



## **MISURE PREVENTIVE GENERALI E IN CAMPO OMEOPATICO PER RAFFORZARE I MECCANISMI DIFENSIVI NATURALI NEI CONFRONTI DEL COVID 19**

**Dott.ssa Lucia Gasparini 23/3/2020**

### **Diffusione**

Il COVID 19 mediante coltura in vitro può essere identificato nelle cellule epiteliali respiratorie dopo circa 96 ore.

E' sensibile ai raggi ultravioletti (irraggiamento solare) e al calore, può essere inattivato dal calore con temperatura di 56 °C per 30 minuti e dai solventi lipidici come etere, etanolo 75%, disinfettanti contenenti cloro, acido per acetico e cloroformio, tranne la clorexidina.

Altri coronavirus come SARS CoV restano in vita sulle superfici per oltre 5gg a temperatura di 22-25°C e umidità 40-50%. **La vitalità si perde velocemente a 39°C e umidità superiore al 95%.**

### **Epidemiologia**

**La fonte di infezione principale sono le persone infette, ma anche i portatori asintomatici possono diventare fonte di infezione.**

**Le principali vie di trasmissione sono via droplet e da contatto ravvicinato.**

**E' possibile anche la trasmissione via airborne in caso di esposizione prolungata in un ambiente chiuso in presenza di virus nell'aria.**

Si isola anche nelle feci e nella urine, per cui si deve prestare attenzione alle trasmissioni da contatto o per via airborne, in caso di aerosolizzazioni, nell'ambiente da esse inquinato.

### **Contatto e misure igieniche**

Vanno osservare le misure note di mantenere la distanza di almeno 1mt, di evitare il contatto fisico, di lavare spesso le mani, di non toccare occhi, bocca e naso e di detergere le superfici soprattutto metalliche che possono essere state a contatto con le particelle virali.

In assenza di cellule il virus anche se sopravvive perde la sua carica, per cui è inutile infondere timori ossessivi sulla possibilità di infettarsi in casa con i vestiti o le scarpe,

ma consigliare di limitarsi alla detersione delle superfici metalliche che vengono toccate da più persone.

Fuori casa l'utilizzo dei guanti protegge da superfici toccate da altri (pulsantiera, campanelli, maniglie, corrimano, bancomat...).

L'utilizzo delle mascherine sarebbe auspicabile ma, essendo carenti anche per i medici e personale di vario tipo a contatto con il pubblico, si possono utilizzare quelle chirurgiche mantenendo comunque la distanza di 1 mt o si possono confezionare lavandole spesso.

Il mancato reperimento di mascherine non deve angosciare se si mantengono le distanze.

## **Premesse per il potenziamento delle difese naturali a livello fisico**

Il potenziamento delle difese naturali a livello fisico è fondamentale per contrastare l'infezione e richiede in primo luogo un corretto stile di vita, finalizzato a contenere l'infiammazione sistemica e lo stress, e la corretta assunzione dei principi nutritivi..

A tale proposito esistono alcuni aspetti fisici che vanno valutati e corretti.

### **1) Un primo aspetto riguarda il danno ossidativo (che attacca in particolare il DNA mitocondriale creando problemi energetici alle cellule).**

Le difese, per prevenire e riparare il danno molecolare causato dai radicali liberi, sono alcuni enzimi superossido dismutasi, glutatione perossidasi e catalasi, ma anche alcune vitamine ( vitamina E, beta carotene, vitaminaC .)

La vitamina D è invece prevalentemente un immunomodulante protegge dalle aggressioni virali legandosi in 2776 punti diversi del DNA e ha un ruolo di modificatore di circa 200 geni.

### **2) Un secondo aspetto riguarda il pH e l'acidosi metabolica.**

Il valore del pH definisce se una soluzione è acida o basica e si ottiene misurando la concentrazione di ioni idrogeno. Maggiore è la concentrazione di ioni idrogeno e più alto sarà il grado di acidità. In particolare il sangue può svolgere i propri compiti solo in un campo ristretto di pH 7,35 e 7,45.

L'organismo cerca di mantenere il pH stabile nel sangue, mentre negli altri organi il valore è oscillante e non così rigido. Il sangue mantiene i valori del pH attraverso i 4 sistemi tampone (tampone bicarbonati per il 70% ricevuto dal tratto digerente, tampone emoglobina, tampone fosfato 1-5% ricevuto dalle ossa e tampone proteico).

I reni, il fegato e i polmoni garantiscono il mantenimento dell'equilibrio acido-base nel corpo e i reni sono i principali organi di escrezione.

Il tessuto connettivo riveste un'importanza centrale nelle funzioni dell'equilibrio acido-base. Viene utilizzato come sede di accumulo e in questa sede gli acidi si legano alle proteine e, se in eccesso, comportano alterazioni strutturali di questo tessuto.

Il tessuto connettivo è formato fundamentalmente da cellule deputate alla formazione e al mantenimento della matrice (fibroblasti, condroblasti, osteoblasti, cementoblasti,odontoblasti), cellule deputate alla difesa dell'organismo(macrofagi, mastociti, leucociti) e cellule deputate a funzioni speciali, come adipociti del tessuto adiposo (grassi di riserva). La matrice extracellulare (MEC) è divisibile in un materiale amorfo, detto sostanza fondamentale (con azione trofica del tessuto connettivo)e una componente fibrillare. Essa rappresenta una specie di substrato attraverso il quale le cellule possono muoversi, comunicare con le vie di trasmissione intracellulari e le sue proprietà dipendono da differenze nel tipo di proteine presenti. **E' fondamentale per gli scambi metabolici cellulari, ma anche per il sistema immunitario, le alterazioni di questi scambi sono alla base di quasi tutte le malattie croniche e degenerative. In tutte queste malattie vi è una tendenza all'acidosi e all'aumento dei radicali liberi.**

*La cloroquina, un agente antimalarico, ha dimostrato un'azione antivirale ed è utilizzato in ospedale per il COVID 19 . Il meccanismo d'azione della cloroquina è il seguente:entra negli endosomi localizzati dentro la membrana cellulare, gli endosomi sono lievemente acidi , ma la struttura chimica del farmaco fa incrementare il Ph rendendolo più basico. Molti virus, inclusi i SARS.CoV acidificano gli endosomi rendendo il compartimento più acido al fine di rompere la membrana cellulare, rilasciare il materiale genetico e iniziare la replicazione, La cloroquina blocca questo passaggio.*

Da quanto esposto si potrebbe ipotizzare che un pH acido nel malato può essere un fattore aggravante per facilitare la penetrazione del virus nelle cellule.

### **3) Un terzo aspetto riguarda l'obesità in particolare viscerale.**

Il tessuto adiposo, in particolare il grasso viscerale è caratterizzato da un accumulo di macrofagi che è proporzionale all'entità della massa grassa. I macrofagi sono fagociti mononucleati localizzati in quasi tutti i tessuti. I macrofagi attivati rilasciano citochine e molecole attive, come NO(ossido di azoto), IL1, IL6 e TNFalfa sia nell'infiammazione acuta che nell'obesità.

La sindrome metabolica(MBS) è caratterizzata da distribuzione del grasso attorno alla vita, aumento dei trigliceridi, del colesterolo HDL, della glicemia e della pressione arteriosa.

L'obesità viscerale comporta una situazione sistemica infiammatoria e si associa ad aumentati livelli di citochine circolanti (TNF alfa, IL1, IL6 principalmente) proteine di fase acuta (PCR,fibrinogeno, variazioni dei leucociti e delle cellule NK(difesa nei confronti di virus e tumori).

L'IL 6 circolante è presente ad alti livelli nei soggetti con iperinsulinemia, in quanto l'insulina stimola l'espressione di IL6 negli adipociti , ma non nel muscolo scheletrico.

L'iperinsulinemia si associa ad alti livelli di IL6 che porta a ipertrigliceridemia, per stimolazione della lipolisi e per la produzione epatica di trigliceridi.

L'attività fisica intensa e acuta comporta aumento dell'IL6 e della risposta di fase acuta.

**Da quanto detto per potenziare le difese dell'organismo a livello fisico dobbiamo:**

**1) evitare lo stress ossidativo con l'alimentazione e l'assunzione di antiossidanti** come vitamina C 1grammo ( es nature' plus o solgar) vitamina A, vitamina E e minerali quali rame, zinco, selenio e manganese;

**2) evitare l'acidosi metabolica aumentando l'assunzione di cibi alcalinizzanti (frutta e verdura), limitando quelli acidificanti(carne,formaggi ,insaccati, cibi conservati), evitando lo sport intenso e la vita sedentaria,la nicotina e alcool.**

**Ove non sufficiente (il pH si dosa nelle prime urine del mattino con una cartina di tornasole) integrare con sali minerali alcalinizzanti in grado di tamponare l'acidosi metabolica;**

**3) bere almeno 1,5-2 litri di acqua** (la disidratazione attiva l'asse dello stress attraverso l'ormone antidiuretico che aumenta il riassorbimento dell'acqua a livello renale);

**4) dormire a sufficienza** (per consentire alla melatonina di avere il suo picco notturno dalle 24 alle 5, così da contribuire alle riparazione del sistema immunitario e alla sincronizzare il ritmo degli ormoni del ciclo veglia/sonno) e contrastare lo stress;

**5) combattere l'obesità** seguendo un regime dietetico che limiti i cibi ad alto indice glicemico e prediliga quelli alcalinizzanti con frutta e verdura, cereali integrali, legumi, pesce e semi; **fare attività fisica**, quella ottimale è almeno 1 ora di attività fisica moderata/ intensità (camminare a 6-5km/ora) o almeno 3 volte a settimana. I muscoli scheletrici dei soggetti obesi sono caratterizzati da un minor numero di mitocondri e una ridotta capacità ossidativa, questa è una caratteristica metabolica associata a rischio di aumento di peso ed insulino- resistenza.

**Contrastare l'infiammazione sistemica**

**L'infiammazione sistemica anche di basso grado rappresenta un fattore favorente in tutti i casi di infezione. Favorisce sia l'infezione che quel decorso più grave ed insidioso caratterizzato da un'infiammazione a livello dell'interstizio del polmone.**

La risposta infiammatoria si sviluppa in seguito a diversi stimoli, come infezione e danno tessutale.

La *risposta infiammatoria acuta* è rapida, di breve durata e comporta effetti locali e sistemici. La risposta locale è caratterizzata da gonfiore, arrossamento, calore, dolore e perdita funzionale. Inizia quando il danno tessutale ed endoteliale stimola la formazione di mediatori plasmatici che inducono vasodilatazione e aumento della permeabilità vascolare. Si verifica lo stravasamento dei neutrofili e quindi dei monociti. L'attivazione dei

macrofagi tessutali comporta la secrezione di IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$  che agiscono localmente e a livello sistemico.

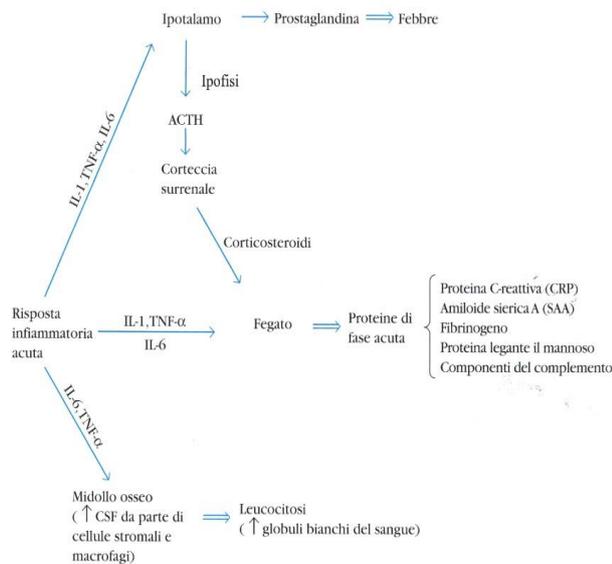


fig II.2 n.11

Modificato da: Goldsby R.A., Kindt T.J., Osborne B.A.: "Kuby Immunologia", UTET Torino, 2001.

IL-1, IL-6 e TNF $\alpha$  sono prodotti dai macrofagi attivati nella sede dell'inflammatione, agiscono sull'ipotalamo inducendo febbre e attivando l'asse HPA. Il fegato produce le proteine di fase acuta. Il midollo osseo attiva una leucocitosi.

La risposta infiammatoria sistemica è detta *risposta di fase acuta*. È caratterizzata da febbre, aumentata sintesi di ACTH e corticosteroidi e produzione di proteine di fase acuta da parte del **fegato**. Molti di questi effetti sono dovuti all'azione combinata di IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ . Queste citochine agiscono sull'ipotalamo inducendo una **reazione febbrile (che inibisce la crescita di numerosi patogeni e potenzia la risposta immunitaria al patogeno)**, promuovono la sintesi di proteine di fase acuta (proteina C reattiva, amiloide A sierica, fibrinogeno, componenti del complemento e in minor misura  $\alpha$ 1-antitripsina,  $\alpha$ 1-glicoproteina acida,  $\alpha$ 1-antichimotripsina, aptoglobulina e ceruloplasmina). Nella fase acuta diminuisce la transferrina e l'albumina.

La proteina C reattiva aumenta in corso di infezione, di infiammazione cronica, ma anche in caso di eventi stressanti e malattie come depressione e tumori. Essa stimola la risposta immunitaria e infiammatoria in quanto attiva il complemento, la fagocitosi e la cascata della coagulazione. In contemporanea, inibisce la migrazione dei neutrofili e induce la produzione dell'antagonista recettoriale dell'IL-1 che è il principale sistema di autocontrollo degli effetti infiammatori dell'IL-1.

La proteina sierica amiloide ha una prevalente azione proinfiammatoria in quanto induce il richiamo e l'adesione all'endotelio vasale delle cellule immunitarie. Le antiproteasi neutralizzano le proteasi rilasciate da neutrofili e macrofagi.

La diminuzione della transferrina si associa a una riduzione della sideremia e ad un aumento della ferritina. Ciò consente di ridurre il ferro, che potrebbe essere utilizzato per la crescita di batteri, e anche limitare la produzione di idrossil radicale in presenza di acqua ossigenata (prodotta dalle cellule immunitarie e dai tessuti infiammati).

La *risposta infiammatoria cronica* si ha a causa della persistenza dell'antigene e può essere dovuta a infezioni da parte di microrganismi resistenti alla fagocitosi o a varie condizioni patologiche, come in molte malattie autoimmuni in cui gli autoanticorpi attivano continuamente i linfociti T.

