

# La formula di Loeb: una ricca eredità dissipata

Francesco Sgambato, Ester Sgambato, Armando Fucci

Dipartimento di Medicina, UO Complessa di Medicina Interna, Ospedale "Sacro cuore di Gesù" – Fatebenefratelli, Benevento

## SINTESI

La formula di Loeb è una delle pietre miliari nella dimostrazione pratica che l'organismo umano non può essere studiato in maniera frammentata e, mediante la sua applicazione, è possibile, in modo semplice, dare risposte immediate a diversi problemi sia in ambito diagnostico sia terapeutico.

Loeb condusse studi sperimentali sul diverso "comportamento vitale" di vari organismi animali a contatto con diverse soluzioni saline in varie concentrazioni. I suoi lavori sull'induzione di contrazioni ritmiche nei muscoli scheletrici, per esempio, oppure quelli sull'importanza dell'equilibrio ionico nella sopravvivenza di vari embrioni lo portarono a ritenere che modificando gli ioni contenuti in un tessuto si potessero trasferire qualità non possedute ordinariamente.

La chiave del problema, che gli si poneva quotidianamente per studiare gli organismi viventi microcellulari, era determinare la

miscela appropriata di tali ioni o meglio "l'insieme armonioso" dei vari sali nelle giuste concentrazioni, tali da mantenere le condizioni vitali.

Gli studi di Loeb dettero le prime dimostrazioni concrete che il mantenimento delle condizioni vitali dipende da un equilibrio dinamico di forze ioniche contrastanti, mantenute nelle giuste proporzioni da un incredibile sistema di regolatori automatici.

I suoi esperimenti dettero una spiegazione più concreta al concetto della "stabilità del milieu interieur" di Claude Bernard (1813-1878) e contribuirono alla grande stagione scientifica della fisiologia generale di fine Ottocento e inizio Novecento.

Insieme ad altri scienziati, Loeb 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".

Non abbiamo difficoltà a confessare che, fino a qualche anno fa, non conoscevamo affatto chi fosse Jacques Loeb (1859-1924), un fisiologo tedesco, nato a Mayen (Renania), trasferitosi in America a 32 anni e diventato, poi, Professore nelle Università di Chicago, di Berkeley e infine al Rockefeller Institute di New York, dopo intervalli giovanili di vita da ricercatore trascorsi nelle Università di Strasburgo, di Wurzburg e nella Stazione Biologica di Napoli (Figura 1).

Siamo giunti a lui seguendo varie piste nell'ambito dei nostri studi sull'equilibrio idro-elettrolitico ed è stato un vero piacere culturale scoprire, occasionalmente, che alcune sue ricerche, di circa un secolo fa, lo avevano portato a elaborare un'equazione (formula di Loeb), apparentemente astrusa, ma che con grande semplicità riesce a spiegare fenomeni biologici complessi, che prima ci apparivano inspiegabili. La formula è capace di dare risposte immediate a tanti nostri precedenti interrogativi, sia in termini diagnostici sia terapeutici, nell'ambito della pratica clinica quotidiana dinanzi a pazienti ordinari e/o in gravi condizioni nelle fasi critiche complesse.

Ancora più gradevole, poi, è stato scoprire che questa formula 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). Non a caso una delle pubblicazioni scientifiche più interessanti di Jacques Loeb fu *The Organism as a Whole*, "L'Organismo come un insieme"<sup>1</sup> che risale al 1916, anche se non fu questo lo studio che gli dette la notorietà in ambito scientifico (si veda il box dedicato alla scheda biografica).

A noi internisti, però, può già bastare la sola lettura di questo titolo per renderne subito simpatico l'Autore, come pure ci illumina sapere, tanto per avere un assaggio della sua personalità, che egli si iscrisse inizialmente alla facoltà di Filosofia (1880) ma, dopo qualche tempo, decise di cambiare facoltà, essendosi convinto che «I Professori di Filosofia discutono e girano intorno ai problemi, piuttosto che risolverli», mentre egli, per temperamento, era portato a trovare soluzioni pratiche ai problemi correnti.

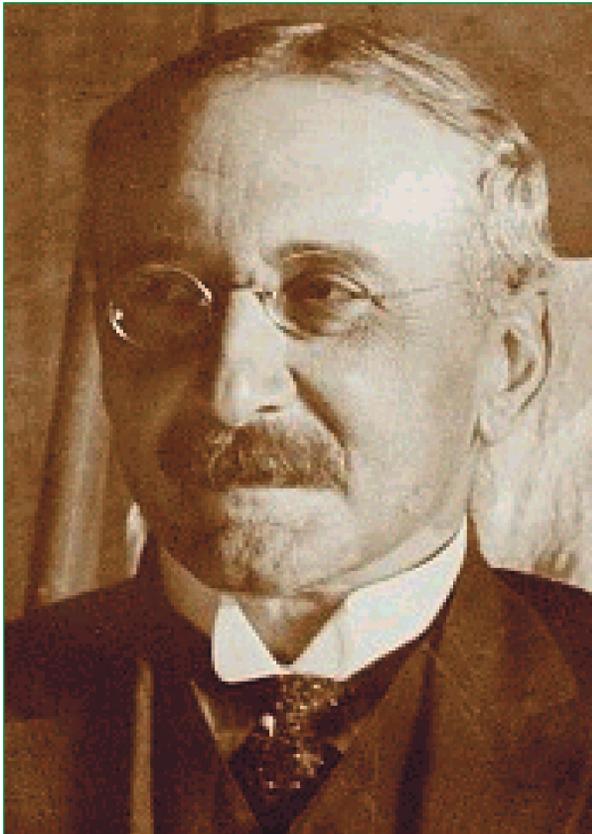


Fig. 1 - Jacques Loeb.

## Gli esperimenti e i “principi” di Loeb

Loeb intraprese numerosi studi sperimentali in cui valutò il diverso comportamento vitale di vari organismi animali quando essi venivano messi a contatto con “soluzioni saline diverse”, a varie concentrazioni oppure con miscele di tali soluzioni, e pervenne a interessanti conclusioni.

