

PSICONEUROBIOLOGIA DELLO STRESS, PSICONEUROENDOCRINOLOGIA, PSICONEUROIMMUNOLOGIA

Massimo Biondi*, Tommaso Accinni**, Marta Fojanesi**, Georgios Papadogiannis**

* Professore Ordinario, Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Area di Psichiatria e Salute Mentale Sapienza Università di Roma, Azienda Policlinico Umberto I.

** Medico in Formazione, Scuola di Specializzazione in Psichiatria, Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Sapienza Università di Roma.

Il concetto di stress è entrato nella terminologia del mondo scientifico dagli anni cinquanta, diffondendosi poi nel linguaggio comune. È un concetto che ha avuto utilità per comprendere come fattori emozionali e psicosociali possano facilitare stati di malattia, sia fisica che mentale. Infatti stimoli stressanti ambientali producono modificazioni a livello di circuiti cerebrali, quindi dei sistemi periferici (neuroendocrino, neurovegetativo, immunitario) che possono poi produrre un'aumentata morbilità e mortalità interagendo con vari fattori di rischio e vulnerabilità genetica (modello stress-vulnerabilità, v. cap. 15). L'esempio dell'aumento protratto di cortisolo in risposta a traumi importanti o persistenti con i danni che ne conseguono per l'organismo e il cervello stesso ne è l'esempio più noto.

Per *stress* si intende una reazione adattativa che riguarda l'intero organismo e coinvolge più sistemi, finalizzata alla risposta verso stimoli, detti *stressors*, di natura fisica e/o psicologica, che ne possono compromettere l'omeostasi. La reazione di stress è finalizzata alla sopravvivenza, anche in condizioni estreme ed è in stretto rapporto con la risposta di lotta-fuga (*fight-flight response*) descritta da Cannon negli anni '30.

Originariamente impiegato in ingegneria per indicare la tensione o sforzo a cui viene sottoposto un materiale rigido in condizioni di sollecitazione, il termine *stress* è stato introdotto in medicina da Selye nel 1936, il quale osservò che animali da esperimento a cui venivano inoculate sostanze, chimiche o

biologiche, reagivano in modo comune, con una sindrome caratterizzata da ipertrofia corticosurrenale, atrofia del timo e delle ghiandole linfatiche e ulcere gastriche. Utilizzò il termine "stress" per definire la reazione biologica caratterizzata dal comune stato di attivazione dell'asse ipofisi-corticosurrene (asse HPA - *Hypothalamus-pituitary-adrenal axis*). La reazione di stress risultò inoltre aspecifica, cioè indipendente dalle caratteristiche e dal tipo di stimolo. Essa – denominata General Adaptation Syndrome – era organizzata in 3 fasi successive, di allarme, di resistenza, di esaurimento. La fase di allarme – innescata in risposta ad una minaccia percepita per la sopravvivenza – dura da minuti a 2-3 giorni, è caratterizzata da attivazione dell'asse HPA, anche massiccia, e da comportamenti finalizzati a fronteggiare la minaccia o fuggirne. Se persiste la minaccia, inizia la fase di *resistenza* che può durare settimane e impegnare in modo importante diversi sistemi dell'organismo. Se l'organismo non riesce a debellare la minaccia o fuggirne, si mantiene lo stato di iperattivazione che però porterà a un lento e progressivo esaurirsi delle risorse: a livello corticosurrenale compaiono i primi segni di danno, con vacuoli intracellulari, degenerazione tissutale, così come in vari organi periferici. Essa conduce ad aumentata morbilità da agenti patogeni intercorrenti fino a mortalità dell'animale (o dell'essere umano). Lo studio dello stress fu molto diffuso tra gli anni '50 e '70 portando a identificare il ruolo prezioso dei corticosteroidi nella fisiologia del-

l'adattamento. Studi successivi di psiconeuroendocrinologia confermarono tale valore, portando evidenza come la risposta HPA nello stress in realtà avesse più livelli utili e fondamentali per la sopravvivenza dell'organismo, con azioni a livello centrale sul SNC da parte di CRF e ACTH (potenziando l'attivazione utile a fronteggiare la minaccia, l'attenzione, la memoria, la reattività comportamentale) e innescando la catena metabolica periferica di supporto all'azione (aumento di pressione arteriosa, mobilitazione di glucosio, aumento della reattività cardiovascolare, ecc.).

Si distingue pertanto una *reazione di stress acuto* (ore, 2-3 giorni) e una reazione di stress cronico (settimane, mesi). La prima è considerata più spesso "normale", breve, a rapida attivazione e altrettanto rapida disattivazione. Nell'organismo sano di norma la risposta di stress acuto non ha conseguenze negative ed è finalizzata a adattarsi. La seconda, cronica, è legata ad una risposta di sforzo protratto, continuo nel tempo, solo parzialmente efficace nell'adattarsi allo stress: di fatto, l'organismo continua ad essere sotto gli effetti dello stress solo subendolo, non potendo o riuscendo a eliminare o fuggirne. Essa è più tipicamente legata ad aumentato rischio di malattia e quella che si trova più spesso come cofattore di rischio in psichiatria e in medicina.

La reazione di stress ha la caratteristica di essere "pre-programmata", plasmabile entro certi limiti dall'esperienza e dall'apprendimento, ma fondamentalmente "pronta" ad essere innescata ed apparire, inoltre, inscindibilmente biologica e psicologico-comportamentale.

Lo studio della risposta degli organismi viventi allo stress ha portato al superamento di rigide dicotomie tra stimoli ambientali, fisici e psichici, mostrando come le interazioni di tutti questi fattori possa scatenare modificazioni dell'ambiente interno dell'organismo.

Secondo l'evidenza accumulata da centinaia di studi, in condizioni particolari la reazione di stress, da risposta adattativa, si può trasformare in importante cofattore patogenetico in numerose patologie, sia somatiche che psichiche (Per una revisione cfr. Biondi e Pancheri, 1999).

I concetti fondamentali dello stress

Nel corso degli anni, a partire dalla prima formulazione centrata sulla Sindrome Generale di adattamento e da una concezione soprattutto "fisica" dello stress, si è andato sempre più sottolineando come oltre a minacce squisitamente "fisiche" dall'ambiente, l'organismo affronti numerose minacce "simboliche" che sono comunque in grado di suscitare un'importante reazione di stress: ad esempio una separazione affettiva, la minaccia di perdita di una persona cara, l'attesa di un intervento chirurgico, la perdita di ruolo, la sconfitta sociale, subire umiliazioni, un esame diagnostico o scolastico importante, l'impossibilità a pagare un debito o un mutuo, il pensionamento, la carcerazione, un grave incidente, l'esposizione a situazioni ed eventi traumatici o catastrofici anche senza danni somatici per la persona, e così via. È stato così chiarito che un ruolo decisivo nella generazione della reazione di stress è dovuto all'attivazione emozionale, mediata dal sistema limbico.

Il ruolo dell'attivazione emozionale

Tra gli anni '60 e '70, le ricerche sullo stress si sono moltiplicate. Il contributo di John Mason [1975], uno studioso americano, ha permesso di chiarire il ruolo decisivo dell'attivazione emozionale, attraverso le strutture del sistema limbico, nel determinare la reazione di stress. Il sistema limbico, evolutivamente comparso nei mammiferi, è stato riconosciuto come luogo di coordinamento e di controllo della reazione di stress, attraverso le sue connessioni con il sistema ipotalamo-ipofisario. L'attivazione emozionale indotta da uno stimolo, organizzata a livello limbico, si manifesta sia a livello biologico-somatico, tramite modificazioni neurovegetative ed endocrine, sia a livello psicologico-comportamentale, elicitando i comportamenti di lotta e fuga. Egli ha inoltre dimostrato come le modificazioni endocrine nello stress coinvolgono non solo l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, ma numerosi assi endocrini (tiroide, gonadi GH), concettualizzando una "risposta multiormonale". Infatti si mise in evidenza come sia l'attivazione emozionale

specifica in seguito ad un determinato stimolo a scatenare l'attivazione dell'asse ipofiso-corticosurrenale, caratteristica dello stress e non la semplice esposizione allo stressor. Ad esempio, è noto che l'esposizione al caldo o al freddo eccessivo attivano l'asse HPA e la reazione di stress. In realtà è soprattutto la percezione di minaccia associata a estremi mutamenti della temperatura, ad attivare la risposta di adattamento e sopravvivenza attraverso l'emozione della paura (o del terrore). Mason, medico militare, studiò a lungo l'effetto dell'esposizione a situazioni di minaccia (attesa di lancio col paracadute negli allievi, piloti, esposizione al fuoco nemico, situazioni di combattimento, situazioni di sforzo, ecc.) evidenziano la risposta multiormonale di stress (con elevazione di ormoni corticosurrenali, GH, prolattina, catecolamine e riduzione di quelli sessuali). L'addestramento a gestire lo stress da allora è divenuto un elemento cardine della preparazione per militari, protezione civile, vigili del fuoco ed altri.

In sintesi, un ruolo determinante per la reazione di stress è dovuta all'attivazione emozionale, a sua volta legata al significato dello stimolo. La percezione di minaccia per la sopravvivenza, reale o simbolica è l'elemento chiave.

Il modello cognitivo dello stress

Negli anni '60, con il fiorire degli studi condotti direttamente sull'uomo, crebbe quindi l'attenzione verso gli aspetti più puramente psicologici della reazione di stress. Alcuni studi rilevarono come nel caso dell'uomo fosse frequente che individui differenti reagissero allo stesso stimolo stressante con risposte assai diverse (*variabilità interindividuale* o specificità della risposta nello stress). Questo diede una prima spiegazione al perché persone differenti esposte allo stesso stimolo o situazione stressante (es licenziamento, separazione, morte di persone care, terremoto, ecc.) sviluppassero in alcuni casi una patologia e in altri no. E ciò portò a supporre che prima di indurre l'attivazione emozionale e la successiva reazione di stress, lo stimolo venga elaborato dal sistema nervoso centrale attraverso processi di tipo cognitivo con attribuzione di significato e quindi segua l'attivazione emozionale, di diverso tipo (ansia, paura, rabbia, demoralizzazione, ecc.)

ed entità a seconda del significato elicitato. Il modello cognitivo presuppone che la risposta di un individuo a uno stimolo sia molto influenzata oltre che dalle *caratteristiche oggettive dello stimolo* o situazione dalle conoscenze e all'*esperienza pregressa* che l'individuo ha circa tale stimolo e alla valutazione che ne dà (*cognitive appraisal*), da altri fattori di mediazione quali la *personalità*, il *supporto sociale percepito*, il *coping* (le abilità personali di fronteggiare). Importante inoltre è il concetto di *resilienza*, intesa come la capacità di recuperare la condizione di equilibrio precedente l'esposizione all'agente o situazione stressante. Un sistema o organismo più resiliente si ammalerà con minori probabilità di patologie stress-dipendenti, sia somatiche che psichiatriche (cfr. **Tabella 17.I**).

La possibilità che un evento o una situazione agisca da fattore stressante è data nella maggior parte dei casi dal significato che lo stimolo assume per l'individuo. La risposta è in realtà influenzata da almeno due tipi di caratteristiche: entità oggettiva dello stimolo, significato che lo stimolo ha per il singolo soggetto. Un problema dibattuto negli studi sullo stress è se la reazione di stress sia praticamente simile in vari individui (risposta aspecifica) o se sia variabile a seconda dello stimolo e dell'individuo (risposta specifica). Le due posizioni non sono in realtà in antitesi, ma rappresentano solo i punti estremi di un continuum di reazione. In linea gene-

Tabella 17.I – Vocabolario dello stress.

Stressor: l'agente che induce stress
Stress: la reazione psichica e fisica dell'organismo in risposta allo stressor
Eustress: stress fisiologico, normale, positivo
Distress: stress negativo, patologico
Allarme - resistenza - esaurimento: le 3 fasi successive della risposta di stress
Stress acuto e cronico: reazione a breve e a medio-lungo termine
Valutazione cognitiva: il dare significato all'evento
Coping: il processo di fronteggiare, cavarsela
Supporto sociale: ruolo di moderatore, buffer
Carico allostatico: sforzo dinamico continuo nel tempo per adattarsi
Resilienza: capacità elastica di assorbire i colpi e recuperare

rale, maggiore è la gravità oggettiva della situazione o dello stimolo, minore è il peso che riveste la valutazione cognitiva individuale se si pensa alla reazione di stress in caso di un terremoto o di un attentato, si noterà come le reazioni individuali siano generalmente molto simili in tutti gli individui, poiché la elevata gravità oggettiva della situazione, con valutazione istantanea della minaccia per la vita, lascia poco margine alla variabilità dei processi di valutazione cognitiva. Se ci soffermiamo su stressor di gravità oggettiva minore, come la maggior parte degli stimoli psicosociali, la variabilità interindividuale è maggiore e le reazioni di stress tendono ad essere molto più specifiche.

Ciò giustifica il fatto che alcuni stimoli di significato oggettivamente rilevante (ad es. un terremoto) producono in tutti una risposta pressoché simile (spavento, fuga), mentre altri possono suscitare risposte diverse da soggetto a soggetto (un esame universitario può suscitare a seconda dei soggetti carica per la sfida, o invece ansia, depressione, evitamento), poiché ogni individuo struttura nel tempo una propria organizzazione cognitiva (di tipo ansioso, depressivo, ossessivo ecc.). L'attivazione emozionale che ne consegue sarà dunque differente e la reazione di stress potrà avvenire o meno. La risposta di stress sarà organizzata secondo un livello comportamentale (azione verso lo stimolo, interazione con altri individui ecc) ed un altro somatico; questo secondo livello produce modificazioni che a partire dai neurotrasmettitori centrali producono attivazione neuromuscolare scheletrica, liberazione di ormoni (ad es. cortisolo o catecolamine), modificazioni neurovegetative (elevazione della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca, della temperatura cutanea, ecc.), modificazioni metaboliche (aumento della glicemia e della disponibilità di energia).

L'applicazione dei principi delle teorie cognitive alla psicologia clinica e alla psichiatria, ha condotto alla formulazione di alcune ipotesi sulla genesi di alcuni disturbi. Ad esempio di fronte a stress da eventi spesso precipui per ciascuna organizzazione cognitiva, si può presentare una decompensazione, con sviluppo di sintomi tipici della organizzazione in oggetto. Di fronte ad un evento identico, come

ad esempio una perdita, possono prendere corpo sintomi diversi a seconda del tipo di organizzazione in causa: potrà manifestarsi ansia diffusa e ansia anticipatoria nell'organizzazione ansiosa, con scatenamento di attacchi di panico nell'organizzazione agorafobico-dipendente, sintomi compulsivi nell'organizzazione ossessiva, sintomi depressivi nell'organizzazione depressiva. La valutazione cognitiva che ogni individuo dà della situazione-stimolo è fondamentale per determinare ciò che è stressante e ciò che non lo è e infine per stabilire l'entità della reazione di stress. Le reazioni somatiche e quelle comportamentali risultano in genere strettamente integrate tra loro. Pancheri ha proposto un modello interpretativo della reazione di stress e dell'equilibrio biologico-comportamentale, basato sul presupposto che in condizioni naturali esista una sorta di "bilanciamento" fisiologico tra reazioni comportamentali e reazioni biologiche nello stress.

Il *programma psico-biologico* innesca l'insieme delle modificazioni biologiche e somatiche dell'organismo, come il supporto metabolico all'azione necessaria per i comportamenti di lotta o la fuga, ed eventualmente per far fronte a traumi somatici. Tipici esempi del programma biologico di stress sono le attivazioni della corticale e midollare del surrene con elevazione dei livelli di cortisolo e di catecolamine; ciò permette un'attivazione cardiovascolare e metabolica, aumentando la disponibilità di energia, la liberazione di peptidi oppioidi da parte dell'ipofisi che attiva senso di euforia, ridotta sensibilità al dolore, aumento del GH plasmatico, verosimilmente legato ai processi di riparazione tissutale. Il *programma psico-comportamentale* prevede invece la messa in atto di sequenze motorie e di comportamenti organizzati, come ad esempio gli schemi sensomotori integrati tipici della fuga o della lotta, tesi a neutralizzare e affrontare lo stimolo minaccioso. In sintesi, la reazione di stress dell'organismo a stimoli provenienti dall'ambiente, così come a stimoli intrapsichici, è caratterizzata da una risposta multimodale, complessa, articolata su più livelli biologici e psicologici, e peculiare per ciascun individuo. L'attivazione emozionale prodotta da stimoli stressanti produce innanzitutto modificazioni a livello comportamentale. Contemporaneamente,

VALUTAZIONE DELLA VULNERABILITÀ CORRELATA ALLO STRESS

Leggerà alcune frasi che rispecchiano comuni stati d'animo, reazioni fisiche o situazioni. Per ogni frase segni con una crocetta (X), su una delle caselle corrispondenti, la risposta che meglio descrive come si sente adesso e come si è sentito nell'ultimo mese.

		Per nulla	Lievemente	Abbastanza	Molto
1	Mi sento spesso irritabile				
2	Mi sento irrequieto				
3	Avverto dei malesseri fisici (mal di testa, dolori muscolari, senso di oppressione al torace, palpitazioni) che penso siano dovuti alla tensione nervosa				
4	Sono preoccupato perché non riesco a gestire cose importanti della mia vita				
5	Mi sento scoraggiato perché non riesco a superare le difficoltà				
6	Sono giù di morale				
7	Ho persone con cui parlare che capiscono le mie difficoltà				
8	Vivo un po' isolato dagli altri				
9	Trascorro bene il mio tempo libero				

Fig. 17.1 – Scala per la vulnerabilità allo stress, di Tarsitani e Biondi, 2009. La scala valuta 3 fattori: presenza di demoralizzazione; tensione; percezione di supporto sintesa come fattore protettivo dallo stress.

attraverso le vie limbico-ipotalamiche, essa produce modificazioni a livello biologico a carico a carico del sistema muscolare scheletrico, del sistema neurovegetativo, del sistema psiconeuroendocrino, del sistema immunitario. Normalmente, modificazioni comportamentali e biologiche sono equilibrate. Tuttavia in alcuni casi esse possono essere sbilanciate e si ritiene che ciò possa costituire un fattore di rischio psicosomatico per lo sviluppo di malattia.

La misura clinica dello stress

Lo stress può essere “misurato” sia in contesti di ricerca che clinici, sia dal punto di vista biologico che psicologico-comportamentale. A livello biologico possono essere utilizzati come marcatori della reazione di stress numerosi parametri, che attengono principalmente al sistema neurovegetativo, neuroendocrino ed immunitario. Vengono spesso impiegati la frequenza cardiaca e la pressione arte-

riosa, la tensione muscolare (mediante elettromiografia di superficie in diversi distretti corporei), la temperatura cutanea, la conducibilità elettrica cutanea (conduttanza o resistenza). Il dosaggio di ormoni dello stress riguarda correntemente parametri plasmatici come cortisolo, ACTH, prolattina, che si sono rivelati sensibili, poco costosi, pratici. Buoni risultati sono stati ottenuti anche con il dosaggio del cortisolo salivare, molto pratico perché non invasivo e praticabile in popolazioni sia ambulatoriali che in ambienti esterni. Il dosaggio delle catecolamine plasmatiche offre dati assai sensibili ma troppo variabili.

