



CAPITOLO 4

LA RIVOLUZIONE PSICONEUROENDOCRINO- IMMUNOLOGICA

Nel 2016 saranno trascorsi 80 anni dalla pubblicazione su *Nature* di un breve report di un giovane ricercatore, non ancora trentenne, sulla reazione di stress dell'animale da esperimento di fronte ad agenti stressanti di varia natura. L'autore di quell'articolo era Hans Selye (1936), passato alla storia della medicina come il "padre dello stress", lo scienziato che, come ebbe a scrivere Henri Laborit, aprì un nuovo continente scientifico, di cui, aggiungo, la Psiconeuroendocrinoimmunologia è certamente il frutto più maturo.

Nelle prime pagine del suo libro più famoso, *The stress of life* (Lo stress della vita), pubblicato per la prima volta nel 1956, Selye racconta come ebbe il primo barlume di ragionamento sullo stress. Era il 1925 e, anche se all'epoca era appena diciottenne, era già al terzo anno di medicina, in una fase in cui iniziava lo studio di quella che è la materia clinica per eccellenza, la medicina interna. Osservando una serie di casi clinici illustrati dal professore, il giovane Hans, invece di concentrarsi sulle differenze, e cioè su ciò che distingueva un quadro sindromico da un altro, colse le somiglianze. Notò che, pur essendo affetti da malattie diverse, molti pazienti presentavano una serie di segni e sintomi del tutto simili, soprattutto nella fase iniziale della malattia.

Cominciò così a ragionare sulla malattia in generale, sulla aspecificità dei segni e dei sintomi, che spesso unificano quadri profondamente diversi.

Quando, poi, nel 1932 divenne assistente di biochimica alla McGill University di Montréal, iniziò un lavoro sperimentale con il quale arrivò a dimostrare che, indipendentemente dal tipo di sostanza somministrata (batterio o tossina) o di procedura nociva (eccesso di caldo o di freddo) applicata al topolino, era possibile identificare tre fasi della risposta, che chiamò "Sindrome generale di adattamento"

(GAS, *General Adaptation Syndrome*), caratterizzate da precise modificazioni a carico degli organi dell'animale. Una prima fase, che Selye battezzò "di allarme", caratterizzata dalla riduzione del timo e dei linfonodi e dalla comparsa di ulcere nella mucosa dello stomaco; la seconda, che chiamò "di resistenza", contrassegnata da un ingrossamento delle surrenali e della tiroide e da una atrofia delle gonadi; la terza, "di esaurimento", con la morte dell'animale.

Queste osservazioni vennero pubblicate nel brevissimo articolo, sopra ricordato, apparso su *Nature* nel 1936.

Ricerche successive, che sono parte integrante della nascente endocrinologia, dimostrarono che già nella fase di allarme era possibile registrare un aumento dell'ACTH e del cortisolo nel sangue dell'animale: il primo ormone prodotto dall'ipofisi e il secondo dalla corteccia delle surrenali. Ma il dato più interessante è che anche uno stress psicologico (la visione di un predatore o l'immobilizzazione in una gabbia stretta) poteva causare la medesima sindrome.

Tutta la successiva ricerca di Selye si è concentrata sullo studio dell'adattamento dell'organismo animale e umano ai diversi tipi di agenti stressanti (tossici, fisici, psichici). A differenza della concezione "omeostatica" del fisiologo Walter Cannon, per Selye l'adattamento può riuscire più o meno bene. Le malattie sono il frutto di un cattivo adattamento, che non è semplicemente una carenza di risposta. Selye introduce, così, il concetto, oggi familiare, che ci possono essere malattie da eccesso di risposta, per esempio da eccesso di cortisolo, causato da stress cronico.

Un cattivo adattamento causa, nel tempo, un accumulo di alterazioni che sono fonte di una pluralità di malattie. Quello che conta, quindi, non è l'eliminazione dello stress, che sarebbe come eliminare la vita, ma la sua gestione, "per la quale", scrive, "non c'è una formula di successo uguale per tutti", anche se la strada da seguire è uguale per tutti: "Vivere in armonia con le leggi della natura, stabilendo il proprio personale ritmo di marcia".

Hans Hugo Bruno Selye

Era figlio d'arte. Il nonno e il padre erano medici. Quest'ultimo, Hugo, era un medico militare ungherese, che, quando la moglie austriaca partorì Hans, il 26 gennaio del 1907, era di stanza a Komarno, cittadina sulle rive del Danubio, attualmente in Slovacchia, ma allora nel Regno d'Ungheria dell'Impero austro-ungarico. Studiò all'"Università Germanica" di Praga, dove si laureò in medicina giovanissimo, a 22 anni, ma già da studente praticò la sua grande passione: viaggiare. Per questo passò periodi di studio presso le facoltà di medicina di Parigi e di Roma. Parlava correntemente un numero incredibile di lingue: oltre al tedesco e all'inglese, anche il greco, lo spagnolo, il portoghese, l'italiano, il francese, ma era molto curioso anche delle lingue orientali.