La caratteristica dell'infiammazione cronica è l'attivazione dei macrofagi e il rilascio di citochine da essi prodotti. Queste stimolano la proliferazione di fibroblasti e la produzione di collagene con conseguente reazione di fibrosi e a volte formazione di un granuloma.

L'IFN- $\gamma$  (prodotto dai linfociti T<sub>H1</sub>, dalle cellule NK e dai linfociti T<sub>C</sub>) e il TNF- $\alpha$  (secreto dai macrofagi) hanno un ruolo centrale nello sviluppo dell'infiammazione cronica.

L'IFN- $\gamma$  attiva i macrofagi ed essi rilasciano enzimi e prodotti intermedi reattivi dell'ossigeno e dell'azoto che danneggiano i tessuti circostanti.

Il TNF- $\alpha$  contribuisce al danno tessutale in corso di infiammazione cronica.

## Misure dietetiche

**L'importanza della dieta è ben nota e, per contrastare questa infezione, è fondamentale in quanto ci consente di potenziare le nostre difese naturali. Dobbiamo assumere i nutrienti indispensabili e contrastare il danno ossidativo, l'acidosi metabolica e l'infiammazione. Il regime ottimale è quello indicato nella sindrome metabolica (MBS).**

### Sindrome metabolica (MBS) e obesità

L'obesità è stata definita clinicamente dalla "*body mass index*" o indice di massa corporea (BMI) che è ottenuta dividendo il peso in Kg per  $i\ m^2$  (BMI < 24,9 peso normale, tra 25 e 29,9 sovrappeso e > di 30 obesità). Tuttavia, la BMI non indica la distribuzione della massa grassa ed è il grasso viscerale quello che rappresenta il maggiore fattore di rischio nella MBS.

L'adiposità centrale corrisponde a una distribuzione del grasso di tipo androide (a mela, tipicamente maschile), che si differenzia da quello ginoide (a pera, tipicamente femminile) in cui il grasso si deposita a livello gluteo/femorale. La circonferenza vita è il modo più semplice per valutare l'adiposità centrale e nella donna non deve superare gli 88cm.

La sindrome metabolica (MBS) è caratterizzata da un insieme di componenti che includono principalmente obesità centrale o viscerale, dislipidemia, ipertensione e iperglicemia con resistenza all'insulina. E' il principale fattore di rischio per il diabete 2 e le malattie cardiovascolari in entrambi i sessi.

Le componenti della MBS comprendono:

- Obesità viscerale con circonferenza vita  $\geq 88$ cm nelle donne (102 nell'uomo).
- Trigliceridi  $\geq 150$  mg/dl.
- HDL colesterolo < 50 mg/dl.
- Pressione arteriosa massima  $\geq 130$  e minima  $\geq 85$  o utilizzo di farmaci ipertensivi.
- Glicemia a digiuno  $\geq 110$  mg/dl. o utilizzo di farmaci ipoglicemizzanti.

*Situazioni di stress cronico si associano a MBS e diabete 2.* Vi sono infatti stretti legami tra asse dello stress e sistema glucoregulatorio. Si ritiene che lo stress cronico faciliti l'insorgenza di MBS influenzando il deposito di grasso viscerale, diminuendo la sensibilità all'insulina o modificando le abitudini alimentari e l'orientamento verso cibi di consolazione poco sani.

La MBS, essendo una sindrome sistemica a patogenesi multifattoriale, richiede trattamenti articolati e a vari livelli, ma soprattutto come primo intervento un cambiamento dello stile di vita. Questo contempla l'adozione di un regime dietetico e un aumento dell'attività fisica da seguire in modo strutturato e tale da consentire un miglioramento dei parametri metabolici, una riduzione del peso e soprattutto della circonferenza vita.

### **Insulina**

Il valore dell'insulina a digiuno dovrebbe essere inferiore a 3 o almeno inferiore a 5, dopo 2 ore dal pasto tra 20 e 25.

La produzione di insulina è stimolata dai carboidrati che forniscono energia sotto forma di glucosio. L'aumento della glicemia stimola la produzione di insulina che, agendo sul suo recettore sulle cellule, permette al glucosio di penetrare con conseguente diminuzione della glicemia.

I cibi ad alto indice glicemico, ossia quelli che fanno alzare velocemente la glicemia, comportano alte secrezioni di insulina da parte del pancreas, conseguente ipoglicemia dopo 2 ore dal pasto, rapido aumento dell'appetito con desiderio di carboidrati e conseguente ingrassamento.

Tanto maggiore è la massa grassa, tanto più numerosi saranno i recettori dell'insulina nel tessuto adiposo.

Tanto maggiore è la massa magra (muscoli), tanto più numerosi saranno i recettori dell'insulina nei muscoli.

L'insulino-resistenza (caratterizzata da un metabolismo alterato del glucosio, iperinsulinemia con minore azione dell'insulina e conseguente minore penetrazione del glucosio nelle cellule adipose e muscolari.) è un anello fondamentale della catena di cause che portano alla MBS e la riduzione del peso e della circonferenza vita, associati ad una dieta e un'adeguata attività fisica, riducono l'insulino resistenza.

### **Esempio di dieta per iperinsulinemia e sindrome metabolica**

Effettuare sempre i tre pasti principali, almeno due spuntini (un frutto) e assumere ogni giorno fibre (rallentano l'assorbimento intestinale di glucosio e colesterolo e aumentano la motilità intestinale), frutta fresca e vegetali.

Bere almeno un litro e mezzo/2 litri di acqua oligominerale preferibilmente lontano dai pasti. Evitare latte vaccino e derivati, alcolici e limitare l'assunzione di sale e di cibi salati per non aggravare l'ipertensione e la ritenzione idrica

*Grassi:* utilizzare olio extravergine di oliva (un cucchiaino a pasto) e altri grassi insaturi (omega 3). Le maggiori fonti di omega-3 sono pesce (100 gr. di salmone contengono 2 gr. di omega-3), olio e semi di lino o altri, olio di mais, di soia e di girasole. Evitare grassi saturi (grasso delle carni, lardo, strutto, burro, latticini, olio di cocco e di palma)

*Carboidrati:* utilizzare cibi a basso indice glicemico (frutta, cereali integrali, legumi, quinoa) ed evitare quelli ad alto indice (dolci, alcolici, riso bianco, farine bianche, patate, pane, pizza e lieviti).

L'utilizzo dell'indice glicemico permette di evitare eccessive restrizioni caloriche e dei carboidrati e orienta verso la scelta di cibi che possano evitare l'esagerata risposta glicemica che si ha nella MBS. I cibi a basso indice glicemico (sotto i 55) danno all'organismo un costante livello di energia e provocano la perdita di grasso, preservano la massa magra e stimolano il metabolismo basale. Una dieta ipocalorica abbassa normalmente il metabolismo del 15% predisponendo ad un successivo acquisto di peso. Una dieta non eccessivamente ipocalorica a basso indice glicemico, associata ad un regolare esercizio fisico, non avrà conseguenze metaboliche negative, ma sarà in grado di migliorare la resistenza insulinica, abbassare la pressione, diminuire i trigliceridi e alzare il colesterolo HDL.

**I carboidrati vanno assunti a colazione e a pranzo (no dopo le 15 per evitare il picco insulinemico)**

*Proteine:* limitare le proteine animali e in particolare la carne, soprattutto bovina e di maiale (meglio pollo, tacchino, coniglio, agnello). Privilegiare il pesce ricco di vitamina D..

***Prima settimana disintossicante (se non tollerata passare alla seconda settimana)***

*Colazione* tisana o thè verde o thè leggero (**importante l'uso dello zenzero grattugiato con azione antiinfiammatoria sulle vie respiratorie**), 250 grammi di frutta o 200cc di centrifugato (carote ricche di beta carotene) o spremuta agrumi (vitamina C)

*Spuntino* un frutto

*Pranzo* verdure (come cavolo cappuccio, zucchine, bietta, radicchio rosso, indivia, fagiolini, cavolfiore, cicoria, asparagi, finocchi, broccoli, insalate, carote crude) e un frutto

*Spuntino* un frutto

*Cena* un passato di verdura e verdure

***Seconda e terza settimana (se non tollerata passare anche prima del termine alla quarta settimana)***

*Colazione* tisana o thè verde o thè leggero, opp orzo o caffè deca, un bicchiere di latte di soia, 250 grammi di frutta o 200cc di centrifugato o spremuta o 4 fette biscottate integrali senza zucchero

*Spuntino* un frutto

*Pranzo* verdure (cotte di 1 solo tipo o crude) e 70 grammi di legumi (a rotazione ceci, lenticchie, fagioli, fave secche, soia verde, piselli) oppure quinoa o 2 hamburg vegetali

*Spuntino* un frutto

*Cena* verdure e a rotazione pollo, tacchino, coniglio, pesce.

***Quarta settimana***

*Colazione* tisana o thè verde o thè leggero, oppure orzo o caffè deca, un bicchiere di latte di soia, 250 grammi di frutta o 200cc di centrifugato o spremuta o 4 fette biscottate integrali senza zucchero

*Spuntino* un frutto

*Pranzo* verdure e 70 grammi di legumi oppure quinoa o 70 grammi di cereali integrali (farro, kamut, orzo, segale, riso nero o rosso o basmati oppure derivati, come pasta di kamut o di legumi) evitando il frumento (con un cucchiaino di parmigiano o pecorino)

*Spuntino* un frutto

*Cena* verdure e carne o pesce o 2 uova (1 volta) o 50 grammi di formaggio fresco di capra o pecora (1 volta)

**Esercizio fisico**

L'attività fisica è un ottimo strumento per il miglioramento dei parametri metabolici dei soggetti con diabete 2 ed MBS e in tutti i soggetti che aspirano ad un ottimale stile di vita. E' efficace sia l'esercizio aerobico, sia l'esercizio di forza e la combinazione dei due offre benefici addizionali.

Per migliorare il controllo glicemico, mantenere il calo di peso e ridurre il rischio cardiovascolare si raccomandano almeno 150 min./settimana di attività fisica di moderata intensità (es. camminare a 6km /ora) e dovrebbe essere distribuita su 3 giorni a settimana intervallati (il miglioramento dell'attività insulinica dopo attivazione funzionale dura in genere 24-48 ore).

I mitocondri utilizzano la fosforilazione ossidativa per convertire le calorie introdotte con la dieta in energia utilizzabile (ATP) e producono specie reattive dell'ossigeno (radicali liberi) che possono danneggiare i mitocondri stessi. Si ritiene che questo stress ossidativo possa contribuire al declino delle funzioni mitocondriali associate ai processi di invecchiamento.

I muscoli scheletrici dei soggetti obesi sono caratterizzati da un minor numero di mitocondri e una ridotta capacità ossidativa. La minore capacità ossidativa è una caratteristica metabolica associata al rischio di aumento di peso ed insulino-resistenza.

Studi su pazienti con diabete 2 hanno infatti evidenziato alterazioni delle funzioni mitocondriali con conseguente minore resa energetica in termini di ATP. La minore capacità di ossidare carboidrati e grassi viene aggravata da una eccessiva assunzione di calorie e assenza di esercizio fisico in quanto si ha una iperpolarizzazione del gradiente elettrochimico, blocco della catena di trasporto degli elettroni e blocco dell'utilizzazione del glucosio da parte dei tessuti.

Esercizi di moderata intensità (camminare) e moderata perdita di peso aumentano la capacità ossidativa dei muscoli, il che si associa ad un miglioramento della sensibilità all'insulina e della capacità di ossidare i grassi. L'attività del camminare aumenta la dimensione dei mitocondri nei muscoli scheletrici (tipico adattamento dell'attività fisica), ma non comporta un cambiamento del contenuto di DNA mitocondriale. Viceversa, l'attività aerobica vigorosa è caratterizzata da un incremento del DNA mitocondriale e da un aumento della capacità ossidative. Gli atleti infatti hanno un contenuto più elevato di DNA nei muscoli rispetto ai soggetti sedentari e il contenuto di DNA è proporzionale al volume di mitocondri.

Si ritiene che l'attività fisica moderata, pur non incrementando il contenuto di DNA mitocondriale, comporti un aumento delle creste dei mitocondri. Ne consegue una maggiore superficie della membrana interna delle creste e una aumentata capacità enzimatica per le ossidazioni fosforilative.

In questo periodo in cui le possibilità di movimento sono sottoposte a misure limitative si deve cercare di camminare quanto più è possibile o utilizzare tapis roulant ed effettuare esercizi a casa.

## **Contrastare lo stress**

Lo stress indebolisce le difese naturali dell'organismo e rappresenta un fattore fondamentale da esaminare per contrastare l'infezione. Per poter esaminare i vari livelli su cui si può intervenire per contrastarlo è necessario esaminare le varie strategie attuate dall'organismo, il ruolo della melatonina, il concetto di allostasi, i sistemi neuroendocrini, il ruolo del NFkB

### **Categoria di risposte allo stress**

Quando le variazioni esterne sono troppo repentine o hanno un'ampiezza troppo grande, per essere fronteggiata dalle capacità di adattamento del programma metabolico del soggetto, esse agiscono come stressor .

Il termine 'stress' spesso si riferisce ad un tipo di aggressione improvvisa e inaspettata e deve essere distinta da quegli eventi stressanti ambientali che hanno carattere periodico e inducono risposte metaboliche già programmate. Ad esempio, negli habitat molto caldi il rapido incremento della temperatura, che segue il sorgere del sole, evoca la sintesi di proteine da stress che hanno il compito di proteggere le cellule dagli insulti ambientali.

Gli organismi utilizzano due tipi di strategia in risposta alle situazioni stressanti:

- La strategia di *evitamento dello stress*, che consiste nell'allontanamento da quelle situazioni ed eventi che possono comportare stress.
- La strategia di tolleranza allo stress, che consiste in cambiamenti di funzioni metaboliche che avviano programmi metabolici capaci di integrare o controbilanciare gli effetti dello stress.

Questi riaggiustamenti metabolici comportano modificazioni dei meccanismi enzimatici che consistono in cambiamenti della loro attività, delle loro proprietà catalitiche, della loro sintesi o in cambiamenti dei programmi genetici.

Il ruolo degli orologi biologici, nell'organizzazione temporale delle risposte di adattamento, è quello di consentire all'organismo di preparare i substrati metabolici atti a consentirgli di tollerare gli effetti dei fattori stressanti stagionali.

