostrazioni pratiche al di là delle belle parole.

Anzi, è nostra convinzione che nel parlare di OLISMO, l’abuso di questo riferirsi ad un passato “aulico” ma solo “teorico-filosofico”, (come facciamo spesso noi Medici), abbia contribuito a creare una cortina “fumogena”, che ha fatto acquisire caratteristiche di “astrattezza” al concetto in questione.

Forse sarebbe meglio, nel presentare questo argomento, che si evitassero le citazioni, andando subito al nocciolo della questione, ma anche noi non abbiamo saputo resistere alla tentazione, tipica della formazione internistica classicheggiante e “laudatrice dei tempi che furono”.

Siamo convinti, però, di farci perdonare con le poche “**concrete**” riflessioni che seguiranno, corredate dalle immagini chiarificatrici corrispondenti ai concetti espressi.

Il “poker” d’assi della Fisiologia dell’Ottocento alla base del concetto di “olismo”

Tutto può cominciare dagli esperimenti scientifici di Claude Bernard, grande fisiologo francese dell’ottocento e da una sua frase: “L’uomo è immerso in un “milieu interieur”, che funge da

sistema unificante di tutto l'organismo, ed il cui equilibrio deve essere sempre salvaguardato". (9) Il tema strettamente scientifico che riguarda "l'olismo e gli equilibri" può partire proprio da questo concetto del "milieu interieur", l' "ambiente interno", che espresso da Bernard nel 1865, fu una idea rivoluzionaria.

Questa intuizione fu una delle tante, che il fisiologo francese fissò, in maniera indelebile, nel suo famoso libro "Introduction a l'etude de la Medicine experimentale", che rappresentò l'atto di nascita della moderna medicina scientifica.

Questo libro, edito a Parigi nel 1865, e ristampato in italiano nel 1994, può, a buona ragione, essere considerato un "fondamentale", che non può mancare nella biblioteca di ogni Medico e di ogni uomo di Scienza.

Lo stesso Claude Bernard, (definito dal chimico J.B.Dumas con queste parole: "Non è un grande fisiologo, è la Fisiologia stessa") spiegò chiaramente il suo concetto di "milieu interieur" nelle "Lezioni sulle proprietà dei tessuti viventi", pubblicate a Parigi nel 1866:

"Questo *"milieu interieur"* è formato dal liquido circolante che circonda e bagna tutti gli elementi anatomici dei tessuti, penetra nei tessuti e costituisce l'insieme di tutti i liquidi interstiziali". (10) Con le sue geniali intuizioni e sperimentazioni si cominciò a capire che all'interno dell'organismo, oltre al connettivo "solido", vi è un connettivo "liquido" ("milieu interieur") capace di far interconnettere tutti gli organi fra loro.

Sulla sua scia ci fu un grande fiorire di studi che dettero impulso e contenuti concreti alla grande stagione scientifica della fisiologia generale di fine Ottocento e inizio Novecento, grazie al favoloso "poker d'assi" formato appunto da Claude Bernard(1813-1878) e dai suoi "colleghi di staffetta" Lawrence J. Henderson (1878-1942), Jacques Loeb (1859-1924) e Walter B. Cannon (1871-1945). Henderson elaborò la sua omonima Equazione di Henderson (1908) (11, 12) cruciale per lo studio dell'Equilibrio acido-base.

J. Loeb contribuì con la sua omonima "Formula di Loeb" (1916) (13-15) utilissima per capire i rapporti intercorrenti fra l'Equilibrio acido-base e l'Equilibrio idro-elettrolitico, enunciati nel suo libro dal titolo emblematico: "The organism as a whole" "L'organismo come un intero", chiara espressione di una mentalità olistica.(16)

W. B. Cannon, poi, nel 1926, coniò il termine di "**omeostasi**" per indicare la peculiare **caratteristica, propria di ogni organismo vivente, di mantenere un equilibrio interno**, entro un ambito prefissato, grazie a un insieme di processi di regolazione e contro-regolazione, che agiscono ogniqualevolta si verifichi una variazione delle condizioni pre-esistenti.

Nel 1932, egli pubblicò il suo famoso libro "The Wisdom of the body" "La Saggezza del corpo" dedicato a questo tema. (17)

Il mantenimento della condizione vitale, infatti, dipende da questo equilibrio "dinamico" di forze contrastanti, ma nelle giuste proporzioni, mantenute stabili da un incredibile sistema di regolatori automatici cooperanti, che agiscono, simultaneamente o in successione, secondo meccanismi di aggiustamento interdipendenti, previsti dai normali processi fisiologici.(18)

Alcuni di questi meccanismi omeostatici dell'organismo umano [es. gli idrogenioni (pH), l'ossigeno, l'equilibrio ionico, l'equilibrio osmolare, la volemia plasmatica efficace ("effective volume"), la temperatura corporea, la pressione arteriosa, il consumo energetico, etc..] sono strettamente connessi alla sua sopravvivenza".

A proposito di "omeostasi", però, forse è opportuno perfezionare il pensiero di Cannon, riflettendo sul fatto che in natura non c'è nulla di statico ("la stasi non esiste") ma vi è una "oscillazione permanente tra equilibrio e instabilità (disequilibrio)", per cui, a buona ragione, può

essere necessario compiere una ulteriore evoluzione del pensiero, passando dal concetto di equilibrio omeostatico di Cannon a quello di **“equilibrio omeodinamico”**.

In altre parole, poiché la “stasi” non è una prerogativa stabile della condizione e della natura umana, forse è opportuno passare dal concetto di omeostasi a quello di **“omeodinamica”**.

La “volgare” fondamentale trinità ed il “triangolo” illuminante esplicativo.

Per mantenere costante il “milieu interieur” di Claude Bernard, immaginandolo come “mare interno”, è indispensabile che, in qualsiasi istante, vengano salvaguardati 4 Principi fondamentali:

- il principio di “neutralità” (acido-base)
- il principio di “elettroneutralità” (ionico)
- il principio di “iso-osmolalità” (osmolale)
- il principio di “iso-volemia”

Infatti, ogni nostra funzione vitale è legata ai quattro equilibri cruciali:

- 1) l’equilibrio acido-base
- 2) l’equilibrio idro-elettrolitico
- 3) l’equilibrio osmolare
- 4) l’equilibrio volemico.

Questi equilibri sono inscindibili tra di loro e rappresentano una materia basilare per la cultura medico-scientifica e, quindi, per la comprensione dei meccanismi fondanti preposti alla conservazione della vita.

L’equilibrio acido-base (E.A.B.)

Esso può essere definito “l’equilibrio degli equilibri” perché, alla fine di tutte le attività metaboliche, è quello che mantiene nella norma le funzioni più vitali e più indispensabili alla sopravvivenza.

Esso viene rappresentato magnificamente dalla equazione di Henderson, resa “umanizzata”, per sottolineare l’importanza dei due organi (polmone e rene) prevalentemente coinvolti nella regolazione della concentrazione idrogenionica normale (e, quindi, del pH). (Fig. 1)

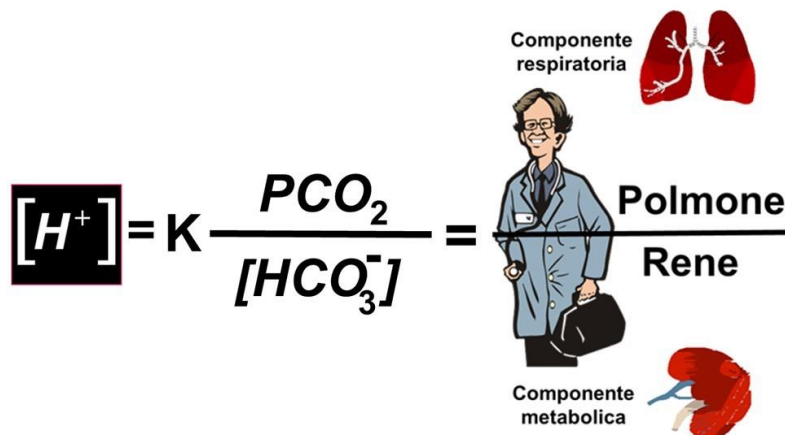


Fig. 1 – Equazione di Henderson “umanizzata”

La concentrazione idrogenionica dipende dal rapporto fra la PCO_2 ed i Bicarbonati, ovvero sia **prevalentemente** dal rapporto fra la funzione del polmone e quella del rene. (1)

L'equilibrio idro-elettrolitico (E.I.E.)