Egli, per primo, fu sorpreso nel riscontrare che l'aggiunta di qualche sale all'acqua distillata (tra cui anche il normale cloruro di sodio, apparentemente innocuo) era capace di renderla tossica nei confronti degli organismi viventi ivi contenuti, come pure che l'aggiunta ulteriore di altri tipi di sali, nelle giuste proporzioni, consentiva di ridurre o annullare la precedente tossicità.

Egli chiamò questo fenomeno biologico *antagonistic salt action*, “azione salina antagonista”, 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<sup>2-7</sup>.

I suoi lavori sull'induzione di contrazioni ritmiche nei muscoli scheletrici mediante ioni diversi<sup>8</sup> oppure quelli sull'importanza dell'equilibrio ionico nella

sopravvivenza di embrioni del pesce *Fundulus*<sup>9</sup> lo portarono a ritenere che «con i cambiamenti degli ioni contenuti in un tessuto noi possiamo trasferirgli delle qualità che esso non possiede ordinariamente»<sup>10</sup> ma «il problema è determinare la miscela appropriata di tali ioni»<sup>11</sup>. Nacque così il concetto delle *physiologically balanced salt solutions* (soluzioni saline fisiologicamente equilibrate)<sup>12,13</sup>.

Seguendo queste ipotesi sperimentali utilizzò vari tipi di animali acquatici, privilegiando per i suoi studi quelli “amfibodi”, i quali presentavano la caratteristica di poter vivere sia in acqua dolce sia in acqua salata (marina) (come per esempio il pesce *Fundulus*, alcuni crostacei come il *Gammarus pulex* o Pulce d'acqua, oppure le larve di *Balanus Iberneus* o di *Sea Urchin* ecc.).

Loeb ricreò in laboratorio un ambiente liquido artificiale ove riuscire a far sopravvivere questi piccoli animali e, in concreto, i suoi sforzi ebbero successo con un particolare *milieu* formato da una miscela di cinque soluzioni saline diverse, contenenti:

- cloruro di sodio (NaCl) (comune sale da cucina);
- cloruro di potassio (KCl);
- cloruro di magnesio (MgCl<sub>2</sub>);
- solfato di magnesio (SO<sub>4</sub>Mg);
- cloruro di calcio (CaCl<sub>2</sub>).

Successivamente, aggiungendo e sottraendo un tipo di sale per volta, a turno, sperimentò che l'eliminazione di uno qualsiasi di questi sali minerali metteva in pericolo la sopravvivenza degli animali, trasformando la soluzione salina residua in un ambiente di vita più tossico.

Queste risultanze sperimentali lo portarono a concludere che non era importante per la sopravvivenza un singolo sale, ma “l'insieme armonioso” dei vari sali nelle giuste concentrazioni, adeguatamente miscelate (infatti, il risultato non variava, indipendentemente dal tipo di sale eliminato per primo).

In particolare, poi, era molto importante il numero delle valenze degli ioni implicati (monovalenti, bivalenti, trivalenti ecc.) per cui arrivò a formulare alcuni principi regolanti la vitalità e la vivibilità all'interno delle soluzioni saline impiegate.

1. La soluzione è equilibrata quando K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup> e Mg<sup>++</sup> sono in particolari concentrazioni e proporzioni reciproche (1<sup>a</sup> formula di Loeb):

$$\text{Fenomeni biologici} = \frac{[K^+] + [Na^+]}{[Ca^{++}] + [Mg^{++}]}$$

2. «Tutte le soluzioni ottenute con un sale unico sono tossiche, anche se quel sale è il cosiddetto inoffensivo cloruro di sodio».

3. «Tutte le soluzioni ottenute miscelando sali di cationi monovalenti (Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup>) sono tossiche, come pure tutte le soluzioni ottenute miscelando sali di cationi bivalenti (Mg<sup>++</sup> e Ca<sup>++</sup>) sono ugualmente tossiche».
4. «Se a una di queste soluzioni tossiche (per esempio quella contenente i sali a cationi monovalenti) si aggiunge una piccola quantità di una soluzione di sali a cationi bivalenti, la tossicità si attenua ed essa può divenire nulla se i differenti sali della miscela si trovano in proporzioni determinate. In questi casi la soluzione è equilibrata; tutti gli squilibri equivalgono a una tossicità».
5. «Gli enzimi della coagulazione e della liquefazione sono fortemente influenzati nella loro azione dagli ioni del Ca<sup>++</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> e Mg<sup>++</sup>. Il Ca<sup>++</sup> favorisce la coagulazione e il Mg<sup>++</sup> fa il contrario. Gli altri due ioni hanno una azione intermedia»<sup>10</sup>.
6. «L'altro anno io trovai che fibre muscolari di una rana battono ritmicamente (come il cuore) se vengono messe in una soluzione di NaCl oppure di NaBr (bromuro di sodio). È soltanto la presenza di K-ioni e calcio-ioni nel sangue che impedisce ai muscoli striati di contrarsi ritmicamente nel corpo»<sup>10</sup>.

In assenza di calcio essi subivano contrazioni ritmiche e Loeb suggerì che questo poteva giustificare la tetania in alcune condizioni particolari.

Questi suggerimenti hanno trovato, poi, ampie applicazioni pratiche in medicina<sup>2</sup>. Anche Ringer era arrivato alla conclusione che «tra calcio e potassio vi è un antagonismo analogo come quello che esiste tra alcuni farmaci del cuore, come per esempio tra atropina e muscarina»<sup>2</sup>.

Queste conclusioni, oggi apparentemente semplici, basate su evidenze sperimentali plurime, rappresentavano un tassello utile a confermare, in modo chiaro, la teoria del *milieu interieur* di Claude Bernard (1813-1878), enunciata già nel 1855<sup>14</sup> e confermata nella sua famosa *Introduction a l'étude de la Médecine expérimentale* (1865)<sup>15</sup>, ove veniva esplicitato il famoso concetto chiave: «La stabilità del medium interno (*milieu interieur*, ambiente interno) è la condizione essenziale per il mantenimento della vita libera».