A partire dal 1945 fino alla fine della sua vita, avvenuta nel 1982, ha diretto l'Istituto di Medicina Sperimentale dell'Università di Montréal, la famosa McGill University. È stato un autore eccezionalmente prolifico: ha pubblicato 39 libri e 1700 articoli scientifici. Ha ricevuto numerose alte onorificenze, tra cui 43 lauree honoris causa, di cui alcune in filosofia e in scienze. Per ben dieci volte ha ricevuto la *nomination* per il premio Nobel, ma, come è accaduto ad altri grandi innovatori, questo riconoscimento non gli è stato concesso.

▲ Metà degli anni Settanta: l'inizio della svolta ▲

Selye, il “dottor Stress”, come lo chiamavano i giornalisti americani, era certamente molto noto negli anni Sessanta e Settanta del secolo scorso, ma le sue ricerche avevano difficoltà a essere accettate nel contesto del paradigma medico dominante.

Inoltre c'è da considerare che la psicologia, con il filone cognitivista, in particolare con Richard Lazarus, aveva iniziato una sua ricerca autonoma sullo stress che aveva punti di divergenza esplicita con le idee di Selye sulla aspecificità degli agenti stressanti. La tesi centrale di Lazarus, infatti, era che gli agenti stressanti psicologici e quelli fisiologici (come la temperatura o un agente patogeno) non fossero sovrapponibili per la ragione essenziale che gli stress psichici, a differenza di quelli fisiologici, hanno bisogno di una mediazione da parte della mente, che “valuta”, “pesa” la portata della situazione stressante, per cui una stessa condizione stressante per una persona può avere un significato minaccioso, mentre per un'altra può essere addirittura una sfida al cambiamento (Lazarus, 1999).

Insomma, anche da parte della scienza, possibile naturale alleata delle ricerche sulla biologia dello stress, non veniva quell'aiuto sperato per rompere il muro di silenzio e di ostilità da parte dell'establishment biomedico (Bottaccioli, 2012, cap. 1).

In realtà la svolta stava maturando, anche se in modo singolare, come si può evincere dalla storia di Norman Cousins.

Giornalista e scrittore di rango, politico *liberal* fortemente impegnato per la pace fin dalla Seconda guerra mondiale e poi per tutta la fase della guerra fredda e oltre, al punto da ricevere medaglie e ringraziamenti pubblici da J.F. Kennedy e Giovanni XXIII, Cousins nel 1964 si ammala di una spondilite anchilosante, una malattia reumatica di tipo autoimmune ancora oggi difficilmente curabile e ingra- vescente. Nel dicembre del 1976, il blasonato *New England Journal of Medicine* pubblica un suo articolo dal titolo *Anatomia di una malattia (come percepita dal paziente)*, nel quale racconta il modo in cui aveva affrontato la malattia.

Il presupposto erano proprio gli studi di Hans Selye sullo stress e sul ruolo delle emozioni negative nella genesi delle malattie. Dopo averli richiamati, Cousins

chiede: “Se le emozioni negative producono nel corpo un cambiamento chimico negativo, le emozioni positive non potrebbero produrre cambiamenti chimici positivi? È possibile che l’amore, la speranza, la fede, la fiducia, la voglia di vivere, le risate abbiano un valore terapeutico? I cambiamenti chimici intervengono solo in senso negativo?” (Cousins, 1976).

La risposta che l’intellettuale americano presenta, in questo articolo della più importante rivista della medicina ufficiale (*mainstream medicine*), viene dall’esperienza messa in campo nell’affrontare la malattia: niente ricovero in ospedale, pochissimi farmaci, dieta, vitamine e tante, tante risate, più volte al giorno, prodotte dalla visione dei film dei fratelli Marx. Dopo la guarigione, Cousins viene chiamato dalla facoltà di medicina del California Campus di Los Angeles come professore di *Medical Humanities* e qui, assieme a un gruppo di biochimici, dà vita al primo laboratorio sperimentale di Psiconeuroimmunologia. Laboratorio che, oggi, sotto la direzione di Michael Irwin, è uno dei centri di eccellenza nello studio del ruolo della psiche nella salute e nella malattia.

