Alberto Porro

INTEGRAZIONE BIOENERGETICA

IL LIVELLO INTEGRATO

apparato endocrino

sistema nervoso

ciclo di Selye - stress

vol. VIII

APPARATO ENDOCRINO

LE GHIANDOLE

Il **sistema endocrino** è un sistema di comunicazione complesso che, integrato con il sistema nervoso e quello immunitario, controlla per via umorale, numerose funzioni essenziali alla sopravvivenza dell'individuo, alla sua crescita e al mantenimento della specie. Questo sistema è costituito da un insieme di *ghiandole endocrine* che producono una o più sostanze denominate *ormoni*, in grado di interagire solo con le cellule che possiedono i recettori per l'ormone in considerazione.

Le principali funzioni del sistema endocrino sono:

- *Mantenimento dell'omeostasi interna dell'organismo e adattamento all'ambiente.* È in questo modo possibile la regolazione della temperatura corporea, dell'equilibrio acido-base e idroelettrolitico, del bilancio energetico, della pressione arteriosa, delle risposte adattative all'ambiente e allo stress.
- *Sviluppo somatico e neuropsichico.*
- *Riproduzione* È in questo modo possibile regolare la gametogenesi e lo sviluppo delle gonadi, lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari, del comportamento sessuale, il mantenimento della gravidanza, l'espletamento del parto e la lattazione.
- *Metabolismo.*

NUCLEI IPOTALAMICI NEUROSECERNENTI

Nell'ipotalamo sono situati raggruppamenti di cellule nervose nelle quali vengono prodotte sostanze di tipo ormonale. Questi raggruppamenti neuronici sono definiti *nuclei neurosecernenti* e il materiale da essi elaborato viene genericamente chiamato *neurosecreto*. Si distinguono due gruppi principali di nuclei neurosecernenti: nuclei magnicellulari e nuclei parvicellulari.

I ***nuclei magnicellulari*** sono rappresentati dal *nucleo sopraottico*, posto al di sopra del chiasma dei nervi ottici e dal *nucleo paraventricolare*, localizzato in corrispondenza della parete infero-laterale del terzo ventricolo. Insieme formano il *fascio ipotalamo-neuroipofisario* che giunge all'ipofisi anteriore dove gli ormoni prodotti dai nuclei magnicellulari si riversano direttamente nei vasi sanguigni..

I neuroni di questi nuclei producono ormoni quali l'*ossitocina* e l'*ormone antidiuretico* (o *adiuretina*, *ADH*, o *vasopressina*), veicolati verso la neuroipofisi (o ipofisi posteriore) da sostanze proteiche inattive dette *neurofisine*, che serviranno poi a costruire la molecola ormonale.

- L'ossitocina stimola la contrazione della muscolatura uterina durante e dopo il parto e favorisce la contrazione delle cellule degli alveoli mammari durante l'allattamento.

- L’ormone antidiuretico agisce sulle cellule dei tubuli distali e collettori del rene, di cui aumenta la permeabilità all'acqua, favorendone così il riassorbimento; è chiamato anche vasopressina poiché stimola la contrazione della muscolatura liscia delle arterie determinando azione ipertensiva.

I ***nuclei parvicellulari*** sono situati in varie sedi dell'ipotalamo e in prossimità dell'eminenza mediana. I neuroni che li costituiscono producono sostanze attive di natura polipeptidica, chiamate *ormoni di liberazione* (o *releasing hormones*, *RH*, o *liberine*, od *ormoni ipofisiotropi*), che agiscono sulle cellule dell'adenoipofisi (ipofisi anteriore), stimolandole in maniera specifica a produrre i rispettivi ormoni. Oltre agli ormoni di liberazione vengono prodotte anche sostanze capaci di inibire la biosintesi e la secrezione ormonale ipofisaria e che vengono pertanto chiamate *ormoni inibitori* (o *inhibiting hormones*, *IH*).

Gli ormoni di liberazione (RH) sono:

- Ormone di liberazione dell’ormone della crescita (GHRH o somatoliberina), che stimola le cellule produttrici di **ormone somatotropo o della crescita** (STH o GH).
- Ormone di liberazione dell’ormone tireotropo (TRH o tireoliberina), che stimola le cellule tireotrope a produrre **l'ormone tireostimolante** (TSH).
- Ormone di liberazione dell’ormone adrenocorticotropo (CRH o corticoliberina), che agisce sulle cellule produttrici di **ormone adrenocorticotropo** (ACTH).
- Ormone di liberazione delle gonadotropine (GNRH), ossia dell’ormone luteinizzante (LHRH) e dell’ormone follicolo-stimolante (FSHRH) che agisce sulle cellule gonadotrope stimolandole alla secrezione dell'**ormone luteinizzante** (LH) e dell'**ormone follicolo-stimolante** (FSH).

Gli ormoni inibitori (IH)sono:

- Ormone inibente l’ormone della crescita (SHRIH o somatostatina) che inibisce non solo la secrezione dell'**ormone della crescita** (GH), ma anche dell’ormone tireo-stimolante, dell’insulina, del glucagone e praticamente di **tutti gli ormoni del sistema gastro-entero-pancreatico**. Tale sostanza è prodotta anche dalle cellule D delle isole pancreatiche e del tratto gastroenterico.
- Ormone inibente io melanociti (MIF o melanostatina), che inibisce la produzione dell’**ormone stimolante i melanociti** (MSH).
- Ormone inibente la prolattina (PIF o prolatto-statina), che inibisce la produzione di **prolattina** (PRL); secondo alcuni autori è identificabile con la *dopamina*, un’amina biogena prodotta a livello ipotalamico e in altre aree del sistema nervoso centrale e dotata di potente attività inibitoria sulla secrezione di PRL.

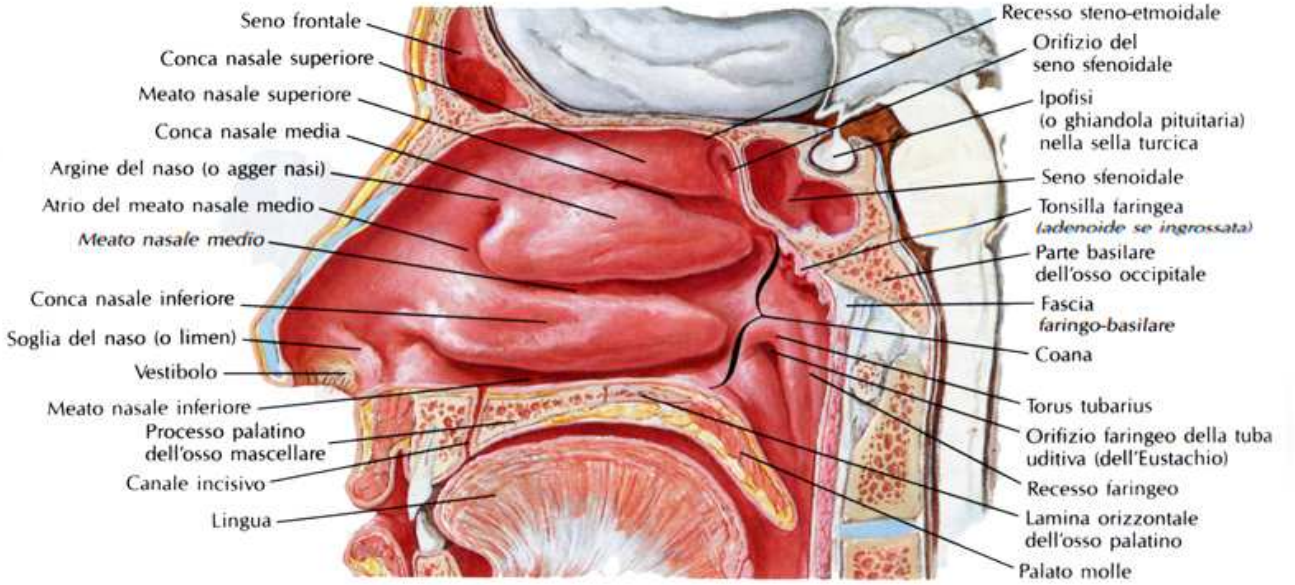
La sede di produzione dei singoli ormoni di liberazione nei vari nuclei ipotalamici parvicellulari non è stata perfettamente identificata, in quanto le cellule implicate nella loro produzione non sono riunite in un'unica area, ma hanno localizzazione diffusa.

I secreti polipeptidici prodotti dall'ipotalamo migrano anch'essi lungo gli assoni delle cellule neurosecernenti dove si immettono nei capillari dell'ipofisi anteriore (adenoipofisi).

La regolazione dell'attività endocrina dell'adenoipofisi dipende dunque dagli ormoni ipotalamici descritti (liberine e inibine), la cui produzione e dismissione sono, a loro volta, in gran parte legate a meccanismi di feedback per il quale i neurotrasmettitori quali le catecolamine (adrenalina, noradrenalina, dopamina), la serotonina, l'acetilcolina, l'acido glutammico e l'acido gamma-aminobutirrico (GABA), giocano un ruolo importante. Queste sostanze, elaborate sia da neuroni

ipotalamici sia da neuromi extraipotalamici, agiscono come mediatori degli stimoli interneuronali che modulano l'attività ipotalamica.

L'ipotalamo e l'ipofisi, strettamente collegati per via nervosa e umorale, vengono a costituire un importante anello di giunzione fra attività nervosa e attività endocrina.



IN SINTESI

L'ipotalamo si trova tra il Sistema Limbico e la Corteccia.

Possiede i recettori per i glucocorticoidi e dei mineralcoricoidi. Ciò significa che :

1) monitora costantemente il livello di questi due ormoni (infiammazione / anti infiammazione) per controllare lo stress
2) registra il ciclo del cortisolo all'interno della giornata, che varierà in funzione della funzione tiroidea (se la tiroide è in iper lo sarà anche il cortisolo). La tiroide porta in simpaticotonia e pertanto i glucocorticoidi controllano la simpaticotonia in una situazione di normalità.

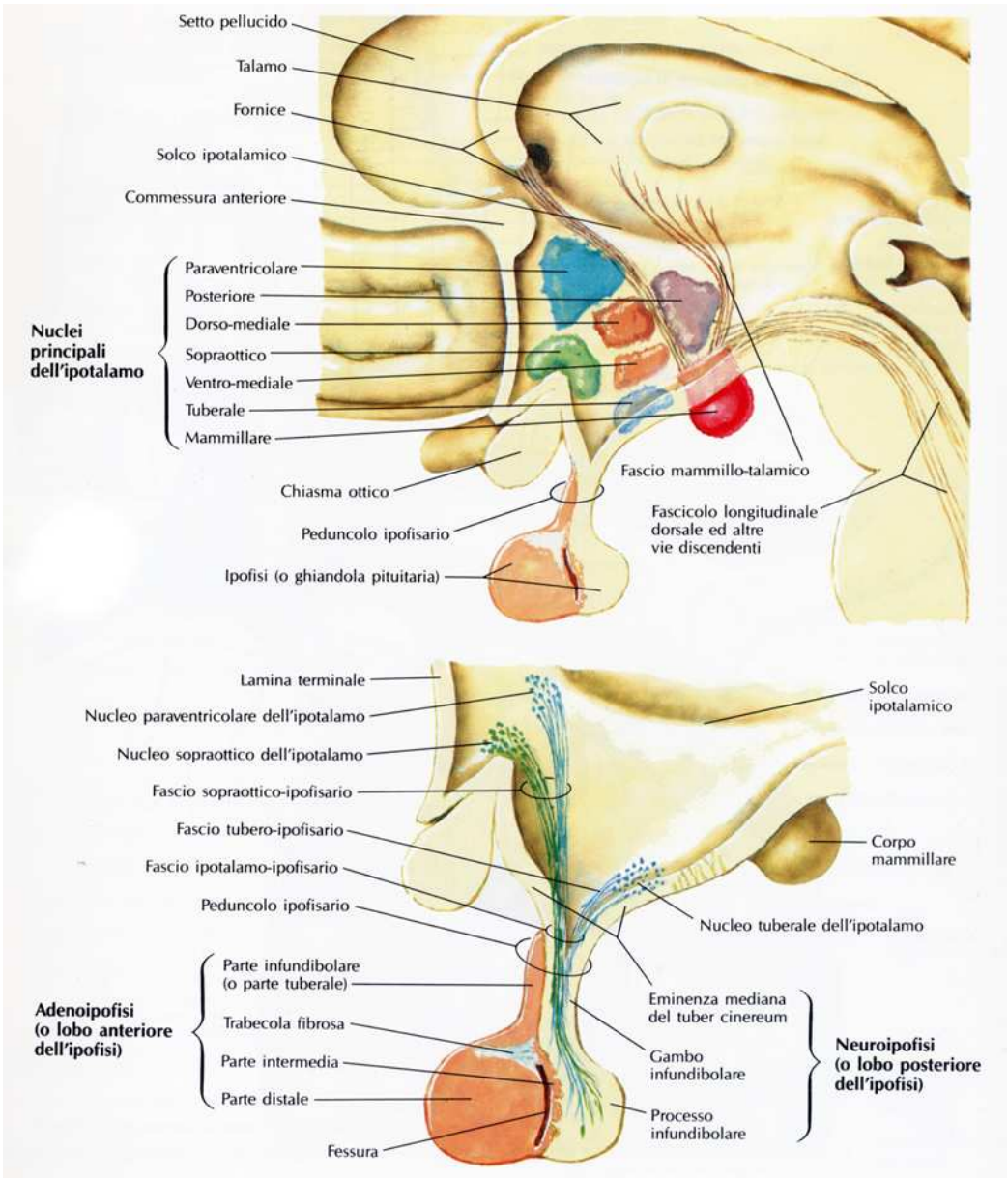
L'ipotalamo è la parte che:

- gestisce lo stress,
- mette in sequenza gli eventi e decide come affrontare la situazione
- produce CRF o CRH (fattori di rilascio della corticotropina).

I fattori di controllo sono tipo neurotrasmettitori che funzionano da attivatori/inibitori e quindi stimola la ghiandola preposta a sintetizzare ormoni specifici o a disattivarli.

Lo stress può essere assorbito sia dall'ambiente, sia dai pensieri. Se c'è un eccesso di stress che dura per anni, si avrà un eccesso di glucocorticoidi, che produce una degenerazione degli assoni noradrenalinici del Sistema Nervoso Simpatico, con una soppressione della memoria di breve

termine. Questo fenomeno non è tanto legato all'eccesso di stress, quanto all'incapacità di gestirlo. Infatti la perdita di memoria è il trucco che l'organismo usa per sopravvivere più a lungo: dimenticando riduce il suo stress.



GHIANDOLE ENDOCRINE PLURICELLULARI

Le **ghiandole endocrine pluricellulari** sono rappresentate da:

- Ipofisi
- Epifisi
- Tiroide
- Paratiroidi
- Ghiandole surrenali
- Ghiandola interstiziale del testicolo
- Teca interna dei follicoli oofori
- Ghiandola interstiziale dell'ovaia
- Corpo luteo

Le ghiandole endocrine pluricellulari presentano un'organizzazione strutturale diversa da organo a organo. Da un punto di vista morfologico esse possono infatti essere distinte in:

1. ghiandole a struttura compatta, costituite cioè da cordoni o nidi cellulari;
2. ghiandole a struttura follicolare, nelle quali le cellule sono disposte a circoscrivere cavità contenenti colloide;
3. ghiandole interstiziali, formate da gruppi di cellule endocrine sparsi nello stroma di un organo non endocrino.

Anche la natura chimica degli ormoni prodotti è variabile. Si identificano così:

- ghiandole a secrezione steroidea, come le corticali surrenali e le ghiandole endocrine sessuali;
- ghiandole a secrezione proteica o glicoproteica, come l'ipofisi anteriore;
- ghiandole secernenti catecolamine, come la midollare surrenale;
- ghiandole secernenti sostanze iodinate come la tiroide;
- e infine un gruppo di ghiandole (paratiroidi, isolotti pancreatici, cellule C della tiroide, ecc.) secernenti polipeptidi a catena breve (da meno di dieci a circa cento aminoacidi).

Le ghiandole pluricellulari sono tutte in connessione con l'Ipofisi, ad eccezione degli isolotti pancreatici. Infatti questi ultimo, se dal punto di vista strutturale sono pluricellulari diffuse, dal punto di vista funzionale assomigliano di più alle ghiandole unicellulari diffuse. Infatti risentono di più dell'ambiente

Dal punto di vista dell'origine embriologica si distinguono:

- ✓ ghiandole di origine ectodermica e neuroectodermica, quale
  - l'adenoipofisi o ipofisi anteriore,
  - cellule neurosecernenti e cromaffini,
  - la neuroipofisi o ipofisi posteriore,
  - l'epifisi,
  - la midollare surrenale;
- ✓ ghiandole di origine mesodermica, rappresentate
- ✓ dalla corticale surrenale e

- ✓ dalle formazioni endocrine delle gonadi (teca interna dei follicoli e corpo luteo dell'ovaia, cellule interstiziali del testicolo);
- ✓ ghiandole di origine endodermica, che derivano o dall'intestino branchiale (sono perciò anche dette ghiandole branchiali), quali
  - la tiroide e
  - le paratiroidi,
  - il timo, o
- ✓ o derivano dall'intestino anteriore come
  - gli isolotti pancreatici[1].
- ✓ Di origine endodermica è anche il sistema endocrino diffuso gastroenterico.

GHIANDOLE ENDOCRINE UNICELLULARI

Una serie di elementi cellulari capaci di produrre sostanze attive di tipo ormonale, e che riconoscono alcune caratteristiche comuni, tali da poterle inquadrare in un unico sistema, costituiscono il così detto *sistema endocrino diffuso* (o *sistema APUD*).

In tale sistema vanno considerate

- ➢ le cellule da lungo tempo identificate nella mucosa gastrointestinale come cellule enterocromaffini e argentaffini, produttrici di 5-idrossitriptamina (o *serotonina*),
- ➢ tutte le altre cellule argirofile (capaci cioè di assumere, ma non di ridurre, i sali d'argento), distribuite sia a livello dell'epitelio di rivestimento e delle ghiandole esocrine annesse dell'apparato digerente, sia nella mucosa tracheobronchiale, nelle vie urogenitali, nella cute, nel glomo carotideo e facenti parte anche di strutture endocrine pluricellulari (cellule C della tiroide, cellule adrenocorticotrope e melanotrope dell'ipofisi, cellule della midollare surrenale, cellule principali delle paratiroidi e isolotti pancreatici (?)).

L'estrema eterogeneità di tale insieme di cellule è caratterizzata da punti comuni:

- La gran parte di queste cellule produce sostanze di natura polipeptidica (*gastrina*, *secretina*, *somatostatina*, *encefalina*, *urogastrone*, *colecistochinina*, *polipeptide intestinale vasoattivo*, *bombesina*, *enterochinasi*, ecc.). I granuli di secreto possono contenere anche amine biogene quali *serotonina*, *dopamina* e *istamina*.
- Le cellule del sistema hanno la proprietà di assumere sostanze aminoacidiche, che sono precursori di amine biogene (L-dopa, idrossitriptofano) e di trasformarle, per opera dell'enzima *aminoacidodecarbossilasi*, nelle corrispondenti amine (dopamina, serotonina). Per tale ragione vengono chiamate **ghiandole APUD** (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation = captazione e decarbossilazione di precursori aminici), e sono molto simili alle cellule nervose (chiamate anche **paraneuroni**), perché hanno le seguenti caratteristiche
  - La capacità di produrre sostanze simili o uguali ai mediatori chimici dell'impulso nervoso (amine) o sostanze proteiche o polipeptidiche ad azione ormonale

[1] Le cellule degli isolotti pancreatici, Cellule di Langerhans, in realtà si situano a metà tra le cellule unicellulari diffuse, che recepiscono ed agiscono a livello locale, e le ghiandole pluricellulari diffuse, che hanno un'azione più generale. Sono le uniche ghiandole pluricellulari che non ricevono ormoni ed attivazione dell'ipofisi, ed è per questo che sono uan struttura intermedia tra i due tipi di ghiandole

- La presenza nel citoplasma di vescicole similsinaptiche e/o di granuli simili a quelli del neurosecreto.
- Il modo di funzionare nel senso recettore-effettore, cioè liberando il secreto in seguito a stimoli chimici o meccanici o nervosi applicati e recepiti in corrispondenza della superficie cellulare.

Tutte le cellule del sistema hanno origine dalle creste neurali dell'embrione.

- ✓ Le cellule APUD (oltre 40 tipi) deriverebbero embriologicamente dall'ectoderma,
- ✓ mentre le cellule endocrine gastroentero-pancreatiche dall'endoderma,
- ✓ e le cellule mioendocrine del cuore (che possono essere raggruppate con altre cellule del sistema neuroendocrino perché producono ormoni peptidici) dal mesoderma.

secrezione endocrina - gli ormoni vengono immessi nel sangue o nel sistema linfoide e attraverso essi giungono alle cellule bersaglio, dotate dei recettori adatti;

secrezione autocrina - la cellula bersaglio è la stessa che produce l'ormone;

secrezione paracrina - 'ormone viene immesso nel liquido interstiziale circostante alla cellula che lo ha prodotto, dove sono presenti le cellule bersaglio

PARAGANGLI

I **paragangli** sono piccoli raggruppamenti di cellule cromaffini, distribuiti in varie parti dell'organismo, in stretto rapporto con i gangli e i nervi del Sistema Nervoso Simpatico. Sono bene sviluppati nelle prime età della vita e hanno, in genere, un diametro di qualche millimetro, ma in seguito tendono a regredire, rimanendo rappresentati solo da residui microscopici.

Le cellule che costituiscono i paragangli presentano caratteristiche del tutto simili a quelle delle cellule della midollare surrenale; sono cromaffini, riducono i sali d'argento e producono **noradrenalina**. Sono riccamente irrorate e le loro cellule contraggono intimi rapporti con i capillari sanguigni.

Tra i paragangli sono compresi anche i **glomi** che, però, non appartengono al sistema cromaffine e hanno funzione diversa. Sono dei chemiorecettori periferici, situati principalmente nei corpi carotidei e corpi aortici, che aiutano il corpo a regolare la respirazione e a regolare l'attività cerebrale nel ritmo eccitazione - riposo.

CONCETTI GENERALI

Un singolo ormone può influenzare l'attività' metabolica di più tessuti ed organi allo stesso tempo (tutti quelli che possiedono dei recettori appositi). Le cellule possono rispondere a diversi ormoni simultaneamente

CLASSIFICAZIONE DEGLI ORMONI

- DERIVATI DEGLI AMINOACIDI: molecole relativamente piccole (*amine biogene*); Es: ormoni tiroidei e catecolamine (adrenalina o epinefrina e noradrenalina o norepinefrina) secrete dalla midollare del surrene (TUTTI derivati dall'aminoacido *tirosina*); melatonina sintetizzata dall'epifisi e derivata dall'aminoacido *triptofano*.

- ORMONI PEPTIDICI: sono formati da catene di aminoacidi. Sono peptidici tutti gli ormoni ipofisari

- ORMONI STEROIDEI: lipidi strutturalmente simili al *colesterolo*. Es: ormoni dell'apparato genitale (*androgeni, estrogeni e progestinici*), delle ghiandole surrenali (*corticosteroidi*) e dei reni (*calcitriolo*)

- EICOSANOIDI: sono piccole molecole che presentano un anello a 5 atomi di carbonio a un'estremità

STIMOLO ORMONALE

I RIFLESSI ENDOCRINI

avviati da:

- ✓ STIMOLI UMORALI (variazione della composizione del fluido extracellulare)
- ✓ STIMOLO ORMONALI (arrivo o rimozione di uno specifico ormone)
- ✓ STIMOLI NERVOSI (arrivo di neurotrasmettitori a livello delle giunzioni neuroendocrine)

Questi riflessi vengono regolati da dei meccanismi:

FEED BACK NEGATIVO: meccanismo molto comune nell'apparato endocrino; la produzione di un ormone B indotto dall'ormone A, INIBISCE la produzione dell'ormone A. Questa regolazione retrograda però non è dovuta soltanto ad ormoni. Ecco alcuni esempi:

- ✓ la *calcemia* regola la produzione di ormoni che ne elevano (*paratormone*) o ne abbassano (*tireocalcitonina*) il tasso;

- ✓ *l'ormone tireotropo adenoipofisario* (TSH) stimola la secrezione degli ormoni tiroidei (T3 e T4), i quali svolgono numerose azioni, tra le quali quella di inibire la secrezione del primo ormone;
- ✓ la *glicemia* è regolata da 2 ormoni prodotti dalle isole pancreatiche che ne elevano (*glucagone*) o ne abbassano (*insulina*) i livelli.

FEED BACK POSITIVO: un ormone A stimola la produzione di un ormone B, che a sua volta svolge un effetto retrogrado positivo, stimolando la produzione di A. Questo meccanismo viene utilizzato nei casi in cui l'azione deve completarsi rapidamente. Es: il rilascio di *ossitocina* durante il travaglio e il parto provoca contrazioni della muscolatura liscia dell'utero, e saranno proprio queste contrazioni a richiamare la secrezione di ulteriori quantità di ossitocina.