A livello psicologico si usano interviste strutturate per la rilevazione degli avvenimenti esistenziali stressanti (cfr Biondi e Pancheri 1999 per una revisione) e alcune scale specifiche. Tra le scale di valutazione utilizzate per la misurazione dello stress, citiamo la SVS (**Fig. 17.1**)

Fisiologia dello stress

Allo stato attuale delle conoscenze in campo neuroscientifico, sembra assai più opportuno considerare la fisiologia dello Stress sulla base, da un lato di correlati “centrali” a livello del Sistema Nervoso Centrale, e dall’altro di modificazioni periferiche, in particolar modo derivabili dall’attivazione del *sistema neurovegetativo ortosimpatico*. I rapporti tra questi differenti aspetti della risposta allo stress realizzano in molte circostanze reciproche relazioni di interdipendenza: l’attivazione del sistema adrenergico ha luogo sia a livello centrale all’interno del

Locus Coeruleus, sia a livello periferico con le catecolamine circolanti. Ancora più interessante sembra l’evidenza ormai corroborata negli ultimi anni da numerosi studi, di una stretta relazione tra processi neurovegetativi, neuroendocrini ed immunitari della reazione allo stress a livello periferico. Per quanto riguarda il tipo e l’entità della risposta allo stress, si è evidenziato come tali correlazioni a livello periferico dipendano anche dalle caratteristiche personali di ciascun individuo: persone diverse reagirebbero davanti al medesimo stimolo non solo psicologicamente ma anche biologicamente in maniera diversa.

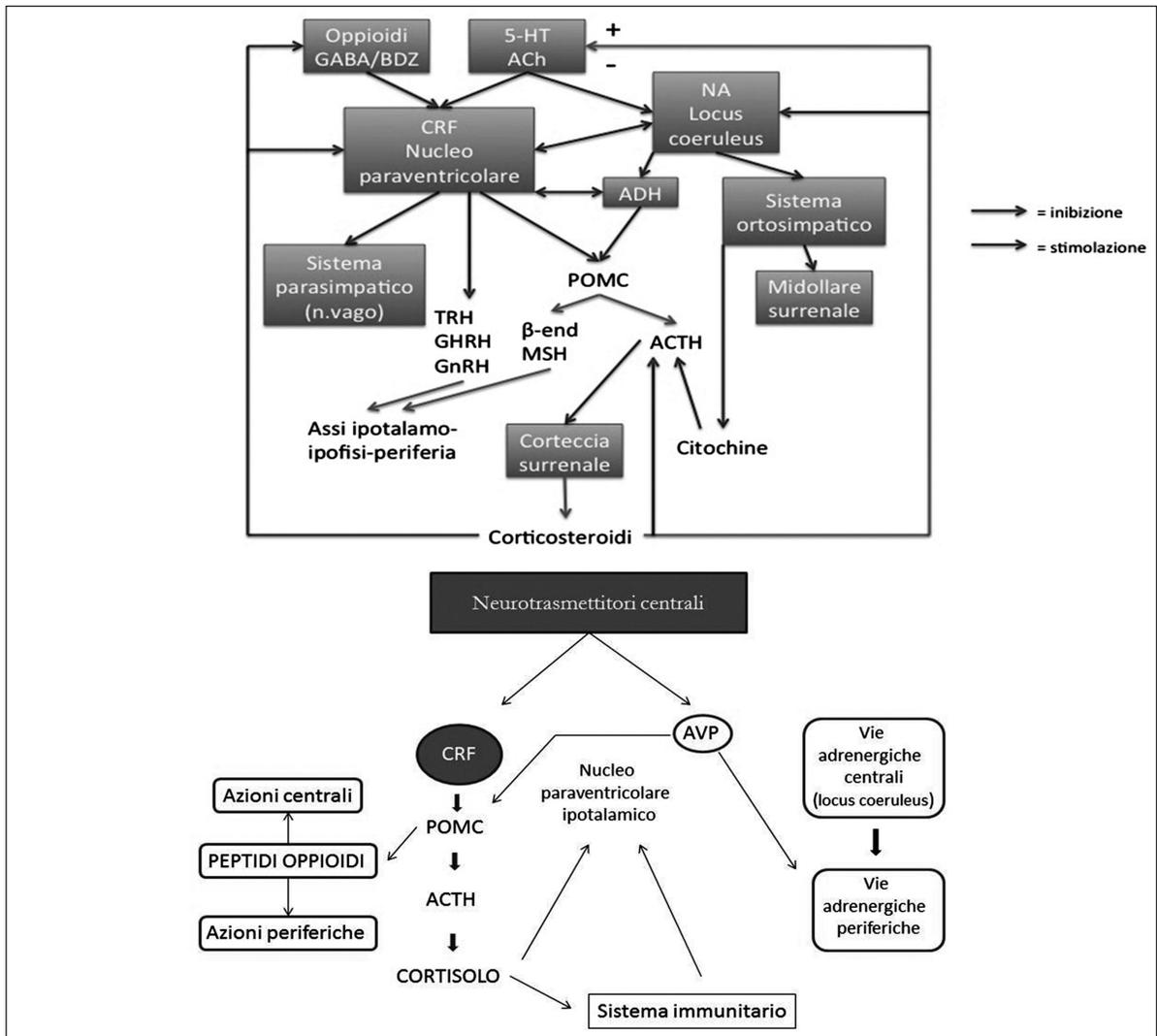


Fig. 17.2 – Organizzazione centrale dello stress.

Neurobiologia centrale dello stress

L'evidenza per la quale la risposta allo stress abbia importanti correlati cerebrali concernenti differenti sistemi neurotrasmettitoriali, porta a supporre che vi siano importanti connessioni tra eventi di vita stressanti, modificazioni neurochimiche e manifestazioni cliniche stress-dipendenti in ambito psichiatrico. In questo contesto risulta molto utile individuare e studiare le aree cerebrali che costituiscono il nucleo della risposta neurobiologica allo stress. Di fondamentale importanza in questi termini risultano essere l'asse neuroendocrino ipotalamo-ipofisi-corticosurrenale (HPA, *hypothalamus-pituitary-adrenal axis*), attorno al quale si disegnano numerosi altri sistemi effettori di autoregolazione, ed il *Locus Coeruleus*. Questi due sistemi, in particolar modo il fattore per il rilascio della corticotropina (CRF o CRH) e il sistema NAergico del LC, interagiscono reciprocamente. Numerose afferenze relative a stimoli stressanti infatti convergono sul *nucleo paraventricolare dell'ipotalamo* (NPV). Tramite proiezioni verso l'*eminenza mediana dell'ipotalamo* tali sostanze raggiungono il circolo portale ipofisario, con conseguente secrezione dell'*ormone adrenocorticotropo* (ACTH) e successiva liberazione di *ormoni glucocorticoidi* (GC) da parte della corteccia surrenale. Oltre all'innervazione NAergica, anche fibre colinergiche e serotoninergiche stimolano il rilascio di CRF, mentre lo stesso viene inibito dal sistema GABA/benzodiazepine e dai peptidi oppioidi. Interessante poi è l'azione stimolatoria di citochine (IL-1, IL-6) e TNF sull'asse HPA, nel contesto di fenomeni infiammatori immuno-mediati. Resta fondamentale tentare di raggiungere una visione d'insieme il più possibilmente esaustiva delle differenti vie e strutture implicate nella risposta dell'organismo allo stress. Non tutti gli eventi di adattamento a determinati stressors infatti scaturiscono dall'attivazione dell'asse HPA, ma la attuali conoscenze in questo ambito dimostrano come siano implicati in tali risposte adattative numerose altri eventi fisiologici, tra cui la liberazione dei peptidi oppioidi derivati dalla *prooppiomelanocortina* (POMC) e numerosi sistemi ormonali (GH, prolattina, asse tiroideo, sistema neuroendocrino dell'analgia), a loro volta regolati dall'azione dell'asse HPA. Inoltre

numerose evidenze ormai dimostrano come il sistema immunitario sia influenzato attraverso l'azione di vari neuropeptidi dal sistema nervoso e a sua volta, per mezzo di immunopeptidi, abbia un'influenza su alcune aree cerebrali, tra cui lo stesso asse HPA.

Sebbene oggi appaia limitativo ricondurre l'organizzazione della reazione allo stress alla regolazione ipotalamica e sovraipotalamica del NPV, e quindi alla connessione ipotalamo-ipofisi, tuttavia persiste l'utilità di un modello basato sul *nucleo paraventricolare* (NPV) come punto di partenza per tali indagini. Sono state definite dunque quattro principali afferenze al sistema centrale dello stress a livello del NPV: dal tronco cerebrale, dal sistema limbico, da altri siti ipotalamici e da sedi circumventricolari.

La via afferente dal tronco cerebrale è mediata da vie noradrenergiche che innervano i neuroni CRF e che provengono principalmente dal locus coeruleus e dal nucleo del tratto solitario. Vari neuropeptidi sono co-localizzati su tali vie tra cui il *neuropeptide Y*, il cui ruolo tuttavia è attualmente da approfondire. Contrariamente a quanto ritenuto in passato, oggi è documentato come tali vie NAergiche rappresentino la stimolazione più importante per la liberazione del CRF portando a ritenere che questa connessione sia la principale per l'innescare della reazione dell'asse HPA.

Il *sistema limbico* (ippocampo, amigdala, setto) sembra avere influenza sull'asse HPA attraverso una via indiretta mediata dal nucleo della *stria terminale*.

Vi sono inoltre numerose interazioni con altre sedi ipotalamiche, come le vie GABAergiche che medierebbero un'azione inibitoria sull'attivazione dell'asse HPA, o come le fibre contenenti ACTH- β endorfina provenienti dal nucleo arcuato, anch'esse con effetto inibitorio a livello del PVN.

Il ruolo degli ormoni glucocorticoidi (GC) e dei loro livelli plasmatici nella regolazione della risposta allo stress è sempre più evidente, in particolar modo per quanto riguarda la funzione di controregolazione mediata dagli stessi ormoni ai cambiamenti indotti dalla fase acuta della reazione. In questa fase infatti a predominare è la secrezione di CRF, NA, catecolamine, di varie citochine a livello immunitario e di mediatori dell'infiammazione. Nella seconda fase di reazione allo stress invece l'azione dei GC in

termini controregolatori e inibitori influenza la secrezione degli stessi CRF, NA. Parallelamente per mezzo di alcuni metaboliti degli ormoni GC, viene stimolato il complesso GABA/BDZ con conseguente riduzione dell'ansia. Per lungo tempo si è ritenuto che l'azione retroattiva dei GC avvenisse unicamente a livello dei siti ipotalamico-ipofisari, mentre allo stato attuale è noto che nel cervello esistono in varie sedi recettori per i GC (di tipo II, a bassa affinità a differenza dei recettori tipo I, mineralcorticoidi, a più alta affinità per il ligando). L'azione dei GC su queste aree viene messa in evidenza soprattutto in occasione dell'esposizione a situazioni acute e intense di stress, come nel caso del Disturbo post-traumatico, le cui azioni neuroendocrine e comportamentali si ritiene vengano mediate da un'alterazione dell'assetto funzionale dei recettori GC centrali. Tale alterazione sarebbe dovuta alla protratta esposizione a livelli "tossici" degli stessi GC. Di recente è emerso il fondamentale ruolo dell'ippocampo nel mediare l'effetto inibitorio di feedback dei GC a livello centrale. È stato osservato (McEwen, 1995) come alti livelli di GC o stressors ripetuti alterino l'equilibrio tra 5-HT₂ e 5-HT_{1a}, con conseguente atrofia delle *cellule piramidali* dell'ippocampo. Lo squilibrio a livello serotonergico si assocerebbe alla risposta ansiogena agli *stressors*, mentre la compromissione della trasmissione ippocampale non consentirebbe un adeguato adattamento a situazioni critiche e stressanti.

Recenti evidenze indicano che i principali ormoni implicati nella risposta allo stress, come glucocorticoidi e catecolamine, inibiscono la produzione di citochine proinfiammatorie, quali interleuchina (IL)-12, TNF-alfa (*tumor necrosis factor*), e interferon (IFN)-gamma. Di contro, lo stesso meccanismo attiverebbe un sistema controregolatorio nei confronti della risposta infiammatoria a partire dalla sintesi di citochine antinfiammatorie, come l'IL-10, L'IL-4 e il TGF-beta (*transforming growth factor*). È evidente come questo raffinato sistema di controregolazione, agendo mediante un meccanismo di feedback negativo in occasione di un'eccessiva risposta immune, protegga l'organismo da un'iperstimolazione proinfiammatoria da parte di citochine e altri prodotti derivati dall'attivazione dei

macrofagi, forieri di potenziale danno tissutale. Tuttavia, in determinate condizioni, gli stessi ormoni dello stress possono attivare risposte infiammatorie locali, mediante l'induzione di TNF-alfa, IL-1 e IL-8, e contemporanea inibizione della sintesi del TGF-beta. In questo modo si potrebbe spiegare come eventi capaci di attivare un'importante risposta allo stress, possono avere una ricaduta sulla modulazione e sulla regolazione della bilancia proantinfiammatoria delle citochine di cui sopra, con dirette conseguenze anche sull'attività e sulla progressione di malattie autoimmuni. È noto infatti come numerose malattie autoimmuni siano caratterizzate da uno squilibrio della differenziazione delle cellule immunocompetenti in direzione Th1 versus Th2, sviluppando conseguentemente uno squilibrio tra TNF-alfa/IL-12 versus IL-10. Studi recenti ad esempio suggeriscono come una produzione insufficiente di GC sia implicata nell'esordio e nella progressione dell'Artrite Reumatoide (molti pazienti avrebbero livelli plasmatici inappropriati di cortisolo in tale condizione infiammatoria cronica, con conseguente aumento dei fattori proinfiammatori TNF-alfa, IL-1 e IL-6). Indubbiamente, fattori genetici ed immunologici hanno un importante ruolo nella modulazione delle citochine coinvolte in tale meccanismo, parallelamente agli ormoni chiave dello stress, GC e catecolamine.

Da un numero sempre maggiore di studi, nasce l'evidenza per cui eventi stressanti siano in grado di indurre in differenti regioni cerebrali una modificazione dell'espressione genica (*immediate-early gene expression*) e della neuroplasticità, indicando dunque un'altra via d'azione rispetto a quella diretta a livello dei complessi recettore/canale ionico, in cui ad essere modificata, aumentandola o inibendola a seconda dei casi, è l'eccitabilità neuronale. Infatti la misurazione di alcuni marcatori della indotta attività trascrizionale, in particolare degli stessi fattori di trascrizione, indicherebbe la possibilità di un'azione da parte di stimoli stressanti a livello intracellulare, attraverso effetti durevoli che agiscono sui meccanismi intracellulari di regolazione della trascrizione genica. Più nello specifico, è stato osservato come lo stress acuto si associ ad aumentata scarica dei neuroni NA a livello del locus coeruleus, per azio-

ne del CRH e del VIP che attiverebbero il sistema di trasduzione c-AMP dipendente. In seguito all'esposizione ripetuta allo stimolo, si verificherebbe un'aumentata espressione dell'enzima *tirosina idrossilasi* (TH), con conseguente aumento della sintesi di *noradrenalina*. Questi eventi intracellulari sarebbero mediati dall'induzione di fattori della trascrizione quali *CREB* e *c-fos*, la cui espressione sarebbe indotta proprio dallo stress cronico. A tal proposito, numerosi studi hanno tentato di individuare i geni che verrebbero modulati in occasione della risposta allo stress, e in seguito alla stimolazione dei recettori specifici per i glucocorticoidi. È stato osservato come, in seguito a stimolazione cronica mediante alti livelli di GC di progenitori ipocampali umani in vitro, in fase di proliferazione, si attiverebbero vie intracellulari in stretta relazione con la neurogenesi: la via del forkhead box protein O3 (FOXO3A) verrebbe attivata, quella del TGF β -SMAD2-SMAD3 e quella del gene Hedgehog verrebbero inibite.

I fattori neurotrofici costituiscono un'altra componente fondamentale per la crescita e il mantenimento dei neuroni maturi. Vi sono evidenze per cui

lo stress influenzerebbe i livelli cerebrali di importanti fattori neurotrofici, su tutti il *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), il *vascular endothelial growth factor* (VEGF) la *neuregulin 1* (NRG1). Numerosi studi hanno dimostrato che lo stress, la depressione e il meccanismo della neuro genesi nell'adulto sono tutti associati a variazioni dei livelli di BDNF. Ad esempio, esposizioni acute a fattori stressanti, diminuiscono i livelli di mRNA BDNF a livello dell'ippocampo, ma tali variazioni sarebbero transitorie e reversibili, indicando che i livelli di BDNF variano proporzionalmente alla durata dell'esposizione allo stress. Uno studio recente (Waterhouse, E. G. et al., 2012) suggerisce inoltre che il BDNF stimolerebbe la differenziazione e la maturazione di nuovi neuroni in età adulta mediante il rilascio di GABA da parte di interneuroni. Altri studi condotti su modelli animali avrebbero riscontrato una diminuzione dei livelli di VEGF nell'ippocampo in occasione di stress sia acuti che cronici. Il VEGF promuoverebbe la proliferazione neuronale in varie aree cerebrali mediante l'azione del recettore FLK1, espresso su cellule progenitrici, attivando la cascata della trasduzione del segnale CREB mediata.

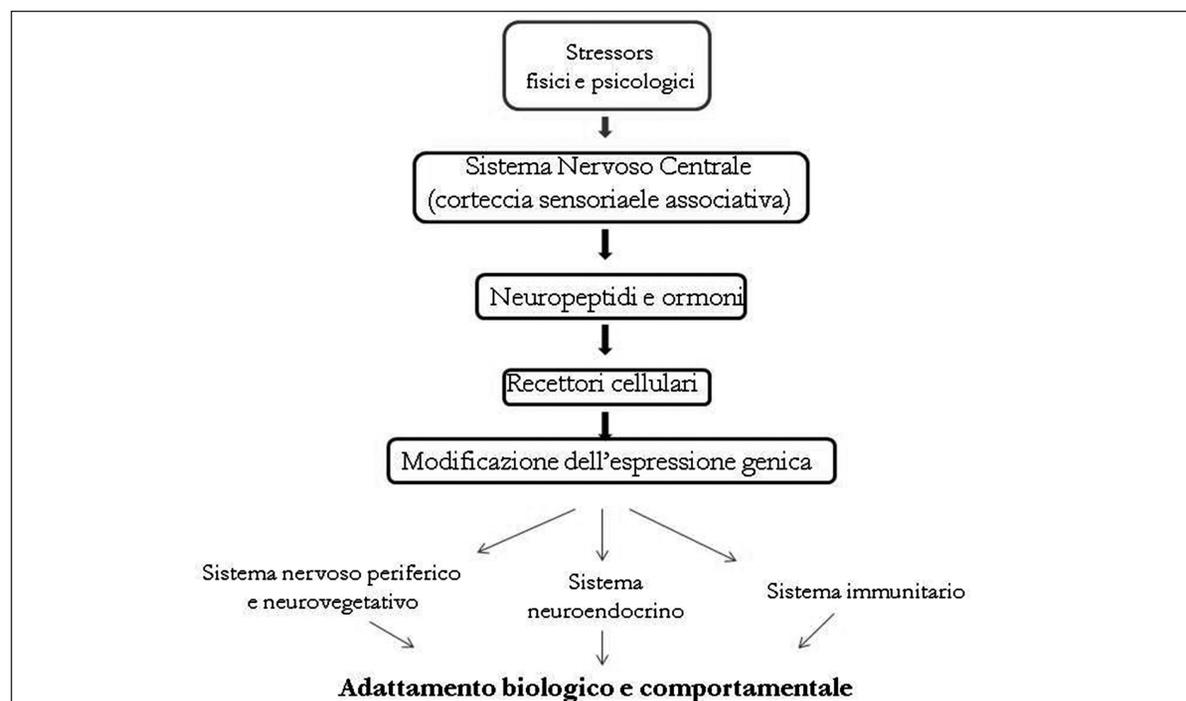


Fig 17.3 – Schema dell'organizzazione gerarchica delle modificazioni biologiche associate allo stress.