È ora opportuno fare un passo indietro, per completare il quadro entro cui matura la svolta della Psiconeuroendocrinoimmunologia.

▲ La travagliata storia della medicina psicosomatica ▲

Da Sigmund Freud parte una potente spinta allo studio medico delle relazioni psiche-corpo, che, nei primi decenni del XX secolo, dà vita, in Germania e negli Stati Uniti, alla ricerca e alla medicina psicosomatica. Ma, mentre in Europa, con Georg Groddeck e Viktor von Weizsäcker, la medicina psicosomatica rimarrà ben dentro il recinto freudiano delle malattie come espressioni dei conflitti inconsci, negli USA, con Flanders Dunbar e Franz Alexander, dialogherà con la nascente fisiopatologia dello stress di Walter Cannon e Hans Selye.

Il programma di Alexander era quello di integrare la psicoanalisi con la ricerca scientifica sulle emozioni, con l’obiettivo non di dare risposta a qualche malattia speciale, che la *mainstream medicine* non riusciva a curare, bensì di cambiare la medicina e la psicologia nel loro insieme.

Nel suo libro *Psychosomatic Medicine*, pubblicato la prima volta nel 1950, analizzando le forti tendenze in atto alla omologazione della psichiatria alla medicina interna e quindi la sua riduzione a un punto di vista biologista, Alexander segnalava la tendenza contraria in atto: “La psichiatria non è stata convertita in un punto di vista esclusivamente organico. Piuttosto, la medicina generale ha iniziato a adottare un orientamento che è sorto in psichiatria, che è stato chiamato il punto di vista psicosomatico e che introduce una nuova era della medicina: l’era della medicina psicosomatica” (Alexander, 1950, p. 30).

L’obiettivo era quindi quello del cambiamento della medicina nel suo insieme e non di dare vita a una nuova specialità medica.

Purtroppo le cose non andarono così: nel corso degli anni Settanta, i cultori della psicosomatica, probabilmente troppo presi dal tentativo di far accettare la loro “disciplina” nella medicina normale, non riuscirono a comprendere il cambiamento che stava maturando sotto i loro occhi e che riguardava soprattutto i pazienti sempre più insofferenti alla *mainstream medicine*. Al punto che, alla fine degli anni Ottanta, la medicina psicosomatica americana recitava un impressionante *de profundis* con le parole del suo presidente: “Siamo invisibili alla società e ai colleghi. Siamo ridotti a un gruppo di pensionati” (cit. in Brown, 2000).

In effetti i cambiamenti in atto non erano pochi sia nell’opinione pubblica sia tra ricercatori e operatori, medici e psicologi (Harrington, 2009, capitoli 2, 3). Tra i malati di cancro, a partire dalla seconda metà degli anni Settanta, si fa strada l’idea, che diventa pratica per merito di alcuni medici come Carl Simonton e David Spiegel, che la gestione delle emozioni possa influire sulla sorveglianza immunitaria dei tumori. Altri, come Bernie Siegel, chirurgo della Yale University, lanciano un programma che avrà un grande impatto di massa condensato nello slogan: “non ci sono malattie incurabili, ma solo pazienti incurabili”.

Questa spinta al cambiamento delle cure improntata al ruolo centrale della psiche si incontrerà con cambiamenti radicali in atto nel cuore delle scienze biomediche e che daranno vita alla Psiconeuroendocrinoimmunologia, che fornirà l’“anello mancante” alla medicina psicosomatica, secondo l’efficace espressione con cui lo psichiatra romano Paolo Pancheri, principale esponente della scuola italiana di medicina psicosomatica, chiude il suo storico libro *Stress, emozioni, malattia*, dei primi anni Ottanta:

La psicosomatica, nel suo continuo tentativo di chiarire i rapporti elusivi tra il somatico e lo psichico, è sempre andata alla ricerca dell’anello mancante nella spiegazione di questi rapporti. L’anello mancante può essere visto come quella serie di meccanismi psicobiologici in grado di collegare in modo logico e scientificamente dimostrabile i fenomeni che descriviamo come psicologico-comportamentali con i fenomeni somatico-biologici [...]. Negli ultimi anni, lo sviluppo della ricerca psiconeuroendocrina ha tuttavia permesso, per la prima volta, di vedere una possibile soluzione per questo problema di base della psicosomatica. (Pancheri, 1983, p. 352)

▲ Lo studio della comunicazione sistema nervoso-sistema immunitario ▲

Tradizionalmente, due idee hanno ostacolato la concettualizzazione delle relazioni neuroendocrino immunitarie.

La prima: il cervello è un organo a sé. Nel pensiero fisiologico tradizionale, il cervello era concepito come largamente inaccessibile al sistema immunitario.