Il razionale di questo equilibrio si basa essenzialmente sul principio di elettroneutralità secondo cui, nel nostro organismo, in ogni istante deve essere presente una situazione di elettroneutralità, ossia la somma dei cationi (sostanze a carica positiva) deve essere uguale alla somma degli anioni (sostanze a carica negativa), anche se la concentrazione di qualche singolo componente può modificarsi temporaneamente.

Spesso si fa confusione sul concetto di “elettroneutralità”, che non deve essere frainteso con quello di “neutralità” utilizzato dal punto di vista acido-base.

Nell'EAB, infatti, per neutralità s'intende la presenza di un $pH = 7$, cioè né acido né basico, bensì neutro [diverso, quindi, dal pH normale o fisiologico, che è pari a 7,4, cioè basico tendenzialmente (o alcalino)].

Con il termine “elettroneutralità” s'intende, invece, che le cariche negative (anioni = alfa privativa, senza ioni) devono essere controbilanciate da un pari numero di cariche positive (cationi), in modo da annullarsi scambievolmente dal punto di vista ionico.

L'equilibrio idro-elettrolitico è chiaramente rappresentato, in maniera molto evidente, dalle due colonne dello ionogramma di Gamble (le due famose “torri gemelle”) (Fig. 2) (19, 20).

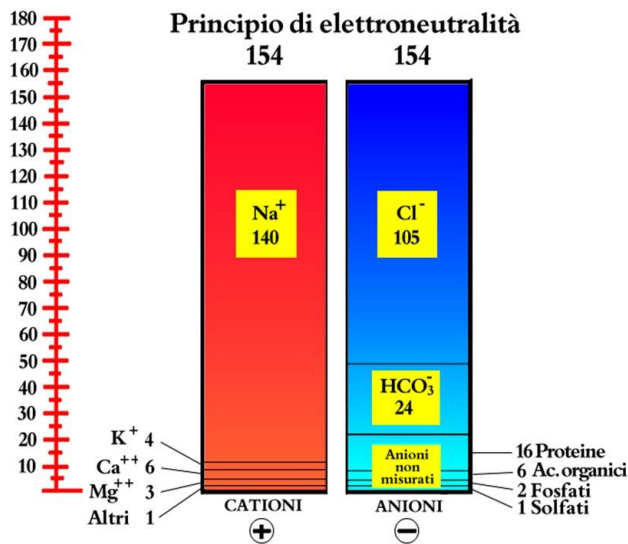


Fig. 2 – Lo ionogramma di Gamble
(le due “torri gemelle” del principio di elettroneutralità)

La somma dei cationi (Na⁺ + K⁺ + Ca⁺⁺ + Mg⁺⁺ + ALTRI) corrisponde a 154 mEq/l e la somma degli anioni (cloro + bicarbonati + proteine + fosfati + solfati + acidi organici) raggiunge lo stesso valore totale di 154 mEq/l.

Questi parametri numerici devono rimanere sempre stabili e devono essere sempre rispettati, motivo per cui anche la soluzione fisiologica, comunemente adottata per la idratazione dei Pazienti, è fatta allo 0,9 gr. % (contiene 9 g di cloruro di sodio per ogni litro), in modo da avere 154 mEq di Na⁺ (cationi) e 154 mEq di Cl⁻ (anioni) per ogni litro.

Quando si guarda l’immagine delle due colonne, viene naturale chiedersi: **“ma gli Idrogenioni (H⁺), che sono dei cationi, come mai non vi sono rappresentati ?”**. La risposta è molto semplice: **“sono così piccoli che non li vediamo”** perché offuscati dal grandissimo e imponente Sodio.

Gli Idrogenioni sono rappresentati, al di sotto del Sodio, inclusi nella categoria “altri”, insieme al Litio ed alle Paraproteine a carica positiva, con il valore numerico globale di 1.

Mentre il valore del Sodio normale è nell’ordine di grandezza dei 140 mEq / Litro, l’Idrogenione è così minuscolo che deve essere misurato con i 40 **nanoEq / Litro**, cioè il suo rapporto con la quantità del Sodio è circa 3 milioni di volte più piccolo. **Praticamente un minuscolo Davide (quasi invisibile) sotto i piedi di un gigantesco Golia**

Ma bastano minime variazioni di questo “essere”, apparentemente insignificante (nell’ordine di pochi nanoEquivalenti), per mettere in ginocchio qualsiasi avversario, anche il più forte.

Il fatto che l’Idrogeno sia stato sempre rappresentato sotto le carnevalesche vesti del pH, mascherandolo dietro agli inutili logaritmi, ha fatto sì che tutti noi non ne avessimo mai apprezzato il suo intrinseco valore, che è quello del primo elettrolita di cui dobbiamo preoccuparci, al fine di salvaguardare l’esistenza dei nostri Pazienti.

L’attore principale sulla scena della vita è proprio l’Idrogenione, in quanto tale, e non come logaritmo negativo in base 10 della sua concentrazione (cioè il pH).

L'equilibrio osmolare: il controllo della sodiemia e della osmolalità

L'osmolalità esprime la concentrazione di sostanze osmoticamente attive (osmoli) presenti in 1 Kg di acqua.

Essa può essere calcolata con una semplice formula o può essere misurata con l'osmometro, che valuta il punto di congelamento del plasma o della soluzione, in base al principio che il punto di congelamento diminuisce in funzione della concentrazione delle osmoli, cioè è tanto più basso quanto maggiore è la concentrazione del soluto presente.

L'osmolalità "misurata" con l'osmometro è, normalmente, più o meno uguale a quella "calcolata", che si può ottenere con la seguente formula (Formola 1) :

$$Posm = 2 \times [Na^+] + \frac{[Glicemia]}{18} + \frac{[Azotemia]}{2,8} = 290 mOsm / l$$

Formola 1 – La formula della osmolalità calcolata

Da questa formula si deduce chiaramente che la pressione osmotica è determinata, in massima parte, dal Na⁺ che ha un forte "potere osmotico", per cui in una soluzione liquida esso si comporta come una sostanza "osmoticamente attiva", capace cioè di attirare acqua e trattenerla, e proprio per questa sua prevalente funzione esso viene definito: "lo scheletro osmotico dell'organismo".

La quantità assoluta di Sodio presente nel liquido extra-cellulare (LEC) ne regola lo stato di idratazione, facendo sì che per ogni 140 mEq si accumulino 1 litro di acqua.

In termini di osmolalità, quindi, di tutte le complessive 290 mOsm/Kg presenti nel LEC, almeno 280 mOsm sono dovute al sodio ed ai principali anioni (Cloro o Bicarbonato), per cui normalmente i sali di sodio rappresentano più del 95% dell'osmolalità totale.

Quando aumenta la pressione osmotica nel LEC (per es. per aumento del sodio ivi presente) si assiste ad un immediato spostamento dell'acqua dal LIC al LEC, lungo il gradiente di concentrazione creato dall'osmolalità aumentata, con il conseguente raggrinzimento cellulare per disidratazione.

Il passaggio inverso avviene qualora si verifichi una diminuzione del Na⁺ nel LEC, il che comporta la migrazione dell'acqua verso il LIC per ristabilire la normale osmolalità e il normale equilibrio tra LIC e LEC, con conseguente rigonfiamento cellulare per iperidratazione.

Infatti, l'acqua passa liberamente dallo scompartimento intracellulare a quello extracellulare (o viceversa) in base alle variazioni della pressione osmotica, fino a raggiungere l'equilibrio.

Per il principio della iso-osmolalità, nel soggetto normale, la osmolalità endocellulare e la osmolalità extracellulare debbono essere sempre perfettamente uguali. Questo riequilibrio può avvenire grazie alle proprietà della membrana cellulare, che è permeabile liberamente all'acqua, mentre non è permeabile liberamente al Sodio.

