



NATURAL s.r.l.



INTOLLERANZE ALIMENTARI E AUTISMO

Dott. M. Montinari

Medico Chirurgo
Medico della Polizia di Stato

Viale O. Flacco 11
70124 Bari
Tel. 080/5617061

Intolleranze Alimentari e Autismo

Montinari M.G, Costi A., Rotunno C., Tonarelli C., Lovero G., Rabolli P., Amendola G., Armone Caruso A., Maiolino O., Conte M.

Parole chiave

Autismo, encefalite subclinica, terapia omotossicologica, metodo Tomatis.

Materiali e metodi

Con il nostro studio ci riferiamo a 914 pazienti affetti da AS con età variabile tra i 3 anni e 40 anni, osservati dal gennaio 1996 all'aprile 2004, in trattamento omotossicologico e alimentare, riconosciuto come "Metodo Montinari", ed in costante osservazione clinica.

Questi pazienti rientrano nella casistica di 1364 pazienti osservati dagli autori, di cui 450 sono usciti dallo studio osservazionale per precise motivazioni individuali. Tutti i pazienti erano già in trattamento riabilitativo senza presentare recuperi soddisfacenti: di questi n° 599 (M) erano Maschi e n° 315(F) Femmine .

Nel corso del trattamento omotossicologico e alimentare abbiamo impostato un progetto di collaborazione con genitori, terapisti della riabilitazione e neuropsichiatri infantili al fine di valutare, descrivendole, le variazioni comportamentali, le nuove eventuali acquisizioni cognitive e relazionali, l'incremento del proprio vocabolario, le risposte alla Comunicazione Facilitata (CF), quando applicata, e il linguaggio proprio.

Dal gennaio 2003 abbiamo sottoposto i pazienti che presentavano una risposta positiva alla terapia, già con la comparsa del linguaggio autonomo, al "Metodo Tomatis" di cui stiamo registrando lo studio osservazionale, nonché abbiamo impostato uno studio osservazionale sulle variazioni della scrittura presenti nei pazienti sottoposti a terapia omotossicologica, alimentare e riabilitativa.

Per ogni paziente, se scolarizzato, è stata chiesta anche la valutazione psico-pedagogica dai propri insegnanti per la determinazione del profitto e di eventuali progressi, o regressioni nell'apprendimento e socializzazione.

Tutti i pazienti osservati sono stati testati per i virus erpetici e sottoposti a Tipizzazione Tessutale HLA (A,B,C) e HLA DR-DQ, tutti sono stati testati per malattie metaboliche e sono stati eseguiti esami genetici che hanno escluso pertanto malattie genetiche, metaboliche o da virus erpetici(EBV, CMV, HSV 1° e 2°, VZV).

Ogni paziente è stato sottoposto alla ricerca degli anticorpi per Antipoliiovirus (test di neutralizzazione), Antimorbillo, Antiparotite, Antirosolia.

Ogni paziente è stato sottoposto a studi immunologici quali la ricerca delle IgA, IgG, IgM, IgE, e Sottopopolazioni linfocitarie.

Dal gennaio 2002 abbiamo sottoposto ogni paziente che è entrato nello studio osservazionale al Cytotoxic Test per 51 alimenti e 18 conservanti.

La ricerca dei peptidi urinari (glutomorfini e casomorfini), il mineralogramma, sono stati richiesti a pazienti osservati dal 1996 al 2002 e per contingenti motivazioni economiche non sono stati più prescritti tra gli esami del protocollo di studio.

Sono state eseguite valutazioni neurologiche, psichiatriche e psicologiche, e il 98% dei pazienti è stato sottoposto a RMN encefalo. Il 100% è stato sottoposto ad EEG, e ad ulteriori studi specialistici in relazione ai singoli casi osservati.

L'85% dei pazienti osservati presentava una familiarità positiva per allergie ai metalli nella madre, il 70% delle madri erano portatrici di amalgame dentarie (Hg) prima del concepimento, il 65% presentava una familiarità positiva per malattie reumatiche e psoriasi, l'80% presentava familiarità positiva per allergie multiple.

Il 98% dei pazienti presentava crosta latte e/o atopia nei primi mesi di vita.

Terapia

L'approccio terapeutico omotossicologico si suddivide essenzialmente in due fasi:

- drenaggio;
- attivazione enzimatica mitocondriale, attivazione dei neurotrasmettitori, riparazione della struttura.

La terapia omotossicologica si associa ad una rigida dieta privativa di glutine, latte vaccino e derivati.

Il trattamento viene seguito per ventiquattro mesi, modificabile in base al quadro clinico del paziente, all'età, all'accumulo di amine tossiche (28)(29).

- Zinco 6.0 mg.,
- Cloruro di Magnesio 360 mg .
- Acido Rodizionario Richinoyl 6DH, Glyoxal 6DH, Metilglyoxal 6DH, N,N Dimetilglycina 4DH. Fiale bevibili
- Polichetone 6DH, N,N Dimetilglycina 4DH. Fiale bevibili .
- Gangliosidi 4 DH (suini) sol. alcolica. Fiale bevibili .
- A) Fosfofruttilasi 4DH, Ippocampo 4DH, Ipotalamo 4DH, Epifisi 4DH, Melatonina 5LM, TSH 5-7-9CH, Epitalamina 5-7-9CH, TRH 6DH-6CH-6LM, Noradrenalina 5-7-9-12-15-30LM, Acetilcolina 5-7-9-12-15-30 LM, Serotonina 5-7-9-12-15-30 LM, Chiasma Ottico 4DH, Nervo

Ottico 4DH, Corpi Mammillari 4dh, Nucleo Soprachiasmatico 6DH-6CH-6LM, Fasci Tetto-Spinali 7DH, Midollo Osseo 7DH, Ganglio Cervicale Superiore 7DH, Sistema Simpatico 7DH. Gocce

- B) Fosfofrutthinasi 4DH, Ippocampo 4DH, Ipotalamo 4DH, Epifisi 4DH, Megacariociti 4DH, Melatonina 7LM, TRH 6DH-6CH –6LM, Chiasma Ottico 4DH, Nervo Ottico 4DH, Corpi Mammillari 4DH, Nucleo Soprachiasmatico 6DH-6CH-6LM, Fasci Tetto-Spinali 7DH, Midollo Osseo 7DH, Ganglio Cervicale Superiore 7DH, Sistema Simpatico 7DH. Gocce

- C) Fosfofrutthinasi 4DH, Ippocampo 4DH, Ipotalamo 4DH, Epifisi 4DH, Megacariociti 4DH, Melatonina 9LM, TRH 7DH-7CH-12LM, TSH 5-7-9C11, Epitalamina 5-7-9CH, Noradrenalina 5-7-9-12-15- 30 LM, Chiasma Ottico 4DH, Nervo Ottico 4DH, Corpi Mammillari 4DH, Nucleo Soprachiasmatico 6DH-6CH, Fasci Tetto-Spinali 7DH, Midollo Oseo 7DH, Ganglio Cervicale Superiore 7DH, Sistema Simpatico 7DH. Gocce

- Vit B1: 0.7 mg.