## **Pineale**

Gli studi sulla ghiandola pineale hanno consentito sia di comprendere la sua fisiologia, sia di acquisire importanti dati sui meccanismi di regolazione dei ritmi biologici.

Negli animali la pineale ha il ruolo di convogliare i messaggi ambientali, di controllare le funzioni ritmiche, stagionali e circadiane, e ha come input più importante la fase di transizione luce-buio che, nelle regioni non-equatoriali, indica la lunghezza del giorno o il fotoperiodo.

**La secrezione di melatonina da parte della pineale avviene durante la fase del buio ed è strettamente correlata alla durata della notte.**

Nell'uomo la pineale ha delle funzioni che in parte sono simili a quelle degli animali, interviene nella regolazione del sonno, nella funzione riproduttiva, sul tono dell'umore e sul sistema immunitario.

Nelle specie animali studiate il ritmo della produzione di melatonina è generato nel nucleo soprachiasmatico (NSC). I segnali luminosi, mediante il fascio retino-ipotalamico (RH), vengono trasmessi dalla retina al SNC e quindi al nucleo paraventricolare dell'ipotalamo e alla colonna intermedio-laterale del midollo toracico superiore. Da qui partono le vie ortosimpatiche pregangliari che terminano a livello del ganglio cervicale superiore. Da questo livello, a loro volta, originano le fibre post-gangliari che raggiungono la pineale e contraggono sinapsi adrenergiche con i pinealociti secernenti. Il neurotrasmettitore implicato nella sintesi della melatonina è la noradrenalina.

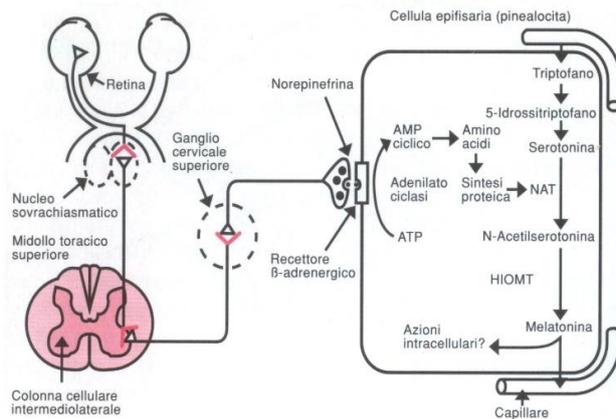


Fig. II.5 n.2

Via seguita dai segnali luminosi dalla retina alla pineale e sintesi della melatonina.  
(Tratta da: Angeli A., Paccotti P., Piovesan A., Terzolo M., La pineale- una ghiandola endocrina dimenticata-, Federazione Medica, Anno XLII, febbraio 1989)

La sintesi di melatonina avviene a partire dal triptofano, un amminoacido essenziale, che viene idrossilato in posizione 5 in 5-idrossitriptofano e successivamente decarbossilato in serotonina. La N-acetilazione della serotonina, seguita dalla O-metilazione della N-acetil serotonina completa la sintesi della melatonina.

La luce è in grado di esercitare un controllo sulla produzione di melatonina umana; quella di elevata intensità è in grado di sopprimerla, quella utilizzata nelle abitazioni è insufficiente a modificare il ritmo della produzione di melatonina

**Nell'uomo, in condizioni ambientali normali, la produzione di melatonina avviene durante il sonno notturno . La secrezione inizia verso le 21, raggiunge i valori massimi dall'1 alle 5 e quindi decresce e raggiunge i valori diurni verso le 10.**

**Per avere il nostro picco di melatonina dobbiamo dormire in particolare dalle 24 alle 5.**

Le variazioni dei livelli di melatonina nello stesso individuo variano da 10 picogrammi /ml a 250 picogrammi/ml, mentre esistono ampie variazioni interindividuali.

Il dosaggio urinario del maggiore metabolita della melatonina, la 6-sulfatossimelatonina, consente di controllare agevolmente i livelli della melatonina.

La secrezione di melatonina presenta, oltre al ritmo giornaliero, anche un ritmo stagionale. Questo è caratterizzato durante l'estate da una fase avanzata di circa due ore, in quanto i livelli di melatonina subiscono un incremento verso le 19, e durante l'inverno da livelli in genere lievemente più elevati.

I livelli della melatonina sono molto bassi alla nascita, aumentano da 0 a 3 anni e decrescono a livelli riscontrabili negli adulti in età puberale.

Un dato piuttosto interessante è il decremento dei livelli di melatonina in età avanzata; ciò ha indotto a ritenere che la desincronizzazione del sistema di regolazione circadiana negli anziani sia da attribuire alla carenza di melatonina.

Molti studi hanno evidenziato modificazioni della produzione di melatonina in varie affezioni e sono state attribuite agli stretti rapporti tra pineale e sistema immunitario. In molti disturbi affettivi di tipo depressivo, ad incidenza stagionale, sono state rilevate variazioni del ritmo di produzione di melatonina. Tuttavia, i risultati delle osservazioni non consentono di giungere a conclusioni univoche.

Piuttosto interessante si è rivelata la risposta della melatonina in pazienti sottoposti a trattamento con antidepressivi.

**La ghiandola pineale influenza il sistema immunitario e la melatonina riveste il ruolo principale nella regolazione. In generale, la soppressione della produzione di melatonina deprime la risposta immune e la somministrazione di melatonina ha un effetto opposto.**

La melatonina regola la produzione di timosina- $\alpha_1$  e timulina. È responsabile del picco notturno della concentrazione di timosina- $\alpha_1$  e timulina riscontrabili nel timo e nel siero. Questi dati suggeriscono che la melatonina sia coinvolta nella regolazione delle funzioni immuno-modulatorie mediante incremento della produzione di ormoni timici. Inoltre, sottoregola il recettore dei glucocorticoidi sui timociti e li protegge dall'apoptosi indotta dai glucocorticoidi.

La pinealectomia induce involuzione timica e nei ratti pinealectomizzati, mentre il trattamento con melatonina ripristina il bilanciamento di zinco e i livelli sierici di zinco-timulina.

**Nell'uomo una ritmicità circadiana è presente in molte, se non in tutte, le funzioni immunitarie. Si ritiene che la melatonina sincronizzi la ritmicità delle risposte immunitarie lungo la scala temporale e incrementi la tossicità delle cellule natural killer (NK predisposta alla difesa da virus e cellule tumorali) probabilmente tramite l'azione dell'interferon.**

**È stato dimostrato che le cellule NK esercitano un'attività citotossica che è massima verso la fine della notte e le prime ore del mattino e decresce nel pomeriggio. Tale andamento temporale coincide con i massimi livelli di melatonina e la massima attività dell'interferon. Inoltre, la somministrazione di melatonina in soggetti sani, effettuata alle ore 18, prima dell'incremento dei livelli dell'ormone e protratta per 60 giorni, ha consentito di rilevare un aumento dell'attività spontanea delle cellule NK.**

## Allostasi

L'allostasi è la capacità di mantenere la stabilità attraverso il cambiamento, ossia la risposta adattiva dell'organismo per mantenere l'omeostasi in risposta agli stressors. I mediatori prodotti dal sistema immunitario, dal sistema nervoso autonomo, dall'asse HPA e dal cervello tramite i neurotrasmettitori producono allostasi. Quando l'organismo va incontro a sfide ripetute, o quando il sistema allostatico rimane attivo cronicamente, i mediatori dell'allostasi producono usura a livello del soma e del cervello e vanno incontro al "carico allostatico".

Gli ormoni associati allo stress e al carico allostatico proteggono l'organismo nel breve periodo e consentono l'adattamento, ma nel lungo periodo il carico allostatico crea un'instabilità che non consente l'emergenza di un nuovo ordine. Ciò comporta

alterazioni nella plasticità neuronale, nelle riparazioni cellulari e nella rigenerazione del sistema immunitario (regolato normalmente dal picco della melatonina durante le ore di sonno notturno).

### **Il circuito neuroendocrino immunitario nello stress**

Il sistema neuroendocrino risponde agli stress aumentando la secrezione di CRH, adrenalina, serotonina, GABA e acido glutammico. Il CRH, a sua volta, attiva i neuroni noradrenergici del LC(locus ceruleus) e stimola la secrezione ipofisaria di ACTH. L'aumento dei livelli ematici di adrenalina e cortisolo è di estrema importanza in quanto induce una complessa serie di risposte metaboliche il cui scopo finale è quello di ridurre o annullare gli effetti negativi dello stress. Cessato lo stress l'ipercortisolemia, attraverso un feedback negativo sull'ipotalamo e sull'ipofisi, ristabilisce l'equilibrio omeostatico del sistema neuroendocrino.

L'aumentata secrezione di CRH e ACTH e l'attivazione del LC, il principale nucleo noradrenergico cerebrale, influenza anche diversi aspetti del comportamento, quali l'attenzione, la memoria, lo stato d'allerta, il tono affettivo ed emozionale che sono di notevole importanza per i processi di adattamento dello stress. Esiste una precisa relazione funzionale tra asse HPA e LC in quanto il CRH aumenta il rilascio di noradrenalina del LC e, a sua volta, l'aumentata secrezione di noradrenalina del LC stimola il rilascio di CRH dall'ipotalamo.

È stata dimostrata la presenza di CRH, oltre che nel nucleo paraventricolare dell'ipotalamo e nel LC, anche nella stria terminale, un collegamento nervoso tra il nucleo profondo dell'amigdala e il proencefalo, e nella stessa amigdala, struttura che ha un ruolo decisivo nella genesi del comportamento emotivo.

Il LC funziona come una specie di stazione di smistamento che collega le aree cerebrali responsabili della secrezione di CRH con il sistema nervoso vegetativo. Ciò avviene grazie a circuiti nervosi che utilizzano catecolamine. Il centro di trasmissione entra in azione quando sono in arrivo fattori di stress fisici e psichici; questi ultimi, in particolare, sono filtrati dall'amigdala. In questo sistema, attivato dalle catecolamine e dal CRH, esistono meccanismi di retroazione positiva che lo potenziano. Questi meccanismi, in presenza di eventi stressanti che si susseguono a breve distanza di tempo, "moltiplicano" l'effetto dando luogo a una reazione molto più intensa dello stimolo complessivamente risultante.

Il sistema immunitario risponde agli stressors aumentando il rilascio da parte delle cellule immunitarie di diversi mediatori, tra cui citochine, in particolare IL-1, IL-2, IL-6 e TNF- $\alpha$  che coordinano la risposta immunitaria e stimolano la sintesi e il rilascio di CRH da parte dell'ipotalamo e di noradrenalina dal LC. La conseguente ipercortisolemia inibisce a sua volta l'espressione genica leucocitaria delle citochine. Pertanto, tra citochine e cortisolo è costantemente presente un equilibrio dinamico che permette il continuo adattamento del sistema neuroendocrino e del sistema immunitario agli stressors. Come per i neuropeptidi anche le diverse citochine possono influenzare il comportamento alimentare, la temperatura, il ciclo sonno-veglia, il comportamento sessuale, il tono dell'umore e le prestazioni psico-motorie. Spesso infatti nelle malattie autoimmuni, nelle sindromi da immuno-deficienza e nei

tumori si osservano inappetenza, disturbi del sonno, della sfera affettiva e di quella sessuale. Il meccanismo attraverso il quale le citochine inducono questi effetti è sia diretto, mediante l'attivazione di specifici recettori per le citochine a livello del sistema neuroendocrino, sia indiretto attraverso la stimolazione dell'asse HPA.

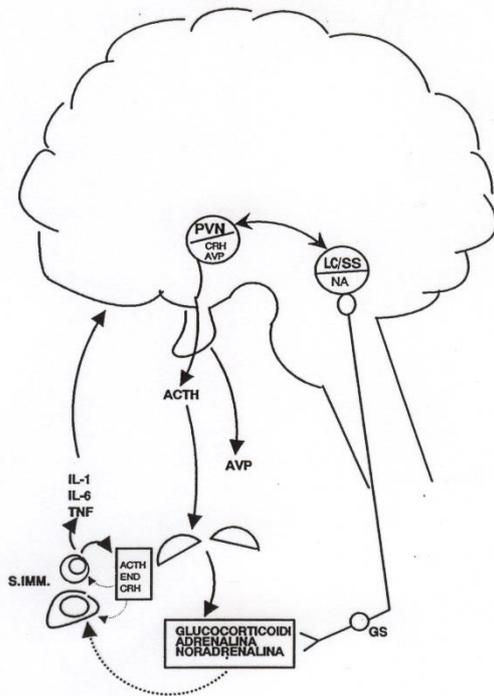


fig II.4 n.8

Interazioni tra il sistema dello stress e sistema immunitario. TNF $\alpha$ , IL-1 e IL-6 stimolano il nucleo PVN dell'ipotalamo a produrre CRH e vasopressina con conseguente alterazione dell'asse HPA. Glucocorticoidi e catecolamine inibiscono le cellule immunitarie. Le linee continue indicano attivazione. Quelle punteggiate inibizione, quelle tratteggiate inibizione o attivazione. GS= ganglio simpatico.

### Disfunzione dell'asse HPA, alterazioni immunitarie e disturbi della sfera affettiva nello stress cronico

L'asse HPA ha un suo ritmo circadiano caratterizzato da livelli massimi (ore 8 del mattino) e minimi (di notte) a cui si sovrappongono le variazioni indotte dallo stress. Nello stress cronico l'esposizione prolungata ad alti livelli di cortisolo riduce la sensibilità dei recettori cerebrali per il cortisolo e conseguentemente altera i meccanismi di feedback e il ritmo circadiano di CRH e ACTH. La persistente ipercortisolemia deprime inoltre l'attività funzionale dei linfociti T e B, che mediano l'immunità specifica a lungo termine, e danneggia irreversibilmente i neuroni di specifiche aree cerebrali. Tali lesioni sono particolarmente evidenti a livello dell'ippocampo (implicato nei processi mnesici).

L'iperattività dell'asse HPA e il tasso di CRH troppo elevato comportano un'inibizione del parasimpatico. Inoltre, un alto tasso di CRH e l'attivazione del LC comportano un'attivazione del simpatico. Si ha anche aumento della prolattina, diminuzione del testosterone, diminuzione della liberazione del GH e insulinoresistenza.

In corso di stress cronico si osserva anche l'instaurarsi di una progressiva riduzione dell'attività funzionale del complesso recettoriale GABA. La funzione di questo recettore è quella di ridurre, a livello del SNC, la liberazione neuronale dei neurotrasmettitori eccitatori (noradrenalina, dopamina, serotonina e acido glutammico). Di conseguenza, una riduzione della funzione del recettore GABA amplificherà le risposte dei sistemi eccitatori centrali allo stress cronico.

