



## LA PROGRESSIONE DELLE MALATTIE E LE PATOLOGIE CRONICHE

[Andrienne, BioMed, Dewit-Leunis, Heel, Henry, Piterà, Piterà2]

Le malattie non sono disordini di tipo statico, immutabili nel tempo, ma hanno una loro evoluzione. Possiamo sempre descrivere la causa di insorgenza di una qualunque malattia in termini di una interazione dell'organismo (con la sua specifica costituzione, la sua resilienza e le sue predisponenti morbose) con uno o più eventi "patogeni" (*noxae*) esterni o interni all'organismo stesso (pensiamo ad esempio ad un "colpo di freddo" o ad un virus o ancora ad uno stress prolungato).

Sono stati formulati diversi modelli che, a partire da questo presupposto generale, descrivono l'evoluzione della malattia, ciascuno con la propria peculiarità. Di particolare interesse sono i modelli offerti dalla gemmoterapia e dalla omotossicologia perché permettono di valutare gli stadi di progressione di qualunque tipo di morbosità sia nell'acuto sia nel cronico, fornendo quindi gli strumenti per un inquadramento e per un trattamento delle patologie a seconda della stadiazione. È interessante notare che, nonostante le notevoli differenze di approccio sia dal punto di vista teorico sia da quello diagnostico e terapeutico, i due modelli possono essere agevolmente messi a confronto, tanto da poterli quasi sovrapporre una volta fatte le opportune considerazioni e precisazioni.

### Le fasi

L'omotossicologia ([Andrienne, Heel, Reckeweg]) e la gemmoterapia ([Andrienne, Dewit-Leunis]) propongono uno schema di evoluzione delle patologie croniche che consta di sei fasi. Entrambi gli schemi partono dall'incontro dell'organismo con una generica noxa. In omotossicologia, le noxae prendono il nome specifico di *omotossine*.

#### ***Fase di attivazione o escrezione***

L'istante iniziale di una qualunque malattia corrisponde al momento in cui un organismo vivente entra in contatto con una "entità" almeno potenzialmente patogena, che sia chimica, fisica o biologica, esterna all'organismo o prodotta internamente. Nel caso in cui l'entità in questione non sia pericolosa per l'organismo, quest'ultimo semplicemente non fa nulla; se invece l'entità costituisce un pericolo (in questo caso, si parla propriamente di *noxa*, *patogeno*, *tossina*), a seguito di tale contatto l'organismo mette in atto sempre una qualche forma di reazione.

Nella prima fase di reazione, chiamata di *attivazione* o *fase I* da Dewit e Leunis e di *escrezione* da Reckeweg, l'organismo tenta di allontanare l'agente patogeno in maniera semplice, semplicemente aumentando le secrezioni e le escrezioni fisiologiche. È una strategia di gestione quasi passiva che non produce le manifestazioni cliniche tipiche delle reazioni di difesa. In questa

fase, le tossine non interferiscono, ad esempio, con le cellule epiteliali delle membrane mucose ma sono inglobate ed eliminate tramite le secrezioni fisiologiche fluide (sudorazione, diarrea, vomito, lacrime, urine, cerume, catarro, ecc.), che possono risultare temporaneamente aumentate. Tale fase copre tutte le iper-secrezioni (endocrine) e le iper-escrezioni dell'organismo nei differenti organi e tessuti. L'espulsione delle tossine avviene attraverso gli orifici del corpo (questo rimanda al concetto di "apertura dei pori" di alcune medicine tradizionali). Se l'allontanamento del patogeno riesce, l'organismo ritorna all'equilibrio spontaneamente senza alcun insulto.

Siccome questa è una fase in cui la reazione consiste esclusivamente in una iperproduzione di liquidi o comunque di fluidificazione dei secreti e degli escreti, dal punto di vista umorale può essere considerata una fase principalmente flemmatica, in cui la flema è tipicamente mobile e non ispessita.

### **Note sul sistema immunitario**

[Cheng, Dixon, Roggel, Wikipedia]

Le cellule del sangue sono tutte prodotte a partire dalle *cellule staminali ematopoietiche*<sup>1</sup> (*Hematopoietic Stem Cells* o HSC, in inglese) che risiedono nel midollo osseo, attraverso un processo detto *ematopoiesi*. I dettagli di tale processo non sono ancora stati completamente chiariti, tanto che tuttora sussistono diversi modelli alternativi. Per i nostri fini, è sufficiente prendere in considerazione il cosiddetto *modello classico*, che pur avendo una serie di criticità garantisce comunque una buona comprensione delle relazioni per così dire "filogenetiche" tra le diverse linee cellulari.

Le cellule HSC hanno la doppia capacità di auto-rinnovarsi e di essere pluripotenti, ossia in grado di dar vita a cellule figlie (lignaggi o *lineages*) geneticamente differenti. Il processo che porta fino alla formazione delle cellule del sangue mature è un processo gerarchico che, partendo dalle cellule ematopoietiche, comporta una progressiva perdita, per le cellule via via generate, delle capacità di auto-rigenerazione, di proliferazione e della capacità di dar vita a lignaggi cellulari differenti (*lineage potentials*).

A grandi linee, secondo il modello classico, la divisione mitotica delle HSC porta alla formazione contemporanea di due tipi di cellule (si parla di *divisione asimmetrica*), ossia di:

- una cellula HSC identica alla cellula madre, che mantiene così costante il pool di HSC
- una cellula progenitrice parzialmente differenziata (*multipotent progenitor* o MPP) e incapace di autorinnovamento (quindi non staminale), ma dotata di un ampio potenziale replicativo.

Una serie di step controllati dalla presenza dei diversi fattori di crescita (tra cui eritropoietina, trombopoietina, alcune interleuchine e i diversi *colony-stimulating factors*) portano ad una ulteriore differenziazione delle cellule pluripotenti in due tipi di cellule progenitrici, ossia in cellule di tipo:

- *mieloide* (progenitore comune mieloide) o

---

<sup>1</sup> Dette anche *emocitoblasti*: questo termine, in realtà, è relativo ad un modello ormai (almeno parzialmente) superato, secondo cui gli emocitoblasti deriverebbero da elementi mesenchimali indifferenziati detti *emoistioblasti*. Pur tuttavia la nomenclatura è mantenuta in diversi testi.

- *linfoide* (progenitore comune linfoide).

Da questi due tipi di cellule progenitrici derivano tutte le cellule del sangue. Per tale motivo, le cellule del sangue possono essere distinte in due grandi classi (v. fig. 1):

- *cellule della linea mieloide, o cellule mieloidi* (cioè derivate da un progenitore mieloide): granulociti (neutrofili, basofili ed eosinofili), eritrociti, megacariociti (precursori dei trombociti o piastrine) e monociti, macrofagi e cellule dendritiche mieloidi;
- *cellule della linea linfoide, o cellule linfoidi* (cioè derivate da un progenitore linfoide): linfociti T, linfociti B, cellule NK e cellule dendritiche linfoidi.

I granulociti (o *leucociti polimorfonucleati*<sup>2</sup>) e i monociti originano entrambi dal mieloblasto (v. fig. 1). I monociti possono a loro volta differenziarsi in macrofagi e cellule dendritiche mieloidi.

Le cellule di Langherhans sono macrofagi tissutali localizzati nella pelle (in tutti gli strati ma in particolar modo nello strato spinoso), mentre le cellule di Kupffer (o macrofagi stellati) e le cellule di Kupffer-Browicz sono macrofagi residenti nel fegato. Le cellule di Kupffer costituiscono l'80-90% di tutti i macrofagi tissutali presenti nel corpo.

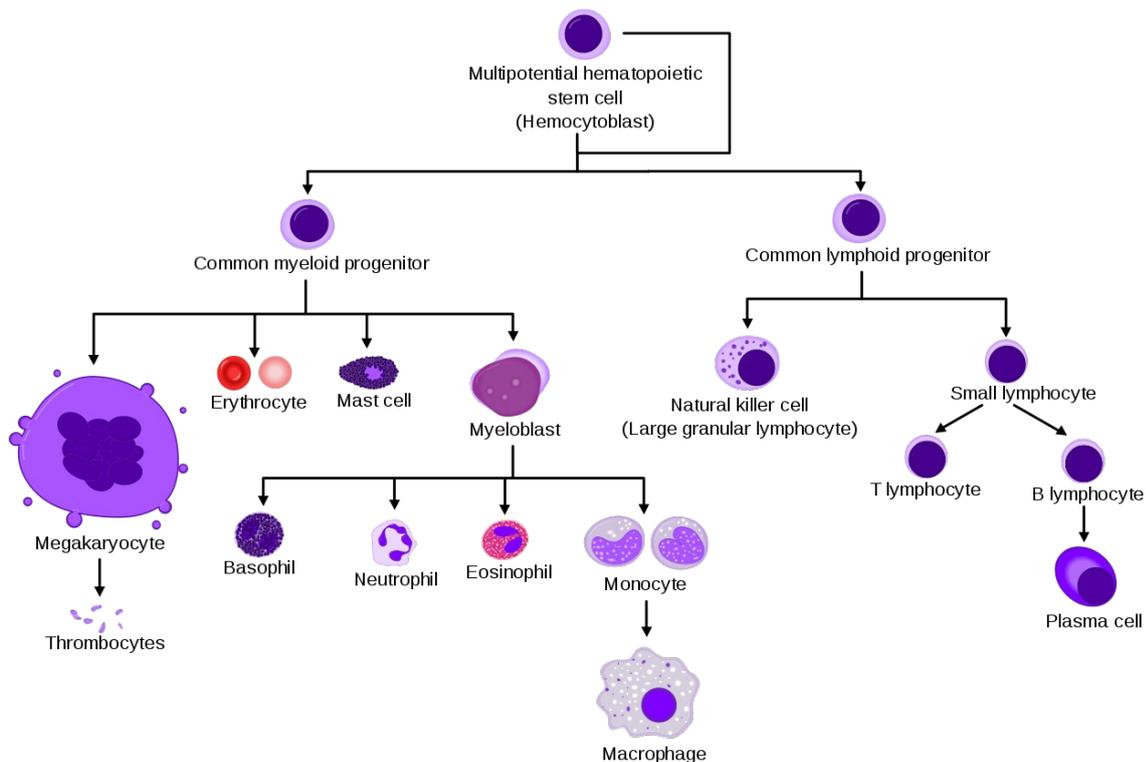


Fig. 1 - Derivazione delle cellule del sangue [Hägström]

Un istiocita (dal greco *ιστός*, *istòs*, che significa *tela* e che viene usato per indicare un tessuto organico, e *-cita*, suffisso che deriva dal greco antico *κύτος*, *kytos*, che indica una cavità ripiena di liquido, ed è utilizzato per indicare le cellule) è una cellula che fa parte del *sistema fagocitico mononucleare* (MPS, anche conosciuto come *sistema reticoloendoteliale* o *sistema linforeticolare*). Gli istiociti possono essere sia macrofagi tissutali sia cellule dendritiche. Comunque, il termine istiocita è stato usato in passato per diversi scopi ed alcune cellule chiamate "istiociti" non derivano da linee monocitico-macrofagiche.

