



**UNIVERSITÀ DELLA VALLE D'AOSTA
UNIVERSITÉ DE LA VALLÉE D'AOSTE**

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE UMANE SOCIALI
CORSO DI LAUREA IN SCIENZE E TECNICHE
PSICOLOGICHE**

ANNO ACCADEMICO 2020/2021

**RELAZIONE TRA STRESS EMOTIVO, SISTEMA
NERVOSO ED IMMUNITARIO:
LA PSICONEUROENDOCRINOIMMUNOLOGIA**

Relatore:

Prof.ssa Stefania Cristofanelli

Studente: Serena Crea

18 D 03059

INDICE

Premessa	2
Introduzione	4
1. Un nuovo paradigma: Viaggio nella psiconeuroendocrinoimmunologia	7
1.1. Dalla psicosomatica alla psiconeuroendocrinoimmunologia	10
1.2. La psiconeuroendocrinoimmunologia	12
1.3. PNEI: le origini	14
1.4. PNEI e neuroscienze	16
2. Sistemi di regolazione e comunicazione: il sistema nervoso	20
2.1 Com'è fatto il cervello	21
2.2 I tre cervelli	22
2.3 L'ipotalamo	23
2.4 Il sistema nervoso autonomo e quello simpatico	25
2.5 Il sistema endocrino	26
2.6 Il sistema immunitario	28
2.7 Il linguaggio del sistema immunitario: le citochine	32
2.8 La comunicazione PNEI: il linguaggio interno del corpo	36
2.9 Cortisolo e immunità	37
2.10 NGF: la molecola di comunicazione PNEI	37
3. Stress emozionale, immunità e infezioni	40
3.1. Relazione d'amore e immunità	44
3.2. Come le emozioni negative influiscono sul sistema immunitario	47
3.3. Emozioni e biochimica	48
3.4 I peptidi	50
3.5 I sette sistemi delle emozioni	52
3.6 Il ponte delle emozioni	55
Conclusioni	58
Bibliografia	59

PREMESSA

«Non esiste una malattia del corpo che prescindenda dalla mente»

Socrate

La mente fa stare male?

È sufficiente una brutta notizia che arriva all'improvviso, una discussione accesa, una lite. Basta questo per sconvolgere, magari per ore, giorni, settimane. Se si tratta, invece, di una perdita, lavorativa o economica, oppure di un lutto, le ore e i giorni possono diventare mesi e anni. È un'esperienza quotidiana e comune a tutti, il fatto che quella funzione superiore che chiamiamo "mente", eserciti la propria funzione sull'attività neuronale, sulle sinapsi, sulla biochimica cerebrale e, di conseguenza, giunge su nervi, muscoli, e apparati nell'arco di pochi millesimi di secondo.

Se vogliamo mantenerci cauti, non affermando che la mente possa farci ammalare, possiamo invece asserire che sicuramente produce disturbi non meno invalidanti e dolorosi, a volte, di quelli che riconoscono una causa fisica. Come possiamo, del resto, delineare un netto confine tra "organico" e "psicologico"? Un'emozione intensa innesca delle modificazioni a livello del corpo: arrossire, il battito cardiaco accelerato, il respiro corto, un'intensa sudorazione, la voce tremante. Uno stato di stress può produrre tensione muscolare al collo, alle spalle. E pensiamo a quanto il corpo venga sconvolto da sintomi notevolmente invalidanti durante un attacco di panico, ma del resto, anche malattie di cui possiamo riconoscere una causa organica, alla fin fine, possono avere origine nei nostri scorretti stili di vita, quindi, di conseguenza, nella nostra mente, nel nostro cervello.

Delle riflessioni sul rapporto mente-corpo se ne trova traccia già nei tempi antichi, basti pensare alle idee che esprimeva con convinzione Ippocrate, il quale sosteneva l'importanza di curare la persona nella sua unicità ed interezza. Ippocrate, quindi, insisteva nella relazione tra corpo, mente e ambiente affermando che le influenze

ambientali, lo stile di vita e gli equilibri chimici e ormonali, definiti “umori”, dovevano armonizzarsi con le passioni, le nostre moderne emozioni.

Già dal pensiero Ippocratico si evince l’importanza della riflessione che ci porta tutt’oggi a chiederci se davvero il corpo e la mente possono essere considerate dimensioni a sé stanti senza alcuna comunicazione.

Dopo Ippocrate, Platone affermava: *“Questo è il grande errore dei medici del nostro tempo: tenere separata l’anima dal corpo”*.

Successivamente anche il filosofo Hegel offre il suo pensiero al riguardo collegando ogni organo ad un sentimento. Appare chiaro come l’importanza dei fattori psichici sulla salute del corpo pervadeva anche il pensiero più antico e come la civiltà greca sia stata impregnata dall’importanza dell’influenza di quei fenomeni psichici sulla salute del corpo.

Oggi, quella che sta divenendo una delle branche più interessanti, e in rapido sviluppo, della medicina contemporanea è la psiconeuroendocrinoimmunologia, ovvero lo studio di come il sistema nervoso centrale, il sistema endocrino ed immunitario si influenzino a vicenda. Questa nuova scienza che attrae l’interesse di psichiatri, endocrinologi e biologi molecolari ha attratto anche il mio interesse ed è proprio da questo interesse che nasce questo lavoro che ha lo scopo di approfondire gli stretti legami chimici e biologici che stanno alla base della relazione mente-corpo, relazione per molti anni ritenuta un’ideologia senza fondamento scientifico.

INTRODUZIONE

Un'affermazione che può sembrare alquanto ovvia è quella che sostiene che il cervello è necessario e indispensabile all'esistenza della mente. I processi mentali, infatti, sono il frutto dell'interazione di migliaia di neuroni, pertanto, la loro base biologica risulta indiscutibile. Tuttavia, è affascinante riflettere su come la mente sia composta da elementi quali pensieri, emozioni, ricordi, che a livello delle singole cellule neurali, non esistono (Porcelli, 2009, pag.68).

Questo lavoro ha lo scopo di descrivere le connessioni tra i grandi sistemi di regolazione quali il sistema nervoso, il sistema endocrino e il sistema immunitario. Tale connessione, fin dalla nascita della medicina psicosomatica, è stata considerata solo a livello concettuale. Questa specifica branca della medicina, in particolare, indagava come i fattori psichici potessero avere un impatto sull'emergere di alcune patologie, riconoscendo l'importanza che emozioni, pensieri, aspettative hanno sulla salute dell'organismo. Risulta possibile affermare che la psicosomatica, nonostante il carico considerevole degli studi condotti, non è riuscita ad andare oltre la semplice descrizione della correlazione tra eventi psichici e corporei e non è dunque riuscita nell'intento di spiegare in maniera approfondita e scientifica la relazione tra emozioni, mente e patologia. Ciò che mancava era quel passo fondamentale per poter abbandonare il terreno del concettuale e giungere a definire nello specifico le basi neurali che consentono la grande connessione che opera all'interno del corpo umano. In tal modo sarebbe stato possibile avere una prova scientifica del legame tra mente e corpo (Porcelli, 2009).

Questa tesi ripercorre quel un filo rosso che, attraversando i millenni, collega la Grecia classica con le moderne neuroscienze. La riflessione sulla relazione mente-corpo è da sempre stata presente nel pensiero di grandi filosofi e pensatori e il pensiero che iniziava ad emergere già dai tempi antichi era che, ciò che definiamo mente non può essere separato da ciò che definiamo corpo poiché essi rappresentano le due facce della stessa medaglia, la mente è un processo che emerge dal cervello. L'era cartesiana, caratterizzata dalla supremazia del riduzionismo, pertanto, iniziava a vedere la sua conclusione a favore di una visione olistica dell'essere umano. Ai nostri tempi, oramai, risulterebbe piuttosto ingenuo poter pensare al rapporto tra psichico e corporeo come rapporto dualistico in cui

l'uno è la causa e l'altro l'effetto. Piuttosto la necessità è quella di comprendere maggiormente, e questo è lo scopo di questo elaborato, la complessità di questo collegamento che, indiscutibilmente esiste (Bottaccioli, 2005).

Per conoscere come questi due fenomeni si intrecciano tra loro viene presentata in primo luogo la rivoluzione nel campo delle scienze biomediche, che è riuscita a cambiare radicalmente il paradigma meccanicista riduzionista che dominava il pensiero comune del Novecento. Grazie, appunto, al contributo di un gran numero di scienziati quali neurologi, immunologi, fisiologi, biologi, impegnati nello studio delle relazioni sistemiche che operano nell'organismo umano, l'intento di tale letteratura scientifica è quello di smantellare le basi concettuali di tale paradigma. L'esito di questa rivoluzione da origine alla Psiconeuroendocrinologia (PNEI) che consente un definitivo superamento della separazione tra mente e corpo, biologico e mentale. La PNEI, basandosi su solide prove sperimentali riesce pertanto a dimostrare come la componente somatica e quella psichica non solo comunicano tra loro ma si influenzano vicendevolmente (Bottaccioli, 2017).

All'interno del secondo capitolo viene approfondita la struttura dei diversi sistemi di regolazione interna: il sistema nervoso, endocrino e immunitario, ponendo particolare enfasi sulle basi biologiche della comunicazione mente-corpo. A questo scopo sono risultate fondamentali le scoperte di alcune sostanze quali le citochine, in primo luogo, ovvero le molecole che concretamente consentono la comunicazione tra sistemi; il *Nerve Growth Factor* (NGF) ad opera di Rita Levi Montalcini (1990) e infine la scoperta da parte di Candace Pert (1973) di quelle sostanze chimiche prodotte dall'organismo, ossia i neuropeptidi e i loro recettori, e come questi costituiscano la base biologica della percezione del mondo che si manifestano sotto forma di emozioni.