Le conseguenze neurobiologiche e comportamentali dello stress cronico possono essere riprodotte dalla somministrazione continua di alte dosi di cortisonici o di farmaci che deprimono persistentemente l'attività funzionale del complesso recettoriale GABA. Viceversa, farmaci come le benzodiazepine, che aumentano l'attività funzionale del recettore GABA, sono in grado di attenuare gli effetti neurobiologici e comportamentali degli stressors.

Anche nella depressione, come nello stress cronico, si osserva una prima fase caratterizzata da un'attivazione dei sistemi noradrenergico, dopaminergico e serotoninergico e, successivamente, una fase di esaurimento funzionale caratterizzata da riduzione della disponibilità sinaptica del neurotrasmettitore e da ipersensibilità dei recettori postsinaptici  $\beta$ -1 adrenergici e 5-HT<sub>1A</sub> serotoninergici.

Oltre ai casi di stress cronico, caratterizzati da ipercortisolemia persistente, esistono casi caratterizzati da risposte inadeguate dell'asse HPA. In questi casi, in cui la secrezione di cortisolo non aumenta in risposta agli stimoli, aumenta la secrezione di citochine infiammatorie (che sono normalmente controregolate dal cortisolo). La conseguenza è un aumento delle risposte infiammatorie. Clinicamente questi casi sono spesso caratterizzati negli adulti da fibromialgie e sindrome da fatica cronica e nei bambini da dermatite atopica.

### **Effetti dello stress sul sistema immunitario**

Diversi studi hanno dimostrato che lo stress acuto può essere immunostimolante, mentre lo stress cronico può essere immunosoppressivo.

In condizioni normali lo stress acuto ha finalità protettive e incrementa la risposta immunitaria atta alla riparazione di ferite o a combattere le infezioni. Inoltre, la somministrazione di dosi fisiologiche di glucocorticoidi incrementa l'immunità e riduce il numero di infezioni respiratorie, osservate in pazienti con insufficienza corticosurrenale. Viceversa, un incremento della risposta immunitaria aggrava le malattie autoimmuni e infiammatorie.

In caso di stress cronici si ha soppressione delle funzioni immunitarie. Ciò comporta l'esacerbazione di infezioni, ritardo nella guarigione di ferite, maggiore incidenza di cancro, insorgenza di obesità, diabete e ipertensione (sindrome metabolica) e depressione.

Alcuni Autori (F. S. Dhabhar e B. McEwen) hanno proposto di considerare la risposta allo stress e gli effetti sul sistema immunitario nel contesto di un particolare complesso di eventi.

**Nello stress acuto o eustress lo stressor provoca una reazione a livello corticale (percezione ed elaborazione) che attiva delle risposte fisiologiche di significato protettivo. Si ha una ridistribuzione dei leucociti, un'alterazione della risposta**

**immunitaria (innata e acquisita), un'inflammatione neurogenica e un potenziamento della risposta T<sub>H</sub>1 con effetti immunoprotettivi di tipo cellulare sui virus**

**Lo stress cronico o distress può comportare una disregolazione o soppressione delle funzioni immunitarie. Una caratteristica è la persistenza della risposta fisiologica anche dopo cessazione dello stressor. In caso di alto carico allostatico si ha disregolazione del ritmo circadiano dell'asse HPA e un'alterazione dei processi immunitari caratterizzata da ridotta mobilità dei leucociti, riduzione della risposta immunitaria innata e acquisita, incremento della risposta T<sub>H</sub>2( con conseguente aumento dell'immunità umorale e produzione di anticorpi), ma diminuzione dell'immunità cellulo-mediata e riduzione del rapporto CD4/CD8. Ne consegue una diminuzione dell'immunoprotezione nei confronti dei virus.**

**La tendenza e l'efficacia con cui gli organismi ritornano allo stato di equilibrio, dopo eventi stressanti, dipende dalla capacità di recupero a livello psicologico e fisiologico.**

**A livello psicologico i mediatori più importanti sono: la capacità di lottare con successo, la capacità di controllo, l'ottimismo, il supporto sociale, le esperienze precoci, il livello culturale, i fattori genetici e il sonno.**

**A livello fisiologico i mediatori più importanti sono: la reattività neuroendocrina, i fattori genetici e ambientali, lo stile di vita, lo stato di nutrizione e la regolarità del sonno.**

## **Il fattore di trascrizione nucleare NFκB**

Le cellule attivano complessi meccanismi di controllo per modulare l'attività di espressione genica a livello trascrizionale, ossia nella produzione degli mRNA, dalla cui traduzione saranno prodotte le proteine. Uno dei livelli di regolazione dell'espressione genica coinvolge i cosiddetti fattori di trascrizione, proteine in grado di legarsi a specifiche porzioni del DNA, così da attivare o disattivare, a seconda dei casi, la trascrizione.

**L'NFκB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) è una proteina che agisce come fattore di trascrizione. È presente in quasi tutte le cellule animali ed è coinvolta in molte risposte cellulari a vari stimoli, come stress, citochine, radicali liberi, radiazioni ultraviolette, antigeni batterici e virali.**

**A livello del sistema immunitario l'NFκB ha un ruolo centrale, in quanto coordina l'espressione di un'ampia varietà di geni che controllano la risposta immunitaria innata e acquisita. In relazione a questo ruolo, un'incorretta regolazione dell'NFκB è stata collegata al cancro, alle malattie infiammatorie e autoimmuni, allo shock settico, alle infezioni virali e a un'impropria risposta immunitaria. Infatti, interviene in molti aspetti della risposta infiammatoria, come l'induzione di IL-1 (α e β), TNF-α e molecole di adesione dei leucociti (V-CAM-1 e I-CAM-1). È coinvolto in molti aspetti della crescita cellulare, della differenziazione e proliferazione, tramite l'induzione di certi fattori di crescita e di trascrizione. Inoltre, è implicato anche nei processi di plasticità sinaptica e di memorizzazione.**

Dal punto di vista strutturale nell'uomo esistono cinque membri appartenenti alla famiglia dell'NFkB suddivisi in due classi. La prima comprende l'NFkB1 e l'NFkB2 sintetizzati come due precursori.

L'aspetto più importante del ruolo dell'NFkB, nella regolazione delle risposte cellulari, è rappresentato dalla sua azione rapida come fattore di trascrizione in quanto, essendo già presente nelle cellule in forma inattiva, non richiede nuove sintesi proteiche per essere attivato. Infatti, normalmente questa proteina si trova nel citoplasma di svariati tipi di cellule, legata ad un'ulteriore proteina (un inibitore) che la rende inattiva, cioè incapace di formare interazioni con il DNA. Sotto stimoli esterni di varia natura, come agenti batterici e virali, l'NFkB si libera, migra nel nucleo e qui assolve la sua funzione legando specifiche sequenze di DNA presenti in geni da esso regolati.

Nel citoplasma l'NFkB è legato a una classe di proteine inibitrici, dette IkbS, di cui sono stati identificati sette tipi. I segnali che inducono l'attività dell'NFkB causano la fosforilazione delle IkbS, la loro dissociazione e la conseguente degradazione, permettendo alle proteine NFkB di entrare nel nucleo e indurre l'espressione del gene. Sono state identificate due chinasi come responsabili della fosforilazione delle IkbS, l'IKK- $\alpha$  e l'IKK- $\beta$ .

La stimolazione delle cellule con TNF- $\alpha$ , una potente citochina infiammatoria, genera due tipi di segnale: uno dà inizio all'apoptosi, ossia la morte cellulare programmata; l'altra porta all'attivazione dell'NFkB e quindi alla risposta infiammatoria. Il risultato complessivo in uno specifico tipo cellulare dipende dal bilanciamento dei due segnali. In particolare, durante l'attivazione del TNF- $\alpha$ , l'inibizione dell'NFkB comporterebbe apoptosi in vari tipi di cellule, normalmente resistenti all'apoptosi indotta dal TNF- $\alpha$ . È stato ipotizzato che l'attivazione dell'NFkB indurrebbe l'espressione di geni in grado di contrastare i segnali apoptotici e prevenire la morte cellulare. Viceversa, l'inibizione dell'attivazione dell'NFkB incrementa la suscettibilità di indurre la morte cellulare da parte del TNF- $\alpha$ .

Un altro aspetto interessante è che il TNF- $\alpha$  incrementa le specie ossidative dell'ossigeno (ROS), il cui accumulo è soppresso dalla superossido dismutasi mitocondriale.

L'NFkB, per il controllo esercitato su molti geni coinvolti nell'infiammazione, risulta attivo in molte malattie, come artrite e asma. Viene inibito da molti prodotti naturali, (compresi gli antiossidanti) che sono risultati avere un'attività antitumorale e anti-infiammatoria.

Secondo alcuni studi il recettore dei glucorticoidi (GR) reprime l'espressione genica NFkB mediata. Ossia, mentre l'NFkB è implicato nella sopraregolazione di molti geni associati all'infiammazione, il recettore dei glucocorticoidi inibisce l'espressione dell'NFkB e di altri fattori di trascrizione proinfiammatoria, come l'NF-AT.

Sono stati compiuti molti sforzi per ricercare le relazioni tra processi infettivi, infiammazione e cancro. A tale proposito è stato ipotizzato che l'attivazione dell'NFkB, mediante la classica via dell'inibitore l'IKK- $\beta$ , sia uno dei meccanismi

cruciali della crescita e progressione dei tumori, come pure un importante modulatore della sorveglianza e repressione tumorale.

Nelle cellule eucariote l'NFkB è ampiamente utilizzato come un regolatore di geni che controllano la proliferazione e la sopravvivenza cellulare. In alcuni tipi di tumori umani esiste una disregolazione dell'NFkB che è sempre attivo. Le forme attive variano l'espressione di geni che mantengono la proliferazione cellulare e proteggono le cellule dalle condizioni che dovrebbero dare il via all'apoptosi. Viceversa, in caso di deficit dell'NFkB, aumenta la suscettibilità all'apoptosi e aumenta la morte cellulare. Ciò avviene perché l'NFkB regola dei geni anti-apoptotici, in particolare il TRAF1 e il TRAF2. Il blocco dell'NFkB può causare un arresto della proliferazione cellulare e questo aspetto è oggetto di studio nel campo delle terapie antitumorali.

Recentemente un gruppo universitario tedesco, con la collaborazione di B. McEwen, ha dimostrato che, in situazioni di stress, gli effetti giungono a livello cellulare inducendo l'espressione di geni che, a loro volta, inducono la produzione di sostanze infiammatorie. Lo studio è stato effettuato su ventenni sani sotto forte stress acuto.

In caso di stress, quando un recettore della noradrenalina, collocato sulla membrana cellulare recepisce lo stimolo, attiva una chinasi che attacca la forma inerte dell'NFkB, lo libera dal fattore inibitorio (I $\kappa$ B) e lo attiva. Sono stati studiati in particolare i monociti e si è visto che, quando il fattore entra nel nucleo, attiva nei monociti circa sessanta geni i quali, a loro volta, attivano la produzione di proteine infiammatorie, soprattutto citochine (IL-1 e TNF- $\alpha$ ) e molecole di adesione (V-CAM e I-CAM), essenziali per predisporre la parete interna dei vasi al reclutamento dei monociti e quindi allo sviluppo della risposta infiammatoria. Nei soggetti studiati, dopo 10 e 60 min. dall'esecuzione del test, è stato riscontrato un aumento degli ormoni dello stress (ACTH, adrenalina e noradrenalina a livello ematico e cortisolo a livello salivare).

È stata effettuata una verifica sui topi, trattandoli prima dello stress con un  $\beta$ -bloccante. Questo controllo ha permesso ai ricercatori di dimostrare che l'aumento di NFkB nei monociti dipendeva dalla liberazione di noradrenalina, secondaria allo stress. Infatti, veniva bloccata solo nei topi che, prima dello stimolo stressante, avevano ricevuto un  $\beta$ -bloccante e non in quelli non trattati.

## **Premesse per il potenziamento delle difese naturali a livello psichico**

**Il potenziamento delle difese naturali a livello psichico è fondamentale per controllare l'infezione, ma anche per tollerare l'ansia, il dolore, il disagio, le limitazioni e l'isolamento che la pandemia a vari livelli esercita in ciascun individuo.**

**I fattori emozionali giocano un ruolo fondamentale nella predisposizione a contrarre svariate malattie, comprese le infezioni virali. poter comprendere meglio il ruolo delle emozioni è importante sottolineare alcuni aspetti delle**

**conoscenze fornite dalle neuroscienze. Fondamentale è il ruolo dell'amigdala, che attiva il condizionamento classico alla paura e viene attivata dalle emozioni negative, dall'ippocampo e dalla neocorteccia.**

**Amigdala**

L'amigdala è una struttura limbica che ha un ruolo di notevole rilievo nei meccanismi connessi alla regolazione delle emozioni positive e negative. Riceve stimoli dal talamo e stimoli visivi, uditivi, gustativi, olfattivi e viscerali già integrati da altre aree cerebrali. Invia proiezioni alle strutture limbiche e corticali, ai gangli della base, all'ipotalamo e ai centri autonomi del tronco cerebrale.

Il nucleo centrale dell'amigdala ha notevole importanza per l'espressione di risposte emozionali e stimoli nocivi.

Le afferenze verso l'amigdala giungono da molte fonti, inclusa la neocorteccia di tutti i lobi cerebrali, dal giro ippocampale e dal giro cingolato. Le due maggiori vie che congiungono l'amigdala con l'ipotalamo sono la *via amigdalofuga centrale* e la *stria terminale*.

Dal punto di vista funzionale l'amigdala ha i seguenti ruoli:

- Interviene sulle vie nervose responsabili della formazione dei ricordi basati su esperienze emotive primitive, quali la sensazione di paura e le sensazioni piacevoli alimentari e sessuali.
- Consente di associare le modalità sensoriali e gli stimoli al loro valore affettivo, innato o acquisito, e permette di modellare la risposta comportamentale in modo da renderla appropriata ad ogni situazione.
- Interviene nel processo che permette all'individuo di operare una distinzione tra situazioni nuove e situazioni familiari o già acquisite.