Tali conclusioni, poi, anticipavano il concetto di *homeostasis* espresso, già nel 1926<sup>16</sup> da Walter Bradford Cannon (1871-1945) e, poi, completato nella sua famosa opera *The Wisdom of the body* (*La saggezza del corpo*) del 1932<sup>17</sup>.

Era evidente dalle conclusioni di Loeb che il mantenimento delle condizioni vitali dipende da un equilibrio dinamico di forze ioniche contrastanti, ma nel-

le giuste proporzioni (formula di Loeb), 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 («omeostasi» di Cannon).

## Le formule di Loeb

Le risultanze degli studi di Loeb<sup>4,6,7,12,13,18</sup> lo portarono a dedurre che ogni singolo ione (od ogni singolo sale minerale) ha un suo ruolo necessario, se non indispensabile, negli equilibri generali, dal che Loeb ne trasse la «legge universale dell'equilibrio minerale» che egli espresse con la sua famosa formula, con la quale praticamente tutti i processi biologici vitali hanno stretti rapporti di relazione e/o di dipendenza:

$$\text{Fenomeni biologici} = \frac{[\text{K}^+] + [\text{Na}^+]}{[\text{Ca}^{++}] + [\text{Mg}^{++}]}$$

In particolare le sue precise parole furono le seguenti: «In a series of papers beginning in 1900 I have shown that: It is necessary for the normal functions of living organs and organism that the ratio of the concentration of antagonistic ions (Na + K/Mg + Ca) of the surrounding solution be kept within certain limits; if the value of this quotient becomes either too high or too low, life phenomena become abnormal and finally impossible»<sup>6</sup>.

«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 e infine impossibili».

All'interno del suo lavoro<sup>6</sup> sono presentate due tabelle che esprimono i risultati degli esperimenti, in cui vengono indicate le quantità minime e massime di cloruro di calcio e di cloruro di magnesio necessarie per ottenere la sopravvivenza e il mantenimento della capacità di nuotare delle larve, all'interno delle soluzioni liquide contenenti cloruro di sodio e cloruro di potassio in diverse concentrazioni.

Successivamente, il fallimento di altri suoi esperimenti lo convinse che la colpa era da attribuire al fatto che egli aveva dato scarsa importanza alla concentrazione degli idrogeno-ioni all'interno delle soluzioni, ovvero sia non aveva tenuto conto dello stato acido-base ma solo di quello idro-elettrolitico, quando invece le due condizioni devono essere considerate inscindibili perché strettamente intercorrelate<sup>2,19-21</sup>.

Egli pervenne, quindi, a un perfezionamento della sua formula in cui veniva inclusa, al denominatore, anche la concentrazione degli idrogenioni, giungendo così alla 2ª equazione (o formula) definitiva:

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

## Applicazioni clinico-pratiche della formula di Loeb

Come abbiamo enunciato all'inizio, la formula di Loeb è in grado di aiutarci nella comprensione di molti fenomeni clinici, che prima non riuscivamo a spiegarci, e riesce a dare risposte immediate ad alcuni nostri precedenti interrogativi, in termini sia diagnostici sia terapeutici. Tale formula, infatti, è da considerarsi "una legge universale dell'equilibrio minerale" che non riguarda solo gli animali acquatici, che Loeb aveva studiato direttamente, ma anche gli animali terrestri, tra cui ovviamente l'uomo, e i vegetali.

Facciamo qualche esempio esplicativo applicato agli esseri umani, riferendoci, per cominciare, ad alcuni fenomeni biologici più comuni, quali per esempio, il potenziale di membrana delle cellule miocardiche oppure l'eccitabilità neuro-muscolare, che sono in stretta correlazione e dipendenza dalla formula di Loeb.

### Funzione regolatrice del potassio sull'attività elettrica delle membrane cellulari

Sappiamo tutti che la funzione elettroionica del potassio si esplica nella regolazione dell'attività elettrica delle membrane cellulari, il che regola, insieme agli altri ioni, l'eccitabilità neuromuscolare.

L'iperpotassiemia, per esempio, determina l'accelerazione del processo di ripolarizzazione della cellula miocardica (e, quindi, aumenta l'eccitabilità del suo potenziale di membrana) (Figura 2) ed è più pericolosa della ipopotassiemia, anche se meno frequente di essa<sup>22</sup>. L'eccesso di potassio può non accompagnarsi a un quadro clinico classico, anzi quasi sempre è asintomatico, oppure può sfociare nell'unica manifestazione clinica drammatica dell'arresto cardiaco e/o della morte improvvisa, preannunciata dalle classiche alterazioni elettrocardiografiche (Figura 3)<sup>23</sup>. Per tale motivo il riscontro laboratoristico di una potassiemia elevata ci mette in grande allarme e ci adoperiamo subito per la sua correzione, ma sicuramente è esperienza comune, nella pratica medica, aver constatato che, in alcuni casi clinici con valori molto elevati della potassiemia (superiori a 8 mEq/l, per esempio), non è successo nulla di rilevante dal punto di vista clinico, né dal punto di vista delle modifiche elettro-

cardiografiche, mentre in altri pazienti, anche con valori solo lievemente alti (superiori a 6,5 mEq/l, per esempio), già abbiamo potuto assistere a fenomeni elettrocardiografici significativi e/o a turbe del ritmo capaci di compromettere la vita del paziente.