- Vit B2: 0.8 mg.

- Vit. B6: 1.0 mg.

- Vit. PP: 9.0mg.

- Fermenti lattici vivi (milk free): Fermenti lattici

Lactobacillus acidophilus 6.000.000.000, Bifidobacteria (infantis, longum, brevis) 3.000.000.000, Lactobacillus casei 12.000.000.000, Streptococcus thermophilus 12.000.000.000 , Lactobacillus rhamnosus 6.000.000.000, Lactobacillus bulgaricus 3.000.000.000 , Bacillus subtilis 3.000.000.000.

- Potassio: 60 mg.

- L-Arginina: 1700 mg

- Coenzima Q-10: 16 mg

- Biotina: 0.15 mg.

- Selenio: 25 mcg

- Omega 3 – Omega 6.

- O.E. Melaleuca alterifolia adsorbita su Perossido di magnesio 50 gr e Ossido di magnesio 50 gr.

Discussione

a) Il drenaggio : E' importante associare alla terapia formulata un buon drenaggio(7) che in omotossicologia assume un significato molto ampio, infatti rappresenta una vera e propria “filosofia terapeutica”. Per drenaggio si intende una attivazione di tessuti od organi ad attività emuntoriale per l'escrezione aspecifica di fattori tossici e questo si distingue dalla detossificazione intendendo con questo il processo volto alla neutralizzazione ed eliminazione dai tessuti di tossine specifiche. I farmaci drenanti possono essere considerati come rimedi che, in base alle proprie caratteristiche di composizione e struttura omeofarmacologica possono svolgere, a seconda dei casi, funzioni di ripristino, regolarizzazione, stimolazione dell'attività escretoria degli organi emuntori.

Mantenere l'organismo drenato, ossia libero da tossine, è un presupposto imprescindibile sia per la conservazione dello stato di salute che per una maggiore efficacia delle terapie. I farmaci di drenaggio non possono avere un utilizzo universale, ma devono essere scelti nel rispetto dell'individualità biotipologica del paziente e solo dopo una precisa diagnosi clinica sulla funzionalità degli organi emuntori.

Regime dietetico: esclusione del glutine , del latte vaccino e derivati .

Dieta priva di glutine e latte vaccino: nella terapia è ricoperto un ruolo fondamentale dalla dieta priva di glutine e latte vaccino, infatti Alterazioni del sistema immune intestinale possono interferire con il processo di assorbimento, determinando particolari sindromi cliniche che interessano il piccolo intestino(4).

Nel 1995 Lucarelli S ed altri, (5) hanno posto delle strette correlazioni tra intolleranze alimentari e autismo, in particolare, segnalando il ruolo dei peptidi alimentari nella produzione di effetti tossici a livello del SNC che interagissero con i neurotrasmettitori, evidenziavano l'intolleranza al latte vaccino presente in 36 pazienti autistici; osservavano un miglioramento dei sintomi dopo circa due mesi dalla sospensione dalla dieta del latte vaccino, con un incremento delle IgA per caseina, lattoalbumina e beta-lattoglobulina, nonché IgG e IgM per caseina.

Nell'Autismo sono presenti frequentemente disordini gastrointestinali, correlati essenzialmente al malassorbimento , al quale si associa nel 70% dei casi una patologia da reflusso gastro-esofageo. Nella nostra esperienza il reflusso gastro-esofageo era correlato soprattutto a gastropatie da intolleranze alimentari (latte vaccino e glutine). Nel novembre 1999, (6) osservazioni analoghe sono

state riportate da Horvath K ed altri :essi dimostrano la presenza, in pazienti autistici di disordini gastrointestinali, specialmente esofagite da reflusso, e malassorbimento di disaccaridi. Gli autori osservano anche un incremento di secrezione bilio-pancreatica che depone per un interessamento dei recettori della secretina del fegato e del pancreas.

E' importante documentare ulteriori condizioni di malassorbimento che favoriscono l'accumulo di amine tossiche a livello del SNC, in particolare negli Astrociti.

Nel corso della terapia non si sono mai osservati effetti collaterali o reazioni indesiderate. Dopo i primi dieci-quindici giorni di somministrazione dei prodotti, i pazienti presentavano un quadro clinico caratterizzato da aumento del nervosismo, iperattività, in alcuni casi aumento delle stereotipie; tali manifestazioni regredivano spontaneamente dopo alcuni giorni ed erano strettamente correlate con la liberazione dai tessuti di amine tossiche che, drenando nel tubo digerente, avrebbero potuto stimolare i recettori neuro-gliari mediante il circolo entero-ematico. Tali manifestazioni erano strettamente associate alla disbiosi intestinale che, nei primi venti giorni di terapia, assumeva un proprio idoneo equilibrio con l'eliminazione di feci fortemente maleodoranti per alcuni giorni, fino alla completa eliminazione dei radicali liberi in eccesso presenti.

Nel corso della terapia si sconsigliava la somministrazione di antibiotici, cortisonici, immunosoppressori e farmaci a componente chimica.

Il quadro clinico dei pazienti si modificava lentamente, ma progressivamente; in genere i primi segni clinici che indicavano un miglioramento, si presentavano nei primi due-tre mesi di terapia, caratterizzati da una maggiore attenzione del paziente verso il mondo circostante, riduzione delle stereotipie, maggiore apprendimento di informazioni fornite dai terapisti, coordinamento dei movimenti finalizzati e del pensiero, acquisizione di vocaboli, risposta precisa ad ordini e richiesta motivata e finalizzata, interessamento della sfera affettiva con evidente comparsa dell'affettività e della partecipazione alla vita familiare e sociale.