I neuroni del nucleo centrale inviano assoni alle regioni cerebrali che regolano l'espressione di diverse componenti delle risposte emozionali. Queste regioni cerebrali e le relative risposte comportamentali e fisiologiche sono le seguenti:

- Ipotalamo laterale (attivazione simpatica, con aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa).
- Nucleo motore dorsale del vago (attivazione parasimpatica con ulcere, minzione e defecazione).
- Nucleo parabrachiale (aumento della respirazione).
- Area tegmentale ventrale (vigilanza comportamentale).
- Locus coeruleus (aumento della vigilanza).
- Nucleo tegmentale dorsolaterale (attivazione corticale).
- Nucleo reticolare ponto-caudale (aumento delle reazioni di allerta).
- Sostanza grigia periacqueduttale (arresto comportamentale).
- Nuclei motori facciali trigeminali (espressioni facciali di paura).
- Nucleo paraventricolare (ACTH, secrezioni di glucocorticoidi).
- Nucleo basale (attivazione corticale).

L'amigdala centrale ha una particolare importanza nell'apprendimento emotivo legato a situazioni diverse. Essa è necessaria per lo sviluppo di una risposta emozionale condizionata da stimoli sonori, olfattivi o visivi.

**Alcuni stimoli sonori e visivi, che vengono trasmessi dal talamo uditivo e visivo al nucleo laterale dell'amigdala, giungono al nucleo centrale dell'amigdala tramite il nucleo basolaterale e sono in grado di determinare, senza giungere alla corteccia, il condizionamento classico alla paura. Infatti, il nucleo centrale dell'amigdala si connette con aree del tronco cerebrale coinvolte nel controllo del battito cardiaco, della respirazione e della vasodilatazione ed è stato dimostrato che esso è una parte fondamentale del sistema attraverso il quale si esprime una risposta autonoma condizionata. In particolare, dal nucleo centrale origina la proiezione in uscita dell'amigdala all'ipotalamo laterale, che controlla le risposte vegetative, e alla sostanza grigia periacqueduttale che controlla le risposte motorie del condizionamento alla paura.**

**Gli stimoli talamici che attivano l'amigdala sono utili in situazioni che richiedono una risposta rapida. Infatti, essi avviano delle risposte difensive di paura, caratterizzate da aumento del battito cardiaco e della pressione arteriosa, contrazioni muscolari e immobilizzazione, prima ancora che gli stimoli raggiungano la corteccia.**

Alcuni effetti di farmaci ansiolitici sembrano prodursi attraverso il nucleo centrale. L'amigdala contiene infatti un'elevata concentrazione di recettori per le benzodiazepine (in particolare il nucleo basolaterale che proietta al nucleo centrale) e il nucleo centrale contiene un'alta concentrazione di recettori per gli oppioidi. L'infusione di oppiacei e benzodiazepine nell'amigdala riduce sia l'apprendimento, sia l'espressione delle risposte emozionali condizionate.

La colecistochinina (CCK), che nel SNC ha effetti ansiogeni, viene prodotta in diverse aree cerebrali tra cui l'amigdala. Situazioni di paura fanno aumentare i livelli di CCK endogena nell'amigdala e iniezioni di un agonista della CCK nell'amigdala generano i sintomi dell'ansia.

### **Ippocampo**

**L'ippocampo, una struttura limbica situata nella parte ventromediale del lobo temporale, interviene nell'orientamento spaziale e funge da elemento comparatore. Esso infatti permette una rappresentazione mentale dello spazio circostante, permette di paragonare la percezione che l'individuo ha dell'ambiente circostante con la rappresentazione che ha memorizzato, di localizzare a livello spaziale gli oggetti e di riorganizzare il comportamento in occasione di avvenimenti nuovi o inattesi.**

Le lesioni dell'ippocampo nei ratti hanno come conseguenza l'incapacità di organizzare in modo metodico la ricerca di cibo in un labirinto radiale, l'incapacità di apprendere nuove attività o di modificare i precedenti modelli comportamentali.

I neuroni ippocampali sono dotati di recettori per i glucocorticoidi e, quando sono attivati, sono in grado di inibire la secrezione di AVP che interviene nella regolazione circadiana di ACTH. L'azione dei glucocorticoidi su questi neuroni funge quindi da segnale, per un trattamento differenziato dell'informazione associato alle situazioni di stress e consente di inibire la regolazione circadiana dell'asse HPA. È stato ipotizzato che situazioni di incertezza ed eventi stressanti, nei primi anni di vita, possano alterare i meccanismi di coordinazione dell'asse HPA e i normali programmi di

risposta allo stress. In questi casi le situazioni di stress in età adulta attiverrebbero un'abnorme e persistente cortisolemia.

L'attivazione dell'asse HPA ha come conseguenza un atteggiamento di perdita di controllo della situazione, di ripiegamento su se stesso e di sottomissione, produce un progressivo danno dei neuroni ippocampali e quindi, un'alterazione dei meccanismi ippocampali di inibizione dell'asse HPA.

### Neocorteccia

La corteccia prefrontale è implicata nella scelta della strategia più adatta alle richieste ambientali, nella pianificazione dell'azione in funzione del tempo e nelle emozioni positive (emisfero sinistro) e negative (emisfero destro).

Le lesioni dei lobi frontali hanno come conseguenza l'incapacità di prevedere gli effetti di un determinato comportamento (in caso di lesioni bilaterali), ansia per il futuro e crisi di pianto incontrollato (soprattutto in caso di lesioni frontali dell'emisfero sinistro), indifferenza e crisi di riso incontrollato (soprattutto in caso di lesioni frontali dell'emisfero destro).

**Persone con uno stile emozionale più negativo presentano una maggiore attivazione del cervello destro, in particolare della corteccia prefrontale destra, e ciò comporta l'attivazione dell'asse dello stress. Infatti, attraverso studi di risonanza magnetica funzionale, si è visto che le emozioni seguono la seguente via: corteccia prefrontale, giro del cingolo, amigdala, ipotalamo, asse dello stress e sistema nervoso simpatico. Le emozioni negative seguono nell'emisfero destro questa strada, mentre le emozioni positive viaggiano nel sinistro, non attivano l'amigdala e quindi la cascata dello stress.**

La corteccia orbito-frontale, una regione della corteccia prefrontale alla base dei lobi anteriori, sopra le orbite, ha un particolare ruolo nella capacità di analizzare situazioni sociali. Riceve afferenze dal talamo dorso-mediale, dalla corteccia temporale, dall'area tegmentale ventrale, dal sistema olfattivo e dall'amigdala e comunica con le altre regioni della corteccia frontale. Le informazioni dall'ambiente e dalle altre regioni dei lobi frontali e le sue efferenze consentono di influenzare una vasta gamma di comportamenti e di risposte fisiologiche, comprese quelle emozionali organizzate dall'amigdala. Sembra che la corteccia orbito-frontale sia implicata nella traduzione di giudizi e conclusioni, riguardanti specifici eventi, in sensazioni e comportamenti appropriati.

Soggetti con lesioni orbito-frontali sono in grado di interpretare le implicazioni di situazioni complesse, ma sono incapaci di rispondere in modo appropriato quando queste situazioni li riguardano concretamente. Questa regione non sembra necessaria per la formulazione di giudizi in merito a situazioni ipotetiche, ma è fondamentale per tradurre questi giudizi in concrete risposte emozionali e azioni.

Si ritiene che le risposte emozionali costituiscano spesso un'importante fonte di informazioni che guidano il processo decisionale. Lesioni prefrontali e dell'amigdala sembrano impedire queste risposte emozionali e soggetti lesionati continuano a commettere errori grossolani nonostante l'evidenza dei pessimi risultati delle loro scelte.

Il giro del cingolo appartiene al sistema limbico e rappresenta un'interfaccia tra i processi decisionali della corteccia frontale, le funzioni emozionali dell'amigdala e i meccanismi cerebrali che controllano i movimenti. Esso comunica con il resto del sistema limbico e con altre regioni della corteccia prefrontale. Nell'uomo le stimolazioni elettriche del giro del cingolo possono suscitare vissuti emotivi positivi e negativi. Lesioni di questa regione conducono al mutismo acinetico in cui il paziente smette di parlare e di muoversi. Il giro del cingolo ha una funzione eccitatoria nelle emozioni e in generale nel comportamento motivato.

### **Espressione e riconoscimento delle emozioni**

Le espressioni emozionali (espressioni facciali, cambiamenti posturali e suoni non verbali) sono innate e sono finalizzate a comunicare le proprie emozioni agli altri.

I sentimenti degli altri vengono riconosciuti attraverso la vista e l'udito, osservando le espressioni facciali e ascoltando il tono di voce e la scelta delle parole.

L'emisfero destro ha un ruolo più importante nella decodificazione delle emozioni rispetto al sinistro. È stata riconosciuta una netta superiorità dell'orecchio sinistro e del campo visivo sinistro nel riconoscimento di stimoli di natura emotiva, in quanto ogni emisfero riceve informazioni dalla parte controlaterale dell'ambiente, sebbene entrambi comunichino attraverso il corpo calloso. Si ritiene che nel processo di ascolto di un messaggio l'emisfero destro valuti l'espressione emozione della voce, mentre l'emisfero sinistro stabilisca il significato delle parole.

L'emisfero destro, oltre ad avere in generale una maggiore competenza nel riconoscimento delle emozioni, ha una particolare capacità di riconoscere le emozioni negative.

## **Emozioni**

### **Teorie cognitive**

Le teorie cognitive hanno ipotizzato che le emozioni abbiano origine dall'interpretazione soggettiva delle situazioni, non dalle situazioni stesse, e l'interpretazione delle emozioni dipenda dalle informazioni legate alle esperienze precedenti e dalle aspettative del soggetto. Ciascun individuo infatti, sottoposto a diversi stimoli emozionali, effettua una valutazione cognitiva. Questo processo, che comporta un'identificazione dello stimolo e un confronto con esperienze precedenti o precedenti vissuti interiori, consente sia di interpretare e di attribuire un determinato significato alla situazione, sia di valutarne le possibili conseguenze.

### **Teorie psicoanalitiche**

Le teorie psicoanalitiche hanno ipotizzato che le emozioni, in quanto stati affettivi, non si trovino mai allo stato puro, spesso infatti sono ambivalenti e possono essere rimosse o modificate tramite operazioni inconsce. Le emozioni infatti, possono includere un misto di sensazioni piacevoli e spiacevoli e sono caratterizzate da aspettative o ricordi di eventi positivi e negativi.

La percezione dell'idea di pericolo, relativo a qualcosa di spiacevole, può evocare angoscia, ansia, paura o panico. L'angoscia viene infatti definita come una sensazione di

dispiacere associata a determinate idee di pericolo e può essere espressa, a seconda dell'intensità del dispiacere, con i termini di ansia, tristezza, solitudine, disperazione, infelicità, scontentezza ecc. Il termine 'paura' in genere descrive una sensazione di dispiacere imminente, quello di panico una sensazione di dispiacere imminente molto intensa e quella di preoccupazione una sensazione di dispiacere immediato moderato o legato a pericoli incerti.

La percezione di una perdita reale, di tipo oggettuale o fisico, o di una perdita fantasmatica, evoca anch'essa una sensazione di angoscia, di dispiacere e viene definita con il termine di tristezza, disperazione, infelicità o depressione.

La percezione dell'idea di gratificazione relativa a qualcosa di piacevole, sia essa reale o fantasticata, può evocare delle emozioni che vengono descritte con i termini di felicità e gioia o, nel caso il piacere sia particolarmente intenso, con il termine di estasi.

Le emozioni negative, come l'angoscia, l'ansia o la paura, possono attivare, in accordo con il principio di piacere, dei meccanismi atti a ridurre il dispiacere. Questi meccanismi possono essere azioni che implicano l'evitamento, ossia il ritiro dalle situazioni, oppure operazioni mentali inconsce dette difese dell'Io. Le difese dell'Io, mediante meccanismi di rimozione-negazione o di proiezione-spostamento, consentono all'individuo di essere inconsapevole delle sensazioni spiacevoli, di ignorarne l'esistenza o di sviare la sensazione spiacevole verso oggetti non pericolosi. Le difese dell'Io solo raramente riescono ad eliminare le emozioni negative, relative ad un pericolo o ad una perdita e, in genere, il risultato finale è un compromesso tra le emozioni e la reazione di difesa. Questo compromesso ha come risultato un sintomo, ad esempio una fobia, o un tratto di personalità, ad esempio, la sottomissione.

Le emozioni positive, come la felicità o la gioia, possono attivare, in accordo con il principio del piacere, ma anche di realtà, dei meccanismi atti a raggiungere la gratificazione. Questi meccanismi che sono rappresentati da azioni, attività manuali o mentali, in base al livello di maturazione dell'Io, possono mirare al raggiungimento di una gratificazione immediata, a volte scarsamente in sintonia con il principio di realtà o non conforme a delle norme etiche, oppure, possono mirare al raggiungimento di una gratificazione procrastinata, aderente al principio di realtà e scelta con responsabilità, sulla base di una scala di valori.

### **Teorie evolutive**

Le teorie evolutive hanno ipotizzato che le emozioni siano forme di segnali comunicativi, abbiano dei valori adattivi e di sopravvivenza e una base genetica. Questa teoria è stata la prima ad attirare l'attenzione sulla possibilità di caratterizzare le emozioni secondo le loro espressioni somatiche e sul fatto che esse abbiano delle funzioni.

L'universalità delle emozioni, nel regno animale, ha indotto a ritenere che esse abbiano come funzione quella di favorire l'adattamento e di consentire all'organismo di affrontare situazioni di emergenza e di pericolo per la sopravvivenza.

## Teorie fisiologiche

Le teorie fisiologiche si basano sull'esistenza di una relazione tra emozione, quale stato mentale o cognitivo, e la sua espressione somatica. Infatti, esse hanno evidenziato che la reazione emozionale attiva risposte endocrino-metaboliche e comportamentali integrate e che l'ipotalamo ha un ruolo centrale nelle interazioni che collegano il SNC con le strutture somatiche periferiche. I segnali ipotalamici sugli effettori periferici vengono attuati mediante il controllo delle secrezioni endocrine e il controllo del sistema nervoso autonomo. I segnali ipotalamici inviati al SNC raggiungono il sistema limbico e la neocorteccia e consentono un controllo delle emozioni e dei comportamenti motivati.

## La reazione neuroendoendocrina che accompagna le emozioni

Il sistema neuroendocrino, costituito da cellule con funzioni nervose ed endocrine, rappresenta il perno dei rapporti tra attivazione emozionale, mediata dal sistema limbico, e attivazione endocrina periferica. Le due sezioni principali del sistema neuroendocrino, che sono localizzate nell'ipotalamo e nella midollare del surrene, sono rappresentate dal sistema ipotalamo-ipofisi-corticosurrene (HPA) e dal sistema della midollare surrenale (MS) che liberano glucocorticoidi e catecolamine, i principali ormoni che intervengono nelle emozioni.