Questa idea era condivisa anche da un innovatore come Niels Jerne, che del resto ha dato un contributo fondamentale al cambio di paradigma nell'immunologia. Il cervello è un luogo immunologicamente privilegiato, protetto dalla barriera ematoencefalica: questo dogma, che ancora echeggia qua e là nei congressi medici e in qualche aula universitaria, è stato intaccato dalle sperimentazioni di Hugo Besedovsky nei primi anni Ottanta e poi demolito dalle ricerche degli anni Novanta.

Il secondo ostacolo concettuale può essere così riassunto: il sistema immunitario è composto da cellule mobili e cangianti; come è possibile una relazione tra un sistema statico, altamente differenziato, e uno mobile, in perenne maturazione cellulare? La ricerca si è incaricata di dimostrare: primo, che il sistema immunitario, pur essendo mobile e cangiante, segue precisi schemi di attivazione e controllo (Paul, 2012; Bottaccioli, 2008) e per questo si può definire sistema e non insieme di reazioni automatiche e parcellizzate; secondo, che il sistema nervoso centrale, pur essendo morfologicamente ben strutturato, non è in realtà statico, anzi è estremamente dinamico non solo in termini funzionali, ma anche morfologici. Sono documentati, infatti, nel cervello adulto, fenomeni di riconfigurazione delle connessioni tra aree cerebrali e all'interno delle stesse aree con apprezzabili cambiamenti anatomici visibili alle neuroimaging (Bottaccioli, 2005, pp. 47-48), così come è accertata la capacità di produrre nuove cellule nervose (neurogenesi) da parte dell'ippocampo e di altre aree cerebrali (Kempermann, 2011).

Ma questi pregiudizi del paradigma dualista e riduzionista non hanno impedito a scienziati curiosi e orientati da altre idee di cercare le prove sperimentali delle connessioni tra i grandi sistemi di regolazione fisiologica (*vedi box*).

Le tappe salienti della ricerca della comunicazione tra sistemi

1975-1986 - I sistemi comunicano: le prime prove

- Ader e Cohen dimostrano nell'animale da esperimento una immunosoppressione condizionata dal comportamento.
- Besedovsky dimostra la stimolazione dell'ipotalamo da parte di sostanze immunitarie.
- Studio degli organi circumventricolari privi di barriera emato-encefalica. Inizia lo studio della pineale e della melatonina.
- Felten e Bulloch dimostrano che le cellule immunitarie e le fibre noradrenergiche sono in stretto collegamento tra loro negli organi linfoidei.
- Blalock dimostra che le cellule immunitarie (linfociti) producono ormoni ipofisari.
- Dimostrazione che la IL-1 attiva l'asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene (HPA).

1987-1995 - Le strade della comunicazione

- Oltre all'HPA, si dimostra che altri assi neuroendocrini sono influenzati dai prodotti del sistema immunitario.
- Sono identificati neuropeptidi prodotti dalle fibre nervose periferiche (sostanza P, CGRP, VIP). È ben identificata una relazione neuroimmunitaria rilevante, che collega la fibra nervosa (CRH) ai mastociti (infiammazione neurogenica).
- Si scopre che le citochine influenzano funzioni fisiologiche, come il sonno, la fame, la stanchezza, la termoregolazione.
- Identificate le vie di collegamento umorale e nervoso.
- Le vie umorali utilizzano come porte di ingresso al cervello le aree prive di barriera ematoencefalica o con scarsa barriera, ma utilizzano anche un sistema di trasporto attivo per le principali citochine (IL-1, IL-6, TNF-alfa).
- Inizio della documentazione di una segnalazione di secondo livello, tramite l'induzione di secondi messaggeri a partire dalla barriera emato-encefalica.
- La via nervosa, rappresentata principalmente dal vago afferente, viene scoperta dagli studiosi della febbre.

1995-2013 - La visione dell'intero network e lo studio delle malattie

- Iniziano gli studi su citochine e metabolismo. Viene scoperto che IL-1 induce ipoglicemia con un meccanismo indipendente dall'insulina. La citochina è capace di convogliare il glucosio agli organi linfoidei e ai tessuti infiammati per rifornire di energia le cellule immunitarie iperattive.
- Studio e dimostrazione della produzione di citochine da parte del sistema nervoso centrale.
- Dimostrazione che IL-1 e IL-6 svolgono un ruolo fisiologico nella memoria.
- Dimostrazione del ruolo delle citochine nello sviluppo embrionale e nel cervello adulto, in particolare nella produzione di nuove cellule nervose (neurogenesi), che è bloccata dallo stress.
- Dimostrazione che patologie metaboliche (aterosclerosi, diabete, obesità), psichiatriche (depressione, psicosi), neurologiche (Alzheimer, Parkinson), neoplastiche, autoimmuni, nonché comportamenti (sedentarietà, dieta) si accompagnano alla produzione di citochine e di infiammazione.
- Si apre l'epoca della diagnosi e della cura integrata.