La stabilità del "mezzo interno" (e, quindi, la salvaguardia della vita) dipende proprio da questa "volgar fondamentale trinità" [l'equilibrio acido-base, l'equilibrio idro-elettrolitico (ionico) e l'equilibrio osmolare] concatenati alla volemia.

Quattro sistemi così interconnessi fra di loro che, qualsiasi modificazione all'interno di uno di essi, si riflette immediatamente anche sugli altri tre.

Questo essenziale concetto non può mancare nel bagaglio culturale di fondo del medico clinico ed è

efficacemente sintetizzato nella Fig. 3, la cui acquisizione mnemonica può ritornare molto utile nella pratica clinica quotidiana.

Sga-Pro

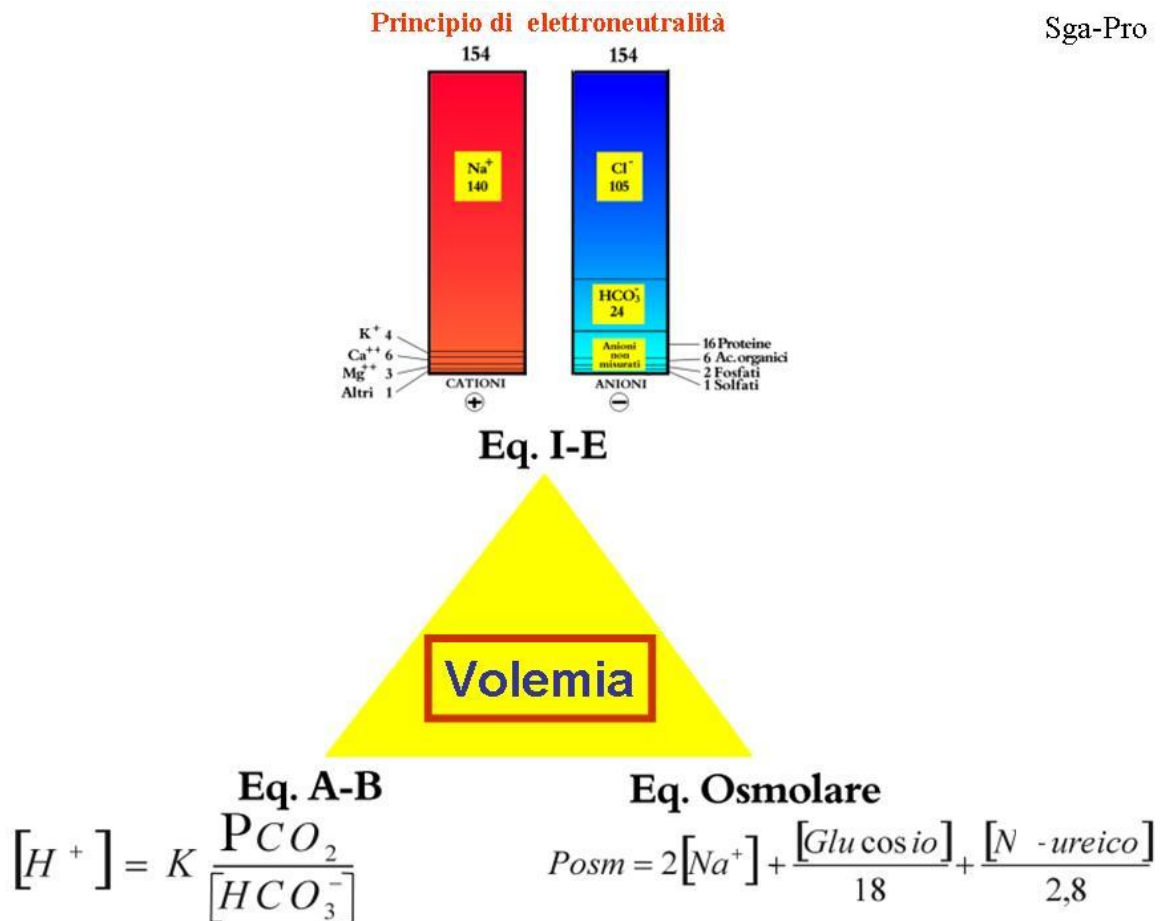


Fig. 3 – La “volgare” fondamentale trinità.
Il “triangolo” delle interrelazioni ineludibili.

La semplice analisi di questo “triangolo”, evidente nella figura, fa addivenire ad alcune banali conclusioni, utilissime sia nella Fisiologia che nella Patologia, e che cercheremo di evidenziare ed enumerare.

Anche se sono “verità lapalissiane”, ogni tanto, devono essere ribadite e, se non bastano le parole, bisogna ridimostrarle con i fatti, aiutati dalle immagini.

In alto, al vertice del “**triangolo**”, sono visibili le due colonne (le due “torri gemelle”) del principio di elettroneutralità (ionogramma di Gamble), mentre nell’angolo in basso a sinistra è presente l’equazione di Henderson (in rappresentanza dell’equilibrio acido-base) e, nell’angolo in basso a destra, è visibile la formula della osmolalità.

Anche senza essere esperti, con la semplice visione di questa immagine, non ci vuole molto ad evidenziare che:

A) Esistono connessioni evidenti fra l’equilibrio acido-base e quello idro-elettrolitico, i quali presentano alcuni elementi strettamente in comune, quali i bicarbonati (rinvenibili, tra gli anioni, nella colonna blu di destra dello ionogramma di Gamble in alto), ed altrettanto presenti nella equazione di Henderson al denominatore (in basso a sinistra); modificazioni di questo anione bicarbonato, ovviamente, si riflettono in entrambi i sistemi (acido-base ed idro-elettrolitico).

Apparentemente, poi, osservando anche attentamente la stessa fig. 3, sembrerebbe che non ci siano altri elementi di collegamento, ma non bisogna trascurare che nella colonna rossa di sinistra, tra i cationi, sotto la voce "altri", si possono reperire proprio gli idrogenioni, i quali sono presenti, ovviamente, anche nella equazione di Henderson.

B) Esiste un'altra connessione evidente fra l'equilibrio idro-elettrolitico e quello osmolare, i quali presentano un elemento strettamente in comune, quale il Sodio, presente tra i cationi, nella colonna rossa di sinistra dello ionogramma di Gamble, e rinvenibile anche nella formula della osmolalità, in cui anzi viene moltiplicato x due.

Qualsiasi modifica di tale catione si rifletterà, intuitivamente e direttamente, in entrambi i sistemi, e, anzi, nell'equilibrio osmolare la variazione del Sodio inciderà al doppio, per cui le sue variazioni, non influenti significativamente sull'equilibrio ionico, possono avere importanza maggiore nell'equilibrio osmolare.

Il Sodio della formula della osmolalità, poi, è presente nel plasma sia sotto forma di Cloruro di sodio che di Bicarbonato di Sodio, per cui si possono intuire gli ulteriori rapporti esistenti tra l'Equilibrio osmolare e quello idro-elettrolitico, facendo riferimento visivo alla colonna dx. degli anioni.

In questa colonna, se diminuiscono i Bicarbonati, per es., devono per forza aumentare gli altri anioni onde rispettare la elettroneutralità ed, in genere, aumenta il Cloro. Per tale motivo Cloro e Bicarbonati sono strettamente interconnessi e la loro somma rimane costante (se aumenta l'uno, diminuisce l'altro e viceversa, con un rapporto di 1 a 1); se invece il Cloro e i Bicarbonati sono diminuiti entrambi, questo ci fa capire che deve esistere un patologico aumento di qualche altro anione non misurato, presente in basso nella colonna di dx, al di sotto dei Bicarbonati e del Cloro (1).

C) A prima vista, tra l'equilibrio acido-base e l'equilibrio osmolare (presenti alle basi del triangolo della fig. 3) sembra che non ci sia alcun collegamento ed, infatti, non si intravedono punti di contatto tra le due formule.

Ma, meditando con più attenzione, emerge, come già abbiamo detto, che il Bicarbonato (HCO_3^-) è presente nel plasma non solo sotto forma di Acido carbonico (H_2CO_3) ma anche nelle vesti di Bicarbonato di sodio (NaHCO_3), per cui, in quest'ultima forma, a causa del Sodio, ha sicure interferenze con la osmolalità, realizzando punti di collegamento tra i due sistemi.