<sup>2</sup> Detti *granulociti* perché sono caratterizzati dalla presenza di granuli nel citoplasma e *polimorfonucleati* perché il loro nucleo ha forma variabile e di solito è diviso in tre lobi.

Le globuline sono una famiglia di proteine globulari con peso molecolare più alto dell'albumina e sono insolubili in acqua pura ma solubili in soluzioni di sali diluite. Alcune globuline sono prodotte dal fegato, mentre altre sono prodotte dal sistema immunitario. Globuline, albumine e fibrinogeno sono le principali proteine del sangue. La concentrazione normale di globuline nel sangue umano è di circa 2.6-3.5 g/dl.

Il termine "globulina" è talvolta usato come sinonimo di "proteina globulare". In realtà, anche le albumine sono proteine globulari, ma non sono globuline. Tutte le altre proteine sieriche globulari sono globuline.

Tutte le globuline ricadono in una delle seguenti quattro categorie:  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ . Un gruppo di  $\gamma$ -globuline è quello delle immunoglobuline, conosciute anche come "anticorpi". Le globuline possono essere distinte le une dalle altre mediante l'elettroforesi delle proteine sieriche.

### ***Fasi di infiammazione***

Se il primo tentativo di allontanamento del patogeno fallisce (perché le capacità escrettrici dell'organismo sono insufficienti o perché l'aggressore si mostra troppo aggressivo e sfida le possibilità di adattamento dell'ospite) e il patogeno riesce a raggiungere i livelli extra-cellulari e/o intracellulari, l'organismo comincia a montare una qualche forma di reazione di difesa locale per contrastare lo "stato tossico". Vengono pertanto attivate le prime linee di difesa (immunità innata). Si assiste ad un fenomeno infiammatorio che mette in gioco dapprima le cellule granulocitarie (principalmente neutrofilo).

A seconda del grado di infiltrazione dei polimorfonucleati, si potrà avere un fenomeno essudativo che potrà rientrare (i tessuti risultano infiltrati di neutrofilo ed eosinofilo con una sierosità ricca soprattutto di glicoproteine, di tipo  $\alpha$ , che possono dare reazioni di ipersensibilità, come le allergie, e potendo perfino causare travasi sierosi o produzione di catarri mucosi acuti, come nei casi di corizza, gastroenterite, tracheite, bronchite, colite, ecc.) oppure un fenomeno suppurativo che dovrà trovare una via di uscita all'esterno. La suppurazione produrrà materiale organico costituito in buona parte da neutrofilo o eosinofilo.

Questa fase è detta da Dewit e Leunis *fase di infiammazione essudativa* ed è caratterizzata, dal punto di vista delle linee cellulari, dall'attivazione della linea difensiva mielocitaria e dalla fagocitosi microcitaria<sup>3</sup> e, all'elettroforesi, da un aumento del gruppo delle  $\alpha$ -globuline, costituito da proteine antinfiammatorie come l'aptoglobina (test Cetavlon +), l' $\alpha_2$ -macroglobulina, l'antichimotripsina, la ceruloplasmina<sup>4</sup>. Per tale motivo, è definita anche, in gemmoterapia, *fase proteica iper- $\alpha$* . Cinque parametri permettono, in gemmoterapia, di studiare questa fase: le globuline dell'elettroforesi, le euglobuline del profilo IPL<sup>5</sup> del sistema reticolo-endoteliale, il test di Cetavlon, il test dell'acetato di rame, il test del cadmio.

In questa fase rientrano tutte le forme acute di infiammazione. Le punture di insetti, i colpi di sole, l'edema laringo-epiglottideo, l'edema del polmone, l'edema acuto del cervello, la nefrite

---

<sup>3</sup> Sia i granulociti sia le cellule della linea istio-monocitaria (monociti e derivati, macrofagi e cellule dendritiche) sono capaci di fagocitosi, quindi il termine *fagociti* include entrambe le linee cellulari. Qui con *fagocitosi microcitaria*, l'autore originale dell'espressione [Piterà] intende riferirsi alla fagocitosi esercitata dai granulociti, cellule più piccole rispetto a macrofagi e monociti.

<sup>4</sup> Le  $\alpha$ -globuline sono sintetizzate dagli epatociti, responsabili della produzione delle proteine della fase infiammatoria (tra cui la PCR e, appunto, le  $\alpha$ -globuline). Ricordiamo che, nella medicina ippocratico-galenica, il fegato gestisce la Bile, intesa come umore responsabile delle infiammazioni.

<sup>5</sup> Immunoprecipitazione in fase liquida.

acuta interstiziale, le scottature sono tutti fenomeni legati a questa fase essudativa, che, infiammatoria o di stasi, tende ad evolvere verso la sclerosi per reazione linfoplasmocitaria secondaria. Se c'è essudazione di plasma, l'infiammazione non è considerata più *essudativa* ma *fibrinosa* a causa della precipitazione di fibrina: è il caso della pleurite fibrinosa, della pericardite fibrinosa, della peritonite fibrinosa delle membrane sierose o della polmonite fibrinosa<sup>6</sup>.

Le globuline non rappresentano solo la tendenza dell'organismo alla difesa e all'immunizzazione contro le infezioni, ma anche la risposta alla flogosi cronica e all'infiltrazione cronica tissutale. L'aumento delle frazioni  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  corrisponde ad una aggressione alla cellula epatica da parte di un'infezione batterica o virale, ad un trauma violento o a uno shock termico. Si tratta di una risposta organica ad un evento acuto, *non specifico*, che mobilita la linea leucocitaria dei globuli bianchi. Queste modificazioni sono dunque dovute ad infiammazioni acute. Più si verifica l'aumento delle  $\alpha_1$  e delle  $\alpha_2$ , più grave è lo stato di flogosi e più il tasso di albumine rischia di diminuire aggravando ulteriormente la prognosi. Per esempio: in un caso di polmonite si avrà un netto aumento delle  $\alpha_1$  e delle  $\alpha_2$ , ma se durante la malattia cala anche il tasso di albumine, ciò sta a significare che si è di fronte ad una diffusione dei fenomeni infiammatori che possono essersi estesi alle pleure con una eventuale pleuropolmonite.

In un secondo momento, possono essere mobilizzate le cellule della linea istio-monocitaria (monociti, macrofagi e cellule dendritiche). Dal punto di vista tissutale, questo corrisponde all'instaurarsi di una congestione corrispondente ad una reazione vascolare locale che stimola la difesa istiocitaria o che può causare fagocitosi macrofagica che limita la reazione o che informa la reazione immunitaria dell'organismo. Questa fase, che, citando Pol Henry, può essere chiamata *fase di congestione*, dal punto di vista dell'elettroforesi è legata soprattutto alle  $\beta$ -globuline. Per tale motivo, è definita da Dewit e Leunis e da Andrienne *fase iper- $\beta$*  oppure *steatosica*<sup>7</sup>.

Qui i diversi autori propongono visioni leggermente diverse:

- Dewit e Leunis pongono la fase iper- $\alpha$  tra la fine della fase di attivazione e l'inizio della fase di reazione (fine fase I e inizio fase II) e la fase iper- $\beta$  completamente nella fase di infiammazione (fase II);
- Andrienne pone la fase iper- $\alpha$  nella fase essudativa (attivazione) e all'inizio della fase di reazione (fase I e inizio fase II) e la fase iper- $\beta$  insieme alla fase iper- $\alpha\beta$  (ma successivamente a quest'ultima) nella fase essudo-steatosica, tra la fase di infiammazione e quella successiva di deposizione (fase II e inizio fase III);
- Pol Henry non parla di una fase specificamente iper- $\beta$ <sup>8</sup>.

Siccome gli scritti di Dewit e Leunis sono più recenti, faremo riferimento alla classificazione di questi ultimi due autori, con la sola differenza che "incaselleremo" la fase iper- $\alpha$  tutta nella fase di reazione, in quanto la fase di attivazione non prevede coinvolgimento del sistema immunitario<sup>9</sup>.

---

6 V. [Henry] p. 26. L'essudazione fibrinosa non è da confondersi con la fase fibrinosa (v. oltre): il fenomeno di deposizione della fibrina è dovuto alla "spontanea" degenerazione dell'essudato piuttosto che alla deposizione dovuta ad una infiammazione cronica iper- $\alpha\beta$  o addirittura iper- $\alpha\gamma$ .

7 Nonostante il nome possa far pensare al contrario, nella fase steatosica non si verifica alcuna steatosi d'organo.

8 Fa solo cenno alla frazione iper- $\beta$ , legata soprattutto al tessuto connettivo, e ad una sua "lesione", che segna l'inizio dell'infiammazione cronica (qui verosimilmente si riferisce all'inizio della competenza delle proteine  $\gamma$ ).

9 Sia la fase di attivazione sia quella di infiammazione essudativa prevedono una ipersecrezione, ma nel primo caso questa non è prodotta a seguito di infiammazione, mentre nel secondo sì, tant'è che lo stesso Pol Henry riconosce che la frazione iper- $\alpha$  è legata specificamente all'infiammazione acuta e ai leucociti. Chiaramente qui stiamo cercando di distinguere formalmente delle fasi che, nella realtà, tenderanno a sfumare l'una nell'altra in maniera non necessariamente netta.

Grazie all'azione dei monociti e degli istiociti, comincia anche la "deposizione" dell'informazione relativa alla tipizzazione dell'aggressore. Il sistema immunitario, infatti, andrà a mantenere memoria di questo conflitto (i macrofagi e, ancor più, le cellule dendritiche fagocitano l'aggressore e ne presentano alcuni "pezzi", gli antigeni, ai linfociti T che hanno il compito di memorizzare gli antigeni, riconoscerli e rispondere alla loro presenza).