La liberazione di catecolamine è all'origine della reazione di emergenza o di attacco descritta dal fisiologo W. Cannon. Un esempio, che può illustrare questa reazione, è fornito dalle modificazioni osservabili in un gatto minacciato da un cane. Il gatto infatti presenta pilo-erezione, aumento della forza e della frequenza del battito cardiaco, adattamenti vaso-motori che comportano una redistribuzione ematica nei distretti muscolari scheletrici e nel cervello, a scapito della cute e dei visceri, liberazione di glucosio a partire dal glicogeno epatico, respirazioni profonde, dilatazione delle pupille, aumento dei linfociti e dei globuli rossi circolanti. Queste modificazioni facilitano la fuga o il combattimento e possono essere riprodotte somministrando noradrenalina o adrenalina.

La noradrenalina viene rilasciata principalmente dalle terminazioni nervose simpatiche e ha prevalentemente un'azione vaso-motoria. L'adrenalina viene liberata dalla midollare del surrene ed esercita prevalentemente effetti metabolici e cardiaci.

La liberazione di glucocorticoidi, da parte della corticale surrenale, è all'origine della sindrome generale di adattamento descritta dal fisiologo H. Selye e osservata in animali da esperimento. Questi reagivano all'inoculazione di estratti non purificati di tessuti con un'ipertrofia delle surrenali, un'atrofia del timo e dei linfonodi e con lo sviluppo di ulcere gastriche. Questo quadro fu interpretato da Selye come la conseguenza di una reazione difensiva dell'organismo che poteva essere prodotta da vari tipi di stimoli, era caratterizzata da un'attivazione dell'asse HPA e si manifestava attraverso un aumento dei livelli ematici dei corticosteroidi. Questa reazione endocrina, che caratterizza la reazione generale di adattamento a stimoli eterogenei, è stata associata negli anni cinquanta al concetto di stress e attribuita ad un'attivazione della corticale del surrene e della midollare del surrene.

## Meccanismi cerebrali delle emozioni –La motivazione

Nelle varie specie animali il comportamento è sostenuto da meccanismi motivanti innati e gli impulsi agiscono come comportamento di appetenza che induce a ricercare gli stimoli scatenanti che danno il via all'azione consumatoria atta a soddisfarli.

Nei mammiferi superiori e nell'uomo, in particolare, il paleoencefalo controlla anche i comportamenti associati alla ricerca di stimoli non primari, ossia di nuovi stimoli in grado di provocare sensazioni piacevoli e quindi delle emozioni.

Le emozioni e i vissuti soggettivi ad esse correlati costituiscono i veri meccanismi motivanti della specie umana. Sono in grado di evocare risposte corticali, consentono di prevedere il futuro, in base alle tracce mnesiche di esperienze passate o precedenti vissuti interiori, e sono in grado di influenzare e rafforzare il comportamento.

Le emozioni hanno un significato adattivo, in quanto la reazione emozionale è una conseguenza di un programma genetico finalizzato a consentire un migliore adattamento ai pericoli esterni di tipo fisico e originariamente destinato alla difesa e alla sopravvivenza individuale e della specie.

La reazione emozionale individuale può anche avere un significato fisiologico. Essa infatti, attivando il sistema nervoso, endocrino e immunitario, periodicamente, come avviene durante le fasi REM del sonno, od occasionalmente, come avviene in caso di vari tipi di stimoli stressanti, sarebbe in grado di garantire un livello ottimale di funzionalità biologica dell'organismo.

L'ipotalamo, il sistema nervoso autonomo e i sistemi modulatori diffusi del cervello operano per mantenere una situazione di omeostasi. Regolano i vari processi alle diverse situazioni e consentono all'organismo di adattarsi e di ottimizzare le prestazioni nelle diverse situazioni.

Il sistema neuroendocrino rappresenta il perno dei rapporti tra attivazione emozionale, mediata dal sistema limbico e attivazione endocrina periferica. Le due sezioni principali del sistema neuroendocrino sono rappresentate dal sistema HPA e dal sistema della midollare del surrene che liberano glucocorticoidi e catecolamine

Ogni risposta emozionale è formata da una componente comportamentale, una vegetativa e una ormonale. Quella comportamentale è rappresentata da movimenti muscolari appropriati alla situazione stimolo, quella vegetativa facilita quella comportamentale (attivazione del sistema simpatico), la componente ormonale potenzia le risposte vegetative (secrezione di corticosteroidi, catecolamine e altri ormoni).

**Le emozioni negative si associano a risposte neurovegetative ed endocrine di tipo catabolico che mobilizzano le riserve energetiche e, perdurando nel tempo, producono stress.**

**L'amigdala interviene sulle vie nervose responsabili della formazione dei ricordi basati su esperienze emotive primarie, quali la sensazione di paura e le sensazioni piacevoli alimentari e sessuali, consente di associare le modalità sensoriali e gli stimoli al loro valore affettivo e ha una parte importante nell'apprendimento emotivo legato a situazioni diverse. In particolare, il nucleo**

centrale dell'amigdala interviene nel condizionamento alla paura e avvia delle risposte difensive che perdurando generano stress.

L'emisfero destro ha un ruolo più importante nella decodificazione delle emozioni rispetto al sinistro. Persone con uno stile emozionale più negativo presentano una maggiore attivazione del cervello destro, in particolare della corteccia prefrontale e l'iperattivazione della corteccia prefrontale destra porta all'attivazione dell'asse dello stress.

Le emozioni negative seguono nell'emisfero destro la via: corteccia prefrontale, giro del cingolo, amigdala, ipotalamo, asse dello stress e sistema nervoso simpatico. Le emozioni positive viaggiano a sinistra, non attivano l'amigdala e quindi la cascata dello stress.

Il circuito connesso alle esperienze negative, che comprende il grigio periacqueduttale, il nucleo accumbens, l'amigdala, l'abenula e il nucleo arcuato dell'ipotalamo, invia proiezioni discendenti al nucleo del rafe dorsale e al locus coeruleus. Questo circuito è deputato ad assicurare risposte di difesa-attacco o rabbia-fuga, ma anche a modulare le sensazioni dolorifiche in caso di stimoli dolorosi o avversativi. In particolare il PAG(grigio periacqueduttale) dorsale e ventrale controllano la rabbia difensiva e la predazione.

Negli animali l'aggressività affettiva, volta più a spaventare che a uccidere, si associa ad alti livelli di attività della sezione simpatica del sistema autonomo e l'animale adotta un atteggiamento di fuga o di difesa. L'aggressione predatoria non si associa ad alti livelli di attivazione del sistema simpatico.

Il comportamento animale può essere rinforzato mediante stimolazione di molte aree cerebrali che fanno parte del circuito della gratificazione. In particolare, la stimolazione del fascicolo proencefalico mediale produce un potente rinforzo e la via mesolimbica dopaminergica, che termina nel nucleo accumbens, è in gran parte responsabile degli effetti rinforzanti della stimolazione del fascicolo proencefalico mediale. In generale, il meccanismo di rinforzo è attivo se lo stimolo innesca un comportamento appetitivo nell'animale e l'attivazione del meccanismo di rinforzo rafforza il legame tra lo stimolo discriminativo e la risposta strumentale. Le strutture che giocano il ruolo più importante nel rinforzo sono l'amigdala, l'ipotalamo laterale e la corteccia prefrontale.

Fattori ereditari e ambientali influenzano lo sviluppo del SNC e di conseguenza il comportamento. In particolare, i primi rapporti oggettuali e le reazioni emozionali, positive o negative, attivano un modellamento del tipo di reazione emozionale. Possono "slivellare" l'asse dello stress, fissare degli schemi di risposta emozionale e quindi modificare le reazioni comportamentali e biologiche a successivi stimoli.

## **Citochine e "sickness behavior"**

Nell'infezione virale oltre alla febbre e alla tosse un sintomo molto comune è l'astenia. Nelle forme gravi di broncopolmonite interstiziale bilaterale e in presenza di IL6 elevato viene utilizzato il tocilizumab, un anticorpo monoclonale dell'IL6 con la finalità di contenere l'infiammazione dell'interstizio polmonare e l'alveolite. A tale proposito è importante conoscere il concetto di sickness behavior e l'azione delle citochine

Il cosiddetto “Sickness Behavior” è caratterizzato da: riduzione dell’attività, scarso interesse per l’ambiente, diminuzione dell’appetito, astenia, a volte confusione mentale e iperalgesia. Le citochine che hanno particolari effetti anoressigenici sono: l’IL-1, l’IL-6, l’IL-8, il TNF- $\alpha$  e l’IFN- $\alpha$ .

Molti dei sintomi del sickness behavior sono correlati ad uno stato di debilitazione fisica e di debolezza generale. In realtà, sono l’espressione di una riorganizzazione centrale atta a stabilire le priorità al fine di fronteggiare le sollecitazioni del sistema immunitario. Questa riorganizzazione delle attività comportamentali, sotto l’influenza delle citochine proinfiammatorie, corrisponde a quello stato che gli psicologi definiscono di “cambiamento motivazionale”. Ciò comporta che il soggetto riesce a selezionare e ad adottare la strategia difensiva più opportuna alla situazione in corso.

I recettori per le citochine, presenti nel cervello, vengono attivati non solo dalle citochine periferiche, ma anche da quelle prodotte nel cervello in risposta alle citochine periferiche. Questa situazione è reversibile in quanto i criogeni contrastano sia la produzione che l’azione delle citochine proinfiammatorie. I criogeni comprendono glucocorticoidi, vasopressina, IGF-1 e citochine antinfiammatorie (l’IL-10, l’IL-4, l’IL-13 e il TGF- $\beta$ ).

Molte vie di comunicazione trasmettono i messaggi del sistema immunitario dalla periferia al cervello e comprendono vie neurali e vie ematiche. Questa molteplicità di canali sottolinea l’importanza del SNC nella risposta alle infezioni, non solo per scatenare la reazione febbrile, ma anche per adattare il comportamento alle nuove priorità richieste per combattere l’infezione.

Il meccanismo, mediante il quale le citochine inducono il “Sickness Behavior”, può essere così schematizzato: i PAMP<sub>s</sub> (pathogen-associated molecular pattern) inducono la produzione di citochine proinfiammatorie in periferia e nelle cellule simil-macrofagiche degli organi circumventricolari e dei plessi coroidei. Le citochine periferiche inducono l’espressione di citochine nel cervello, tramite le afferenze vagali o per azioni sugli organi circumventricolari e sulle cellule epiteliali dei capillari del cervello. Le prostaglandine PGE<sub>2</sub> sono prodotte localmente e diffondono in varie zone target cerebrali dove alterano vari processi regolatori che comportano febbre, “Sickness Behavior” e attivazione neuroendocrina. L’importanza delle vie ematiche e nervose varia a seconda della specificità della risposta alle infezioni.

È stata dimostrata un’associazione tra l’attivazione del recettore dell’IL-1, quella dell’NF $\kappa$ B e l’espressione del COX-2(ciclossigenasi) nelle cellule endoteliali. La COX-2 è un enzima coinvolto nel processo infiammatorio che, a partire dall’acido arachidonico, porta alla produzione di numerosi mediatori infiammatori. I FANS sono inibitori selettivi della COX-2.

L’NO (ossido di azoto) è prodotto in molte regioni dei neuroni per mezzo dell’enzima *ossido di azoto sintetasi*(NOS). Ha proprietà antinfiammatorie, in quanto inibisce la sintesi di citochine ed è stato esaminato il suo ruolo nell’induzione del sickness behavior. Si è visto che le citochine inducono la sintesi di NO nel cervello che, in risposta a stimoli infiammatori, è sintetizzato dai macrofagi iNOS (*ossido di azoto sintetasi inducibile*). Questo enzima, non presente nel cervello in condizioni

basali, viene indotto nelle cellule vascolari, nella glia e nei neuroni del cervello di ratto in risposta a somministrazioni di LPS intraperitoneali e citochine, come il TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  o IFN- $\gamma$ .

## IL6

L'IL6 è una citochina pro-infiammatoria che ha innumerevoli funzioni nella regolazione e nella coordinazione del sistema immunitario, del metabolismo e del sistema nervoso. E' prodotta dai monociti/macrofagi, linfociti TH2, ma anche dalle cellule endoteliali, fibroblasti ed epatociti.

Il tocilizumab è un anticorpo monoclonale diretto contro il recettore dell'IL6 (IL-GR) e utilizzato al fine di bloccare l'infiammazione e la fibrosi polmonare nei soggetti con polmonite interstiziale con valori alti di IL6.

L'IL6 inizia la sua azione legandosi al suo recettore (ILGR) che è espresso solo in pochi tipi di cellule, come gli epatociti, alcune cellule epiteliali e alcuni leucociti. Questo complesso si associa ad un altro recettore (GR130) espresso in tutte le cellule e solo le cellule che esprimono entrambi i recettori sono capaci di rispondere direttamente all'IL6. Tuttavia l'ILGR può essere prodotta anche sotto forma di una proteina solubile (sIL-GR) che, associata all'IL6, può stimolare tutte le cellule che esprimono il GR130 tramite un processo detto *IL6 trans-signaling*. Questo processo aumenta notevolmente lo spettro delle cellule target dell'IL6. Questa via è principalmente pro-infiammatoria mentre la via classica di segnale dell'IL6 attraverso mIL-GR è associata ad effetti protettivi contro le infezioni e ad attività rigenerative. La via *IL6 trans-signaling* può essere bloccata dalla mIL-GR.

La stimolazione degli epatociti da parte dell'IL6 porta all'attivazione delle risposte di fase acuta (già descritte) con rilascio di PCR, amiloide sierica A, aptoglobina, ferritina e fibrinogeno (in molti casi di COVID 19 si ha anche aumento delle transaminasi e sintomi di sofferenza epatica).

Molte cellule dell'immunità innata e cellule stromali producono e rispondono all'IL6 e si ritiene che questa citochina possa essere coinvolta nella transizione dalla forma acuta a quella cronica dell'infiammazione.

Durante l'infiammazione acuta monociti, macrofagi e cellule endoteliali producono IL6 con conseguente reclutamento dei neutrofili e prolungamento della loro sopravvivenza. Questi diffondendo mIL-GR consentono anche alle cellule stromali di rispondere all'IL6 e aumentare l'afflusso di monociti.