In terapia, poi, quando si somministrano Bicarbonati (per os o per via endovenosa) bisogna sempre ricordare che si sta somministrando anche Sodio (le formulazioni esistenti in commercio sono di Bicarbonato di Sodio) e, quindi, bisogna tener conto che non si va ad interferire solo sull'equilibrio acido-base (correggendo l'acidosi) ma anche su quello osmolare (aumentando la osmolalità) e su quello ionico (cambiando la composizione dei cationi della colonna rossa di sinistra. dello ionogramma di Gamble).

Questo è uno dei tanti esempi eclatanti di interconnessioni olistiche ineludibili.

Se nelle colonne dello ionogramma aumenta o diminuisce qualche componente, qualche altro deve diminuire od aumentare in maniera corrispondente all'interno della stessa colonna, inevitabilmente.

Se in quella di sinistra dei cationi, per esempio, aumenta la quota del Sodio, al suo posto deve diminuire un altro catione (per es. il Ca^+ o il K^+) e così anche nelle altre eventualità analoghe.

Il controllo della Volemia “efficace”

L'altro elemento importante che incide in modo sostanziale sul mantenimento dell'omeostasi generale è il “volume efficace di sangue arterioso (VESA)” o “volemia efficace” (“effective volume”).

Con questo termine non si intende tutto il volume totale di sangue circolante, ma solamente quella sua piccola parte (circa il 15%), che riempie il letto vascolare dei grossi vasi arteriosi intratoracici (il piccolo circolo e le camere cardiache) e quelli addominali, da cui dipende l'attivazione dei cosiddetti “recettori del volume”, che verificano lo “stato di ripienezza” dei vasi circolatori e regolano il precarico cardiaco, cioè di quella piccola quota realmente efficace nello stimolare correttamente i barocettori arteriosi ad alta pressione.

Al contrario, il volume totale del sangue circolante non esprime realmente la volemia efficace, perché anche se si ha una grande quantità di sangue a disposizione (ma questo sangue rimane nel territorio venoso) il VESA è ridotto (ed è questa riduzione, in definitiva, che realmente conta negativamente ai fini della efficacia).

Il volume trattenuto, per esempio, nel cosiddetto “terzo spazio”, sotto forma di ascite o di edema, sequestrato nel distretto splancnico e nelle parti declivi (arti inferiori, regioni sacrali, etc...), non risulta utile perché non contribuisce alla “volemia efficace”, pur facendo parte dei liquidi extracellulari (ne consegue che i volumi totali possono anche essere aumentati, ma non sono “efficaci”).

A livello renale, una insufficiente perfusione ematica determina una bassa escrezione urinaria di sodio, perché il rene ipo-perfuso riassorbe avidamente quasi tutto il sodio e l'acqua filtrati, al fine di ripristinare la normale volemia.

Tutto ciò avviene grazie all'attivazione del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone, innescato o inibito dalla volemia efficace (per ipovolemia o ipervolemia), la quale costituisce il fattore determinante del riassorbimento o dell'eliminazione renale del sodio.

Quando la volemia aumenta viene frenata la produzione di Aldosterone (il che porterà ad una eliminazione di sodio + acqua) e viene anche stimolata (mediante la distensione cardiaca atriale), la produzione del Peptide Natriuretico Atriale (ANP) che ulteriormente farà aumentare l'eliminazione di sodio e acqua.

La nostra vita, quindi, è sostenuta da due importanti sistemi che agiscono come pilastri portanti, a) il controllo della Sodiemia e b) il controllo della Volemia che apparentemente sembrano distinti e separati, ma che, in effetti, hanno delle interconnessioni inestricabili, evidenziabili bene nella Fig. 4.

In questo complesso sistema, è cruciale mantenere l'equilibrio dei volumi e la parola d'ordine è **“la volemia viene prima di tutto il resto”**. “Il mantenimento di una volemia efficace è **la priorità assoluta**”.

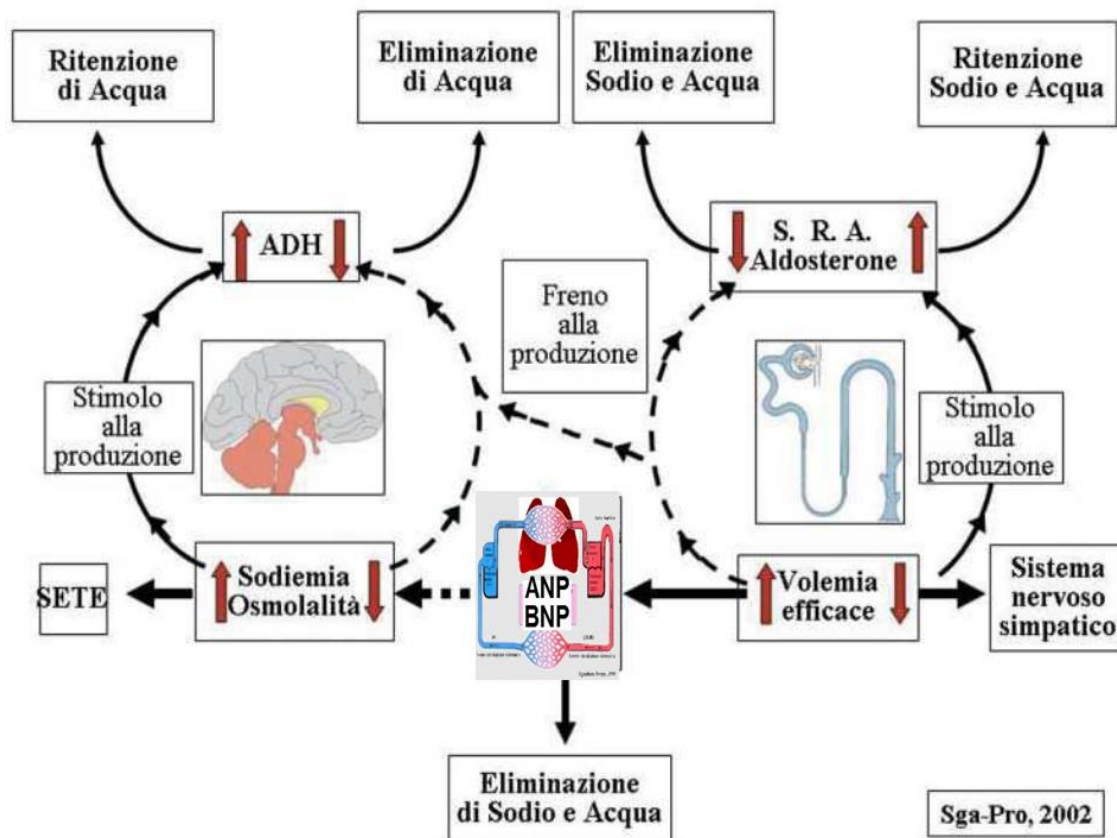


Figura 4 - I rapporti tra Sodiemia-Osmolalità e Volemia, regolati dai tre sistemi endocrini Cerebrale, Renale e Cardiaco

La formula di Loeb (una delle chiare dimostrazioni dell'olismo)

La formula di Jacques Loeb (1859-1924), fisiologo tedesco, è un'altra delle pietre miliari nella dimostrazione che l'organismo umano non può essere studiato in maniera frammentata, ma sempre necessita di una visione olistica (se ancora vi fosse bisogno di dimostrarlo).

Essa andrebbe insegnata nei primi anni dei corsi di studio universitari e su di essa bisognerebbe insistere molto per spiegare i concetti basilari della Medicina interna.

La chiave iniziale delle ricerche di Loeb era quella di trovare un liquido di coltura, con una miscela appropriata di ioni (o meglio "l'insieme armonioso" dei vari sali nelle giuste concentrazioni), tali da mantenere le condizioni vitali degli organismi su cui stava effettuando gli esperimenti.