DISTRIBUZIONE DEGLI ORMONI

- in forma libera
- legati a speciali proteine di trasporto:

Condizione di equilibrio fra ormone legato e ormone libero; mano a mano che l'ormone libero è rimosso dal circolo ed inattivato, è rimpiazzato dal rilascio di ormone legato:

- ✓ inattivazione degli ormoni
- ✓ in seguito al legame con il recettore
- ✓ assorbito e degradato da cellule del fegato o del rene
- ✓ degradato da enzimi plasmatici o del liquido interstiziale

MECCANISMI DI AZIONE DEGLI ORMONI

RECETTORI DI MEMBRANA:

- ✓ catecolamine (epinefrina, norepinefrina e dopamina): non
- ✓ liposolubili (recettori extracellulari)
- ✓ ormoni peptidici: non liposolubili (recettori extracellulari)
- ✓ eicosanoidi: sono liposolubili, diffondono attraverso la membrana e raggiungono le proteine recettoriali situate sulla superficie interna della membrana (recettori intracellulari)

RECETTORI ALL'INTERNO DELLA CELLULA (ormoni steroidei e tiroidei):

- ✓ citoplasmatici
- ✓ nucleari

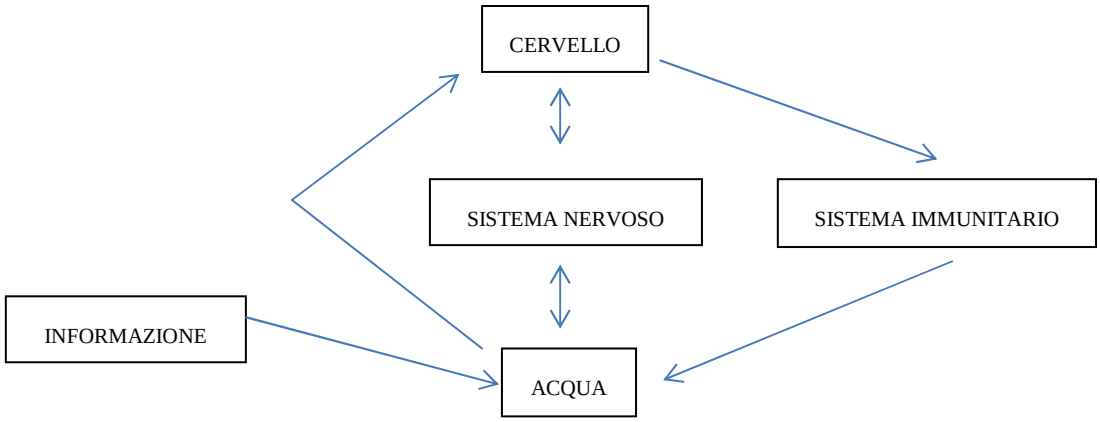
UNA SINTESI

Il sistema ormonale usa il sangue come veicolo di trasporto; funziona al livello generale, specifico e locale.

Nel corpo le reazioni all'ambiente vengono gestite a secondo della velocità di reazione necessaria:

- ✓ attraverso la via ormonale: lenta
- ✓ attraverso la via nervosa: veloce
- ✓ attraverso l'acqua interstiziale e cellulare: istantanea

Il sistema ormonale stabilizza qualunque tipo di informazione e lo rende fisso.



Elementi chiave

Ormoni:

1. provvedono al mantenimento omeostasi (adattamento all'ambiente).

Adulto	Corteccia
Dopo il 2° anno	Mammaliano
Primi giorni	Rettiliano
Feto	Midollo spinale

2. aiutano lo sviluppo fisico e psichico
3. permettono la riproduzione
4. regolano il metabolismo

Il meccanismo ormonale parte dall'ipotalamo, che porta l'informazione alla corteccia "mettendo gli eventi in sequenza". Inoltre l'ipotalamo produce dei simil-ormoni che lavorano sull'ipofisi stimolandola o bloccandola.

Dall'ipotalamo posso parzialmente controllare il Cervello Enterico solo in inibizione. Infatti esso può agire sul Sistema Endocrino Diffuso, cioè sulle ghiandole che secernono a livello del cervello enterico, attraverso i vasi sanguigni.

GHIANDOLE ENDOCRINE PLURICELLULARI

SURRENI

I surreni sono due piccole ghiandole collocate superiormente al rene, ai lati dell'ultima vertebra toracica - prima vertebra lombare.

Sono costituiti da un tessuto neuroendocrino specializzato, strettamente correlato al Sistema Nervoso Simpatico.

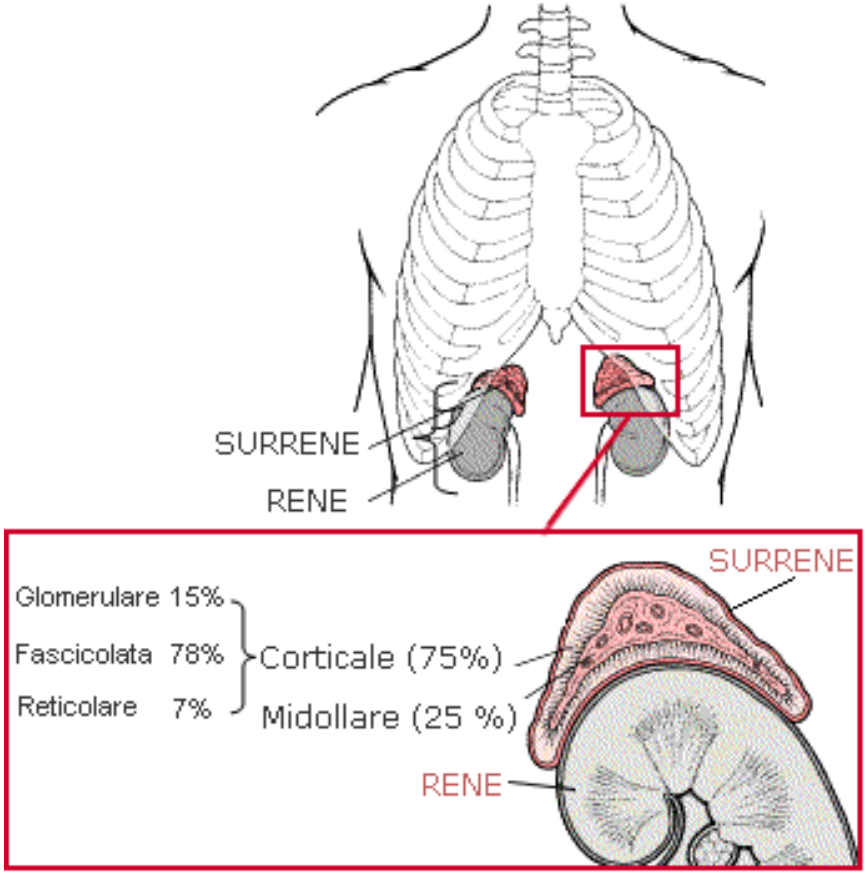
La loro forma, anche se molto variabile, è stata paragonata a quella di un cono a base inferiore.

Riccamente vascolarizzati, ricevono sangue dalle arterie surrenali superiore, media e inferiore che derivano, rispettivamente, dall'arteria frenica, dall'aorta e dall'arteria renale. Il ritorno venoso è assicurato dalla vena surrenalica, che sbocca a sinistra nella vena renale e a destra nella vena cava inferiore.

Oltre agli ormoni, la cui attività è principalmente sotto controllo ipofisario, il surrene elabora gli enzimi necessari alla sintesi degli stessi ed alla loro trasformazione.

Tutti gli ormoni steroidei, infatti, originano da un precursore comune: il **colesterolo**, che viene poi enzimaticamente trasformato in **glucocorticoidi**, **mineralcorticoidi** ed **ormoni sessuali**.

Le vie metaboliche che portano alla sintesi di questi ormoni sono le stesse nella corteccia del surrene, nelle gonadi e nella placenta, ciò che cambia è solamente la concentrazione dei vari enzimi; quello deputato alla sintesi di **aldosterone**, per esempio, è espresso solamente nella regione glomerulare della porzione corticale del surrene.



FUNZIONI DEI SURRENI

Ciascun surrene è costituito da due porzioni, una interna, la **midollare**, ed una esterna, la **corticale**. Le due regioni hanno origini embriologiche e peculiarità anatomiche, istologiche e funzionali molto diverse:

La PORZIONE MIDOLLARE del surrene costituisce circa un quarto della massa complessiva della ghiandola, è più molle, occupa la regione interna ed è deputata al rilascio di particolari ormoni, chiamati **catecolamine** (soprattutto adrenalina e noradrenalina).

La PORZIONE CORTICALE avvolge la midollare, copre i rimanenti tre quarti della massa ghiandolare, è più consistente e secerne diversi **ormoni steroidei**. Questa regione, nota anche come corticosurrene o corteccia surrenale, è sua volta costituita da tre porzioni distinte per struttura e funzione: la zona reticolare, la zona fascicolata e la zona glomerulare.

ORMONI SURRENALI, PORZIONE MIDOLLARE (CATECOLAMINE)

La porzione midollare del surrene produce due ormoni importanti, *l'**adrenalina*** e la ***noradrenalina***, raggruppabili sotto il termine unico "catecolamine".

La regione midollare si sviluppa dallo stesso tessuto embrionale dei neuroni del Sistema Nervoso Simpatico ed è considerata una struttura neuroendocrina. La sua funzione, infatti, è controllata dal Sistema Nervoso Centrale, che per comunicare con essa, non si affida ad ormoni, ma ad impulsi nervosi. Questo meccanismo di controllo permette la fulminea liberazione di catecolamine al momento del bisogno, ad esempio quando ci si trova dinanzi ad un pericolo improvviso, da fronteggiare nel più breve tempo possibile.

Dopo essere state liberate nel sangue, le catecolamine surrenali preparano il corpo allo sforzo richiesto: aumentano la pressione arteriosa, dilatano i bronchi, accelerano la frequenza cardiaca, stimolano la degradazione del glicogeno in glucosio ed aumentano la glicemia, accelerano gli atti respiratori ed inibiscono la peristalsi intestinale.

ORMONI SURRENALI , PORZIONE CORTICALE (CORTICOSTEROIDI)

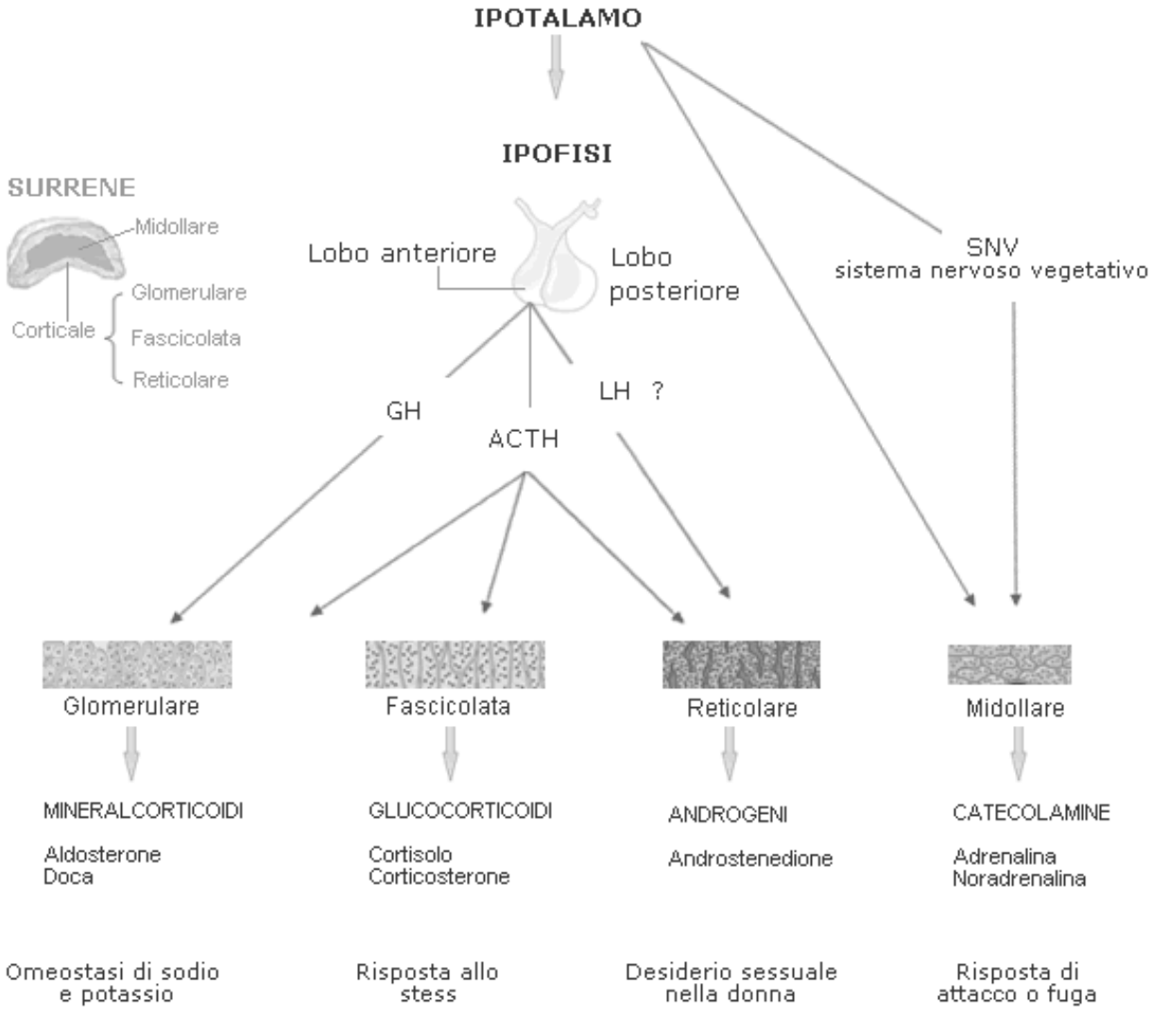
La **zona glomerulare** esterna secerne ***aldosterone***, un *mineralcorticoide* importantissimo per il controllo della pressione arteriosa. L'aldosterone agisce aumentando il riassorbimento del sodio nei tubuli renali e l'escrezione, sempre per via renale, del potassio. Aumenta l'attività infiammatoria. Genera una reazione immediata, ma non da sopravvivenza (per quella ci sono le midollari delle surrenali).

La **zona fascicolata** intermedia produce ***glucocorticoidi***, così chiamati perché capaci di aumentare la concentrazione plasmatica di glucosio. I più conosciuti sono il *cortisolo* ed il *corticosterone*, entrambi sintetizzati dal surrene in risposta all'ormone ipofisario ACTH. Questi ormoni sono attivi nell'aumentare la glicemia, la sintesi di glucosio (gluconeogenesi) e di glicogeno (glicogenosintesi), la mobilitazione dei trigliceridi di riserva e l'utilizzo degli amminoacidi muscolari a scopo energetico. Mantengono la glicemia a livello costante e sono antiinfiammatori (corticosterone).

La **zona reticolare** profonda secerne principalmente ***androgeni*** (DHEA o *deidroepiandrosterone**,** androstenedione*), ormoni sessuali tipici del maschio. Fisiologicamente, nell'organismo maschile hanno scarsa importanza, perché secreti in scarsa quantità rispetto a quanto avviene a livello testicolare. Nella donna, invece, contribuiscono a regolare il desiderio sessuale, la secrezione sebacea e lo sviluppo di peli pubici ed ascellari. Questi ormoni danno inequivocabili segni della loro presenza quando il surrene non funziona come dovrebbe, ad esempio a causa di un tumore o per un deficit enzimatico, ed inizia a produrli in eccesso. Il disordine endocrino così creatosi determina, nella donna, irsutismo, atrofia della mammella, ipertrofia clitoridea, ecc.

In sintesi:

- La midollare delle surrenali attiva una reazione immediata di fronte ad una situazione di emergenza, lavorando di concentro con il SNS
- la corticale delle surrenali:
  - ✓ La zona glomerulare permette di reagire allo stress (in situazioni di non emergenza) assieme all'azione della zona reticolare (ormoni androgeni, aumentano l'aggressività e la potenza)
  - ✓ la zona fascicolata permette di resistere allo stress e controllarlo



REAZIONE organica | **RESISTENZA** | **REAZIONE maschile** | **REAZIONE IMMEDIATA**

IL DHEA

Il **DHEA**, o ***deidroepiandrosterone***, è un ormone prodotto dalla **corticale del surrene** in risposta all'ormone ipofisario ACTH (negli uomini una piccola quota viene prodotta dai testicoli). Il DHEA può essere considerato il capostipite degli ormoni steroidei, poiché l'organismo lo utilizza per produrre ormoni sessuali (testosterone, estrogeni, progesterone) e cortisolo. E' prodotto a partire dal colesterolo.

Ecco i passaggi biochimici che portano alla formazione del testosterone.

Colesterolo → Pregnenolone → DHEA → Androstenedione → Testosterone

FUNZIONI DEL DHEA

Essendo il precursore comune degli ormoni steroidei, il DHEA regola numerose funzioni corporee, di seguito elenchiamo le più importanti:

- regolazione e stimolazione delle **funzioni sessuali**, della libido e dei caratteri sessuali secondari
- regolazione e stimolazione della produzione di **mielina**, una sostanza importante per la protezione ed il funzionamento del sistema nervoso
- aumento della **forza** e delle **masse muscolari**, anche tramite interazione con l'IGF-1 nel mantenimento del trofismo osseo
- regolazione del **metabolismo lipidico**, con effetto prevalente sulla lipolisi, cioè sulla utilizzazione dei grassi a scopo energetico

Ne consegue che tra gli effetti positivi reali o presunti del DHEA rientrano:

- ✓ aumento del vigore e del desiderio sessuale
- ✓ aumento della forza, della prestanza fisica e della performance sportiva
- ✓ aumento del metabolismo basale
- ✓ riduzione delle masse adipose (dimagrimento)
- ✓ miglioramento del sistema immunitario
- ✓ stimolazione del funzionamento neurologico e miglioramento delle capacità di memoria
- ✓ prevenzione di malattie nervose degenerative
- ✓ prevenzione dell'osteoporosi
- ✓ prevenzione dell'arteriosclerosi e delle malattie cardiache
- ✓ prevenzione di alcuni tipi di neoplasie, come il cancro alla mammella, all'utero e alla prostata
- ✓ riduzione dei radicali liberi

Se si aumenta la somministrazione di DHEA per migliorare le prestazioni, i sistemi di regolazione del nostro organismo è probabile che l'organismo si difenda convertendo l'eccesso in estrogeni, piuttosto che in testosterone (così per aumentare i pettorali e mi ritrovo con pancia e

un'orrenda ginecomastia). Oppure, peggio ancora, un'importante quota di DHEA potrebbe essere convertita in *diidrotestosterone*, un metabolita del testosterone, connesso con patologie quali acne, alopecia di tipo maschile e ipertrofia prostatica.

GLUCOCORTICOIDI

La corteccia surrenale secerne tre tipi principali di ormoni steroidei:

- l'aldosterone, chiamato anche mineralcorticoide per i suoi effetti sui minerali sodio e potassio e sul processo infiammatorio;
- i glicocorticoidi detti così per la loro capacità di aumentare la concentrazione plasmatica di glucosio, il principale è il cortisolo; la loro secrezione diminuisce il livello infiammatorio (come il cortisone di sintesi, che alla lunga può portare importanti squilibri glicemici e del metabolismo del calcio)
- gli ormoni sessuali, in particolare androgeni prevalenti nel maschio.

Tutti gli ormoni steroidei sono sintetizzati a partire dal **colesterolo**, che viene modificato da diversi enzimi fino a divenire aldosterone, ormoni glicocorticoidi o ormoni sessuali.

L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene si attiva per produrre o inibire la sintesi di **glicocorticoidi** o **mineralcorticoidi**. Questa via di controllo è regolata da un meccanismo a feed-back negativo, ovvero quando la concentrazione di un determinato ormone raggiunge un valore soglia a livello ematico, ne viene inibita la sintesi ed il rilascio. Il **cortisolo** è l'unico ormone secreto continuamente, ma con un forte ritmo circadiano: la secrezione normalmente presenta un picco massimo al mattino e diminuisce durante la notte; la secrezione di cortisolo può aumentare anche in condizioni di stress (traumi, caldo o freddo eccessivi, interventi chirurgici, malattie..).

Ricapitolando, le funzioni più importanti degli ormoni steroidei prodotti dal surrene:

1. aumento della glicemia mediante gluconeogenesi a livello epatico oppure lipolisi nelle cellule adipocitiche (quando questa regolazione è fuorviata da dosaggi troppo alti di glicocorticoidi si ha accumulo di grasso in particolari zone del corpo, collo, viso e zona sovra clavicolare);
2. aumento dell'assorbimento di ioni sodio, e aumento della fuoriuscita di ioni potassio e ioni idrogeno, provocando così ritenzione idrica diffusa e infiammazione.

Queste funzioni sono tutte finalizzate a fornire pronta energia all'organismo in condizioni sfavorevoli.

L'uso dei farmaci corticosteroidei (glucocorticoidi) alla lunga può portare a ritenzione idrica e gonfiore diffuso, ma con il tempo provoca importanti squilibri glicemici e del metabolismo del calcio. Inoltre, riduce le riserve energetiche generando effetti di distruzione delle cellule del tessuto linfatico, connettivo, muscolare, adiposo, cutaneo ed osseo, che coincidono con gli effetti avversi di questa categoria farmacologica. Nei casi più gravi può sopravvenire la *Sindrome di Cushing* iatrogena, irsutismo (comparsa di peli in maggior numero sulla cute), blocco dell'asse surrene-ipofisi

Sebbene gli effetti collaterali non siano trascurabili, questi farmaci hanno un largo impiego grazie alla loro azione antinfiammatoria, più potente di quella esplicata dai FANS. L'attività antinfiammatoria si raggiunge grazie ad un sinergismo di effetti a diversi livelli:

1. Inibizione dell'enzima *fosfolipasi A2* che blocca le vie enzimatiche del processo infiammatorio (via dell'acido arachidionico)
2. Inibizione della *trascrizione genica delle ciclo-ossigenasi* che servono a produrre acido arachidionico (infiammazione);
3. Riduzione dell'*attività di linfociti T e B,* con riduzione della produzione di anticorpi, citochine e fattori di crescita;
4. Blocco del rilascio di importanti *mediatori chimici pro-infiammatori*, come l'istamina e la bradichinina;
5. *Inibizione dell'attività antibatterica*, ma non di quella fagocitaria, per cui i patogeni rimangono latenti;
6. Riducono l'attività di importanti cellule immunitarie, quali *neutrofili e macrofagi*.
7. Favoriscono l'insorgenza di *osteoporosi*, poiché aumentano l'attività degli osteoclasti (che distruggono il tessuto osseo) e riducono quella degli osteoblasti (che creano tessuto osseo);

Oltre che come antinfiammatori, i glicocorticoidi vengono impiegati anche per trattare:

- Insufficienza surrenalica acuta e cronica, nota meglio come Malattia di Addison;
- Iperplasia cortisurrenalica congenita, patologia caratterizzata da carenza di enzimi coinvolti nella sintesi dei corticosteroidi, da ipertrofia della ghiandola surrenalica a favore della sintesi di ormoni androgeni;
- Sindrome di Cushing, patologia dovuta ad un eccesso di glicocorticoidi, a sua volta causato da un edema ipofisario o da un tumore;
- Reazioni allergiche; disturbi collageno-vascolari; malattie oculari; disturbi gastro-intestinali; infiammazioni ossee ed articolari;
- Trapianti d'organo assieme alle ciclosporine e a farmaci anti rigetto;
- Asma bronchiale;
- Malattie cutanee.

IL CORTISOLO

Il **cortisolo** è un glucocorticoide prodotto dalle cellule del surrene in risposta all'ormone ipofisario ACTH prodotto dall'ipofisi anteriore.

Il cortisolo viene spesso definito "ormone dello stress" perché la sua produzione aumenta, appunto, in condizioni di stress psico-fisico severo, per esempio dopo esercizi fisici estremamente intensi e prolungati o interventi chirurgici. Con la sua azione, quest'ormone tende ad inibire le funzioni corporee non indispensabili nel breve periodo, garantendo il massimo sostegno agli organi vitali agendo come un simpaticotonico.