Nel terzo capitolo viene indagato il ruolo dello stress sul sistema immunitario partendo dallo studio di Hans Selye (1936) il quale è riuscito a dimostrare come la risposta di stress può essere scatenata da fattori fisici come da fattori psichici. Viene inoltre descritto come durante tale risposta, nel corpo, si verifica un rilascio di ormoni e neurotrasmettitori dalle ghiandole surrenali per effetto delle reazioni neuroendocrine e come questo processo abbia un forte impatto sull'attività del sistema immunitario stesso. Il capitolo continua descrivendo come dagli anni Novanta dello scorso secolo si è assistito ad una crescita

esponenziale degli studi sulla neurobiologia delle emozioni, i quali hanno portato alla comprensione di come una disregolazione del sistema dello stress per effetto tanto di stressor ambientali quanto di emozioni, altera in modo considerevole il sistema immunitario, deprimendolo. Verrà inoltre esaminato il contributo di Panksepp (2011) e dei sette sistemi delle emozioni, da lui analizzati, situati nelle regioni sottocorticali del cervello, in quello che MacLean (1985) definisce “*cervello emotivo*”. Il pensiero di Panksepp ha messo in rilievo come i circuiti emozionali da lui descritti siano mediati da neurotrasmettitori ed ormoni a dimostrazione del fatto che, ancora una volta, mente e corpo rappresentano una cosa sola.

Infine, è stato analizzato lo studio di un gruppo di ricercatori finlandesi delle Università di Tampere e Aalto (Nummenmaa, Glerean , Hari , Hietanen, 2014) che ha permesso di individuare i legami tra le emozioni che proviamo e le parti del corpo che vengono attivate dalle emozioni stesse, arrivando a comprendere come le emozioni producano esperienze e percezioni corporee molto differenti alcune volte “scaldando” letteralmente il corpo, altre volte “raffreddandolo”.

CAPITOLO 1

UN NUOVO PARADIGMA: VIAGGIO NELLA PSICONEUROENDOCRINOIMMUNOLOGIA

È possibile riassumere il paradigma che domina le neuroscienze dalla loro fondazione, con queste parole: l'organismo è dominato dal cervello, che, grazie alla selezione genetica naturale è strutturato in moduli specializzati che rispondono al meglio ai diversi input interni ed esterni. Da qui due conseguenze: la mente è sovrapponibile al cervello, nel senso che per conoscere l'attività della mente (cognitiva ed emozionale) basta conoscere l'attività dei neuroni; il cervello, come dominante dell'organismo, geneticamente programmato, non è influenzato dalle attività psichiche, né dai comportamenti, né dalle attività dei sistemi biologici dell'organismo (Vallar, 2011).

La rivoluzione culturale, che ha interessato il metodo scientifico, portata avanti da Galileo e da Cartesio ha comportato una notevole innovazione nello studio dell'uomo, della sua salute e della patologia. Da questo periodo la medicina si è autodefinita scientifica ed ha accettato e fatto suo il modello del pensiero riduzionistico e meccanicistico, modello che si impose come tradizionale, e pertanto, indiscusso a livello sociale (Reale, Antiseri, 2012). Secondo questo approccio sembrava logico ed economico suddividere l'uomo in comparti (studiati poi dai vari specialisti: cardiologi, gastroenterologi, neurologi e così via) per comprendere l'intima complessità della biologia umana. L'organismo umano, tuttavia, non si comporta sempre in modo lineare, come una macchina: quando le varie parti di cui è composto vengono unite tra loro quello che si ottiene non è una semplice somma delle loro funzioni bensì qualcosa di più (Bottaccioli 2005). Ad ogni elemento aggiunto compaiono funzioni, interazioni, reazioni e reazioni inverse inaspettate ed il sistema arriva ad un livello molto più complesso. Se poi, alle varie funzioni fisiologiche di organi ed apparati, si aggiungono pensieri, emozioni, conflitti psichici, relazioni interpersonali, e anche per esempio, sensi di colpa, l'uomo torna ad essere più imperscrutabile di prima. Non è possibile, pertanto, considerare l'uomo come un'entità biologica senza alcun tipo di emozioni, senza relazioni sociali, slegato dal contesto in cui vive e funzionante in maniera prettamente automatica sulla base di meccanismi omeostatici. Come reazione a questo paradigma, e alla convinzione secondo cui i

meccanismi che governano il corpo risultino completamente differenti da quelli che regolano la mente (Porcelli, 2009), le scienze umane come la psichiatria, la psicopatologia e la psicologia iniziano ad occuparsi dell'uomo senza considerare il ruolo del corpo, non viene tenuto conto, cioè, delle complesse influenze dei fenomeni psicosomatici sul comportamento umano (Mayer & Saper, 1999).

Molte figure di scienziati, psicologi e filosofi della mente, nel corso di decenni, hanno contribuito a superare questa visione (Bottaccioli & Bottaccioli, 2017).

Il contributo che Antonio Damasio, Joseph LeDoux e Eric Kandel, celebri e influenti neuroscienziati, hanno offerto alle idee nel campo delle neuroscienze è stato rilevante su tre principali aspetti: Damasio, con il suo celebre "Errore di Cartesio" (1994), ha evidenziato la centralità del corpo; LeDoux, con il suo "Cervello emotivo" (1996), ha segnalato, in pieno razionalismo cognitivista, la centralità delle emozioni; Kandel, con "Psichiatria, Psicoanalisi e Nuova biologia della mente" (2005), ha sottolineato il ruolo biologico nelle terapie psicologiche.

Arriviamo da un'epoca in cui fisici, biologi, fisiologi, immunologi, filosofi, medici, psicologi, psichiatri, antropologi, sociologi, pedagogisti ed economisti hanno presentato riflessioni sullo stato della propria disciplina mostrandone i cambiamenti in corso, che in alcuni casi sono vere e proprie rivoluzioni paradigmatiche. Ma anche nelle discipline dove è ancora solido il paradigma riduzionista, il quale si è imposto definitivamente in Europa nella seconda metà dell'Ottocento e che nel corso del Novecento ha conquistato tutte le componenti delle società occidentali dominando così la scena della scienza per secoli, è possibile identificare linee del cambiamento che vanno verso una visione sistemica della vita e della realtà.

Ad oggi, appare una verità indiscutibile il fatto che l'integrazione tra i principali sistemi biologici sia alla base della vita, verità che, tuttavia, è stata ampiamente ostacolata dal pregiudizio del paradigma riduzionista, il quale al contrario ha insinuato e diffuso la convinzione dell'autonomia dei sistemi. Secondo tale paradigma non solo la psiche non ha alcuna relazione con i sistemi biologici, ma non è concepita nemmeno alcuna relazione tra i grandi sistemi biologici, il sistema nervoso, endocrino e l'immunitario (Besedovsky & del Rey, 1996).

Oggigiorno stiamo vivendo una fase avanzata della crisi di questo modello. Tale crisi è stata dichiarata, per la prima volta, in modo forte ed esplicito da George L. Engel (1977) anche se i presupposti scientifici della critica sono più antichi e risalgono alle ricerche di Hans Selye (1936) sullo stress e quelle di Franz Alexander (1956) sulla psicosomatica.

Engel (1977) fu il primo a mettere in luce la necessità di un nuovo modello che mettesse al centro la persona ed il suo contesto bio-psico-sociale. La parte biologica viene riconosciuta in ogni caso come importante ma, da sola, non risulta essere in grado di giustificare la molteplicità delle conoscenze cliniche possibili. Risulta necessario, pertanto, tenere in considerazione anche il contesto in cui si trova il paziente, le sue credenze, le sue aspettative e l'impatto della società in cui vive.

Tutto ciò appare nettamente più chiaro considerando il fallimento del famoso, e altrettanto discusso, progetto Genoma, il quale ha avuto origine negli Stati Uniti verso la fine degli anni Ottanta. Il 25 giugno del 2000 il presidente statunitense Bill Clinton e il primo ministro britannico Tony Blair annunciarono al mondo la conclusione di tale progetto, ovvero l'ambizioso programma di ricerca, iniziato dieci anni prima, che doveva condurre alla conoscenza di tutta l'informazione contenuta nel genoma umano tramite la decifrazione della sua sequenza. L'obiettivo nello specifico era definire la mappa dei geni dell'uomo e riuscire a sequenziare i tre miliardi di paia di basi che si riteneva fossero contenute nel DNA umano. Le incredibili promesse di questo progetto erano: lo studio delle basi genetiche dei comportamenti e dei sentimenti, la possibilità di modificare in modo mirato il genoma umano per risolvere problemi di salute e, incredibilmente, anche di correggere l'evoluzione rendendola non più casuale ma mirata. Questo grande fallimento segna definitivamente la limitatezza del paradigma meccanicistico in biologia (Vezzoni, 2007).

Se questo evento da un lato chiude un millennio, allo stesso tempo dall'altro chiude un secolo impregnato di ricerca in campo genetico. Ci si aspettava, da quel momento, l'aprirsi di una nuova conoscenza delle cause determinanti e semplici della salute e della malattia, con il fine ultimo di giungere alla conclusione di secoli di ricerca orientata e guidata dal paradigma riduzionista. In realtà, tuttavia, quell'evento certifica proprio la fine di tale paradigma, basato sull'illusione di poter ricondurre a determinanti semplici e quindi a conoscenze incontrovertibili la complessità dell'essere umano, in salute e in

malattia; un paradigma che si è nutrito di quella “filosofia” meccanicistica portata avanti a partire dal XVII secolo da un vasto movimento di filosofi, fisici e medici (Rossi,2000).