Gli studi di Loeb dettero le prime dimostrazioni concrete che il mantenimento della vita cellulare (ed umana) dipende da un equilibrio dinamico di forze ioniche contrastanti, mantenute nelle giuste proporzioni da un incredibile sistema di regolatori automatici.

Egli (insieme a Bernard, Henderson e Cannon) pose **le basi della concezione "olistica", non più solo in termini teorici, ma con le concrete dimostrazioni "in vivo"**, sottoposte alle continue verifiche di laboratorio, in sintonia con i canoni del "metodo sperimentale scientifico".

Le sue risultanze sperimentali lo portarono a concludere che non era importante, per la sopravvivenza, un singolo sale all'interno della miscela liquida utilizzata come coltura cellulare, ma quello che era determinante era "l'insieme armonioso" dei vari sali nelle giuste concentrazioni, adeguatamente miscelate

Nacque così il concetto delle **“physiologically balanced salt solutions” (soluzioni saline fisiologicamente equilibrate)** (15, 19-21)

Egli così scrisse, dopo aver portato le prove sperimentali corrispondenti:

“In una serie di lavori scientifici, a partire dal 1900, io ho mostrato che per le normali funzioni degli organi e degli organismi viventi è necessario che, all’interno della soluzione circostante, il rapporto della concentrazione degli ioni antagonisti (Na + K / Mg + Ca) sia mantenuto entro certi limiti. Se il valore di questo quoziente diventa sia troppo alto sia troppo basso, i fenomeni vitali diventano anormali ed infine impossibili”.

Egli chiamò questo fenomeno biologico: **“antagonistic salt action” “azione salina antagonista” o “dei Sali antagonisti”** e giunse alla conclusione che l’acqua di mare facilitava la sopravvivenza vitale degli organismi perché era una soluzione fisiologicamente bilanciata, proprio per la presenza di una miscela di Sali nelle giuste proporzioni.(21-23)

Il fallimento di alcuni suoi esperimenti successivi lo convinse che, per sua colpa, aveva dato scarsa importanza alla concentrazione degli Idrogeno-ioni all’interno delle soluzioni liquide studiate, ovverosia non aveva tenuto conto anche dello stato acido-base ma solo di quello idro-elettrolitico, quando invece le due condizioni devono essere considerate inscindibili, essendo strettamente intercorrelate. (24, 25)

Egli pervenne, quindi, nel 1912, alla sua formula definitiva, in cui veniva inclusa, al denominatore, anche la concentrazione degli Idrogenioni. (Formula 2)

$$\text{FENOMENI BIOLOGICI} = \frac{[\text{K}^+] + [\text{Na}^+]}{[\text{H}^+] + [\text{Ca}^{++}] + [\text{Mg}^{++}]}$$

Formula 2 – La formula finale di Loeb

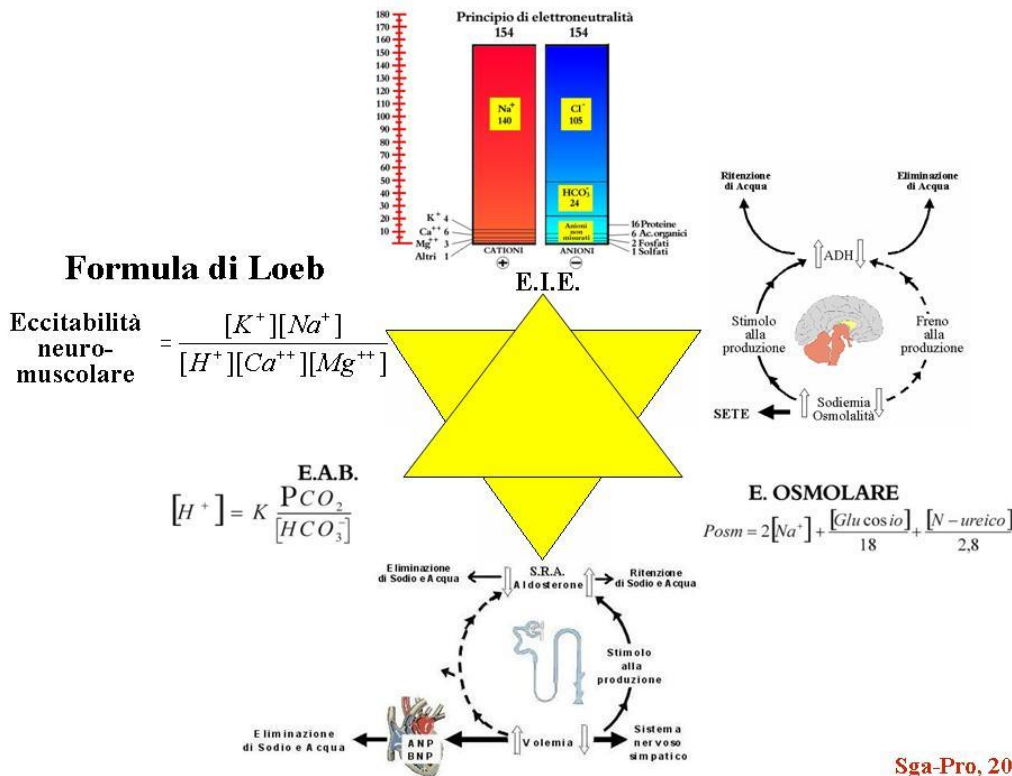
Analizzando tutte queste interconnessioni, sempre più ci si rende conto che il corpo umano è un “insieme inscindibile” e che i singoli apparati, pur nobili nella loro specifica identità, concorrono solo ad un fine supremo in cui ognuno di loro perde la sua autonoma individualità. Sono proprio queste tematiche a convincerci che l’Olistimo in Medicina non è una parola astratta, ma è fondato su solide basi scientifico-chimico-matematiche e non solo su basi ideali-filosofiche.

Mettendo insieme gli elementi della fig. 3 (triangolo degli equilibri idro-elettrolitico, acido-base ed osmolare) con quelli della fig 4 (sistemi neuroendocrino, endocrino renale ed endocrino cardiaco), e combinandoli insieme alla formula di Loeb, formula 2, si può ottenere una unica immagine mnemonica, rappresentata dalla stella di Davide. (Fig. 5)

Guardando questa figura, non si può non convenire che i singoli componenti sono integrati in un vortice di interconnessioni evidentissime ed innegabili, cui non si può non fare riferimento mentale ogni qual volta si vada ad impostare una terapia infusionale ragionata.

Sulla sinistra della figura, la formula di Loeb ci fa intuire i rapporti esistenti tra l’equilibrio idro-elettrolitico (le “torri” in alto) e quello acido-base (in basso a sinistra).

La parte grafica sulla destra ci fa cogliere i rapporti di connessione stretta tra equilibrio idro-elettrolitico ed equilibrio osmolare, mediante l’intervento della sete e del sistema endocrino cerebrale con l’ormone ADH.



Sga-Pro, 2005

Figura 5 - Sintesi finale delle interrelazioni ineludibili in Medicina

La parte bassa della figura ci fa evidenziare i rapporti esistenti tra l'equilibrio osmolare e quello acido base, grazie all'azione del sistema endocrino renale (S:R:A:A) e del sistema nervoso simpatico, posti a difesa della volemia, e mediante anche l'apporto del sistema endocrino cardio-polmonare tramite i fattori natriuretici.

Ogni cosa, che si modifica in uno dei settori rappresentati dalle sei punte della stella, produce l'innesco di una reazione a catena che si riflette, inevitabilmente, anche sugli altri settori (gli esempi potrebbero essere centinaia, ma ognuno può divertirsi ad immaginare una modifica in un angolo della figura 5 e seguirne le variazioni che avvengono negli altri punti del sistema).

Dopo un poco di tempo e facendo questi esercizi, tutto diventerà automaticamente più chiaro e si diraderanno le nuvole che offuscavano questo "campo di gioco".

Solo tenendo conto di tutto questo fantastico network si potrà essere quanto più razionali possibili ed evitare (al massimo delle nostre capacità) gli errori sempre possibili per la grande complessità del sistema che è, indiscutibilmente, troppo perfetto.

Henderson L J diceva: "I believe very strongly that the universe has always possessed a structure and was never chaotic". A noi Medici tocca proteggerlo, nel nostro piccolo.