Entrambe le fasi appena descritte costituiscono, insieme, la fase detta di *infiammazione* in omotossicologia e di *infiammazione o reazione* da Dewit e Leunis.

L'attivazione dei fagociti e la fagocitosi dovrebbero essere viste come il primo step reattivo della "detossificazione" e l'infiammazione può essere considerata un processo di "pulizia" della matrice extracellulare (la cellula ancora non è coinvolta direttamente, sebbene i processi infiammatori possano danneggiarla passivamente). Quindi, i sintomi, per quanto fastidiosi, sono segni importanti del tentativo, da parte dell'organismo, di guarire. Raramente è necessario o utile sopprimere la febbre e le infiammazioni acute con farmaci allopatici, come antiinfiammatori e antipiretici. L'uso di antipiretici e dei farmaci che sopprimono la tosse, la diarrea, ecc. possono portare a quella che in omotossicologia si chiama *vicariazione progressiva*, ossia ad un avanzamento della malattia.

Dal punto di vista umorale, l'infiammazione è un fenomeno legato all'umore Bile. È interessante notare come, specialmente nella fase essudativa, giochino un ruolo essenziale le globuline di tipo  $\alpha$ , proteine in gran parte antinfiammatorie prodotte dal fegato, organo depositario della funzione e della produzione della Bile (in senso umorale). Nella seconda parte, sono più coinvolte le globuline  $\beta$ , co-responsabili dei successivi fenomeni di steatosi d'organo dovuti al sovraccarico tissutale di particelle macromolecolari che, non riuscendo più a rimanere nell'equilibrio colloidale del siero, si depositano (macromolecole lipidiche e protidiche). Se la "genesi" infiammatoria è, come detto, un fenomeno legato all'umore Bile, pur tuttavia le sue manifestazioni tissutali hanno spesso, in questa fase, una componente flemmatica: se questo è immediatamente evidente nell'infiammazione essudativa, anche nell'infiammazione suppurativa (corrispondente al fenomeno descritto come "calore tossico" in medicina cinese e intesa come forma perversa di calore-umidità nella medicina ippocratico-galenica) esiste una produzione flemmatica, sebbene "ispessita" anche a causa della presenza di particelle di natura flemmatico-melanconia (i granulociti, "bianchi" e corpuscolati). La fase di congestione iper- $\beta$  è direttamente descrivibile come un fenomeno di stasi locale, tissutale dell'umore Sangue (da non confondersi con la stasi di Sangue secondo la Medicina Tradizionale Cinese, che è fatto ben più avanzato nel senso della progressione delle fasi).

### ***Fasi di deposizione e impregnazione: essudo-steatosi, fibrinosi, ialinosi***

Laddove sia stato incapace di eliminare direttamente e completamente l'aggressore tramite escrezione attraverso i fluidi corporei e/o tramite suppurazione, l'organismo passa ad una nuova fase nella quale le noxae e le macromolecole interessate al processo immunitario (colesterolo, proteine, ...), essendo in eccesso rispetto alla capacità di gestione da parte dello stesso organismo, vengono stoccate temporaneamente nei tessuti, in modo che possano essere gestite in un secondo, più favorevole momento<sup>10</sup>. Questo può succedere per diverse ragioni, ad esempio:

---

<sup>10</sup> Nella visione di Dewit e Leunis, le macromolecole lipidiche e le proteine presenti nel siero cominciano ad essere in concentrazione troppo elevata perché possano rimanere in soluzione, pertanto precipitano e cominciano a depositarsi nei tessuti e, quindi, negli organi. In tale visione non è contemplata, almeno esplicitamente, la deposizione tissutale anche delle noxae, come avviene invece in omotossicologia.

- il processo di infiammazione (fase precedente) non è stato attivato in maniera adeguata oppure è stato bloccato/soppresso (per esempio, da farmaci somministrati per sopprimere i sintomi infiammatori);
- i meccanismi di escrezione sono ipofunzionanti o il carico tossico è eccessivo.

### *Il punto di vista dell'omotossicologia: deposizione e impregnazione*

Secondo l'omotossicologia, in questo momento comincia la fase detta di *deposizione*, in cui predominano eventi interni alla matrice extracellulare (ECM) e disordini della regolazione. È un processo relativamente silente con pochissimi segni clinici e sintomi, ma ciò nonostante è un processo abbastanza pericoloso. Infatti, è solo una questione di tempo prima che le omotossine riescano a raggiungere l'interno della cellula o ad interferire con la cellula dall'esterno, alterando o addirittura impedendo le sue normali funzioni.

Nella fase di *deposizione*, le tossine che il corpo non riesce ad espellere vengono depositate nel tessuto connettivo, nel tessuto adiposo e nel sistema vascolare. Le funzioni metaboliche cellulari hanno bisogno di essere stimolate affinché possano essere ripristinate e sostenute nel rilascio e nella graduale espulsione dei depositi di tossine.

Quando la concentrazione di omotossine depositate nei tessuti diventa importante tanto da "impregnare" la matrice extracellulare o produrre effetti intracellulari, inizia la fase di *impregnazione*. A questo punto, le omotossine praticamente sono diventate parte delle componenti strutturali del tessuto connettivo e della matrice. Alcune tossine (ad esempio, i virus, che, a differenza dei batteri, sono da considerarsi a tutti gli effetti delle omotossine) possono penetrare direttamente nelle cellule che fanno parte del tessuto connettivo o del parenchima. Le tossine che giungono a questo stadio cominciano ad indurre variazioni funzionali sia nella matrice sia nelle cellule, per esempio interferendo con i processi enzimatici, i pathway metabolici, danneggiando le membrane cellulari, compromettendo la catena di respirazione mitocondriale, ecc.

Queste alterazioni portano a un funzionamento cellulare meno efficiente e le reazioni dell'organismo verso le omotossine spesso non sono più risolutive. Talvolta, un carico minimo di una specifica omotossina induce una iper-reazione da parte dei meccanismi di difesa dell'organismo (asma, febbre da fieno, emicrania, ulcera gastrica, ...). Dal punto di vista istologico, cominciano ad apparire alcune modificazioni strutturali, mentre, dal punto di vista clinico, iniziano a comparire segni e sintomi indicativi di danno cellulare. La fase di impregnazione può essere raggiunta in intervalli di tempo piuttosto brevi, in dipendenza per lo più delle caratteristiche delle omotossine. Molti virus tentano di penetrare nelle cellule ospiti e di replicarsi rapidamente e, sebbene l'organismo provi a sviluppare una difesa specifica (immunoglobuline) e ad eliminare le cellule infette (attività dei linfociti T ed eliminazione cellulare NK-mediata), la situazione acuta è una fase di impregnazione dovuta alla presenza intra-cellulare dei virus. Anche se i tessuti vengono riparati completamente e le cellule danneggiate vengono tutte rimpiazzate, la condizione virale rimane comunque nella fase di impregnazione se il virus è stato "incorporato" nel materiale genetico della cellula ospite. Nelle sindromi post virali questa situazione può perdurare per lungo tempo, anche per anni.

Nella fase di impregnazione si viene a creare un "*locus minoris resistentiae*": l'accumulo di tossine attorno al parenchima d'organo genera una risposta infiammatoria con la quale si tenta di isolare le tossine (e l'infiammazione stessa) all'interno del tessuto biologicamente meno

importante, ossia il connettivo. Se l'accumulo delle tossine continua e non vengono allontanate in qualche modo, l'infiammazione progredisce fino a portare alla degenerazione della struttura dell'organo.

Tra la fase di deposito e la fase di impregnazione viene posta la cosiddetta "*linea di divisione biologica*" (*Regulation/Compensation Division*) che separa le prime tre fasi (escrezione, infiammazione, deposizione) in cui l'eliminazione delle tossine è ancora possibile in maniera semplice (e quindi l'organismo è ancora in grado di guarire autonomamente, semmai solo sostenuto da una terapia opportuna) dalle ultime tre fasi (impregnazione, degenerazione e dedifferenziazione) in cui l'escrezione non è più ottenibile (almeno in maniera spontanea). Nelle prime tre fasi, i meccanismi biochimici cellulari non sono ancora stati danneggiati, ma, nel passare dalla fase di deposizione a quella successiva di impregnazione, l'organismo comincia a non avere più difese biologiche efficienti e inizia a "ritirare" energia dal processo di detossificazione, al fine di conservarla per il funzionamento degli organi vitali, e comincia la penetrazione delle cellule da parte delle tossine.

### *Il punto di vista della gemmoterapia: deposizione, fibrinosi e ialinosi*

Secondo la gemmoterapia, nella fase successiva al fallimento della reazione di tipo infiammatorio, il sistema immunitario andrà ad esprimersi mediante marcatori specifici, che troviamo tra le proteine del gruppo delle  $\alpha$  e delle  $\beta$ -globuline, ma andrà anche a mantenere memoria di questo conflitto non risolto in modo primitivo, al fine di essere in grado di gestire questo tipo di situazione in futuro. È in questa fase che possono essere "incasellate" le sensibilizzazioni allergiche ed è anche a questo livello che appaiono i segni di ipossia cellulare e le steatosi degli organi nobili. Questa è la fase detta di *deposizione* o *essudo-steatosica*, (cfr. [Andrienne] e [Dewit-Leunis]) caratterizzata da una iper- $\alpha\beta$ -globulinemia e che corrisponde (almeno da un punto di vista "qualitativo"<sup>11</sup>) alla fase di deposizione secondo l'omotossicologia.

Nelle due fasi successive, dette di *fibrinosi* (iper- $\alpha\gamma$ ) e di *ialinosi* (o *scleroialinosi*, iper- $\alpha\beta\gamma$ ), si verifica un passaggio ad un interessamento più specifico delle proteine anticorpali ( $\gamma$ -globuline).

La degenerazione fibrinoide, che è legata ad una degenerazione delle fibre connettivali (e ad un eventuale interessamento di quelle della fibrina), si ritrova nell'infiammazione allergica e in tutta una serie di alterazioni tissulari di tipo collagenoso. La trasformazione ialina, che si caratterizza dal punto di vista morfologico per la presenza di una sostanza amorfa dall'aspetto vitreo omogeneo in corrispondenza delle sezioni colorate per colorazione eosinofila, è una forma di infiltrazione sclerosante degli organi che ipertrofizza i tessuti di sostegno e atrofizza i parenchimi e che pertanto comincia ad essere insidiosa (è, tra l'altro, la base dell'invecchiamento cellulare o dell'invecchiamento fisiologico). Se le fasi essudativa, steatosica e fibrinosa sono considerate primarie, la ialinizzazione di un tessuto rappresenta una fase più evoluta, secondaria ad una precedente fibrinosi.