1.1 DALLA PSICOSOMATICA ALLA PSICONEUROENDOCRINOIMMUNOLOGIA

Con il trascorrere degli anni il concetto di uomo considerato esclusivamente nelle sue singole parti entra in crisi. Ed è proprio tale crisi che condurrà alla nascita della medicina psicosomatica. La psicosomatica rappresenta, pertanto, l’espressione della crisi in ambito medico e la conseguente necessità di riacquistare la medicina come scienza che considera l’uomo e la patologia nella loro unità e che considera l’essere umano a tutti i suoi livelli (Antonelli, 1970). Il ripristino di questa unità psicobiologica dell’uomo è stato possibile grazie a degli studi che hanno permesso di rilevare come l’interazione dell’individuo con il suo ambiente produce delle reazioni adattive. In quest’ottica, un considerevole contributo è stato offerto dallo sviluppo del concetto di stress e dall’impatto che esso produce sulla salute dell’uomo (Pancheri & Biondi 1993).

La definizione del termine “psicosomatica” può apparire alquanto semplice: lo studio delle interazioni tra la mente e il corpo. La questione, tuttavia, si complica maggiormente se riflettiamo sulle definizioni di mente e corpo. In maniera del tutto banale, possiamo affermare che il corpo si riferisce a ciò che è fisico e la mente a ciò che non è corporeo ma, ciò che emerge dal celebre trattato italiano di medicina psicosomatica redatto da Pancheri (1984), è che non si può definire l’uno senza definire anche l’altro. Per sperimentare la percezione soggettiva di un oggetto, infatti, e la sua relativa rappresentazione mentale, è necessaria la presenza materiale dell’oggetto in questione. Tuttavia, per poter avere la percezione soggettiva di aver toccato qualcosa, la situazione deve essere necessariamente accompagnata dalla consapevolezza del tocco. In sostanza perché ci sia l’idea di toccare un oggetto è necessario, ovviamente, che l’oggetto sia materialmente presente, ma è altresì indispensabile avere la consapevolezza (mentale) di toccare qualcosa altrimenti questo “qualcosa” pur esistendo concretamente non esisterebbe per l’esperienza soggettiva.

Per avere, quindi, l'esperienza di qualcosa che riguarda il livello somatico, paradossalmente, è necessario qualcosa che è rappresentato a livello mentale e per avere la consapevolezza psichica della percezione, al contrario, è necessaria un'esperienza corporea (Pancheri, 1984).

La psicosomatica cerca, quindi, di rendere maggiormente chiaro il rapporto tra la mente e il corpo, tra il somatico, appunto, e lo psichico stabilendo correlazioni tra il comportamento e la malattia (Porcelli, 2009). Nonostante il grande passo in avanti, questo nuovo paradigma non riesce ancora a dare una spiegazione esaustiva e soddisfacente del legame che intercorre tra emozioni, mente e malattia. Tale incapacità, dovuta essenzialmente all'arretratezza delle scienze biomediche e alla conseguente mancanza di basi scientifiche, farà sì che la psicosomatica rappresenterà un'impostazione puramente concettuale nel considerare il legame tra somatico e psichico. Possiamo affermare, pertanto, che l'anello di congiunzione tra mente e corpo non era ancora stato svelato. I punti deboli alla base della psicosomatica pare siano stati risolti dalla Psiconeuroendocrinoimmunologia (PNEI), la quale nel breve periodo compie una rivoluzione nella ricerca biomedica. Con la PNEI il legame tra mente e corpo lascia definitivamente il campo del concettuale, infatti, l'anello mancante della catena psiche/soma era rappresentato da una sostanziale assenza di basi scientifiche biologiche in grado di correlare in modo dimostrabile i fenomeni mentali e comportamentali, compito a cui la PNEI adempie, consentendo l'apertura di una nuova prospettiva della salute e della terapia (Pancheri & Biondi, 1993). La medicina psicosomatica, tuttavia, nonostante i propri limiti, ha rappresentato un contributo fondamentale agli studi della PNEI.

Una sostanziale differenza tra i due approcci è rappresentata dalla diversa interpretazione del legame mente-corpo. Mentre, la psicosomatica lo valuta in maniera prettamente unidirezionale, ovvero dal cervello al corpo, la PNEI inizia a identificare anche la direzione inversa ovvero dal corpo al cervello (Besedovsky, 1986).

Per riuscire a comprendere la relazione e allo stesso tempo l'irriducibilità di mente e corpo è possibile pensare alla mente come *proprietà emergente* del cervello. Con questo termine si intende un insieme di caratteristiche di un sistema che si verificano ad un livello di complessità più elevato che non può essere predetto dal livello inferiore. La mente si può

considerare come proprietà emergente del cervello in quanto, indiscutibilmente, è creata dall'interazione di migliaia di neuroni ma, al tempo stesso, è formata da quei processi superiori quali pensieri, emozioni e ricordi che vanno ampiamente al di là della semplice attività neuronale. Mente e corpo, pertanto, rappresentano la stessa entità ma viste da due prospettive estremamente differenti, a tal punto da diventare due realtà irriducibili (Porcelli, 2009).

A questo proposito Jaak Panksepp (2005) propone il modello del *dual-aspect monism* secondo cui non si può considerare l'essere umano né come essere fisico né come essere mentale ma composto da una medesima sostanza, la quale tuttavia, viene percepita secondo due modalità talmente diverse da essere irriducibili.

1.2 LA PSICONEUROENDOCRINOIMMUNOLOGIA

I profondi cambiamenti che si sono realizzati nella seconda metà del Novecento nell'ambito della fisica, nell'endocrinologia, nell'immunologia, nelle neuroscienze, nella genetica e nella biologia molecolare hanno dato vita ad un cambio di paradigma che ha permesso lo sviluppo della psiconeuroendocrinoimmunologia (PNEI) Si passa in questo senso da una visione deterministica e meccanicistica ad una visione complessa e sistemica dell'essere umano. La PNEI, difatti, studia le relazioni bidirezionali tra psiche e sistemi biologici e pertanto, considera l'organismo umano nella sua interezza e totalità (Ader 2007; Bottaccioli, 2005).

Con la PNEI si inizia a delineare un modello di ricerca, e di interpretazione della salute e della malattia, che guarda all'organismo umano come un'unità strutturata e interconnessa, dove i sistemi psichici e biologici si condizionano reciprocamente. Questi grandi sistemi di regolazione biologica scambiano informazioni tra loro e subiscono l'influenza degli stati psicologici. Ogni evento che produce emozioni intense dà origine a risposte neurovegetative, endocrine e immunitarie e causa il disequilibrio dei sistemi, che rappresentano quindi una rete da cui dipende lo stato di salute del soggetto.

Per permettere di comprendere al meglio che cos'è la psiconeuroendocrinoimmunologia occorre citare definizione riportata su Treccani Medicina:

“La psiconeuroendocrinoimmunologia è la disciplina che studia le relazioni bidirezionali tra psiche e sistemi biologici. Nella psiconeuroendocrinoimmunologia convergono, all’interno di un unico modello, conoscenze acquisite, a partire dagli anni Trenta del XX secolo, dall’endocrinologia, dall’immunologia e dalle neuroscienze” (Treccani Medicina, vol. 3, 2010).

La PNEI, è una disciplina che propone un approccio sistemico allo studio dell’organismo umano, sia quando esso è in salute sia quando si trova in condizione di malattia, e nasce dalla convergenza della biologia, delle neuroscienze e delle scienze sociali. L’approccio è fondamentalmente sistemico e rispettoso della complessità dell’essere umano.

Il meccanicismo in biologia ha prodotto risultati straordinari nella conoscenza del funzionamento delle parti dell’organismo e la medicina ne ha derivato terapie particolarmente efficaci nelle patologie acute e nelle tecnologie diagnostiche e chirurgiche. Dopo alcuni decenni, tuttavia, questo modello ha mostrato le sue fragilità nella cura, per esempio di alcune malattie croniche ed è proprio da questa crisi della biomedicina che nasce l’opportunità di un nuovo modello scientifico che ricomponga ciò che la natura non aveva mai separato, ovvero il corpo e la mente (Engel, 1977).

Il concetto fondamentale sul quale si basa la PNEI è che la psiche e i sistemi biologici di regolazione, ovvero il sistema immunitario, endocrino e nervoso configurano un network, dentro cui vige un sistema di comunicazione è bidirezionale. Il modello PNEI, negli ultimi decenni ha proposto di superare la dicotomia cartesiana tra mente e corpo e ha favorito una comprensione unitaria e sistemica dell’essere umano e di tutti i principali sistemi (nervoso, endocrino, immunitario e cognitivo) considerati come inseparabili elementi funzionali di un’unica rete. Si può dunque affermare che, a livello scientifico, la PNEI, si fonda su un modello psicosomatico confermato dai più recenti contributi delle neuroscienze e della psicofisiologia (Mayer & Saper, 1999; Bottaccioli, 2011).

1.3 PNEI: LE ORIGINI

Il fondatore della PNEI, Robert Ader, psicologo statunitense e ricercatore presso l'Università di Rochester, nel 1974 dimostrò la connessione tra sistema immunitario, cervello e comportamento (Ader & Cohen, 1975).

Inizialmente, le sue teorie, in base alle quali la mente umana è capace di influenzare in maniera significativa la capacità del sistema immunitario di combattere le malattie, sono state accolte con notevole scetticismo della comunità scientifica.

Nei primi anni Settanta, in quello che sarebbe diventato uno dei suoi esperimenti più celebri, Ader stava studiando il condizionamento all'avversione gustativa nei ratti. Nell'esperimento ai ratti che bevevano diversi volumi di una soluzione di saccarina venivano iniettate dosi di Cytosan (ciclofosfamide), un farmaco immunosoppressore capace di provocare disturbi gastrointestinali. I ratti impararono o furono condizionati ad evitare di consumare la soluzione nonostante il sapore gradevole: vi era stato un apprendimento dovuto al condizionamento pavloviano: la bibita era lo stimolo e l'evitamento la risposta condizionata.