I progressi sono stati costanti e stabili, anche se la terapia ha subito brevi interruzioni.

Associazione della terapia con elevate concentrazioni batteriche

Di estrema importanza è il ripristino dell'eubiosi intestinale con la normalizzazione dei processi metabolici alterati con esaltazione dei Linfociti T,B e dell'Interferone.

Nella gelatina reale è presente l'acetilcolina, sostanza ad azione colinergica, che rientra tra i neurotrasmettitori delle fibre parasimpatiche ed esercita diverse azioni farmacologiche, in particolare sulle ghiandole che ricevono innervazione parasimpatica comprese le ghiandole tracheobronchiali, le salivari, sudorifere e quelle annesse all'apparato digerente.

E' indispensabile mantenere l'alvo libero quotidianamente, per tal motivo sono stati impiegati purganti salini.

L. acidophilus: la specie maggiormente rappresentata nell'intestino umano (presente anche in altre parti del corpo quali il cavo orale e la vagina). Anaerobio facoltativo; per la crescita ha necessità di acido folico, calcio pantotenato, niacina e riboflavina. E' stato dimostrato che i bifidobatteri

costituiscono il 90% della flora gastrointestinale del neonato, ed il 50% di quella dell'adulto. Il *L. acidophilus* svolge un ruolo molto importante nell'antagonismo batterico intestinale con meccanismi di difesa che inibiscono la traslocazione di altri batteri. L'effetto di tale antagonismo batterico è riferito al confinamento dei microrganismi traslocanti nel tratto gastro-enterico da parte delle microflora autoctona. Studi sul topo hanno dimostrato che la somministrazione di *Lactobacillus* spp. attraverso una dieta a base di yogurt, permette di stimolare i linfociti della placca di Peyer con una conseguente risposta più rapida agli stimoli mitogenici.

Il *L. acidophilus* colonizza il tratto gastroenterico dell'uomo già nel tenue, dimostrando resistenza all'acidità gastrica, alla peristalsi e agli acidi biliari. L'azione di questi batteri determina una specifica stimolazione sul GALT e sulla mucosa vaginale si ha un'interazione con la *Candida* (sul microambiente vaginale).

Tali batteri lattici possono essere utilizzati come veri e propri farmaci immunobiologici, sia nella prevenzione, sia nel trattamento delle infezioni gastroenteriche, mediante la inibizione della colonizzazione di patogeni per l'effetto barriera e per la produzione di sostanze ad azione antibiotico-simile in quanto possono indurre risposte immuni specifiche nell'ospite.

L. bulgaricus: tale ceppo batterico, come lo *Streptococcus thermophilus*, non fa parte della microflora intestinale endogena; è in grado di aderire alla mucosa intestinale attraverso acidi lipoteicoici determinando un importante effetto barriera nei confronti della *E. coli*, stimolando una risposta immunitaria specifica citolitica dell'ospite nei confronti della *E. coli* con conseguente efficace lisi delle cellule batteriche traslocate.

Il *L. bulgaricus* e lo *S. thermophilus* possono legarsi spontaneamente in vitro ai linfociti CD4+ e CD8+ umani per mezzo di interazione con specifici recettori di membrana con produzione di citochine (INF- α , β , γ , IL-1, IL-2) importanti per la difesa nei confronti di tumori e delle infezioni. Tali batteri attivano inoltre macrofagi e linfociti intestinali con l'attivazione di NK e conseguente produzione di INF- γ .

Streptococcus thermophilus: esistono numerose interazioni tra i batteri lattici alimentari e il sistema immune dell'ospite. Lo *Streptococcus thermophilus* non fa parte della microflora endogena intestinale ma sopravvive al passaggio del tratto intestinale. Questi batteri colonizzano temporaneamente l'intestino e sono implicati nei meccanismi protettivi dell'ospite con l'attivazione delle difese in seguito alla interazione con le cellule immunocompetenti intestinali.

Studi hanno documentato il grande ruolo svolto da questi batteri nella risposta immunitaria, infatti lo *Streptococcus thermophilus* induce la produzione di INF- γ e del numero dei linfociti B e cellule NK nel sangue periferico dell'uomo.

I batteri lattici della microflora intestinale svolgono una funzione di modulatori della risposta immunitaria attivando specificatamente i linfociti Th1, favorendo la sintesi di INF- γ . La produzione pertanto di INF- γ risulta protettiva nei confronti di allergie alimentari con inibizione della sottopopolazione linfocitaria Th2 e della anomala produzione di IL-4, IL-5 e IL-6. Pertanto, in corso di condizioni patologiche, la distruzione della flora batterica lattica intestinale può determinare l'insorgenza di allergie nei confronti di antigeni alimentari in soggetti geneticamente predisposti a sviluppare reazioni di ipersensibilità di tipo IgE-mediato, non esclusi i soggetti affetti da dermatite atopica.

L. casei: grande è il suo effetto antidiarroico; può inibire i processi di deaminazione e di decarbossilazione microbica degli aminoacidi e protezione nei confronti dell'effetto tossico delle

amine. Documentata è l'azione anticarcinogena e nel trattamento della dermatite atopica con incremento della produzione di INF- γ e aumentata attività citotossica NK.

B. bifidum (*B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*) : nell'uomo i bifidobatteri sono presenti nel cavo orale, nell'intestino, nei bronchi e nella vagina. Sono cellule immobili e prive di flagelli, lunghe 2-5 μ m, dall'aspetto bacillare o coccoide, irregolare, da cui il nome bifido, ramificato, gibboso, con sviluppo ottimale a pH di 6,5-7,0, in condizioni anaerobiche. Sono dominanti nell'intestino di bambini allattati al seno, infatti il latte materno possiede specifici fattori di crescita per i bifidobatteri chiamati "fattori bifidigeni".

Il *B. breve* e *B. infantis* sono gruppi di bifidi presenti nell'intestino del lattante, mentre il *B. longum* è specifico del colon umano dell'adulto.

I *B. longum* manifestano un effetto antitumorale in quanto sono in grado di formare un polisaccaride che inoculato in topi infettati con cellule di sarcoma-ascite 180 è in grado di prolungare la vita degli animali. I bifidobatteri preverrebbero la formazione dei prodotti carcinogeni diversamente dai lattobacilli che elaborano metaboliti inibenti la proliferazione delle cellule tumorali.