Secondo Pol Henry, l'aumento delle  $\gamma$ -globuline è sintomo del fatto che i tessuti sono definitivamente colpiti da un'aggressione che lascerà un marchio indelebile. Con l'inizio delle fasi iper- $\gamma$  si entra nel pieno dell'infiammazione cronica<sup>12</sup> e non è più possibile che si verifichi una risoluzione naturale, spontanea della patologia progressiva<sup>13</sup>.

---

11 L'omotossicologia non si riferisce, a differenza di quanto fa la gemmoterapia, a parametri biologici misurabili.

12 "*I linfoplasmociti sono caratteristici dell'infiammazione cronica e della frazione gamma.*" (v. [Henry], pag. 26).

13 Notare la corrispondenza con la linea di divisione biologica dell'omotossicologia.

Dewit e Leunis parlano di una fase III o di deposizione e di una successiva fase IV o di fibrosi. Queste due fasi possono essere fatte corrispondere, rispettivamente, alla fase di impregnazione e degenerazione secondo l'omotossicologia. È interessante notare come Dewit e Leunis pongono la fibrinosi (iper- $\alpha\gamma$ ) nella fase III (di deposizione) e solo all'inizio della fase IV (di fibrosi), mentre Andrienne addirittura la pone completamente nella fase III. La fase ialinosa (iper- $\alpha\beta\gamma$ ) è quella più completamente appartenente alla fase di fibrosi (IV): si ha una vera e propria degenerazione proteica che modifica i parenchimi e i tessuti di sostegno. Qui, secondo gli autori, la degenerazione tissutale è decisamente irreversibile.

Siccome:

- il modello omotossicologico e quello gemmoterapico differiscono qui per sfumature (la fase di fibrinosi è tutta in fase di deposizione oppure parte deposizione e parte fibrosi o ancora tutta in fase di fibrosi/impregnazione);
- esiste ovviamente un continuum di evoluzione dalla fibrinosi alla ialinosi, per cui, nella realtà, le fasi non sono nettamente definite;
- la fibrinosi comunque già produce un'alterazione importante del connettivo, con danni al parenchima sempre crescenti man mano che ci si avvicina alla ialinosi;
- la fibrinosi è caratterizzata dall'interessamento delle  $\gamma$ -globuline, per cui è già una condizione "cronica" ed irreversibile (concordemente a quanto asserisce Pol Henry)

in questo testo la fibrinosi è collocata formalmente tutta in fase IV, facendo coincidere la fase di fibrosi di Dewit e Leunis con la fase di impregnazione dell'omotossicologia, consci del fatto che ci stiamo comunque riferendo ad un continuum di evoluzione della matrice extracellulare che viene sempre più danneggiata dal processo infiammatorio ormai già cronicizzato.

### *Acidificazione tissutale e deposizione*

Qualunque fenomeno che interferisca con la circolazione dei fluidi all'interno della matrice extracellulare (inclusa la mancanza di acqua, di nutrienti o di attività fisica), se non risolto, può comportare una riduzione del movimento della linfa e una congestione della ECM, con conseguente riduzione della elasticità della matrice. Questo può indurre un rallentamento sia nel trasporto di ossigeno, nutrienti e messaggeri biochimici sia nella eliminazione dei prodotti di scarto. Queste condizioni alla lunga possono produrre ipossia, che, insieme all'accumulo di prodotti di rifiuto, può indurre una acidificazione tissutale (diminuzione del pH interstiziale), alla quale può conseguire una *stiffness* della matrice e del connettivo, che peggiorano ulteriormente il movimento dei fluidi, instaurando, in tal modo, un circolo vizioso (v. riquadro sotto).

#### ***Ipossia, acidificazione e fibrosi<sup>14</sup>***

Ipossia, acidificazione e fibrosi sono fenomeni che, a livello tissutale, si verificano normalmente durante la riparazione dei tessuti (ad esempio, durante la guarigione delle ferite) e sono da considerarsi fisiologici nei casi acuti; pur tuttavia, tali fenomeni possono essere coinvolti anche nell'instaurazione e nella progressione di patologie croniche.

<sup>14</sup> In questo riquadro con il termine *fibrosi* ci riferiamo specificamente al fenomeno della fibrosi tissutale, ossia dell'ispessimento del tessuto connettivo, non alla fase di fibrosi secondo Dewit e Leunis.

L'ipossia e l'acidificazione tissutali possono essere collegate tra loro tramite l'aumento del metabolismo glicolitico cellulare nelle aree ipossiche.

Quando nei tessuti dei mammiferi si verifica ipossia (es., a causa di danno tissutale), viene indotta tutta una cascata di eventi per reagire alla diminuita disponibilità di ossigeno. In tali condizioni, vengono attivati i fattori di trascrizione noti come *HIF (Hypoxia-Inducible Factors)*. HIF-1 $\alpha$  è considerato il principale regolatore trascrizionale della risposta cellulare all'ipossia. Esso induce, a quanto è noto finora, la trascrizione di più di 60 fattori, inclusi il VEGF e l'eritropoietina che sono coinvolti in processi biologici quali l'angiogenesi e l'eritropoiesi, che hanno il compito di facilitare il trasporto di ossigeno verso le regioni ipossiche. HIF-1 $\alpha$  induce anche la trascrizione di geni coinvolti nella proliferazione e nella sopravvivenza delle cellule, così come nel metabolismo del glucosio e del ferro.

Diversi tipi di cellule immunitarie attivate, inclusi i macrofagi, preferiscono usare la glicolisi per produrre energia (effetto Warburg) anche in ambienti normossici. Sembra che la glicolisi anaerobia sia specificamente promossa dall'attivazione pro-infiammatoria delle cellule immunitarie e non dalla loro attivazione antiinfiammatoria; i macrofagi M1 pro-infiammatori attivati in maniera classica e le cellule T mostrano un fenotipo glicolitico, laddove i macrofagi M2 attivati in maniera alternativa e i linfociti T regolatori con proprietà antiinfiammatoria sono caratterizzati da una aumentata fosforilazione ossidativa [Öörni].

HIF-1 $\alpha$  è essenziale per la regolazione della capacità glicolitica in tutte le cellule mieloidi [Crame, Walmsley]. I macrofagi localizzati nelle aree ipossiche possono essere stimolati in modo da effettuare un aumento HIF-1 $\alpha$ -dipendente del metabolismo glicolitico. Come per i macrofagi, anche l'attivazione pro-infiammatoria delle cellule dendritiche, tramite i recettori toll-like, e l'attivazione dei linfociti T, tramite i recettori delle cellule T, causano un incremento HIF-1 $\alpha$ -dipendente del metabolismo glicolitico [Öörni].

I granulociti contengono abbondanti mitocondri e hanno la capacità di mantenere un metabolismo aerobico, tuttavia fanno affidamento quasi esclusivamente sulla glicolisi anaerobica per la generazione di ATP, visto che hanno la necessità di spostarsi in ambienti che sono poveri di ossigeno. HIF-1 $\alpha$  di nuovo fornisce il meccanismo chiave per la regolazione della glicolisi dei granulociti, ma, in questo caso, esso stimola anche (insieme con la *macrophage inflammatory protein-1 $\beta$* ) una inibizione reversibile dell'apoptosi dei neutrofili che prolunga la loro sopravvivenza, aumentando così la loro attività [Walmsley].

L'eccesso di H<sup>+</sup> e di lattato prodotti dall'aumentata glicolisi viene secreto dalle cellule nell'ECM tramite diverse pompe, scambiatori e trasportatori, diminuendo localmente il pH dell'ambiente cellulare (pH interstiziale).

I macrofagi sono capaci di adattarsi e sopravvivere alla acidosi locale che si sviluppa nei siti di infiammazione acuta e sono soggetti ad una modulazione acidosi-indotta delle loro funzioni immunitarie. Degno di nota è il fatto che l'acidità extracellulare diminuisce anche il pH intracellulare dei macrofagi, il che amplifica notevolmente il numero di pathway potenzialmente modulati dall'acidosi extracellulare. Il pH basso modula l'attività di macrofagi e monociti, stimolando il loro uptake dei complessi immunitari, la clearance delle cellule apoptotiche e la presentazione degli antigeni e aumentando la produzione delle specie ROS: inoltre, stimola anche la secrezione di citochine pro-infiammatorie chiave (come IL-1 $\beta$  and IL-18). Quindi, un ambiente acido ha un forte potenziale pro-infiammatorio [Öörni].

Sebbene questi effetti possano essere benefici al fine di garantire una clearance efficiente delle infiammazioni acute, essi diventano maladattivi nel contesto delle condizioni croniche. Infatti, una

acidità dell'ECM che persiste nel tempo è legata all'instaurazione e alla progressione di patologie croniche, come asma, aterosclerosi e finanche cancro.

Un pH dell'ECM cronicamente diminuito può anche promuovere modifiche strutturali nei tessuti circostanti. Il *Connective tissue growth factor (CTGF)* è una proteina di 38-kD, ricca in cisteina, considerata oggi un mediatore chiave della fibrosi tissutale. È stato verificato che il pH basso da solo ha la capacità di indurre una sostanziale produzione di CTGF e di aumentare l'espressione sia del mRNA sia della proteina CTGF indotte da TGF- $\beta$  (v. per esempio [Matsuzaki]).

Livelli elevati di TGF- $\beta$  e CTGF sono associati ad una deposizione patologica di proteine dell'ECM che conducono ad un aumento della stiffness tissutale. Risultati di esperimenti effettuati sia in vitro sia in vivo hanno mostrato una produzione aumentata delle proteine della ECM, inclusi fibronectina, collagene, elastina e proteoglicani della matrice, a seguito della stimolazione con TGF- $\beta$  e LPA (acido lisofosfatidico). Questo meccanismo può causare una stiffness della matrice, che, a sua volta, induce la differenziazione dei miofibroblasti attraverso un meccanismo mediato da meccano-trasduzione intrinseca.