Quando smise di somministrare ai ratti il farmaco, continuando tuttavia a dare loro la soluzione di saccarina, non solo i ratti evitavano di bere, ma alcuni degli animali che la bevevano morirono. Ader dimostrò che l'entità della risposta di evitamento dei ratti era direttamente correlata al volume di soluzione consumata, rispetto a cui variava anche il tasso di mortalità. Ader riteneva che questa correlazione costante non potesse essere dovuta semplicemente al caso e per spiegare queste relazioni ipotizzò che durante il condizionamento dell'animale ad evitare la saccarina i topi erano stati condizionati anche a deprimere il sistema immunitario (il ciclofosfamide è anche un potente immunosoppressore). In altre parole, gli animali avevano associato alla saccarina, anche assunta senza farmaco, sia il senso di nausea sia la reazione di immunosoppressione. Così ogni volta che gli animali venivano esposti nuovamente alla soluzione di saccarina il loro sistema immunitario veniva depresso lasciandoli più vulnerabili ad ogni germe che poteva circolare nel laboratorio.

Il condizionamento è una forma di apprendimento e, come tale, coinvolge i centri superiori del cervello. Lo studio, dimostrava chiaramente che la risposta immunitaria

poteva essere modificata dal condizionamento classico, stando a significare che erano presenti connessioni tra il cervello e il sistema immunitario, e che la mente poteva avere profondi effetti sulle funzioni del corpo, due ambiti (mente e corpo) che si riteneva essere indipendenti. Il potenziale di questa scoperta era interessante: non solo un apprendimento poteva modificare direttamente l'attività di un apparato dell'organismo ma poteva essere dimostrato anche il collegamento tra sistema nervoso ed immunitario. Gli studi di Ader rappresentano il primo movimento che propone un approccio che si discosta in parte dai principali modelli medicina tradizionale, la quale descrive il sistema immunitario come autonomo e indipendente dal resto del corpo.

In quegli stessi anni l'immunofisiologo Hugo Besedovsky si applicava alla dimostrazione della comunicazione inversa ovvero quella tra immunità e cervello. Prima nel 1981 e poi definitivamente nel 1986, dimostrò che a livello immunitario, l'interleuchina-1 per esempio, è in grado di attivare l'asse dello stress con la finale produzione di cortisolo (Besedovsky, Del Rey, Sorkin, 1981). La riflessione centrale di Besedovsky, che rappresenterà la spinta che ha condotto a questa ricerca, è stata come il sistema immunitario potesse lavorare in totale autonomia e senza alcun controllo e quindi identificarsi in maniera totalmente differente da tutti gli altri apparati dell'organismo che, al contrario, operano sotto la supervisione del cervello. La risposta ipotizzata dal fisiologo sarà che il cervello potrebbe ricevere informazioni in maniera diretta dal sistema immunitario stesso. La sua ricerca ha effettivamente dimostrato che il cervello, durante un'infezione indotta sperimentalmente, viene informato direttamente dal sistema immunitario tramite le citochine infiammatorie che dalla periferia del corpo giungono al cervello, in particolar modo nell'ipotalamo (Besedovsky, Del Rey, Sorkin 1986).

Attualmente il paradigma PNEI sta cercando di guidare la comunità scientifica verso una visione unitaria delle funzioni biologiche del corpo, offrendo un cambio di paradigma da un punto di vista strettamente biomedico di salute e malattia come compartimenti a sé stanti ad uno più interdisciplinare. Dopo anni di diffidenza, le interazioni mente-corpo sono ormai ben riconosciute (Salucci, 2018).

In Italia la divulgazione della PNEI sta aumentando, piuttosto lentamente, anche grazie all'attivazione di alcuni master universitari per medici e psicologi.

1.4 PNEI E NEUROSCIENZE

La PNEI nasce dall'emergere di una moltitudine di cambiamenti radicali nelle basi scientifiche che sostenevano il paradigma riduzionista meccanicista che dominava la scienza moderna. Numerosi cambiamenti sono stati possibili soprattutto grazie allo studio scientifico del sistema nervoso in particolare attraverso le neuroscienze.

Si parla di un ambito nel quale afferiscono l'anatomia, la biologia molecolare, la matematica, la medicina, la farmacologia, la fisiologia, la fisica, l'ingegneria e la psicologia. Il termine neuroscienze è stato coniato dal neurofisiologo americano Francis O. Schmitt (1990), il quale sosteneva che se si fosse voluto raggiungere una maggiore comprensione della complessità del funzionamento cerebrale e mentale, sarebbe occorso rimuovere alcune delle principali barriere tra le diverse discipline scientifiche, unendone le risorse in senso sinergico.

Il campo di indagine delle neuroscienze riguarda lo sviluppo, la maturazione ed il mantenimento del sistema nervoso, la sua anatomia, il suo funzionamento, le connessioni esistenti tra le diverse aree cerebrali ed i comportamenti manifesti. Cercano pertanto di comprendere non solo come funziona il sistema nervoso in condizioni di salute, ma anche, quando questo non funziona adeguatamente. Il funzionamento cerebrale deficitario può essere studiato attraverso la presenza di disturbi dello sviluppo, disturbi psichiatrici, psicopatologici e neurologici.

Nel libro "Principi di Neuroscienze" il premio Nobel Eric Kandel (2003) dichiarò che il compito delle Neuroscienze è quello di riuscire a spiegare il comportamento umano come conseguenza dell'attività cerebrale. In altre parole, l'autore si chiede come il cervello sia capace di indirizzare le sue cellule nervose al fine di produrre un comportamento e come queste cellule possano subire l'influenza che proviene dall'ambiente esterno. Inoltre, Kandel sostiene che l'ultimo passo, inteso come sfida, della scienza della mente deve essere quella di comprendere le basi biologiche e molecolari dei processi mentali grazie ai quali noi percepiamo, impariamo e agiamo.

Gli studi sul cervello acquisirono una maggiore sofisticatezza dopo l'invenzione del microscopio in particolar modo dopo lo sviluppo di una procedura di colorazione da parte di Camillo Golgi, verso la fine del 1890. La procedura prevedeva di utilizzare un sale

cromato d'argento per rivelare le complesse strutture di ogni singolo neurone. Parallelamente a queste ricerche, si snodava il lavoro che Paul Broca svolgeva con pazienti cerebrolesi. Questi suoi studi suggerirono che alcune regioni del cervello fossero responsabili di determinate funzioni. A quel tempo, le scoperte di Broca furono ritenute una conferma della teoria di Franz Joseph Gall (Eling, Finger, 2020), secondo cui il linguaggio è localizzato in una zona specifica del cervello e che certe funzioni psicologiche sono localizzate in aree specifiche della corteccia cerebrale. L'ipotesi di localizzazione delle funzioni venne supportata dalle osservazioni su pazienti epilettici condotte da John Hughlings Jackson che correttamente dedusse l'organizzazione della corteccia motoria osservando la progressione delle convulsioni attraverso il corpo. Carl Wernicke (Binder, 2017) sviluppò ulteriormente la teoria secondo la quale specifiche strutture cerebrali siano specializzate nella comprensione e nella produzione del linguaggio. La moderna ricerca utilizza ancora, in riferimento allo studio della struttura cellulare, la mappa cerebrale citoarchitettonica di Brodmann (Mueller & Kanis-Seyfried, 2019), con l'obiettivo di dimostrare che l'esecuzione di compiti specifici viene attivata in aree motorie specifiche della corteccia.

Nel corso della seconda metà del XX secolo, lo studio scientifico del sistema nervoso ha visto una significativa progressione, principalmente grazie ai progressi nella biologia molecolare, nell'elettrofisiologia e nelle neuroscienze computazionali. Questo ha permesso ai neuroscienziati di studiare il sistema nervoso in tutti i suoi aspetti: com'è strutturato, come funziona, come si sviluppa, il suo cattivo funzionamento, e come quest'ultimo possa cambiare. Per esempio, è diventato possibile comprendere i complessi processi che si verificano all'interno del singolo neurone (Rizzolatti, 2018).

In sostanza, si può affermare che i mutamenti in corso nelle neuroscienze sono supportati da un nuovo sapere interdisciplinare sul rapporto mente-cervello, che non cambia solo il paradigma di riferimento ma promette anche una ristrutturazione delle tradizionali pratiche terapeutiche (Kandel 2007). Le moderne ricerche in ambito neuroscientifico, pertanto, stanno consentendo l'emergere dello stretto legame tra meccanismi neurofisiologici e meccanismi psichici. È particolarmente affascinante come tutt'oggi venga riproposta, con altri strumenti, quell'impossibilità di separare il somatico dal mentale e pertanto di "staccare" la psiche dal corpo (Porcelli, 2009).

Da lungo tempo lo studio della mente e del cervello sono stati considerati separati, la psicologia si approcciava alla mente come se fosse una scatola nera (Watson, 1930) che teneva nascosto il proprio lavoro interno. Il suo funzionamento, pertanto, poteva essere indagato esclusivamente analizzando le trasformazioni tra le informazioni in entrata e le informazioni in uscita e misurando alcuni parametri come, ad esempio, i tempi di reazioni ad uno stimolo, lo studio del cervello, al contrario, era il campo indiscriminato della biologia. Attraverso le classiche tecniche utilizzate per studiare l'anatomia e la fisiologia del cervello, sono state fatte importanti scoperte sul funzionamento e la struttura cerebrale, scoperte che, tuttavia, erano attribuibili soltanto al funzionamento del cervello di topi, gatti e scimmie, in quanto l'invasività delle tecniche utilizzate non permetteva l'applicazione sull'essere umano. Per oltre un secolo, pertanto, i metodi predominanti per lo studio della neurofisiologia cerebrale furono le analisi sui comportamenti di pazienti cerebrolesi e le analisi sui cervelli di pazienti deceduti. Questa metodologia, negli ultimi decenni, ha vissuto un profondo cambiamento consentito dalla nascita di alcune tecniche non invasive che hanno permesso di studiare maggiormente il funzionamento e la struttura del cervello umano. Sono le tecniche di neuroimaging (Filler, 2009).