Noi abbiamo vissuto spesso questa esperienza nella pratica clinica e non riuscivamo a darle una esauriente spiegazione scientifica. Da quando abbiamo conosciuto la formula di Loeb tutto ci è apparso più chiaro e abbiamo saputo trovare, nell'evidenza clinica "globale", le risposte ai nostri interrogativi inevasi. Infatti, analizzando più attentamente il caso clinico capitato alla nostra osservazione, scoprivamo quasi sempre che, nelle forme clinicamente silenti, l'iperpotassiemia si associava a un'acidosi metabolica con un aumento, quindi, della concentrazione idrogenionica, che nella formula di Loeb è posizionata al denominatore:

$$\text{Eccitabilità del potenziale di membrana} = \frac{[K^+] + [Na^+]}{[H^+] + [Ca^{++}] + [Mg^{++}]}$$

I livelli alti di potassio al numeratore e gli idrogenioni alti al denominatore praticamente si compensano reciprocamente e la risultante dell'equazione rimane stabile, facendo sì che l'eccitabilità non venga modificata. Il correggere, invece, uno dei due parametri anomali isolatamente, senza tener conto dell'altro (o anche degli altri ioni presenti nell'equazione) può creare seri problemi clinici generali, perché, per esempio, se correggiamo l'acidosi metabolica con l'utilizzo di una soluzione di bicarbonato di sodio, si avrà di conseguenza che gli idrogenioni al denominatore torneranno nella norma e l'iperpotassiemia al numeratore resterà un'anomalia isolata, nel qual caso la sua influenza sull'eccitabilità diverrà molto alta. Fortunatamente la natura si sa difendere anche da sola, fino a un certo punto, e la diminuzione degli idrogenioni si accompagna, spontaneamente, a un ingresso del potassio nelle cellule con diminuzione riequilibratrice della potassiemia.

Questo è uno dei tanti esempi possibili, utili per capire che gli interventi di correzione degli squilibri idro-elettrolitici e acido-base devono essere attuati tenendo conto della totalità dei protagonisti interessati e, quasi sempre, in tempi gradualmente, in maniera tale da assecondare le risposte naturali fisiologiche, senza interventi bruschi destabilizzanti.

### Il calcio e l'eccitabilità neuromuscolare

Per documentare ulteriormente le applicazioni pratiche della formula di Loeb, rivolgiamo la nostra attenzione al calcio-ione e ai suoi influssi sull'eccitabi-

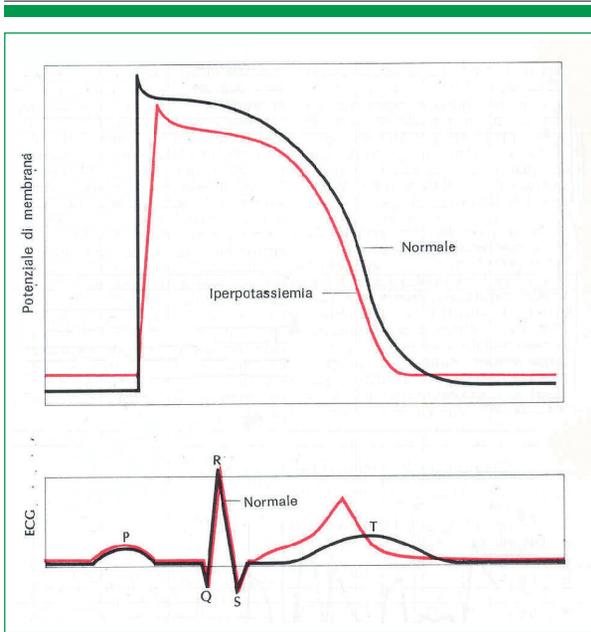


Fig. 2 - Azione del potassio sulla ripolarizzazione della cellula miocardica e sull'eccitabilità del suo potenziale di membrana (tratto da Cohen JJ<sup>22</sup>).

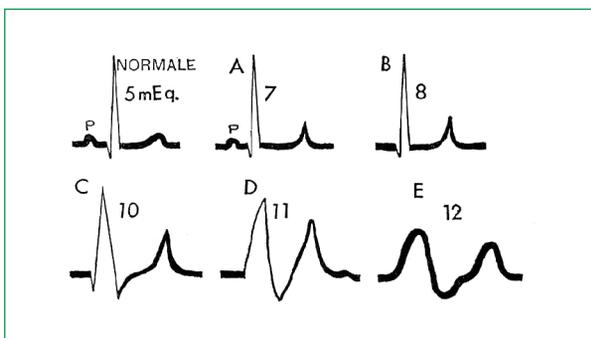


Fig. 3 - L'eccesso di potassio può sfociare nell'arresto cardiaco o nella morte improvvisa, evidenziati dalle alterazioni elettrocardiografiche (tratto da Goldberger E<sup>26</sup>).

lità neuro muscolare. L'ipocalcemia, notoriamente, è causa di contratture muscolari fino alla tetania vera e propria, e questo può essere facilmente intuibile già riferendosi mentalmente alla stessa formula in questione.

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

La presenza del  $Ca^{++}$  al denominatore fa sì che una sua carenza faccia aumentare l'eccitabilità, con scosse tonico-cloniche ed eventualmente tetania, contrariamente alla classica paralisi flaccida determinata dalla ipokaliemia. In caso di ipocalcemia, infatti, è

sempre opportuno controllare se c'è coesistenza di ipopotassiemia, la quale deve essere trattata contemporaneamente, perché correggere solo l'ipopotassiemia senza trattare l'ipocalcemia facilita l'insorgenza della tetania e, per lo stesso motivo (facilmente comprensibile tenendo dinanzi agli occhi l'equazione di Loeb), correggere solo l'ipocalcemia accentua gli effetti dell'ipopotassiemia.

La tetania, come è ben noto, può essere causata anche dalle condizioni di alcalosi (respiratoria e/o metabolica) e anche questa evenienza si spiega facilmente se si tiene conto che nelle alcalosi diminuiscono gli idrogenioni (al denominatore) con aumento dell'eccitabilità.