Per questo motivo il cortisolo:

- induce un aumento della gittata cardiaca
- aumenta la glicemia, incrementando la gluconeogenesi epatica (conversione di alanina in glucosio), stimolando la secrezione di glucagone e riducendo l'attività dei recettori insulinici
- incrementa l'attività della glicogeno sintetasi (accumulo di glicogeno)

- riduce le difese immunitarie diminuendo, di conseguenza, anche le reazioni infiammatorie (inibizione della fosfolipasi A2)
- diminuisce la sintesi di collagene e della matrice ossea, accelerando l'osteoporosi (utilizzo del calcio pr il sistema nervoso e alleggerimento per correre più veloce)
- favorisce il catabolismo proteico (stimola la conversione delle proteine in glucosio e la glicogenosintesi)
- favorisce la mobilitazione e l'utilizzo degli acidi grassi, ma in alcuni distretti stimola la lipogenesi soprattutto nella regione addominale(se non posso correre aumento di dimensioni e mi proteggo)
- stimola il catabolismo proteico, accelerando la degradazione delle miofibrille muscolari (effetti più evidenti nelle fibre resistenti o di tipo II, presenti in elevata percentuale nelle masse muscolari degli arti inferiori)
- stimola la sensazione di fame

Un aumento del cortisolo in circolo si manifesta anche in caso di digiuno prolungato o abitudini alimentari scorrette. Saltare la prima colazione e/o mangiare molto in un unico pasto giornaliero, favorisce infatti l'ipercortisolismo (l'aumento, cioè, della produzione di cortisolo).

Variazione giornaliera dei livelli plasmatici dell'ormone. Da notare l'ondata principale notturna; prima del risveglio viene secreto il 50% del cortisolo giornaliero totale.

Per mantenere sotto controllo i livelli di cortisolo è bene consumare pasti piccoli in termini calorici, ma frequenti (5 o più al giorno). Si consiglia inoltre di iniziare la giornata con una colazione abbondate e di privilegiare l'assunzione di carboidrati complessi e farine integrali ed i loro derivati. Nell'allenamento, poi, è importante concedersi i giusti periodi di riposo, dato che i parametri "intensità" e "volume" in genere non sono sacrificabili, essendo - se ben calibrati - la base per i fenomeni di adattamento e miglioramento della prestazione atletica.

IPERCORTISOLISMO

Il cortisolo è un ormone che va mantenuto sottocontrollo, onde evitare spiacevoli conseguenze. Di seguito sono riportate le principali condizioni causate da un eccesso di questo ormone.

Ipertensione
Irsutismo e alopecia
Obesità tronculare e strie rubre

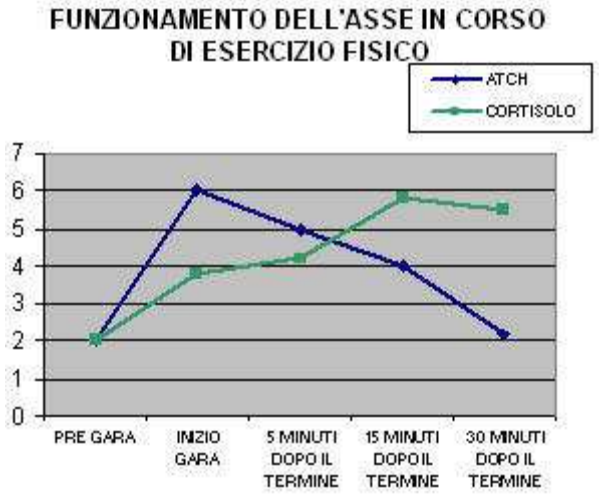
Debolezza muscolare
Alterazioni del ciclo mestruale
Calo della libido
Edema
Gibbo
Infezioni ricorrenti
Alterata tolleranza glucidica
Cute sottile facies
Osteoporosi /fratture
Cefalea
Depressione
Acne
Dislipidemia
Ritardata guarigione delle ferite
Morbo di Cushing: patologia dovuta ad una iperproduzione di cortisolo. Provoca caratteristica ridistribuzione del grasso corporeo, perdita di massa muscolare, ipertensione, fragilità capillare, assottigliamento della cute, difficoltà di cicatrizzazione delle ferite, osteoporosi, immunodepressione, diabete secondario e psicosi.

ATTIVITÀ FISICA E CORTISOLO

Il livello critico di esercizio fisico che provoca un aumento consistente della secrezione di cortisolo è pari a circa il 60% del volume di O_2 max.

La sua secrezione è correlata alla durata e all'intensità dell'esercizio fisico, tanto più questi fattori aumentano e tanto maggiore sarà la quantità di cortisolo secreta. Da notare l'incremento dell'ACTH già nel periodo pre-gara, causato dallo stress psicologico da competizione.

La risposta corticosurrenalica all'attività sportiva è potenziata dal digiuno e dallo stress psicologico, mentre è ridotta dall'ingestione di cibo.



LA STANCHEZZA SURRENALE

Le ghiandole surrenali sono deputate alla sintesi di numerosi ormoni definiti steroidi, ma sono anche le ghiandole che regolano la nostra risposta allo stress acuto e cronico.

- In risposta allo **stress acuto**, esse liberano *catecolamine* (adrenalina e noradrenalina) che sono le responsabili della risposta "fight or flight" ("combatti o fuggi") e forniscono l'energia e l'accelerazione metabolica necessaria per affrontare una situazione di pericolo immediato.
- In risposta allo **stress cronico**, esse producono *cortisolo* (cortisone) che è fondamentale nel metabolismo dei carboidrati e delle proteine (azione catabolica) ed ha anche una potente azione antinfiammatoria.

Una quantità moderata di stress non ha effetti negativi anzi, è considerata uno stimolo positivo, ma quando lo stress, fisico o emotivo, diventa continuo, il carico per le surrenali diventa eccessivo, e queste iniziano a perdere la loro efficienza e la quantità di cortisolo prodotta è minore del normale.

L'esistenza di tali stati intermedi di insufficienza surrenalica è praticamente ignorata dalla medicina moderna che riconosce solo il Morbo di Addison (ovvero il completo esaurimento della funzione surrenalica), mentre era ben conosciuta dai medici del passato che la definirono in vari modi: "ipoadrenia non-addisoniana", "ipoadrenia subclinica", "nevrastenia surrenalica" e "apatia surrenale" o ancora "stanchezza surrenale".

Per capire cosa succede nella sindrome da stanchezza surrenale, ricordiamo brevemente la descrizione delle 3 fasi di adattamento allo stress codificate da Hans Selye nel 1936 (saranno descritte meglio in un capitolo a parte di questo volume).

1. La **prima fase** di risposta allo stress è quella di **allarme** in cui l'organismo sottoposto ad uno stimolo (stressor) si attiva in uno stato di allerta (con un aumento del battito cardiaco, della circolazione sanguigna, del respiro, della produzione ormonale) per fronteggiare lo stimolo stesso. Quindi abbiamo un'aumentata produzione e liberazione di catecolamine (adrenalina e noradrenalina) e in seguito di cortisolo.
2. Se gli stressor permangono si passa alla **seconda fase** che è quella di **resistenza**, in cui il nostro organismo funziona ad un ritmo più elevato cercando di mantenere un equilibrio. Se lo stress dura molto a lungo gli ormoni restano sopra i livelli normali ed è soprattutto il cortisolo ad essere prodotto in maggiori quantità. Questo alla lunga porta anche ad una diminuzione dell'attività immunitaria.
3. Infine, se lo stressor dura abbastanza a lungo si passa alla **terza fase**, detta di **esaurimento**, in cui l'organismo non riesce più a difendersi e la naturale capacità di adattarsi viene a mancare; si ha il cedimento delle difese immunitarie e l'organismo, incapace di reagire, si indebolisce favorendo la comparsa della malattia.

A livello delle ghiandole surrenali, se lo stress dura molto a lungo, avremo prima una ipertrofia per compensare l'aumentata richiesta di produzione di steroidi, ma alla fine possiamo avere addirittura una atrofia delle ghiandole stesse quando, non riuscendo più a soddisfare le aumentate richieste, queste avranno perso o notevolmente ridotto la loro capacità di produzione degli ormoni stessi.

Dal punto di vista biochimico tutti gli ormoni steroidi prodotti dalle surrenali (cortisolo, androgeni ed estrogeni) derivano dal colesterolo, passando attraverso dei composti intermedi, come il pregnenolone e il DHEA (deidroepiandrosterone). Questi due ormoni hanno anche molte altre

funzioni organiche importanti. Così durante la stanchezza surrenale, almeno nella fase di resistenza se questa è prolungata, l'eccessiva richiesta di cortisolo sottrae buona parte del pregnenolone e DHEA dalle loro normali vie metaboliche per dirottarli verso la sintesi del cortisolo. Questo può creare una *diminuzione dei livelli degli altri steroidi, soprattutto progesterone e testosterone*.

Nelle prime fasi della stanchezza surrenale la secrezione di cortisolo è alta perché il corpo cerca di neutralizzare lo stress producendo una maggiore quantità di questo ormone. Un eccesso di cortisolo avrà comunque molti effetti indesiderati, soprattutto nelle donne. Ad esempio il cortisolo tende a *bloccare i recettori del progesterone* rendendoli meno sensibili al progesterone stesso. Ma una insufficienza di progesterone provoca anche uno squilibrio nel rapporto fra progesterone ed estrogeni con un eccesso relativo di questi ultimi, creando quella situazione che viene definita come "dominanza estrogenica". E l'eccesso di estrogeni, in condizioni particolari, può indurre patologie cancerogene al seno e all'utero o sterilità.

La stanchezza surrenale può avere vari **fattori predisponenti**. Eccone alcuni, ovviamente non esaustivi:

- Studenti che lavorano per mantenersi agli studi
- Genitori single
- Madri con più figli e senza alcun supporto da parte della famiglia o degli amici
- Persone che hanno una vita matrimoniale infelice
- Dipendenti insoddisfatti del lavoro e che lavorano in condizioni stressanti
- Lavoratori autonomi con un'attività appena iniziata o che richiede un impegno estremo
- Lavoratori che effettuano turni di notte che quindi devono cambiare spesso i ritmi del sonno
- Essere ipotiroidei da molto tempo (ma mai diagnosticati a causa di un TSH normale)[2]
- Coloro che abusano di alcool o droghe
- Persone che vivono solo per il lavoro, senza svagarsi mai

Ci sono le **cause scatenanti**, le più comuni fra le quali sono:

- Forti traumi emotivi (morte di una persona cara, divorzio, ecc)
- Perdita del posto di lavoro
- Cambiamento improvviso della propria condizione finanziaria
- Essere sottoposti a forte pressione o a frequenti crisi al lavoro e/o a casa
- Trasferimento senza il supporto di famiglia o amici
- Importanti interventi chirurgici con lento recupero
- Infezioni delle vie respiratorie frequenti o prolungate
- Ustioni importanti (incluse quelle severe da sole)
- Trauma cranico
- Esposizione importante e prolungata a sostanze chimiche (incluso alcool e droghe)

I **sintomi della stanchezza surrenale** sono molto vari e non facilmente riconducibili ad un'unica causa. Eccone alcuni:

- ✓ Difficoltà ad alzarsi al mattino, nonostante un adeguato numero di ore di sonno
- ✓ Stanchezza continua non alleviata dal sonno (il sonno può non essere buono)

[2] Stanchezza surrenalica e ipotiroidismo hanno sintomi che si assomigliano e spesso le due problematiche si sovrappongono.

- ✓ Mancanza di energia soprattutto al mattino fino alle 10 e il pomeriggio fra le 15 e le 16. Temporaneo miglioramento dopo le 18 e la cena. Frequente stanchezza fra le 21 e le 22 ma spesso con tendenza a resistere ad andare a letto
- ✓ Freddolosità (ma ci può essere anche ipersensibilità al calore)
- ✓ Temperatura corporea bassa
- ✓ Desiderio forte di sale o cibi salati, di cibi dolci, grassi e proteici
- ✓ I sintomi peggiorano se si salta un pasto, mentre c'è un miglioramento rapido ma di breve durata dopo aver mangiato
- ✓ Bisogno di caffè o altri stimolanti per affrontare la giornata
- ✓ Anche i normali impegni quotidiani richiedono uno sforzo notevole
- ✓ Ridotto interesse per il sesso
- ✓ Ridotta capacità di sopportare e gestire lo stress
- ✓ Miglioramento riducendo lo stress, ad esempio in vacanza
- ✓ Tendenza a tremare se sotto pressione
- ✓ Giramenti di testa alzandosi rapidamente
- ✓ Difficoltà di concentrazione, mente un po' annebbiata
- ✓ Calo della memoria
- ✓ Apprensione, ansietà
- ✓ Nervosismo, irritabilità, diminuita tolleranza, gli altri sembrano più irritanti del solito
- ✓ Lieve depressione, apatia, incapacità di godere delle gioie della vita
- ✓ Palpitazioni
- ✓ Sindrome premestruale importante, mestrui spesso abbondanti, a volte si interrompono o quasi al 4° giorno per poi riprendere il 5° o il 6° giorno
- ✓ Frequenti malattie respiratorie e tempi molti lunghi per guarirne
- ✓ Predisposizione alle malattie infiammatorie
- ✓ Facilità alle allergie
- ✓ Dispepsia, cattiva digestione (spesso per scarsa produzione di acido cloridrico nello stomaco e di enzimi digestivi nel pancreas)
- ✓ Ipoglicemia
- ✓ Alternanza di diarrea e stitichezza ("colite")
- ✓ Ipotensione arteriosa con possibilità di svenimenti
- ✓ Costituzione snella e longilinea (habitus astenicus), ma anche nelle persone più basse e robuste ci può essere qualche segno particolare e indicativo come l'indice più lungo dell'anulare, o il secondo dito del piede più lungo dell'alluce, collo, braccia e gambe abbastanza lunghi e apertura delle braccia maggiore dell'altezza.
- ✓ Aspetto prevalente: biondo con occhi azzurri o capelli rossi. Guance incavate.
- ✓ Capelli fini o caduta dei capelli.
- ✓ Peli scarsi sul corpo, soprattutto nella zona del pube e delle ascelle (nella donna) e nella parte inferiore delle gambe (nell'uomo)
- ✓ Pelle pallida, sottile e secca, a volte squamosa. Macchie scure. Si abbronza facilmente. Vitiligine.
- ✓ Cerchi scuri sotto gli occhi (occhiaie), iperpigmentazione nelle zone esposte alla luce, soggette a frizione e nelle pieghe (non frequente)

- ✓ Palmi e polpastrelli arrossati, palmi freddi e umidi
- ✓ Caduta dei capelli senza causa apparente
- ✓ Riflessi tendinei profondi spesso esagerati
- ✓ A volte infiammazione delle linfoghiandole del collo
- ✓ La dentizione può mostrare “affollamento” dei denti nella mandibola e volta del palato piuttosto alta
- ✓ Dolore o sensibilità nella regione delle surrenali alla pressione (segno di Rogoff)
- ✓ Urinazione molto frequente con piccole quantità o rara per grandi quantità
- ✓ La persona non sta bene nel caldo estivo, in particolare con caldo, molta umidità e bassa pressione atmosferica
- ✓ Scarsa sudorazione (eccetto ascelle, mani e piedi)
- ✓ Gonfiore alle caviglie e alle dita.

TESTICOLI

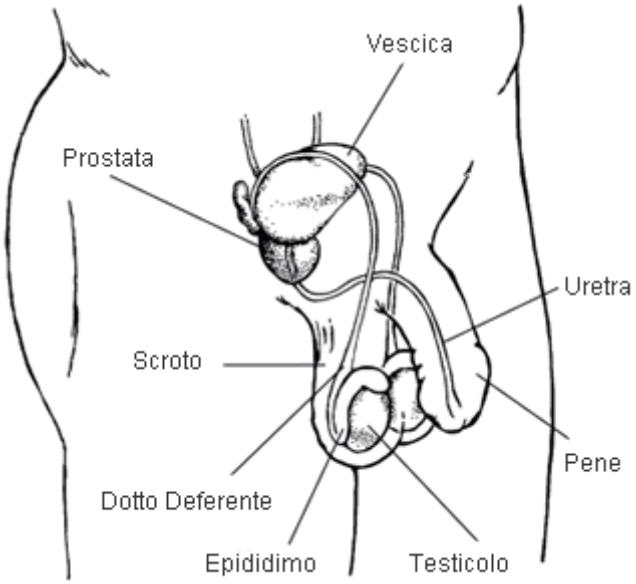
Il **testicolo** è la gonade maschile cioè quella ghiandola che, nel maschio, produce sia le cellule deputate alla riproduzione (**spermatozoi**), che gli ormoni sessuali maschili (**testosterone**).

Durante lo sviluppo i testicoli si formano nella cavità addominale, accanto ai reni. Successivamente, si spostano verso il basso trascinandosi dotti, vasi e nervi, che formeranno il funicolo spermatico. Poco prima della nascita o subito dopo, i testicoli vanno a collocarsi nei sacchi scrotali. Quando ciò non avviene si parla di criptorchidismo.

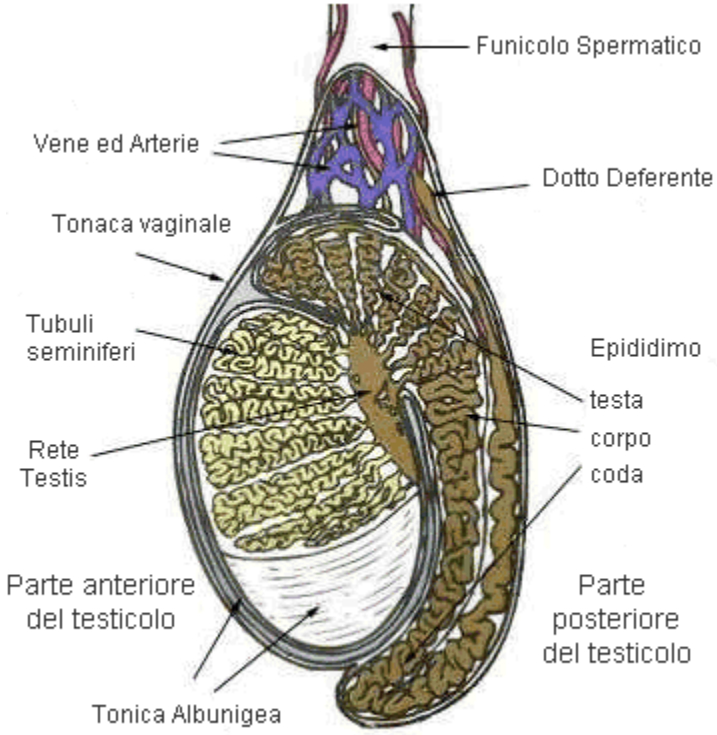
Il testicolo, quindi, ha due funzioni principali :

1) produrre gli ormoni maschili (cellule di Leydig);
2) produrre gli spermatozoi (Tubulo seminifero).

L'attività del testicolo è attivata dall'attività dell"ipofisi-ipotalamo. L'ipotalamo rilascia il GnRh, ormone rilasciante le gonadotropine, che induce la produzione di ormone luteinizzante LH e ormone follicolo-stimolante FSH dall'ipofisi. I due ormoni a livello del testicolo si indirizzano verso le cellule del Leydig (LH), per la produzione di testosterone, e il tubulo seminifero (FSH), per la spermatogenesi.



I testicoli, noti anche come *didimi*, sono accolti nello **scroto**, un sacco fibromuscolare cutaneo sospeso al di sotto della sinfisi pubica tra le facce antero-mediali delle cosce. Di solito, il testicolo di sinistra è più basso di quello di destra, quindi anche lo scroto è più basso dal lato sinistro, e il funicolo spermatico omolaterale risulta più lungo; tale caratteristica potrebbe essere stata selezionata nel corso dell'evoluzione per impedire ai testicoli di urtare l'uno contro l'altro.

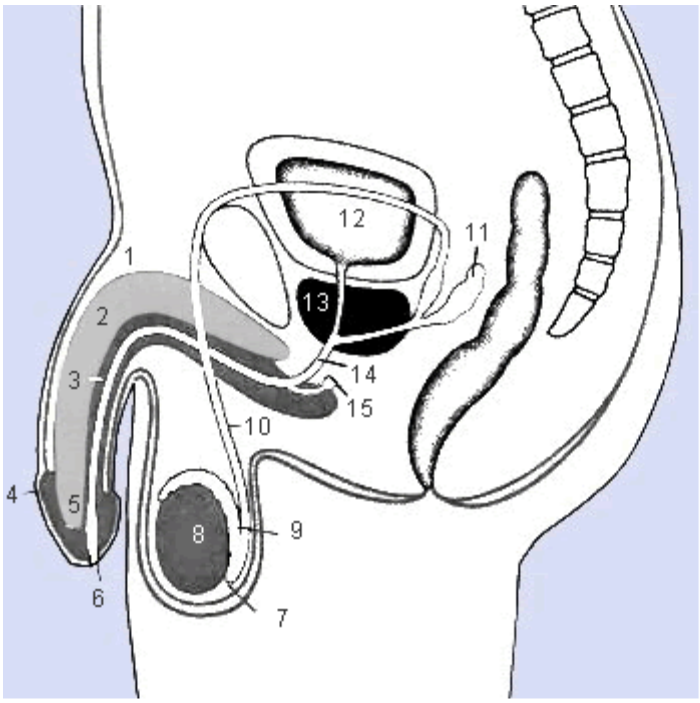


All'interno della sacca scrotale i due testicoli sono parzialmente separati da un setto mediano di tessuto fibroso (il setto scrotale). La posizione esterna dello scroto, quindi la distanza dei testicoli dalla sinfisi pubica, è regolata dal *muscolo dartos* e dalla sua capacità di contrarsi e rilassarsi in funzione della temperatura. Infatti, se la temperatura dei testicoli sale, la sintesi degli spermatozoi (spermatogenesi) viene inibita; di conseguenza, quando fa freddo, la contrazione della muscolatura scrotale porta i testicoli in posizione più vicina al corpo, facendo apparire più raccolta e raggrinzita la borsa scrotale; viceversa, in ambiente caldo lo scroto si presenta allungato, liscio e flaccido. Anche il *muscolo cremastere* contribuisce a mantenere la temperatura testicolare, regolandone il funzionamento.

Oltre ai testicoli, lo scroto accoglie anche i relativi **epididimi** ed il tratto inferiore del **funicolo spermatico**. Durante l'orgasmo gli spermatozoi vengono riversati dall'epididimo nel **dotto deferente**, dove proseguono verso l'alto grazie all'azione peristaltica generata dai muscoli di questo tubicino di raccordo. Sfociano quindi nei dotti eiaculatori e da qui nell'uretra prostatica; durante questo percorso gli spermatozoi si uniscono al prodotto di secrezione delle ghiandole sessuali accessorie, come la **prostata** e le **vescichette seminali**.

L'**epididimo** si trova addossato al margine posteriore del testicolo; nella sua coda raccoglie gli spermatozoi prodotti dal testicolo e portati a maturazione al suo interno; inoltre, partecipa al controllo e alle variazioni di composizione del fluido seminale, attraverso processi di secrezione ed assorbimento; infine, concorre all'eliminazione degli spermatozoi danneggiati. L'epididimo costituisce il primo tratto delle vie spermatiche e in corrispondenza della sua coda troviamo l'inizio del relativo dotto deferente.

Il **funicolo spermatico** è un cordone che connette il testicolo al resto dell'organismo, raccogliendo al suo interno un insieme di strutture (arterie, vene, sistema linfatico, nervi, dotto deferente, muscolo cremastere, ecc.) tenute insieme da connettivo lasso. Lungo circa 14 cm, per un diametro di 10 mm, il funicolo si estende dal margine posteriore del testicolo alla cavità addominale del canale inguinale, dove si risolve nelle varie formazioni che lo costituiscono.



1) Pene
2) Corpo cavernoso (uno di due)
3) Corpo spongioso
4) Prepuzio
5) Glande
6) Apertura dell'uretra
7) Scroto
8) Testicolo (uno di due)
9) Epididimo (uno di due)
10) Dotto deferente (uno di due)
11) Vescicola seminale (una di due)
12 Vescica urinaria
13) Prostata
14) Uretra
15) Ghiandola bulbouretrale o di Cowper (una di due)

Il testicolo è composto da 2 tipi differenti di cellule:

- le **cellule interstiziali di Leydig** → secernono androgeni (principalmente testosterone)
- i **tubuli seminiferi** → costituiscono il 90% del peso di un testicolo maturo e sono formati da:
    - ✓ **cellule germinali** → sintetizzano gli spermatozoi (spermatogenesi)
    - ✓ **cellule di Sertoli** → supportano la funzione delle cellule germinali, sia dal punto di vista meccanico che funzionale: forniscono nutrienti (lipidi, glicogeno e lattato) e sostanze ad attività regolatrice la spermatogenesi (consentono la maturazione degli spermatozoi).

Gli spermatozoi rimangono all'interno del testicolo per il tempo necessario a completare il proprio processo maturativo che culmina nella formazione dello spermatozoo maturo il quale, alla fine, potrà essere finalmente espulso all'esterno attraverso il complesso meccanismo dell'erezione e dell'eiaculazione.

La **parete dei tubuli seminiferi** è costituita da un epitelio pluristratificato, l'epitelio germinativo, in cui si possono distinguere delle *cellule di sostegno (o di Sertoli)* e delle *cellule germinali*. Gli spazi lasciati vuoti dai tubuli seminiferi sono occupati da un connettivo lasso che oltre alle varie cellule connettivali, contiene anche le cosiddette cellule interstiziali del Leydig, fibrociti, vasi sanguigni e linfatici e un numero significativo di leucociti (soprattutto macrofagi e i minor grado linfociti T e mastociti).