Come ben descritto precedentemente, l'ippocampo costituisce una regione cerebrale target per l'azione degli ormoni dello stress, anche per via di una spiccata capacità neuroplastica di tale area. Non solo ormoni dello stress, ma numerosi altri sistemi tra cui quello gonadico e quello tiroideo, sarebbero in grado di promuovere tale azione di rimodellamento neuronale mediante modificazioni a livello sinaptico e dendritico (in particolar modo è stato osservato come il giro dentato subisca, sotto l'influenza di stressors durevoli, una modifica del proprio volume). Inoltre, aminoacidi eccitatori e recettori NMDA iperattivati, sarebbero implicati nella distruzione stress e trauma indotta dei neuroni ippocampali. Alcuni importanti studi (McEwen, 1999) hanno evidenziato come eventi capaci di indurre una risposta allo stress cronica causerebbero da un lato atrofia dendritica a livello della regione CA3 dell'ippocampo, e dall'altro sopprimerebbero la neurogenesi dei neuroni granulari del giro dentato.

Appare evidente a questo punto come eventi stressanti fisici e psichici, agiscano sugli stessi sistemi recettoriali e sulle stesse vie di trasduzione, regolazione dell'espressione genica e neuroplasticità. In questo modo si spiegherebbe come situazioni stressanti esistenziali agiscano sulla biologia del corpo a livello tanto periferico (malattie psicosomatiche) quanto centrale (malattie psichiatriche). In altri termini, proprio a partire dalle strette correlazioni esistenti tra eventi stressanti ed espressione genica, verrebbero poste le basi per il superamento di quella dicotomia mente-corpo che ha condizionato sino ad oggi la ricerca scientifica in questo ambito. L'affermarsi di una visione unitaria del rapporto mente-cervello, rappresenterebbe la base patofisiologica per comprendere come eventi esistenziali traumatici sarebbero trasdotti in modificazioni neurochimiche a livello centrale. Tali correlati neurobiologici, in seguito all'esposizione cronica a situazioni stressanti e traumatiche, da transitori ed acuti si tramuterebbero in nuovi equilibri neurali, così come è stato proposto per la descrizione di numerosi disturbi psichiatrici (Disturbo Depressivo Maggiore, Disturbo di Panico, Disturbo Post-traumatico da Stress).

Stress e attività noradrenergica

L'attivazione centrale delle vie NAergiche in risposta a stimolazioni stressanti risulta correlata con la risposta periferica ortosimpatica. È stata osservata sperimentalmente l'induzione dell'enzima *tirosina idrossilasi*, così come l'espressione del *c-fos* sia nel LC che nella midollare del surrene. Altri marcatori individuati durante esperimenti su animali sono il *neuropeptide Y* e la *galanina*, entrambi coespressi nelle vie NAergiche del LC. Sulla base di tali osservazioni è lecito supporre che in occasione di uno stress cronico avvengano delle modifiche di processi pre e post-sinaptici tali da portare ad un riadattamento delle vie coinvolte nella risposta acuta. In quest'ultima infatti viene mobilizzata la NA necessaria ad una risposta immediata e a breve termine. In occasione di una stimolazione protratta invece la NA mobilizzata originerà da un compartimento di riserva (*storage*), in modo tale da compensare l'aumentata richiesta e garantire un'adeguata risposta. Col prosieguo della risposta, il turnover del mediatore tenderà a diminuire, e la concentrazione di NA risulterà inalterata o addirittura aumentata, soprattutto a livello dell'Ippocampo e dell'Ipotalamo.

Stress e attività serotoninergica

Indagini sperimentali condotte sugli animali hanno mostrato come stress emozionali (ad esempio immobilizzazione forzata), siano in grado di modificare assetto recettoriale e scarica neuronale anche delle vie serotoninergiche, con differenze date dall'intensità e dalla durata dell'esposizione allo stress. Un esempio è stato riscontrato a livello delle vie 5-HTergiche che attivano i neuroni CRF a livello del NPV. Più complesso risulta comprendere quali siano le implicazioni comportamentali delle modificazioni stress-indotte sul sistema 5-HT, essendo questo implicato in funzioni sia ansiogene che ansiolitiche. Queste ultime sarebbero mediate da proiezioni del *rafe mediano* verso l'ippocampo per mezzo di recettori *5-HT1a*, mentre il ruolo ansiogeno di tale via sarebbe mediato dalle proiezioni che dal *rafe dorsale* raggiungono l'amigdala, in questo caso con recettori *5-HT2*.

Stress e sistema GABA

A livello cerebrale il sistema GABAergico risulta essere il più potente sistema neurotrasmettitoriale inibitorio. Esso agisce in altri termini come anti-stress. Si suppone che il complesso recettoriale GABA/BDZ rappresenti un elemento fondamentale nella neuropatogenesi dell'ansia, rivestendo un ruolo chiave nella reazione allo stress. È noto che le benzodiazepine agiscono sul sistema GABA/BDZ, facilitando la trasmissione GABAergica e implementando una funzione generale inibitoria a carico di numerose altre vie neurotrasmettitoriali. Alcuni studi, in particolare quelli dell'equipe di Biggio, dell'Università di Cagliari, sostengono che il sistema GABAergico e il complesso recettoriale GABA/BDZ subiscano modificazioni sotto stress. Più nello specifico si sarebbe riscontrato un aumento o una diminuzione del numero dei recettori GABA/BDZ, a seconda del tipo di stress presentato, a livello della corteccia, dello striato e del cervello. Inoltre alcune condizioni stressanti aumenterebbero l'attività modulatrice di neurosteroidi sintetizzati nel cervello, come l'allopregnanolone sul recettore GABA_A. Ancora più interessante è l'osservazione che l'attività GABAergica modulerebbe la risposta dopaminergica mesoprefrontale nello stress. Agonisti benzodiazepinici bloccherebbero attraverso i recettori GABA_A l'attivazione delle vie dopaminergiche mesoprefrontali stress-indotta. Agonisti inversi come le β carboline, medierebbero l'azione opposta, con attivazione di tali vie dopaminergiche.

Stress e attività dopaminergica

Da numerosi studi è stato suggerito che le proiezioni *DAergiche mesocorticali* verso la corteccia prefrontale siano quelle più sensibili agli stimoli stressanti. L'iperattivazione della neurotrasmissione DA sotto stress modulerebbe l'attività DA sottocorticale, in particolar modo a livello dei circuiti *mesolimbici e nigrostriatali*. L'attività dopaminergica prefrontale e corticale più in generale, ha un ruolo modulatore ed inibitorio sulle vie dopaminergiche sottocorticali, per cui un ipofunzionamento delle prima provocherebbe una disregolazione grave, evidente in occasione di importanti eventi stressanti. All'in-

terno di questo modello sarebbero coinvolti alcuni aminoacidi eccitatori come il *sistema glutamatergico*, potenziando la risposta DA prefrontale.

Stress e CRF

Da numerosi anni si è compresa la complessità del sistema CRF-ACTH, il quale agirebbe tanto a livello periferico sull'asse HPA con attivazione cortico-surrenale, quanto a livello centrale. Sperimentalmente è stato dimostrato come la maggior quantità di CRF a livello cerebrale sia presente nel *NPV dell'ipotalamo*, nel *nucleo centrale dell'amigdala*, nel *nucleo della stria terminale*, nel *locus coeruleus*. Le funzioni "neurotrope" del CRF hanno portato a riconoscere a questo ormone la capacità di attivare e coordinare le risposte comportamentali successive ad una stimolazione stressante. Oltre al suo ruolo ansiogeno a livello cerebrale, per cui oggi si suppone essere implicato nella genesi del Disturbo di Panico e nel Disturbo d'Ansia Generalizzato, il CRF sarebbe un potente attivatore del sistema neurovegetativo ortosimpatico, oltre ad essere un depressore vagale.

Anche per quanto riguarda l'ACTH è nota un'azione a livello cerebrale. In particolar modo alcune sequenze di tale ormone (come ad es. la 4-9, 4-10) agirebbero sul SNC e sul comportamento, migliorando le capacità prestazionali e le funzioni attentive.

In generale, l'attivazione del sistema CRF-POMC-ACTH davanti a situazioni percepite come minacciose, grazie a queste duplici funzioni del CRF e dell'ACTH e all'azione dei peptidi oppioidi POMC-derivati con funzione analgesica, costituirebbe una risposta in fase acuta di coping da parte dell'organismo per far fronte alle necessità.

Stress e sistema degli oppiati endogeni

La scoperta del sistema degli oppiati endogeni, costituito principalmente dalle *endorfine* e dalle *enkefaline*, ha reso possibile immaginare nuove prospettive per comprendere la modulazione emotiva del dolore e la patogenesi di alcuni disturbi clinici in cui è implicata la funzione di tali sostanze. Oltre a diverse classi di endorfine (alfa, beta, gamma e delta) esistono differenti tipi di recettori per queste

sostanze, con differente significato funzionale. L'adenoipofisi rappresenta la principale fonte di β -endorfina sierica mentre nel cervello la fonte principale delle β -endorfine è l'ipotalamo, con le sue proiezioni verso le aree deputate alla funzione analgesica, come il *grigio periacqueduttale*. Una delle funzioni delle β -endorfine meglio descritte è la modulazione della percezione e della reazione emozionale agli stimoli dolorosi, con conseguente analgesia ed effetti morfino-simili sul piano comportamentale. A partire dagli anni '80 e sulla base delle considerazioni di cui sopra, è stata posta attenzione al fenomeno della "analgesia da stress", per cui verrebbe spiegata la temporanea ridotta sensibilità al dolore di soggetti in stati di stress emozionale acuto. Infine particolare interesse ha suscitato l'ipotesi per cui un'alterazione nelle vie metaboliche di degradazione delle γ -endorfine costituirebbe un possibile correlato fisiopatologico della Schizofrenia. Tale ipotesi è tuttavia ancora da approfondire con ulteriori studi.

Stress e rischio di malattia

Lo stress non causa di per sé malattie, somatiche o psichiatriche: piuttosto le slatentizza, a seconda delle predisposizioni del singolo individuo (cfr cap. 15). Gli eventi di attivazione biologica e le risposte sul piano comportamentale che caratterizzano il fenomeno dello stress, quando sincrone ed articolate tra loro in funzione di un rapido adattamento agli eventi ambientali, rappresentano una funzione imprescindibile per ogni individuo. Le risposte adattative variano di intensità ed entità in funzione dell'evento scatenante. Possiamo dunque supporre che vi sarà uno stretto rapporto tra reazione di stress e aumentato rischio di malattia qualora le articolazioni di tali processi di adattamento devieranno da una condizione ritenuta ottimale e fisiologica.

Per praticità è utile schematizzare tali condizioni in quattro reazioni di stress patologiche principali.

- *Stress acuto di elevata intensità (reazioni di iperstress)*: negli studi sulla reazione d'allarme, la prima fase della risposta generale d'adattamento, già da tempo Selye aveva proposto l'ipotesi per cui in

condizioni acute alcune manifestazioni della reazione di stress potessero essere alla base di reazioni patologiche, specialmente in soggetti predisposti e a rischio.

- *Stress acuto e/o cronico in condizione di blocco dell'azione*: in determinate circostanze patologiche, l'equilibrio e la complementarità che caratterizza la risposta ottimale allo stress tra eventi biologici e schemi comportamentali adattativi non si realizza per cui, ad uno stato di attivazione dei primi non corrisponderà un adeguato conformarsi dei secondi, presentandosi così una reazione di stress con blocco dell'azione.
- *Stress cronico iperprotratto*: si tratta di un'esposizione cronica ad una sollecitazione stressante, davanti alla quale non sembrano più adeguate le possibilità di reazione dell'organismo. Sotto molti aspetti questa condizione corrisponde alla fase finale di esaurimento descritta da Selye, all'interno della sindrome generale di adattamento.
- *Stress acuto in un sistema con inibizione cronica della reazione di stress*: tale quadro è quello che allo stato attuale necessita di maggiori approfondimenti. L'ipotesi originaria afferma che la condizione di stress acuto in un organismo con inibizione cronica della stessa risposta allo stress,

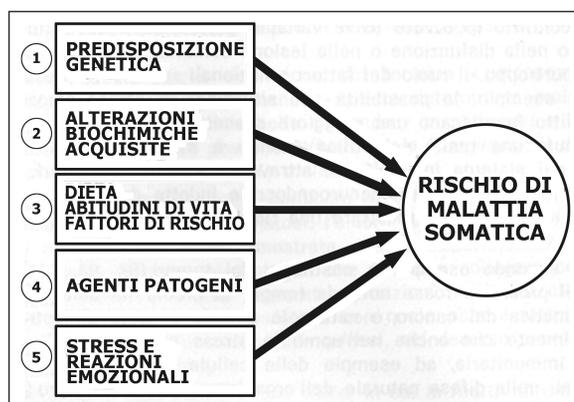


Fig 17.4 – È riconosciuto che eventi e situazioni esistenziali stressanti aumentano il rischio di morbilità e mortalità per malattie somatiche. Un'ampia letteratura documenta che lo stress – attraverso modificazioni neuroendocrine, neurovegetative e immuno infiammatorie ad esso associate – può agire come cofattore patogenetico, interagendo con altri fattori di rischio.

Lo stress può prendere 2 vie:

La via Somatica,

Dare una vasta gamma di sintomi e disturbi funzionali fino a patologie d'organo (cardiopatie, infezioni, ulcera, dolore, cancro)

La via Mentale,

dal "disagio" a sindromi psichiatriche (ansia, depressione, stress post traumatico, psicosi)

Fig 17.5 – Molti studi hanno dimostrato che eventi e situazioni esistenziali stressanti incrementano il rischio di malattie sia somatiche che psichiatriche, interagendo con diversi altri fattori di rischio. La reazione di stress coinvolge in casi differenti e a seconda delle vulnerabilità individuali, meccanismi e sistemi diversi, agendo come cofattore patogenetico.

comporti effetti ben più intensi e deleteri in confronto a quanto accade in organismi che abitualmente hanno sviluppato processi adattativi in differenti circostanze. Nell'uomo tale quadro si verificherebbe a partire da caratteristiche di personalità o fattori cognitivi per i quali si realizzerebbe una sistematica elusione di circostanze stressanti, minimizzandone inoltre l'impatto emozionale. In questo modo, favorendo un evitamento sistematico dell'attivazione della normale reazione di stress, si verificherebbe un'inibizione cronica della stessa, impedendo così un adattamento ottimale ad eventi e circostanze ambientali.

Neurobiologia centrale dello stress e disturbi psichiatrici

L'evidenza di modificazioni stress-indotte dei principali sistemi neurotrasmettitoriali e peptidergici centrali, indicano la possibilità che eventi di vita stressanti, intervenendo sugli equilibri neurochimici cerebrali, possano correlare con la manifestazione di alcuni disturbi psichiatrici. Determinate circostanze di vita dunque, potrebbero favorire l'insorgenza o influenzare il decorso di alcune patologie, mediante l'impatto e le modificazioni sulle strutture neurotrasmettitoriali principali. Appare evidente come questo nuovo approccio alla descrizione della

psicopatologia, seppur ben lontano dall'esaurire la complessità del problema, apra nuove interessanti prospettive riguardo il superamento delle dicotomie mente-corpo che per troppo tempo ha condizionato l'interpretazione e la descrizione dei disturbi mentali e che, allo stato attuale delle conoscenze, appare sempre più anacronistica.

Stress e depressione

In letteratura esiste un ingente numero di studi che documentano la stretta relazione tra eventi stressanti (recenti perdite affettive) e depressione. Uno studio di Kendler et al., condotto su 1360 gemelle, ha analizzato la predizione di episodi di depressione maggiore secondo un modello eziologico integrato. Tra quelli esaminati, lo studio ha concluso che i fattori predittori principali tra loro interagenti fossero in ordine decrescente *eventi stressanti esistenziali, fattori genetici, episodi depressivi maggiori pregressi, nevroticismo*. Appare chiaro, da questo come da altri studi, che la depressione sia una malattia multifattoriale la cui eziologia nasce dall'interazione tra fattori di rischio genetici, temperamentalmente e ambientali.

Per quanto riguarda i meccanismi neurochimici di mediazione tra eventi di vita e depressione, gli elementi più interessanti riguardano il sistema NAergico e quello 5-HTergico.

Il rapporto tra stress, NA centrale e depressione è stato indagato da pochi studi, tutti condotti su modelli animali. Ancora una volta si mettevano in evidenza le strette relazioni tra influenze ambientali e depressione. In particolare si osservava come una serie di stressors inevitabili ed incontrollabili conducessero l'animale da esperimento ad una condizione di "*learned helplessness*", che seppur in termini semplificativi e riduzionisti, ricordava uno vero stato depressivo con ritardo motorio, ridotta motivazione, riduzione dell'interesse sessuale.