A livello cognitivo le neuroscienze affrontano la questione di come le funzioni psicologiche siano il prodotto dell'attività neurale. L'emergere di nuove e potenti tecniche di misurazione ed indagine, come quelle, appunto, del neuroimaging (es. fMRI, PET, SPECT), dell'elettrofisiologia e dell'analisi genetica umana combinate con sofisticate tecniche sperimentali della psicologia cognitiva, permette a neuroscienziati e psicologi di affrontare questioni astratte come ad esempio, il modo in cui la cognizione umana e l'emozione sono mappate da substrati neurali specifici.

A partire dalla fine degli anni Ottanta del XXI secolo, lo studio in vivo del sistema nervoso centrale nei soggetti non clinici, e delle sue modificazioni nell'invecchiamento e nelle patologie neurologiche e psichiatriche, ha conosciuto uno sviluppo senza precedenti. Tra i fattori responsabili di tale sviluppo vanno sicuramente annoverati i progressi realizzati nel campo delle metodologie di neuroimaging di tipo anatomico e funzionale. Le prime metodologie sono rappresentate dalla tomografia assiale computerizzata (TAC) e dalla risonanza magnetica (RM), le seconde da tecniche funzionali, tra le quali si annoverano le tomografie a emissione (PET, Positron Emission

Tomography, e SPECT, Single Photon Emission Computed Tomography) e la risonanza magnetica funzionale (RMf).

Le Neuroscienze vengono considerate delle alleate fondamentali anche delle scienze sociali e comportamentali, nonché con ambiti interdisciplinari emergenti come la neuroeconomia, la teoria della decisione e le neuroscienze sociali quali la neurosociologia, con l'intento di descrivere le complesse questioni sulle interazioni del cervello con il suo ambiente.

Gli argomenti specifici che costituiscono i principali centri di ricerca cambiano nel tempo, guidati da una base in continua espansione di conoscenze e dalla disponibilità di mezzi tecnologici sempre più sofisticati. I miglioramenti nella tecnologia, sul lungo termine hanno rappresentato la spinta principale del progresso. Sviluppi in microscopia elettronica, computer, elettronica, imaging funzionale del cervello, e più recentemente nella genetica e nella genomica, sono stati fattori determinanti per il progresso scientifico (Aguirre, 2014).

CAPITOLO 2

SISTEMI DI REGOLAZIONE E COMUNICAZIONE: IL SISTEMA NERVOSO

Come afferma il celebre fisico Michio Kaku (Kaku & Thompson, 2013) il cervello rappresenta la struttura più complessa dell'universo conosciuto. Questa struttura nella specie umana ha raggiunto una particolare complessità accompagnata anche da una grande variabilità, basti pensare al peso dell'organo che nell'uomo può variare da 1200 a 1880 g.

Nel 1907, l'anatomista spagnolo Santiago Ramón y Cajal ha identificato le unità fondamentali del sistema nervoso ovvero i neuroni, colorandoli con i metodi elaborati dal medico italiano Camillo Golgi. Successivamente, Cajal stesso insieme al neurofisiologo inglese C. Scherrington ipotizzarono che i neuroni fossero collegati tra loro, definendo il termine di sinapsi. Solo negli anni Cinquanta, tuttavia, si giunse alla dimostrazione sperimentale che i neuroni siano effettivamente unità distinte e collegate tra loro tramite sinapsi (Kandel, Schwartz & Jessell, 1999).

Il numero delle sinapsi nel sistema nervoso dei mammiferi è strabiliante, se si pensa che nell'essere umano il numero dei neuroni presenti solo nel cervello è cento miliardi e che ogni neurone può essere contattato da un numero incredibile di sinapsi. Fino a qualche tempo fa la neurobiologia riconosceva le sinapsi esclusivamente tra assone e dendriti o tra assone e corpo cellulare e riteneva che il segnale nervoso andasse solo in una direzione. La letteratura scientifica più recente afferma che i collegamenti tra neuroni, e quindi le loro connessioni, sono ancora più complessi e articolati, rilevando collegamenti tra assoni e sinapsi tra dendriti.

La comunicazione tra neuroni può essere, inoltre, bidirezionale non procedendo quindi in un solo senso. In sostanza i neuroni comunicano tra loro e non subiscono esclusivamente un comando inibitorio o eccitatorio (Calissano, 1992).

Come avviene in sintesi questa comunicazione? La caratteristica fondamentale del neurone è quella di essere dotato di una membrana eccitabile, dotata cioè di una carica elettrica. Quando il neurone è a riposo lungo questa membrana si dispongono, all'esterno

di essa, una prevalenza di cariche elettriche positive mentre all'interno, una prevalenza di cariche elettriche negative. In questo caso si parla di neurone polarizzato. Quando arriva un segnale da un altro neurone, si possono realizzare due diverse condizioni: la membrana si depolarizza (segnale eccitatorio) oppure si polarizza maggiormente (segnale inibitorio). Essendo un segnale di tipo elettrico le sinapsi che ne originano vengono definite, appunto, sinapsi elettriche. Questo tipo di sinapsi sono piuttosto scarse nell'uomo. Nei mammiferi, infatti, il passaggio del segnale comporta la sua trasformazione da elettrico in chimico. Il segnale giunge in fondo all'assone, che è rigonfio di vescicolette contenenti molecole chimiche, neurotrasmettitori e neuropeptidi. Queste vescicolette, attraverso un meccanismo chiamato esocitosi, raggiungono l'estremità dell'assone e si fondono con la sua membrana formando delle bolle che si rompono liberando il loro contenuto informativo nello spazio che c'è tra i due neuroni in contatto. Dall'altra parte neurotrasmettitori e neuropeptidi vengono catturati dai recettori che li riconoscono e li trasportano all'interno del neurone.

Neurotrasmettitori e neuropeptidi hanno diversi ruoli ma entrambi hanno l'incredibile proprietà di attivare comportamenti complessi che riguardano le funzioni vitali dell'organismo come la fame, la sete, la sessualità, il dolore e molto altro (Brodal, 2019).

2.1 COM'E' FATTO IL CERVELLO?

È dalla nascita dell'anatomia moderna, a Padova nel XVI secolo, e poi con S.R. Cajal (1888), che gli anatomisti prima, i fisiologi poi e i neurobiologi oggi, cercano di decifrare la struttura del cervello. La prima grande descrizione della corteccia cerebrale venne fatta dall'anatomista tedesco K. Brodmann (Cajal, 1909). Seguirono decenni di sperimentazioni in neurofisiologia.

Un contributo fondamentale per rispondere alla domanda è stato offerto, sul finire di questo secolo, da quelle tecniche non invasive di indagine, precedentemente citate, come la tomografia a emissione di positroni (PET) e le immagini ottenute dalla risonanza magnetica funzionale (fMRI). Queste tecniche consentono di visualizzare le diverse aree cerebrali quando il cervello svolge determinate funzioni, in base al fatto che l'attivazione di una particolare area produce un maggior afflusso sanguigno e quindi un maggior

afflusso di sangue e glucosio. Con l'ausilio di questi strumenti, pertanto, si è giunti ad avere informazioni più precise sulla struttura e sulle funzioni del cervello in azione (Filler, 2009).

2.2 I TRE CERVELLI

Il nostro cervello è caratterizzato da due grandi emisferi che sono il frutto dell'evoluzione. Lo studioso che negli ultimi decenni ha dato un contributo rilevante sull'evoluzione e la funzionalità del cervello è P.D. MacLean (1984), il quale ha avanzato l'ipotesi che il cervello umano sia composto da tre tipi di strutture e di organizzazioni funzionali diverse. MacLean sosteneva la teoria del cervello trino per cui il cervello comprende tre strati che rappresentano tre diversi stadi dell'evoluzione: il cervello rettiliano o midollo allungato responsabile della respirazione, della temperatura corporea, della circolazione sanguigna e di tutte quelle funzioni organiche. Il sistema limbico è quello che avvolge la sommità del midollo allungato il quale rappresenta la sede delle emozioni e infine la corteccia cerebrale, sede della razionalità.

Questa tripartizione non deve essere intesa come una rigida ripartizione di funzioni organizzate secondo un ordine crescente di complessità. L'elaborazione di comportamenti complessi, infatti, ha bisogno dell'interazione tra aree cerebrali che fanno parte di tutti e tre i cervelli. Una tripartizione di questo tipo può essere tuttavia utile per rappresentare la struttura del cervello e quali aspetti di esso ci legano con altri animali.

Al centro del nostro cervello si troverebbe il cosiddetto cervello limbico o paleomammalico, apparso con i primi mammiferi, in grado di memorizzare comportamenti piacevoli o spiacevoli, funzione fondamentale per la sopravvivenza della specie. Questa parte del cervello rappresenterebbe la sede delle emozioni e le sue strutture principali includerebbero l'ippocampo, l'amigdala e l'ipotalamo.

MacLean ha definito il sistema limbico come il sistema dell'affettività in quanto queste strutture, in particolare l'amigdala, intervengono nell'elaborazione delle emozioni e dei comportamenti ad esse conseguenti.

Dati di ricerca sugli esseri umani (L. Pessoa, 2015) mostrano, tuttavia, che i circuiti di sostegno alle emozioni integrano aree corticali e sottocorticali. Nel corso di

un'emozione allo stesso tempo vengono integrate anche le aree corticali che invece tradizionalmente sono associate ai circuiti cognitivi. La realtà, quindi, appare più integrata anche partendo dal fatto che gli stimoli hanno sempre una doppia valenza: emotiva e cognitiva, sono un impasto di emozione e cognizione. All'interno di un'emozione esiste anche un contenuto cognitivo, contenuto che rappresenta l'attribuzione di significato, di un valore attribuito all'emozione. Sarà proprio quest'attribuzione a condizionare la nostra risposta fisiologica e comportamentale (Etkin, Büchel & Gross, 2015).