È importante, a tal punto, descrivere la funzione di ogni singolo prodotto impiegato, descrivendo i propri componenti, la propria storia, ed il proprio meccanismo d'azione.

L'uso dello Zinco nell'arte medica è documentato sin dall'antichità, in particolare la medicina egiziana lo impiegava per il trattamento delle ferite e delle ustioni.

Lo Zinco è un componente essenziale con circa 90 enzimi presenti attivamente in tutte le principali vie metaboliche (8). Tra i metalloenzimi zinco-dipendenti dei mammiferi, particolare importanza rivestono l'anidrasi carbonica, la fosfatasi alcalina, le carbossipeptidasi, le aminopeptidasi e numerose deidrogenasi.

Riconosciuto è il ruolo dello Zinco, quale costituente della RNA e DNA polimerasi, nella sintesi degli acidi nucleici e delle proteine, e ben dimostrato è il suo ruolo nel metabolismo degli acidi grassi e della Vitamina A (9).

Lo Zinco è assorbito nel piccolo intestino mediante un meccanismo di trasporto attivo in particolare nel duodeno e nel digiuno prossimale ed è regolato dalla presenza di una proteina a basso peso molecolare "legante lo Zinco" o ZBL. Qualunque lesione istologica della mucosa, come avviene nella m. celiaca, determina una riduzione notevole dell'assorbimento dello Zinco.

Importantissimo è il ruolo ricoperto dallo Zinco nell'immunocompetenza in età pediatrica, infatti da studi di Giovannini, Rottoli A., Riva E ed altri (10) si dimostra come deficit di zinco si associano a involuzione del timo e del tessuto linfatico, diminuzione del numero di linfociti T circolanti e parallelamente un aumento del numero di linfociti T immaturi nella milza, riduzione della proliferazione linfocitaria e delle principali funzioni della linea T e, in grado meno evidente, della linea B, caduta dei livelli plasmatici di IgG2, IgA e IgM, riduzione della citotossicità cellulomediata anticorpo-dipendente (ADCC) dei linfociti K, dell'attività citotossica diretta dei NK e di una sottopopolazione di linfociti T, competenze principalmente dirette alla difesa contro i tessuti neoplastici e nel rigetto dei trapianti.

Ruolo indiscusso è dunque quello ricoperto dallo zinco nel metabolismo, nell'alimentazione, nella genesi della risposta immunitaria e nel controllo delle infezioni (11,12). Lo zinco è quindi un componente essenziale di numerosi metalloenzimi che regolano e controllano numerose vie

metaboliche interessanti i carboidrati, i lipidi, le proteine e la sintesi e la degradazione degli acidi nucleici (13) ed alcuni di questi metalloenzimi rispondono ad una carenza di zinco con una rapida diminuzione di attività.

Nel nostro studio su pazienti affetti da AS e malassorbimento, si è osservato, spesso empiricamente, che la somministrazione di latte vaccino determina un incremento delle stereotipie ed un accumulo di tossicità, nonostante i pazienti non risultino intolleranti alle proteine del latte di vacca; è ipotizzabile che la notevole quantità di caseina presente nel latte di vacca potrebbe essere una delle cause dello scarso assorbimento di zinco da questo alimento. E' anche verosimile, come già accennato, che il ZBL siano più di uno e che nell'assorbimento dello zinco giochi un ruolo importante anche un carrier a livello della membrana (14), come non sembra migliorare l'assorbimento di zinco l'aggiunta di acido citrico al latte di donna e a latti formulati (15). La tioneina, proteina ricca di zolfo e capace di legare i metalli, gioca un ruolo importante nel passaggio dello zinco dalle cellule della mucosa intestinale ai vari distretti dell'organismo (16), mentre l'albumina potrebbe essere la roteina vettrice dello zinco dal sistema portale al fegato (17). Il normale metabolismo intestinale dello zinco sembra includere anche un circolo enteropancreatico, infatti la sua concentrazione nel succo pancreatico è sei volte maggiore di quella della bile. Nell'intestino gli alimenti stimolando il pancreas liberano zinco endogeno. Il chimo contiene sia zinco endogeno, che proviene dal pancreas, sia esogeno, proveniente dai cibi.

Sono da escludere dalla dieta dei pazienti gli alimenti a base di soia che ostacolano l'assorbimento dello zinco in essi contenuto, e di quello presente in altri alimenti assunti contemporaneamente.

Altra inibizione della biodisponibilità dello zinco è determinata dai fitati, largamente rappresentati nel latte di soia, nelle fibre vegetali, ed è dimostrato che cereali e leguminose, ricchi sia di fitati che di fibre, sono alimenti che contribuiscono notevolmente a deprimere la biodisponibilità dello zinco.

Importante osservazione è anche che il ferro non emnico, e l'acido folico risultano essere inibitori dell'assorbimento intestinale dello zinco, pertanto nei pazienti con malassorbimento associato a sindrome autistica, risulterebbe controindicata la somministrazione di ferro per via orale e di acido folico.

Pertanto se ne deduce che l'aggiunta di sali di ferro ad un latte formulato provoca una significativa riduzione dell'assorbimento di zinco.

Nelle sindromi da carenza di zinco sono riconosciuti sintomi quali anoressia, ipogeusia, disgeusia, disosmia, rash cutanei, confusione mentale, atassia.

Nel 1981 Burnet ha prospettato un possibile ruolo etiologico dello zinco nella patogenesi della demenza.

Nella terapia un ruolo importante è ricoperto dal Cloruro di Magnesio.

Ha la formula $MgCl_2$ e peso molecolare 95.23; la massima presenza la si registra nell'acqua di mare con circa 7.5 g per litro.

Cox I.M., Campbell M.J. e Dowson D. (18) dimostrano il ruolo ricoperto dal magnesio nella sindrome da astenia cronica (chronic fatigue syndrome CFS).

In tale sindrome si è dimostrato come siano bassi i livelli eritrocitari di magnesio e che la somministrazione dello stesso determini uno stato di benessere in questi pazienti.

Analogie etiopatogenetiche sono state da noi osservate tra la CFS e la sindrome autistica, infatti nella CFS è stata presa in considerazione la possibilità che DNA virus (EBV, CMV, HSV, VZV) o virus Coxackie B siano all'origine della sindrome da astenia cronica i cui meccanismi sono ancora sconosciuti e discussi.