La coesistenza di ipocalcemia e alcalosi fa sì che esse si potenzino reciprocamente in senso "tetanizzante" e l'eventuale presenza anche di ipomagnesiemia rende questa loro miscela esplosiva (il tutto è spiegabile sempre in base all'equazione di Loeb). Al contrario, l'acidosi (con l'aumento degli idrogenioni al denominatore) protegge dalla tetania, la quale, infatti, non compare nelle nefropatie croniche, per esempio, anche se in queste condizioni cliniche c'è ipocalcemia. Sicuramente è capitata a molti medici l'esperienza di constatare che in alcuni casi clinici, con valori molto bassi della calcemia, non è successo nulla di rilevante dal punto di vista clinico, mentre in altri pazienti, anche con valori solo lievemente bassi, si è potuto assistere a crisi tetaniche insorte sotto i propri occhi in Pronto Soccorso, magari solo perché il paziente, preso da un senso di panico, ha cominciato a iperventilare determinando un'alcalosi respiratoria con conseguente diminuzione degli idrogenioni al denominatore, il che è andato a potenziare la concomitante lieve ipocalcemia preesistente.

Questa è, certamente, un'altra dimostrazione di quelle evidenze cliniche che impongono la "valutazione globale" e che riportano ineludibilmente all'attenzione di tutti i medici (specialisti e non) la necessità di fornirsi di una "mentalità internistica" od "olistica", che dir si voglia.

Sempre rimanendo in tema di iperventilazione è opportuno ricordare che l'iperventilazione in corso di alcalosi respiratoria, che come abbiamo visto può facilitare la tetania, non deve essere confusa con l'iperventilazione dell'acidosi metabolica, che non dà luogo a tetania, in quanto, come già abbiamo detto, questa viene finanche inibita dallo stato di acidosi.

E ancora, se, in corso di ipocalcemia, la tetania insorta non viene controllata nonostante l'impiego del calcio endovena, bisogna assicurarsi che non ci sia anche la concomitanza di una ipomagnesiemia, cosa non infrequente e che deve essere corretta adeguatamente e simultaneamente. Il magnesio, infatti, viene

spesso trascurato nella diagnosi differenziale, essendo ritenuto poco significativo, mentre in alcuni casi è fondamentale per la risoluzione dei nostri problemi; «nessuno nasce solo o è nato per sé solo», diceva Platone e, praticamente, ognuno (ione e non solo) rappresenta soltanto uno dei mille ingranaggi della “grande orologeria cosmica”.

Nello stesso tempo, però, non bisogna essere troppo semplicistici, in quanto la miscela di tutti questi ioni è sempre più complessa di quello che conosciamo e, talvolta, i rapporti tra questi ioni non sono univoci in tutte le situazioni, come ci aspetteremmo. Per esempio il calcio e il magnesio sono alleati in alcune funzioni e in altre condizioni diventano antagonisti<sup>24</sup>, oppure un singolo ione, come per esempio il calcio, può avere ruoli differenti a seconda che sia implicato in fenomeni di irritabilità o in fenomeni di permeabilità<sup>25</sup>.

### Il favoloso “poker d’assi”

I lavori di Loeb sull’*antagonistic salt action* possono ben dirsi cruciali nella comprensione delle caratteristiche biologiche necessarie alle soluzioni saline per essere adatte alla conservazione della vita e si può affermare che i suoi esperimenti dettero, nella pratica clinica, una spiegazione scientifica al concetto della “stabilità del *milieu interieur*” di Claude Bernard.

L’attenzione di Loeb alle problematiche acido-base di tali soluzioni dette, poi, un grande incremento agli studi successivi, volti a trovare metodi di misurazione dello stato acido-base. Questi nuovi approcci spianarono la strada ai lavori sperimentali di Lawrence Joseph Henderson (1878-1942) che portarono alla geniale formulazione dell’Equazione di Henderson, in cui viene sintetizzata tutta la problematica dell’equilibrio acido-base, ovvero sia che la concentrazione degli idrogenioni (e quindi l’acidità o la basicità di una soluzione) è data dal rapporto quantitativo esistente fra la concentrazione dell’acido carbonico (al numeratore) e la concentrazione dei bicarbonati (al denominatore) secondo una costante  $K^{26-28}$ .

Lo stesso Henderson «comparò la composizione dei sali dell’acqua marina con il sangue degli animali superiori e trovò che essi erano simili, specialmente in relazione alla stabilità della concentrazione idrogenionica. Egli suggerì che la vita è cominciata nell’oceano e che questo *milieu* marino di un’epoca precedente viene mantenuto nel sangue degli animali superiori da parte dell’organismo stesso»<sup>29</sup>.

A buona ragione, quindi, si può affermare che Claude Bernard, Jacques Loeb e Lawrence Joseph Henderson hanno rappresentato tre pietre miliari nella storia dell’umanità e, prendendo spunto dall’annotazione curiosa che la data della morte di Claude Bernard (1878) corrisponde a quella di nascita di Henderson,

possiamo ben dire che i due grandi ricercatori si siano scambiati il testimone in questa meravigliosa staffetta ideale.

Jacques Loeb non è stato un semplice spettatore tra i due, ma ha dato il suo grande contributo facendo da *trait d’union* e da trampolino per Henderson, cultore del concetto di “equilibrio”, coadiuvato anche da un altro grande componente di questo “favoloso poker d’assi”, che “pensava e agiva” in quegli anni, cioè Walter Bradford Cannon (1871-1945), fisiologo sperimentale, che dette grandi contributi per la nascita del concetto di “omeostasi”, termine da lui coniato.

### Conclusioni

Tutte le cose che ignoriamo, una volta capite, ci sembrano finanche banali e scontate, espressioni soltanto delle nostre precedenti lacune culturali. Spesso, infatti, ci è toccato scoprire che conoscenze già acquisite da tempo ci erano sfuggite, non avendo saputo ricercarle nel libro giusto, al momento giusto o con il maestro giusto.