Con una serie di importanti studi, Weiss et al. (1989) hanno dimostrato che la *depressione stress-indotta* si associa ad uno stato di deplezione centrale di NA, in particolare a livello del locus coeruleus. Tale deplezione deriva dall'esaurimento delle capacità di risposta a stimoli stressanti inevitabili, e conseguentemente dalla compromissione delle riserve

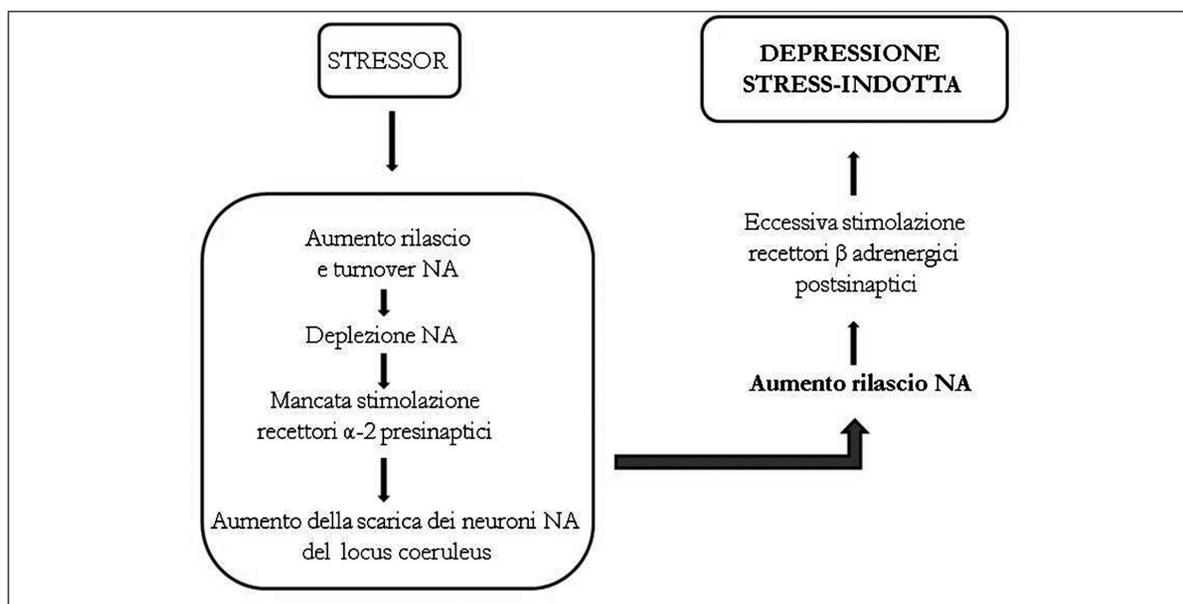


Fig 17.6 – Rappresentazione schematica dei meccanismi NAergici alla base della Depressione stress-indotta su modello animale.

funzionali del sistema NA intervenute in un secondo momento. La minore stimolazione dei *recettori pre-sinaptici alfa-2*, ad azione inibente la scarica dei neuroni del LC, porta ad un aumento protratto della trasmissione nei campi di proiezione NA del Locus Coeruleus, con iperstimolazione dei *recettori beta-2 post-sinaptici*. In seguito all'esposizione a stimoli continui, si giunge in questo modo ad uno stato di iperattivazione ed esaurimento funzionale del sistema e ipersensibilità recettoriale post-sinaptica. Tali modelli, seppur più vicini alla descrizione di una "depressione ansiosa" e assolutamente non esaustivi della complessità di tale disturbo mentale, mostrerebbero come alcune alterazioni neurotrasmettitoriali e sinaptiche possano essere in alcuni casi il prodotto finale di riadattamenti neurochimici stress-indotti. Così, sollecitazioni emozionali che producano una attivazione cronica di tali circuiti si tradurrebbero in modificazioni biologiche cerebrali, ancora una volta superando il problema di una distinzione tra interpretazioni biologiche ed interpretazioni psicologiche dei disturbi mentali.

Per quanto riguarda le relazioni tra stress, sistema 5-HT e depressione, l'insieme delle conoscenze è meno definito, anche a causa del grande numero di tipi recettoriali per la serotonina che rivestono

ruoli funzionali differenti. Alcuni studi su animali hanno suggerito che dopo un'esposizione protratta ad agenti stressanti aumenta il rilascio di 5-HT, con aumento del turnover. La conseguente iperstimolazione degli autorecettori pre-sinaptici a funzione inibitoria porterebbe ad un ridotto rilascio di serotonina, per meccanismo controregolatorio. In seguito a stimoli protratti, un'eccessiva riduzione del rilascio di 5-HT causerebbe una ipersensibilizzazione recettoriale post-sinaptica. Tale modello suggerirebbe un meccanismo patogenetico della depressione, spiegando anche l'azione terapeutica di farmaci come i *tricilici* e gli *SSRI*.

Altri studi relativi agli stretti rapporti tra stress e depressione (HM van Praag et al.) confermerebbero l'esistenza di sindromi depressive in cui l'abbassamento del tono dell'umore sarebbe secondario ad una disfunzione nella gestione dell'ansia e di situazioni o eventi aggressivi. Alla base vi sarebbe sempre una compromissione specifica dei circuiti 5-HTergici, che costituirebbe il correlato neurobiologico dell'importante suscettibilità di tali pazienti alle perturbazioni nella regolazione e nella gestione di ansia e aggressività. In questo modo tale disfunzione serotoninergica comporterebbe una maggiore sensibilità ad eventi stressanti, i quali a loro volta

condurrebbero ad una sintomatologia caratterizzata da ansia e disforia. Solo in un secondo momento dunque si costituirebbe una vera e propria sintomatologia depressiva, con un franco abbassamento del tono dell'umore.

Stress e disturbo maniaco

Vi sono evidenze per cui l'esordio di disturbi maniacali possa essere innescato o precipitato da eventi stressanti. Tuttavia si ritiene che tale relazione sia da riferirsi unicamente al primo episodio clinico, essendo la ciclicità caratteristica di tale disturbo poco associata alla presenza di stimolazioni ambientali. È opportuno interrogarsi inoltre se gli eventi stressanti precedenti l'esordio del disturbo siano effettivamente eventi indipendenti o se piuttosto rappresentino l'effetto delle prime manifestazioni del disturbo.

Stress e disturbi d'ansia

Per quanto riguarda il *Disturbo d'Ansia Generalizzato* non è possibile comprendere totalmente se la relazione tra manifestazioni cliniche ed eventi stressanti abbia un ruolo puramente etiologico, o se piuttosto eventi esistenziali importanti agiscano sovrapponendosi alla dimensione clinica di tale disturbo. Numerosi studi hanno comunque evidenziato l'importanza della dimensione psicologica nell'instaurarsi e nell'entità della reazione d'ansia. *Drugan et al.* (1989) hanno dimostrato che l'esposizione a stressors produce modificazioni del complesso recettoriale GABA/BDZ tanto più importanti quanto gli stimoli siano incontrollabili e non vi sia la possibilità di reagire loro validamente. La possibilità di reagire all'evento infatti sarebbe associata ad una maggiore attivazione del complesso GABA/BDZ, con inibizione della reazione d'ansia a livello comportamentale.

Il sistema GABAergico costituisce un potente inibitore della risposta dell'asse HPA sotto stress mediante inibizione del rilascio del CRF. Numerosi studi (Pancheri, Biondi et al., Sapienza, Università di Roma) avrebbero tentato di descrivere come tecniche di biofeedback e rilassamento, intervenendo sulle stesse vie e sugli stessi meccanismi, possano

inibire la risposta da stress dell'asse HPA (al termine di un trattamento di 20 sedute si riscontravano livelli plasmatici di ACTH e prolattina significativamente più bassi rispetto ai livelli delle sedute iniziali). Tali variazioni venivano messe in relazione con modificazioni centrali, a livello della regolazione sovraipotalamica del NPV.

Stress e Disturbo di Panico

Sulla base di numerosi dati sperimentali, tra cui l'evidenza che il sistema centrale NA ha un ruolo come base patogenetica per gli attacchi acuti d'ansia tipici del *Disturbo di Panico*, si ritiene che stressors emozionali di significativa importanza colpiscano un senso di "sicurezza affettiva" favorendo in alcuni soggetti predisposti o con fattori di rischio (eventi di perdita affettiva anche in età infantile) una destabilizzazione dei sistemi di controllo omeostatico del sistema NA a livello del LC. Quindi, l'esposizione a stimoli ansiogeni precipitanti con significato di pericolo imminente, attiverrebbe un rilascio acuto di NA, con successivo aumentato *arousal adrenergico* sia centrale che periferico. Sul piano clinico si manifesterebbero episodi acuti di iperattivazione neurovegetativa ortosimpatica e sul piano psichico episodi acuti di ansia.

Disturbo Post-traumatico da Stress (DPTS)

Questo Disturbo rappresenta il miglior paradigma per comprendere come l'approccio dicotomico tra interpretazione biologica e interpretazione psichica dei disturbi mentali sia da considerarsi superata. È infatti evidente che un trauma primariamente psicologico, acuto e di grande intensità, incontrollabile dal soggetto, venga trasdotto in modificazioni biologiche durature nel tempo, agendo anche sulla regolazione dell'espressione genica.

Disturbi deliranti e Schizofrenia

Per quanto riguarda i *disturbi psicotici*, l'evidenza di un ruolo patogenetico di eventi stressanti è meno chiara rispetto ai disturbi di cui sopra. Episodi e circostanze di vita stressanti avrebbero tuttavia un'influenza sulla riacutizzazione e sul decorso delle malattie psicotiche. Seppur non esaustivo, il model-

lo DAergico appare molto utile per la comprensione dei correlati neurobiologici delle riacutizzazioni psicotiche stress-indotte. In condizioni normali l'attività prefrontale DAergica svolge una funzione modulatorio-inibitoria dell'attività DAergica sottocorticale, a sua volta eccitatoria verso quella corticale. Nella *Schizofrenia* si suppone una ipofunzione DAergica corticale a livello prefrontale, per cui ne deriverebbe una ridotta azione modulatoria cortico-sottocorticale in occasione di stimolazioni stressanti. In tali situazioni, sovrappoendosi inoltre l'azione eccitatoria sul sistema DA da parte del *sistema glutamatergico* a livello prefrontale, si verificherebbe una sovraeccitazione non controllabile.

I neuropeptidi e il sistema psiconeuroendocrino

I sistemi endocrino e peptidergico sono come si è visto ampiamente coinvolti nella reazione di stress, suscitata sia da stimoli fisici che emozionali. Essi sono stati studiati negli anni dal '70 al '90 come l'anello di congiunzione tra mente e corpo, una importante chiave di lettura scientifica per la medici-

na psicosomatica, dato che molti ormoni e neuropeptidi assolvono a funzioni sia metaboliche che di modificazioni del comportamento, sia nell'animale che nell'uomo.

I neuropeptidi costituiscono un gruppo eterogeneo di molecole di natura proteica, composte da un minimo di due amminoacidi, con funzione neuromodulatoria complessa. A livello della sinapsi neuronale i neuropeptidi possono agire da neurotrasmettitori, da neuroormoni o da co-trasmettitori a seconda della sede e della funzione presa in considerazione (**Tabella 17.I, 17.II**). La funzione co-trasmettitoriale è particolarmente importante perché ha permesso di sovvertire la concezione neurofisiologica classica secondo cui ogni neurone utilizza un solo neurotrasmettitore (**Tabella 17.III**). I neuropeptidi possono essere centrali (ipotalamici,

Tabella 17.I – Definizione di neurotrasmettitore, neuroormone, co-trasmettitore.

Neurotrasmettitore	Sintetizzato da precursori semplici ed accumulato nelle vescicole nel terminale assonale Rilasciato dopo stimolazione del neurone con azione locale Riproduce la risposta attesa determinata da quel neurone
Neuroormone	Secreto come il neurotrasmettitore ma con azione anche a distanza per trasferimento dal circolo ematico
Co-trasmettitore	Sintetizzato da aminoacidi con le stesse modalità di una proteina ed accumulato nel neurone; coesiste con altri neurotrasmettitori o co-trasmettitori nello stesso neurone Rilasciato in seguito a stimolazione del neurone Non riproduce la risposta attesa determinata da quel neurone Modula le risposte e la trasduzione del segnale di recettori post-sinaptici stimolati da neurotrasmettitori contenuti nello stesso neurone presinaptico

Tabella 17.II – Principali differenze tra neuropeptidi e neurotrasmettitori non peptidici.

Neurotrasmettitori non peptidici (monoamine o aminoacidi)	Neurotrasmettitori peptidici (neuropeptidi)
Sintesi e impacchettamento a livello del terminale assonale presinaptico	Sintesi e impacchettamento a livello del corpo cellulare del neurone presinaptico, come una proteina normale, con successivo trasporto lungo l'assone fino al terminale assonale presinaptico
Sintetizzati in conformazione già attiva	Conformazione attiva per scissione da pre-propeptidi contenenti diversi neuropeptidi o ormoni
Inclusi in piccole vescicole sinaptiche	Inclusi in grandi vescicole sinaptiche
Azione terminata per ricaptazione da parte delle pompe di ricaptazione specifiche presenti nel terminale presinaptico	Azione terminata per proteolisi in metaboliti inattivi da parte delle peptidasi cataboliche o per diffusione
Riciclaggio dei neurotrasmettitori e delle componenti vescicolari	Degradazione dei neuropeptidi e delle componenti vescicolari
Rilascio ed azione a livello dello spazio sinaptico	Rilascio ed azione possibili anche ad una certa distanza
Azione di breve durata (millisecondi)	Possibile azione di durata più lunga (secondi)
Efficaci in concentrazioni maggiori rispetto ai neuropeptidi	Efficaci in concentrazioni sensibilmente inferiori (nanomoli)

Tabella 17.III – Neurotrasmettitori e neuropeptidi co-trasmettitori.

Dopamina	Enkefaline, Colecistochinina, Neurotensina, Sostanza P, Sostanza K
Noradrenalina	Enkefaline, Somatostatina, Neurotensina, Neuropeptide Y, Vasopressina
Adrenalina	Enkefaline, Neurotensina, Neuropeptide Y, Sostanza P
Serotonina	Enkefaline, Sostanza P, TRH, Colecistochinina
Acetilcolina	Enkefaline, Somatostatina, Neurotensina, GnRH, Sostanza P, TRH, VIP, Galanina
Acido gamma-aminobutirrico (GABA)	Somatostatina, Motilina, Colecistochinina, Neuropeptide Y, Oppioidi endogeni, Galanina

extraipotalamici), periferici (ipofisari, extraipofisari) o misti (**Tabella 17.IV**).

Tabella 17.IV – Elenco di alcuni neuropeptidi presenti nel sistema nervoso centrale.

Neuropeptidi ipotalamici	GnRH TRH CRH GHRH Somatostatina
Neuropeptidi neuroipofisari	Vasopressina Ossitocina Neurofisine
Neuropeptidi adenoipofisari	ACTH (AdrenoCorticoTropic Hormone) MSH (α , β , γ) (Melanocyte Stimulating Hormone) LH TSH GH PRL CLIP (corticotropin like intermediate lobe peptide)
Peptidi oppioidi	Derivati della POMC (prooppiomelanocortina): α -endorfina, β -endorfina, γ -endorfina Derivati della proenkefalina A: Met-enkefalina, Leu-enkefalina Derivati della prodinorfina (o proenkefalina B)
Neuropeptidi intestinali	VIP (Vasoactive intestinal peptide) CCK (Colecistochinina) Gastrina Bombesina Secretina Motilina Glucagone Insulina Polipeptidi pancreatici
Altri	Sostanza P Neurotensina Angiotensina Bradichinina Neuropeptide Y Calcitonina Carnosina

L'interesse riguardo ai neuropeptidi nasce dal fatto che osservazioni sperimentali hanno suggerito possibili implicazioni in alcuni disturbi psichiatrici la cui eziopatogenesi è molto complessa e non attribuibile solamente alle singole alterazioni biologiche, ma la scoperta di un possibile ruolo dei neuropeptidi concorre all'evoluzione delle conoscenze in psichiatria (**Tabella 17.V**).

Tabella 17.V – Neuropeptidi e disturbi psichiatrici.

Neuropeptidi	Possibili implicazioni in disturbi neuropsichiatrici
CRH	disturbo depressivo, malattia di Alzheimer, anoressia nervosa, disturbi da stress
TRH	disturbo depressivo, disturbi psicotici
Vasopressina	disturbi della memoria (incerto nell'uomo), disturbi dell'umore, schizofrenia
Oppioidi	schizofrenia, dipendenza da sostanza, disturbi dell'umore, autismo, disturbi alimentari
GnRH	disturbi del comportamento sessuale, impotenza psicogena
Ossitocina	disturbo depressivo, disturbi postpartum, anoressia nervosa, schizofrenia, disturbo ossessivo compulsivo
CCK e peptidi correlati	schizofrenia, disturbo di panico, disturbi d'ansia, disturbi alimentari
Neuropeptide Y	disturbi alimentari, disturbi d'ansia, disturbi dell'umore
Neurotensina	schizofrenia, malattia di Parkinson, malattia di Huntington, sindrome di Down
Galanina	malattia di Alzheimer, disturbi dell'umore
Citochine (IL1, IL6, interferoni)	disturbo depressivo, sindrome da fatica cronica
Somatostatina	disturbo depressivo, malattia di Alzheimer, malattia di Parkinson, sclerosi multipla, epilessia

Inoltre, i neuropeptidi sono estremamente sensibili a stimoli e stress emozionali, svolgono molteplici funzioni sia a livello centrale che periferico, partecipano nella modulazione del sistema immunitario, agiscono sul comportamento e sul metabolismo, hanno un ruolo fondamentale nell'ambito della regolazione neuroendocrina, tutti motivi validi per cui potrebbero contribuire al superamento della dicotomia mente-corpo e spiegare come lo psichico possa ripercuotersi sull'organico.

Sistemi peptidergici integrati

Un modello utile per comprendere le funzioni a cui adempiono i neuropeptidi è quello dei sistemi peptidergici integrati, proposto da Pancheri nel 1984: sistema dell'azione, sistema del piacere-dolore, sistema della sessualità e riproduzione, sistema del supporto biologico di base. Questa è una visione d'insieme, seppur non esaustiva, che prevede l'integrazione funzionale dei sistemi peptidergici tra di loro ed a livello centrale e periferico e la loro connessione con i diversi programmi di stress con lo scopo finale dell'adattamento e della sopravvivenza dell'individuo (**Tabella 17.VI**).

1) Sistema peptidergico dell'azione

Il sistema peptidergico dell'azione usufruisce del CRH, ACTH, TRH e vasopressina per creare le condizioni per una risposta ottimale dell'organismo quando esposto a situazioni di pericolo o minaccia, motivo per cui si ritiene che esso sia il mediatore più importante del programma di stress individuale. La sua attivazione a livello del sistema nervoso centrale prepara all'azione, l'attivazione periferica provvede al sostegno endocrino-metabolico indispensabile per l'azione (**Tabella 17.VII**).

CRF: Il CRF è un neuropeptide di 41 aminoacidi che si riscontra soprattutto in nuclei ipotalamici che proiettano all'eminenza mediana quali paraventricolare, supraottico, soprachiasmatico, arcuato, nell'ippocampo, nell'amigdala e nella corteccia. Viene secreto dall'ipotalamo e dalle sedi extraipotalamiche nell'ambito della reazione da stress e attiva la cascata ipotalamo-ipofisi-corticosurrene, regolando la secrezione dell'ACTH adenoipofisario; in più, sarebbe il segnale più rilevante per la scissione della proopiomelanocortina in peptidi biologicamente attivi. La serotonina, l'acetilcolina e la noradrenalina stimolano la secrezione del CRF con modalità dose-dipendente, mentre la sua secrezione

Tabella 17.VI – Sistemi peptidergici integrati.