Si conoscono tre forme di Mg Cl₂:

- Cloruro di Magnesio cristallizzato (Farmacopea Ufficiale)
- Cloruro di Magnesio essiccato (Farmacopea Tedesca e Francese)
- Cloruro di Magnesio anidro (Non riveste alcun interesse terapeutico)

Noi impieghiamo il Cloruro di Magnesio cristallizzato ottenuto dalla evaporazione dell'acqua di mare; contiene sei molecole di acqua (Mg Cl₂ 6H₂O) con peso molecolare 203.33, sale anidro 46.84% e H₂O 53.16%.

Questo risulta il solo cloruro di Magnesio iscritto alla Farmacopea Ufficiale.

E' altamente igroscopico ed è molto solubile in acqua.

In forma salina, se non è ben conservato al riparo dall'aria, assorbe umidità divenendo una sostanza mielosa, successivamente sciropposa, difficilmente maneggiabile.

- attivazione enzimatica mitocondriale, attivazione dei neurotrasmettitori, riparazione della struttura.

Particolare attenzione è stata posta alla cinetica dei Chinoni in associazione alla L-Arginina e coenzima Q-10.

Il coinvolgimento del DNA mitocondriale in molte patologie degenerative ci ha spinti a focalizzare lo studio sulle funzioni del mitocondrio al fine di ipotizzare una terapia che mirasse al ripristino delle funzioni cellulari, considerando falliti molti tentativi terapeutici con immunosoppressori.

I mitocondri generano energia mediante un processo assai complicato con lo scambio di elettroni lungo una serie di complessi proteici (catena respiratoria).

Tale scambio permette, anche se indirettamente, all'ATP-sintetasi di sintetizzare ATP (adenosintrifosfato), molecola questa che è deputata al trasporto di energia all'interno delle cellule.

Si è dimostrato che gli organi più facilmente esposti ad una carenza di energia cellulare sono il SNC, la muscolatura cardiaca e scheletrica, i reni e i tessuti endocrini. Il DNA mitocondriale codifica per numerose molecole importanti, specifica la struttura di 13 proteine con funzione di subunità dell'ATP-sintetasi e dei complessi della catena respiratoria, nonché di 24 molecole di RNA che coadiuvano la sintesi di quelle subunità dei mitocondri. Le mutazioni a carico del DNA mitocondriale in grado di alterare le proteine o l'RNA presente nei mitocondri, può ridurre la capacità dei mitocondri stessi di produrre energia e quindi determinare la comparsa di malattie.

Mutazioni del DNA mitocondriale possono presentarsi nei tessuti nel corso della vita con diverse mutazioni che appaiono in cellule diverse e anche in molecole diverse di DNA mitocondriale all'interno di una stessa cellula.

Tali meccanismi sono riconosciuti come mutazioni somatiche.

La catena respiratoria determina la produzione di energia con l'emissione di radicali liberi dell'ossigeno, derivati tossici che possono attaccare tutti i componenti delle cellule tra cui le proteine della catena respiratoria e il DNA mitocondriale.

Il danno da radicali liberi porta all'accumulo di mutazioni somatiche del DNA mitocondriale, influenzando sull'invecchiamento, per cui i trattamenti in grado di bloccare la produzione di questi radicali da parte dei mitocondri e di proteggere il DNA mitocondriale potrebbero essere utili.

Il trattamento con antiossidanti (Coenzima Q, Vitamine C o E, Omega 3 - 6) somministrati per lunghi periodi permette di ottenere risultati soddisfacenti.

Il Coenzima Q (benzochinone liposolubile) che si riscontra in tutti i tessuti animali ed in alcuni tessuti vegetali, serve al trasporto di elettroni durante l'ossidazione di succinato e precede il citocromo C come datore di elettroni nell'ossidazione dell'antimicina A del succinato attraverso i mitocondri.

Quando la facoltà di deidrogenazione di un agente patogeno viene diminuita, esso non è più in grado di ricavare energia per la sopravvivenza, producendo sostanze tossiche come le ammine tossiche e emolisine; quindi è logico come con l'impiego del benzochinone liposolubile sia ripristinata la facoltà di deidrogenazione.

I radicali liberi vengono inattivati dal benzochinone, per cui le mutazioni somatiche del DNA mitocondriale si arrestano.

Le ammine patogene (ammine tossiche) hanno dunque un forte potere decarbossilante gli aminoacidi: esse esercitano quindi una specifica azione sulle molecole HLA e sulle catene amminoacidiche cellulari.

Pertanto l'impiego di un gruppo carbonilico deidrogenativo di grande efficacia implica la necessità di impedire che ulteriori ossidazioni avviate siano bloccate dai radicali liberi permanenti, come avviene per l'ossido di azoto (NO). Interessanti sono gli studi sperimentali condotti sui ratti da Cupello A e Robello M (19) del 2000 relativamente all'azione di modulazione del recettore GABA(A).

Il nitrossido (NO) viene sintetizzato da un enzima conosciuto come Nitrossido-sintasi (NOS) che trasforma l'aminoacido semiessenziale L-Arginina, in L-Citrullina rilasciando in tal modo NO quale sottoprodotto.

In questa reazione intervengono due cofattori essenziali, quali la Calciomodulina e la Tetraidrobiopterina.

Sono conosciute, ad oggi, tre isoforme di NOS:

- NOS-costitutiva (NOSc), prodotta nelle cellule endoteliali e mesangiali;

- NOS-cerebrale (NOSb), che si forma nei neuroni ed altri elementi cellulari del SNC;
- NOS-inducibile (NOSi), prodotta nei macrofagi ed altri leucociti, come anche nelle cellule muscolari.

Le tre forme dell'enzima NOSc, NOSb e NOSi sono importanti per il mantenimento di molteplici risposte omeostatiche.

In particolare, nell'Autismo, ricopre un ruolo importante il NOSb, infatti l'aumento della concentrazione del GMPc, causato dalla stimolazione di tale recettore, è potenziato dalla L-Arginina e bloccato dagli inibitori della nitrossido-sintasi. Questo conferma che il NO risulta essere il meccanismo di trasduzione della attivazione neurale glutammato-indotta da tale recettore.

Il NO entra a far parte dei fenomeni di plasticità, quali la LTP (Long Term Potentiation) nell'ippocampo che è collegata alla formazione della memoria ed alla velocità di apprendimento e la LTD (Long Term Depression) nel cervelletto, che rientra nei meccanismi per l'apprendimento motorio.