L’avanzamento delle conoscenze, come sempre, procede per gradi e per contributi individuali (o di gruppo) in successione temporale, in cui una nuova idea (anche se rivoluzionaria) si innesca sempre su intuizioni stimolate dai traguardi raggiunti negli anni passati oppure parte dalle incognite lasciate dai ricercatori precedenti, sfruttandone le basi di appoggio. A questo proposito, quale migliore sintesi concettuale di quella formulata da Isaac Newton quando disse: «Siamo dei nani sulle spalle di giganti», riferendosi ai basilari contributi che lo avevano portato alla sua teoria gravitazionale.

Molte volte, però, può capitare che questi basilari lavori scientifici (che sono sicuramente costati moltissimi anni di studio e di sacrifici ai loro Autori) cadano nel dimenticatoio e finanche corrano il rischio di andare definitivamente dispersi, anche in altri settori culturali<sup>30</sup>. Questo è il caso dell’Equazione di Loeb che, per troppi anni, è rimasta dimenticata o misconosciuta o sottovalutata.

Analoga sorte è toccata anche all’Equazione di Henderson (1908), intuizione geniale e di una estrema semplicità nella sua applicazione didattica, oscurata dalla complicatissima famigerata Equazione di Henderson-Hasselbalch (1916), che ha reso inutilmente ostico tutto l’argomento del cruciale equilibrio acido-base, la cui conoscenza da parte dei medici, invece, è vitale per la sopravvivenza di molti pazienti.

Queste esperienze negative al riguardo hanno rafforzato la nostra filosofia sull’opportunità di fermarsi, ogni tanto, e di andare indietro nel tempo a cercare “nozioni fondamentali” per la comprensione dei problemi correnti, scavando nel passato della storia del-

la medicina. È come quando, visitando nuove località, ci si ferma a sedere durante il percorso per la stanchezza e, volgendo indietro lo sguardo, si scopre, con grande meraviglia, che i panorami più belli erano alle nostre spalle e ci erano sfuggiti; motivo per cui il viaggiatore scaltro adotta metodicamente la furbizia di girarsi ogni tanto.

Utilizzando questa procedura, anche lo studioso potrà fare la piacevole scoperta, come è avvenuto più volte per noi, di ritrovare Autori che hanno già dedicato molti anni della loro vita a ricercare le soluzioni per le nostre ignoranze, ancora attuali, che nessuno ci aveva aiutato a colmare.

Come emerge da questa disamina degli studi di Loeb, riferiti agli equilibri acido-base e idro-elettrolitico, sarà

sicuramente utile per tutti rinfrescare vecchie nozioni o acquisirle *ex novo* in relazione alla sua semplice e geniale formula, frutto di anni di lavoro certosino. Essa merita di essere memorizzata e diffusa nell'ambiente didattico, perché consente di capire subito le interrelazioni esistenti tra i vari sistemi e di metterle a frutto nella pratica clinica, senza grande dispendio di energie<sup>31</sup>.

Loeb, tra l'altro, riteneva che «tutti i fenomeni osservati dovrebbero essere espressi in forma di equazioni, senza contenere alcuna costante arbitraria»<sup>2</sup>. Proprio di queste sintesi c'è una grande necessità in medicina, in cui le cose da imparare sono diventate troppe, oppure lo sono sempre state. Dissiparle è un vero peccato, e non diffonderle, per chi le ha apprese, esprime un imperdonabile atto di egoismo intellettuale.

## SCHEDA BIOGRAFICA

Jacques Loeb (7 aprile 1859-11 febbraio 1924), fisiologo tedesco, nacque a Mayen, vicino Koblenz (Prussia, oggi in Germania, Renania); trasferitosi in America a 32 anni divenne, poi, Professore nelle Università di Chicago, di Berkeley e infine al Rockefeller Institute di New York, dopo intervalli giovanili di vita da ricercatore trascorsi nelle Università di Strasburgo, di Wurzburg e nella Stazione Biologica di Napoli. In precedenza (1880) si era iscritto all'Università di Filosofia ma, dopo breve tempo, aveva deciso di cambiare perché «i Professori di Filosofia discutono e girano intorno ai problemi, piuttosto che risolverli», mentre egli, per temperamento, era portato a trovare soluzioni pratiche ai problemi ed era nemico degli apparati complicati.

Ricercatore dagli interessi poliedrici, aveva «una sintetica immaginazione ed una istintiva abilità ad unire armoniosamente i diversi elementi delle differenti discipline [...]». Nelle sue mani l'impollinazione crociata delle Scienze produsse eccellenti frutti<sup>2</sup> ed egli enfatizzò l'importanza della fisiologia, comparata con le altre branche scientifiche della fisica, della chimica, della medicina ecc., arrivando a elaborare o contribuendo a elaborare numerose teorie originali in vari settori della ricerca.

*Teoria del tropismo*: dimostrò che molti animali semplici sono costretti ad assumere un certo orientamento nello spazio in rapporto ad alcune forze che ne determinano le direttrici d'azione, per esempio la luce, la corrente elettrica, la gravità, la concentrazione ionica ecc.<sup>2,3,32</sup>.

Le risposte dirette sono «movimenti forzati involontari», quali funzioni autonome di reazioni a uno stimolo. Secondo Loeb le falene, per esempio, si dirigono verso la fiamma «a causa dello stesso processo meccanico in base al quale l'asse dello stelo di una pianta si orienta in direzione dei raggi luminosi»<sup>33</sup>. Egli concludeva che per questi animali non vi è «*free will*», vita libera.

*Teoria della partenogenesi artificiale* (riproduzione senza fertilizzazione) che gli dette grande notorietà anche al di fuori dell'ambiente scientifico, facendolo diventare un personaggio noto al grande pubblico: dimostrò che le larve di echinoderma possono svilupparsi in assenza di fertilizzazione, mediante la semplice stimolazione chimica.

Documentò la segmentazione delle uova non fertilizzate di un verme marino, e arrivò alla conclusione che «miscele particolari di ioni possono essere capaci di causare lo stesso effetto come la penetrazione di uno spermatozoo»<sup>2,3,10,11</sup>. Nel 1906 arrivò già a concludere che «niente contraddice la possibilità di realizzare in futuro la produzione artificiale di materia vivente»<sup>33</sup>.