Sistema peptidergico	Neuropeptidi coinvolti	Funzioni biologiche e comportamentali	Programma di stress
Azione	CRH ACTH TRH Vasopressina (ADH)	Lotta/Fuga Dominanza/Sottomissione	Individuale Attaccamento/perdita Riproduttivo
Piacere-dolore	Endorfine Enkefaline	Rinforzo di comportamenti Gratificazione/ricompensa	Attaccamento/perdita Riproduttivo
Sessualità e riproduzione	GnRH FSH, LH Ossitocina Prolattina	Corteggiamento Accoppiamento Riproduzione Cura della prole	Riproduttivo Attaccamento/perdita
Supporto biologico di base	CCK Bombesina Neuropeptide Y VIP Neurotensina Angiotensina Immuno-peptidi	Funzioni vitali di base Supporto degli altri sistemi	Funzioni vitali di base

viene soprattutto inibita da ACTH e corticosteroidi con un meccanismo a feedback negativo. La funzione principale del CRF è quella di regolare le risposte endocrine, autonome, comportamentali e immuni dell'organismo allo stress (a livello neurofisiologico il CRF regolerebbe le modificazioni dell'eccitabilità neuronale stress associata), mediante la stimolazione della secrezione dell'ACTH ed in collaborazione con il locus coeruleus, sede d'origine del sistema noradrenergico encefalico. È interessante notare che il CRF sembra essere un neuropeptide più potente dell'ACTH nella modulazione della reazione da stress. Altri effetti a livello centrale sono l'attivazione comportamentale, l'aumento dell'attività locomotoria, la ridotta assunzione di cibo (nel liquor di pazienti anoressiche sono state riscontrate concentrazioni elevate di CRF), l'immunosoppressione, l'attivazione del sistema nervoso autonomo, l'alterazione del ritmo sonno-veglia, l'inibizione del comportamento sessuale.

ACTH: La proopiomelanocortina, precursore composto da 256 aminoacidi, viene scissa in ACTH, da cui derivano α -MSH e CLIP, e in β -LPH (lipotropina) da cui derivano γ -LPH e β -endorfina. Dalla β -endorfina si generano γ -endorfina ed α -endorfina (Fig 17.7). L'ACTH viene prodotto nell'adenipofisi, tuttavia si riscontra anche a livello di altre aree cerebrali quali nuclei ipotalamici (un circuito importante è quello che parte dal nucleo arcuato con proiezioni a setto, ippocampo, altri nuclei ipotalamici, amigdala), tronco cerebrale, corpo striato, cervelletto, corteccia. L'ACTH fa parte dell'asse ipotalamo-ipofisi surrene e stimola la zona fascicolata della corticale surrenale a produrre e a secernere ormoni cor-

ticosteroidi. La secrezione dell'ACTH ipofisario viene soprattutto stimolata dal CRF ipotalamico e da una bassa concentrazione plasmatica di corticosteroidi, viceversa viene inibita da un'alta concentrazione plasmatica di corticosteroidi tramite un meccanismo a feedback negativo. I livelli ematici di ACTH e del cortisolo seguono un ritmo circadiano con sintesi e rilascio intermittente, essendo massimi nelle prime ore mattutine e minimi verso le ore 24. I livelli cerebrali di ACTH risultano elevati sotto stress acuto, nell'astinenza da oppiacei, durante il sonno REM. Negli ultimi anni sono state collezionate evidenze sperimentali per quanto riguarda gli effetti dell'ACTH sul sistema nervoso centrale che si manifestano poi a livello comportamentale. Esso regola le risposte periferiche e centrali allo stress, stimola l'apprendimento e la memoria a breve termine per via di un aumento della vigilanza e dell'attenzione (a tale proposito è interessante notare come l'ACTH risulta ridotto in tutte le tipologie di demenza, soprattutto in pazienti con importante atrofia corticale), impedisce l'addormentamento in caso di pericolo od inopportunità, favorisce la consumazione dell'atto sessuale. Inoltre, l'ACTH avrebbe proprietà neurogeniche, potendo modificare la sintesi di RNA e proteine cerebrali ed influire sul ricambio dei neurotrasmettitori.

TRH: Il TRH è un neuropeptide ipotalamico composto da 3 aminoacidi che stimola la produzione e liberazione ipofisaria di TSH e di conseguenza l'aumento periferico di T3 e T4. Inoltre, induce un incremento delle concentrazioni plasmatiche di PRL, ACTH, GH. Spesso si riscontra come co-trasmittitore della serotonina in neuroni che proiettano al midollo spinale. A livello centrale comporta un'attivazione comportamentale ed un miglioramento del tono dell'umore in soggetti sani ed in pazienti depressi e schizofrenici.

Vasopressina (ADH): La vasopressina è un nonapeptide che viene sintetizzato nei nuclei soprattorico e paraventricolare ipotalamici insieme all'ossitocina, e nel nucleo soprachiasmatico. Oltre ai noti effetti periferici, la vasopressina ha importanti azioni a livello centrale soprattutto sul miglioramento della memoria attraverso il potenziamento del consolidamento mnemonico e del richiamo di

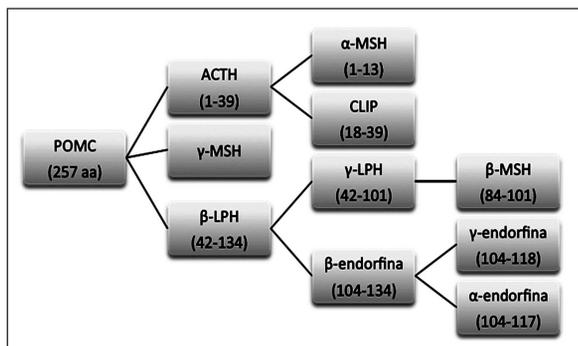


Fig 17.7 – Clivaggio della Proopiomelanocortina e derivati.

Tabella 17.VII – Sistema peptidergico dell'azione.

Neuropeptidi	Azioni centrali (comportamentali)	Azioni periferiche (supporto endocrino-metabolico)
CRF	Attivazione Prestazionale Motoria Affettiva ↑Ansia	+SNA simpatico -SNA parasimpatico ↑ACTH
ACTH	Attivazione Prestazionale Motoria Affettiva ↑Ansia	↑Cortisolo
TRH	Attivazione comportamentale Miglioramento del tono dell'umore	↑T3 ↑T4
ADH	Attivazione mnemonica Facilitazione dell'apprendimento	Vasocostrizione ↑Riassorbimento renale di acqua ↑ACTH

informazioni memorizzate, sull'apprendimento e sulla modulazione delle emozioni. In aggiunta, la vasopressina partecipa nella gestione della risposta centrale allo stress in quanto può potenziare l'effetto del CRF sul rilascio dell'ACTH adenoipofisario.

2) Sistema peptidergico del piacere-dolore

Il ruolo del sistema peptidergico del piacere-dolore è di notevole importanza nell'interazione con gli altri sistemi peptidergici e nei programmi di stress riproduttivo e di attaccamento/perdita. I suoi mediatori sono rappresentati dai peptidi oppioidi endogeni, soprattutto dalla β -endorfina e dalla met-enkefalina. I peptidi oppioidi endogeni sono suddivisi in tre famiglie che originano da precursori diversi:

- α -, β -, γ -endorfina (derivati della POMC): Le endorfine di origine ipofisaria vengono rilasciate dall'adenoipofisi (**Fig 17.7**) ed agirebbero da ormoni mentre le endorfine di origine centrale, che sono contenute nei nuclei arcuato e del tratto solitario con proiezioni nel setto anteriore, nucleo paraventricolare, sostanza grigia periacqueduttale, svolgerebbero un ruolo neurotrasmettitoriale e neuromodulatorio. Le endorfine si legano ai recettori μ (agonista esogeno: morfina) che sono localizzati a livello di: sostanza grigia periacqueduttale e talamo coinvolti nell'elaborazione psichica del dolore, sistema extrapiramidale, sistema limbico deputato alla gestione delle emozioni ed alle sensazioni di gratificazione.

- *met-, leu- enkefaline* (derivati della proenkefalina): Si tratta di due pentapeptidi che si trovano soprattutto nei gangli della base, ma diffusi in tutto il SNC e SNP. Si legano principalmente ai recettori δ , distribuiti a livello di: sostanza gelatinosa di Rolando che regola la trasmissione della nocicezione, sistema extrapiramidale e sistema limbico.
- *dinorfina A, dinorfina B, α - e β -neendorfina* (derivati della prodinorfina): Sono presenti in diverse zone del SNC quali neuroipofisi, nucleo sopraottico, nel corpo striato, nel mesencefalo e nell'ippocampo. Le dinorfine interagiscono soprattutto con i recettori κ .

Gli effetti cellulari indotti dai recettori per gli oppioidi, che si possono localizzare sia a livello pre-sinaptico sia a livello postsinaptico, sono generalmente di tipo inibitorio. Quando l'organismo è sottoposto a stress, la ben nota azione analgesica degli oppioidi endogeni è dovuta all'attivazione di piccoli interneuroni encefalinergici a livello delle corna dorsali del midollo spinale con conseguente blocco della liberazione di sostanza P dalle terminazioni nervose. Altro effetto altrettanto importante è la stimolazione di sensazioni di gratificazione-ricompensa e di euforia mediata dall'attivazione di recettori μ e δ situati nel nucleo accumbens (sistema mesolimbico) con successiva inibizione di interneuroni GABAergici e aumentato rilascio di dopamina. A tale proposito è stata ipotizzata una funzione psicoto-mimetica endogena dell' α -endorfina ed

Tabella 17.VIII – Sistema peptidergico del piacere-dolore.

Neuropeptidi	Azioni centrali (comportamentali)	Azioni periferiche
Endorfine Enkefaline	↓Dolore e reattività emozionale al dolore ↓Ansia ↓Comportamento sessuale ↑Euforia e gratificazione-ricompensa ↑Appetito	Analgesia stress-indotta Azione antiaritmica ed antifibrillante Azione anti-ipertensiva Potenziamiento di risposte immunitarie

un'azione antipsicotica endogena della γ -endorfina, proponendo un possibile ruolo di questi due neuropeptidi nell'eziopatogenesi della psicosi tuttora non confermato. Inoltre, gli oppioidi endogeni hanno azione ansiolitica svolta tramite attivazione di recettori μ e δ a livello del locus coeruleus con conseguente inibizione della liberazione di noradrenalina, inibiscono il comportamento sessuale attraverso la diminuzione a livello ipotalamico della liberazione di GnRH ed a livello ipofisario del LH e del FSH, stimolano l'appetito per cibi ad alto contenuto di grassi, hanno azione antiaritmica ed antifibrillante.

3) Sistema peptidergico della sessualità e riproduzione

Il sistema peptidergico della sessualità e riproduzione è il principale mediatore del programma di stress riproduttivo, indispensabile per la sopravvivenza della specie. È rappresentato dal GnRH ipotalamico e dal LH ed FSH adenoipofisari, dall'ossitocina dei nuclei paraventricolare e sopraottico ipotalamici, dalla PRL secreta dall'adenoipofisi (Tabella 17.IX).

GnRH: è un decapeptide di origine ipotalamica che modula, regola e facilita il comportamento sessuale e la riproduzione attraverso l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. In più, aumenta lo stato di vigilanza.

Prolattina: la secrezione adenoipofisaria di prolattina è sotto controllo inibitorio mediato da parte di dopamina, GABA, acetilcolina, estrogeni, PIF (Prolactin Inhibiting Factor), mentre ne stimolano il rilascio soprattutto TRH, ossitocina, angiotensina, VIP, peptidi oppioidi. Oltre alle azioni periferiche, gli effetti centrali della prolattina includono

l'induzione del comportamento materno e l'inibizione dell'attività sessuale; è stata proposta anche una possibile implicazione nei processi mnestici.

Ossitocina: è un nonapeptide ipotalamico che si distingue dalla vasopressina per due aminoacidi e che viene anch'essa prodotta nei nuclei sopraottico e paraventricolare. A livello centrale stimola il comportamento materno e possiede un effetto amnestico compromettendo soprattutto il richiamo di informazioni già apprese. Inoltre, l'ossitocina partecipa nella modulazione dei comportamenti sociali complessi e nella strutturazione della teoria della mente facilitando l'interpretazione del significato emotivo della mimica e dello stato mentale altrui.

Tabella 17.IX – Sistema peptidergico della sessualità e riproduzione.

Neuropeptidi	Azioni centrali (comportamentali)	Azioni periferiche
GnRH	Facilitazione del comportamento sessuale	↑LH, FSH → ↑Ormoni gonadici
Prolattina	Induzione del comportamento materno Inibizione dell'attività sessuale	Stimolo sulla lattazione
Ossitocina	Induzione del comportamento	Contrazioni dell'utero

4) Sistema peptidergico del supporto biologico di base

Il sistema peptidergico del supporto biologico di base partecipa in processi fisiologici come alimentazione, metabolismo, bilancio idrico, sonno e bioritmi, motivo per cui risulta essenziale per la sopravvivenza. I mediatori principali coinvolti sono la colecistochinina, il neuropeptide Y, la neurotensina, la bombesina, il VIP, l'angiotensina, alcuni immunopeptidi.

Colecistochinina (CCK): a livello del SNC si riscontra l'isoforma costituita da otto amminoacidi, in qualità di co-trasmittitore, in neuroni dopaminergici dell'area ventrosegmentale e del nucleus accumbens, in neuroni GABAergici corticali, nell'ippocampo, nella corteccia frontale. È tra i neuropeptidi più rappresentati nel SNC, secondo solo al

Tabella 17.X – Sistema peptidergico del supporto biologico di base.

Neuropeptidi	Azioni centrali (comportamentali)	Azioni periferiche (supporto endocrino-metabolico)
Colecistochinina	Modulazione attività dopamino-dipendenti Inibizione del comportamento alimentare	Contrazione colecisti Stimolazione secrezione pancreatica
Neuropeptide Y	Stimolazione dell'appetito Induzione dell'assunzione di liquidi Potenziamento della memoria Riduzione dei comportamenti sessuali Regolazione dei bioritmi	Inibizione motilità del colon Vasocostrizione Azione inotropica e cronotropica positiva
Neurotensina	Modulazione attività dopamino-dipendenti Rinforzo comportamentale Effetto analgesico	Ipotensione Vasodilatazione cutanea Effetti gastrointestinali Iperglucagonemia ed iperglicemia Ipercortisolemia
Bombesina	Induzione di sazietà Rallentamento del metabolismo Induzione di ipotermia	Contrazione del piloro Ritardo dello svuotamento gastrico Inibizione della secrezione acida gastrica
VIP	Eccitazione neuronale Regolazione flusso ematico cerebrale	Vasodilatazione Lipolisi Stimolazione secrezione pancreatica
Angiotensina	Stimolazione dell'appetito Induzione dell'assunzione di liquidi	Vasocostrizione
Immunopeptidi	Modulazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene Inibizione GnRH Effetti sul tono dell'umore e sul sonno	Azioni nel contesto del sistema immunitario

neuropeptide Y. Da un punto di vista neurofisiologico la CCK stimola la trasmissione neuronale specialmente nel sistema mesolimbico e nel corpo striato e sarebbe quindi implicata nella trasmissione dopaminergica. Inoltre, ha effetto ansiogeno, agisce come fattore di sazietà ed inibisce il comportamento appetitivo alimentare.

Neuropeptide Y: è il neuropeptide più abbondante a livello centrale e quello più sensibile allo stress ambientale. Nel SNC si ritrova soprattutto nei nuclei paraventricolare ed arcuato dell'ipotalamo, nel sistema limbico, nella corteccia. È composto da 36 aminoacidi ed è anche compreso nel gruppo dei polipeptidi pancreatici. Le sue funzioni comprendono stimolazione dell'appetito e dell'ingestione di carboidrati, induzione dell'assunzione di liquidi, potenziamento della memoria, riduzione dei comportamenti sessuali, regolazione dei bioritmi, probabile effetto ansiolitico.

Bombesina: è un tetradecapeptide "cerebro-intestinale" che induce un senso di sazietà ed ha azioni importanti sull'omeostasi, sulla glicemia e sulla temperatura corporea con un effetto complessivo di rallentamento del metabolismo.

Neurotensina: è un tridecapeptide che a livello del SNC si riscontra nel ipotalamo basale, nel nucleus accumbens, nel setto, nella sostanza gelatinosa di Rolando; è coinvolta nella modulazione dell'attività di neuroni dopaminergici e sembra ridurre la sintesi di dopamina causando effetti centrali simil-neurolettici. Inoltre, ha effetto analgesico e di rinforzo comportamentale.

Angiotensina: peptidi facenti parte della famiglia delle angiotensine sono stati riscontrati in qualità di co-trasmittitori in sedi periventricolari quali l'area postrema, l'epifisi, l'ipofisi intermedia, il giro sotto-fornicale con probabile attività neurofisiologica di tipo eccitatorio. È responsabile non solo del controllo periferico ma anche di quello centrale della pressione arteriosa e dell'omeostasi del volume, stimola l'appetito per i cibi salati e l'assunzione di liquidi.

VIP (Vasoactive Intestinal Polypeptide): fa parte dei peptidi strutturalmente simili al glucagone ed è stato rinvenuto in neuroni corticali, nel nucleo soprachiasmatico, nell'amigdala. A livello centrale sembra avere un effetto neuronale eccitatorio e di regolazione del flusso ematico in base all'attività cerebrale.

5) Altri neuropeptidi

Sono state dimostrate azioni comportamentali e psicobiologiche anche per altri neuropeptidi, sebbene con evidenza minore.

MSH (Melanocyte Stimulating Hormone): l'MSH provvede alla melanogenesi ed è sotto il controllo inibitorio del MIH (*Melanocyte Inhibiting Hormone*). Viene secreto in condizioni di stress con effetti parzialmente sovrapponibili a quelli dell'ACTH. Nell'uomo migliora i risultati dei test di memoria visiva. Inoltre, insieme a MIH e melatonina e con l'intervento dell'epifisi, modulerebbe le interazioni tra luminosità ambientale e ritmi endogeni.

Somatostatina (STS): è un tetradecapeptide che si genera dal clivaggio del prepro-STH. Nel SNC si ritrova nell'ipotalamo mediobasale, nell'amigdala, nella corteccia. Agisce da "paninibina", inibendo il rilascio di GH e di tanti altri ormoni e neuropeptidi.

Sostanza P: fa parte della famiglia delle tachinine ed è conosciuta per la sua localizzazione a livello della sostanza gelatinosa di Rolando midollare, dove induce una depolarizzazione lunga e potente ed agisce da co-trasmittitore nelle fibre nervose della sensibilità dolorifica provocando il noto effetto algico. Tuttavia, è interessante notare che la sostanza P induce anche la liberazione di met-enkefalina e forse di altri oppioidi endogeni. A livello dell'encefalo si rinviene nel nucleo arcuato dell'ipotalamo, nell'amigdala, nella corteccia, nell'area settable, nella stria terminale, nel nucleus accumbens, nel nucleo paraventricolare, nella sostanza nera, nel corpo striato. Si ritrova anche, come co-trasmittitore della serotonina in neuroni dei nuclei del rafe e della dopamina nell'area ventrotegmentale del mesencefalo. Inoltre, regolerebbe processi che riguardano le percezioni sensoriali, procurerebbe un effetto ansiogeno ed è stato proposto anche un ruolo nel potenziamento della memoria e dell'apprendimento mediato dalla stimolazione della secrezione di ACTH dal nucleo arcuato e/o di dopamina dai sistemi mesolimbico-mesocorticale.

Galanina: è un neuropeptide composta da trenta aminoacidi che si ritrova in ipotalamo, amigdala, nella stria terminale, nel talamo, nel rafe dorsale. La galanina stimola l'appetito, inibisce la secrezione di

insulina indotta da glucosio ed antagonizza l'effetto algico della sostanza P in vari tipi di dolore, potenziando l'analgia indotta da oppiacei. Inoltre, agonisti della galanina stimolerebbero la trasmissione colinergica centrale con miglioramento cognitivo.