L'IL6 ha un importante ruolo nell'attivazione della linfociti T e B principali responsabili dell'immunità acquisita.

L'IL6 e il IL-GR sono implicati anche nelle malattie vascolari e provocano un'infiammazione vascolare.

L'IL 6 è implicata anche nella patogenesi delle malattie fibrotiche, inclusa la fibrosi polmonare ed epatica e la sclerosi sistemica. In particolare induce una proliferazione di fibroblasti e ad un'eccessiva produzione di matrice extracellulare.

**Da quanto esposto si potrebbe ipotizzare che l'andamento più severo delle polmoniti interstiziali potrebbero interessare quei pazienti che, oltre ad avere patologie preesistenti, hanno, per effetto dell'IL6 uno stato infiammatorio**

*preesistente che viene enormemente amplificato. All'esame autoptico negli alveoli si possono trovare siero e fibrina, monociti e macrofagi (alveolite). Nei setti i capillari presentano iperemia, micro trombi e monociti. Il parenchima polmonare presenta emorragie e necrosi locali fino all'infarto emorragico. Si può istaurare un quadro di fibrosi polmonare e all'interno del citoplasma delle cellule epiteliali si possono osservare particelle virali.*

## **Paura**

Nel corso di questa pandemia un aspetto fondamentale è la “paura”. Siamo sottoposti ad un bombardamento mediatico a tutti i livelli che fornisce i dati sulla diffusione del contagio . A questi bollettini di guerra, che giornalmente ci vengono forniti, si associa la consapevolezza dell'alto rischio a cui sono sottoposti operatori sanitari, in primo luogo medici ed infermieri, ma anche uomini della protezione civile e delle forze dell'ordine, i volontari e le persone responsabili dei servizi essenziali.

Chi deve “limitarsi a stare a casa” da un lato si sente protetto, ma dall'altro “è in una sorta di attesa passiva “ in cui si sente limitato nella propria libertà personale, isolato dai contatti sociali, bloccato in una sedentarietà forzata, bloccato nelle attività lavorative e privato della risorse economiche. Diventa difficoltoso occuparsi dei bambini o controllare l'applicazione nello studio dei ragazzi.

Chi possiede strumenti culturali, riserve economiche, consapevolezza e un modello esistenziale volto alla cura della propria salute e sostenuto da una visione più spirituale e di fiducia nei confronti dell'esistenza è per certi versi più protetto.

Per esaminare come sia possibile tollerare questo pesante e protratto carico allostatico e la paura dobbiamo esaminare diversi aspetti.

## **Reazioni di fronte ad una malattia infettiva sconosciuta**

La paura è un'emozione legata all'istinto di sopravvivenza

Le reazioni più comuni sono la negazione o la fobia.

La negazione è un meccanismo di difesa arcaico auto-protettivo di cui la mente umana dispone per proteggersi rifiutando sentimenti troppo sgradevoli o dolorosi.

La fobia indica un'irrazionale e persistente paura che non può essere dominata .

Di fronte al COVID 19 molti interrogativi rimbalzano in modo ossessivo nella mente di molti individui. Perché sta succedendo? Da cosa deriva? come mai si diffonde così velocemente? A cosa si può imputare? Per superare il senso di impotenza si cercano “gli untori” o si sostengono “teorie complottistiche”.

Un aspetto che genera ansia e paura è l'imprevedibilità della durata e delle conseguenze a tanti livelli e la perdita di fiducia per la mancanza di strumenti tecnologici e terapie specifiche.

## Atteggiamenti passivi e attivi

L'atteggiamento passivo di attesa inerte può generare un senso di impotenza, di depressione per l'incapacità di cambiare le cose e può generare angoscia. Il tutto è aggravato dall'impossibilità di essere ascoltato, aiutato e confortato.

Questo atteggiamento blocca la creatività, il cervello si sente privato della libertà di scelta e soccombe sotto il bombardamento del cortisolo che danneggia i neuroni ipocampali, la memoria e le prestazioni mentali. La mancanza di motivazione limita o esclude qualsiasi iniziativa e lascia il nostro circuito della gratificazione bloccato, privo di desideri e di dopamina. Le emozioni negative predominano, attivano l'amigdala e incrementano la paura e una diminuzione delle difese immunitarie.

**L'atteggiamento attivo comporta dei cambiamenti psicologici caratterizzato dalla convinzione di essere libero di ideare nuove strategie a vari livelli, di avere tempo per attivare la creatività, di sentirsi isolato fisicamente, ma di essere più intensamente collegato agli altri, alla nazione, al mondo intero da un pensiero finalizzato a superare un nemico comune.**

Dalla paura alla "creatività"

**L'atteggiamento attivo libera la creatività a vari livelli. La possibilità di scelta consente al nostro cervello di esplicitare in pieno le proprie potenzialità ed impiegare il tempo a disposizione in modo utile per se stessi e per gli altri.**

**Ciascuno di noi può coltivare le proprie "passioni" e l'inventiva.**

La creatività è un termine che indica generalmente l'arte o la capacità cognitiva della mente di creare e inventare ed è collegato al pensiero divergente perché con la creatività si creano soluzioni.

Secondo Freud" la creatività è un tentativo di risolvere un conflitto generato da pulsioni istintive biologiche non scaricate, perciò i desideri insoddisfatti sono la forza motrice della fantasia ed alimentano i sogni notturni e quelli ad occhi aperti.

Secondo Einstein"la creatività non è altro che un'intelligenza che si diverte".

Secondo Steve Jobs " la creatività è mettere in connessione le cose".

Secondo Rita Levi Montalcino " la creatività risiede nella curiosità e deriva dall'aver le antenne mentali aperte al mondo...Per questo bisogna continuare a pensare.

**Il processo della creatività favorisce la formazione di nuovi collegamenti neurali diversi da quelli esistenti, stimola l'agilità mentale e sviluppa l'intelligenza globale. La creatività nasce dall'interazione tra i due emisferi, sebbene sia associata prevalentemente al destro.**

Le attività che sfruttano le capacità creative liberano il cervello dalle tensioni, producono soddisfazione e divertimento, stimolano l'apprendimento, rafforzano la memoria e potenziano il talento personale.

La creatività può essere riattivata in ciascuno di noi e in qualsiasi momento così da riuscire ad esprimerla in modo tangibile.

In questo periodo osserviamo che vari imprenditori cambiano la loro tipologia di produzione per adattarla al momento, passando ad esempio dalla produzione di alta

moda a quella di mascherine. Molti danno luogo a progetti di varia natura per aiutare, distrarre, intrattenere o sostenere a distanza. Tutto ciò ha un risvolto positivo sia nel paese, ma anche nell'ideatore.

Una prima molecola della creatività è la **dopamina**, il neurotrasmettitore coinvolto nei circuiti della motivazione e della gratificazione e fondamentale del desiderio. Sviluppare le nostre abilità creative significa imparare a creare nuove connessioni, rafforzare quelle esistenti e in definitiva aumentare le connessioni sinaptiche cerebrali mossi dalla "motivazione".

La seconda molecola è la **serotonina**, il neurotrasmettitore che rilassa la mente, crea uno stato di benessere tacitando l'ansia. Questi due neurotrasmettitori secondo Baba Shiv"producono una condizione in cui la persona è calma, concentrata e mentalmente eccitata".

I picchi di cortisolo nello stress riducono la serotonina, riducono l'esplorazione e bloccano le nuove idee.

Durante il sonno profondo viene ripristinato il livello di serotonina.

L'alimentazione corretta, ricca di tirosina e fenilalanina, come cereali, legumi, spinaci, pesce, aumenta la dopamina, quella ricca di triptofano, come avena, farro, legumi, verdure a foglia verde, frutta secca, semi, uova e cioccolato fonde aumentano la serotonina.

### **Dalla paura "all'eroismo e alla sublimazione"**

L'eroismo è un grado eccezionale di coraggio e di abnegazione.

L'eroe nell'era moderna è colui che, di propria iniziativa e libero da qualsiasi vincolo, compie uno straordinario e generoso atto di coraggio, che comporti o possa comportare il consapevole sacrificio di se stesso, allo scopo di proteggere la vita o il bene altrui o comune.

La sublimazione è un meccanismo che sposta una pulsione sessuale o aggressiva verso una meta non sessuale e non aggressiva. Questo consente una valorizzazione a livello sociale delle pulsioni.

Queste due modalità consentono di sentirsi gratificati dall'idea di essere utili alla comunità, danno forza ed energia riuscendo a superare ostacoli apparentemente insormontabili. Vediamo tutti i giorni quanti medici, infermieri, operatori sanitari, della protezione civile, delle forze dell'ordine e volontari si adoperano nonostante il pericolo per aiutare la collettività.

### **Prendersi cura di sé**

**Poter contrastare l'infezione da COVID19 richiede un corretto stile di vita ed il potenziamento di tutti i meccanismi di difesa naturali fisici e psichici, ma anche cogliere l'occasione di prendersi cura di sé in modo globale.**

Un percorso di guarigione richiede il riconoscimento di un "disagio", il desiderio di "guarire" e la volontà di mettere in atto le misure necessarie per raggiungere l'obiettivo.

Non giudicarsi, accettare i propri limiti e difetti e sviluppare l'attitudine all'ascolto è il punto di partenza per conoscersi e percepire ciò che realmente ci fa stare male.

Il concetto socratico “prendersi cura di sé” è stato un tema filosofico comune e universale. Non costituiva una raccomandazione astratta, ma una rete di obblighi e servizi resi alla propria anima, come pure una ricerca di “stile di vita”.

Nel periodo platonico la cura di sé indicava ai giovani una preparazione alla vita adulta che teneva conto del comando socratico “conosci te stesso” (la massima incisa sul frontone del tempio di Delfi) e si trasforma nell'imperativo spirituale e filosofico di ricercare la verità interiore.

Successivamente la cura di sé ha avuto il compito di aiutare gli uomini a sanarsi dai loro vizi e difetti, diventando una sorta di strumento complementare dell'arte medica e ha perseguito lo stesso fine della guarigione non solo dei mali fisici, ma anche di quelli spirituali.

Attualmente il “prendersi cura di sé” è diventato fondamentale per fronteggiare le innumerevoli fonti di stress che questa pandemia ha provocato. E' infatti molto limitativo andare dal medico solo quando avvertiamo dei disturbi, ripeterci che non abbiamo tempo e assumere un analgesico, un antipiretico o un antidepressivo sperando che tutto scompaia all'istante.

Prendersi cura di sé significa amarsi, ossia accettarsi e apprezzarsi nonostante i difetti e indipendentemente dalle proprie prestazioni, evitando di pretendere da se stessi la perfezione. L'autostima e l'amore di sé genere fiducia in se stessi, rende capaci di affrontare in modo adeguato situazioni difficili in quanto consapevoli di avere le risorse necessarie per affrontare le sfide. Prendersi cura di sé implica anche prendersi cura dell'ambiente nel quale viviamo ed essere in grado di amare gli altri. Siamo in grado di ascoltare, capire, aiutare e amare chi ci sta accanto solo se lo facciamo nei nostri confronti.

### **Conoscersi, percepirsi e centrarsi**

Nel percorso di guarigione è fondamentale il riconoscimento di un “disagio”, desiderare di “guarire” e maturare la volontà di mettere in atto le misure necessarie per raggiungere l'obiettivo.

Molto spesso percepiamo uno stato di agitazione e gran parte dell'attività della mente ha come unico scopo quello di difendere l'io nei confronti di minacce per lo più immaginarie.

**La mente, costantemente preoccupata dalla difesa di se stessa, corre da un pensiero all'altro reagendo in modo frenetico e inefficace agli stimoli esterni e all'influenze dell'inconscio. I flussi di pensieri, spesso carichi di negatività, sono la fonte principale di sofferenza e spesso si tramutano in paure, alterazioni del tono dell'umore, disturbi della concentrazione e della memoria, contratture e posture scorrette. Quando le emozioni non sono vissute rimangono prigioniere nel corpo, comportano contratture muscolari, attivazione del sistema simpatico e degli ormoni da stress e favoriscono lo sviluppo di malattie**

Il corpo fisico è strettamente collegato alla psiche dal sistema neuroimmunoendocrino e per certi versi è più semplice della mente e più chiaro.

Riesce infatti a manifestare direttamente il proprio disagio con alterazioni posturali e sintomi che richiamano l'attenzione sui diversi organi interessati da alterazioni funzionali od organiche.

L'omeopatia si caratterizza in quanto non esamina malattie e organi malati, ma considera il malato nella sua totalità psicofisica. Interviene sugli aspetti psichici, comportamentali e fisici correggendo lo squilibrio cronico del malato.

Lo yoga, tra le varie discipline energetiche, si caratterizza in quanto non stimola il controllo forzato della mente, ma aiuta a stabilizzarla concentrandosi sulla respirazione, parti del corpo od immagini. Ciò consente di far convergere l'attenzione e l'energia mentale intorno al centro.

### **Attenzione e centratura**

L'aspirazione alla trascendenza e il tentativo dell'uomo di unirsi alla realtà assoluta è da sempre il tema dominante di varie pratiche religiose. Mediante la preghiera è possibile lasciare andare il flusso dei pensieri e centrarsi.

In campo laico il significato centrale degli esercizi dell'attenzione è liberare l'essere umano dalle schiavitù delle macchinazioni del falso Io. Gli esseri umani hanno un persistente bisogno di preservare ed espandere il proprio essere, ognuno aspira ad essere speciale e al centro dell'attenzione e spende energia per raggiungere quelle cose che appagano tali aspirazioni. Tuttavia l'aspirazione alla trascendenza viene di solito rifiutata a favore dei vani tentativi di espandere l'ego nel mondo esterno attraverso il possesso, la proiezione e la gratificazione.

Il falso Io comporta dei modelli di pensiero automatici, egocentrici e abitudinari e delle valutazioni emotive che modellano il comportamento. Ci identifichiamo nel falso Io e la nostra vera natura spesso ci rimane nascosta. Qualsiasi pratica dell'attenzione inizia con un fallimento in quanto non si riesce a tenere ferma la mente. Lo stato mentale ordinario è estraneo alle profonde realtà del proprio essere. Gli esercizi di attenzione comportano un indebolimento degli automatismi e, per essere efficaci, richiedono una lunga pratica, il supporto di una guida e una rettifica della condotta esteriore.