2.3 L'IPOTALAMO

Dal punto delle dimensioni fisiche è un'area non particolarmente significativa, pesa appena 4g, ma è centrale per le molteplici funzioni che svolge. L'ipotalamo è composto da numerosi neuroni raggruppati in nuclei e costituisce una struttura complessa che svolge un ruolo chiave nella regolazione di processi vitali. Le sue funzioni sono varie e numerose a partire dalla regolazione della temperatura corporea, della fame, della sete, del ritmo sonno-veglia, delle funzioni sessuali e delle emozioni; controlla anche il sistema nervoso autonomo e, tramite l'ipofisi, l'intero sistema endocrino.

Per poter svolgere tutte queste funzioni, l'ipotalamo è collegato con l'interno e con l'esterno del cervello. Per quanto riguarda l'interno, è connesso con il sistema limbico, in particolare con l'amigdala e con l'ippocampo, e con la corteccia tramite il talamo. Inoltre, l'ipotalamo è connesso con il midollo allungato e con il midollo spinale cosicché possa ricevere e inviare informazioni dal e al sistema autonomo. L'ipotalamo, quindi, riceve direttamente input dall'esterno, tramite il nucleo soprachiasmatico come, ad esempio, il segnale della luce e del buio, fondamentale per regolare gli orologi biologici interni che sono scanditi dal ritmo notte-giorno.

Questa piccola struttura, tuttavia, ha un ulteriore collegamento con l'esterno del cervello ovvero con l'ipofisi. Per realizzare questa connessione, una porzione dell'ipotalamo, chiamata eminenza mediana, fuoriesce dalla barriera ematoencefalica consentendo un collegamento forte tra cervello, sistema endocrino e sistema immunitario.

L'ipotalamo è connesso all'ipofisi tramite un fascio di fibre nervose e una rete di vasi sanguigni che costituiscono la parte posteriore della ghiandola, la quale prende il nome

di “neuroipofisi”. La neuroipofisi è quindi una vera e propria parte del cervello che si collega alla parte anteriore, l’adenipofisi, che invece è governata dall’ipotalamo attraverso una serie di ormoni che vengono rilasciati nei vasi sanguigni. La loro funzione è quella di stimolare o inibire l’ipofisi a produrre determinati ormoni, i quali a loro volta attiveranno altre ghiandole endocrine o organi a produrre ormoni e altre sostanze.

Il neurofisiologo Mauro Mancina (1993) descrivendo l’ipotalamo, spiega come le numerose connessioni che questa struttura possiede con la corteccia e con i sistemi limbico e reticolare permettono di definirlo come una zona limite tra il livello del soma e quello della psiche. Gli stati emotivi e quelli mentali, attraverso l’ipotalamo, trovano una loro espressione nel corpo grazie al controllo che questo esercita sul sistema vegetativo ed endocrino.

Anche Gerald Edelman (1993) in un suo lavoro descrive due grandi sistemi di connessione del cervello: la troncoencefalica-limbica-endocrina-autonoma e la talamo-corticale. La prima grazie alle sue strette connessioni con il sistema endocrino e con il sistema nervoso autonomo, è legata ai comportamenti affettivi, sessuali, difensivi e alla regolazione di fenomeni vitali (può essere definita come il regolatore dell’ambiente interno attraverso la secrezione di molecole, come gli ormoni che raggiungono gli organi bersaglio), la seconda, invece, rappresenta un sistema sviluppato per ricevere segnali dai recettori sensoriali e per inviare segnali ai muscoli volontari. I due sistemi pur avendo la loro autonomia, trovano la loro connessione nel talamo che funge da stazione fondamentale nella circolazione delle informazioni che vengono dal basso e dall’alto, dalla periferia e dalla corteccia. Da questi studi è possibile affermare come le numerose vie di influenzamento del nostro ambiente interno e quindi del nostro corpo, partono dalla nostra testa. Una testa che funziona soprattutto tramite pensieri, concetti, emozioni, i quali possono tradursi in chimica che poi arriva a modificare il funzionamento di quelle strutture del cervello che controllano l’omeostasi interna ma anche l’elaborazione delle emozioni e dei relativi comportamenti. Questo cammino però può anche andare nella direzione opposta cioè dalla chimica del corpo a quella del cervello (Besedovsky, 1986).

2.4 IL SISTEMA NERVOSO SOMATICO E QUELLO AUTONOMO

Il sistema nervoso centrale continua nel midollo spinale. Il midollo rappresenta una fondamentale via di transito dei messaggi nervosi. Dal cervello, infatti, partono impulsi che scendono lungo il midollo spinale che hanno il compito di attivare i muscoli. Dal midollo spinale, viceversa, arrivano al cervello vie di ritorno che portano informazioni vitali come la temperatura, la propriocezione, il dolore, le quali provengono dai numerosi recettori presenti in tutto il corpo. Questa parte del sistema nervoso è definita sistema nervoso somatico.

Sempre nel midollo spinale hanno origine le comunicazioni nervose con gli organi interni e con le ghiandole. Questa parte del sistema nervoso viene definita sistema nervoso autonomo. Quest'ultimo controlla le funzioni della vita vegetativa in modo autonomo, come si evince dalla sua definizione, al contrario del sistema somatico invece, chiamato sistema di relazione, il quale riceve informazioni dagli organi della sensibilità e invia le sue informazioni al sistema muscolo-scheletrico.

Questa distinzione così netta tra i due sistemi, tuttavia, viene sempre più messa in discussione, non solo dagli studiosi di medicina psicosomatica, ma anche da lavori recenti di neuroanatomisti e neurofisiologi.

Le due componenti, autonoma e neurovegetativa, vengono considerate non come entità separate bensì come strettamente interconnesse tra loro. La separazione netta quindi tra i due sistemi, scrive Per Brodal, è necessariamente artificiale. In realtà, è dagli anni Sessanta che vengono accumulati dati sperimentali che dimostrano che quasi tutte le funzioni viscerali, che sono quindi sotto il controllo neurovegetativo, possono essere in una certa misura, controllate volontariamente (dopo un opportuno addestramento). La tecnica che viene usata nei laboratori sperimentali è chiamata biofeedback. Questa possibilità di controllo ha la sua base nei collegamenti e nelle strette connessioni descritte prima tra aree del cervello e sistema nervoso autonomo (Per Brodal, 2019).

La struttura del sistema nervoso autonomo viene divisa in due grandi sezioni: il simpatico e il parasimpatico. Il simpatico emerge dalla parte centrale del midollo spinale. Il parasimpatico, invece, è costituito da due gruppi di fibre nervose collocati alle due estremità della colonna.

La maggior parte degli organi è innervata sia dal simpatico sia dal parasimpatico e la loro azione è antagonista. In maniera molto semplice e riduttiva il simpatico svolge un ruolo eccitatorio e preparatorio allo stress, quando si attiva infatti, produce un aumento della frequenza cardiaca, un aumento della pressione arteriosa e una mobilitazione delle riserve di energia del corpo. Il parasimpatico, invece, svolge una funzione rilassante: tipica è la reazione di contrazione della pupilla.

Un concetto particolarmente importante da accennare a questo punto è che solo alcuni settori del corpo ricevono esclusivamente un'innervazione simpatica, tra questi settori il più rilevante è certamente la porzione midollare delle surrenali. Siamo, quindi, di fronte ad una via diretta che collega il sistema nervoso e quindi il cervello, alla midollare del surrene. Una connessione fondamentale che verrà approfondita in seguito.

2.5 IL SISTEMA ENDOCRINO

Le ricerche degli ultimi venticinque anni hanno messo in discussione l'insieme delle definizioni riguardanti l'ormone. Definizioni come quella di Ernest Henry Starling (1905) del Royal College of Physicians di Londra che definiva l'ormone: "un composto chimico che circola nel sangue per raggiungere un determinato organo capace di rispondere". L'ormone, quindi, viene ritenuto non tanto una sostanza stimolatrice che raggiunge un organo bersaglio, che è perlopiù situato lontano dal luogo di produzione dell'ormone stesso, quanto piuttosto un informatore tra cellule molto sofisticato che viene prodotto non solo da ghiandole endocrine (ghiandole a secrezione interna) ma anche da numerosi organi e da cellule specializzate. Paul Brazeau, giovane ricercatore canadese, con i suoi studi rese noto come gli ormoni non debbano necessariamente fare un lungo viaggio per raggiungere l'organo bersaglio, spesso infatti accade che si dirigano verso le cellule accanto (Brazeau et al, 1973).

È importante ricordare che il nostro cervello è anche un organo endocrino. Ci sono organi, infatti, che producono solo ormoni come la tiroide, l'ipofisi, le surrenali e altri che producono anche ormoni come il sistema nervoso centrale, le ovaie, i testicoli, lo stomaco, il pancreas e l'intestino. Infine, sappiamo che anche le cellule immunitarie producono ormoni in gran varietà e, se considerate nell'insieme, anche in quantità considerevole.

Gli ormoni non agiscono pertanto mai da soli ma in modo coordinato e integrato. Per citare un esempio, nella risposta derivante dalla paura entrano in funzione una serie di sistemi che hanno l'obiettivo di produrre una reazione immediata volta a garantire la sopravvivenza dell'organismo di fronte ad un pericolo. Nel caso della paura il battito cardiaco accelera, il respiro si fa corto, i muscoli si contraggono e spesso si suda freddo.