Questa figura 5, che avevamo creato alcuni anni fa, ci aveva inorgogliato perché pensavamo di aver racchiuso in una unica immagine tutta la problematica delle interconnessioni tra gli apparati importanti.

Per tale motivo, alla fine di una nostra Relazione alla Accademia Lanciaiana a Roma portammo questo "messaggio concreto" da lasciare all'uditorio, e concludemmo il nostro intervento proprio enfatizzando l'importanza della figura di cui sopra, al fine di esaltare il valore della visione olistica.

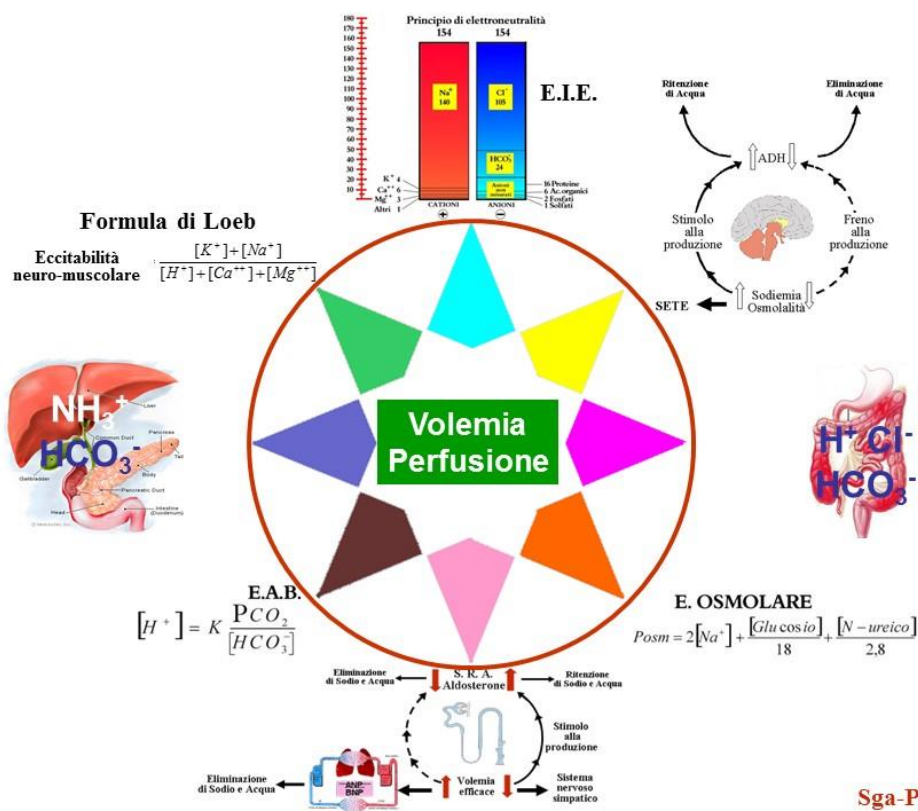
Alla fine della Relazione, però, un famoso Clinico Medico Gastro-enterologo ci fece notare, con garbo, che avevamo trascurato l'apparato gastro-enterico”

In effetti, in un ambito di equilibri omeostatici (idro-elettrolitico, acido-base, osmolare, volêmico) come si poteva fare a meno di parlare degli organi gastro-enterici che contribuiscono agli squilibri generali con sintomi così comuni e frequenti, come il vomito gastrico, quello biliare, la diarrea, la flogosi pancreatica e intestinale?

Lo stomaco, infatti, è uno dei maggiori fornitori di acidi (per merito della secrezione di idrogenioni) e il fegato, il pancreas e l'intestino tenue sono tra i maggiori fornitori di basi (per merito della secrezione di bicarbonato).

Grazie, quindi, alla sempre ben accetta “critica positiva” ricevuta, ci convincemmo che la stella di Davide a 6 punte della figura 5 non era più sufficiente ad esprimere visivamente l'interezza del sistema.

Ci voleva, quindi, una stella più completa, che avesse almeno 8 punte per contenere anche l'apparato gastro-enterico e quello epato-pancreatico (ovverosia la “stella polare”, o la rosa dei venti) contornata da un cerchio, per esprimere il concetto che tutti gli organi sono racchiusi in un “insieme”. (Fig. 6)



Sga-Pro, 2010

Fig. 6 – Stella ad 8 punte colorate, individualizzate, ma sempre, all’interno di un cerchio omnicomprensivo.

La colorazione diversa di ogni singola punta della stella esprime visivamente la grande importanza dei singoli organi (e delle singole specialità mediche) le quali hanno, ognuna, una grande dignità ed una immensa indispensabilità, ma sempre viste all’interno di un “insieme” (il cerchio), perché ogni organo si interfaccia ineludibilmente con gli altri, in una reciproca interferenza e collaborazione vitale.

Occorreva, quindi, una immagine, che esprimesse e facesse intuire subito **il cruciale intreccio** tra i vari organi, ed allora, venne “partorita” quest’ultima figura che ben può essere definita la “stella polare della Medicina interna”, ove sono racchiusi tutti i concetti espressi fin’ora, e sempre all’interno di un cerchio omni-comprendivo. (Fig. 7)

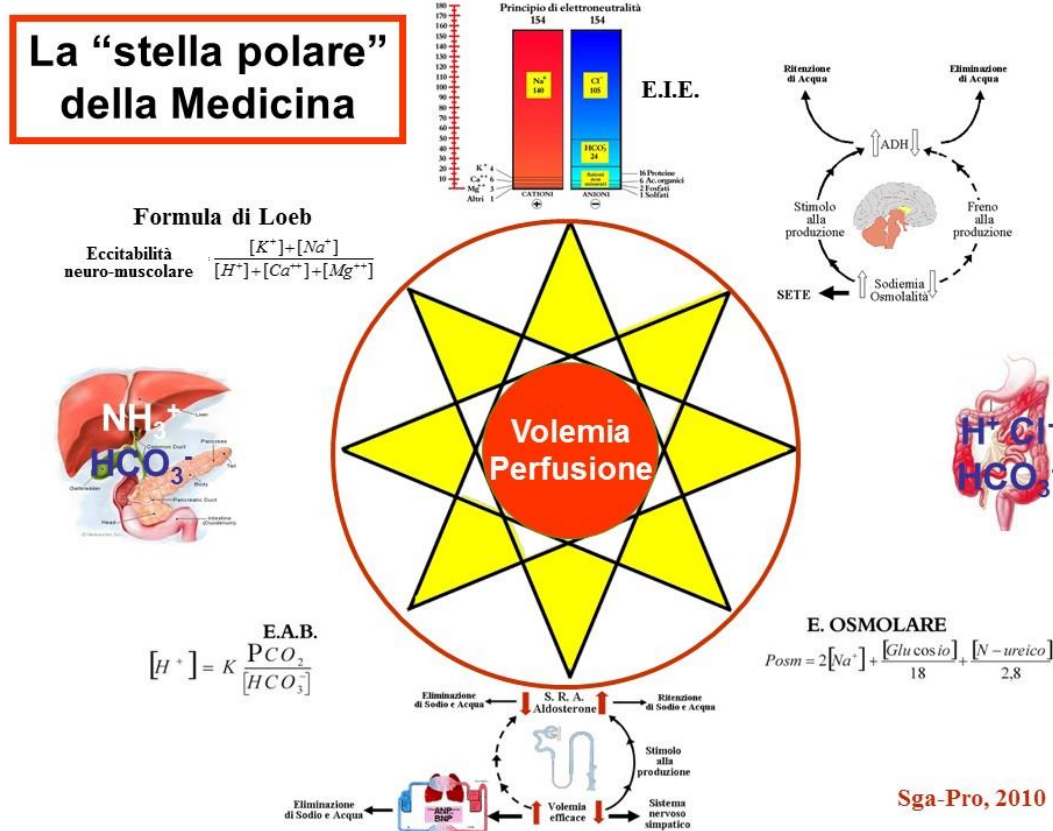


Figura 7 – La stella polare della Medicina

Passando da una punta della stella all’altra, ed analizzando le interconnessioni tra i vari sistemi, sempre più ci si rende conto che il corpo umano è un “insieme inscindibile”.