I pionieri: Robert Ader e Hugo Besedovsky

Le ricerche dello psicologo sperimentale americano Robert Ader (1932-2011) e dell'immunofisiologo, nato in Argentina e tedesco di adozione, Hugo Besedovsky, sono quelle che per prime hanno dimostrato la comunicazione bidirezionale tra sistema nervoso centrale e sistema immunitario.

Ader, a metà degli anni Settanta, assieme a Nicholas Cohen, immunologo, dimostrò, negli animali, che il cervello è in grado di influenzare il sistema immunitario, usando il modello del condizionamento classico (detto anche pavloviano). L'animale che riceve, assieme allo stimolo condizionato (zucchero), un immunosoppressore, dopo il condizionamento, alla somministrazione del solo zucchero, presenta un'immunosoppressione (Ader, Cohen, 1975). Questo prova, sia pur indirettamente, che il cervello ha vie di collegamento con il sistema immunitario.

Besedovsky, in quegli anni, si applicava alla dimostrazione della comunicazione inversa: quella tra immunità e cervello. E, in effetti, nel 1981 e poi definitivamente nel 1986, egli dimostrò che i prodotti del sistema immunitario, come l'Interleuchina-1, sono in grado di attivare l'asse dello stress con produzione finale di cortisolo (Besedovsky, 1981 e 1986).

Ecco come lo scienziato, in un colloquio che ho avuto con lui in occasione di un Congresso internazionale della Società Italiana di Psiconeuroendocrinologia, ha ricostruito le domande fondamentali che mossero quella ricerca:

Come fisiologo ho pensato che non fosse possibile che il sistema immunitario lavorasse da solo, senza alcun controllo, e che fosse totalmente diverso da altri apparati dell'organismo che lavorano sotto la supervisione del cervello, così abbiamo iniziato alcune ricerche per capire se il cervello sia consapevole del fatto che il sistema immunitario si attiva durante un'infezione. La domanda che ci siamo posti fu: forse il cervello nota proprio lo stress dell'essere malato oppure viene informato in modo molto più specifico da parte del sistema immunitario? (*A colloquio con Besedovsky*, in Bottaccioli, 2012, p. 56)

La ricerca dimostrò che il cervello, in corso di infezione sperimentalmente indotta nell'animale, viene direttamente informato dal sistema immunitario tramite citochine infiammatorie che dalla periferia del corpo giungono al cervello e segnatamente all'ipotalamo. All'epoca la citochina messaggero identificata fu la Interleuchina-1beta (IL-1beta).

La scoperta dei neuropeptidi: Candace Pert

Lo studio degli effetti analgesici della morfina ha portato due neurofarmacologi, C.B. Pert e S.H. Snyder, a identificare, nel 1973, l'esistenza di recettori per la morfina nel tessuto nervoso.

Candace Pert (1946-2013), nei successivi quarant'anni, ha svolto un ruolo di punta nel campo della ricerca sui neuropeptidi e sulla comunicazione mente-corpo in generale. Le sue ricerche, raccontate nel libro *Molecules of Emotion* (Molecole di emozioni), hanno contribuito ad allargare il quadro della comunicazione, che non è solo, per così dire, verticale, tra i sistemi, ma è anche orizzontale e diffusa all'insieme dell'organismo.

I neuropeptidi, infatti, rilasciati dalle fibre del tessuto nervoso periferico, quindi sia dal neurovegetativo (simpatico e parasimpatico) sia dal nervoso somatosensoriale, sono i comunicatori diffusi delle relazioni locali tra sistema nervoso e immunità. Ricerche degli anni Novanta, centrate su queste relazioni, hanno permesso un avanzamento notevole nella comprensione delle malattie infiammatorie e l'elaborazione del concetto di "infiammazione neurogenica", cioè prodotta per via nervosa, che approfondiremo nel Capitolo 5.

La base molecolare della comunicazione bidirezionale tra sistema nervoso e immunità: Edwin Blalock

Negli anni Ottanta la ricerca sulle basi molecolari della comunicazione tra sistemi, anche usufruendo del notevole sviluppo, in quegli anni, dell'immunologia molecolare, si concentra sulla struttura della membrana dei linfociti. Da tali studi emerge che questa fondamentale classe di cellule immunitarie presenta recettori per i più importanti ormoni e trasmettitori prodotti dal cervello.