Psiconeuroimmunologia

Il termine *psiconeuroimmunologia* è comparso ufficialmente per la prima volta in un rilevante libro di Robert Ader nel 1981, per la casa editrice Academic Press, segnando un settore disciplinare del tutto nuovo e del tutto sconosciuto sino allora. Vi raccolse contributi dei principali ricercatori nel mondo sul tema, provenienti da varie discipline (immunologia, psichiatria, endocrinologia, infettivologia, ecc.). Sono poi usciti altri volumi e riviste interamente dedicate all'argomento, come *Brain, Behavior & Immunity*. Il primo contributo in Italia è del 1977, sulle connessioni tra sistema nervoso centrale, emozioni e sistema immunitario (Biondi, 1977). Negli ultimi anni è stata ulteriormente confermata la complessa rete di interazioni tra sistema nervoso, mondo psichico e sistema immunitario, oggetto di studio della psiconeuroimmunologia. Infatti, il sistema nervoso modula le funzioni del sistema immunitario attraverso i vari assi ipotalamo-ipofisi-ghiandole periferiche e i mediatori neuroendocrini, e contiene e produce immunopeptidi. D'altronde cellule del sistema immunitario sono in grado di produrre neuropeptidi e citochine che vanno ad agire a livello del sistema nervoso centrale. Esistono quindi *connessioni bidirezionali tra i due sistemi*. Inoltre, gli studi condotti sull'uomo hanno confermato che stimoli stressanti che provocano risposte emozionali adeguate inducono modificazioni del sistema immunitario. Questi dati possono essere visti sotto un'ottica di superamento della dicotomia mente-corpo, siccome stress ed emozioni appaiono come co-fattori patogenetici di patologie considerate usualmente somatiche quali neoplasie, malattie infettive, autoimmuni ed allergiche.

Interazioni tra cervello e sistema immunitario

Le interazioni tra cervello e sistema immunitario si attuano mediante la partecipazione di vari sistemi

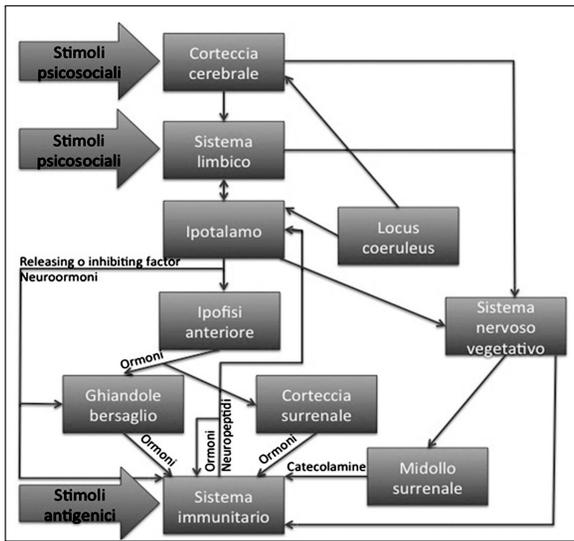


Fig 17.8 – Interazioni cervello-sistema immunitario.

interconnessi. L'ipotalamo sembra essere una struttura di importanza basilare, dato particolarmente interessante considerando il suo ruolo nello stress e nelle risposte emozionali. Il sistema neurovegetativo partecipa attraverso l'innervazione ortosimpatica di milza, midollo osseo, timo e linfonodi; in più, recettori adrenergici e colinergici sulla membrana di cellule immunitarie modulerebbero fenomeni infiammatori. Per quanto riguarda il sistema neuroendocrino, quando il soggetto è sottoposto a stress emozionale i vari assi ipotalamo-ipofisi-ghiandole periferiche vanno incontro a modificazioni importanti che si ripercuotono successivamente sulla funzionalità del sistema immunitario. Per esempio, è ben nota la compromissione dell'immunità cellulare ed umorale indotta da corticosteroidi provenienti dall'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-corticosterone, mentre GH e prolattina possiederebbero effetto immunopotenziante. Gli ormoni sessuali potrebbero sopprimere alcuni componenti dell'immunità cellulare. Infine, i sistemi peptidergici contribuiscono nella modulazione del sistema immunitario soprattutto attraverso l'interazione diretta con recettori specifici presenti su cellule immunitarie. I principali neuropeptidi coinvolti sono CRF, ACTH, TRH, β -endorfina e met-enkefalina e peptidi endorfino-simili (i peptidi oppioidi svolgerebbero un'azione immunopotenziante), neuropeptide Y, VIP, vasopressina, sostanza P, somatostatina, bom-

besina, colecistochinina, somatostatina. Inoltre, tanti immunomodulatori e immunopeptidi si riscontrano nel sistema nervoso centrale con ruolo che risulta importante nell'ambito di processi infettivi ed infiammatori (l'interleuchina 1 è un potente attivatore dell'ACTH e della secrezione dei corticosteroidi nella fase acuta dell'infezione), reazioni immunologiche, traumi; tuttavia il loro ruolo non è stato ancora chiarito in ambito comportamentale ma si può affermare con relativa certezza che inducono riduzione dell'appetito, sonnolenza, stanchezza. Dall'altra parte i linfociti producono e rilasciano neuropeptidi come ACTH, CRF, GH, TRH, prolattina, endorfine, enkefaline, sostanza P, somatostatina, VIP che potrebbero avere funzione autocrina oppure agire da mediatore chimico dal sistema immunitario verso il sistema nervoso centrale.

Stress e sistema immunitario

Nell'uomo sono state descritte molteplici alterazioni indotte da stress, a carico prevalentemente dell'immunità cellulare con un effetto complessivo di immunosoppressione temporanea: ridotta conta ed attività delle cellule natural killer, riduzione della conta dei linfociti B e T helper e T soppressori, riduzione del rapporto T4/T8, ridotta produzione anticorpale, aumento dei neutrofilii, ridotta produzione di interferon, risposta anticorpale alterata al virus di Epstein-Barr, ridotta risposta a mitogeni. La mediazione di fattori cognitivi quali l'importanza degli agenti stressanti per il soggetto, le difese psicologiche adoperate per confrontarli e le strategie di gestione dello stress differenti determinano alterazioni del sistema immunitario diverse a livello interindividuale, come avviene anche nel caso delle risposte neurovegetative e neuroendocrine allo stress. Appare particolarmente interessante la teorizzazione secondo cui il sistema immunitario agisce come sistema sensoriale dell'ambiente interno macromolecolare e comunica al sistema nervoso la presenza di un potenziale pericolo-stressor (il microrganismo causante l'infezione), innescando una reazione da stress a scopo adattivo. Le citochine prodotte dal sistema immunitario attivato, soprattutto TNF- α , IL-1 ed IL-6, stimolano la secrezione di CRH e di conseguenza attivano l'asse

ipotalamo-ipofisi-corticosurrene ed il sistema nervoso ortosimpatico. I corticosteroidi e le catecolamine che ne derivano, inibiscono la produzione di citochine proinfiammatorie come IL-12, TNF- α , IFN- γ , che comportano una differenziazione T helper 1, mentre stimolano la produzione di citochine antinfiammatorie quali IL-10, IL-4, TGF- β , che comportano una differenziazione T helper 2. In sintesi, un'iniziale risposta immune esagerata, attivando la reazione da stress protegge l'organismo da una liberazione eccessiva di citochine proinfiammatorie con possibile danno tissutale ed interrompe una iperresponsa immune potenzialmente protratta nel tempo. Invece, una condizione di stress cronico provoca uno stato infiammatorio sia in periferia che nel sistema nervoso centrale, probabilmente dovuto all'attenuazione dell'effetto inibitorio dei corticosteroidi sopradescritto.

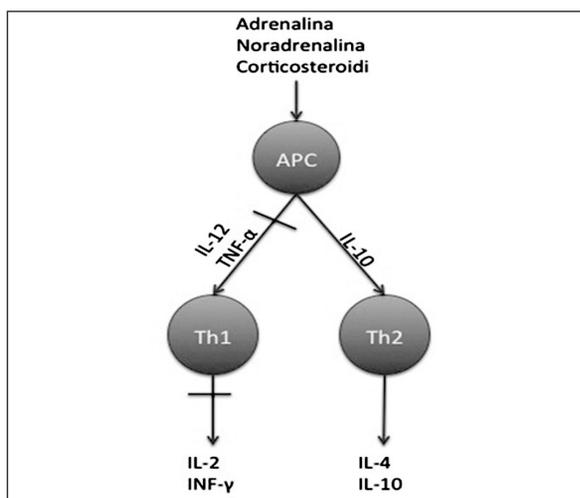


Fig 17.9 – Effetto di corticosteroidi, adrenalina, noradrenalina sulla produzione di citochine proinfiammatorie e sulla differenziazione T helper.

Disturbi psichiatrici e sistema immunitario

Fino ad oggi non esistono evidenze scientifiche che indichino alterazioni immunitarie come causa primaria di disturbi psichiatrici. Le patologie più studiate sotto questo punto di vista sono il Disturbo Depressivo Maggiore e la Schizofrenia. Per quanto riguarda il Disturbo Depressivo Maggiore sembra che le alterazioni immunitarie

osservate (leucocitosi e neutrofilia, linfocitosi ma anche linfopenia, riduzione della reattività linfocitaria a mitogeni, riduzione del numero e dell'attività delle cellule natural killer) dipendano dalla malattia stessa e l'ipotesi maggiormente avvalorata riconosce il sistema neuroendocrino e i sistemi peptidergici quali mediatori tra il cervello e il sistema immunitario. La depressione è una malattia tuttora contraddistinta dalla sofferenza psichica obiettivabile e dai sintomi soggettivi, pertanto questi dati sono di rilevante importanza poiché rientrano tra le sue alterazioni biologiche insieme ad alterazioni a livello limbico-ipotalamico e dell'asse ipotalamo-ipofisi-corticosurrene. Molto probabilmente i correlati biologici neuroendocrino-immunitari riscontrati in pazienti affetti da depressione, si ritrovano anche in pazienti con altre patologie psichiatriche che comprendono una dimensione depressiva. Nella Schizofrenia sono state riscontrate alterazioni immunitarie di natura sia qualitativa sia quantitativa ma gli studi condotti hanno spesso fornito risultati discordanti ed il significato di queste alterazioni rimane incerto. Tuttavia, in uno studio molto recente è stata descritta un'alterazione del sistema del complemento che riguarda il componente C4. La proteina C4 si riscontra a livello di sinapsi, dendriti, assoni e corpi cellulari neuronali e nei topi da laboratorio media l'eliminazione sinaptica durante lo sviluppo postnatale. Tra i due geni che codificano per il componente C4 (*C4A* e *C4B*), una incrementata espressione del *C4A* con conseguente maggior produzione dell'isotipo proteico C4A è associata ad un rischio aumentato di schizofrenia, possibilmente attribuibile ad un'eccessiva potatura sinaptica C4A mediata.

Stress, emozioni e medicina psicosomatica

La medicina psicosomatica (MP) rappresenta una branca della medicina, nata 50 anni fa per opera di Frantz Alexander, a Chicago, che si occupa dell'influenza che le emozioni possono avere sullo stato di salute somatica, influenzando sia la eziopatogenesi che il decorso di disturbi e malattie fisiche. Alla base di tale orientamento vi sono il concetto di

una unità mente-corpo; dello studio scientifico dei mediatori; di una visione su più livelli ma unitaria biologica, psicologica e sociale nel mantenimento della salute e nei processi di cura della malattia somatica; la valorizzazione del rapporto medico-paziente; il ruolo di interventi psicologici, psicoterapici e psicofarmacologici e di una visione globale nei trattamenti.

Esempi di fenomeni “psicosomatici” sono nella clinica molteplici: episodi di crisi ipertensive associate a periodi di vita stressanti o ansiogeni; infarto miocardico o ictus scatenati da importanti eventi emozionali o preceduti da periodi d’intenso stress emozionale; l’aumento di morbilità e morti cardiache che conseguono a seguito di un grave lutto (la cosiddetta “epidemiologia del lutto”); l’impatto peggiorativo della depressione non riconosciuta sulla aumentata mortalità nel post-infarto rispetto ai non depressi; il ruolo di stress intercorrenti nel decorso di casi di malattie immuno-infiammatorie; l’aumentata morbilità e mortalità per malattie infettive documentate in studi animali e umani a seguito di esposizione a agenti patogeni e stress psicosociali; l’effetto depressogeno di stress emozionali sulle risposte anticorpali o sulle vaccinazioni; gli effetti di stress psichici sulla velocità di guarigione di ferite e riparazione tissutale; l’aumentata morbilità durante il periodo di divorzio; gli effetti dello stress psicosociale nell’animale sulla crescita di cancri sperimentali o spontanei; le comuni “somattizzazioni d’ansia” che si manifestano con sintomi a carico di vari organi e sistemi; sindromi dolorose funzionali, stress-correlate, come casi di cefalea muscolo-tensiva e di sindrome dolorosa temporo mandibolare o il bruxismo; ed altri esempi ancora da migliaia di ricerche documentate nelle principali banche dati biomediche. Originariamente la MP – a cavallo tra medicina e psicoanalisi – si centrò sul concetto che conflitti psichici, anche inconsci, potessero influenzare l’equilibrio dell’organismo, per lo più in base alle conoscenze di fisiologia dell’epoca, attraverso la mediazione del sistema neurovegetativo (o autonomo). Successivamente, la MP ha superato il concetto di conflitto psichico e ha sempre più indagato la neurobiologia dell’emozione, il ruolo di agenti stressanti come cofattori patogenetici, approfon-

dendo in modo sistematico i mediatori del rapporto mente-corpo (dal cervello emozionale ai sistemi periferici dell’organismo, neurovegetativo, neuroendocrino, muscolo scheletrico e immuno infiammatorio) nella cornice della psicobiologia dello stress, le evidenze epidemiologiche e gli studi clinici, agli studi terapeutici (Pancheri, 1984; Biondi 1991).

Se da un lato la nascita e l’evoluzione della MP ha rappresentato l’apertura e lo sviluppo di una concezione importante per lo studio multifattoriale delle eziopatogenesi delle malattie, non più solo concentrata su una visione di patologia d’organo, e ha rappresentato un nuovo modo più valido e comprensivo del rapporto medico paziente (*il curare il paziente, non solo la malattia*), dall’altro ha presentato in alcuni casi aspetti controversi, in particolare per opera di autori che per eccesso di entusiasmo e scarsa conoscenza del metodo scientifico si sono azzardati in ipotesi fantasiose, bizzarre ed eccentriche, non documentate. In particolare questo è stato vero per ipotesi teoriche, ora generiche e speculative, ora eccentriche e bizzarre purtroppo sostenute da autori inconsistenti senza riscontro né di dati di ricerca patofisiologici o di studi clinici appropriati: il cancro della mammella, ipotizzato come processo che colpisce la ghiandola mammaria come sostituto ipertrofico simbolico di un oggetto perduto; il cancro del fegato come prodotto da fantasie d’invidia somatizzate a livello epatico (sic!); discromie e lesioni psoriasiche cutanee lette e interpretate da sedicente dermatologo “psicosomatico” come macchie del test psicodiagnostico di Rorschach (!) alla ricerca di presunte cause profonde nascoste di una malattia; ancora, un medico che sostiene che il cancro sia causato da lontani sensi di colpa, che individuati ed eliminati cureranno la malattia, consigliando al paziente di lasciare le terapie oncologiche ordinarie (un recente fatto di cronaca, purtroppo). Esse hanno danneggiato e rallentato il cammino di una corretta conoscenza dei rapporti mente-corpo e di un aiuto significativo a persone in condizione di malattia. Queste sono evidentemente impostazioni non scientifiche.

Attualmente una concezione corretta della MP non si pone il quesito se una malattia sia o meno “psicosomatica” *tout court* ma è volta a determinare *se in quali casi e in quale misura fattori emozionali possono*

influenzare la patogenesi, il decorso e la risposta alle terapie in una determinata condizione di malattia date le conoscenze sul rapporto tra mente e corpo documentate a livello di dati scientifici (Biondi, 1988).

Nell'affrontare il complesso concetto di "malattia psicosomatica" è utile preliminarmente anche considerare i numerosi significati che esso ha assunto nel corso del tempo e nei differenti contesti. Ecco alcuni esempi:

- *Concomitanza clinica di sintomi fisici e psichici*: essa si riferisce ai quadri dove la patologia di base comporta la presenza di sintomi fisici e psicologici (alcune patologie endocrine come M. di Basedow), ma tale accezione del termine è in disuso e non condivisa.
- *Coesistenza di patologia medica e sintomi psicopatologici*: ci troviamo di fronte a questa evenienza nel caso di sintomi psichici reattivi e/o complicanti patologie mediche, come nel caso di ansia e depressione all'interno di una patologia cardiaca.
- *Disturbi psicofisiologici d'ansia e depressione*: in questo caso il termine "psicosomatico" si riferirebbe alla presenza di manifestazioni somatiche e psicofisiologiche di disturbi d'ansia o depressivi. Ansia e depressione presentano infatti tipici sintomi fisici di accompagnamento (tachicardia, tensione, sudorazione, vertigini, tremori ecc. nel caso di ansia; anergia, stipsi, ipotensione ecc nel caso di depressione). In questo e nel precedente utilizzo del termine, manca il concetto di modificazione somatica indotta da uno stato emozionale "ex emozionale", un nesso eziopatogenetico.
- *Disturbi Funzionali*: i disturbi funzionali, ovvero senza lesione d'organo dimostrabile o alterazione anatomo-patologiche macroscopiche (rilevabili invece a livello recettoriale), come nel caso dell'ipertensione arteriosa o della sindrome del colon irritabile, erano precedentemente considerati il massimo esempio di malattia psicosomatica, ma dopo la dimostrazione della possibilità della presenza di danno d'organo dovuto a determinati stati emozionali e psichici, è ridotto a pensare solo in termini di disturbo della funzione di un organo.

Secondo alcuni orientamenti teorici diffusi negli anni passati (in particolare quello psicodinamico

che chiama in causa la presenza di forze inconse), la malattia somatica troverebbe causa, al pari di quella psichica, nella presenza di conflitti psichici inconsci. Alexander introdusse a tal proposito il concetto di *specificità del conflitto* psichico a seconda della malattia sviluppatasi, con la descrizione di tipici meccanismi psicodinamici ingaggiati nello sviluppo di alcuni quadri clinici (infarto miocardico, ipertensione arteriosa ecc). Egli tuttavia, differenziò il concetto di *somatizzazione*, in cui non è possibile interpretare simbolicamente il sintomo fisico, e *conversione*, dove al contrario il sintomo simboleggia il conflitto inconscio.