*Teoria della "antagonistic salt action"*: esplorò la struttura dell'ambiente vitale (*living medium*, *milieu interieur*, *aqueous medium*) e pervenne alla concezione di una «*integrating intellectual framework*» (intelaiatura intellettuale integrata) che lo portò a una visione olistica (*The organism as a whole*, 1916)<sup>1-3,8,9</sup> e alla Formula di Loeb. «The urge of his mind was to see each subject simply and as a whole. He was not content to pursue a special part of a problem without considering its relation to all the rest»<sup>2</sup>.

«La tendenza della sua mente era quella di vedere ogni soggetto come un insieme. Egli non era contento di analizzare una parte speciale di un problema senza considerare la sua relazione con tutto il resto».

*Teoria della concezione meccanicistica della vita*: elaborò la teoria che i fenomeni della vita possono essere spiegati in termini di leggi fisiche e chimiche, con un punto di vista materialista meccanicistico, piuttosto che metafisico, per cui contribuì da protagonista e con passione al dibattito dell'epoca tra «meccanicismo» e «vitalismo»<sup>34</sup>. In questo ambito, più filosofico

che scientifico, si trovò spesso in contrasto con altri scienziati del suo tempo, come, per esempio, anche Henderson e Cannon.

*Studi sulle proteine:* nel periodo 1910-1924 si dedicò a numerosi studi sulla chimica delle proteine, apportandovi grandi contributi originali e scoprendo che esse possono reagire sia come acidi sia come basi<sup>35,36</sup>.

Condusse studi sui fenomeni di rigenerazione nervosa e sulla struttura dell'encefalo<sup>37</sup>.

Nel 1918 fu fondatore del *Journal of General Physiology* e ne rimase editore fino alla morte, nel 1924. Il termine *general physiology* sembra sia stato coniato nel 1885 proprio da Claude Bernard, descrivendolo come «lo studio dei fenomeni comuni agli animali ed alle piante»<sup>38</sup>.

Nella presentazione del nuovo giornale Loeb sottolineò l'importanza di investigare i processi vitali da

un punto di vista fisico-chimico e di dotarsi di metodi di valutazione quantitativa: «Se è vero che il problema fondamentale dei fisici e della chimico-fisica è la costituzione della materia, è altrettanto vero che il problema fondamentale della fisiologia generale è la costituzione della materia vivente, ed in entrambi i casi è necessario il metodo della sperimentazione quantitativa»<sup>38</sup>, concetto che aveva già espresso nel 1898<sup>39</sup>.

Egli aveva una grande capacità di sintesi e «la rapidità con cui le nuove idee venivano suggerite, esaminate ed eventualmente respinte, lasciava spesso attoniti»<sup>2</sup>; nel secolo scorso, fu tra gli scienziati che maggiormente suscitavano interessi scientifici e popolari, grazie anche alla sua grande produzione bibliografica<sup>40</sup> e alla sua affabilità. Egli, infatti, era anche molto espansivo e aveva uno straordinario senso umoristico<sup>2</sup>. L'11 febbraio del 1924 Jacques Loeb morì ad Hamilton, Bermuda.