Un punto di sintesi di grande peso, in questo filone di ricerca, è rappresentato da un'ampia review scritta, alla fine degli anni Ottanta, da Edwin Blalock, fisiologo dell'Università dell'Alabama, a Birmingham.

In questo lavoro, Blalock (1989) documenta, con gli strumenti della biologia molecolare, che le cellule immunitarie hanno recettori per i più importanti prodotti del sistema nervoso centrale e che, al tempo stesso, queste cellule sono capaci di produrre sostanze identiche o analoghe a quelle del cervello.

Viene così, per la prima volta, dimostrata la base molecolare della comunicazione bidirezionale sistema nervoso-immunità.

▲ Lo studio delle influenze dello stress psichico sui sistemi biologici ▲

Lo stress cronico danneggia il cervello: Bruce McEwen e Robert Sapolsky

Il laboratorio di neuroendocrinologia della Rockefeller University a New York è diretto, da alcuni decenni, dal neurobiologo Bruce McEwen, membro dell'Accademia Nazionale delle Scienze degli Stati Uniti. La strada maestra della sua ricerca e di quella del suo allievo e poi collega Robert Sapolsky, attualmente professore alla Stanford University, riguarda le influenze dello stress cronico sul cervello.

Le ricerche del gruppo di McEwen (per le Review più recenti vedi: McEwen, 2012; Sapolsky, 2012; McEwen, Morrison, 2013) e di altri gruppi collegati le vedremo subito, ma prima è necessaria una premessa sulla neurobiologia dello stress.

Le aree cerebrali direttamente coinvolte nella gestione della risposta di stress sono aree cruciali per funzioni cognitive (corteccia laterale prefrontale) di

memoria (ippocampo), emotive (corteccia mediale prefrontale, corteccia orbito frontale, amigdala), di piacere (area ventrale del tegmento, nucleo accumbens), di attivazione fisiologica (simpatico surrealinico e simpatico neurale). La risposta di stress è quindi un intreccio di modificazioni biologiche emozionali e cognitive che coinvolge la persona nella sua interezza: psiche, cervello e l'insieme della fisiologia umana.

Mentre lo stress acuto, se non è di natura traumatica, causa modificazioni transitorie e reversibili nell'assetto del cervello, lo stress cronico produce effetti rilevanti.

Una serie di studi, sia sull'animale sia sull'essere umano, mostra che alcune aree cerebrali subiscono un processo di perdita di neuroni, diventando atrofiche, mentre in altre aree cambia la morfologia dei neuroni, che aumentano l'arborizzazione dendritica e le connessioni sinaptiche, causando un'ipertrofia. Le più importanti aree cerebrali che subiscono atrofia sono l'ippocampo e le cortecce prefrontali, sia le laterali sia le mediali. Rilevante è il fatto che lo stress cronico blocca l'attività delle cellule staminali presenti nell'ippocampo e grazie alle quali sarebbe possibile una sostituzione dei neuroni persi: viene, quindi, bloccata una funzione cerebrale cruciale, scoperta sul finire del Novecento, nota come "neurogenesi ippocampale" (Gould 1998). L'amigdala, invece, diventa ipertrofica (Roosendaal, McEwen, Chattaraj, 2009).

L'intreccio emotivo-cognitivo che accompagna e, al tempo stesso, sostiene queste modifiche cerebrali strutturali è caratterizzato da: ansia e depressione (amigdala), alterazioni comportamentali ed esecutive (cortecce prefrontali), danni alla memoria (ippocampo).

Lo stress cronico squilibra il sistema immunitario: Ronald Glaser e Janice Kiecolt-Glaser

I coniugi Ronald Glaser e Janice Kiecolt-Glaser, immunologo lui e psicologa lei, entrambi professori della Ohio University, membri dell'Istituto di Medicina dell'Accademia Nazionale delle Scienze USA, da anni portano avanti una ricerca variegata e di grande efficacia sugli effetti delle condizioni di vita, dei comportamenti e delle emozioni sul sistema immunitario.

Hanno studiato il sistema immunitario di persone che si occupano di malati cronici, come i pazienti con Alzheimer, di studenti sotto esami, di coppie maritali (Glaser, Kiecolt-Glaser, 2005; Kiecolt-Glaser, 2010), nonché l'influenza della depressione e dell'isolamento sociale, dell'abuso nell'infanzia. La mole notevole di dati raccolti, con studi sia osservazionali sia sperimentali, documenta che lo stress psichico di tipo cronico è un potente fattore di alterazione della dinamica immunitaria, causandone soppressione e/o disregolazione, che possono essere all'origine di numerose e importanti patologie in cui il sistema immunitario svolge un ruolo centrale.