In sintesi, il significato attualmente più condiviso del termine psicosomatico, e che ci riporta ad un'ottica più propriamente scientifica e derivata dagli studi sulla neurobiologia delle emozioni, si riferisce al riconoscimento che fattori emozionali possano avere un ruolo come cofattori patogeni e talvolta eziologici, nell'insorgenza e decorso di varie malattie somatiche. Le modificazioni indotte da vari agenti stressanti (stressors) di natura psichica sulla sfera neurovegetativa, neuroendocrina ed immunitaria sono evidenze ormai ben note ed ampiamente studiate e che consentono di riconoscere l'importanza del substrato psicologico e del rapporto mente-corpo, senza misconoscere possibili meccanismi inconsci (cfr. anche cap. stress).

Inquadramento nel DSM-5

L'impostazione "ateoretica" del DSM adottata con la terza edizione del 1980, consiste nel non considerare le ipotesi eziopatogenetiche dei disturbi descritti e di affidare la diagnosi alla presenza di sintomi osservabili dal clinico. Nel DSM-IV il rispetto di tale assunto ha comportato una serie di scelte classificative per la diagnosi di Disturbo Somatoforme:

- l'adozione del suffisso – forme – ad indicare una condizione simile ad un'altra sindrome, indicando che sono presenti sintomi fisici che però non sono sintomi di una reale malattia, ma la imitano.
- i sintomi fisici non devono essere ritenuti secondari ad un altro disturbo psicopatologico diagnosticato in Asse I, tra cui Disturbi dello Spettro Ansioso e Depressione. Tale criterio appare molto difficile da rispettare poichè spes-

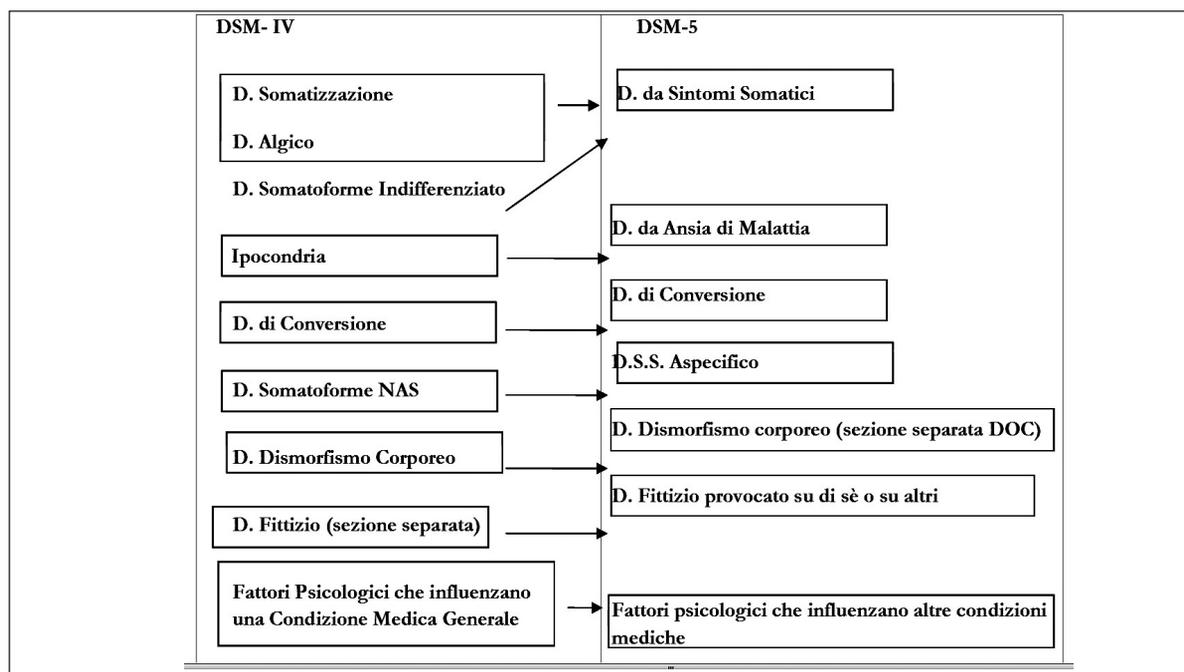


Fig 17.10 – Differenti nomenclature fra DSM-IV e DSM-5.

so esiste notevole sovrapposizione di sintomi fisici e ansioso depressivi.

- il paziente percepisce i sintomi somatici in modo eccessivo rispetto all'entità della causa: tali specificazioni sono state necessarie per giustificare la presenza di Ipocondria e Disturbo da Dismorfismo Corporeo, introducendo una anomalia di classificazione poichè in questo caso si introduceva un fattore cognitivo e relazionale (convincione di soffrire di una malattia... non sensibile alle rassicurazioni mediche) ed un fattore soggettivo e non legato a sintomi fisici (preoccupazione per un difetto fisico immaginato..). Tale anomalia è stata sanata nel DSM-5 con l'introduzione della Dismorfofobia all'interno dello spettro ossessivo-compulsivo.

Questi tre assunti sono rimasti alla base del DSM-5 con alcune modifiche di nomenclatura:

Meccanismi eziopatogenetici

L'interazione tra fattori psichici e comportamentali e salute fisica può realizzarsi attraverso meccanismi di attuazione di comportamenti a rischio o protettivi per la salute stessa, o attraverso i correlati fisiologici della reattività emozionale.

L'interazione mente-corpo ha trovato spiegazione, in misura variabile, nella connessione tra sistema nervoso centrale e sistema neurovegetativo, neuro-endocrino, immunitario.

Le due principali vie di possibile influenza di stimoli stressanti sulla salute fisica

Da una parte la medicina riconosce l'effetto di comportamenti che espongono l'organismo a situa-

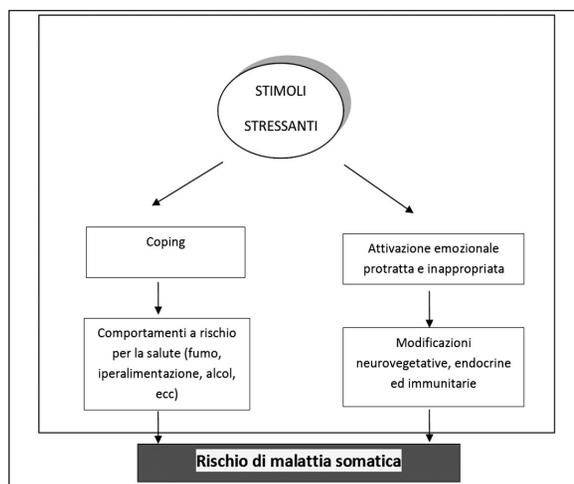


Fig 17.11 – Rischio di malattia somatica.

zioni patogene, come tendenza a mettere in atto stili di coping in situazioni di conflitto, i quali possono in determinati casi avere conseguenze dirette sulla salute (es. condotte di iperalimentazione o ipoalimentazione, abuso di alcolici, ritiro e diminuzione di attività fisica, fumo e uso di sostanze, ecc).

La malattia psicosomatica *sensu strictu*, intesa come malattia ex-emozione, ha invece a che vedere con sollecitazioni emozionali acute e croniche in grado di alterare l'assetto di numerosi organi e sistemi in varie modalità, interagendo con altri fattori di rischio, favorendo o precipitando un episodio acuto, peggiorando il decorso di una malattia e la risposta ai trattamenti. Sistema limbico e asse ipotalamo-ipofisario rappresentano i sistemi di connessione tra stimoli ambientali, modificazioni del SNC e risposte somatiche e comportamentali. Ragionevolmente, la reazione emozionale a stimoli ambientali o conflitti psichici non è la causa di una determinata malattia somatica, ma in gran parte dei casi riveste un ruolo di co-fattore patogenetico. In alcuni casi essa può far precipitare o scatenare una condizione di scompenso, come nella morte cardiaca improvvisa dopo eventi catastrofici (terremoti ecc.), in altri casi agisce complicando il decorso di patologie preesistenti; in altri ancora, più raramente, può verificarsi una situazione di stress lieve ma protratto, possa preparare il terreno per una patologia agendo sui precursori della malattia stessa, come in alcuni casi di cardiopatia o di ipertensione arteriosa.

Fattori emozionali e Disturbi Ischemici Miocardici (DIM)

Gli studi fino ad oggi condotti indicano la possibile influenza di fattori psicologici sui disturbi ischemici cardiaci secondo almeno tre livelli:

- ruolo di comportamenti “appresi” a rischio per la cardiopatia ischemica;
- co-determinanti di natura emozionali nella eziopatogenesi e nella manifestazione acuta di episodi;
- ruolo dei fattori psicologici e comportamentali nel decorso della malattia stessa.

È evidente che qualsiasi approccio “psicosomatico” ai DIM deve tener conto che la relazione tra questi livelli è complessa e che essi in parte si compenetrano. Come è ben noto la patologia si sviluppa nel corso di molti anni a partire da fattori genici

Tabella 17.XI – Fattori psicologici con documentata influenza sulla malattia coronarica, la morte cardiaca improvvisa, le aritmie ventricolari.

• Depressione
• Reazioni situazionali acute (ad es. spaventi improvvisi, litigi violenti, ecc.)
• Comportamento di tipo A
• Ostilità
• Iperreattività cardiovascolare a stimoli emozionali e ambientali, mediata principalmente dal sistema adrenergico
• Eventi esistenziali stressanti (lutti, “morte di crepacuore”)
• Sovraccarico protratto di lavoro
• Frustrazione nel lavoro con bassa soddisfazione
• Scarso supporto sociale
• Solitudine

e familiari e fattori di rischio ambientali connessi allo stile di vita, che si intersecano a livello eziopatogenetico e fisiopatologico. Alcuni anni orsono è stata proposta una teoria immunoinfiammatoria, forse primitiva, delle lesioni arteriosclerotiche. Da queste premesse si chiarisce come l'importanza dei fattori comportamentali ed emozionali vada vista nella prospettiva di cofattore, con ruolo più spesso patogenetico e talvolta eziologico.

Tra i fattori emozionali e psicologici di rischio più studiati per la malattia coronarica, ve ne sono alcuni compresi entro un unico spettro, che configurano il “comportamento di tipo A”, proposto nel 1969 da un cardiologo, Friedman. Tali fattori sono di seguito elencati:

- Potenziale di ostilità
- Urgenza del tempo e velocità di attività
- Impazienza, accelerazione, rapidità
- Aggressività
- Esplosività, voce alta
- Ambizione
- Competitività
- Aspettativa di standard di prestazione eccessivamente alti
- Comportamento duro
- Tendenza a muoversi con movimenti del corpo veloci
- Tensione della muscolatura facciale
- Parlata carica e talvolta esplosiva
- Aumentata tensione muscolare con tendenza a digrignare i denti, stringere le mani

mento con disposizione per la coronaropatia (*coronary prone behavior pattern*).

I meccanismi attraverso cui il sistema nervoso centrale, lo stress e i fattori emozionali possono influenzare la funzionalità cardiaca sono noti e molto convincenti. È riconosciuto da svariati studi che la regolazione cardiovascolare sia mediata a livello del sistema nervoso, con particolare riferimento al sistema limbico, all'ipotalamo e alle aree centrali del sistema neurovegetativo, compresi i nuclei pontobulbari. Esistono poi meccanismi di mediazione neuroendocrina e peptidergica con importanti azioni, così come esiste evidenza di meccanismi di vasocostrizione coronarica nello stress acuto, aumento dell'aggregazione piastrinica, facilitazione a meccanismi trombotici, consistenti elevazioni pressorie, alterazione dell'equilibrio neurovegetativo con dominanza orto-parasimpatica, elevazioni di vasopressina, CRF, ACTH, cortisolo, e di parametri quali colesterolo, trigliceridi e acidi grassi liberi. Meno conosciuta è l'azione protettiva del sistema degli oppiati endogeni nello stress, peraltro molto potente. In alcune condizioni di vita, come in caso di basso supporto sociale, depressione e solitudine, il sistema degli oppiati sembrerebbe poco stimolato. La increzione di endorfine indotta da stress emozionali ha una importante azione cardioprotettiva sullo sviluppo di aritmie, oltre ad un'azione centrale antidolorifica (analgesia da stress mediata da oppioidi endogeni) e anti-ansia. Situazioni ambientali caratterizzate da una rete sociale e relazionale poco sviluppata ed esposizione a stress emozionale poco controllabile e protratto nel tempo, potrebbero costituirsi nel tempo come condizioni "cardiotossiche".

Esiste una discreta letteratura su interventi psicoterapici, ansiolitici, antidepressivi e di programmi antistress nella terapia di pazienti con cardiopatia ischemica, in particolare nel post-infarto, nel post-ictus, oltre all'esperienza clinica che sempre più spesso ravvisa da parte del cardiologo e del neurologo l'utilità di un intervento psicofarmacologico o psicoterapico. Uno dei settori più critici è l'intervento contro la depressione a seguito di eventi cardio e cerebrovascolari, dato che è riconosciuto che essa compromette significativamente la prognosi, anche

in modo grave. Nei soggetti normali, sono stati effettuati studi basati su programmi antistress, di rilassamento, mindfulness (sia in formato individuale che di gruppo, in genere con un numero limitato di sedute) in particolare nei paesi anglosassoni, che hanno dimostrato l'efficacia nel migliorare qualità di vita, ridurre l'ansia, l'umore e la funzionalità lavorativa, oltre a parametri biologici di rischio.

Fattori emozionali ed ipertensione essenziale

Alcuni casi di ipertensione essenziale riconoscono il ruolo co-patogeno di fattori psicologici ed emozionali. Gli studi in proposito hanno indagato aspetti come la personalità, il ruolo dello stress, lo studio dei mediatori tra cervello e pressione arteriosa (PA), sostenendo con buona evidenza che determinate caratteristiche di personalità e di funzionamento psicologico si possono associare ad aumentati valori pressori e potenzialmente rappresentare una concausa per lo sviluppo di un'ipertensione essenziale. In particolare sono state chiamate in causa personalità caratterizzate da uno stile di coping con difficoltà ad esprimere rabbia, ostilità, o semplicemente assertività; attualmente si ritiene che anche l'eccessiva espressione di aggressività e rabbia possa incidere.

È ormai assodato l'esistenza di un controllo cardiovascolare centrale della pressione arteriosa, a partenza da sistema limbico (in particolare l'amigdala) ed ipotalamo, aree della corteccia associativa e troncali, affiancato ad un controllo periferico. All'interno di questi meccanismi particolare rilievo hanno quelli neuroendocrini, (è nota la sensibilità delle catecolamine, della vasopressina e del sistema renina-angiotensina allo stress) e l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Viceversa, stati sia naturali che indotti di distensione, rilassamento, come anche interventi di stress management e riduzione dello stress, meditazione, biofeedback possono controbattere l'attivazione pressoria adrenergica stress-indotta e ridurre la pressione arteriosa sia sistolica che diastolica. Diversi programmi di terapia antistress includono questo tipo di interventi e alcune linee guida per il trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale le prevedono insieme a modificazioni dello stile di vita e alla terapia antipertensiva.

Fattori emozionali nella Cefalea di Tipo Tensivo e nella Sindrome del Dolore Cronico

È stato riscontrato da vari studi psicofisiologici che i soggetti con tendenza a presentare Cefalea di Tipo Tensivo (CTT) ricorrente, se sottoposti a stimoli stressanti in laboratorio, mostrano più elevati livelli di tensione elettromiografica a carico di vari distretti muscolari cefalici, tipicamente dei muscoli frontali e dei masseteri; tale risposta sembra rappresentare un aumento automatico ed inadeguato della tensione muscolare ed emotiva, in seguito ad uno sforzo prestazionale e di concentrazione. Controverso è il ruolo della personalità. Secondo alcuni studi i soggetti con CTT sarebbero più frequentemente perfezionisti, tendenti ad attribuirsi la colpa, con tratti ossessivi, più inibiti nella espressione emozionale, introversi, con umore orientato in senso depressivo.

La Sindrome Disfunzionale Temporo-Mandibolare (SDTM) è accompagnata da incrementato ed anomalo aumento dei valori all'Elettromiografia a livello dei masseteri, visibile ad occhio nudo, ogni volta che il soggetto affronta uno stimolo o situazione, a volta anche la semplice interazione con altri. È condivisa l'opinione che il disturbo sia stress-correlato e che il digrignare i denti sia una modalità di coping in situazioni di tensione e conflitto.

Il dolore lombare cronico (*low back pain*) sembra avere vari meccanismi eziopatogenetici, tra i quali una condizione di tensione muscolare (con contrazione della muscolatura del segmento lombare), associata a stress, analoga a quella della CTT, come suggerirebbero alcuni studi effettuati con misurazione dei valori EMG sotto stress emozionale.

Anche in questo caso dal punto di vista terapeutico – a parte terapie fisiche e farmacologiche – psicoterapie, tecniche di rilassamento e biofeedback elettromiografico, insieme a tecniche di stress management hanno evidenza di efficacia.

Fattori Emozionali nelle Malattie Gastrointestinali

Le malattie dell'apparato gastrointestinale più frequentemente associate a fattori emozionali, segnalate nella letteratura, sono l'ulcera gastrica e duodenale, la malattia infiammatoria dell'intestino

(morbo di Crohn e colite ulcerosa) e la sindrome del colon irritabile.

È di comune riscontro, nella prassi clinica, che l'insorgenza e la riesacerbazione di una parte di questi quadri morbosi sia anche associata a stress emozionali e psicologici; è al contrario più arduo dimostrare che esse siano condizioni del tutto "psicosomatiche". In letteratura si sono raccolti molti dati in favore di una stretta relazione tra cervello ed intestino, fino al riconoscimento del brain-gut axis, o asse cervello-intestino, che affianco ai tradizionali meccanismi del sistema neurovegetativo parasimpatico riconosce il ruolo di vari neuropeptidi.

Per quanto riguarda l'ulcera, le ulcere acute da stress (gastrite acuta da stress) sono mediate dalla attivazione ipofiso-corticosurrenale e dal ruolo "ulcerogeno" del TRH.

Come precedentemente accennato, vari neuropeptidi come colecistochinina, gastrina, bombesina, motilina, neurotensina, NPY sono presenti sia nel sistema nervoso centrale che nel sistema gastrointestinale e svolgono funzioni duplici, una centrale sul comportamento e una periferica sul metabolismo.

Oltre al ruolo di stimoli emozionali sulla funzionalità viscerale intestinale, un'azione di rilievo hanno lo stile di vita e i comportamenti, dall'assunzione di alcol e tabacco, al caffè, al tipo di dieta, all'impiego di farmaci tipo FANS, anch'essi spesso influenzati dallo stress e da modalità individuali di reagire.

Allo stato attuale l'interazione cervello-intestino e intestino-cervello è ampiamente riconosciuta, tuttavia si può solo ipotizzare la connessione tra fattori emozionali, stress e malattia, ma non determinare la precisa fisiopatologia di disturbi stress-indotti. I fattori emozionali e lo stress potrebbero agire nella patogenesi del disturbo, sostenendo o aggravando modificazioni locali e di reattività della mucosa ed esacerbando le manifestazioni.

È comune tra i clinici del settore gastroenterologico l'impiego di preparati ansiolitici come le benzodiazepine per ridurre l'effetto di tensione psichica, ansia e somatizzazioni; discreta evidenza hanno anche basse dosi di preparati antidepressivi come l'amitriptilina e gli SSRI. La riduzione dello stress e interventi psicoterapici hanno sinora meno evidenza di efficacia, modesta diffusione in Italia sebbene

esistano alcuni studi interessanti nella letteratura internazionale, ma l'interesse verso di essi è crescente, anche per la difficoltà di risposta terapeutica agli altri approcci correnti.