## Bibliografia

- Loeb J. *The organism as a whole, from a physico-chemical viewpoint*. G.B. Putnam's Sons, New York/London, 1916.
- Oosterhout WJV. Loeb J. *J Gen Physiol* 1928; 8(1): 9-59.
- Crozier WJ, Northrop JH, Oosterhout WJV, Loeb J. Memorial volume. *J Gen Physiol* 1928, Ed. Rockefeller Institute, New York.
- Loeb J. *The dynamics of living matter*. Columbia University Press, New York, 1906.
- Loeb J. *Physiologische Tonenwirkung in Oppenheimer's Handbuch*. Vol. 2, Jena, 1909.
- Loeb J. Is the antagonistic action of salts due to oppositely charged ions? *J Biol Chem* 1914; 19 (3): 431-443.
- Loeb J. Weber's law and antagonistic salt action. *Proc Nat Acad Sc* 1915; 1: 439-444.
- Loeb J. On Ions which are capable of calling forth Rhythmical Contractions. *Studies* 1899, ristampato in Loeb J. *Studies in General Physiology*. University of Chicago Press, Chicago, 1905, pp. 518-538.
- Loeb J. On Ion-Proteid Compounds and their role in the mechanics of life phenomena. *Am J Physiol* 1900; 3: 327-338, ristampato in Loeb J. *Studies in General Physiology*. University of Chicago Press, Chicago, 1905, pp. 544-558.
- Loeb J. On the Nature of the Process of Fertilization and the Artificial production of normal larvae (Plutei) from the Unfertilized Eggs of the Sea Urchin. *Am J Physiology* 1899; 3: 135-138, ristampato in Loeb J. *Studies in General Physiology*. University of Chicago Press, Chicago, 1905, p. 581.
- Pauly PJ. *The invention of Artificial Parthenogenesis*, Chapter 5. In: *Controlling Life: Jacques Loeb and the Engineering Ideal in Biology*. Oxford University Press, New York, 1987, pp. 93-117.
- Loeb J. On the Artificial production of Normal Larvae from the Unfertilized Eggs of the Sea Urchin (Arbacia). *Am J Physiol* 1899-1900; 3: 434-471.
- Loeb J. The Mechanism of Antagonistic Salt Action. *Proc Nat Acad Sc* 1915; 1: 473-477.
- Bernard C. *Cahier Rouge*. Shenkman, Cambridge, 1855 (ristampato 1967), p. 58.
- Bernard C. *Introduction a l'étude de la Médecine expérimentale*. Paris, 1865 (ed. it. *Introduzione allo studio della medicina sperimentale*. Piccin, Padova, 1994).
- Cannon WB. in Pettit A. *Homage à Charles Richet*. Presse Institut, Paris, 1926, p. 9.
- Cannon WB. *The Wisdom of the body*. Peter Smith, London, 1932 (ristampato 1979).
- Loeb J. The Origin of the Conception of Physiologically Balanced Salt Solutions. *J Biol Chem* 1918; 34 (3): 503-504.
- Loeb J. The toxicity of sugar solutions upon Fundulus and the apparent antagonism between salts and sugar. *J Biol Chem* 1912; 11: 415-420.
- Loeb J, McKeen C. The influence of electrolytes upon the diffusion of potassium out of the cell and into the cell. *J Biol Chem* 1915; 23: 54-55.
- Loeb J. On the role of electrolytes in the diffusion of acid into the egg of Fundulus. *J Biol Chem* 1915; 23: 139-144.
- Cohen JJ. Alterazioni nell'equilibrio del potassio. *Minuti* 1980; 6: 15-26.
- Goldberger E. *Sindromi da squilibri idro-elettrolitici ed acido base*. Il pensiero scientifico Editore, Roma, 1982.
- Loeb J. The stimulating and inhibitory effects of Magnesium and Calcium upon the rhythmical contractions of a Jellyfish (Polyorchis). *J Biol Chem* 1906; 1: 427-436.
- Loeb J. Calcium in permeability and irritability. *J Biol Chem* 1915; 23: 423-430.
- Henderson LJ. Concerning the Relations between the Strength of Acids and their Capacity to Preserve Neutrality. *Am J Physiol* 1908; 21: 173-179.
- Henderson LJ. The Theory of Neutrality Regulation in the Animal Organism. *Am J Physiol* 1908; 21: 427-448.
- Fry I. On the Biological Significance of the Properties of Matter: L.J. Henderson's Theory on the Fitness of the Environment. *J Hist Biol* 1996; 29: 155-196.
- Windeln R. *Lawrence Joseph Henderson (1878-1942)*, <http://mit-glied.lycos.de/Windeln>.
- Greenspan RJ, Baars BJ. Consciousness eclipsed: Jacques Loeb, Ivan P. Pavlov, and the rise of reductionistic biology after 1900. *Consciousness and Cognition* 2005; 14: 219-230.
- Sgambato F. Gli equilibri omeostatici in Medicina: le interrelazioni fra i sistemi. *Atti 10° Congresso Nazionale FADOI in G.I.M.I.* 2005; 4, 1 (Suppl. 2), 13-23.
- Loeb J. *Forced Movements, Tropism and Animal Conduct*. Lippincott William & Wilkins, London, 1918.
- [www.kuht.it/modules/sections/index](http://www.kuht.it/modules/sections/index)
- Loeb J. *La conception mécanique de la vie*, 1912, Parigi; *The Mechanistic Conception of life*, Harvard University Press, Harvard, 1924, ristampa 1964.

35. Loeb J. Ionization of proteins and antagonistic salt action. *J Biol Chem* 1918; 33: 531-549.
36. Loeb J. *Proteins and the Theory of Colloidal Behavior*. McGraw-Hill, New York, 1922.
37. Loeb J. *Comparative physiology of the brain and comparative psychology*. GP Putnam's Son, New York, 1900.
38. Andersen OS. A Brief History of The Journal of General Physiology. *J Gen Physiol* 2004; 125: 3-12.
39. Loeb J. The biological problems of today: physiology. *Science* 1898; 7: 154-156.
40. Kobelt N. Jacques Loeb Bibliography. *J Gen Physiol* 1928; 8 (1): LXIII-XCII.

## ABSTRACT

Loeb's formula is one of the milestones in the practical demonstration that the human organism cannot be studied in a fragmented way and, through its application, one can, in a simple way, give immediate responses to different problems in both a diagnostic and therapeutic context.

Loeb conducted experimental studies on the different "vital behaviour" of various animal organisms in contact with different saline solutions at various concentrations. His work on the induction of rhythmic contractions in skeletal muscles, for example, or those on the importance of the ionic equilibrium in the survival of various embryos, led him to claim that by modifying the ions contained in a tissue it is possible to transfer qualities not possessed ordinarily.

The key to the problem, which he posed on a daily basis when studying microcellular living beings, was to determine the appropriate blend of such ions or better the "harmonious set" of

the various salts in the correct concentrations such as to maintain vital conditions.

Loeb's studies yielded the first concrete demonstrations that the maintenance of vital conditions depends on a dynamic balance of contrasting dynamic ionic forces, kept in the correct proportions by an incredible system of automatic regulators.

His experiments gave a more concrete explanation to the concept of "stability of the interior environment" by Claude Bernard (1813-1878) and contributed to the great scientific season of general physiology that took place in the late 19<sup>th</sup> and early 20<sup>th</sup> centuries.

This fabulous "poker of aces" laid the foundations for "holistic" concepts, no longer in theoretical terms, but also with concrete "in vivo" demonstrations, subject to ongoing laboratory tests, in harmony with the canons of the "experimental" method.

**www.cgems.it**, il sito istituzionale

• Tutte le novità editoriali, le opere di prossima pubblicazione, le riviste in uscita e i prodotti multimediali. Potrete consultare il catalogo completo on line, con possibilità di acquistare via Internet tutti i prodotti, e partecipare alle nostre offerte e promozioni • Le ultime news in campo medico, una sezione dedicata ai congressi e un'area di servizi gratuiti per consultare liberamente alcuni numeri delle nostre riviste • La newsletter periodica (i nuovi Clienti devono registrarsi per riceverla direttamente al loro indirizzo e-mail).

**www.cgemsformazione.it**, il sito della formazione

• Tutti i corsi a distanza, con possibilità di registrarsi e seguire il percorso formativo on line • I corsi in presenza, con iscrizione on line o prenotazione non vincolante per ricevere tutte le informazioni utili • I corsi FAD GRATUITI, già disponibili per tutti gli utenti, previa registrazione • Inoltre: le novità dal Ministero sull'ECM, i link utili, e un forum per discutere con i Colleghi.