Facciamo un esempio (uno solo tra i tanti proponibili) seguendo il comportamento del Sodio ed immaginando una sua variazione numerica nella colonna rossa dello ionogramma di Gamble. Ci accorgiamo, subito, di tutte le reazioni a catena che si innescano nell’organismo, ben documentabili all’interno della immagine stellare.

Quella variazione del Sodio, oltre a modificare lo stato di elettroneutralità che incide anche sulla colonna blu di destra e sul gap anionico, va ad interferire non solo con il sistema endocrino cerebrale mediante l’ormone ADH e la sete, ma anche sulla formula della osmolalità dove viene moltiplicato per 2, ed ancora sul sistema endocrino renale attraverso le modifiche della volemia che il Sodio determina, senza dimenticare la sua incidenza sulla formula di Loeb.

Praticamente, anche una piccola variazione, si scarica su tutti gli altri apparati, perché tutto è immerso in un “milieu interieur” unificante di tutto l’organismo (“il mare che è in noi”).

Eravamo più che soddisfatti della soluzione grafica trovata, ma l’esperienza accumulata in precedenza ci ha portato ad auto-criticarci, per cui abbiamo pensato e ci siamo chiesti (prima che ci inducesse a farlo un altro Specialista, Endocrinologo):

“E la Tiroide? E le Paratiroidi? E il Surrene?”

In effetti, nella figura, mancano ancora questi altri organi e non possiamo certo dire che essi siano

di minore importanza o ininfluenti ai fini del mantenimento dell'equilibrio idro-elettrolitico e acido-base.

A questo punto ci sentivamo demoralizzati e speravamo di trovare o di inventare una nuova raffigurazione ma poi, subito, abbiamo pensato che il problema era già stato risolto da Michelangelo, il quale l'aveva già messa a nostra disposizione nel realizzare la pavimentazione di Piazza del Campidoglio a Roma. (Fig. 8)



Questa è la visione olistica !

Figura 8 – Piazzale del Campidoglio a Roma quale emblema del concetto di olistismo.-

In questa immagine, lasciata in eredità dal grande Michelangelo, sono espressi tutti i principi basilari occorrenti alle nostre argomentazioni.

Innanzitutto vi si può ritrovare una stella a 12 punte, che consente di trovare posto per tutti gli altri organi mancanti. Poi vi è rappresentato un magnifico intreccio che solo la mente geniale di Michelangelo poteva elaborare e realizzare, ed infine bisogna notare e rimarcare che il tutto è disposto all'interno di un cerchio. Guardando l'immagine si intuisce chiaramente che se ci si mette in un angolo della piazza si vede solo una realtà parziale e non la vera intera realtà.

Per poter avere la visione completa bisogna mettersi in posizione più alta e solo così si potrà apprezzare la visione globale.

Questo vale per tutte le altre realtà, compresa quella dell'uomo Malato.

Per avere cognizione della intera realtà, in una visione d'insieme, **bisogna "volare alto"** e guardare il malato con l'intento di valutarlo nella sua globalità.

Osservando la figura 8, dobbiamo pensare che questa è la visione olistica e questa è la Medicina interna. Ogni volta, infatti, che si studia un organo, singolarmente, si rimane affascinati dalle sue funzioni e si è portati a credere che esso sia il più importante. Ma così non è: conta l' "insieme".

La pia illusione in Medicina è quella di: "...pensare di poter curare una patologia d'organo isolatamente considerato, eludendo le connessioni che esso intrattiene con il resto del corpo".

Conclusioni

Lo studio dell'olismo e degli equilibri deve per forza rappresentare un "fondamentale" nella cultura medica ed è uno dei principi unificanti nella formazione generale in Medicina e in Medicina Interna. Questa Specialità sempre più è orientata alla cura delle patologie gravi nei pazienti critici, pluripatologici e, come tali, complessi, per cui **meritevoli di una visione olistica**, allargata a 360 gradi e forse anche oltre, non solo in senso orizzontale ma anche in altre dimensioni ("verticali").

Nella nostra attività lavorativa quotidiana di Medici, non c'è nulla di quello che facciamo routinariamente che non incida o non interferisca su queste materie e queste considerazioni fanno sì che questi temi siano argomenti di cui dobbiamo occuparci per forza. Essi sono praticamente ineludibili, a meno che non vogliamo auto-ingannarci od auto-illuderci, curando una parte e non il tutto.

Proprio questi tipo di Pazienti complessi è più meritevole di una cultura attenta a queste problematiche "sistemiche", che in definitiva rappresentano il nocciolo della visione olistica e della mentalità tipicamente internistica.

Ogni singolo caso clinico, infatti, è un piccolo esperimento, dove vengono messe a dura prova le nostre capacità diagnostiche e terapeutiche, ed in ogni terapia bisogna trovare la giusta rotta tra Scilla e Cariddi, tra i possibili benefici ed i potenziali rischi attuali e futuri

In questi casi, si esalta il valore ed il piacere della Medicina Interna, che ha sempre cognizione dell'olismo come "valore" da salvaguardare.

Tutta questa complessa problematica, che gira intorno all'equilibrio acido-base-idro-elettrolitico-osmolare-volemico, viene sviscerata ogni giorno nelle corsie, anche se spesso i profani non se ne accorgono e "vivono tranquilli" (beati loro), perché il bello della "non conoscenza" dei problemi sta proprio in questo, che molti ritengono che i pazienti muoiano "per cause imprecisate o per arresto cardio-circolatorio" e non per squilibri idro-elettrolitici, acido-base, osmolari e/o volemici.

La chiave del problema, invece, è nel saper ritrovare la miscela appropriata di tali ioni o meglio "l'insieme armonioso" dei vari sali nelle giuste concentrazioni, tali da mantenere le condizioni vitali nel nostro mare interno ("quel mare che è in noi").

E non fa niente che poi "nessuno se ne accorga", perché in fondo si è lavorato mettendo in opera la propria professionalità, magari solo modificando le dosi ed i tempi di infusione (cose che in genere non fanno scalpore, come gli interventi chirurgici), ma che esprimono (per chi è competente) la sintesi della esperienza, della cultura, della prudenza, dell'equilibrio decisionale e, quindi, della razionalità dell'Ars medica, frutto di studio, di dedizione e di sacrificio, applicati nelle nostre corsie, con discrezione, senza platealità, secondo il classico "stile internistico".

E questo è il momento di innamorarsi o di re-innamorarsi della Medicina Interna, perchè, come dice un nostro amico campano:

" 'A Medicina Interna è n'ata cosa,
c'insegna ch' è 'na persona ogni uomo,
fatto a petali sì,... comme a 'na rosa,
ma si se sfronna, po',... perde 'o profumo".

Cecco Gambizzato

L'Uomo, infatti, ed ancor più l'Uomo Malato, non può essere considerato solo un insieme di anioni e cationi, o di acidi e di basi, ma, in maniera eclatante e ineluttabilmente, è da sempre alla ricerca del significato della sua esistenza e delle sue origini nell'Universo.

Ricerca questi "meccanismi primordiali" e le "teorie unificanti", per capire gli equilibri omeocinetici, rappresenta la visione "olistica" che è tipica del "metodo internistico".

“Metodo e mentalità” che conducono il Medico ad interrogarsi continuamente sul concetto della vita, sulla sua origine e sulla sua migliore conservazione, perseguendo lo scopo nobile della Medicina, che abbiamo prescelto a 18 anni iscrivendoci all’Università
Questa continua ricerca del significato della nostra esistenza, ci porta, inevitabilmente, ad “equilibri omeostatici superiori”, non solo chimici, ed alla visione olistica, filosofica e religiosa del mistero e dell’ “Infinito”

“E mi sovvien l’Eterno.....
così tra questa immensità
s’annega il pensier mio
e il naufragar m’è dolce
in questo mare”

(G.Leopardi, L’Infinito, 1819)

Questo mare di Leopardi è più profondo degli altri, spesso ci si perde nei suoi abissi, ma non per questo possiamo far finta che non esista, perché bisogna “navigarlo” per forza ed allora tanto vale salpare al più presto, seguendo la rotta della “stella polare”, scientifica e spirituale.
Sulla “profondità abissale” di questo mare interiore tutte le culture mondiali hanno indagato in maniera speculativa, ed un anonimo saggio persiano così concluse nel XIII secolo con una riflessione intitolata “I pesci”

Un oceano è Dio;
noi ne siamo l’onde;
noi siamo i pesci
che il suo sen nasconde.
Non ti cruciar,
se a intender non riesci,
lo sanno forse
cos’è il mare
i pesci ?