La percezione del pericolo mette in funzione quella via diretta che collega il cervello, tramite il sistema nervoso simpatico, alla midollare del surrene. In questo caso viene prodotta una miscela eccitante composta per l'80% di adrenalina e per il 20% di noradrenalina. È questa miscela la responsabile dello stato di allerta di fronte a situazioni considerate pericolose. Per poter rispondere al meglio ad un pericolo o comunque ad un evento che percepiamo tale, abbiamo bisogno di un implemento di fonti energetiche di cui il nostro maggiore combustibile è il glucosio. Quando un organismo deve fronteggiare un pericolo, quindi, deve necessariamente aumentare la disponibilità di glucosio ma, nello stesso tempo, deve tenerne sotto controllo il livello nel sangue (glicemia). Per compiere tutte queste funzioni vengono mobilitati numerosi ormoni derivanti da diversi siti di produzione: l'adrenalina, il glucagone, i glucocorticoidi e l'ormone della crescita. L'azione combinata di tutti questi ormoni garantisce le modificazioni energetiche necessarie in situazioni come questa. A questo proposito citiamo il pensiero del famoso endocrinologo John Baxter (1991), il quale asserisce che l'effetto che questi ormoni hanno complessivamente risulta maggiore della somma degli effetti che ogni singolo ormone possa avere.

Una scoperta importante per ciò che riguarda il sistema endocrino è stata effettuata da due neurofarmacologi, Candace B. Pert e S. H. Snyder, i quali studiando gli effetti analgesici della morfina, arrivarono ad identificare nel 1973, l'esistenza di recettori per la morfina nel tessuto nervoso (Pert & Snyder, 1973). Dopo questa scoperta la domanda d'obbligo che si sono posti i ricercatori fu cosa ci facessero i recettori per la morfina nel cervello umano. La risposta che è stata fornita era più un'ipotesi di lavoro, ovvero che probabilmente il nostro organismo era in grado di produrre in maniera autonoma sostanze simili alla morfina. Nel 1975, quindi pochi anni dopo, in un laboratorio scozzese J. Hughes e H. W. Kosterlitz hanno identificato due sostanze, due peptidi con potente azione simile alla morfina che erano state estratte dal tessuto cerebrale. Vennero battezzate encefaline

proprio per la loro localizzazione all'interno dell'encefalo (Huges, Smith, Kosterlitz, Fothergill, Morgan & Morris, 1975).

È possibile dunque stabilire che l'equilibrio del sistema endocrino è sensibile a situazioni e a stimoli emozionali stressanti. A questo proposito, negli anni Settanta e Ottanta, anche studi italiani (Pancheri, 1993) hanno dimostrato che situazioni di stress emozionale possono influenzare e modificare il sistema endocrino al pari di situazioni di stress fisico o psicofisico. Da questi lavori emerge che situazioni in grado di suscitare uno stress puramente emozionale, determinano un'attivazione dei principali sistemi endocrini, misurabile da un aumento dei livelli di ACTH (L'Ormone adrenocorticotropo o corticotropina), di adrenalina, noradrenalina, dopamina, cortisolo e ormone della crescita, circolanti nel sangue.

2.6 IL SISTEMA IMMUNITARIO

Sono trascorsi ormai due secoli dalla pubblicazione del lavoro del medico inglese E. Jenner (1798), con cui veniva presentato il primo vaccino che conferiva immunità contro il vaiolo ma la scienza dell'immunologia è in realtà giovanissima. Molte delle scoperte più importanti sono state effettuate nell'ultimo quarto di secolo, infatti, solo verso la fine degli anni Ottanta, l'immunologia è diventata materia di insegnamento negli studi di medicina.

Il sistema immunitario può essere definito un organo di senso. Tramite i nostri cinque organi di senso (vista, udito, tatto, gusto, olfatto) percepiamo tutto ciò che accade all'esterno del nostro corpo. Possiamo udire il rumore di un treno che arriva in stazione, percepire l'odore della pioggia, vedere un prato fiorito e mangiare un gelato alla fragola. Come facciamo, tuttavia, ad accorgerci e ripararci nei confronti di un virus o di un batterio che è entrato dentro di noi?

Una risposta a questa domanda è arrivata negli anni Ottanta da J.Edwin Blalock, fisiologo dell'Alabama considerato, ancora al giorno d'oggi, un'autorità mondiale in campo di neuroendocrinoimmunologia.

Edwin Blalock (1992) afferma che il progresso concettuale più interessante è rappresentato dall'idea che la nuova e fondamentale funzione del sistema immunitario sia

il suo operare come un organo di senso a tutti gli effetti. Un organo di senso che ha il compito di riconoscere stimoli come i virus, batteri e tossine e quindi ha lo scopo di intercettare ed eventualmente distruggere gli elementi estranei con meccanismi che chiamano in carico anche il sistema endocrino e quello nervoso. Da tutto ciò scaturisce una grande somiglianza tra i due sistemi sensoriali, quello immunitario e quello nervoso i quali operano entrambi come una rete, come un network.

Nel 1989 J. E Blalock riuscì a documentare, con gli strumenti della biologia molecolare, che le cellule immunitarie hanno recettori per i più importanti prodotti del sistema nervoso centrale e che queste cellule sono, al tempo stesso, capaci di produrre sostanze identiche o simile a quelle del cervello.

Ed è allo scienziato danese Niels Kaj Jerne (1974) che si deve l'introduzione del concetto, alquanto rivoluzionario, di "network immunitario" ed anche il merito di aver illustrato le straordinarie somiglianze tra il sistema nervoso e il sistema immunitario, sostenendo che i due sistemi sono gli unici in grado di dare una risposta adeguata ad una grande varietà di segnali. Le cellule dei due sistemi, infatti, possono ricevere e trasmettere segnali eccitatori o inibitori. Jerne (1974) spiega che i linfociti sono notevolmente più numerosi delle cellule nervose e, diversamente da quest'ultime, sono liberi di muoversi. Inoltre, hanno la capacità di riconoscere agenti esterni ma anche di riconoscersi tra loro, formando così una rete. Inoltre, entrambi i sistemi apprendono in base all'esperienza e si costruiscono una memoria, in quanto, i segnali estranei che entrano, modulano la rete permettendole di adattarsi al mondo esterno. Infine, sia il sistema nervoso che il sistema immunitario hanno la capacità di penetrare nella maggior parte dei tessuti corporei.

Nel capitolo successivo verrà trattato come, non solo il sistema nervoso ha un contatto diretto con il sistema immunitario nel momento in cui penetra negli organi linfoidei ma come le cellule del sistema immunitario, a loro volta, entrano in comunicazione anche con le parti superiori del sistema nervoso centrale cioè direttamente con il cervello (Cohen & Felten, 1987).

Lo scopo dello scienziato danese era quello di ampliare lo sguardo al sistema immunitario in tutto il suo insieme, il quale presenta tre caratteristiche fondamentali: il suo funzionamento a rete, la sua complessità e la sua diffusione nella gran parte dei tessuti dell'organismo. Il sistema immunitario secondo Jerne (1985), funziona come un network,

caratterizzato dalla relazione antigene-anticorpo, quindi esterno-interno, ma anche da una relazione interno-interno cioè dal modo in cui un anticorpo viene riconosciuto da altri anticorpi.

Comportandosi come un organo di senso, il sistema immunitario deve, pertanto, possedere delle unità di riconoscimento, delle strutture, cioè, che supervisionano il nostro ambiente interno e distinguono il tollerabile dall'intollerabile.

Appare lecito a questo punto domandarsi quali siano queste unità di riconoscimento. Le cellule immunitarie riconoscono gli antigeni e sorvegliano il nostro ambiente interno attraverso tre sistemi: gli anticorpi, i recettori per i linfociti T e gli antigeni di istocompatibilità (Catania et al., 1992).

Il nome "anticorpo" viene coniato dal batteriologo tedesco Emil A. Behring il quale diede alle antitossine presenti nel siero dopo un'infezione il nome di antikörper. Nel 1890 E. A. Behring conobbe un grande scienziato premio Nobel per la medicina di nome Paul Erlich che continuerà per anni a studiare gli anticorpi e nel suo lavoro più celebre in proposito ipotizzò che una sostanza estranea si legasse ad un "recettore" della cellula stimolandola a produrre e di conseguenza a liberare anticorpi (Gerhardt, 1943).

Settant'anni dopo G. Edelman (1970), identificò l'esatta struttura di queste piccole molecole proteiche.

Ogni giorno una enorme varietà di sostanze entra nel nostro organismo: batteri, virus, pollini, molecole di metalli, farmaci, inquinanti presenti nell'aria e nel suolo delle città e le cellule anomale che costantemente vengono prodotte all'interno dell'organismo, i quali funzionano come antigeni. A questo punto è lecito chiedersi come fa il nostro sistema immunitario a produrre gli anticorpi specifici per tutta questa varietà di antigeni e soprattutto come fa a produrre anticorpi in misura adeguata. La risposta a queste domande giunse da una serie di contributi di N.K. Jerne (1985) e soprattutto dallo scienziato australiano Frank Macfarlane Burnet che nel 1959 pubblicò un libro sulla teoria della selezione clonale. Secondo questa teoria le cellule che producono anticorpi hanno recettori specifici e ogni cellula ne costruisce un solo tipo. Quando un antigene si adatta bene ad un recettore, si lega ad esso e induce la cellula a dividersi e produrre altri recettori. Ecco che così viene formato un clone cellulare che ha i recettori specifici per

quell'antigene. La teoria della selezione clonale è tuttora alla base della descrizione del funzionamento del sistema immunitario (Ada & Nossal, 1987).

La descrizione prosegue illustrando la divisione in tre grandi gruppi dei globuli bianchi, o leucociti: granulociti, monociti-macrofagi e linfociti. A prima vista (offerta da un potente microscopio) i linfociti appaiono tutti uguali ma in realtà oggi sappiamo che si dividono in due classi fondamentali: B e T.

Negli anni Settanta si è poi scoperta un'altra classe di linfociti, una classe importante che costituisce il 20-25% dei linfociti circolanti nel sangue, denominata Natural Killer per l'attività "assassina" che svolge e che è particolarmente specifica per le cellule infettate da virus o cellule tumorali.