Lo stiffening della matrice e l'ispessimento del tessuto connettivo possono ovviamente causare un deterioramento della circolazione dei fluidi che incrementa ulteriormente l'ipossia.

Durante la fase della deposizione, il progressivo accumulo delle noxae e delle particelle lipidiche e proteiche all'interno del tessuto connettivo rende effettivamente sempre meno agevole lo spostamento dei fluidi tissutali. Ciò alla lunga può indurre fenomeni di ipossia e portare quindi all'instaurazione del circolo vizioso ipossia-acidificazione-stiffness. È possibile che il passaggio dalla fase della deposizione a quello della impregnazione passi (anche) attraverso l'attivazione di questo circolo vizioso e dei relativi meccanismi infiammatori.

### *Confronto tra i modelli e punto di vista umorale*

Le fasi che seguono quella infiammatoria essudativa sono caratterizzate, sia secondo il punto di vista gemmoterapico che quello omotossicologico, da un aumento della complessità reazionale.

C'è una buona corrispondenza tra le fasi omotossicologiche di deposito e impregnazione e le fasi di deposito, fibrinosi e ialinosi della gemmoterapia. È importante considerare che:

- 1 La fase di deposizione è comune ad entrambe le discipline: in tale fase, le omotossine vengono stoccate nel tessuto connettivo insieme alle macromolecole, non più solubili, del siero. Questa è una fase di "puro" stoccaggio, senza reazioni e segni clinici particolarmente evidenti.
- 2 Quando gli "accumuli" di tossine cominciano a diventare particolarmente importanti, i tessuti ormai impregnati cominciano a reagire alle tossine in essi depositati: le tossine cominciano ad interferire con le cellule del parenchima danneggiandone le funzioni enzimatiche ed eventualmente anche le membrane. È qui che comincia la fase di impregnazione. In questa fase esiste un "*loco minoris resistentiae*" [BioMed], per cui il processo infiammatorio cronico inizia in un "tessuto biologicamente meno importante" (tessuto connettivo), ma gli effetti collaterali sono ugualmente importanti: le tossine si raccolgono attorno al parenchima d'organo, i tessuti reagiscono a tali tossine con una infiammazione e tentano di isolarle nelle fibre del tessuto connettivo e, alla fine, questo processo genera un danno all'organo stesso.

- 3 Secondo la gemmoterapia, la fase successiva alla deposizione è caratterizzata dall'aumento delle  $\gamma$ -globuline, indicatrici dell'avvenuta cronicizzazione dell'infiammazione. Quindi, già la fibrinosi, che è il primo stato iper- $\gamma$ -globulinico, è uno stato di infiammazione cronica. Per tale motivo, possiamo affermare che lo stato di fibrinosi corrisponde con la prima parte della fase di impregnazione, mentre la ialinosi, pur appartenendo alla stessa fase, ne rappresenta uno stato più avanzato. D'altra parte, la ialinosi, in gemmoterapia, è comunque, al pari della fibrinosi, un processo iperplastico, piuttosto che ipoplastico (e quindi di degenerazione)<sup>15</sup>.
- 4 La differenza sostanziale tra le fasi di deposizione, impregnazione e degenerazione sta nel fatto che nella prima si verifica uno stoccaggio senza reazione infiammatoria, nella seconda c'è una risposta infiammatoria (a questo punto, cronica) all'eccessivo stoccaggio senza però che ci sia un interessamento diretto (importante) del parenchima e nella terza fase anche il parenchima è leso, in senso funzionale e/o strutturale. Quindi, ad esempio, la deposizione di proteina amiloide nel tessuto cerebrale, l'infiammazione cronica conseguente e la degenerazione che ne consegue corrispondono a tre fasi tissutali differenti, delle quali solo la terza corrisponde all'Alzheimer conclamato. Anche la cirrosi, ad esempio, possiamo pensarla presentarsi in più stadi: deposizione (es. steatosi epatica), formazione di tessuto fibroso con infiammazione ma senza degenerazione del parenchima (che potrebbe corrispondere almeno alle prime fasi della cirrosi compensata) e successivamente con degenerazione del parenchima.

Quindi, con la fase di impregnazione comincia la cronicizzazione della malattia. La deposizione di qualunque tipo di sostanza, l'iperplasia tissutale (es., aumento di tessuto adiposo, fibroso) che ne consegue e la successiva risposta infiammatoria di tipo cronico non risolutiva costituiscono la risposta ad una modifica nella strategia di *coping* da parte dell'organismo nei confronti del patogeno; tale modifica è volta essenzialmente:

- a confinare (almeno temporaneamente) in una zona circoscritta l'aggressore non più direttamente aggredibile e
- a redirigere le "energie" verso il ripristino delle funzioni organiche e tissutali principali e il "semplice" contenimento della minaccia non sventata.

Dal punto di vista della teoria umorale, queste fasi e i processi che le caratterizzano possono essere descritti in termini di trasformazione della Flemma. Questa, che nella fase di escrezione viene prodotta in maggior quantità al fine di allontanare il patogeno, successivamente viene riscaldata dal calore dell'infiammazione, producendo eventualmente calore tossico oppure "accumulandosi" (insieme al calore), in qualità di componente dell'umor Sangue, nella congestione<sup>16</sup>. Se il riscaldamento continua, la Flemma tissutale viene "cotta" fino a diventare "adusta" ed ispessita (fase di deposizione). Al proseguire ulteriore della "cozione"<sup>17</sup>, la Flemma "condensa" sempre più, indurendosi e strutturandosi, acquisendo, quindi, caratteristiche

---

15 Pensiamo, per esempio, a cosa succede nell'insorgenza del diabete di tipo 2: le cellule adipose sempre più "piene" di grasso, cominciano a reagire a questa saturazione producendo citochine infiammatorie che, a loro volta, innescano il processo che alla fine porta all'insulino-resistenza e quindi al diabete. In questo processo, sono (almeno in alcuni casi) coinvolte alcune  $\gamma$ -globuline che vengono prodotte dall'organismo in risposta all'accumulo dei depositi adiposi [Winer].

16 Che di fatto è un accumulo locale di sangue, o se preferiamo una sua "stasi", da non confondersi con la condizione di Stasi di Sangue secondo la medicina cinese.

17 Termine arcaico per *cottura*.

tipicamente melanoliche<sup>18</sup>. In tal modo, si giunge ad una iper-produzione sempre più “dura” (fibrinosi e poi ialinosi, la seconda più “strutturata” della prima).

Da un punto di vista umorale, quindi, la fase di deposizione è caratterizzata dall’accumulo tissutale di Flemma ispessita. È importante notare che la Flemma ispessita non si forma esclusivamente a causa di fenomeni infiammatori di tipo cronico, ma può generarsi anche a seguito di problematiche di tipo acuto (pensiamo, ad esempio, alle affezioni infiammatorie dell’apparato respiratorio). In questi ultimi casi, però, la Flemma ispessita tende a raccogliersi nelle cavità naturali dell’organismo e non a depositarsi nel tessuto connettivo, come avviene nel caso della fase di deposizione<sup>19</sup>.

Nella concezione umorale tradizionale<sup>20</sup>, la Flemma accumulata si comprime e produce Calore. Nella fase di impregnazione, infatti, alla Flemma ispessita della fase precedente si associa una certa quantità di Melancolia perversa formata proprio per “adustione” della stessa Flemma (insieme Flemma ispessita e Melancolia perversa danno ragione dell’iperplasia tipica di questa fase). Il Calore prodotto è, in un certo senso, ricollegabile alla rinnovata attivazione dei processi di reazione (questa volta legati alle  $\gamma$ -globuline) dell’organismo.

### ***Fasi di degenerazione: cirrosi, fibrosclerosi***

Continuando l’insulto da parte del patogeno, il sistema naturale di difesa non è più capace di eliminare o allontanare le tossine dalle cellule e/o dalla matrice. Quando questo accade, cominciano ad essere interessate le strutture intracellulari (componenti genetiche, membrane cellulari e sistemi interni alla cellula) che vengono successivamente sempre più seriamente danneggiate. Inizia la fase di *degenerazione* (o *necrosi*), sia secondo l’omotossicologia sia secondo la gemmoterapia, fase nella quale il danno cellulare è predominante.

Secondo l’omotossicologia, l’intossicazione progressiva della cellula e dei tessuti circostanti causa un completo fallimento funzionale delle cellule colpite che tendono a morire progressivamente. Nel lungo periodo, si notano perdita di tessuto e limitazione funzionale di tutto il tessuto colpito. Per definizione, le fasi di degenerazione sono relative alle malattie degenerative croniche, la maggior parte delle quali sono da considerare irreversibili.

Secondo il modello della gemmoterapia, tutte le fasi fino alla ialinosi inclusa corrispondono ad una iperplasia cellulare e possono essere considerate reversibili sia dal punto di vista proteico sia dal punto di vista tissutale. Successivamente alla fase ialinosa, si inserisce una fase detta *di stop* da Dewit e Leunis: l’organismo non è riuscito a fermare l’aggressore, per cui deve cominciare una fase necrotica, di ipoplasia cellulare (corrispondente alla morte delle cellule di cui sopra) i cui processi hanno il compito di fare pulizia “radicale” dei tessuti, cercando di sradicare il patogeno. Le fasi successive a quella di ialinosi sono da considerare irreversibili dal punto di vista tissutale: anche se le proteine del siero possono normalizzarsi, tuttavia la patologia lascerà un marchio indelebile nei tessuti dell’organismo.

La fase di necrosi vien fatta seguire, dal punto di vista schematico, a quella della impregnazione in considerazione della maggiore entità dei danni, ma per l’esattezza la necrosi non subentra necessariamente all’impregnazione. Diciamo piuttosto che queste due modalità dipendono

---

18 Pensiamo alla fiamma che brucia il legno e asciuga tutti i suoi liquidi, generando carbone, asciutto, duro e nero.

19 La Flemma ispessita caratteristica della fase di deposizione si ritrova talvolta in Medicina Tradizionale Cinese descritta come “Flegma che invade i canali collaterali”.

20 Ma anche in Medicina Tradizionale Cinese.

essenzialmente dalla potenza patogena dell'aggressore<sup>21</sup>. La lesione necrotica può risultare, infatti, anche da un conflitto, tra l'individuo e l'agente di lesione, che risulta troppo "distruttivo" o troppo "ipossico", tanto da non lasciare all'individuo né il tempo materiale né i mezzi per la ricostruzione di una struttura cicatriziale.