Fattori Emozionali e Asma Bronchiale

Storicamente l'asma bronchiale è considerata una malattia "psicosomatica". In particolare negli anni '50 e '60 gli studi psicoanalitici di Alexander e sulle personalità di Dunbar, portarono al fiorire di questa ipotesi. Si riteneva che la crisi d'asma fosse interpretabile simbolicamente come un "pianto soppresso" del bambino e che il paziente esprimesse un conflitto centrato su temi di dipendenza verso la figura materna, legato ad un pregresso trauma infantile. La visione dell'asma bronchiale quale malattia psicosomatica è stata negli anni ridimensionata. L'asma bronchiale è caratterizzato da uno stato subostruttivo reversibile delle vie bronchiali, dovuto a una combinazione di fattori quali spasmo della muscolatura liscia, edema della mucosa, aumento della secrezione di muco, in filtrati cellulari di eosinofili nelle pareti, danno e alterazioni dell'epitelio. Vari fattori possono agire come scatenanti una crisi acuta di broncospasma: esposizione ad allergeni ed irritanti non specifici, infezioni, stimoli stressanti soprattutto di tipo emozionale. Il ruolo dei fattori emozionali sembrerebbe però precipitare una crisi acuta, piuttosto che causarla. Significativo appare il ruolo stressogeno di separazioni affettive ed eventi di perdita, così come stati di ansia, depressione, introversione, ridotta autostima, psicoticismo si associerebbero, nel bambino, a complicanze nel decorso dell'asma. Nel bambino asmatico appare spesso rilevante l'interazione disfunzionale con la famiglia. Dal punto di vista eziopatogenetico la crisi d'asma è mediata da un riflesso broncocostrittivo colinergico in risposta all'inalazione di stimoli irritanti o allergenici, spesso in presenza di uno sbilanciamento tra tono colinergico ed adrenergico in seguito ad eventi emozionali acuti.

È interessante segnalare che soggetti asmatici in condizioni di stress non rispondano con increzione di adrenalina, come i soggetti non asmatici. Di recente, l'attenzione si è spostata su neuropeptidi, come la sostanza P, la neurochinina, il peptide cor-

relato alla calcitonina, rilasciati in loco a livello delle terminazioni nervose neurovegetative in risposta a stimoli irritanti o allergenici. Il punto di connessione tra livello biologico ed emozionale è a questo livello, attraverso la modulazione a livello centrale sia del bilanciamento adrenergico/colinergico che del tono locale delle terminazioni neuropeptidergiche. È noto che stimoli emozionali stressanti agiscono sulla periferia attraverso la mediazione neurovegetativa centrale e periferica, attraverso modificazioni neuroendocrine (ACTH, cortisolo) e peptidergiche (vari neuropeptidi) a livello della parete. È stato ipotizzato che lo stress acuto possa influire sulla degranulazione mastocitaria oppure potenziare la reattività della mucosa a mediatori rilasciati.

Patologie dermatologiche precipitate o influenzate da stress e reazioni emozionali

Il clinico dermatologo osserva molto di frequente come varie manifestazioni cutanee siano influenzate da fattori psichici. In letteratura sono state prese in considerazione svariate condizioni dermatologiche che vanno da transitorie reazioni cutanee di tipo orticarioide a malattie classiche come la psoriasi.

Prurito, dermatiti (eczema) e orticaria hanno cause diverse. In alcuni casi i fattori emozionali possono favorirne e precipitarne la manifestazione clinica. Forse più che in altri settori della psicosomatica un bias metodologico da valutare negli studi condotti è l'impatto psichico secondario allo stato di malattia.

Sul piano psicologico vari studi hanno suggerito l'esistenza di un funzionamento psichico con ridotta capacità di esprimere le emozioni, che verrebbero invece "somatizzate". Il costrutto della alexitimia proposto originariamente da Sifneos negli anni '50, ha avuto particolare fortuna in ambito dermatologico.

L'evidenza di fenomeni orticarioidi e reazioni cutanee, come le modificazioni di risposte di ipersensibilità cutanea immediata e ritardata presenti sotto ipnosi, hanno suggerito il coinvolgimento del sistema neurovegetativo e dei meccanismi istaminergici a livello cutaneo. In causa è anche il ruolo di mediatori quali prostaglandine, serotonina, catecola-

mine, responsabili di fenomeni vasoattivi locali e di modificazioni della cascata di fenomeni infiammatori. Sebbene esistano dati circa il coinvolgimento di reazioni immunitarie in alcuni disturbi, come l'alopecia (infiltrati linfocitari in sede bulbare), la psoriasi, e soprattutto patologie allergiche secondarie a immunoreazioni, è ancora in dubbio l'esatto contributo che fattori emozionali possono avere attraverso questi mediatori. È comune il suggerimento di impiegare ansiolitici nei pazienti che presentano manifestazioni cutanee che all'anamnesi appaiono stress-correlate o dove appaia un'ipotetica causalità psichica; talora viene suggerito l'invio al consulente psichiatra. La letteratura sull'efficacia di interventi specifici antistress, psicofarmacologici e psicoterapici è comunque modesta, nonostante il riconosciuto bisogno e l'esperienza clinica.

Ruolo dei fattori emozionali nelle malattie infettive

L'ipotesi che stress emozionale e fattori psicosociali influenzino la suscettibilità a malattie infettive era già presente nelle osservazioni di Pasteur nel 1878, il quale vide che polli resistenti al bacillo antracis, se infreddoliti, divenivano suscettibili. L'esposizione al freddo è attualmente un riconosciuto stressor sia fisico che emozionale. Negli anni '40 Selye osservò poi in modo sistematico l'effetto dello stress sulla resistenza a patologie infettive. A parità di esposizione ad agenti patogeni e a carica infettante, animali sotto stress si ammalano e talvolta muoiono in misura significativamente superiore rispetto ad animali geneticamente identici non stressati. Questo è stato documentato per diversi agenti patogeni e per malattie sia acute che croniche. Gli studi nell'uomo sono ancora pochi e limitati ad alcune malattie, come la mononucleosi infettiva, il raffreddore, le infezioni virali delle vie aeree superiori, infezioni da herpes a livello genitale e labiale. Nel caso di infezioni da virus latenti (come l'herpes labialis) è stato riscontrato che lo stress emozionale, condizioni di basso supporto sociale, alterazioni dell'umore ed eventi stressanti possono interagire e concorrere insieme ad altri fattori nella esacerbazione. Situazioni di stress emozionale possono aumentare la suscettibilità a malattie infettive sia attraverso comportamenti indiretti, ad esempio

esponendosi maggiormente al rischio di contagio, sia attraverso meccanismi diretti. In caso di infezioni virali come nel raffreddore è stata riscontrata sia una diminuzione delle risposte anticorpali contro il virus, sia un'alterazione stress – indotta della mucosa nasale.

Fattori psichici e stress nell'eziopatogenesi del cancro

Vari studi hanno tentato di valutare se esista una personalità a maggior rischio di cancro e un eventuale rapporto tra stress e successiva insorgenza della malattia. Studi retrospettivi condotti su soggetti con patologie oncologiche hanno suggerito la presenza, più frequentemente rispetto a controlli, di tratti di personalità con tendenza a sopprimere le emozioni (in particolare rabbia), compiacenza, conformismo, con funzionamento di tipo rigido, con meccanismi di difesa del tipo rimozione-diniego, definita personalità di "tipo C" (come ulteriore tipo "psicosomatico" oltre alla personalità di tipo A a maggior rischio di cardiopatia). Spesso sono stati invece segnalati importanti eventi di perdita affettiva nei 3-5 anni precedenti la manifestazione della malattia ed è stato proposto che essi possano aver rivestito un ruolo quali cofattori di rischio. L'evidenza di un ruolo eventuale della personalità è tuttavia molto limitata. Più significativa e documentata, sebbene non possa essere certo ritenuta una causa rilevante di cancro, è la presenza di eventi esistenziali stressanti gravi nell'anamnesi in un sottogruppo di persone che sviluppano la malattia come testimoniato da alcuni studi epidemiologici. Sono ad esempio stati documentati un aumento di mortalità per cancro nei genitori di giovani militari morti in guerra rispetto a gruppi di controllo di genitori della stessa fascia di età senza eventi luttuosi; un aumento di eventi stressanti negativi (morte e perdita di persone care) nei 5 anni prima dell'insorgenza in gruppi di pazienti con cancro del colon retto e di cancro mammario, così come per le recidive di cancro mammario. L'evidenza epidemiologica esiste, è significativa sebbene riguardi un limitato sottogruppo dell'intero campione di soggetti colpiti da queste patologie.

È interessante notare che esiste una considerevole evidenza da studi sperimentali, per lo più sull'ani-

male, di un effetto di stress sul rischio di cancro, con interi volumi dedicati all'argomento. L'influenza del sistema nervoso centrale (SNC), dello stress e di variabili psicologiche sui tumori è stato oggetto di studi controllati su animali dagli anni '80 del secolo scorso. Le evidenze sono numerose. L'equilibrio neoplasia-ospite è influenzato in buona parte e in modo differente a seconda del tipo di neoplasia dallo stato immunitario del soggetto. Una prima possibile connessione tra SNC, stress e tumori è legata alla recente dimostrazione di una innervazione del tessuto linfoide e dalla presenza di recettori per neuropeptidi, neurotrasmettitori e ormoni sensibili allo stress sulla superficie dei linfociti. Vari circuiti cerebrali centrali (sistema limbico, nuclei neurovegetativi del tronco cerebrale, ipotalamo, corteccia cerebrale, unità ipotalamo-ipofisi) sono coinvolti nella regolazione del sistema immunitario ed è nota anche una influenza della lateralizzazione emisferica. Nell'uomo esistono solo studi clinici basati su valutazione testologica mediante questionari per la presenza di eventi stressanti in pazienti con cancro rispetto a controlli. In sintesi, c'è comunque forte evidenza che situazioni di stress emozionale acuto e cronico producono consistenti alterazioni di vari parametri immunitari nell'uomo ed è stato proposto che in alcuni casi eventi di vita gravi, traumatici, possano favorire la latenziazione di neoplasie, ma tale ipotesi è ancora in fase di studio.

La disciplina della psiconcologia, nata a partire dagli anni Novanta, con Società in vari paesi, una International Society of Psychooncology ha dedicato crescente attenzione alle problematiche psichiche e psicosociali del malato di cancro, della reazione alla diagnosi e dell'adattamento al percorso terapeutico. Esistono tecniche psicoterapiche specificamente dedicate al malato oncologico, dove informazione, programmi anti stress, interventi contro l'ansia, l'insonnia, la depressione, sono variamente associati, sia per migliorare l'umore e la qualità di vita, sia per tentare di favorire una migliore risposta biologica dell'organismo verso la malattia, con risultati in vari casi interessanti e promettenti.

Bibliografia

- Ader R, Felten DL, Cohen N (Eds), *Psychoneuroimmunology*, Academic Press, New York, 1981.
- Biondi M, Stress, sistema nervoso centrale e sistema immunitario, *Medicina Psicosomatica*, 1977, 77, 52-70.
- Biondi M, I 4 canali del rapporto mente-corpo : dalla psicofisiologia dell'emozione alla psicosomatica scientifica. In Biondi M (a cura di) *Aggiornamenti in medicina psicosomatica*. Società Editrice Universo, Roma, 1988.
- Biondi M, (a cura di) *Mente, cervello e sistema immunitario*, Mc Graw-Hill, Milano, 1997
- Biondi M, Fattori psichici che influenzano condizioni mediche, in Pancheri P e Cassano GB (coordinatori) *Trattato Italiano di Psichiatria*, Masson, Milano, 1999.
- Biondi M, Pancheri P, Neuropeptidi : aspetti generali e impatto in psichiatria. In Pancheri P e Cassano GB (coordinatori), *Trattato Italiano di Psichiatria*, Masson, Milano, 1999.
- Biondi M, Pancheri P, in Pancheri P e Cassano GB (coordinatori) Lo stress: psiconeurobiologia e aspetti clinici in psichiatria, *Trattato Italiano di Psichiatria*, Masson, Milano, 1999.
- Biondi M, in Pancheri P e Cassano GB (coordinatori) Disturbi dell'adattamento, Disturbo acuto da stress e Disturbo post-traumatico da stress, *Trattato Italiano di Psichiatria*, Masson, Milano, 1999.
- Biondi M, Talamonti F, in Pancheri P e Cassano GB (coordinatori) Sistema nervoso centrale e sistema immunitario, *Trattato Italiano di Psichiatria*, Masson, Milano, 1999.
- Biondi M, Picardi A, Psychological stress and neuroendocrine function in humans: the last two decades of research, *Psychotherapy & Psychosomatics*, 1999;68(3):114-50.
- Biondi M. In Ader R, Felten DL, Cohen N (Eds), Effect of stress on immune functions in humans: an overview, *Psychoneuroimmunology*, 3rd ed, Academic Press, New York, 2001.
- Biondi M, *Stress e antistress*. Alpes Italia, Roma (in stampa).
- Borrow AP, Stranahan AM, Suchecki D, Yunes R, Neuroendocrine Regulation of Anxiety: Beyond the HPA Axis, *Journal of Neuroendocrinology* 2016 Jun 18.
- Brunson KL, Avishai-Eliner S, Hatalski CG, Baram TZ, Neurobiology of the stress response early in life: evolution of a concept and the role of corticotropin releasing hormone, *Molecular Psychiatry* 2001 Nov;6(6):647-56.
- Carrasco GA, Van de Kar LD, Neuroendocrine pharmacology of stress, *European Journal of Pharmacology* 2003 Feb 28;463(1-3):235-72.
- Cattaneo A, Riva MA, Stress-induced mechanisms in mental illness: A role for glucocorticoid signalling, *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016 Jun;160:169-74.

- Egeland M, Zunszain PA, Pariante CM, Molecular mechanisms in the regulation of adult neurogenesis during stress. *Nat Rev Neurosci*. 2015 Apr;16(4):189-200.
- Elenkov I, Neuroendocrine Effects on Immune System. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Koch C, McLachlan R, New M, Rebar R, Singer F, Vinik A, Weickert MO, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2009.
- Elenkov IJ, Chrousos GP, Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity, *Annals of the New York Academy of Science* 2002 Jun;966:290-303.
- Grassi L, Biondi M, Costantini A, *Manuale pratico di psicooncologia*, Il Pensiero Scientifico Editore, 2004.
- Gold PW, Chrousos GP, Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Molecular Psychiatry* 2002;7(3):254-75.
- Herman JP, Flak J, Jankord R, Chronic stress plasticity in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Progress in Brain Research* 2008;170:353-64.
- Hollon NG, Burgeno LM, Phillips PE, Stress effects on the neural substrates of motivated behavior. *Nature Neuroscience* 2015 Oct;18(10):1405-12.
- Jawahar MC, Murgatroyd C, Harrison EL, Baune BT, Epigenetic alterations following early postnatal stress: a review on novel aetiological mechanisms of common psychiatric disorders. *Clin Epigenetics*. 2015 Nov 14;7:122.
- Jimenez-Rivera CA, Chen MJ, Vigil A, Savage DD, Weiss GK, Transient elevation of locus coeruleus alpha 2-adrenergic receptor binding during the early stages of amygdala kindling, *Brain Research* 1989 Apr 24;485(2):363-70.
- Karszen AM, Her S, Li JZ, Patel PD, Meng F, Bunney WE Jr, Jones EG, Watson SJ, Akil H, Myers RM, Schatzberg AF, Lyons DM, Stress-induced changes in primate prefrontal profiles of gene expression. *Molecular Psychiatry* 2007 Dec;12(12):1089-102.
- Kassi EN, Chrousos GP, The central CLOCK system and the stress axis in health and disease. *Hormones (Athens)*. 2013 Apr-Jun;12(2):172-91.
- Kendler KS, Kessler RC, Neale MC, Heath AC, Eaves LJ, The prediction of major depression in women: toward an integrated etiologic model, *American Journal of Psychiatry* 1993 Aug;150(8):1139-48.
- Lazarus RS, Coping theory and research: past, present, and future. *Psychosom Medicine* 1993 May-Jun;55(3):234-47.
- Magariños AM, McEwen BS, Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: involvement of glucocorticoid secretion and excitatory amino acid receptors. *Neuroscience* 1995 Nov;69(1):89-98.
- Mason JW, The scope of psychoendocrine research. *Psychosomatic Medicine* 1968 Sep-Oct;30(5):Suppl:565-75.
- Mason JW, A historical view of the stress field. *Journal of Human Stress* 1975 Jun;1(2):22-36.
- McEwen BS, Stress and hippocampal plasticity, *Annual Review of Neuroscience* 1999;22:105-22.
- McEwen BS, Nasca C, Gray JD, Stress Effects on Neuronal Structure: Hippocampus, Amygdala, and Prefrontal Cortex. *Neuropsychopharmacology*. 2016 Jan;41(1):3-23.
- Nicolaides NC, Charmandari E, Chrousos GP, Kino T, Circadian endocrine rhythms: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and its actions. *Ann N Y Acad Sci*. 2014 May;1318:71-80.
- Nicolaides NC, Kyratzi E, Lamprokostopoulou A, Chrousos GP, Charmandari E, Stress, the stress system and the role of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation* 2015;22(1-2):6-19.
- Numakawa T, Suzuki S, Kumamaru E, Adachi N, Richards M, Kunugi H, BDNF function and intracellular signaling in neurons. *Histol Histopathol*. 2010 Feb;25(2):237-58.
- Osório C, Probert T, Jones E, Young AH, Robbins I, Adapting to Stress: Understanding the Neurobiology of Resilience. *Behavioral Medicine* 2016 Apr 21:1-16.
- Pancheri P (a cura di) *Trattato di medicina psicosomatica*. USES, Firenze, 1984.
- Pancheri P, *Stress, emozioni e malattia*. Mondadori EST, Milano, 1979.
- Pasquini M, Biondi M, Depression in cancer patients: a critical review. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2007; 3: 2.
- Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N, Tooley K, Presumey J, Baum M, Van Doren V, Genovese G, Rose SA, Handsaker RE; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Daly MJ, Carroll MC, Stevens B, McCarroll SA. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*. 2016 Feb 11;530(7589):177-83.
- Selye H, Stress and psychiatry, *Am J Psychiatry*. 1956 Nov; 113(5):423-7.
- Selye H, Stress and distress, *Compr Ther*. 1975 Dec;1(8):9-13.
- Selye H, Forty years of stress research: principal remaining problems and misconceptions, *Can Med Assoc J*. 1976 Jul 3;115(1):53-6.
- van Praag H, Serotonin-related, anxiety/aggression-driven, stressor-precipitated depression. A psycho-biological hypothesis. *European Psychiatry*. 1996;11(2):57-67.
- Waterhouse EG, An JJ, Orefice LL, Baydyuk M, Liao GY, Zheng K, Lu B, Xu B, BDNF promotes differentiation and maturation of adult-born neurons through GABAergic transmission. *Journal of Neuroscience* 2012 Oct 10;32(41):14318-30.