In seguito a stimolazione da parte dell'LH, le **cellule interstiziali del Leydig** producono androgeni (testosterone) a partire dal colesterolo veicolato dalle LDL o sintetizzato nella cellula a partire dall'acetato. Il testosterone, a sua volta:

- Stimola la spermatogenesi e provvede alla maturazione degli spermatozoi
- Controlla l'attività delle vie spermatiche e delle ghiandole annesse
- Determina i caratteri sessuali secondari
- Ha un effetto anabolizzante sul metabolismo proteico.

- Determina il comportamento sessuale influendo sul Sistema Nervoso Centrale

Le **cellule di Sertoli** costituiscono la barriera emato-testicolare: giunzioni serrate tra loro (tight-junction) isolano il lume dei tubuli seminiferi dal fluido interstiziale che li circonda, proteggendo l'ambiente di sviluppo degli spermatozoi. Queste cellule permettono:

- Supporto alla spermatogenesi: forniscono nutrimento e stimoli chimici ai gameti per il loro differenziamento; mediano gli effetti dell'ormone FSH
- Secrezione della ABP: *Proteina Legante Androgeni* (essenzialmente testosterone) all'interno dei tubuli seminiferi, stimolando la spermatogenesi
- Secrezione dell'ormone *inibina*, che inibisce la produzione di gonadotropine dell'ipofisi con un meccanismo a feed-back
- Funzione fagocitaria di protezione
- Consentono gli spostamenti delle cellule germinali verso il lume

Le **cellule germinali** dei testicoli sono coinvolte nella spermatogenesi: le cellule seminali primitive diploidi che poggiano sulla membrana basale del tubulo seminale, appena prima della pubertà si differenziano in spermatogoni; questi a loro volta - in seguito a stimoli ormonali - vanno in contro a numerose differenziazioni che li trasformano in spermatociti, spermatidi ed infine in spermatozoi attraverso modificazioni morfologiche.

CICLO MASCHILE

L'FSH dell'ipofisi agisce sulle cellule germinali e sulle cellule di Sertoli che producono spermatozoi e nutrimento per spermatozoi. L'LH agisce sulle cellule di Leydig che producono testosterone.

Il ciclo maschile pertanto è di 28 giorni, come nelle femmine, pertanto il testosterone è prodotto soltanto per una parte del mese ed anche gli spermatozoi.

In realtà gli spermatozoi vengono accumulati nell'epididimo e il testosterone viene ad essere sostenuto dagli androgeni dei surreni e pertanto il maschio mantiene costante il suo desiderio sessuale e non risente dell'andamento ciclico ormonale di attivazione dell'LH e FSH.

Le femmine mantengono il loro desiderio sessuale fuori dal periodo ovulatorio grazie all'azione degli androgeni dei surreni, che permettono di mantenere il desiderio sessuale come i maschi. In questo modo l'evoluzione permette di mantenere il maschio presso il nido per tutto il periodo della cura parentale.

OVAIE

Le **ovaie** sono le ghiandole sessuali (gonadi) femminili. Sono composte da una regione centrale, detta **midollare**, e una più esterna, detta **corticale**.

- Nella regione corticale avviene la maturazione dei **follicoli**, che sono delle piccole strutture rotondeggianti contenenti ciascuno una cellula uovo. Il processo di maturazione dei follicoli parte ad ondate. Contemporaneamente più follicoli iniziano il processo maturativo ma, tra tutti, solo uno riuscirà ad arrivare alla maturazione finale raggiungendo lo stadio di *follicolo graafiano* e solo quest'ultimo potrà liberare la cellula uovo.
- Nella regione midollare l'ovaio svolge la funzione di produrre gli ormoni sessuali femminili (**estrogeni** e **progesterone**) importantissimi nella modulazione del ciclo mestruale.

Pertanto il **ciclo ovarico** e il **ciclo mestruale** sono due entità nettamente differenti ma strettamente interconnesse tra di loro.

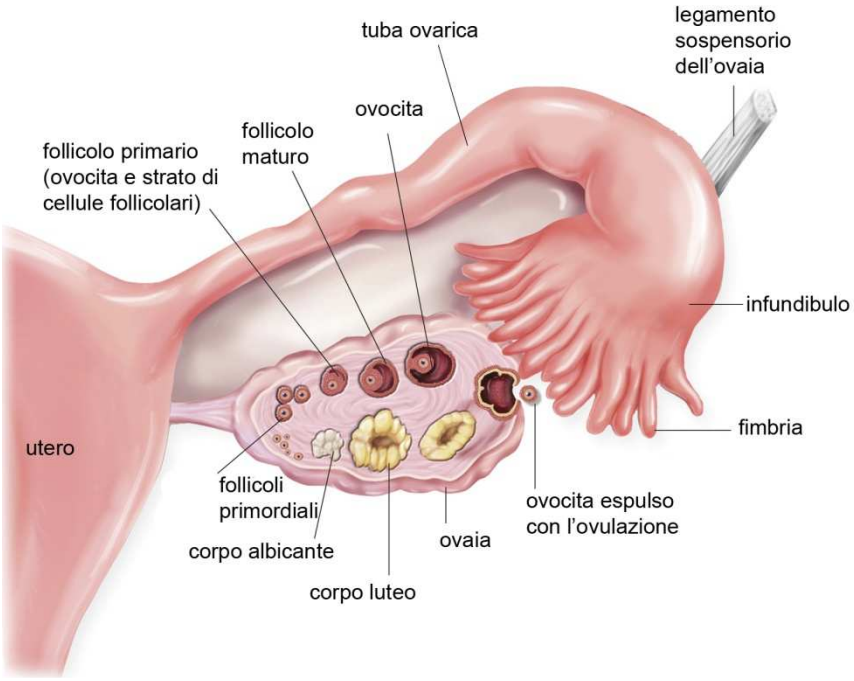
L'insieme dei meccanismi ormonali che regolano il ciclo ovarico e quindi quello mestruale è molto complesso; i centri endocrini adibiti alla regolazione dei cicli sono posti nel cervello e sono l'ipotalamo e l'ipofisi.

Nell'ipotalamo vi è un centro neuroendocrino (il nucleo arcuato) che produce, ciclicamente e ad impulsi, una sostanza che determina il rilascio di ormoni, ovvero il **GnRH** (*Gonadotropin-Releasing Hormone*). Il GnRH agisce sull'ipofisi stimolando la sintesi di due ormoni, detti gonadotropine, (chiamate rispettivamente **ormone luteinizzante - LH** ed **ormone follicolo-stimolante - FSH**) che a loro volta agiscono sull'ovaio determinando la maturazione dei follicoli e la sintesi di ormoni sessuali. Gli ormoni sessuali, a loro volta, agiscono sull'ipotalamo e sull'ipofisi regolandone e modulandone l'attività.

Si tratta, pertanto, di un complesso meccanismo di interazioni a feed-back positivo e negativo, per il cui corretto funzionamento è richiesta una completa sincronizzazione di tutte le componenti coinvolte. Se questo sincronismo non è perfetto si possono avere delle alterazioni funzionali quali:

- *sindrome premestruale*, che è data dall'insieme dei sintomi (irritabilità, cambiamenti d'umore, cefalea, gonfiore mammario) che compaiono in alcune donne durante il ciclo mestruale
- *dismenorrea*, cioè la presenza di mestruazioni così dolorose da impedire, nei giorni di flusso mestruale, anche le più banali attività quotidiane.
- *irregolarità mestruali* fino alla mentre la mancanza di flussi mestruali per più di 6 mesi (*amenorrea*)

La *sindrome dell'ovaio policistico* è un'altra patologia ovarica molto frequente caratterizzata da irregolarità mestruali, irsutismo e obesità che si accompagnano a altre disfunzioni metaboliche come l'aumento del colesterolo e dei trigliceridi.



OVULI O OVOCITI

Gli ovuli, noti anche come cellule uovo o ovociti, sono i gameti del corpo femminile. La parola gamete deriva dal greco *gamein* (unire), ad indicare la funzione riproduttiva di queste cellule; ed è proprio dall'unione di un ovulo con un gamete maschile (spermatozoo) che inizia ogni nuova vita.

Gli ovuli sono contenuti all'interno delle ovaie, dalle quali vengono prodotti già durante la vita intrauterina. Alla nascita, ciascuna donna possiede tutti gli ovuli di cui disporrà nell'arco della vita. Un capitale, questo, piuttosto consistente, dal momento che consta di circa un milione di follicoli primordiali (che potremmo definire serbatoi di cellule uovo immature).

Fino alla pubertà i follicoli rimangono quiescenti e in gran parte addirittura degenerano (atrèsia follicolare). A partire da questa età, ogni 4 settimane un follicolo viene portato a completa maturazione, insieme all'ovocita in esso contenuto. L'ovocita rimane separato dalle cellule follicolari da una spessa membrana pellucida, glicoproteica, che media gli scambi trofici (alimentari).

Per indicare il ciclico alternarsi di eventi maturativi e degenerativi degli ovuli, si parla di ciclo ovarico, cronologicamente correlato con il ciclo mestruale (che riflette le variazioni della mucosa uterina in risposta agli ormoni ovarici).

Come accennato, ogni ciclo dura 28 giorni circa e comprende:

- ✓ una fase proliferativa, che porta alla maturazione dell'ovocita e del follicolo che lo contiene,
- ✓ una fase ovulatoria in cui si ha il rilascio della cellula uovo
- ✓ una fase post-ovulatoria durante la quale ciò che resta del follicolo dopo l'esplosione (deiscenza) si trasforma in **corpo luteo**. Questa struttura ha la funzione di secernere *progesterone*, un ormone essenziale per consentire l'annidamento, cioè la completa e progressiva penetrazione dell'uovo fecondato nella mucosa che riveste internamente la cavità uterina (chiamata endometrio).

E' importante ricordare che: l'ovocita ha una vita massima di 12-24 ore, mentre gli spermatozoi sopravvivono all'interno delle tube per 2-4 giorni. Il rapido processo di deterioramento della cellula uovo si arresta solamente se interviene la fecondazione.

L'ovulazione coincide generalmente con il mezzo del ciclo e cioè 14 giorni dopo l'inizio dell'ultima mestruazione. Tuttavia, mentre, il tempo che intercorre tra l'inizio dell'ovulazione e l'inizio della successiva mestruazione è pressoché costante (14 giorni perché gli eventi ormonali si controllano strettamente a cascata), il tempo necessario per portare l'ovulo a completo sviluppo e rilascio è molto variabile. L'ovulazione, pertanto, non coincide sempre con il 14° giorno del ciclo, ma può essere anticipata o soprattutto protratta anche di svariati giorni.

All'inizio del ciclo ovarico, il processo di maturazione interessa diversi follicoli, ma di norma soltanto uno raggiunge il completo sviluppo e viene espulso dall'ovaio per essere, eventualmente, fecondato. I rimanenti follicoli regrediscono rapidamente, secondo un processo degenerativo che interessa dapprima l'ovocita ed in seguito le cellule follicolari che lo circondano. Quest'ultime verranno sostituite da tessuto connettivale.

Durante il processo di maturazione dell'ovocita anche il follicolo subisce delle modificazioni, che lo portano a sostenere, dal punto di vista endocrino, la maturazione dell'ovulo in esso racchiuso. Dopo l'ovulazione la cellula uovo viene prontamente catturata dalle fimbrie della tuba ed incanalata al suo interno. A questo livello, le delicate correnti liquide - associate ai movimenti peristaltici e delle ciglia - sospingono l'ovulo verso la cavità uterina.

Nel periodo fertile della vita, indicativamente dai 12 ai 45 anni, ogni donna libererà all'incirca 400-450 cellule uovo mature, mentre tutti gli altri follicoli si atrofizzeranno spontaneamente fino al completo esaurimento e quindi alla menopausa.

In linea di massima, gli ovuli sono prodotti alternativamente da ciascuna delle due ovaie. La maturazione in contemporanea di due o più ovociti è rara, ma comunque possibile. Se fecondati questi ovuli possono dare luogo a due o più embrioni.

Se la cellula uovo non viene fecondata, entro una decina di giorni il corpo luteo cessa la produzione endocrina e regredisce, formando una piccolissima cicatrice sulla superficie ovarica (corpo albicante). La rapida caduta dei livelli di progesterone, tipica della fase involutiva, si verifica intorno al 24° giorno del ciclo e precede la fase mestruale.

FECONDAZIONE DELL'OVULO

L'ovulo è una cellula di grandi dimensioni (1-2 mm di diametro), con il citoplasma ricco di materiali fosfolipidici di riserva (granuli di vitello o tuorlo). Dopo essere stato liberato nella cavità addominale, l'ovulo viene prontamente "risucchiato" dalla rispettiva tuba di Falloppio, sede deputata alla fecondazione. Questa avviene generalmente nel terzo più vicino all'ovaio, dove l'ovocita maturo è raggiunto dagli spermatozoi.

Affinché la fecondazione abbia luogo è necessario che uno spermatozoo penetri all'interno della cellula uovo. Si tratta di un evento delicato, dal momento che l'ovocita è protetto da alcune cellule (che costituiscono la cosiddetta corona raggiata) e membrane, come la zona pellucida, che si oppongono al loro ingresso. Per gli spermatozoi si tratta dunque di una vera e propria corsa ad ostacoli: solo il primo che riuscirà a raggiungere l'ovulo e a penetrarlo - grazie al rilascio di appositi enzimi - avrà l'onore di fecondarlo.

Dopo l'ingresso dello spermatozoo la membrana cellulare dell'ovocita subisce una serie di modificazioni strutturali che impediscono l'ingresso di altro seme.

OVULAZIONE

L'ovulazione corrisponde al momento in cui viene liberato l'oocita dal follicolo di Graaf a livello dell'ovaia. L'ovulo così liberato viene condotto nella tuba uterina, dove potrà essere fecondato dagli spermatozoi, e raggiungere l'utero. La fase ovulatoria comprende molti aspetti diversi, e, più in generale, corrisponde ai giorni di maggiore fertilità per una donna.

Una donna è in grado di concepire anche consumando uno o più rapporti sessuali nei giorni che precedono l'ovulazione, poiché gli spermatozoi possono sopravvivere anche per 3-4 giorni all'interno della cavità uterina e delle tube. Se non fecondato, l'ovulo va incontro ad un rapido disfacimento dopo 24-36 ore dall'ovulazione, quindi dalla sua liberazione nelle tube. In pratica, quindi, una donna con un **ciclo regolare** di 28 giorni è feconda per circa 4-5 giorni al mese

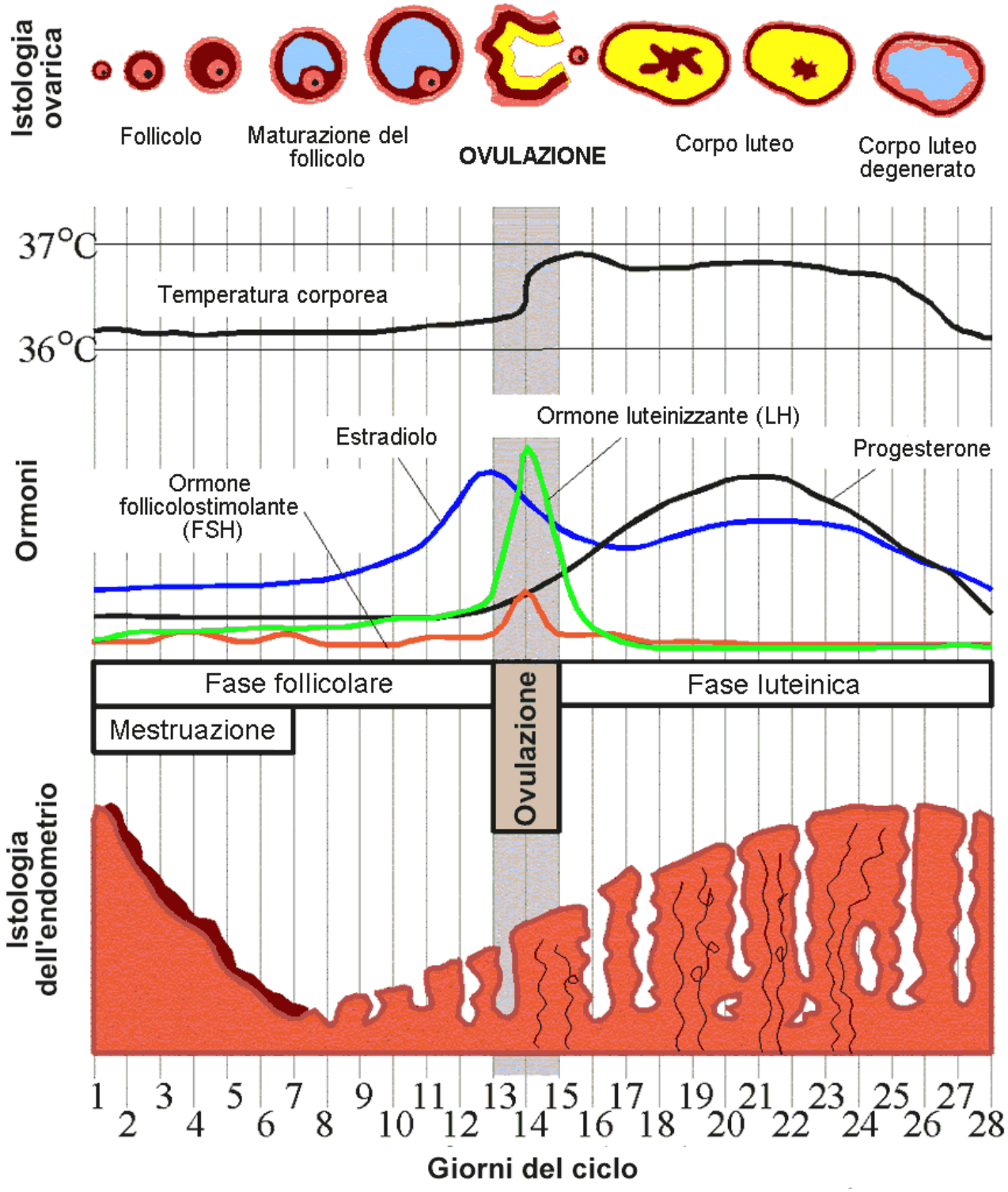
IL CICLO OVULATORIO

L'accrescimento che avviene durante la fase pre-ovulatoria porta il follicolo a raggiungere le sue massime dimensioni e provoca un rigonfiamento visibile sulla superficie dell'ovaia. La zona dove si forma tale rigonfiamento assume l'aspetto di un'area vascolare, biancastra, nota come **stigma.** In quel punto il follicolo è separato dalla cavità peritoneale soltanto da uno strato sottile di cellule.

La rottura del follicolo è dovuta all'azione diretta di enzimi litici (enzimi grado di scindere proteine, carboidrati, esteri ecc.), come la *plasmina* e la *collagenasi*, attraverso un fenomeno graduale. L'oocita viene espulso lentamente dall'ovaia assieme al fluido viscoso dell'antro e le fimbrie delle tube uterine (ovidotti che connettono le ovaie con l'utero) lo catturano e lo spingono all'interno del loro padiglione.

L'espulsione dell'oocita provoca una coagulo un coagulo al centro del follicolo ovulato; questa struttura inizia la trasformazione in **corpo luteo**.

Il processo di ovulazione è controllato **dall'ipotalamo**, attraverso il rilascio di ormoni secreti dal lobo anteriore dell'ipofisi: **ormone luteinizzante (**LH) ed **ormone follicolo-stimolante** (FSH). Nella fase pre-ovulatoria del ciclo mestruale, il follicolo ovarico sarà oggetto di una serie di trasformazioni chiamata espansione del cumulo, che è stimolata da FSH. Dopo la sua maturazione, la fase ovulatoria richiede un massimo di 36 ore per essere completata.



Il ciclo ovarico può essere arbitrariamente diviso in tre fasi: **preovulatoria** (**follicolare**), **ovulatoria** e **fase postovulatoria (luteinica)**.

FASE PRE-OVULATORIA

La follicogenesi - cioè la maturazione del follicolo - è il processo che predispone alla fase ovulatoria, sia facendo maturare il follicolo dominante, sia liberando ormoni. Nella fase pre-ovulatoria:

- Aumenta la secrezione di gonodotropine (in particolare LH) circa 36 ore prima dell'ovulazione.
- Il follicolo aumenta le proprie dimensioni (aumenta il liquido follicolare).
  - Il follicolo ooforo secerne **acido ialuronico** per effetto delle gonadotropine. L'acido ialuronico separa le cellule e le ingloba in una matrice cellulare adesiva simile al muco (**mucificazione del cumulo ooforo).** Tale matrice rimane adesa alla cellula uovo dopo l'ovulazione permettendo la fecondazione.

Relazione fase follicolare del ciclo ovarico e ciclo mestruale

- **La fase pre-ovulatoria** (intesa come fase follicolare) dura circa 14 giorni.
- Le **mestruazioni** coincidono con l'inizio della fase follicolare.
- **Durante la follicogenesi**, il processo di crescita e differenziamento dei follicoli, alcuni (all'incirca una decina) arrivano a maturazione, ma solo uno di loro andrà incontro ad ovulazione liberando il proprio ovocita.

FASE OVULATORIA

L'ovulazione avviene attraverso differenti tappe:

- Attraverso una cascata di trasduzione del segnale iniziata da LH, dal follicolo sono secreti **enzimi proteolitici** che degradano il tessuto follicolare producendo lo **stigma**.
- L'ovocita lascia il follicolo rotto ed esce nella cavità peritoneale, dove viene accolto dalle fimbrie alla fine della tuba (**ovidotto**), ed è spinto da ciglia attraverso le tube, iniziando il suo viaggio verso l'utero.
- Qui l'ovocita inizia a dividere il suo corredo cromosomico (meiosi I) producendo due cellule: l'**ovocita secondario** più grande che contiene tutto il materiale citoplasmatico e una più piccola, inattiva: il **primo corpo polare**.
- La seconda fase della divisione cellulare (meiosi II) che dovrebbe produrre altre due cellule, viene arrestata in uno stato di quiescenza, e rimarrà tale fino alla fecondazione..
- In questa fase la membrana mucosa dell'utero (endometrio) raggiunge la dimensione massima con lo sviluppo di ghiandole endometriali.

Relazione fase ovulatoria del ciclo ovarico e ciclo mestruale

Nel corso dell'**ovulazione** viene raggiunto il picco di secrezione di FSH (ormone follicolo-stimolante) e LH (ormone luteinizzante). L'intervento di questi ormoni provoca la liberazione dell'ovocita dal follicolo, il quale è trascinato nelle tube uterine, dove potrà essere fecondato dagli spermatozoi. Nel caso in cui non avvenga la fecondazione, l'ovocita degenererà entro circa 24-32 ore dopo l'ovulazione.

FASE POST-OVULATORIA (FASE LUTEALE)

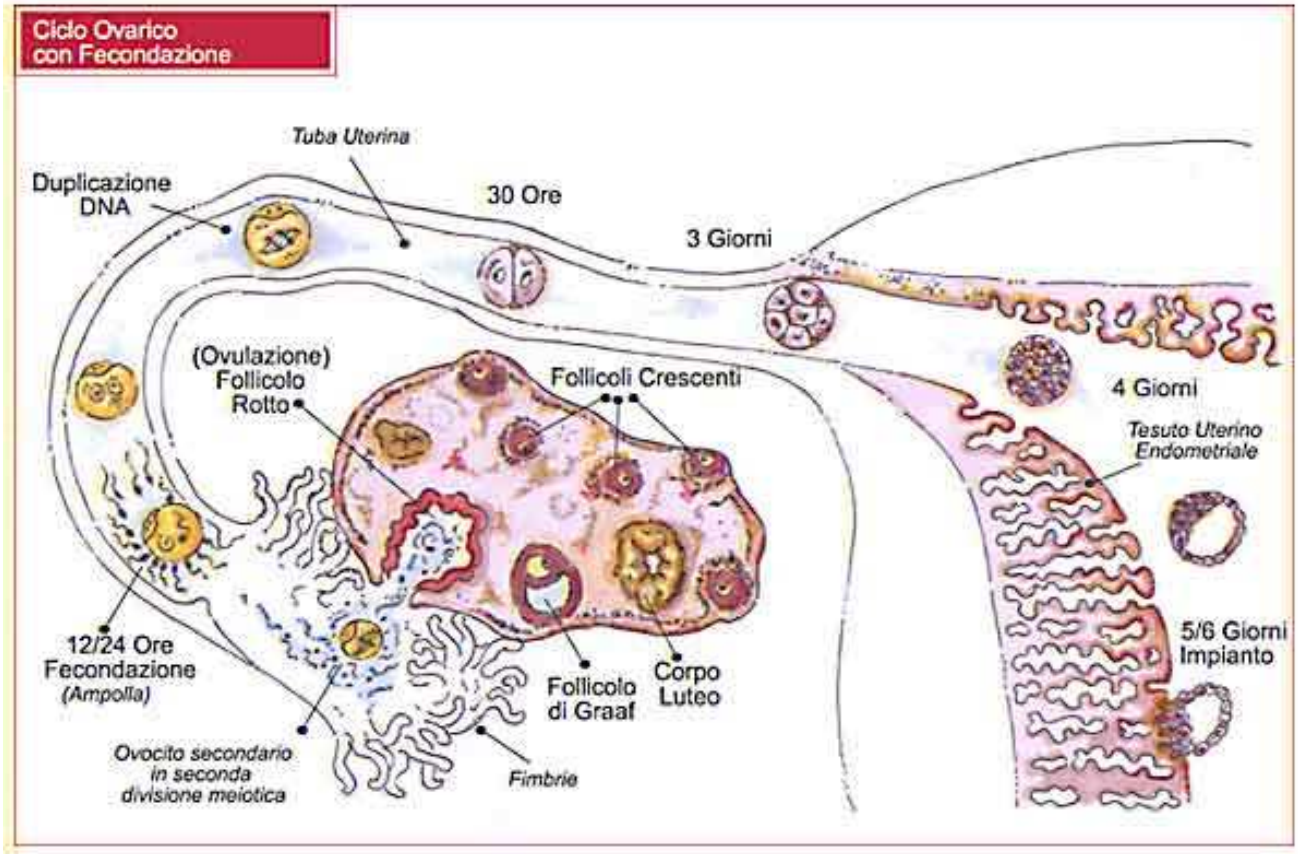
Durante la fase luteinica (post-ovulatoria), l'ovulo viaggerà attraverso le tube di Falloppio con destinazione l'utero: l'ovulo può impiantarsi in tale sede, se fecondato da uno spermatozoo, 6-12 giorni dopo.