Nel Capitolo 5 vedremo la biologia molecolare di alcune delle dinamiche relazionali che legano strettamente emozioni e immunità.

Lo stress cronico influenza ormoni e metabolismo: George Chrousos

L'asse dello stress influenza tutti gli altri assi endocrini, alterando la crescita, la sessualità, l'attività tiroidea e le attività metaboliche in genere. George Chrousos, direttore del dipartimento di pediatria, capo della divisione di endocrinologia dell'Università di Atene, da tre decenni sta fornendo un importante contributo in questo campo. La sua prolificità di scienziato emerge dal numero di pubblicazioni, oltre 1000 a oggi (estate 2013), dalla pluridecennale collaborazione con i programmi di ricerca dei National Health Institutes americani, dalla varietà degli interessi di ricerca, legati da un filo rosso: lo studio dello stress e dei suoi effetti sui diversi sistemi e organi. I suoi lavori documentano che l'iperattivazione cronica dell'asse dello stress ha ripercussioni significative anche su patologie apparentemente non correlabili, come i disordini metabolici (dislipidemia, iperglicemia, diabete, sindrome metabolica) e i disordini della fertilità femminile, come la sindrome dell'ovaio policistico (Chrousos, 2012).

Questi studi hanno aumentato la consapevolezza dei ricercatori, in particolare di coloro che studiano il cervello, della centralità dello stress riguardo a devastanti epidemie, come l'obesità e il diabete, in atto in tutti i Paesi ricchi e anche in quelli che stanno seguendo a tappe forzate il modello occidentale (Patterson Z.R., 2013).

▲ Lo studio delle influenze dei sistemi biologici sulla psiche ▲

L'infiammazione causa depressione e viceversa: Michael Maes e Robert Dantzer

Il modello della Psiconeuroendocrinoimmunologia ha ricevuto un contributo rilevante dagli studi intrapresi negli anni Novanta dal neuropsichiatra belga Michael Maes (2012), che ha documentato una relazione stretta tra depressione e infiammazione, quindi tra un fenomeno psicologico e un fenomeno prettamente biologico: in corso di depressione si produce infiammazione, ma anche un'infiammazione può causare depressione.

Queste ricerche, che hanno avuto diversi riscontri epidemiologici e sperimentali (Danese, 2008; Elovainio, 2009; Serafini, 2013) sono state sviluppate, in particolare, dal neurobiologo francese Robert Dantzer (2008), che ha indagato le vie che dai sistemi biologici inducono cambiamenti rilevanti nell'umore.

A questi si sono affiancati altri campi di ricerca, relativi all'alimentazione, alla sedentarietà, all'uso dei farmaci, all'esposizione all'inquinamento ambientale, permettendo così di ricostruire l'insieme dei fattori che condizionano la vita psichica individuale, che non è più vista nell'ottica psicologica classica, che studia la psiche separata dal corpo – che poi è il reciproco dell'ottica riduzionista in medicina –, bensì in una prospettiva che considera la persona nella sua interezza e nell'insieme dei fattori che la determinano (AA.VV., 2013).

Le nuove frontiere

Si è aperta, così, una nuova fase nella ricerca in campo PNEI, quella dell'innovazione nella diagnosi e nella cura. Innovazione la cui parola chiave è integrazione.

Integrazione, innanzitutto, all'interno della biomedicina e della psicologia, e poi tra scienze biomediche e scienze psicologiche (Kiecolt-Glaser, 2009), sperimentando strumenti diagnostici che si pongano l'obiettivo di cogliere i fattori di squilibrio di una persona nella sua interezza, indagando quindi sia le dimensioni psicologiche sia quelle biologiche.

Solo nuovi e più efficaci strumenti diagnostici, infatti, potranno fornire le basi per un approccio alla cura – che si compone di prevenzione e terapia – che sia davvero integrato e cioè in grado di fornire una consulenza qualificata sugli stili di vita, che sono poi i principali determinanti della salute, di offrire un programma di cura che lavori sia sulla dimensione psichica sia su quella biologica, di garantire un uso dei presidi terapeutici non ristretto alla farmacologia di sintesi.

In questa ottica, la Società Italiana di Psiconeuroendocrinoimmunologia ha elaborato un modello di diagnosi integrata (DIPNEI, Diagnosi Integrata in ottica PNEI) che i soci operatori sanitari (medici e psicologi) stanno testando sul territorio nazionale. Al tempo stesso, promuove un programma di scienza delle cure integrate (ICS, Integrated Care Science) con l'obiettivo di proporre, alla comunità scientifica e a quella clinica, modelli di trattamento delle principali patologie che rispondano ai criteri di integrazione indicati. Il primo esempio è la proposta di cura integrata elaborata per la depressione maggiore (AA.VV., 2013).