Altra implicazione del NO è il controllo neuronale del tratto gastroenterico quale trasmettitore-inibitore non –adrenergico non-colinergico (NANC).

Nella terapia che M.G.Montinari(20) esegue per il trattamento di patologie neuro-degenerative, immunocorrelate, vengono somministrati i Chinoni .L'uso di questi gruppi carbonilici rappresenta un supporto alla “chimica dell'immunità naturale” (21) che in un lavoro di P.M. Koch vengono descritti nella propria azione e interazione. Szent-Gyorgyi affermò che il Metylglyoxal e il Glyoxal , che sono i dicarbonili a struttura più semplice, erano antagonisti dell'azione di proliferazione cellulare del gruppo SH, definendo il Metylglyoxal come il semaforo rosso alla divisione cellulare. Aveva anche dimostrato come il Glyoxal ed il Metylglyoxal sopprimevano la divisione cellulare senza danneggiare le cellule e che tale soppressione era reversibile; attribuiva la soppressione della proliferazione cellulare ai gruppi carbonilici.

Sempre Szent-Gyorgyi riportò che le aldeidi chetoniche inattivavano il gruppo SH agendo come accettore di elettroni per le proteine e, quindi, contribuivano alla stabilità dello stato cellulare beta e della sua struttura.

I carbonili reagiscono con la guanidina, essendo la guanidina un donatore di elettroni.

I dicarbonili, che sono composti altamente insaturi e sostanze piuttosto reattive, possono essere presenti nelle cellule in quantità molto limitate. Inoltre i dicarbonili non possono esistere nell'atmosfera anaerobica fortemente ridotta dello stato alfa.

Lo stesso ricercatore espresse l'opinione che i due ruoli più importanti dell'ossigeno fossero la trasformazione delle proteine in radicali liberi e semiconduttori, nonché la promozione di reazioni elettroniche rendendo autocatalitico il trasferimento e la formazione di radicali liberi. Dichiarò inoltre che la mancanza di ossigeno avrebbe riportato indietro le cellule dallo stato ossidativo beta allo stato fermentativo alfa.

Senza ossigeno quindi non possono essere prodotti dicarbonili nella cellula e, senza dicarbonili, non si può generare ossigeno.

Sia la presenza di dicarbonili che quella di ossigeno sono essenziali per lo stato beta, e senza uno di loro l'altro non può esistere: la cellula passa così dallo stato di ossidazione beta allo stato di fermentazione alfa.

Szent-Gyorgyi riferì che la soppressione della proliferazione di microorganismi invasivi nelle cellule vegetali era compiuta, irreversibilmente, da dicarbonili aromatici altamente attivi quali dichinoni di derivati catecolici (cioè o-dichinone che è tossico) e che il Metylglyoxal inibiva la crescita batterica.

W.F. Koch già nel 1912 aveva documentato che nelle convulsioni post paratiroidectomia nei cani (quindi alterazione del metabolismo del Calcio), si producevano due basi tossiche la Metilguanidina e Guanidina che, nelle urine, erano presenti in quantità fatali. Una scoperta significativa fu che le urine trasportavano grosse quantità di acido lattico, il che significava che i meccanismi ossidativi erano troppo danneggiati per poter fornire l'energia per le attività tessutali, provocando così le convulsioni: il tutto portava dunque ad un blocco dei meccanismi ossidativi da parte delle basi guanidiniche.

Glyoxal, Metylglyoxal e Parabenzochinone, quali molecole con il più piccolo numero di impedimenti sterici, furono posti in uso nel 1918; essi furono poi seguiti da catene più lunghe di gruppi carbonilici come Acido Rodizónico, il Trichinoyl, il tutto al fine di generare la più elevata negatività carbonilica.

Essendo questi dei forti deidrogenatori si potevano avere reazioni avverse severe dovute al rapido accumulo di tossine non eliminate dai tessuti, pertanto vennero impiegate alte diluizioni di Glyoxal, Methylglyoxal e Trichinoyl.

La posologia varia in relazione all'età e alle condizioni cliniche del paziente, al quale viene somministrata una dose massima giornaliera di 3 gr. di Magnesio Cloruro per consentire il mantenimento del pH intestinale al di sopra di 7, questo al fine di neutralizzare le ammine tossiche nel colon acido per opera di batteri e virus e miceti che decarbossilano gli amminoacidi.

Le decarbossilazioni infatti procedono particolarmente in ambiente acido con pH 3.5 e 6 ad opera di batteri, quali lo streptococcus fecalis e di miceti.

La presenza del Cloruro di Magnesio consente la creazione di un legame stabile con le ammine tossiche che vengono così eliminate direttamente con le feci senza consentirne il riassorbimento mediante il circolo entero-ematico e successivo stato di tossicità cerebrale, e fattore importantissimo risulta il coinvolgimento del magnesio nella sopravvivenza cellulare (22).

Nel luglio 2001, Michael C. Lorenz e Gerald R. Fink (23) hanno pubblicato uno studio interessantissimo sul ciclo del Glyoxylato richiesto per la virulenza dei funghi.

La somministrazione per os di Gangliosidi alla 4DH (suini) consente una riparazione del danno neuronale e della GLIA. La diluizione alla 4DH, in soluzione omeopatica, supera le difficoltà precedentemente esistenti presenti con la somministrazione di Gangliosidi bovini.

Questi sono stati largamente utilizzati nel trattamento di svariate patologie neurologiche e in corso di osservazioni personali di M.G.Montinari (24) dal 1983 al 1992, anche nel trattamento della stipsi ostinata nell'infanzia con risultati ottimali.

In particolare l'autore postulava l'azione del farmaco sulle strutture nervose del tubo digerente che regolano la peristalsi, in particolare lo sfintere anale interno. Nel corso di tale studio si osservò che i neuroni del tratto prossimale dello SAI presentavano fibre non – adrenergiche e non – colinergiche. Tali fibre neuronali vennero definite purinergiche dopo lo studio dell'ultrastruttura delle stesse e dopo l'osservazione della presenza di ATP come mediatore chimico.

Il sistema dei neuroni purinergici è dunque responsabile della motilità ano-rettale e del rilascio dello SAI. I recettori purinergici non dipendono dalla innervazione estrinseca del plesso parasimpatico intramurale. Tali neuroni, presenti anche nello stomaco e nel retto sembrano siano controllati da fibre parasimpatiche che decorrono lungo il vago e i nervi pelvici. La via purinica controlla la funzionalità dei vari sfinteri, il SES (sfintere esofageo superiore) , il LES (sfintere esofageo inferiore) nonché lo SAI(sfintere anale interno).