In gemmoterapia, la fase di degenerazione è ulteriormente distinta in due momenti successivi. Durante il primo di questi, diminuiscono le  $\alpha$ -globuline per cui rimane una iper- $\beta\gamma$ -globulinemia che è segno di reazione cirrotica (*cirrosi*)<sup>22,23</sup> della malattia. L'aumento delle  $\beta$ -globuline può invece non avvenire affatto o può essere depresso con il tempo: resterà allora solo un'iper- $\gamma$ -globulinemia isolata a testimonianza di una sindrome di iperimmunità, mentre la malattia sfocerà nella *fibrosclerosi* dei tessuti infiammati, che costituisce una fase terziaria del processo reazionale proteico.

Dal punto di vista umorale, la combustione degli umori dovuta al surriscaldamento cronico e progressivo porta all'esaurimento del materiale organico: si passa da una fase di iperproduzione melancolica (quantunque perversa), caratteristica degli stati precedenti, ad uno stato di deficit di Melancolia (sempre accompagnato dalla presenza di una quota più o meno importante di Melancolia perversa). La fase di stop segna il passaggio dall'eccesso di Melancolia al deficit di Melancolia<sup>24</sup>.

### ***Fase di dedifferenziazione: amilosi***

Se la sindrome iper- $\gamma$ -globulinemica caratteristica della fibrosclerosi si deprime per produrre una sindrome ipo- $\gamma$ , si è allora di fronte ad un deficit immunitario il quale non sempre, se isolato, è la conseguenza di uno stadio post-infiammatorio (può anche trattarsi di un deficit primitivo o genetico, oppure, se è accompagnato da un aumento delle  $\alpha$ - e  $\beta$ -globuline, può indicare la fase terminale di una vecchia infiammazione, che però comporta rischi di permeabilità renale con conseguenti segni di nefrosi per fuga di albumina). Lo stadio ipo- $\gamma$  post-infiammatorio, in gemmoterapia, è detto di *amilosi* (o *scleroamilosi*) ed è considerato uno stadio di degenerazione o disorganizzazione.

Questa fase si instaura quando, una volta falliti tutti i tentativi di sradicamento o di contenimento del processo patologico, l'organismo ospite non ha altra scappatoia se non quella di autodistruggersi tramite disorganizzazione totale delle sue funzioni vitali. Questo è uno stato di disorganizzazione caratteristico di tutti i processi che hanno sviluppi anarchici, dalle malattie

---

21 O piuttosto dalla sua potenza relativamente alle capacità di difesa e reazione dell'organismo.

22 La cirrosi epatica, ad esempio, è una malattia cronica del fegato caratterizzata da formazione di tessuto fibroso e successiva necrosi del parenchima, infiltrazione di cellule infiammatorie e connettivali formanti tralci flogistici e cicatriziali e successiva rigenerazione nodulare del parenchima. Lo stadio iniziale della malattia (asintomatico) è detto di cirrosi compensata; quello con quadro clinico manifesto è detto cirrosi scompensata. Dal punto di vista elettroforetico, caratteristiche sono la diminuzione dell' $\alpha_1$ -antitripsina, la diminuzione dell'albumina e l'aumento delle  $\gamma$ -globuline.

23 La cirrosi è già da considerarsi in fase V (necrotica) secondo la Tabella 3 di [Dewit-Leunis], in parziale discordanza con l'algoritmo a p.24 dello stesso testo.

24 Il deficit (ipostrutturazione) e l'eccesso di Melancolia (iperstrutturazione) sono di per se stesse condizioni di "perversione" della Melancolia. Ma la Melancolia, oltre ad essere perversa nella quantità, può essere perversa nella qualità: pensiamo, ad esempio, alla Melancolia che si genera per "cottura" degli umori corretti (v., ad esempio, i concetti Unani-Tibb di *malankholia damvi* prodotta dalla combustione del Sangue, *malankholia safravi* prodotta dalla combustione della Bile Gialla, *malankholia balghami* prodotta dalla combustione della Flemma e *malankholia saudawi* prodotta dalla combustione della Melancolia corretta).

immunitarie acquisite, alle sindromi di disfunzione ipotalamo-ipofisarie fino ai tumori benigni e maligni.

Anche in omotossicologia esiste una fase analoga, detta di *dedifferenziazione*, che include tutte le malattie caratterizzate principalmente da abnorme proliferazione cellulare o crescita tissutale. Le cellule perdono la loro specificità e si dedifferenziano fino a diventare cellule totipotenti (specificità embrionale invertita). Queste malattie possono essere anche caratterizzate dalla presenza di metastasi. In questa fase, l'organismo è sempre più influenzato anche dalle tossine endogene che sono generate dalla distruzione cellulare. Tutti i tumori maligni appartengono a questa fase.

### ***La tabella delle fasi***

In tab. 1 è riportata la sintesi di quanto finora detto. Qui, le fasi dell'omotossicologia e della gemmoterapia vengono fatte coincidere esattamente per una questione di chiarezza espositiva, ma è importante capire che la loro corrispondenza è solo di tipo qualitativo. La gemmoterapia, infatti, definisce le fasi in termini di parametri biologici misurabili (dosaggio delle proteine del siero), laddove in omotossicologia non si adoperano affatto parametri strumentali. Questo significa che, all'atto pratico, l'esattezza delle corrispondenze non può essere nemmeno verificata sperimentalmente. Piuttosto, dato che entrambi i modelli poggiano sulla stessa sequenza di eventi, è lecito aspettarsi una corrispondenza qualitativa piuttosto accurata<sup>25</sup>: è possibile, ad esempio, che l'attivazione iper- $\alpha\beta$  sia causa dell'inizio dei fenomeni di deposizione, piuttosto che quella iper- $\alpha\gamma$  sia conseguente all'inizio dei fenomeni di impregnazione. In tal modo si fa anche astrazione delle piccole differenze tra le opinioni che i diversi autori (in gemmoterapia) hanno in merito al posizionamento delle reazioni delle proteine sieriche rispetto alle fasi tissutali<sup>26</sup>.

È da notare che se la fase di impregnazione è considerata irreversibile dall'omotossicologia, le corrispondenti fasi di fibrinosi e ialinosi sono reversibili secondo la gemmoterapia. In realtà, tale differenza è solo apparente, in quanto tutte sono da ritenersi *spontaneamente* irreversibili, ossia necessitano di un appropriato intervento esterno (terapia) affinché possa avvenire la guarigione tissutale.

### ***La guarigione e i rimedi delle fasi***

[BioMed, Dewit-Leunis, Piterà, Piterà2, Rozencwajg]

Secondo l'omotossicologia e la gemmoterapia, la progressione della malattia può essere descritta come un passaggio da sinistra a destra nella tabella delle fasi (in omotossicologia si parla di *vicariazione progressiva*), mentre la guarigione corrisponderà necessariamente ad un passaggio nel senso inverso (*vicariazione regressiva*). È da notare che in omotossicologia la direzione della vicariazione ha anche una componente di passaggio "attraverso" i foglietti embrionali.

Nelle fasi iniziali (prima della linea di divisione biologica e quindi dell'instaurarsi dei processi di infiammazione cronica) è possibile uno spontaneo e completo ripristino sia funzionale sia tissutale, mentre nelle fasi successive c'è bisogno di un supporto che diventa sempre più importante.

---

<sup>25</sup> Questo implica, ad esempio, che per ogni fase possano essere impiegati i rimedi previsti da entrambi i modelli.

<sup>26</sup> Vedi, ad esempio, le visioni leggermente diverse a proposito del posizionamento delle fasi iper- $\alpha$  e iper- $\beta$  nel paragrafo "*Fasi di infiammazione*".

Nella fase di escrezione, secondo l'omotossicologia, il drenaggio e la detossificazione possono accelerare i processi fisiologici e ridurre la probabilità di ricorrenza. È chiaro che, in tale fase, l'uso di astringenti "in purezza" può essere controproducente, almeno in prima istanza, in quanto può bloccare l'espulsione del patogeno. Se certamente lo stato tende a perdurare (es. diarrea cronica), l'uso di astringenti può essere necessario. Il vomito e la diarrea acute di solito richiedono, al più, solo una reintegrazione di fluidi ed elettroliti.

Nella fase di infiammazione, secondo l'omotossicologia, essendo attivata la risposta immunitaria innata, l'immunomodulazione è necessaria o quantomeno consigliata. Nelle condizioni lievi ed acute, il drenaggio e la detossificazione possono essere opzionali, ma diventano necessarie se ci sono ricadute. Ricordiamo che sopprimere la febbre e l'infiammazione acuta con farmaci allopatici, come antiinfiammatori, antipiretici o antitussivi (bechici), può essere controproducente, perché può portare ad una vicariazione progressiva e all'esitazione in una fase più avanzata.

Anche per la fase di deposizione l'omotossicologia suggerisce il duplice approccio di drenaggio e detossificazione (che, insieme, costituiscono il primo dei cosiddetti *pilastri*, o *pillar*, dell'omotossicologia) e di supporto immunologico (secondo pilastro), in quanto le omotossine sono localizzate principalmente nello spazio extracellulare e ancora non vengono interessate le cellule.

In omotossicologia, per tutte le fasi a destra della linea di divisione biologica è previsto l'intervento del terzo *pilastro*, ossia di tutti i rimedi volti a fornire supporto a cellule e organi.

La gemmoterapia prevede rimedi specifici per ognuna delle fasi.