- Senza l'ovulo, il follicolo si ripiega verso l'interno, su se stesso, trasformandosi in **corpo luteo**, una ghiandola endocrina che produce **estrogeni** e **progesterone**. Questi ormoni inducono le ghiandole endometriali ad iniziare la produzione di endometrio proliferativo e più tardi di endometrio secretorio, allo scopo di preparare il sito della crescita embrionale, se avviene la fecondazione. L'azione del progesterone aumenta la temperatura basale.
- Il corpo luteo continua a secernere ormoni per il resto del ciclo mestruale, mantenendo l'endometrio attivo, prima di disintegrarsi in tessuto cicatriziale durante le mestruazioni.

Relazione fase post-ovulatoria ciclo ovarico e ciclo mestruale

La **fase luteinica** dura 14 giorni. Durante questo periodo, il corpo luteo secerne il progesterone, il quale prepara la mucosa uterina alla fecondazione. Una volta rilasciato, l'uovo è in grado di essere fecondato per 12 - 48 ore prima che inizi a degenerare.

L'ovulazione è il rilascio di un unico uovo maturo da un follicolo che si è sviluppato nelle ovaie. Di solito si verifica regolarmente, intorno al quattordicesimo giorno di un ciclo mestruale di 28 giorni.



CICLO DI SELYE - STRESS

MECCANISMO DI ADATTAMENTO

SURRENI E IPPOCAMPO

L'*ippocampo* funge da raccordo tra giro del cingolo (sistema limbico) e corteccia; riceve e conserva il ricordo delle emozioni e pensieri dalla strutture corticali e li mette in sequenza.

Nell'ippocampo ci sono numerosi recettori di tipo I che legano glucorticoidi e mineralcorticoidi prodotti dalla porzione esterna della corteccia surrenale (detta zona glomerulare). Questi permettono la registrazione cerebrale del ritmo giornaliero (circadiano) del cortisolo. L'ippocampo verifica le variazioni del cortisolo dandone comunicazione all'ipotalamo per la regolazione del CRH (**ormone di rilascio della corticotropina**, (*Corticotropin-releasing hormone*, e originariamente conosciuto come *CRF* ovvero *corticotropin-releasing factor*), ed anche chiamato *corticoliberina*.

Sotto l'azione dei glucorticoidi si forma il sistema di produzione della serotonina che è in grado di riattivare il programma di sviluppo contenuto nel genoma del neurone. Pertanto i glucorticoidi favoriscono la riparazione dei danni cerebrali.

Il CRH/CRF è un ormone polipeptidico ipotalamico, nonché un neurotrasmettitore, in grado di regolare la quantità di cortisolo nel sangue in risposta agli stress. Un eccesso continuativo di cortisolo danneggia l'ippocampo che non riesce più a mantenere il suo normale livello funzionale. Infatti un eccesso di glicocorticoidi per lunga durata produce una degenerazione degli assoni noradrenergici centrali e necrosi delle cellule piramidali con la conseguente soppressione della memoria a breve termine.

IPOTALAMO E STRESS

Il sistema dello stress è regolato:

- dall'ipotalamo, che è l'asse portante del sistema dello stress. E' costituito da due differenti nuclei che contengono neuroni coinvolti nel controllo del sonno, dell'appetito, della regolazione ormonale. E' formato da un *Nucleo paraventricolare* contenente neuroni positivi all'azione della *corticotropina* (CRH) e alla *vasopressina* (ADH).
- dal *Locus Ceruleus* e cellule nervose ad azione catecolaminergica del sistema noradrenergico simpatico (SNS) (tronco cerebrale e midollo spinale)
- dalla *Stria Terminalis* (che collega il tronco all'amigdala) e dal *Nucleo dell'Amigdala*

In condizioni normali il CRH viene rilasciato ciclicamente con un picco nelle prime ore del mattino. Quindi raggiunge l'ipofisi anteriore che induce il rilascio dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH) che agisce sulla ghiandola surrenale che rilascia glucorticoidi (cortisolo = ormoni della sopravvivenza).

Con **DHS di Hamer** si verifica una massiccia liberazione di CRH dall'ipotalamo (simpaticotonia) e ADH (ormone antidiuretico) dall'ipofisi posteriore. Infatti l'iperattivazione di CRH inibisce il Nervo Vago.

- L'ormone ADH trattiene i liquidi bloccando l'azione dei reni e aumenta la pressione e incrementare il tono della muscolatura liscia; concorre alla produzione di ACTH da parte dell'ipofisi. Questo a sua volta induce la produzione di glicocorticoidi (cortisolo e parecchi androgeni) da parte dei surreni e svolge una funzione importante nel metabolismo lipidico. Questo spiega la risposta "maschile" di fronte ad uno shock emotivo o fisico)
- Il CRH agisce sull'attività immunitaria inibendo l'azione delle cellule Natural Killer e stimolando le surrenali a produrre glucorticoidi che hanno effetto soppressivo su tutto il sistema immunitario (risposta ad ansia e incertezza sul futuro).

I glicocorticoidi sono ormoni steroidei in grado di penetrare il cervello e regolare il metabolismo degli zuccheri, delle proteine, dei grassi ed il ritmo sonno-veglia.

Il CRH agisce non solo attraverso l'ipotalamo - ipofisi - surreni ma si dirige anche nel *Locus Ceruleus* del Tronco Cerebrale e da lì attraverso la *Stria Terminalis* collega Amigdala e Corteccia. Il Locus Ceruleus del tronco collega aree cerebrali responsabili produzione di CRH con il Sistena Nervoso Vago, bloccandolo, grazie a circuiti nervosi che si servono di catecolamine (dopamina e noradrenalina). Se gli eventi stressanti si susseguono si è costantemente in simpaticotonia e l'organismo non è più in grado di rilassarsi.

Quando il CRH ipotalamico è troppo alto viene inibito il Nervo Vago, con blocco delle funzioni digestive (il primo sintomo è la malinconia) e simpaticotonia permanente.

- Un troppo elevato incremento di CRH (si è sempre in simpaticotonia) finisce per inibire il livello di testosterone negli uomini e nelle donne provoca la scomparsa del ciclo mestruale.
- Le persone che si tolgono la vita hanno una quantità di recettori per il CRH inferiore alla media nella corteccia anteriore dell'encefalo, perché l'organismo ha cercato di proteggersi da una stimolazione simpaticotonica eccessiva, ma in questo modo ha accumulato troppo CRH nel cervello.
- Nell'anoressia c'è elevato livello di CRH, così nei bimbi che non crescono per il blocco della secrezione GH (ormone della crescita).

Quindi la liberazione eccessiva di CRH è indice di uno stato di stress ed eccitazione permanente, con conseguenti sintomi importanti a livello fisico, oltre che mentale, legati ad una iniziale attivazione degli organi e poi ad un loro esaurimento.

Un organismo non è in grado di sopportare una doppia o tripla simpaticotonia perché indica una incapacità di adattamento, consuma una enorme quantità di energia ed innesca il programma del tumore.

Quando il CRH è troppo alto:

- ✓ si abbassa il testosterone e si altera il ciclo femminile per eccesso di androgeni
- ✓ si alza il colesterolo per eccesso di infiammazione
- ✓ si alza la glicemia per mantenere energia (che poi provoca per risposta iperinsulinismo)
- ✓ si altera il metabolismo degli zuccheri, inizialmente con un aumento della glicemia e poi per risposta un iperinsulinismo ed un aumento dei trigliceridi
- ✓ viene inibito il Nervo Vago con uno stato di simpaticotonia permanente

MEMORIA E STRESS

In condizioni normali di adattamento, con l'abitudine, diminuisce la secrezione di CRH e di glucocorticoidi.

Ma di fronte ad un evento inaspettato l'organismo non può essere controllato dalla proprie capacità adattative e si entra obbligatoriamente in simpaticotonia. Il meccanismo viene gestito dall'**Amigdala** e la via Amigdala-Talamo è risposta diretta di fronte ad un pericolo che preveda al fuga. E' rivelatore universale del pericolo.

L'amigdala produce *Anandamide* una molecola che cancella i ricordi (prima che si fissino nella corteccia grazie all'ippocampo) e che ha un legame con il CRH ipotalamico.

Una paura (= un conflitto) che dura a lungo provoca una conseguente eccessiva produzione di glucocorticoidi, causano una degenerazione degli *assoni noradrenergici centrali* e necrosi delle cellule piramidali con **soppressione delle memoria a breve termine**.

Contemporaneamente ipersecrezione di cortisolo **sopprime il sistema immunitario** ma favorisce nel contempo l'innesco ed il **mantenimento dell'infiammazione**.

La **buona attività della memoria** è dovuta a due enzimi: *acetilcolintrasferasi* e *acetilcolinesterasi* che regolano la neoformazione sinaptica e proteggono la sopravvivenza dei neuroni deputati a funzioni cognitive (enzimi che distruggono l'acetilcolina del SNV) e sono regolati dagli ormoni estrogeni nell'ippocampo.

Le *colinesterasi* (acetilcolintrasferasi e acetilcolinesterasi) sono enzimi che catalizzano la scissione dell'acetilcolina in acido acetico e colina ed inibiscono l'azione del Sistema Nervoso Vago. La loro concentrazione è alta:

- ✓ nelle giunzioni neuromuscolari,
- ✓ nei surreni,
- ✓ nelle pareti del tubo digerente e del pancreas,
- ✓ nei gangli simpatici,
- ✓ nel siero e nei globuli rossi.

Quando c'è *blocco delle colinesterasi* l'organismo si intossica di *Acetilcolina* (ACh) con ipotensione, collasso, bradicardia, rallentamento circolazione e respirazione, raffreddamento generalizzato, vasodilatazione marcata fino allo svenimento e, se continua l'eccitazione del Nervo Vago, il blocco cardiaco in diastole). L'ACh eccita le secrezioni (sudore, saliva, succo pancreatico (al contrario l'*atropina* paralizza il vago e blocca le secrezioni))

Riduzione di colinesterasi è provocata da:

- ✓ malattie epatiche
- ✓ intossicazioni da composti organo fosforici (pesticidi)
- ✓ nella grave malnutrizione
- ✓ nei soggetti in terapia con estrogeni e contraccettivi orali

la **Formazione Reticolare** ha importanza fondamentale per lo stato di veglia e sonno. Ha azione opposta a quella dell'Amigdala e si può attivare solo se quest'ultima non prende il sopravvento. E' formata da tre grandi colonne di cellule, i cosiddetti **nuclei del RAFE**, che agiscono sulla cognizione e sulle sensazioni. Non appena accade qualcosa o cambia qualcosa, viene stimolato lo stato di attività della corteccia e quindi la vigilanza. Essa ha azione inibitoria - grazie alla *serotonina* - e tende ad inibire le azioni impulsive e precipitose.

Quindi

L'Amigdala gestisce la risposta istintiva → noradrenalina

La Formazione Reticolare gestisce la risposta mediata → serotonina

Stimolo dall'ambiente esterno (se non c'è pericolo):

→ Amigdala

→ Ipotalamo (sede dell'identità e della personalità)

→ Ippocampo (porta della coscienza, della sfera affettiva e della sequenza degli eventi)

→ Giro del Cingolo (che collabora con lobo frontale per riconoscimento e correzione errori)

CERVELLO E STRESS

DINAMICHE CONFLITTUALI

La situazione conflittuale a livello cerebrale avviene perché due situazioni con la stessa intensità si oppongono tra loro:

- voglio ma gli altri me lo impediscono

- voglio, ma io me lo impedisco (perché ho dei valori)

Come effetto del conflitto si manifesta l'**ansia**, che è definibile come "paura senza oggetto, minaccia incombente".

Lo stato ansioso coinvolge non solo la mente, ma tutto il nostro organismo attraverso alterazioni di:

- ritmo cardiaco e pressione arteriosa
- funzione gastrointestinale
- funzione endocrina

- reazioni immunitarie

Queste risposte vengono provocate da stimoli o situazioni che la corteccia legge come negative o che non è in grado di leggere in quel momento. Qualsiasi situazione che la corteccia non è in grado di comprendere, viene vissuta dal corpo come situazione di minaccia o pericolo.

La corteccia influenza numerosi nuclei profondi del cervello, il sistema endocrino e con maggiore intensità l'**IPOTALAMO** e l'**AMIGDALA**.

IPOTALAMO

Produce il *fattore CRF*, che stimola l'ipofisi a produrre ACTH (che agisce sui surreni in situazioni stressanti).

AMIGDALA

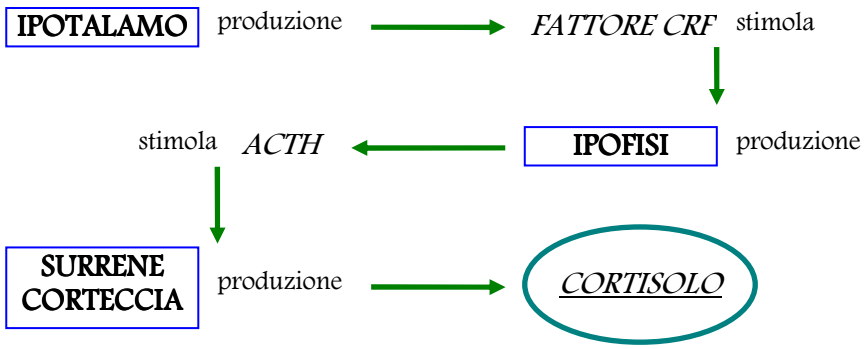
Struttura limbica collegata al bulbo olfattivo, che si mobilita in situazioni di emergenza per compensare gli effetti ansiogeni dello stress. Rende molto sensibile l'olfatto[3]

Lo stato d'ansia viene compensato da questi meccanismi automatici. Tuttavia se questi si inceppano non si verifica un ritorno alla normalità e l'ansia si cronicizza e può sfociare in **depressione**.

Giocano un ruolo importante nei disturbi comportamentali non solo i mediatori nervosi tipo serotonina e noradrenalina, ma anche molecole - fattori note come neuropeptidi (formati da sequenze di aminoacidi).

IN PRESENZA DI UN CONFLITTO...

Fino ad un po' di tempo fa si pensava che lo stress fosse basato su una sequenza di questo tipo:

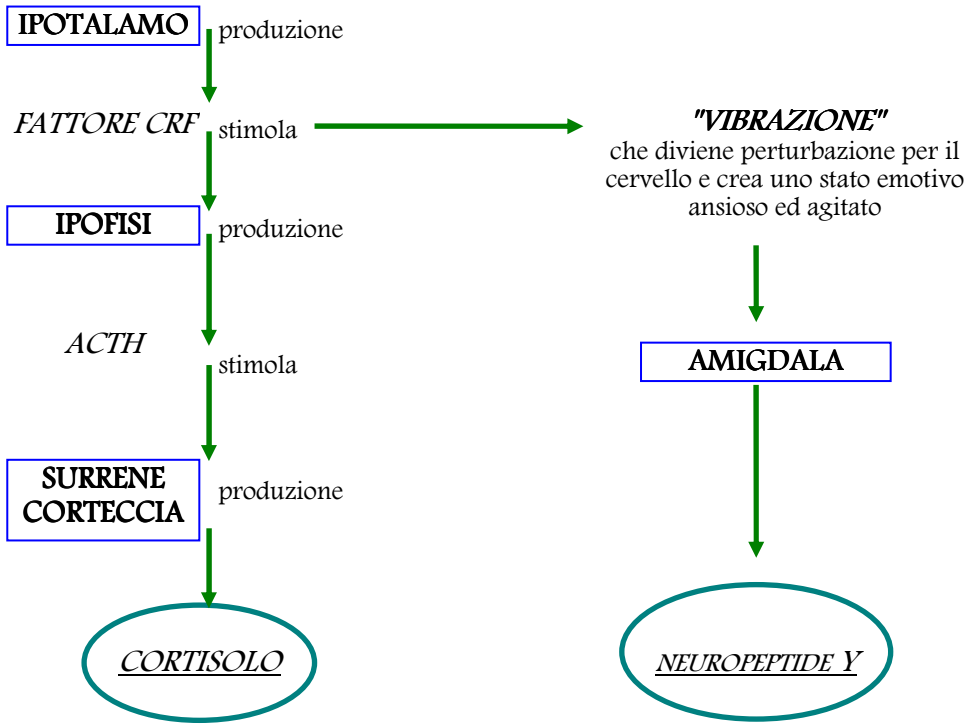


[3] Raffreddori ed anosmie frequenti rappresentano un tentativo di bloccare una risposta emotiva troppo energica. Le iperosmie sono invece collegate ad un aumento di sensibilità che mette l'organismo in grado di reagire meglio in situazione di pericolo.

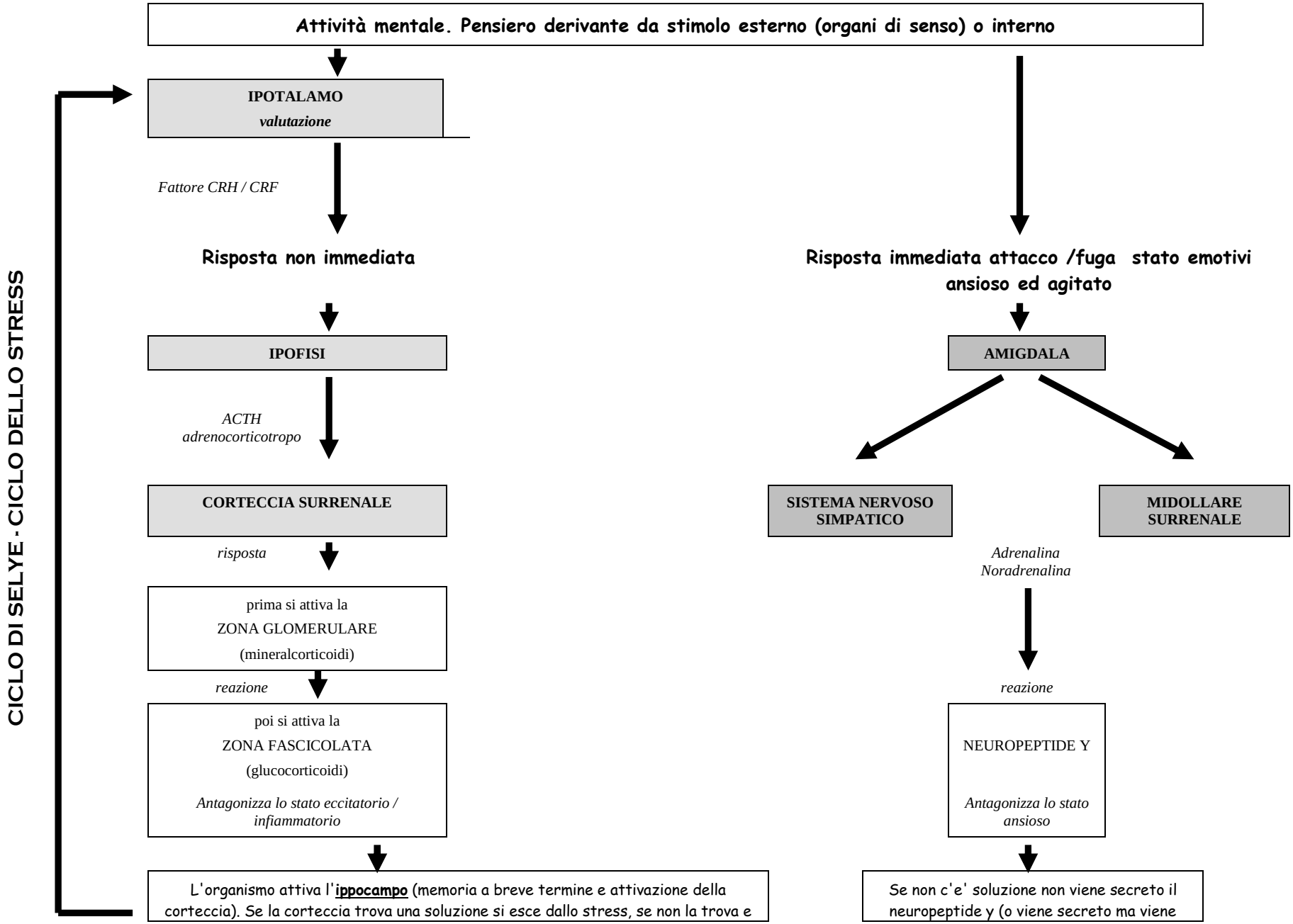
In realtà il CRF opera non solo come molecola chimica (che si inserisce nella catena precedente), ma anche come “antenna” - aspetto ritenico della molecola - che induce uno stato emotivo improntato all’ansia ed all’agitazione.

In queste condizioni si genera una risposta dialettica di tutto il sistema limbico ed in particolare dell’**AMIGDALA**, che produce il **neuropeptide y** (NPY). Esso è una sorta di tranquillizzante naturale che esercita una forte azione ansiolitica ed antistress[4].

La sequenza dello stress è la seguente



[4]Nei depressi gravi si verifica un aumento del CRF ed una diminuzione del NPY.