Lo yoga e l'omeopatia lavorano a livello psicofisico, intervengono in diversa misura sui vari sintomi e disturbi e accompagnano il soggetto ad una pacificazione mentale, al ricongiungimento col vero sé e al risveglio della spiritualità.

### **Medicina sistemica**

Le medicine non convenzionali si basano su di un modello *olistico*, ossia orientato allo studio dell'unità del vivente nelle sue molteplici dimensioni. Questo modello si sviluppa come sintesi di antiche tradizioni mediche occidentali e orientali e scienze moderne, considera la salute non solo come una semplice assenza di malattia e un benessere globale fisico, psichico e sociale, ma anche come un'evoluzione psicofisica. Questo modello è quello più corrispondente all'omeopatia, all'agopuntura e a svariate discipline, come lo yoga.

Attualmente in medicina il concetto di oismo è stato sostituito da quello di medicina sistemica.

Il paradigma sistemico, che pone un particolare accento sul concetto di complessità, reti e schemi di organizzazione, consente di superare il divario tra medicina accademica da un lato e medicine non convenzionali.

La comprensione della struttura vivente è sempre collegata alla comprensione di processi di metabolismo e di sviluppo.

In medicina sistemica la pratica medica interviene sui processi al fine di modificare la capacità reattiva (metabolica, strutturale ed energetica) e riequilibrare la capacità di adattamento (tolleranza allo stress). E' in grado di integrare aspetti psichici, comportamentali, fisici, ma anche immunologici, ormonali, metabolici, posturali e consentire il recupero dello stato di benessere.

## **Omeopatia**

L'omeopatia è un metodo clinico-terapeutico basato sulla legge ippocratica di similitudine (*similia similibus curentur*). Si basa sulla rilevazione della totalità dei sintomi (fisici, mentali e generali più strani e caratteristici) che vengono osservati e descritti dal malato e da quelli che vengono osservati e descritti dal medico (*individualizzazione del malato*). Utilizza sostanze naturali (vegetali, animali, minerali) estremamente diluite e dinamizzate che, sperimentate a dosi infinitesimali sull'uomo in apparente stato di buona salute, provocano un quadro clinico simile a quello presentato dal malato (*individualizzazione della terapia*).

La clinica omeopatica ha quindi come oggetto d'indagine il malato e non la malattia. Si pone come finalità quella di conoscere ogni malato, di distinguerlo, di individuarlo e di individuare il rimedio omeopatico più simile al suo quadro sintomatologico. Il metodo utilizzato in campo clinico omeopatico è basato sulla rilevazione dei sintomi, che vengono osservati e descritti dal malato e da quelli che vengono osservati e descritti dal medico.

La procedura omeopatica esamina la storia del malato, cerca di ricostruire la storia della malattia e fornisce spiegazioni del singolo caso clinico di malattia. Essa tende sempre a considerare la costituzione e il carattere del singolo malato e ad individualizzare la sua personalità, ossia l'organizzazione dinamica degli aspetti fisiologici, morfologici, intellettivi, affettivo-pulsionali e volitivi della personalità. Questo processo richiede l'osservazione di tutti i fenomeni fisici e psichici presentati dal malato e quindi, anche del suo aspetto esteriore e del suo comportamento nelle varie situazioni. I sintomi, così rilevati, vengono interpretati come il risultato di processi interattivi tra fattori genetici, che individualizzano il paziente, lo predispongono a determinati squilibri e quindi anche a contrarre specifiche malattie, e i fattori ambientali che, per la loro intensità e le loro caratteristiche, superano le capacità individuali di adattamento spontaneo e i meccanismi di difesa naturali.

Nel rilevare il quadro sintomatologico del malato vengono scelti i sintomi più caratteristici a livello generale, fisico e mentale. L'impossibilità di ignorare i sintomi mentali in caso di affezioni somatiche o, viceversa, l'impossibilità di ignorare i sintomi fisici e generali in caso di affezioni psichiche e mentali, trova attualmente

una giustificazione e un sostegno di veridicità.

La PNEI (psiconeuroendocrinoimmunologia) ha infatti confermato che alcuni comportamenti, situazioni di stress e sollecitazioni emozionali determinano alterazioni dell'immunosorveglianza e di conseguenza l'insorgenza di svariate patologie. Queste possono manifestarsi prevalentemente a livello somatico, per cui, ad esempio, l'insorgenza di una tiroidite può essere preceduta da una delusione sentimentale. Inoltre, poiché gli stimoli non cognitivi, recepiti dal sistema immunitario, vengono inviati al sistema nervoso, quest'ultimo può esprimere attraverso sintomi preminentemente mentali le situazioni di pericolo registrate a livello immunitario. Ad esempio determinate paure di tipo "ipocondriaco", la paura dei tumori, situazioni ansiogene o depressive, ecc. possono essere correlate ad una iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, ad alterazioni del profilo delle citochine immunitarie e ad un eccessivo livello di catecolamine e quindi, riflettere un pericolo reale dell'organismo e non una paura semplicemente "fantasmatica".

L'omeopatia non ritiene guarito un paziente quando permane uno stato di malessere dopo la scomparsa dei sintomi e dei disturbi principali, si aspetta che ne insorgano altri, spesso completamente diversi e apparentemente non correlati che interpreta come una diversa espressione dello stesso squilibrio. Viceversa, l'omeopatia considera guarito un paziente quando la scomparsa dei disturbi si accompagna ad uno stato di benessere che perdura nel tempo, a cambiamenti nel comportamento e alla possibilità di accedere a più ampie modalità relazionali ed esistenziali. L'omeopatia infatti definisce "soppressione" l'intervento medico che elimina solo i disturbi e i sintomi di una malattia. Definisce "guarigione" l'intervento medico che corregge lo squilibrio cronico del malato.

**I risultati attuali della ricerca scientifica forniscono un valido riscontro a quelle che sono alcune basi dottrinarie dell'omeopatia unicista. Questa infatti interviene a livello sistemico modificando la capacità reattiva a livello metabolico, strutturale ed energetico e quindi riequilibrando la capacità di adattamento dell'organismo.**

Si utilizza il termine "*rimedi*" per indicare i farmaci omeopatici. Questi, sempre costituiti da sostanze naturali (minerali, vegetali e animali), vengono diluiti in acqua e alcool e sottoposti a forti scosse per renderli attivi (diluizione e dinamizzazione).

L'azione terapeutica è presente in tutte le dinamizzazioni, anche superiori alla 12CH (che secondo la legge di Avogadro non contengono molecole della sostanza).

## Yoga

Il termine "yoga" deriva dal sanscrito e significa "congiungimento," "unione (del fisico con la mente, della materia con lo spirito).

Utilizza gli *asana* (posture del corpo) che fanno confluire prana verso i punti sollecitati (stimolando lo scorrimento del Qi nei meridiani) e permette di accumulare e utilizzare il *prana* (forza vitale) mediante tecniche di *Pranayama* (respirazione) .

La pratica consente di integrare i tre aspetti dell'essere (fisico, mentale e spirituale) e fa acquisire consapevolezza del corpo. Migliora la forza, il tono muscolare e la

flessibilità, rilassa i muscoli, rivitalizza i tessuti, agisce sui visceri e sugli organi interni.

Riduce i parametri dello stress ( diminuisce l' attività simpatica e aumenta quella parasimpatica), aumenta le onde alfa cerebrali (rilassamento) e teta, aumenta le endorfine nel sangue (che attivano il piacere e consentono una minore percezione del dolore).

### **Asana**

Il nostro corpo assume migliaia di atteggiamenti, la maggior parte scorretti e casuali, mai consapevoli, in costante mutamento e accomodamento nel tentativo di trovare una posizione corretta. La postura è infatti fortemente influenzata dalla psiche, inoltre quando siamo presi da una occupazione perdiamo di vista il corpo che si irrigidisce in un atteggiamento statico anchilosandosi.

Nello yoga con gli Asana ci si ferma in una posizione stabilita, immobilizzandosi per un tempo variabile, ma comunque considerevole rispetto alle pulsioni spontanee e naturali. Bloccando il proprio corpo se ne diviene consapevoli, si diventa padroni dei propri movimenti che non dipendono più dall'inconscio, ma dal sistema nervoso volontario. Mantenendo la posizione si ha il tempo di scandagliare il proprio sistema muscolare e articolare, allungare i muscoli irrigiditi e sciogliere le articolazioni favorendo la circolazione sanguigna nei muscoli e negli organi interni.

Ogni Asana è un mezzo per ottenere degli effetti neuro-fisiologici per cui deve dare sempre una sensazione di piacere e mai di dolore. E' fondamentale non perdere la concentrazione, la presenza mentale, l'unità della mente col corpo, ossia non creare dispersione. Questa unità è *centratura*, consente di attivare la nostra capacità di ascolto che ci conduce alla coscienza del corpo.

L'Asana predispone alla concentrazione e alla meditazione, dando un "imprinting" di centratura e di calma al comportamento del soggetto in ogni occasione, anche esterna alla pratica yoga.

### **Prânâyâma**

Le tecniche di prânâyâma consentono di accumulare di inviare Prânâ ad ogni organo ed apparato. La visualizzazione attiva le aree cerebrali preposte al controllo sensitivo e motorio delle zone corporee interessate e la respirazione consente di rivitalizzare ogni organo ed apparato, rigenerandoli e facendoli funzionare al meglio. Allo stesso tempo consente di migliorare la propria condizione psichica e il proprio stato mentale predisponendo il soggetto alla pratica della concentrazione e della meditazione.

Il respiro è controllato dal sistema nervoso involontario e da quello volontario e quest'ultimo è subordinato al primo. Il sistema nervoso involontario o autonomo dipende da processi psichici profondi e primitivi e regola la nostra esistenza secondo processi istintuali, molto simili a quelli del mondo animale. Il respiro influenza il nostro stato emotivo e il nostro stato emotivo influenza il respiro. Ciò comporta un conflitto tra la nostra istintualità e la nostra razionalità con conseguente mancanza di

armonia, nervosismo e stress.

Osservare il respiro senza modificarlo e osservare l'apparato respiratorio consente di portare consapevolezza al respiro spontaneo e ritrovare unità interiore.

## Mantra

Termine “mantra” significa “libera la mente” e indica una combinazione di parole e suoni in forma di sillabe, parole o frasi in Sanscrito. Si associa ad una frequenza particolare o vibrazione che è prodotta dal praticante riportandolo ad uno stato di armonia ed equilibrio. Le vibrazioni (frequenze sonore) agiscono mediante il fenomeno della risonanza.

La frequenza delle vibrazioni influenza il campo elettromagnetico cellulare con conseguente modificazione delle funzioni cellulari, influenza il DNA, modifica le onde cerebrali, controlla la respirazione e quindi la gestione delle emozioni. In particolare si ritiene che agisca sulle membrane cellulari sincronizzandole.

## Tecniche meditative

Molteplici lavori sugli effetti delle tecniche meditative hanno evidenziato:

- 1) una regolazione ormonale ottimale e più precisamente un ritmo del cortisolo regolare (principale sincronizzatore di tutti gli assi ormonali neuroendocrini), aumento notturno della melatonina, riduzione della noradrenalina, aumento della serotonina, aumento del testosterone negli uomini, ma anche nelle donne (ormone non solo del desiderio sessuale, ma anche dell'aggressività che sostiene il coraggio);
- 2) a livello cardiaco e respiratori riduzione della frequenza;
- 3) a livello cerebrale aumento della frequenza e dell'ampiezza delle onde alfa (9-13 Hz) con conseguente riduzione del sovraccarico, riorganizzazione dei circuiti nervosi importanti e sincronizzazione degli emisferi. Ciò comporta un rilassamento profondo, un maggiore controllo dei circuiti neuroendocrini, una maggiore coerenza e comunicazione tra gli emisferi.

## Terapia omeopatica

**L'omeopatia classica hahnemanniana si caratterizza per l'individualizzazione del malato e della terapia sulla base della totalità dei sintomi. Di conseguenza, anche il trattamento omeopatico dell'infezione da COVID 19 deve essere individualizzato.**

**L'omeopatia, associata ad un corretto stile di vita può avere notevole successo a scopo preventivo in soggetti sani o a rischio, ma anche nei sintomatici da lievi o moderati. Nei positivi, intervenendo precocemente, quando le terapie abituali sono solo sintomatiche, il rimedio omeopatico, se prescritto correttamente, può portare alla guarigione o comunque evitare l'ospedalizzazione e la terapia intensiva.**

Nei casi gravi molti omeopati, soprattutto nelle località più colpite, hanno ottenuto remissioni anche in associazione alle terapie ospedaliere.

Nelle fasi precoci il virus, penetrato per via aerea, dà come primi sintomi una sensazione di secchezza faringea e/o tosse secca con o senza lieve rialzo febbrile.

Nei casi di secchezza e bruciore del faringe è indicata Belladonna 5ch 2 granuli ogni 2 ore.

Nei casi in cui si ha tosse secca insistente spesso con dolore al petto, artralgia, stanchezza e febbre per è indicata Bryonia 5ch 2granuli ogni 2 ore,

In ogni caso è sempre necessario rivolgersi al proprio omeopata in quanto sempre in medicina, ma soprattutto in campo omeopatico è necessario individualizzare ogni terapia e non esistono ricette standardizzate valide in tutti i casi.

## Bibliografia

Gasparini.L: Multidisciplinarietà in Medicina-,Metodologia-Scienze Biomediche-Posizione dell'omeopatia in ambito scientifico,Edizioni Salus infirmorum,Padova,2011

Ernest Choy, Stefan Rose-john: *Interleukin-6 as a multifunctional regulator: inflammation,immune response, and fibrosis;jsrd review J Scleroderma Relat Disord 2017;2(supp2):S1-S5*

Nicastri E, Petrosillo N, Ippolito G, D'Offizi G, MarchioniL,Ascoli Bartoli T, Lepore L, Mondì A, Murachelli S, Antinori A, for the INMI COVID-19 Treatment Group (ICOTREG):10,4081/idr:2020,8543

---

Federazione Italiana Associazioni e Medici Omeopati

Sede Legale: Via Stimigliano 22 – 00199 Roma - Sede Amm.va: Via C. Beccaria 22 – 05100 Terni  
Tel/Fax 0744.429900

E-mail: [omeopatia@fiamo.it](mailto:omeopatia@fiamo.it) - Pec: [segreteria@pec.fiamo.it](mailto:segreteria@pec.fiamo.it)

Sito Web: [www.fiamo.it](http://www.fiamo.it)

P.IVA 05080271009 C.F. 97072600584