La SIPNEI¹ ha in programma di elaborare altre proposte sulle malattie cardiovascolari, tumorali e autoimmuni.

Riferimenti bibliografici

- AA.VV. (2013), “Depressione, si cambia. Monografia”, *Pnei Review* 1: 1-92.
- ADER R., COHEN N., (1975), “Behaviorally conditioned immunosuppression”, *Psychosomatic Medicine* 37, 333-340.
- ALEXANDER F. (1950), *Psychosomatic medicine*, Norton, New York-London.
- BESEDOVSKY H.O., DEL REY A., SORKIN E. (1981), “Lymphokine-containing supernatants from con A-stimulated cells increase corticosterone blood levels”, *J. Immunol.* 126, 385-387.
- BESEDOVSKY H.O., DEL REY A., SORKIN E., DINARELLO C.A. (1986), “Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones”, *Science* 233; 652-654.

¹ www.sipnei.it.

- BOTTACCIOLI F. (2012), *Stress, cervello e immunità. Ecco la storia raccontata dal suo protagonista. A colloquio con l'immunofisiologo Hugo Besedovsky*, in Bottaccioli F. (a cura di), *Stress e Vita. La scienza dello stress e la scienza della salute alla luce della Psiconeuroendocrinoimmunologia*, Tecniche Nuove, Milano, cap. 3.
- BROWN T.M. (2000), *The rise and fall of American psychosomatic medicine*, www.human-nature.com/free-associations/riseandfall.html.
- CHROUSOS G. (2012), *Stress e disordini del sistema dello stress*, in Bottaccioli F. (a cura di), *Stress e Vita. La scienza dello stress e la scienza della salute alla luce della Psiconeuroendocrinoimmunologia*, Tecniche Nuove, Milano.
- COUSINS N. (1976), "Anatomy of an illness (as perceived by the patient)", *New England Journal of Medicine* 295: 1458-63.
- DANESE A. et al., "Elevated inflammation levels in depressed adults with history of childhood maltreatment", *Arch. Gen psychiatry* 2008; 65: 409-416.
- DANTZER R. et al. (2008), "From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain", *Nature Reviews Neuroscience* 9: 46-57.
- ELOVAINIO M. et al., "Depression and C-reactive protein: population-based health 2000 study", *Psychosomatic Medicine, published on line March* 16, 2009.
- GLASER R., KIECOLT-GLASER J.K., "Stress-induced immune dysfunction: implications for health", *Nature Reviews Immunology* 2005; 5: 243-251.
- HARRINGTON A. (2009), *The cure within. A history of mindbody medicine*. Norton, New York-London.
- KIECOLT-GLASER J.K. (2009), "Psychoneuroimmunology. Psychology's gateway to the biomedical future", *Perspectives in Psychological Science* 4: 367-369.
- KIECOLT-GLASER J.K. et al. (2010), "Close relationship, inflammation, and health", *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 35: 33-38.
- LAZARUS R. (1999), *Stress and emotion. A new synthesis*, Springer, New York.
- MAES M. et al. (2012), "Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways", *BMC Med Jun* 29; 10:66. doi: 10.1186/1741-7015-10-66.
- MCEWEN B.S. (2012), "Brain on stress: how the social environment gets under the skin", *PNAS* 109 Suppl 2: 17180-5.
- MCEWEN B.S., MORRISON J.H. (2013), "Brain on stress: vulnerability and plasticity of the prefrontal cortex over the life course", *Neuron* 79: 16-29.
- PANCHERI P. (1983), *Stress, emozioni, malattia. Introduzione alla medicina psicosomatica*. 2ª ed., Mondadori, Milano.
- PATTERSON Z.R. (2013), "Stress induced obesity: lessons from rodent models of stress", *Frontiers in Neuroscience* 7: 130. doi:10.3389/fnins.2013.00130.print2013.

- SAPOLSKY R. (2012), “Importance of a sense of control and the physiological benefits of leadership”, *PNAS* 109: 17730-17731.
- SELYE H. (1936), “A syndrome produced by diverse nocuous agents”, *Nature* 138; 32.
- SERAFINI G. et al. (2013), “The role of inflammatory cytokines in suicidal behavior: a systematic review”, *Eur Neuropsychopharmacology July 26*. pii: S0924-977X(13)00177-6.doi: 10.1016.