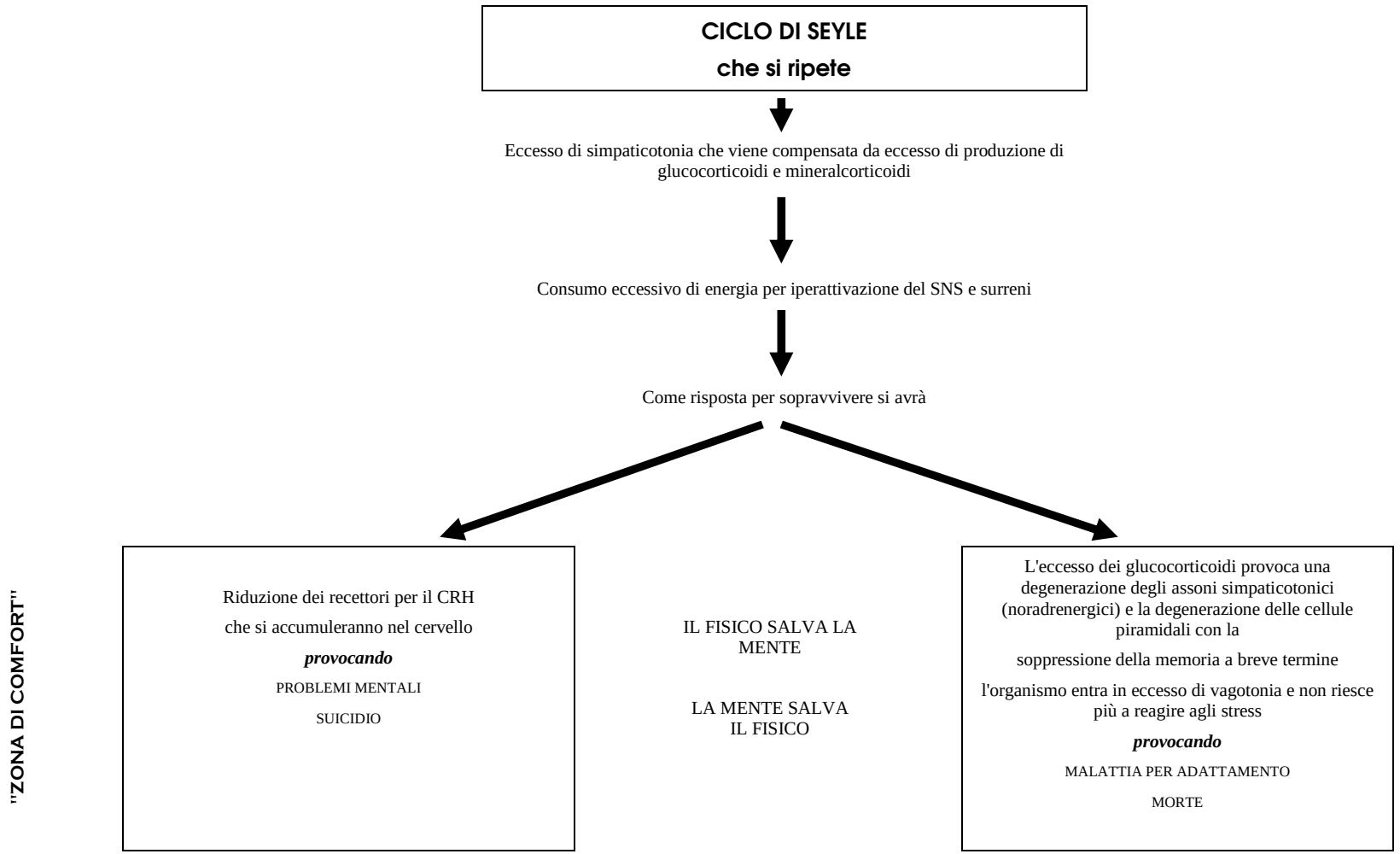


apparato endocrino, sistema nervoso, stress_estratto

Alberto Porro

non c'e' soluzione il ciclo ricomincia dall'ipotalamo (ciclo di Selye - o dello stress) e si arriva al consumo dei mineralcorticoidi e glucocorticoidi che vengono secreti in continuazione

disattivato o non ricevuto) e rimane lo stato eccitatorio fino alla morte



I farmaci che contengono MAO (*monoaminoossidasi*) che distruggono le catecolamine

Oppure i farmaci contenenti *colinesterasi*, che distrugge l'acetilcolina

spingono l'organismo i primi verso un eccesso di vagotonia, i secondi verso una simpaticotonia che deve essere ulteriormente neutralizzata dall'organismo in condizione di stress cronico

SE CI CONCENTRIAMO SUI CIO' CHE NON RIUSCIAMO A FARE (NON CREIAMO PROGETTI IN ARMONIA CON IL CERVELLO RETTILIANO) CREIAMO UN CONTINUO STRESS ALL'ORGANISMO CHE RIENTRA CONTINUAMENTE NEL COICLO DI SELYE E CI AMMALIAMO.

IL RETTILIANO DEVE AVERE UN OBIETTIVO CHIARO E RAGGIUNGIBILE.

L'OBIETTIVO DEVE ESSERE:

REALE E CHIARO BIOLOGICAMENTE

RAGGIUNGIBILE DALL'ANIMALE CHE ABBIAMO DENTRO

A TAPPE CHE RICHIEDANO RELATIVAMENTE POCA ENERGIA PER ESSERE RAGGIUNTE

PER DEFINIRE UN OBBIETTIVO DEVO FARE QUATTRO PASSI:

CHI SONO (sono Homo sapiens che ha bisogno di cibo, protezione, territorio, sicurezza, accettazione *adesso)*

COSA VOGLIO (una volta che mi sento al sicuro con i cinque punti descritti sopra)

MUOVERSI PER OTTENERLO

CONTROLLARE A CHE PUNTO SONO E PERSEVERARE PER OTTENERLO

Se non sono in una situazione di tranquillità e sicurezza, cioè se il mio rettiliano non si sente al sicuro, NON MI SEGUIRA' MAI NEI MIEI OBIETTIVI, perché avrà altre priorità

Se il rettiliano è già appagato nei suoi bisogni, mi seguirà per raggiungere i miei obiettivi

apparato endocrino, sistema nervoso, stress_estratto

Alberto Porro

Il CRF non opera solo come molecola chimica, ma anche come memoria che attiva i contenuti legati all'esperienza individuale ed ereditata. Quando tali contenuti sono vengono attivati si possono avere due risposte:

1. non si ha una risposta. Il sistema crea un'autoattivazione che aumenta la produzione di CRF con conseguenze fisiche e psicologiche (vedi tabelle precedente)

2. viene fornita una risposta idonea. Cessa il ruolo del CRF (stato di all'erta), e di conseguenza la sua produzione. Pertanto per impedire la produzione di CRF è necessario:

* la consapevolezza (la parola ed il pensiero)
* i contenuti di risposta idonei

Fino a che non si hanno risposte idonee si continuerà a proporre la domanda.

QUANDO SI CAPISCE CHE COSA È ACCADUTO

NON SI RISOLVE IL PROBLEMA SE NON C'È UNA RISPOSTA IDONEA!!!

Il segnale inviato dal CRF induce uno stato di ansia, generando una perturbazione emotiva che si riverbera sul corpo, inducendo l'Amigdala a produrre una sostanza capace di antagonizzare lo stato ansioso: il neuropeptide Y, che ha il compito di neutralizzare gli effetti prodotti dal CRF.

Quindi in condizioni normali l'organismo fa fronte alle situazioni di minaccia attraverso un aumento del CRF.

In un secondo momento, quando la minaccia è terminata, viene posto fine a queste reazioni attraverso la produzione del neuropeptide Y[5].

Un buon equilibrio dell'organismo dipende da questa reazione bifasica (alternanza dei due peptidi): una sorta di interruttore biologico.

[5] Secondo il modello di Hammer il CRF potrebbe indicare una fase di simpaticotonia, mentre il neuropeptide Y di parasimpaticotonia.

STRESS, ALLERGIE E DISBIOSI

L'allergia e/o intolleranza è una alterata capacità dell'organismo a reagire a sostanze estranee, esterne, come polveri, pollini, cibo.

L'**allergia** è una risposta immediata che coinvolge il corredo anticorpale diretto.

L'**intolleranza** è una risposta immunitaria stress-dipendente: aumentando il livello di stress, si attiva una risposta più rapida e più intensa.

Interessante il fatto che esiste un effetto di "mascheramento" delle sostanze a cui si è intolleranti, che fa ridurre o scomparire i sintomi collegati appena dopo l'assunzione degli stessi, mentre l'astensione crea crisi di astinenza. Vediamone il meccanismo.

Sappiamo che lo stress è il logorio a cui si viene sottoposti nella lotta giornaliera per rimanere in condizioni normali di fronte ad agenti destabilizzanti, e questa situazione generale di tensione debilita i meccanismi di difesa. I meccanismi di difesa non immunologici sono costituiti :

- ✓ dalla barriera gastroenterica che, con una secrezione acida, modula lo sviluppo della flora batterica e controlla la popolazione patogena introdotta con gli alimenti
- ✓ dal contenuto enzimatico dei succhi pancreatici e duodenali: il pancreas è l'organo che più è sottoposto allo stress da pensieri ossessivi, da preoccupazioni, che ne provocano una riduzione della funzionalità, con diminuzione della secrezione di bicarbonato e di enzimi.
- ✓ dalla corretta azione del fegato , sia con la produzione di una bile efficace, sia con un efficace controllo delle sostanze che gli arrivano dall'apparato digerente attraverso la Vena porta
- ✓ dalla chiusura delle valvole digestive (cardias, piloro, valvola ileo-cecale) che permettono di fare funzionare al meglio l'apparato digerente e l'apparato immunitario di controllo. La loro chiusura evita di esaurire gli organi digestivi - stomaco, pancreas, fegato, duodeno - per compensare il mescolamento dei succhi a pH differente e mantiene la mucosa digerente efficiente e disinfiammata, regolando l'azione del sistema immunitario intestinale

Uno stato di stress acuto intenso provoca l'apertura delle valvole digestive, perché un animale in pericolo deve vuotare tutto il suo apparato digerente per poter fuggire meglio. Questa situazione è normale e naturale, e la si verifica in situazioni di particolare paura in cui viviamo situazioni che vanno dalla "chiusura dello stomaco con mancanza di appetito, alla liberazione fecale o urinaria improvvisa e senza controllo.

Negli animali questo stato termina appena il pericolo è passato e la paura si azzera. Negli esseri umani questo stato di stress acuto (Fase 1) si può cronicizzare (Fase 2) con conseguente mantenimento delle valvole in apertura. Questo induce:

- ➢ reflusso acido o basico, con alterazione e fibrosi della mucosa esofagea (che può arrivare alla disfagia fino all'esofago di Barret) e coinvolgimento delle corde vocali ed, a volte, anche della tiroide
- ➢ ernia iatale e pervietà pilorica e/o apertura della valvola ileo-cecale con conseguente mescolamento di succhi digestivi di acidità differente ed enzimi differenti, che lavorerebbero in condizioni acide o basiche

- insufficienza digestiva con presenza di cibi non digeriti e sequenze proteiche che fungono da antigeni
- infiammazione della mucosa con conseguente attivazione del sistema immunitario che si trova a dover riconoscere sequenze antigeniche di sostanze alimentari e costruire anticorpi per controllarle e combatterle
- il tessuto linfoide associato alle mucose (MALT), che si è attivato nell'apparato digerente, si attiva anche nelle altre mucose respiratorie ed urogenitali creando uno stato infiammatorio anche lì
- gli antigeni alimentari spesso somigliano ad antigeni di altre sostanze (pollini, acari, peli, ma anche con molecole presenti sulle membrane cellulari) - in immunologia si chiama "mimetismo molecolare" - generando reazioni crociate che scatenano risposte immunitarie anche su altri antigeni con allergie ed autoimmunità
- il mantenimento delle valvole aperte nel tempo consuma l'energia degli organi digestivi, generando una digestione sempre meno efficace ad un aumento della presenza di antigeni alimentari ed infiammazione delle mucose, mantenendo lo stato di all'erta del sistema immunitario
- le mucose infiammate aumentano la loro permeabilità facendo passare macromolecole e microrganismi che non dovrebbero passare. Ne risulta che si possono trovare nei vari organi spore, muffe, granuli di polline, di amido, enzimi intatti, che sono la causa della risposta immunitaria autoimmune per mimetismo molecolare
- questo stato porta come conseguenza a carenze di Cromo (stimolante l'attività pancreatica) e di Zinco e Rame che vengono consumati dall'eccessi di infiammazione e risposta immunitaria. Inoltre si genera una importante alterazione dell'ambiente intestinale con conseguente disbiosi e mancanza di vitamine del gruppo B, che sono quelle antistress per eccellenza, con importanti conseguenze sul sistema nervoso

INTOLLERANZE

Come già detto precedentemente la risposta immunologica di tipo allergico o autoimmune si scatena appena c'è il contatto con l'antigene, mentre la risposta di intolleranza è più modesta e si scatena in base al livello di stress a cui l'organismo è sottoposto.

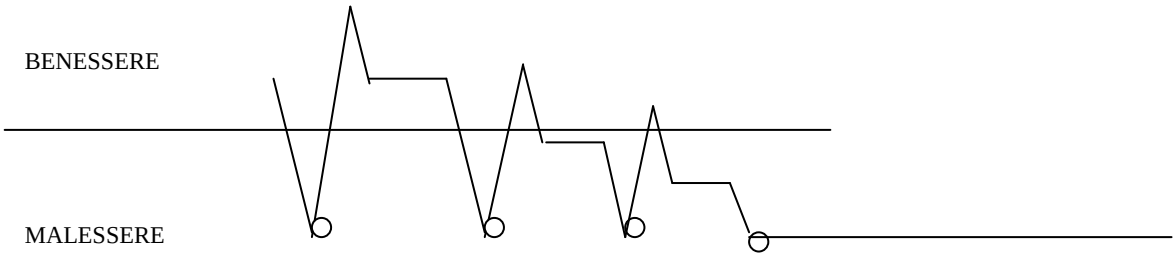
Solitamente gli individui hanno una chiara consapevolezza delle sostanze a cui sono allergici (meno se c'è una malattia autoimmune), mentre non hanno la minima idea di che cosa scateni loro l'intolleranza, che sintomatologicamente è molto simile all'allergia.

Nell'intolleranza la prima volta che l'individuo viene a contatto con l'antigene, la risposta è iperattiva e fortemente infiammatoria. Successivamente subentra una fase di adattamento: ripetendo il contatto con l'allergene, entro 48 ore dall'assunzione del cibo a cui si è intolleranti, dopo un iniziale malessere l'organismo diventa resistente, si adatta allo stress e torna alla normalità. A livello ormonale le surrenali si ingrossano perché l'ipofisi le stimola producendo grosse quantità di ACTH e l'individuo così assumendo l'allergene si sente bene perché vengono liberati ormoni. Lo stato di risposta efficace - anche se momentanea - aumenta lo stato di energia dell'organismo che ricerca la sostanza a cui è intollerante, perché si sente meglio. Ma con il tempo questa energia elevata ma momentanea, si esaurisce e l'individuo sente il bisogno di assumerla di nuovo, creando uno stato di dipendenza fisica ed emotiva da questa sostanza. Con il tempo il livello di energia diventa sempre più basso, perché le surrenali si sono esaurite, ed il bisogno della sostanza a cui si è

intolleranti diventa sempre più acuta ed impellente, ma il suo effetto è sempre più breve e meno intenso[6].

I sintomi più comuni sono:

- Abbassamento della temperatura corporea,
- ipotensione,
- perdita di tono muscolare,
- surrenali che si rimpiccioliscono per la liberazione di adrenalina e successivo cortisolo

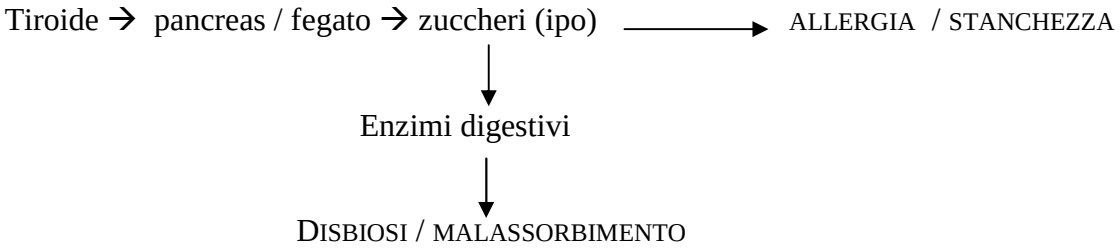


= alimento che aggiunge STRESS

Infine, con la fase di esaurimento: dopo un periodo senza sintomi, il surrene ormai sfinito si presenterà rinsecchito, privo di ormoni, e ci sarà malessere continuo

Ultime scoperte

- L'allergico/intollerante soffre di ipoglicemia perché la tiroide non è funzionale (ansia) e provoca uno squilibrio nella funzione pancreas-fegato, che agisce alterando la concentrazione degli zuccheri, e caricando la ghiandole surrenali.
- L'ansia provoca un calo glicemico perché induce a non muoversi (protezione). L'individuo tende pertanto a mangiare zuccheri e dolci per agire, ma quando lo fa sviluppa allergia
- L'allergia/intolleranza costringe a "tornare indietro" e stare al riparo, oppure si prende un antistaminico che provoca ottundimento (e quindi lo stesso risultato).



Sintomi:

✓ Stanchezza cronica

[6] Stesso effetto delle droghe, che hanno una funzione ed effetto assai simile.

- ✓ Sottopeso o sovrappeso (grosse oscillazioni di peso tipo fisarmonica costante)
- ✓ Bimbi che non crescono (hanno spesso intolleranza al frumento)
- ✓ Edemi su viso occhi labbra mani piedi caviglie
- ✓ Meteorismo con gas oppure appesantimento addominale senza uscita di gas
- ✓ Tachicardia dopo i pasti
- ✓ Sudorazione senza sforzo
- ✓ Occhio: sensazione di sabbia sotto alle palpebre , lacrimazione, infiammazione, bruciore, sensibilizzazione alla luce
- ✓ Orecchio[7]: prurito, eczema ,infezione con pus all'orecchio medio, catarro tubarico, vertigini[8], sindrome di Menière
- ✓ Apparato respiratorio. raffreddore cronico, naso chiuso cronico, bronchite cronica, tosse cronica, asma bronchiale, tonsilliti croniche, otiti croniche, voce stridula velata acuta
- ✓ Pelle: crosta lattea, pruriti, orticaria, dermatite atopica, acne, psoriasi, seborrea, cellulite, odore della pelle e del corpo sgradevole
- ✓ Apparato digerente: dolori addominali, sensazione di pienezza, flatulenza, congestione della mucosa orale, afte, stipsi, diarrea, catarro intestinale, colon spastico, morbo di Crohn, rettocolite ulcerosa, ulcera gastrica e duodenale, alitosi
- ✓ Apparato circolatorio: iper e ipotensione, febbricole, polso abnorme
- ✓ Apparato muscolo – scheletrico: dolori muscolari, dolori articolari con o senza infiammazione
- ✓ Apparato genito –urinario: dismenorrea, tenesmo vescicale, enuresi, disturbi mestruali
- ✓ Sistema endocrino: iper o ipotiroidismo
- ✓ Apparato cerebrale. problemi di concentrazione, perdita di memoria

Il sovraccarico delle surrenali per l'adattamento al cibo provoca nei bambini uno stress che può modificare il comportamento:

- Iperattività, svogliatezza, scarsa concentrazione, insonnia, lentezza d'apprendimento, balbuzie
- Orticaria, eczema, asma, coliche gassose, stitichezza, diarrea, cefalea, tonsilliti, otiti, riniti, vomito, enuresi, occhiaie, gonfiori ad occhi e a ghiandole linfatiche

ALLERGIE

Come per l'intolleranza, l'allergia parte da uno stato di infiammazione. Si attiva la risposta immunitaria a tutto quello che in quel momento è presente in maggiore quantità. E' una forma più grave dell'intolleranza e c'è un maggiore stato di paura e di ansia molto mascherato dal sintomo fisico.

A differenza dell'intolleranza, l'allergia ha già una memoria immunologica ben chiara che provoca una reattività anticorpale immediata al contatto con l'antigene, sia esso alimentare, ambientale o altro.

Il limite estremo dell'allergia è lo shock anafilattico, solitamente provocato da una sostanza velenosa iniettata all'interno dell'organismo (puntura di ape, calabrone o vespa) o sostanza velenosa

[7] Qui sono molto coinvolti i latticini: "la mucca fa i muchi (nasali e intestinali)". Il latte inchioda il sistema linfatico
[8] Quando ci sono vertigini è coinvolta la caffeina

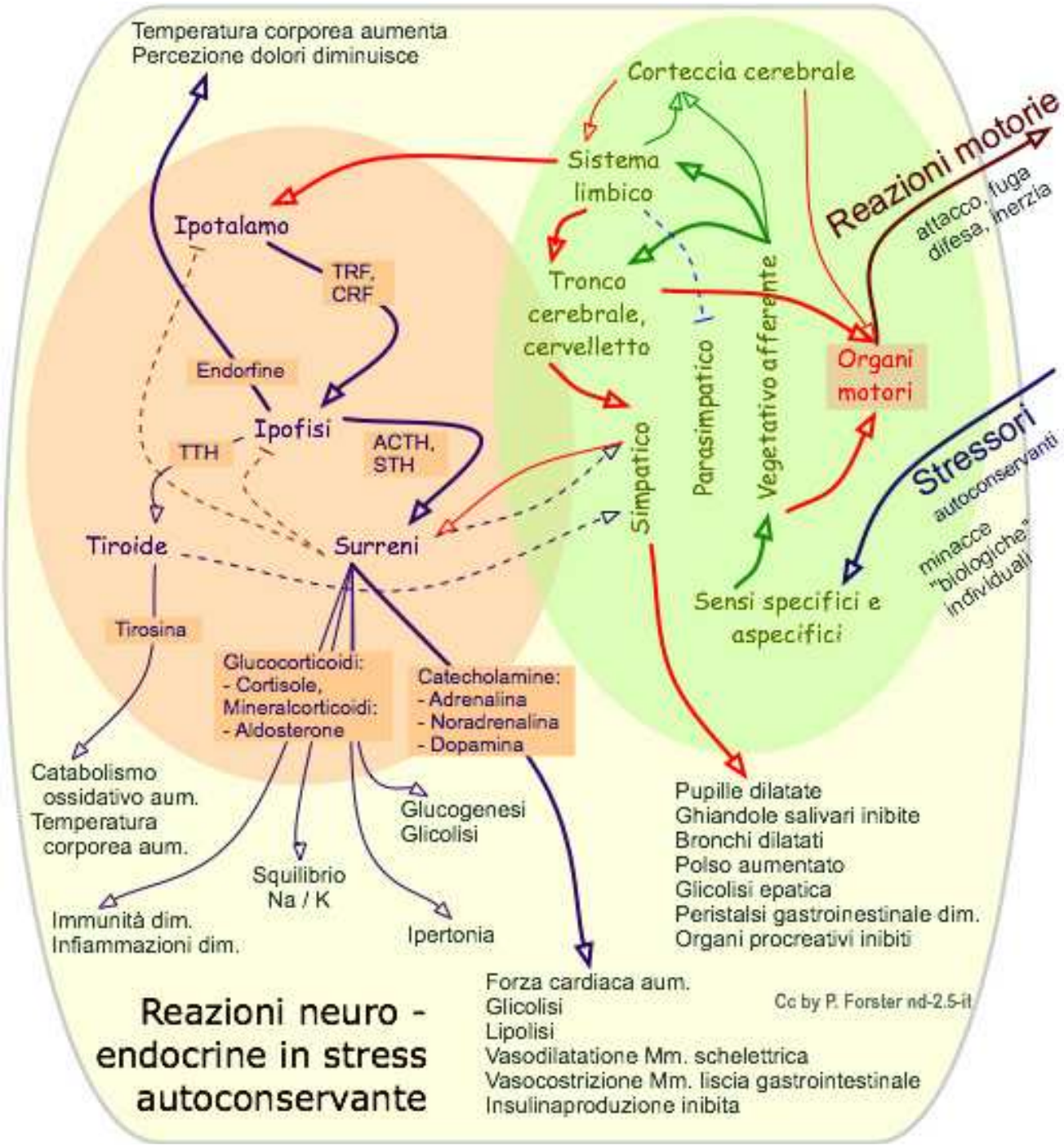
di per sé. In questo caso la reazione è talmente violenta da provocare la morte dell'individuo. Ci si salva con una iniezione di adrenalina, che porta il malato in uno stato tale di simpaticotonia da permettergli di uscire da quella situazione. Per fare un paragone chi subisce uno shock anafilattico subisce lo stesso stress che vive un topolino di fronte al gatto; il topo non ha alcuna via di scampo e muore prima che il gatto lo uccida per le conseguenze della paura.

CANDIDA

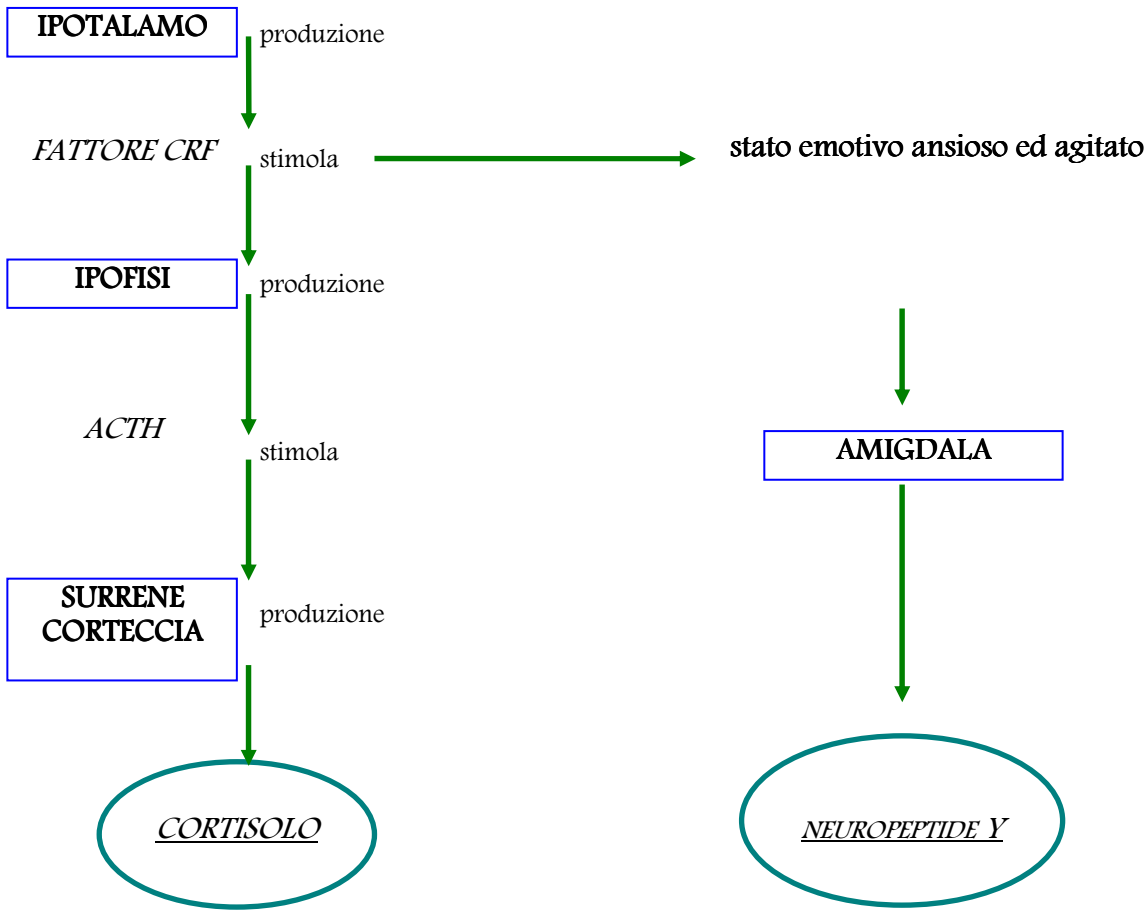
La candida è un fungo saprofita intestinale che normalmente vive in forma sporica, e diventa dannoso quando trova le condizioni adatte alla moltiplicazione e sviluppa il micelio.