<b>Terapia</b>	<b>Fasi</b>							
<i>Fase n.</i>	1	2		3	4	5	6	
<i>Omotossicologia</i>	Escrezione <sup>§</sup>	Infiammazione (o reazione)		Deposizione	Impregnazione*		Degenerazione*	Dedifferenziazione <sup>x</sup>
<i>Gemmoterapia</i>	Reazione all'aggressore (rigetto)	Fase infiammatoria essudativa (iper-α)	Congestione o steatosi (iper-β)	Deposizione o essudo-steatosi (iper-αβ)	Fibrinosi (iper-αγ)	Ialinosi (iper-αβγ)	Cirrosi (iper-βγ)      Fibrosclerosi (iper-γ)	Amilosi (ipo-γ)
<i>Linee cellulari</i>		granulocitaria	istio-monocitaria		linfocitaria		linfocitaria	
<i>Teoria umorale</i>	Flemmatica	Biliosa		Flemma ispessita	Bile Gialla con Calore sempre crescente e deposizione di Flemma "adusta" e/o Melancolia perversa sempre più strutturate		Deficit di Melancolia (con Melancolia perversa) Possibile concomitante calore tossico (ulcere)	Distrofia umorale
		con espulsione di Flemma o calore tossico	con congestione		Eruzioni cutanee (movimento centrifugo)	Infiammazioni interne (movimento centripeto)		
<i>Omeopatia</i>				Psora latente	Psora	Sicosi	Lue o Syphilis	Cancerinismo
<i>Reazione</i>	Panico/iperreattività			Ipertrofia	Ipertrofia/Iperplasia		Ipoplasia	Displasia/Distrofia

**Tab. 1 - Tabella delle fasi e corrispondenze**

Legenda e note:

- Fasi acute o umorali
- Fasi pre-croniche
- Fasi cronicizzate

- Fase di disorganizzazione strutturale
- Linea di divisione biologica
- Fase di stop

§: è detta anche di *attivazione* da Dewit e Leunis

\*: è detta anche di *fibrosi* da Dewit e Leunis

+: è detta anche di *necrosi* da Dewit e Leunis.

x: è detta anche di *disorganizzazione* da Dewit e Leunis

In omotossicologia:

- le fasi di escrezione e infiammazione sono dette anche *fasi umorali*.
- le fasi di deposizione e impregnazione sono dette anche *fasi della matrice*.
- le fasi di degenerazione e dedifferenziazione sono dette anche *fasi cellulari*.

## Miasmi omeopatici e fasi tissutali

I miasmi omeopatici hahnemanniani e le fasi tissutali possono essere messi in relazione tra loro. Certamente non è semplice stabilire in maniera esatta tale corrispondenza, in quanto i miasmi omeopatici sono tendenze morbose (diatesi) caratterizzate *a priori* rispetto ai parametri che definiscono, almeno in gemmotherapia, le fasi tissutali.

Cominciamo con il considerare che i miasmi, essendo attinenti alle malattie croniche, devono necessariamente essere posizionati (almeno a “regime”) a destra della linea di divisione biologica.

Il miasma psorico è perlopiù caratterizzato da uno stato di continua lotta ed iporeazione, quindi da stanchezza (l'organismo non ha tutte le risorse necessarie ad un funzionamento ottimale né alla rapida risoluzione di qualsivoglia problema) e dalla comparsa di eruzioni cutanee: c'è ancora una reazione di disintossicazione (per via cutanea), che però non è risolutiva perché l'organismo non ha tutte le risorse necessarie per far fronte all'aggressione.

Taluni autori fanno distinzione tra una *psora latente* che corrisponde ad una potenzialità reattiva cronica senza però manifestazioni (tranne quelle disfunzionali di iporeattività) e una *psora manifesta* che coincide con uno stato patologico cronico “conclamato” di tipo reattivo (eruzioni).

Quando viene attaccato da una noxa, se la reazione infiammatoria non è sufficiente per eliminare il patogeno<sup>27</sup>, l'organismo si viene a trovare in una situazione di svantaggio, di “debolezza” ed è costretto ad una vicariazione progressiva che lo porta in uno stato che è descrivibile come di “lotta” persistente (infatti anche nella fase di deposizione c'è un'attivazione  $\alpha\beta$ ) ma anche di iporeazione (infatti l'attacco da parte della noxa non viene risolto né tantomeno compaiono sintomi manifesti: sembra quasi che l'organismo abbia, almeno temporaneamente, smesso di reagire). Questa condizione, che potremmo definire, in questo senso, di “iporeazione persistente” e che certamente all'inizio è ancora spontaneamente reversibile, ha buona parte delle caratteristiche tipiche della psora ma non è ancora la psora. Quest'ultima, infatti, si instaura solo se e quando il processo che l'ha generata si protrae al punto tale che la condizione cronicizza e l'organismo attiva il meccanismo reattivo (per così dire “di mantenimento”) addizionale che coinvolge le proteine anticorpali ( $\gamma$ -globuline).

C'è pertanto una spiccata “somialianza” tra lo stato di “iporeazione persistente”, reversibile e caratterizzato da ipofunzione senza ulteriori manifestazioni esterne, la fase di deposizione e il concetto di *psora latente*. Per tale motivo, viene naturale far corrispondere queste tre condizioni.

La condizione di *psora manifesta* si instaura allorché l'organismo inizia a riattivare i processi infiammatori ed eliminatori, portando alla comparsa delle eruzioni cutanee e di tutti i sintomi tipici, appunto, della psora manifesta. È in questo momento che si supera la linea di divisione biologica, entrando di fatto nell'ambito delle patologie croniche in senso stretto. Ovviamente, la psora manifesta deve precedere, nel senso dell'evoluzione temporale, tutti gli altri miasmi hahnemanniani, per cui deve essere posizionata subito dopo la linea di divisione biologica.

La fase di impregnazione è caratterizzata da una degradazione proteica tissutale iperplastica (collagenosi) che è tipica della sicosi più che della psora. Il miasma sicotico, quindi, corrisponde appieno alla fase di impregnazione<sup>28</sup>, caratterizzata da degradazione proteica tissutale ed eventuale iperplasia/iperattività<sup>29</sup>.

---

<sup>27</sup> Oppure se, ricordiamo, si attua una soppressione con farmaci.

<sup>28</sup> Lo stesso Reckeweg definisce Thuja, il rimedio “principe” della sicosi, un rimedio per le fasi di impregnazione retossica [Reckeweg].

Se è vero che il miasma psorico non è caratterizzato in maniera specifica da collagenosi, è pur verosimile pensare che questo fenomeno non sia completamente assente nel miasma, dato che, come sappiamo dalla gemmoterapia e dall'omotossicologia, la degradazione proteica comincia appena si supera la linea di divisione biologica e si entra nel contesto delle patologie croniche (e la psora è la prima delle condizioni croniche). Certamente tale degradazione proteica ha una evoluzione, in senso peggiorativo, man mano che si procede verso destra nella tabella e formalmente lungo la linea del tempo.

Possiamo, quindi, immaginare che ci sia una certa finestra temporale<sup>30</sup> tra l'inizio della reazione cronica, di competenza più prettamente psorica, e il momento in cui la degradazione proteica tissutale diventa così caratterizzante ed importante (dal punto di vista delle manifestazioni cliniche) da poter parlare francamente di sicosi. Per tale motivo, in tab. 1 la psora e la sicosi sono state poste in sequenza, senza però farle coincidere esattamente con le fasi di fibrinosi e ialinosi. Nulla ci vieta di ipotizzare che tale corrispondenza esista e possa essere esatta, ma tale ipotesi sarebbe tutta da verificare sperimentalmente.

La fase di deposizione è caratterizzata da deposizione tissutale (e quindi da ipertrofia, più che da iperplasia) senza i fenomeni di tipo "caldo" dovuti all'infiammazione tipica dei miasmi cronici (probabilmente qui nasce la costituzione idrogenoide secondo Grauvogl). Se in tale fase eventuali "depositi" melancolici sono dovuti esclusivamente al "consolidamento" della flemma accumulata, nel caso della psora e della sicosi il calore dell'infiammazione cronica produce dapprima una flemma "adusta" e poi anche scorie melancoliche, in una sorta di "combustione" tissutale.

La fase di degenerazione è chiaramente di tipo luetico ed è caratterizzata da una ipoplasia di tipo degenerativo. La fase di dedifferenziazione, di natura completamente displastica/distrofica, può essere fatta corrispondere con il miasma cancerinico (si è alla ricerca di quella perfezione che da un punto di vista tissutale si è perso a causa del processo displastico).

Chiaramente tutti gli altri miasmi non hahnemanniani, non citati qui, possono essere visti come modalità reattive miste, definibili come intermedie tra i miasmi sin qui considerati.

---

29 Il Calore della rinnovata reattività immunitaria può essere pensato come collegato alla iperattività psico-fisica caratteristica di questa fase.

30 Qui consideriamo che la sicosi possa essere una condizione cronologicamente successiva alla psora, ma chiaramente questo è da intendersi solo formalmente, nel senso, cioè, che la prima è condizione certamente più "avanzata", dal punto di vista del danno tissutale, rispetto alla seconda.

## Sostanziale identità tra noxae fisiche e psicoemozionali

Abbiamo visto che l'insorgenza delle patologie organiche può essere sempre descritta in termini dell'incontro dell'organismo con una noxa, esterna o interna, e della reazione da parte dell'organismo a questo incontro.

Quando si parla di noxa, di solito ci si riferisce ad un agente "fisico" (pensiamo ad un microorganismo o ad un evento atmosferico avverso o ancora ad un certo tipo di tossine di provenienza, ad esempio, metabolica). Tuttavia, anche i fenomeni psico-emozionali possono essere causa dell'insorgenza di determinate patologie organiche: pensiamo, ad esempio, allo stress prolungato che può causare deficit immunitari o a tutti quei fenomeni di somatizzazione che causano problemi sia funzionali sia (talvolta) strutturali a livello organico<sup>31</sup>.

Per tale motivo, possiamo affermare che esiste una sostanziale identità tra le noxae fisiche e le problematiche psico-emozionali rispetto alla possibilità di indurre reazioni da parte dell'organismo. È chiaro che le specifiche modalità di reazione e i tessuti/distretti interessati sono tipicamente diversi. Ad esempio, se il colpo di freddo produce reazioni principalmente a livello di sistema ORL e polmonare e il virus dell'epatite colpisce il fegato, un prolungato distress psico-emozionale può andare a colpire organi "reattivamente affini" allo specifico distress (generando così, ad esempio, gastroduodeniti, IBS, prostatodinie/vulvodinie, ecc.).

In questo documento, pertanto, parleremo indistintamente di noxae, in riferimento sia agli agenti eziologici fisici (materiali, come i microorganismi, o immateriali, come le caratteristiche del tempo atmosferico) sia alle situazioni psico-emozionali negative. Ovviamente le noxae psico-emozionali saranno sempre da considerarsi noxae "interne".

Una somiglianza delle noxae psico-emozionali a quelle fisiche esiste anche rispetto alle modalità di genesi e progressione: come un agente fisico esterno può portare a un deficit energetico/reazionale (es., abbassamento dell'immunità) o ad una infiammazione acuta o cronica, così anche, ad esempio, i traumi. Per tale motivo, la descrizione della progressione delle malattie croniche sopra esposta e la tabella delle fasi rimangono valide anche per le problematiche ad insorgenza psico-emozionale (seppur con le dovute differenze rispetto a modalità e tessuti colpiti).