Con la somministrazione di Gangliosidi bovini, associati alla somministrazione di Cloruro di Magnesio, si otteneva la ripresa funzionale stabile della peristalsi intestinale entro sessanta giorni di terapia.

Nel corso del trattamento di 45 bambini non furono registrati effetti collaterali.

Discusso in letteratura è stato il ruolo dei Gangliosidi bovini, sia per la loro peculiare estrazione da tessuto animale, sia per ipotizzati effetti avversi, quale la produzione di anticorpi anti-mielina.

La diluizione dei gangliosidi alla 4DH ha permesso di superare tutte le reazioni avverse documentate in precedenza, quale la sindrome di Guillain-Barre (GBS) descritta in alcuni casi dopo lunghe terapie con gangliosidi bovini (25),(26).

Il rimedio A,B,C, normalizza i ritmi biologici (ultradiani, circadiani,circamensili, circastagionali e circannuali) agendo sia a livello del nucleo soprachiasmatico che degli organi effettori di questa azione pace-maker (27) che determina periodiche oscillazioni di svariate sostanze nel circolo ematico, in particolare della MLT (melatonina) e dei neurotrasmettitori ad essa associati quali la NA (noradrenalina), HT (serotonina) e la ACH(acetilcolina).

Risultati

Dal gennaio 1996 all'aprile 2004 gli autori hanno sottoposto allo studio osservazionale 914 pazienti con età variabile dai 3 anni ai 40 anni, provenienti da Italia, Francia , Svizzera e Grecia.

Di questi 599 maschi (M) e 315 femmine (F).

Tutti i pazienti sono giunti all'osservazione dopo essere stati sottoposti a terapie riabilitative senza successo.

La terapia omotossicologica ha subito delle variazioni nel corso degli anni modificando notevolmente i tempi necessari al recupero clinico dei malati.

Dal 1996 al 2000 la terapia verteva essenzialmente sul drenaggio e sulla dieta privativa di glutine e caseina, nonché sull'impiego di:

- Acido Rodizónico Richinoyl 6DH, Glyoxal 6DH, Metilglyoxal 6DH, N,N Dimetilglycina 4DH.
Fiale bevibili

- Polichetone 6DH, N,N Dimetilglicina 4DH. Fiale bevibili .
- Gangliosidi 4 DH (suini) sol. alcolica. Fiale bevibili .
- Cloruro di Magnesio 360 mg .

In tale periodo osservazionale i pazienti presentavano un lento ma costante incremento ed allungamento dei tempi d'attenzione, incremento dell'affettività, riduzione delle stereotipie e delle crisi convulsive (quando presenti). Riduzione dell'autolesionismo.

Scarso il linguaggio nei pazienti con età superiore ai 9 anni, discreto nei pazienti con età inferiore ai 9 anni.

I pazienti giunti all'osservazione dal 2000 sono stati sottoposti ad una terapia integrativa con :

- Zinco 6.0 mg.,
- A)Fosfofrutthinasi 4DH, Ippocampo 4DH, Ipotalamo 4DH, Epifisi 4DH, Melatonina 5LM, TSH 5-7-9CH, Epitalamina 5-7-9CH, TRH 6DH-6CH-6LM, Noradrenalina 5-7-9-12-15-30LM, Acetilcolina 5-7-9-12-15-30 LM, Serotonina 5-7-9-12-15-30 LM, Chiasma Ottico 4DH, Nervo Ottico 4DH, Corpi Mammillari 4dh, Nucleo Soprachiasmatico 6DH-6CH-6LM, Fasci Tetto-Spinali 7DH, Midollo Osseo 7DH,Ganglio Cervicale Superiore 7DH, Sistema Simpatico 7DH. Gocce
- B)Fosfofrutthinasi 4DH, Ippocampo 4DH, Ipotalamo 4DH,Epifisi 4DH, Megacariociti 4DH, Melatonina 7LM, TRH 6DH-6CH –6LM, Chiasma Ottico 4DH, Nervo Ottico 4DH, Corpi Mammillari 4DH, Nucleo Soprachiasmatico 6DH-6CH-6LM, Fasci Tetto-Spinali 7DH, Midollo Osseo 7DH, Ganglio Cervicale Superiore 7DH, Sistema Simpatico 7DH. Gocce
- C)Fosfofrutthinasi 4DH, Ippocampo 4DH, Ipotalamo 4DH, Epifisi 4DH, Megacariociti 4DH, Melatonina 9LM, TRH 7DH-7CH-12LM, TSH 5-7-9C11, Epitalamina 5-7-9CH, Noradrenalina 5-7-9-12-15- 30 LM, Chiasma Ottico 4DH, Nervo Ottico 4DH, Corpi Mammillari 4DH, Nucleo Soprachiasmatico 6DH-6CH, Fasci Tetto-Spinali 7DH, Midollo Oseo 7DH, Ganglio Cervicale Superiore 7DH, Sistema Simpatico 7DH. Gocce
- Vit B1:0.7 mg.
- Vit B2: 0.8 mg.
- Vit. B6:1.0 mg.
- Vit. PP: 9.0mg.
- Fermenti lattici vivi (milk free): Fermenti lattici

Lactobacillus acidophilus 6.000.000.000, Bifidobacteria (infantis,longum,brevis)3.000.000.000,Lactobacillus casei 12.000.000.000, Streptococcus thermophilus 12.000.000.000 , Lactobacillus rhamnosus 6.000.000.000, Lactobacillus bulgaricus 3.000.000.000 , Bacillus subtilis 3.000.000.000.

- Potassio: 60 mg.
- L-Arginina: 1700 mg
- Coenzima Q-10: 16 mg
- Biotina: 0.15 mg.
- Selenio:25 mcg
- Omega 3 – Omega 6.
- O.E. Melaleuca alterifolia adsorbita su Perossido di magnesio 50 gr e Ossido di magnesio 50 gr.

Con la modifica della terapia i pazienti hanno presentato tempi di recupero molto più rapidi infatti, come già discusso, i cambiamenti comportamentali si sono verificati già nei primi 6 mesi di terapia, con incremento notevole dell'attenzione, della partecipazione alle attività scolastiche, di interazione con i familiari e con estranei.