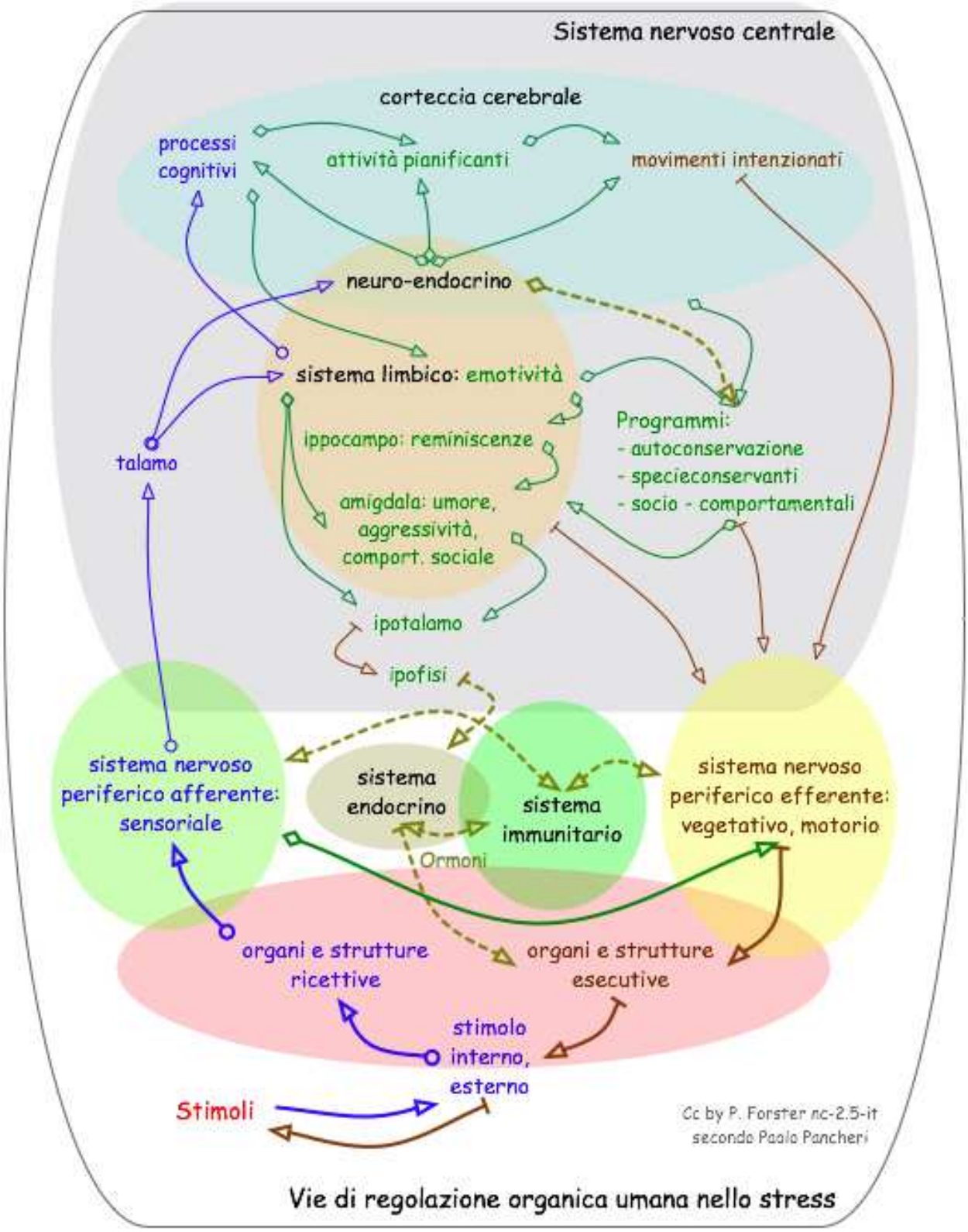
Spesso si sviluppa dopo che l'organismo è stato provato da immunosoppressori, antibiotici, estrogeni, favorito da una alimentazione troppo ricca di zuccheri raffinati.

Produce micosi ad unghie e pelle, mughetto, cistite, vaginite, dolori mestruali, dolori intestinali, cefalee.


Temperatura corporea aumenta
Percezione dolori diminuisce
Corteccia cerebrale
Sistema limbico
Reazioni motorie
attacco, fuga
difesa, inerzia
Ipotalamo
TRF, CRF
Tronco cerebrale, cervelletto
Parasimpatico
Vegetativo afferente
Organi motori
Endorfine
Ipofisi
TTH
ACTH, STH
Simpatico
Stressori
autoconservanti
minacce "biologiche" individuali
Tiroide
Surreni
Sensi specifici e aspecifici
Tirosina
Glucocorticoidi:
- Cortisole,
Mineralcorticoidi:
- Aldosterone
Catecholamine:
- Adrenalina
- Noradrenalina
- Dopamina
Catabolismo ossidativo aum.
Temperatura corporea aum.
Glucogenesi
Glicolisi
Squilibrio Na / K
Immunità dim.
Infiammazioni dim.
Ipertonia
Pupille dilatate
Ghiandole salivari inibite
Bronchi dilatati
Polso aumentato
Glicolisi epatica
Peristalsi gastroinestinale dim.
Organi procreativi inibiti
Forza cardiaca aum.
Glicolisi
Lipolisi
Vasodilatatione Mm. schelettrica
Vasocostrizione Mm. liscia gastrointestinale
Insulinaproduzione inibita
Reazioni neuro - endocrine in stress autoconservante
Cc by P. Forster nd-2.5-it

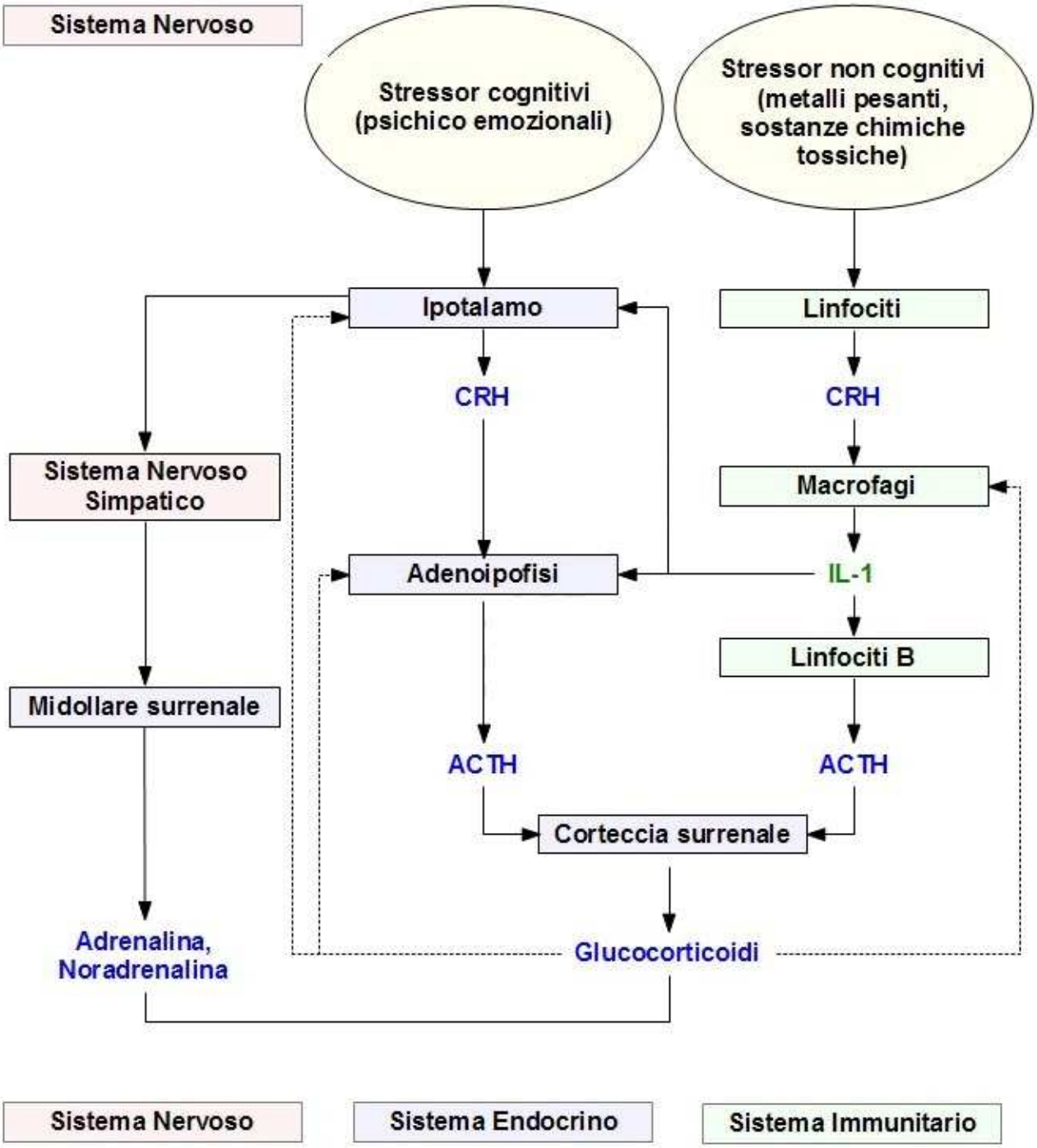
La sequenza dello stress è la seguente



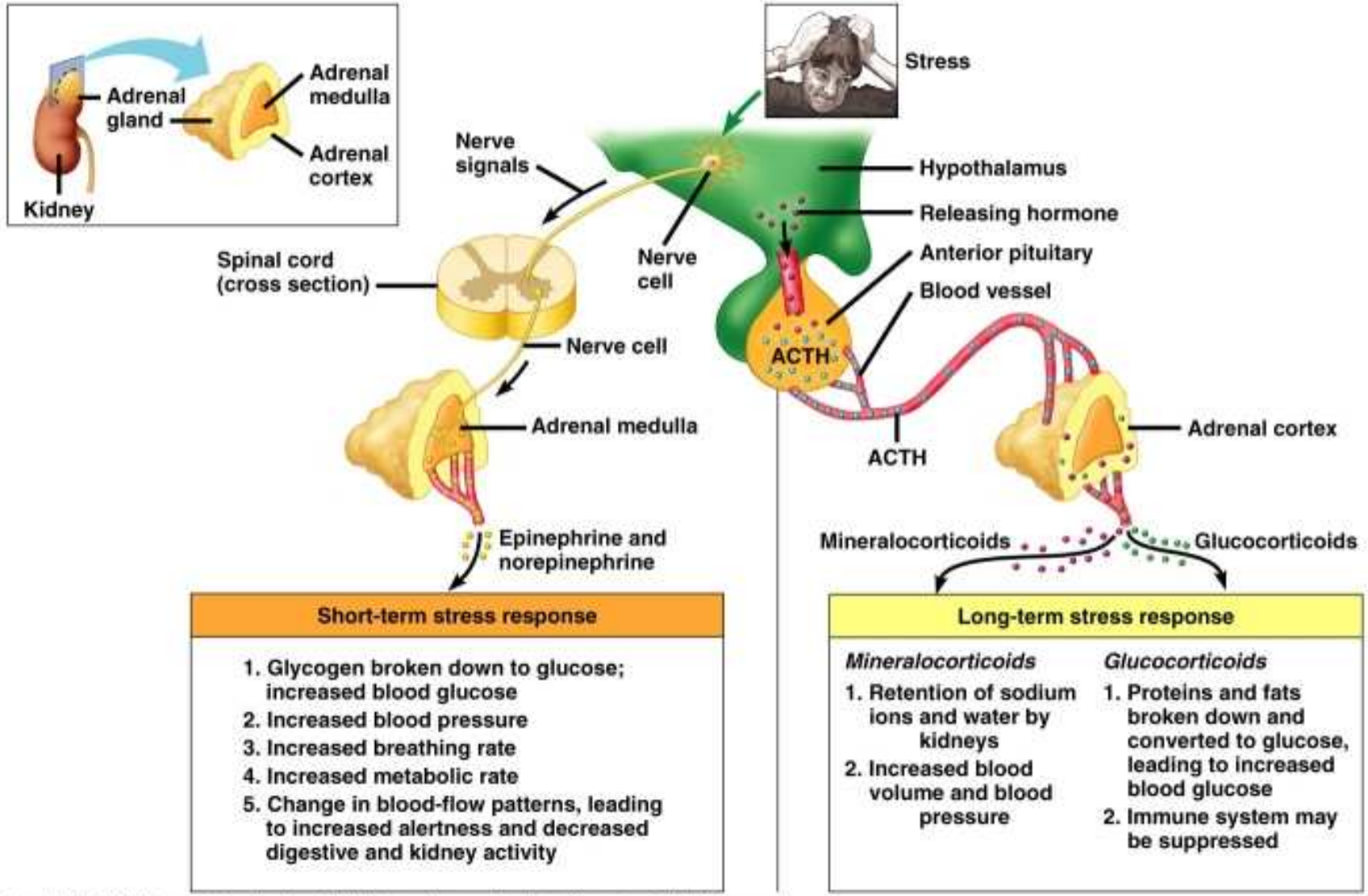


apparato endocrino, sistema nervoso, stress_estratto

Alberto Porro



Il CRH è secreto anche dai **linfociti**, che agiscono non solo indotti dal sistema ormonale, ma addirittura lo stimolano. Gli ormoni possono essere attivati dal'azione cerebrale e mentale o dal sistema biologico e i due sistemi sono interagenti.



Copyright © 2005 Pearson Education, Inc. Publishing as Pearson Benjamin Cummings. All rights reserved.

SISTEMA NERVOSO

NEUROTRASMETTITORI E LORO FUNZIONI

ACETILCOLINA	È il neurotrasmettitore noto da maggiore tempo (dagli anni Venti). È presente nelle sinapsi tra neuroni e cellule muscolari e anche in alcune sinapsi tra neuroni.
NORADRENALINA	Fu il secondo neurotrasmettitore a essere individuato (negli anni Trenta). È il neurotrasmettitore che interviene nelle risposte involontarie che si verificano in condizioni di emergenza, come ad esempio l'aumento del battito cardiaco, la dilatazione dei bronchi e l'aumento della pressione cardiaca.
DOPAMINA	Scoperto nel 1958, questo neurotrasmettitore è molto importante nelle zone del cervello che regolano il comportamento motorio.
SEROTONINA	È il neurotrasmettitore di un gruppo ben definito di neuroni, che si trovano tra cervello e midollo spinale.
ENCEFALINE	Si tratta di neurotrasmettitori costituiti da due peptidi, ciascuno dei quali è formato da due amminoacidi.
SOSTANZA P	È un piccolo peptide formato da 11 amminoacidi, importante neuro-trasmettitore dei neuroni sensoriali che convogliano la sensazione di dolore dalla periferia al sistema nervoso centrale.
GABA (ACIDO GAMMA-AMMINOBUTIRRICO)	È un tipico neurotrasmettitore del cervello, caratterizzato da azione inibitoria. Dal punto di vista quantitativo è il più diffuso neurotra-smettitore del cervello.
GLICINA	Amminoacido che funge da inibitore nei neuroni del midollo
ACIDO GLUTAMMICO	Amminoacido che ha funzione eccitatoria. Si tratta probabilmente del più diffuso neurotrasmettitore eccitatorio del cervello.
ISTAMINA	Neurotrasmettitore del cervello, soprattutto concentrato nelle aree che regolano il comportamento emotivo.

GABA

L'acido gamma-amminobutirrico (GABA), insieme all'acido glutammico, fa parte del primo gruppo di neurotrasmettitori, ossia di quel gruppo in cui vi sono i neurotrasmettitori di semplice struttura, ma, soprattutto, quelli più diffusi nel cervello.

Gli altri tre gruppi di neurotrasmettitori sono:

- le ammine biogene;
- i neuropeptidi;
- i neurotrasmettitori gassosi.

Il GABA è un neurotrasmettitore inibitorio. Il suo rilascio nello spazio sinaptico, infatti, impedisce all'impulso nervoso di propagarsi e giungere al neurone successivo postsinaptico. L'azione del GABA è esattamente l'inverso dell'azione dell'acido glutammico, che invece svolge appunto la funzione di neurotrasmettitore eccitatorio, al punto tale, che una sua forte presenza può portare ad uno stato di insonnia, ipereccitazione e forti cefalee (vedi oltre).

Il GABA impedisce e blocca qualunque stimolo eccitatorio. Infatti il legame tra il GABA e il suo recettore postsinaptico modifica la cellula bersaglio postsinaptica rendendola refrattaria ad eventuali stimoli eccitatori di qualunque genere[9].

I farmaci anti-ansia, come ad esempio le benzodiazepine (Tavor, Xanax, Lexotan, Valium, Ansiolin, Control, En, Rivotril, Lorans, Diazepam, Alprazolam, Lorazepam, ecc.), agiscono sui recettori specializzati del GABA potenziandoli. Il loro effettto tuttavia provoca dipendenza, allucinazioni olfattive ed effetti a lungo termine[10].

Lo stato d'ansia patologico, non è altro che quella condizione di allarme che si manifesta con numerosissime sensazioni sia fisiche che psichiche ed è procurato da una situazione, anche banale, che crea paura (interrogazione, colloquio di lavoro, sentirsi giudicati), oppure può essere procurato quando una persona si trova in una situazione di pericolo (ad esempio trovarsi su di una barca nel bel mezzo di una tempesta quando non si sa nuotare).

Generalmente, lo stato d'ansia aiuta la predisposizione dell'organismo ad affrontare situazioni difficili, però, a volte, può capitare che le risposte ansiose siano così eccessive, al punto tale da inibire l'organismo alla risposta riducendone la capacità di reagire per risolvere i problemi o affrontare la situazione. Talvolta, può addirittura capitare di ritrovarsi in uno stato d'ansia, senza che però ci sia stata la presenza di un qualunque genere di stimolo scatenante. Questi ultimi due casi, si racchiudono nei termini stati d'ansia patologici; ed è proprio qui che intervengono le benzodiazepine. In pratica, questi farmaci, vanno a legarsi ai recettori del GABA, andando a cambiarne la forma e andando ad aumentarne l'affinità col neurotrasmettitore. Così facendo, si ha un potenziamento dell'azione del GABA con conseguente maggiore inibizione dell'attività celebrale. In pratica, le benzodiazepine, non sono altro che uno stimolo alla naturale azione del GABA.

[9] La perdita delle sinapsi GABA, è una delle principali caratteristiche della patologia della Còrea di Huntington.

[10] Uno studi di ricercatori francesi ha messo in evidenza che esiste una correlazione tra l'uso continuativo dei farmaci ansiolitici e la malattia di Alzheimer (*Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study* - Sophie Billioti de Gage, PhD student, Yola Moride, professor, Thierry Ducruet, researcher, Tobias Kurth, director of research, Hélène Verdoux, professor, Marie Tournier, associate professor, Antoine Pariente, associate professor, Bernard Bégaud, professor - Britisch Medical Journal 2014; 349)

ACIDO GLUTAMMICO E GLUTAMINA

È contenuto in elevata concentrazione nel glutine, nella caseina, nella zeina (proteina contenuta nei semi dei cereali e in particolare nel mais), nella pepsina, nelle proteine dei muscoli e del tessuto nervoso. E si può ottenere industrialmente mediante lavorazione di alcuni sottoprodotti del frumento o del mais e dalla melassa di barbabietole.

L'acido glutammico non è un fattore indispensabile della dieta, dato che l'organismo può operarne la sintesi metabolica. Si forma nei tessuti a partire da alcuni prodotti intermedi del catabolismo dei carboidrati (acido piruvico, acido α-chetoglutarico) oppure dagli amminoacidi prolina e istidina. Il suo fabbisogno aumenta in caso di stress psicofisico e malattie stressogene.

Le funzioni biologiche dell'acido glutammico sono molteplici: interviene nella sintesi delle proteine, dell'acido folico, del glutatione; costituisce con la glutammina un sistema di trasporto e di inattivazione dell'ammoniaca; reagisce con la citrullina formando arginina; è uno degli amminoacidi glucogenetici, dai quali è possibile la sintesi *ex novo* del glucosio.

A livello del tessuto nervoso l'acido glutammico prende parte a importanti processi di deaminazione, di ossidazione e di transaminazione; interviene nella **sintesi dell'acetilcolina** e nei meccanismi di regolazione della permeabilità di membrana nella cellula nervosa.

Oltre al suo ruolo di costituente delle proteine, nel sistema nervoso è anche un neurotrasmettitore eccitatorio ed un precursore dell'acido gamma-amminobutirrico (GABA). Non è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica, ma per arrivare al cervello deve essere convertito in glutammina e poi ritrasformato.

L'acido glutammico / glutammina sono neurotrasmettitori eccitatori (aumentano in casi di stress mentale e fisico) coinvolti nelle funzioni cognitive, quali l'apprendimento e la memoria. In quantità eccessive tuttavia possono causare danni neuronali da eccesso di eccitazione (eccitotossicità) tipici delle sclerosi progressive (come la *sclerosi laterale amiotrofica*) e della malattia di Alzheimer.

ISTAMINA

L'istamina è un composto azotato coinvolto nei meccanismi digestivi, nella risposta infiammatoria e come neurotrasmettitore in diverse funzioni cerebrali. Nel corpo umano, l'istamina si forma per decarbossilazione dell'amminoacido L-istidina, attraverso una reazione catalizzata dall'enzima istidina decarbossilasi; la sua degradazione è invece affidata all'*istaminasi*.

Sebbene sia presente in tutti i tessuti, l'istamina viene prodotta, ed in massima parte immagazzinata soprattutto a livello dei mastociti e dei granulociti basofili (globuli bianchi coinvolti nel processo infiammatorio). Non a caso, l'eccessiva liberazione di istamina da parte di queste cellule ricopre un ruolo fisiopatologico di primo piano nelle reazioni infiammatorie mastocito-dipendenti e nelle malattie allergiche IgE-mediate, quali asma, orticaria, rinite e congiuntivite allergica.

Oltre che nei granuli dei basofili e dei mastociti, l'istamina si trova in concentrazioni piuttosto importanti anche a livello del sistema nervoso centrale e sulla mucosa del tratto gastrointestinale.

RECETTORI PER L'ISTAMINA

L'istamina svolge la propria azione legandosi a recettori specifici posti sulla membrana cellulare, con effetti diversi a seconda del sito e del tipo di recettore con cui interagisce. Attualmente, si conoscono quattro tipi di recettori per l'istamina, definiti rispettivamente H1, H2, H3 ed H4.

	LOCALIZZAZIONE	FUNZIONI PRINCIPALI
H1	• Cellule endoteliali (vasi sanguigni) • Muscolari lisce (bronchi, intestino) • Corteccia surrenale • Cuore • SNC	SECREZIONE ESOCRINA: aumento della produzione di muco nel naso e nei bronchi, con conseguenti sintomi respiratori. MUSCOLATURA LISCIA DEI BRONCHI: contrazione dei bronchioli con comparsa dei sintomi tipici dell'asma, diminuzione della capacità polmonare MUSCOLATURA LISCIA DELL'INTESTINO: contrazione che porta a crampi intestinali e diarrea AUMENTO PERMEABILITÀ VASCOLARE E VASODILATAZIONE MANTENIMENTO DELLO STATO DI VEGLIA; STIMOLAZIONE FIBRE SENSORIE: dolore e prurito
H2	• Cellule parietali gastriche • Muscolari lisce vasali • Neutrofili • Cuore • Utero	STIMOLAZIONE DELLA SECREZIONE GASTRICA VASODILATAZIONE: rilasciamento muscolare liscio INIBIZIONE DELLA FUNZIONE LEUCOCITARIA CONTRAZIONE UTERINA
H3	• SNC, Nervi periferici (cuore, polmoni, tratto gastrointestinale) • Cellule enterocromaffini	Sono autorecettori presinaptici deputati al controllo della biosintesi e del rilascio dell'istamina e di altri neurotrasmettitori. In particolare l'istamina che agisce su questi recettori ha azione di inibizione del rilascio dei neurotrasmettitori associati a quella sinapsi. INIBIZIONE DEL RILASCIO DI NEUROTRASMETTITORI: a livello centrale: istamina, acetilcolina, serotonina, dopamina; a livello periferico : noradrenalina ed acetilcolina, tachichinine. INIBIZIONE SECREZIONE GASTRICA
H4	• Midollo osseo, Milza • Eosinofili; Neutrofili • Mononucleati, mast cells (mastociti)	IMMUNOMODULAZIONE: modula in senso di attivazione la risposta immunitaria e quella infiammatoria

LOCALIZZAZIONE CELLULARE

L'istamina è immagazzinata in cellule specializzate come i granulociti basofili, le piastrine, i mastociti, i primi due circolanti nel sangue, l'ultimo intersperso nel tessuto connettivo intorno ai vasi sanguiferi, nella cute e nelle mucose del canale digerente e dell'apparato respiratorio.