Anche in omotossicologia i problemi di ordine psichico sono trattati in maniera simile a quelli fisici, tant'è vero che sono riportati in alcune edizioni della tabella delle fasi secondo Reckeweg.

La tab. 2 illustra le fasi della progressione delle malattie croniche in caso di eziologia psico-emozionale. Per semplificare, useremo in questo testo gli stessi nomi delle fasi usati in omotossicologia, anche se con qualche differenza nella "semantica" delle specifiche fasi.

---

<sup>31</sup> La contrazione cronica dei muscoli del pavimento pelvico, per esempio, può provocare l'insorgenza di problemi quali prostatodinia e vulvodinia, che possono essere caratterizzati, oltre che dal fenomeno algico, anche da infiammazione tissutale con annesse alterazioni di parametri ematochimici (come il PSA). Tale infiammazione tissutale, a sua volta, può portare a fibrotizzazione (deposizione) e ad alterazione strutturale e – quindi – funzionale dell'organo interessato.

	<i>Fasi</i>					
<i>Fase n.</i>	1	2	3	4	5	6
<i>Omotossicologia</i>	Escrezione o rigetto	Inflammatione (o reazione)	Deposizione	Impregnazione	Degenerazione	Dedifferenziazione
<i>Fase psico-emozionale</i>	Alterazione	Reazione	Fissazione	Cronicizzazione	Deficit	Disaccoppiamento

Tab. 2 – Tabella delle fasi con noxae psicoemozionali

Legenda:

-  Fasi acute
-  Fasi pre-croniche
-  Fasi cronicizzate
-  Fase di disorganizzazione strutturale

Nello specifico:

- La fase di *alterazione* sarà caratterizzata per lo più da reazioni estemporanee e di durata limitata nel tempo che non lasciano tracce all'intero dell'organismo (es., uno spavento che viene superato senza lasciare null'altro che, al più, un ricordo non traumatico). L'omotossicologia classifica in questa fase: i disturbi psichici funzionali e il "nervosismo"<sup>32</sup>.
- La fase di *reazione* sarà caratterizzata da una più forte reazione psicosomatica che perdura nel tempo in maniera limitata e che cessa senza lasciare tracce importanti al cessare dello stimolo o poco tempo dopo. Per esempio, la paura di un esame, causa tutta una serie di modificazioni a livello del "tessuto" somatopsichico, tra cui tachicardia, alterazioni dell'alvo, diminuzione dell'immunità, ecc.: cessato l'esame, cessa anche il quadro reattivo, fatto salvo, al più, un periodo transiente, possibilmente ancora "infiammatorio"/escretivo, durante il quale l'organismo si disfa dei cataboliti di reazione e degli eventuali eccessi di citochine o ormoni (febbre o cefalea post-esame, sindrome del "fine settimana", ecc.). L'omotossicologia classifica in questa fase: la sindrome depressiva reattiva e la "sindrome ipercinetica" (grosso modo corrispondente all'ADHD secondo [DSM-5], per quanto l'ADHD non ha durata limitata nel tempo).
- La fase di *fissazione* include tutti quei disturbi che producono una "deposizione" stabile di un contenuto sia nella memoria dell'individuo (che possiamo vedere come una sorta di "tessuto" mnestico), sia sul piano fisico (avviene, cioè, una traslazione del contenuto psico-emozionale sul corpo fisico). A questa fase, perciò, apparterranno i fenomeni di "rimozione" del trauma o di fissazione di idee e credenze, i disturbi di somatizzazione e anche quel fenomeno che spesso viene indicato con il termine "incistazione" (o "cristallizzazione"), ossia la localizzazione, all'interno di un tessuto (per lo più un distretto fasciale o un organo – processo di deposizione primario):
  - di una o più emozioni "trattenute"
  - della memoria di un trauma
  - di tensioni e contratture croniche

È importante notare che a tale incistazione non è associato alcun fenomeno reattivo ("infiammatorio") cronico, né di tipo somatico né di tipo psico-emozionale, se non, al più, nel caso in cui il tessuto interessato venga stimolato. Possiamo immaginare, ad esempio, una distorsione del tessuto fasciale oppure una contrattura cronica che non causano dolore (sensazioni sotto la soglia della coscienza). L'omotossicologia classifica in questa fase: le psicosomatosi (ora disturbi da sintomi somatici ed eventuali disturbi correlati, secondo [DSM-5]), le nevrosi (diversamente riclassificate sulla base dei sintomi clinici), le fobie (disturbi d'ansia secondo [DSM-5]), la depressione nevrotica (distimia secondo [DSM-5]).

- Con la fase di *cronicizzazione* iniziano ad apparire le prime modificazioni *morfo*-funzionali e secretive: variazioni delle concentrazioni e della gestione dei neurotrasmettitori, aumento delle citochine infiammatorie, variazioni di flusso ematico in specifiche regioni del sistema nervoso, meiopragie<sup>33</sup>, alterazioni strutturali di specifici *loci* (es., allargamento dei ventricoli laterali nella depressione maggiore accompagnata da psicosi). In questa fase rientrano tutti

---

32 È importante notare che i termini usati in omotossicologia relativamente ai disturbi psichici sono piuttosto datati e non corrispondono a quelli correnti (come definiti in DSM-V [DSM-5], all'atto della scrittura del presente testo).

33 Diminuzione dell'attività funzionale e delle capacità reattive di un organo.

quei disturbi che si potrebbero definire come da infiammazione secondaria alla fase di fissazione.

- La fase di *deficit* include tutti quei disturbi che sono caratterizzati da un deficit funzionale eventualmente accompagnato da una degenerazione tissutale secondaria o concomitante alla prolungata alterazione morfo-funzionale e secretiva della fase di Cronicizzazione. L'omotossicologia qui include: schizofrenia e deficit mentali.
- La fase di *disaccoppiamento (Decoupling)* include, in omotossicologia: mania e catatonia.

## BIBLIOGRAFIA

[Andrienne]	Philippe Andrienne, <i>“Les bases de la prescription en gemmothérapie: paramètres biologiques sériques et phytosociologie”</i> , <i>Phytothérapie</i> 6, 301–305 (2008) (DOI: 10.1007/s10298-008-0344-9)
[BioMed]	<a href="http://www.biologicalmedicine.info/homo.htm">http://www.biologicalmedicine.info/homo.htm</a> (Retrieved: 2017-11-13)
[Cheng]	Hui Cheng et al., <i>“New paradigms on hematopoietic stem cell differentiation”</i> , <i>Protein Cell</i> 2020, 11(1):34–44
[Crame]	Thorsten Crame et al., <i>“HIF-1<math>\alpha</math> Is Essential for Myeloid Cell-Mediated Inflammation”</i> , <i>Cell</i> , (112), 645–657, 2003
[Dewit-Leunis]	Serge Dewit, Jean-Claude Leunis, <i>“Trattato Teorico e Pratico di Fitoterapia Ciclica”</i> , Nova Scripta, Genova (2018)
[Dixon]	Dixon et al., <i>“Kupffer Cells in the Liver”</i> , <i>Compr Physiol.</i> 2013 April; 3(2): 785–797. doi:10.1002/cphy.c120026.
[DSM-5]	American Psychiatric Association, <i>“Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders”</i> , Fifth Edition (DSM-5)
[Häggström]	Immagine di A. Rad and Mikael Häggström, M.D.- Author info- Reusing images - Image:Hematopoiesis (human) diagram.png by A. Rad, CC BY-SA 3.0, <a href="https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=7351905">https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=7351905</a>
[Heel]	<i>“Routine Therapy - The Practitioner’s Handbook of Homotoxicology”</i> , Heel USA, 3.rd US edition (2010)
[Henry]	Pol Henry, <i>“Gemmoterapia”</i> , Giuseppe Maria Ricchiuto Editore (1989)
[Matsuzaki]	Shinichi Matsuzaki et al., <i>“Extracellular acidification induces connective tissue growth factor production through proton-sensing receptor OGR1 in human airway smooth muscle cells”</i> , <i>Biochemical and Biophysical Research Communications</i> , 413,499–503 (2011)
[Öörni]	Katariina Öörni et al., <i>“Acidification of the intimal fluid: the perfect storm for atherogenesis”</i> , <i>J. Lipid Res.</i> 56: 203–214 (2015)
[Piterà]	Fernando Piterà, <i>“Compendio di Gemmoterapia Clinica”</i> , 6 <sup>a</sup> edizione, Ed. De Ferrari (2007)
[Piterà2]	Fernando Piterà, Marcello Nicoletti, <i>“Gemmoterapia – Fondamenti Scientifici della moderna Meristemoterapia”</i> , Nuova Ipsa Editore (2016)
[Reckeweg]	Hans-Heinrich Reckeweg, <i>“Materia Medica”</i> , 4th edition, Aurelia Press
[Roggel]	Roggel et al., <i>“Role of Kupffer cells in host defense and liver disease”</i> , <i>Liver International</i> 2006; 26: 1175–1186
[Rozenchwajg]	Joe Rozenchwajg, <i>“Dynamic Gemmotherapy”</i> , Emryss Publishers (2013)
[Sluimer]	Judith C. Sluimer et al., <i>“Hypoxia, Hypoxia-Inducible Transcription Factor, and Macrophages in Human Atherosclerotic Plaques Are Correlated With Intraplaque Angiogenesis”</i> , <i>JACC</i> 51(13), 2008, 1258-1265, doi:10.1016/j.jacc.2007.12.025
[Tetau]	Max Tétau, <i>“Gemmoterapia - Nuovi studi clinici”</i> , Nuova Ipsa (2001)
[Walmsley]	Sarah R. Walmsley et al., <i>“Hypoxia-induced neutrophil survival is mediated by HIF-1<math>\alpha</math>-dependent NF-<math>\kappa</math>B activity”</i> , <i>JEM</i> , 201(1), 2005, 105–115; doi: 10.1084/jem.20040624
[Wikipedia]	<a href="http://*.wikipedia.org">http://*.wikipedia.org</a>
[Winer]	Winer et al., <i>“B Lymphocytes Promote Insulin Resistance through Modulation of T Lymphocytes and Production of Pathogenic IgG Antibody”</i> , <i>Nat Med.</i> 2011 May; 17(5): 610–617