Apprezzabile la riduzione delle stereotipie e positiva risposta alle terapie riabilitative proposte.

Dopo circa 12 mesi di terapia il 65% dei pazienti ha incominciato, autonomamente, a voler organizzare il linguaggio.

Dopo 18 mesi di terapia i recuperi, riferitisi a tutte le sfere comportamentali e psichiche, con un crescente vocabolario autonomo e finalizzato, si presentavano nell'85% dei malati.

Allo stato attuale, a causa della grande disparità dei malati e dei differenti quadri clinici, non è possibile dettare statistiche precise: sussiste però la convinzione che con la presente terapia biologica, associata ad idonee terapie riabilitative, nonché al “Metodo Tomatis”, è possibile consentire un discreto recupero clinico dei malati, stabilmente, e non dipendente dalla somministrazione costante dei composti.

Gli Autori si propongono di continuare il proprio studio osservazionale con l'inquadramento delle costituzioni di ogni singolo paziente e degli aplotipi individuali, nonché di stabilire, metodologicamente, i tempi di recupero per ogni singola sfera comportamentale.

BIBLIOGRAFIA

- Bernard S., Enayati A, Roger H, Binstock T, Redwood L, Mc Ginnis W. Autism: A Unique Type of Mercury Poisoning . ARC Research . April 3 2000.
- Pouletty P, Ferrone S, Amesland F, Cohen N, Westholl U., Summary report from the first international workshop on soluble HLA antigens. Tissue Antigens 1993.
- Carbone E, Terrazzano G, Colonna M ed al. Natural killer clones recognize specific soluble HLA class I molecules. Eur J Immunol 1996.
- C. Ricciuti e coll. Sistema immunitario intestinale e malassorbimento. Boll. Bibliogr. 1998.
- Lucarelli S, Frediani, Zingoli A.M., Ferruzzi F, Giardini O, Quintieri F, Barbato M, D'Eufemia P, Cardi E. Food and infantile autism. Panminerva Med 1995 sep;37(3):137-41
- Horvath K, Papadimitriou JC, Rabsztyrn A, Drachenberg C, Tildon JT. Gastrointestinal abnormalities in children with autistic disorder. J Pediatr 1999 Nov; 135(5):559-63.
- Il drenaggio. Quaderni di Clinica Omotossicologica. Dicembre 2000.
- Giovannelli G., Bianchini G, de Angelis GL. Zinco e Sodio: nuovi aspetti fisiopatologici. Problemi attuali di alimentazione nell'età evolutiva – Giugno 1982.
- Adams H, Ashworth E, Breault GA, Guo J. Knot tied around an octahedral mental centre. Nature. 14 giugno 2001. Vol 411,
- Giovannini M, Rottoli A, Riva E, Bertassi F, Zecchini G, Fiocchi A. Ruolo dello Zinco nell'immunocompetenza in età pediatrica. Riv Ital Ped 1996,12,479-485.
- Hambidge KM. The role of zinc and other trace metals in pediatric nutrition and health. Pediatr. Clin North Am 1977,24,95-106,
- 12) Linder MC. Nutrition and metabolism of the trace elements: Zinc . Nutritional biochemistry and metabolism. NY, Amsterdam, Oxford, Elsevier , 1985, pp.161-165.
- 13) Kirchgessner M, Weigand E. Zinc absorption and excretion in relation to nutrition . NY and Basel 1983, vol 15, pp.319-361.
- 14) Menard MP, Oestreicher P, Cousins RJ. Zinc transport by isolated, vascularly perfused rat intestine and intestinal brush border vesicles. The Am. Chemical Society Washington DC 1983, pp.233-246.
- Pedersen B, Eggum BO. Interrelation between protein and zinc utilization in rats. Nutr Rep. Internat. 1983, 27,441-453.
- Cousins RJ. Regulation of zinc absorption: role of intracellular ligands. Am. J Clin Nutr 1979,32,339-345.

- Vigi V, Chierici R. Nutrizione: gli oligoelementi (parte I). Rassegna bibliografica. 1986.
- Cox IM, Campbell MJ, Dowson D. Magnesio intraeritrocitario e sindrome dell'astenia cronica. *The Lancet* (ed it) 30 marzo 1991. Vol 337.
- Cupello A, Robello M. GABA (A) receptor modulation in rat cerebellum granule cells. *Receptors Channels* 2000;7(2):151-71.
- Montinari M.G. Patologie autoimmunitarie HLA correlate. Impiego dei Chinoni in terapia. *Aggiornamenti di Medicina Integrata*. Anno 6- 1° semestre 1998.
- Burattoni G, Poletto C. I chinoni di Koch ed il legame carbammidico. *Aggiornamenti di Medicina Integrata*. 1999.
- Cahalan MD. Channels as enzymes. *Nature* 31 May 2001. Vol 411.
- Lorenz MC, Fink GR. The glyoxylate cycle is required for fungal virulence. *Nature* 5 July 2001. Vol 412. pp 83-86.

24) Montinari M.G. Bovine Gangliosides Treatment in the Physiopathology of Obstinate Constipation and Encopresis in Children. *Medit. J Surg Med* 1(1995),5.

- Yuki N. Anti-ganglioside antibody and neuropathy: review of our research. *J Peripher Nerv Syst* 1998;3(1):3-18.
- Odaka M, Yuki N, Nobile-Orazio E, Carpo M, Hirata K. Antibodies to GM1 (NeuGc) in Guillain-Barre syndrome after ganglioside therapy. *J Neurol Sci* 2000 Apr 15;175(2):96-106.
- Wainger BJ, De Gennaro M, Santoro B, Siegelbaum SA, Tibbs GR. Molecular mechanism of cAMP modulation of HCN pacemaker channels. *Nature*. 14 giugno 2001. Vol 411.

28) Montinari Massimo – Autismo- Macro Edizioni 2003.

29) Montinari M.G. MD FRSH , Roberto A. MD, Costi A. BD, Amendola G. MD , Munno I. BD Rabolli P. MD, Rotunno C. MD, Resasco M. MD, Conte M. MD, Gamba W. MD, - Approccio Omotossicologico alla “sindrome autistica” e ruolo degli oppioidi alimentari (studio osservazionale su 894 casi). Congrès International Genève Suisse 27/28 Février 2004- Centre Médical Universitarie (CMU).