L'effetto dell'istamina è di alterare l'equilibrio tra la componente liquida del sangue e l'acqua contenuta nel tessuto connettivo: il risultato è un accumulo di liquidi nel tessuto connettivo che provoca edema associato ad una vasodilatazione.. L'edema può costituire un rischio serio se si verifica nella gola o nei bronchi.

AZIONI BIOLOGICHE DELL'ISTAMINA

L'istamina è una sostanza ad azione vasodilatatoria, ipotensiva e permeabilizzante, tutte caratteristiche molto importanti nei fenomeni infiammatori; il rallentamento del flusso sanguigno e l'aumentata permeabilità dei vasi in una zona appena colpita da un trauma, permette infatti il passaggio di globuli bianchi ed altre sostanze coinvolte nel confinamento e nella riparazione del danno. Queste azioni danno origine alla cosiddetta "triplice risposta", che insorge quando l'istamina viene iniettata per via transdermica:

1. arrossamento (per vasodilatazione diretta);
2. eritema diffuso (per attivazione assonica);
3. pomfo (per aumento della permeabilità).

I tessuti più esposti a potenziali lesioni tissutali (naso, bocca, piedi, superfici corporee interne, vasi sanguigni ecc.) sono i più ricchi di mastociti.

La membrana plasmatica dei mastociti e dei granulociti basofili possiede recettori per le immunoglobuline di classe E (IgE), tipicamente coinvolte nelle reazioni allergiche. Una volta che questi anticorpi sono stati attivati da una sostanza riconosciuta come estranea, si legano ai recettori di basofili e mastociti, comportandosi a loro volta come veri e propri recettori. Da questo momento, ad ogni successivo contatto con l'antigene le IgE stimoleranno la degranulazione dei basofili e dei mastociti a cui si sono legate, con conseguente rilascio di istamina ed altre sostanze coinvolte nella reazione allergica.

A livello dell'apparato respiratorio, l'istamina provoca ancora una volta dilatazione delle venule post-capillari ed un aumento della permeabilità vasale; si associa inoltre ad una contrazione della muscolatura liscia bronchiale e stimola la secrezione mucosa. In presenza di una broncocostrizione eccessiva i calibri delle vie aeree si riducono al punto tale da impedire la normale ossigenazione del sangue, con senso di soffocamento e fame d'aria. Durante l'anafilassi, l'ingente liberazione di istamina ed il suo effetto broncocostrittore e vasodilatatore locale, portano all'occlusione delle vie respiratorie con grave pericolo per la vita stessa del paziente.

A livello gastrico, le cellule enterocromaffini del fondo dello stomaco hanno la capacità di liberare istamina, che agisce in sinergia con la gastrina stimolando la secrezione di acido cloridrico e fattore intrinseco da parte delle cellule parietali, e di pepsina da parte delle cellule peptiche.

A livello enterico, l'istamina causa contrazione della muscolatura liscia intestinale, scatenando diarrea a dosaggi particolarmente elevati. Tale evenienza è tipica del consumo di alimenti ricchi di istamina (come il pesce poco fresco) che provocano arrossamento del viso e del collo, orticaria, nausea, vomito, diarrea, mal di testa vertigini.

A livello dermico, l'istamina si comporta come un potente stimolante delle terminazioni nervose sensitive, specialmente quelle che mediano dolore e prurito; tale funzione si rende evidente in modo particolare in seguito alle reazioni da punture di insetti o di ortica.

A livello cerebrale, il neurotrasmettitore istamina partecipa a diverse funzioni, quali controllo neuroendocrino, regolazione cardiovascolare, termoregolazione e stato di veglia, ed è in relazione con lo stato di paura e di ansia.

AZIONI DELL'ISTAMINA NEL SISTENA NERVOSO CENTRALE

La maggior parte del rilascio di istamina è di tipo non-sinaptico, ma l'istamina neuronale può anche essere capace di una neurotrasmissione di tipo veloce

I neuroni istaminaergici possono regolare ed essere regolati da altre vie neurochimiche. Ad esempio, l'attivazione degli autorecettori H3 riduce il rilascio di acetilcolina, noradrenalina, serotonina e certi neuropeptidi. A sua volta l'attivazione del *recettore NMDA* (recettore dell'acido glutammico), dei *recettori oppioidi MU,* dei *recettori dopaminergici D2* e dei sottotipi recettoriali per la serotonina, possono aumentare il rilascio neuronale di istamina.

Di particolare interesse è quello del ruolo del sistema colinergico nella veglia indotta dall'istamina. Essa è un regolatore importante dei cicli sonno-veglia. È su questa base che si spiegano gli effetti collaterali di certi farmaci antiallergici (sonnolenza), grazie all'antagonismo che hanno verso i recettori H1 cerebrali. Un altro effetto anch'esso mediato dai recettori H1 è la soppressione dell'attività convulsiva.

A livello ipotalamico l'istamina è un regolatore di altre funzioni, quali il rilascio di vasopressina, di ossitocina, di prolattina, ACTH e beta-endorfina. Regola pure il senso di fame e di sete: un aumento dell'istamina sopprime queste due sensazioni. A livello ipofisario, sembra che sia i recettori H1 che H2 siano implicati nella regolazione degli ormoni locali.

Nell'animale da esperimento l'istamina, dopo micro iniezione in certe aree cerebrali, è anche un efficace soppressore delle risposte dolorifiche, effetto che sembra mediato principalmente dai recettori H2.

ISTAMINA E PATOLOGIE NEUROLOGICHE

Sono state riscontrate delle variazioni significative del sistema istaminergico in alcuni disordini neurologici come la **sclerosi multipla**, l'**encefalopatia alcoolica di Wernicke**, la **malattia di Alzheimer** e la **sindrome di Down**.

Sia che derivi dai mastociti che dai neuroni, l'istamina può partecipare attivando le cellule immunitarie periferiche attraverso un controllo della permeabilità vascolare e della barriera emato-encefalica. La capacità dell'istamina di potenziare le risposte NMDA-dipendenti (acido glutammico) potrebbe spiegare parte dei suoi effetti neurotossici.

L'istamina neuronale è un mediatore della condizione nota come **cinetosi**. I neuroni istaminergici infatti sono attivati da disturbi vestibolari e secernono così istamina verso i centri del vomito del tronco encefalico. Infatti, gli antagonisti dei recettori H1 sono generalmente dei buoni antiemetici.

DROGHE E FARMACI PSICOATTIVI

SOSTANZE	MECCANISMO	EFFETTI	PERICOLI	USO MEDICO
NARCOTICI				
OPPIO **EROINA** **FARMACI COME CODEINA E MORFINA**	Mimano l'azione,delle endorfine agendo su specifici recettori diffusi nel SNC	Breve sensazione di, appagamento, seguita da sedazione (sonnolenza, diminuzione della , frequenza respiratoria e del coordinamento muscolare, rallentamento dei riflessi e del pensiero)	Tolleranza e dipendenza fisica; l'assunzione eccessiva, (overdose) può comportare il coma e la morte per asfissia	La codeina è usata nella sedazione della tosse; la morfina è un potente analgesico usato nel controllo del dolore cronico
ALLUCINOGENI EUFORIZZANTI				
ECTASY (metilendiossimetanfetamina MDMA) **ACIDO LISERGICO (LSD),** **FENCIDIDINA (PCP),** **PSYLOCILOINA** **PEYOTE** **KETAMINA**	Agiscono principalmente sui circuiti della serotonina, coinvolti nel controllo del comportamento, dell'umore e della percezione sensoriale; l'ecstasy ad esempio aumenta la presenza ' di serotonina nelle terminazioni sinaptiche.	Iniziale senso , di malessere, cui fanno seguito un incrementato interesse nei rapporti . interpersonali, vigilanza e resistenza fisica.	Forte neurotossicità, che provoca una degenerazione irreversibile dei neuroni; possono determinare psicosi, collasso cardiocircolatorio ed emorragia cerebrale; l'ecstasy provoca disidratazione, che può portare a; blocco renale.	Poiché per breve tempo sembra facilitare i rapporti interpersonali, l'ecstasy venne usata inizialmente in terapia psicanalitica
MARIJUANA **HASHISH** **e altri derivati della**	Il principio attivo, tetraidrocannabinolo, agisce su specifici ricettori in varie zone	Moderata euforia e senso di "pace"; gli effetti collaterali comprendono	Rendono molto pericoloso guidare e compiere altre operazioni che	l'uso controllato della marijuana da sollievo alla nausea nei pazienti in

CANNABIS	del SNC, che rispondono normalmente a molecole prodotte dall'organismo (endocannabinoidi).	sonnolenza, modificazioni nella percezione spazio-temporale, tachicardia	richiedono attenzione; possono indurre dipendenza psicologica	chemioterapia per il trattamento del, cancro e riduce la pressione oculare nei pazienti con glaucoma

SOSTANZE	MECCANISMO	EFFETTI	PERICOLI	USO MEDICO
DEPRESSORI DEL SNC				
ALCOOL	Agisce nel cervello sui recettori del GABA, un neurotrasmettitore inibitorio, ma coinvolge anche molti altri, neurotrasmettitori	Iniziale euforia e perdita dei freni inibitori; in dosi maggiori nausea, confusione, diminuzione dell'attenzione e della coordinazione motoria; in quantità eccessive può portare al coma e allamorte	Tossicità per le cellule nervose ed epatiche; l'abuso può provocare cirrosi e altre malattie epatiche, ulcere, infiammazioni pancreatiche, malattie cardiache; guidare in stato di ebbrezza è fatale per centinaia di migliaia di persone ogni anno	Come anestetico, per molti secoli prima della moderna disponibilità di farmaci mirati
FARMACI SEDATIVI-IPNOTICI **(barbiturici, benzodiazepine, ecc.)**	Interagiscono con il GABA, un neurotrasmettitore inibitorio	Sedazione e riduzione dell'ansia.	Possono determinare confusione mentale, instabilità emotiva, disturbi dell'equilibrio; in alte dosi o insieme all'alcol possono essere fatali	Trattamento dei disturbi del sonno e contro gli stati ansiosi; talvolta anche come anestetici in chirurgia dentale
STIMOLANTI DEL SNC				
ANFETAMINE	Stimolano l'attività dei neurotrasmettitori serotonina, norepinefrina e dopamina, agendo sui circuiti nervosi che controllano le emozioni, il sonno e l'attenzione	Euforia ed aumento temporaneo del livello di attenzione	Aumento del battito cardiaco della pressione, sanguigna e della temperatura corporea, oltre a insonnia, ansia e allucinazioni; neurotossicità; in alte dosi, psicosi e collasso cardiocircolatorio	Alla stessa famiglia appartengono alcuni farmaci psicostimolanti o anoressizzanti (riduttori delll'appetito)
COCAINA	Blocca i trasportatori che normalmente ricatturano la dopamina (ma, anche la noradrenalina e la serotonina), agendo sui circuiti nervosi che controllano le emozioni, il sonno, l'attenzione e	Iniziale sensazione di euforia seguita da malinconia, ansia ed eventuali stati paranoici e psicotici	Tolleranza degli effetti euforizzanti; tachicardia e ipertensione; lo sniffo induce danni alle mucose-respiratorie; può indurre dipendenza,	In passato, come anestetico locale

	l'apprendimento		psicologica	

AMINOACIDI

Gli aminoacidi sono essenziali:

- nella produzione di neurotrasmettitori.
- nella detossificazione, eseguita soprattutto dagli aminoacidi ricchi di zolfo (metionina, cisteine, cistina) che hanno al capacità di chelare metalli pesanti quali piombo, mercurio, alluminio
- come scavenger contro i radicali liberi.

La principale sostanza tossica prodotta dal metabolismo degli aminoacidi è l'ammoniaca, che viene trasformata dal fegato in urea (ciclo dell'urea) ed eliminata attraverso i reni. Se l'ammoniaca non viene trasformata può seriamente danneggiare il Ciclo di Krebs alterando ed esaurendo l'acido alfa-chetoglutarico, il precursore dell'acido glutammico, l'aminoacido che contribuisce a fornire energia al cervello.

In situazione di stress, la respirazione cellulare (ciclo di Krebs) non riesce ad utilizzare l'ossigeno e lavora in carenza, modificando il processo respiratorio trasformandolo da ossidativo a fermentativo, con una notevole riduzione di accumulo di energia (si riduce la produzione da 38 a 2 ATP). Si ottiene in questo modo una eccessiva produzione di acido lattico ed acido acetico (acidosi consequenziale) ed una diminuzione dell'energia disponibile con conseguente riduzione della biosintesi delle proteine ed alterazione del metabolismo degli aminoacidi.

	FUNZIONI	**ECCESSI**
Arginina	Indispensabile nel ciclo dell'urea dove viene trasformato in ornitina Necessaria per la produzione di collagene ed elastina Precursore di insulina ed emoglobina Il liquido seminale contiene 80% di arginina Favorisce la crescita e l'attività del timo Aumenta la secrezione dell'ormone della crescita da parte dell'ipofisi	Una quantità eccessiva di arginina, assieme ad acido glutammico sembra essere causa dis chizofrenia
Istidina	E' precursore dell'istamina Agisce a livello cerebrale: un eccesso provoca depressione e tendenza suicida, un difetto iperstimolazione. Diminuisce al pressione sanguigna e rilassa i vasi Fondamentale per il mantenimento della guaina mielinica La carenza favorisce la probabilità di insorgenza di sordità nervosa Aumenta l'eccitazione sessuale	Provoca depressione maniacale con tendenze suicide

	Protegge contro le radiazioni Sembra abbia una buona azione contro l'allergia (?)	

	FUNZIONI	**ECCESSI**
Isoleucina	E' utile nella formazione dell'emoglobina E' carente in individui con disturbi mentali e fisici	
Leucina	Utile nel disordine del metabolismo deglii aminoacidi	Induce una marcata carenza di vitamina B3 (nicotinammide) e quindi alla pellagra
Lisina	Controlla la propagazione dei virus e soprattutto dell'Herpes Promuove la crescita, migliora l'appetito e le funzioni gastriche Precursore dell'aminoacido carnitina che agisce come trasportatore degli acidi grassi nelle cellule riducendo colesterolo e trigliceridi nel sangue Necessaria per la formazione di anticorpi	
Metionina	Essenziale epr la formazione di acido nucleico Serve a produrre altri due aminoacidi: cisteina e cistina, potenti disintossicanti Antiossidante (mantiene la glutatione perossidasi) Disintossicante nei confronti dell'istamina Riduce l'accumulo di grassi nel fegato Favorisce sintesi di proteine nel sangue, albumina e globulina Utile per l'utilizzo del selenio	
Fenilalanina	La sua carenza sembra provocare infiammazione agli occhi e cataratta Viene convertita in tirosina (a meno che non si sia affetti da fenilchenoturia), che è convertita in norepinefrina e poi in epinefrina, dopamina. La tirosina è anche precursore degli ormoni tiroidei Può venire convertita in adenocromo, potente allucinogeno Agisce sul controllo dell'appetito (assieme al triptofano favorisce l'azione della colecistochinasi) Effetto antidepressivo. Favorisce prontezza, memoria e aumento desiderio sessuale Efficace nelle terapie del dolore, perché permette alle endorfine di agire per un tempo più lungo Antidepressivo	Un eccesso può indurre tossicità da tirosina con forti problemi oculari
Treonina	Favorisce la demolizione dei grassi e ne impedisce	

	l'accumulo nel fegato Utile nel malfunzionamento intestinale Diminuisce al suscettibilità alle infezioni	

	FUNZIONI	**ECCESSI**
Triptofano	Sintesi dell'acido nicotinici (niacina) Utile in insonnia, depressione ed obesità Convertito in serotonina (amplificatore di segnali nervosi, regolatore dell'umore, regolatore dell'ingestione dei carboidrati) Convertito in niacina o legato all'albumina nel sangue Favorisce il sonno, favorisce il rilassamento e riduce la depressione Analgesico	
Valina	Induce sazietà perché stimola liberazione di colecistochinina	Ipoervalinemia o aciduria subacuta da acido b-amminobutirrico provocano da emicranie, irritabilità, dermatiti fino a stati di delirio e allucinazione
Prolina	Componenti principali del collagene e nella struttura di tendini e legamenti Riduce ptosi, ipermotilità di articolazioni. Favorisce cicatrizzazione.	
Taurina	La sintesi avviene da metionina e cisteina in presenza di vitamina B6 Stimola la sintesi dell'ormone della crescita (questa azione è ridotta con gli estrogeni) Favorisce la giusta composizione della bile (acidi biliari secreti con glicina e taurina) Effetto anticonvulsivo (utile per epilessia) Concentrata nelle piastrine E' concentrata nell'ipofisi ed epifisi Regola il controllo osmotico del calcio e potassio nel muscolo cardiaco Esercita azione analoga ad insulina	
Carnitina	Prodotto dalla conversione di lisina e metionina con vitamina C Metabolismo dei grassi. Riduce i trigliceridi. Provvede al trasferimento degli acidi grassi attraverso le membrane di mitocondri, dove sono utilizzati come fonte energetica Utile nella claudicatio intermittens, problemi	

	circolatori ad arti superiori e inferiori, infartio miocardico Utile nella chetosi e acidificazione del sangue	

	FUNZIONI	**ECCESSI**
Tirosina	Deriva dalla fenilalanina. Precursore degli ormoni tiroidei e della dopamina (+ epinefrina e nefrina) In caso di carenza sintomi di bassa temperatura, bassa pressione e sindrome di Ekbom (sindrome delle gambe senza riposo). E' alla base della formazione della melanina Modifica le funzioni cerebrali Riduce il morbo di Parkinon e la depressione La sua azione blocca la MAO	Induce il blocco dell'enzima tirosina idrossilasi impedendo al conversione di quest'ultima in neurotrasmettitori
Glutammina **Acido glutammico**	Amminoacido dominante nel sangue e nel tessuto cerebrospinale. Supera la barriera ematoencefalica (come glutamina, ma non come acido gliutammico). La glutamina presente nel sangue supera la barriera ematoencefalica e viene trasformata in acido glutammico, un importante neurotrasmettitore. Nel cervello l'acido glutammico permette di utilizzare il glucosio per potenziare l'attività delle cellule nervose e disintossica il cervello dall'ammoniaca (se ne serve per convertire la glutamina) Combinandosi con ammoniaca l'acido glutammico si trasforma in glutammina. L'acido glutammico non è in grado di superare la barriere ematoencefalica Importante neurotrasmettitore Precursore dell'acido gamma-amminobutirrico (un neurotrasmettitore inibitore) e del gutatione Elemento fondamentale insieme al Cr per il "fattore di tolleranza al glucosio" Protegge l'organismo ed il cervello dagli effetti dell'alcol Agisce sul centro dell'appetito (ipotalamo) riducendo il desiderio di zuccheri. Aumenta il QI nei bambini ritardati Utile nell'ulcera; nell'epilessia Usato negli alimenti come additivo (glutammato monosodico), si combina con ammina ipertensiva	

	(Tiramina) e provoca cefalea	

	FUNZIONI	ECCESSI
Cisteina **Cistina**	La cistina è forma stabile della cisteina. Come tutti gli aminoacidi contenenti zolfo possono essere sintetizzati a partire dalla metionina + zolfo. Serve a produrre coenzima A, eparina (coagulaizone), biotina, acido lipoico, glutatione. E' elemento essenziale per il "fattore di tolleranza al glucosio (assieme a Cr, acido glutammico, glicina, niacina) E' presente in molto enzimi digestivi (tripsinogeno, papaina, lattoglobulina). Utile per la cheratina e l'elasticità dei tessuti Disintossicante da fumo e alcol e da metalli pesanti Indispensabile per l'utilizzo della vitamina B6 Può ostacolare l'azione dell'insulina	
Glicina	E' presente nei composti disintossicanti per il fegato Indispensabile per la sintesi degli acidi nucleici Aminoacido glucogenico Viene convertito in serina ed è alla base di composti tonici Ripara tessuti danneggiati (con arginina). Favorisce sintesi e ricambio di creatinina. Favorisce al secrezione di acidi gastrici	
Alanina	Indispensabile nel metabolismo della triptofano e piridossina In caso di ipoglicemia è fonte di glucosio	
Beta alanina	E' l'unico beat-amminoacido naturale. Si trova libero nel cervello E' componente di carnosina, anserina, acido pantotenico e coenzima A	

	Metabolizzata in acido acetico	

	FUNZIONI	**ECCESSI**
Acido gamma-amminobutirrico	E' prodotto dall'acido glutammico Regola attività cellule nervose (trattamento epilessia, ipertensione). Induce calma e tranqullità inibendo neuroni che gestiscono agitazione acuta e maniacalità Limita i problemi di prostata Favorisce la liberazione di prolattina da parte dell'ipofisi	
Asparagina **Acido aspartico**	Controllo metabolico del fegato e sistema nervoso. E' importante nel ciclo dell'urea	
Citrullina	Si trova nel fegato. Elemento fondamentale del ciclo dell'urea. Precursore di arginina e ornitina influenza la produzione di ormone della crescita	
Ornitina	Elemento fondamentale del ciclo dell'urea. Funzionalità epatica Influenza la produzione di ormone della crescita Stimola il sistema immunitario (come arginina)	
Serina	Produttore di zuccheri. Partecipa alla sintesi di purina, pirimidina (acidi nucleici), creatina (muscoli) e porfirina. Contribuisce alla formazione della cistina Idratante della pelle	
Glutatione	E' un tripeptide formato da cisteina, acido glutammico e glicina Riduce l'azione dei radicali liberi che provocano	

	legami crociati nelle fibre collagene riducendo l'elasticità ed interferendo con la circolazione ed il drenaggio cellulare (= invecchiamento). I radicali liberi interagiscono anche con DNA/RNA provocando alterazioni genetiche Detossicazione da metalli pesanti e da funo (che inifbisce la fagocitosi). Disintossicante epatico per l'alcol. Favorisce l'escrezione delle sostenze tossice nel fegato legandole alla bile mediante la glutatione-L-transferasi.	

TEST KINESIOLOGICO

SISTEMA ENDOCRINO

IPOFISI
- MASTER BRAIN
- PROLATTINA (UTERO / OVAIE)
- RENI / VESCICA (ORMONE ANTIDIURETICO)
- UTERO (OSSITOCINA)

EPIFISI
- RIFLESSO METABOLISMO (INFIAMMAZIONE / DEGENERAZIONE)
- MASTER BRAIN
- TEST OCCHI CHIUSI / OCCHI APERTI

TIROIDE
- RENI
- CERVELLO (ANSIA)
- CUORE
- PELLE
- MUCOSE
- TOSSINE
- OVAIE / UTERO o TESTICOLI / PROSTATA
- METABOLISMO (INFIAMMAZIONE / ACIDOSI)
- SURRENI
- RIFLESSO ZUCCHERI
- SISTEMA IMMUNITARIO
- ALLERGIA
- PRESSIONE ALTA (MASSIMA)

PARATIROIDI
- CALCIO
- MUSCOLI
- MASTER BRAIN E MUDRA SISTEMA NERVOSO
- OSSA
- OVAIE / UTERO
- VITAMINA D

SURRENI

- **INFIAMMAZIONE**
- **GLICEMIA**
- **RIFLESSO DEL SALE**
- **PRESSIONE BASSA (FEGATO)**

PANCREAS

- **GLICEMIA**
- **CATARRI/MUCO**
- **POLMONI**
- **LINFA**

OVAIE

UTERO

- **RAME**
- **CALCIO**
- **CISTI / LIEVITI**

TESTICOLI

PROSTATA

- **ZINCO**
- **MUSCOLI**

CICLO DI SELYE O DELLO STRESS

TIROIDE → SISTEMA NERVOSO SIMPATICO
SURRENI → SISTEMA NERVOSO PARASIMPATICO

GLICEMIA
METABOLISMO (INFIAMMAZIONE)
SISTEMA IMMUNITARIO
ALLERGIA
METABOLISMO DEL CALCIO
IPOFISI (PROLATTINA)
EPIFISI