Anonimo persiano, XIII secolo

Questa presa di coscienza della propria piccolezza all’interno dell’Universo, se viene accettata con serenità ed umiltà, e se si riesce a trasferirla ai nostri Pazienti, ha, molto spesso, un grande valore terapeutico, specialmente nelle situazioni cliniche avanzate, in cui la Medicina ufficiale non è in grado di dare altre risposte terapeutiche efficaci.

Spesso è l’unica arma a nostra disposizione, da **Medici olistici**, per far recuperare una serenità interiore, che coincide anche con un recuperato senso di benessere fisico.

Obiettivo del Medico non è solo quello di sanare le malattie del corpo, ma dinanzi a quelle insanabili, è molto terapeutico far ritrovare un “equilibrio” psico-fisico e spirituale.

“Il corpo viene curato dai Medici, la mente dagli Psicologi e l’anima dai Preti, come se si trattasse di entità distinte e non di aspetti interconnessi di un unico sistema-uomo”. (www.globalvillage.it) che, invece, aspira a ricevere un approccio olistico.

Ogni organo è interconnesso con gli altri organi in una rete multimediale (oggi si preferisce dire “network”) e questo principio basilare rappresenta un “fondamentale” nella formazione giovanile universitaria e non solo.

Esso, già dall’esame di Fisiologia, può diventare un patrimonio interiorizzato di ogni studente, “tronco comune” di tutte le specialità mediche.

L'insegnamento di questi capitoli, dedicati all'equilibrio acido-base ed idro-elettrolitico, è l'occasione giusta per rimarcare tali concetti olistici, ed anzi converrebbe approfittarne per richiamare i rapporti intercorrenti anche con l'equilibrio osmolare e l'equilibrio volemico. Purtroppo questi temi vengono trattati in maniera "fugace" e senza metterne in evidenza le interconnessioni.

Il nostro convincimento, invece, è che essi meritino una attenzione maggiore e che più spesso dovrebbero essere trattati nei consessi scientifici, fino a farli diventare "pane comune" con cui nutrirsi, tanto più che tutti se ne dichiarano affamati.

Esiste, infatti, al riguardo, una reale carenza nutrizionale generale, sia per mancanza della materia prima in molti Congressi (di Cardiologia, di Pneumologia, di Gastro-enterologia) sia per "anoressia spontanea", derivata dal prolungato digiuno a causa del cibo indigesto (rappresentato dall'equazione di Hasselbalch).

Ora, invece, che il pasto è diventato più palatabile (con l'equazione di Henderson), bisognerà attrezzarsi per una ri-alimentazione graduale, gustando tutti i piaceri di una tavola tra amici, con i sapori antichi di una volta.

Se, poi, il Paziente (medico discendente) si rifiuta di alimentarsi, bisognerà sottoporlo alla N. P. T. (Nutrizione Parenterale Totale) con un T. S. O. (Trattamento Sanitario Obbligatorio).

In caso di persistente testardo rifiuto, infine, sarà necessario escluderlo dalle Terapie Intensive, dalle Rianimazioni, dai Pronto Soccorso, dai Reparti con malati critici come le Medicine Interne, etc...) ove questi argomenti sono pane quotidiano da digerire per forza.

In questi Reparti, infatti, non si può essere "casuali" neppure con la Soluzione Fisiologica, anche se, fortunatamente, la Natura è grande nel sapersi difendere, seguendo la sua impostazione olistica e mantenendo il suo equilibrio "a dispetto degli interventi dell'Uomo".

Bibliografia

- 1) Sgambato F, Prozzo S, Sgambato E. L'ABC dell'equilibrio acido-base "umanizzato" senza logaritmi. Incontri al Casale, Maddaloni (CE), 2015.
- 2) Editoriale. Beyond the lungs – a new view of COPD. Lancet 2007; 370 (9589): 713.
- 3) Piccola Treccani, Ediz. 1995, VIII, 391, Roma.
- 4) Smuts J. C. - *Holism and Evolution*, : Free Download <https://archive.org/details/holismandevoluti032439mbp> - Ediz 1927.
- 5) Platone-Carmide [www.ousia.it / Testi.pdf](http://www.ousia.it/Testi.pdf)
- 6) Platone-Fedro www.ousia.it/Testi/Filosofia/pdf
- 7) Celso A C - *Della Medicina*, Firenze, Sansoni Editore, 1985.
- 8) Maimonide, *Guida alla buona salute*, scritta nel 1193.
- 9) Bernard C. Introduction a l'étude de la Medicine expérimental. 1865 Ed JB Baillere et fils, Paris. (Ed. ital. - Introduzione allo studio della medicina sperimentale. Piccin Padova, 1994)
- 10) Bernard C. Lezioni sulle proprietà dei tessuti viventi, 1866
- 11) Henderson LJ - Concerning the Relations between the Strenghth of Acids and their Capacity to Preserve Neutrality. Am J Physiol 1908, 21:173-179
- 12) Henderson LJ. The Theory of Neutrality Regulation in the Animal Organism. Am J Phisiol 1908, 21, 27-448.
- 13) Sgambato F, Sgambato E, Fucci A. La formula di Loeb: una ricca eredità dissipata. Emerg. Care Journ 2006, II, IV, 13-20. www.incontrifatebenefratelli.it
- 14) Sgambato F, Sgambato E, De Santo NG - Jacques Loeb (1859-1924) and His Forgotten Contributions to Electrolyte and Acid-Base Physiology in The Organism as a Whole. G Ital Nefrol 2016; 33 (S66)

- 15) Loeb J. The Origin of the Conception of Physiologically Balanced Salt Solutions. J Biol Chem 1918, 34 (3), 503-504
- 16) Loeb J. The organism as a whole, from a physico-chemical viewpoint. 1916, G.B. Putnam's Sons, New York, London
- 17) Cannon WB. The Wisdom of the body.1932, Ed Norton, New York. Peter Smith, London, (ristampato 1979)
- 18) Sgambato F.- Gli equilibri omeostatici in Medicina: le interrelazioni fra i sistemi. In: Atti 10° Congr Nazion FADOI in G I M I, 2005, 4, 1 (Suppl. 2), 13-23. (Free text: www.incontrifatebenefratelli.com settore "Pubblicazioni")
- 19) Gamble J - Chemical anatomy, Physiology and Pathology of extracellular fluid. 1947, Harvard Univers. Press, Cambridge
- 20) Passaro G - Ionogramma. Enc Med Ital 1999, Vol. 7, 2461-2472
- 21) Loeb J - The Mechanism of Antagonistic Salt Action, Proc Nat Acad Sc, 1915, 1, 473-477.
- 22) Loeb J - Is the antagonistic action of salts due to oppositely charged ions?, 1914, J Biol Chem, 19 (3), 431-443.
- 23) Loeb J - Weber's law and antagonistic salt action, Proc Nat Acad Sc 1915, 1, 439-444.
- 24) Loeb J - McKeen Cattell - The influence of electrolytes upon the diffusion of potassium out of the cell and into the cell. Journ. Biol. Chem 1915, 23, 41-66, 54-55.
- 25) Loeb J - On the role of electrolytes in the diffusion of acid into the egg of Fundulus. Journ Biol Chemù 1915, 23, 139-144.
- 26) Sgambato F, Prozzo S, Milano L, Sgambato E, Piscitelli GL, Fucci A. Gli equilibri omeostatici in Medicina: dalla fisiopatologia alla filosofia. Conferenza all' Accademia Lancisiana. Il Policlinico Sez. Prat. 2009; 116, I-146/ I-166, www.accademia-lancisiana.it/conf_17_mar_09_sgambato.htm