La principale differenza tra i due tipi di linfociti è che i B, una volta incontrato l'antigene, producono diverse classi di anticorpi chiamati immunoglobuline, molecole glicoproteiche che legandosi con un determinato antigene ne agevolano l'eliminazione, mentre i linfociti T non producono anticorpi e si legano all'antigene.

I linfociti T si presentano in tre tipi fondamentali: helper, citotossici e soppressori. Si è rilevato che gli helper possono riconoscere un antigene solo se questo viene presentato da una cellula dell'organismo stesso.

Verso la fine degli anni Ottanta, il dottor Tim Mosmann (1986) scopre che i linfociti helper non sono tutti uguali ma appartengono a due gruppi diversi che vengono chiamati: TH1 e TH2. Questi, corrispondono essenzialmente ai due modi in cui viene attivata la risposta immunitaria e di conseguenza la produzione delle citochine. Il circuito TH1 attiva una risposta cellulo-mediata, pertanto vengono attivati i linfociti T citotossici. Questo tipo di risposta ha un maggior potere di protezione dell'organismo dagli attacchi ed è piuttosto efficace in caso di infezioni virali. Il circuito TH2, invece, stimola la produzione di una risposta anticorpale attivata dai linfociti B. Questa seconda risposta è particolarmente efficace nei confronti delle infezioni parassitarie e verso allergeni ambientali.

L'immunologo Don Mason (1991) afferma che, il ruolo giocato dal cortisolo, risulta fondamentale in entrambe le risposte immunitarie, infatti di fronte ad un'infezione, un basso livello di cortisolo determina una risposta cellulo-mediata e quindi l'attivazione del

circuito TH1, mentre una elevata produzione di questo ormone dello stress attiverà il circuito di tipo TH2 e quindi una risposta anticorpale.

Il legame che intercorre tra questi circuiti e le immunopatologie, è stato approfondito dal dottor Mario Clerici (1994), il quale sostiene che, l'esistenza di alcuni soggetti che sono venuti a contatto con il virus dell'AIDS non ammalandosi e non presentando nemmeno traccia dell'infezione, può essere spiegata con l'attivazione del circuito TH1 da parte del sistema immunitario di queste persone. Coloro che vengono infettati dal virus, al contrario, sostiene l'autore, lo devono al fatto che il loro sistema immunitario passa dall'attivazione della risposta TH1 all'attivazione della risposta TH2.

Risulta evidente come una situazione di stress indurrà la produzione di cortisolo che a sua volta favorirà l'attivazione del circuito TH2, il quale aumenterà la vulnerabilità a contrarre virus e infezioni.

2.7 IL LINGUAGGIO DEL SISTEMA IMMUNITARIO: LE CITOCHINE

La cooperazione tra le cellule del sistema immunitario è essenziale per il buon funzionamento di tutto il sistema ma, come avviene questa cooperazione tra cellule? come comunicano tra di loro, come “si parlano”?

A svolgere questo ruolo fondamentale è una grande famiglia di sostanze proteiche chiamate citochine. Le citochine sono le responsabili di una reazione immunitaria piuttosto che di un'altra ma sono anche i messaggeri della comunicazione tra i tre grandi sistemi, l'immunitario, l'endocrino e il sistema nervoso.

Le citochine sono prodotte non solo dalle cellule immunitarie ma anche dalle cellule cerebrali e comprendono quattro gruppi fondamentali: gli interferoni, i fattori di crescita, il fattore di necrosi tumorale e le interleuchine.

In particolare, risulta cruciale il ruolo dell'interleuchina-1(IL-1) la quale è prodotta da una varietà notevole di cellule e svolge un ruolo particolarmente strategico, innanzitutto perché interviene nella proliferazione dei linfociti T e B, ma anche perché è una sostanza segnaletica fondamentale nella costruzione del “dialogo” tra sistema immunitario, cervello e ghiandole endocrine. La più conosciuta caratteristica dell'IL-1 è quella di

indurre la febbre, ovvero alzare la temperatura interna del corpo influenzando i centri termoregolatori dell'ipotalamo. Quindi la liberazione di questa citochina da parte delle cellule immunitarie in una zona dell'organismo, come ad esempio in una ferita infettata da batteri, è in grado di far sentire i suoi effetti direttamente nel cervello. Questo avviene non perché l'IL-1 penetra direttamente nel cervello ma perché la sua liberazione a livello periferico induce la produzione di IL-1 nel cervello stesso.

In sostanza si può affermare che le cellule immunitarie oltre che allo stimolo dell'antigene reagiscono anche agli stimoli che provengono dal cervello e dal sistema endocrino, a questo proposito, J.E. Blalock (1992) sostiene che la presenza di questi recettori per peptidi neuroendocrini e neurotrasmettitori nelle cellule immunitarie rivoluziona dunque la tradizionale concezione del sistema immunitario come semplice meccanismo difensivo comandato dall'antigene.

Alla luce delle attuali conoscenze è possibile asserire che la risposta all'antigene è fortemente condizionata dal sistema nervoso e da quello endocrino e che l'automatismo della reazione immunitaria dipende molto dall'ambiente neuroendocrino nel quale, la reazione, si svolge. Il linfocita ha recettori per i più importanti neurotrasmettitori: l'adrenalina, la noradrenalina e l'acetilcolina e anche per numerosi ormoni ipotalamici e ipofisari (Blalock, 1992)

Al giorno d'oggi, un punto fondamentale della conoscenza in ambito neuroimmunologico è il fatto che il cervello tiene costantemente sotto controllo l'attività del sistema immunitario e questo è possibile riscontrarlo e dimostrarlo dalla misurazione delle modificazioni dell'attività dei neurotrasmettitori cerebrali (Bottaccioli, 2005). Ad esempio, quando la risposta anticorpale raggiunge l'apice, i livelli di noradrenalina nell'ipotalamo diminuiscono drasticamente probabilmente a seguito all'aumento del consumo di questo neurotrasmettitore determinato dall'aumentata attività immunitaria.

La cellula immunitaria, tuttavia, oltre ad essere una "stazione ricevente" è anche una fonte di ormoni e di neurotrasmettitori, e proprio gli ormoni prodotti dalle cellule immunitarie, rappresentano i segnali di comunicazione con il cervello e con il sistema endocrino. Infatti, i neuroormoni prodotti dalle cellule immunitarie servono a modulare la risposta immunitaria. Per esempio, un ormone molto importante, il TSH, l'ormone stimolante della tiroide (*Thyroid Stimulating Hormone*), quando viene prodotto dall'ipofisi ha la

capacità di indurre la tiroide a produrre i propri ormoni: T4 e T3. Quando però viene prodotto dai linfociti serve ad aumentare la produzione di anticorpi da parte dei linfociti B.

J.E. Blalock (1992), teorico della comunicazione bidirezionale tra sistema immunitario e sistema neuroendocrino, propone per i neurormoni linfocitari un ruolo centrale nella comunicazione tra i grandi sistemi, gli elementi con cui si realizza la grande connessione fisiologica che garantisce la vita ad un organismo complesso.

Seguendo il pensiero di J.E. Blalock è possibile concludere che l'individuazione di stimoli come virus, batteri, tossine e tumori, da parte delle cellule immunitarie viene convertita in informazioni che si trasformano in peptidi ormonali, neurotrasmettitori e citochine che vengono ricevuti dal sistema neuroendocrino.

Infine, nell'ultimo decennio, la letteratura scientifica di settore supporta il fatto che, il cervello sia in grado di modellare la risposta immunitaria (Rogers, Dubey, & Reich, 1979), ed è stato dimostrato scientificamente che gli stati mentali possono influenzare la resistenza del corpo alle malattie (França & Lotti, 2017).

A questo punto sembra doveroso tentare un resoconto dei punti salienti trattati fino qui riguardo lo studio della comunicazione tra sistema nervoso, endocrino e immunitario. Tradizionalmente, sono state di ostacolo alla concezione delle relazioni neuroendocrino-immunitarie: la concettualizzazione che il cervello sia un organo a sé e che sia un luogo immunologicamente privilegiato e protetto dalla barriera ematoencefalica. Nel pensiero fisiologico tradizionale, infatti, il cervello era concepito come largamente inaccessibile al sistema immunitario. La seconda concettualizzazione fu intaccata, in particolare dagli esperimenti di Hugo Besedovsky (1986).

I neuroimmunologi hanno scoperto che questa barriera, in realtà, può essere superata in alcune zone maggiormente permeabili che consentono l'ingresso delle citochine nell'ipotalamo. È anche per questo che l'ipotalamo è da considerare come il principale luogo, all'interno del cervello, di comunicazione diretta tra i grandi sistemi.

La seguente tabella riporta gli effetti di alcune citochine sul cervello a supporto del fatto che il cervello non è al riparo dell'attività del sistema immunitario.

Tabella 1. *Effetti delle citochine sul sistema nervoso centrale (Falaschi, 1993).*

IL-1	Aumento della temperatura corporea, induzione del sonno a onde lente, riduzione della fame
IL-2	Stanchezza, debolezza, letargia, confusione
INF- α	Analgesia, debolezza, depressione, riduzione delle capacità cognitive, immunosoppressione

Il secondo ostacolo concettuale riguarda il fatto che il sistema immunitario è composto da cellule mobili e dinamiche e quindi la domanda che i ricercatori si sono posti è stata come fosse possibile una relazione tra un sistema statico ed uno mobile. Come afferma Bottaccioli (2008) la ricerca è riuscita a dimostrare che il sistema immunitario, pur essendo un sistema mobile e mutevole, segue precisi schemi di attivazione e controllo e che il sistema nervoso centrale, pur essendo ben strutturato morfologicamente non costituisce un sistema statico, si presenta come estremamente dinamico, non solo in termini funzionali, ma anche morfologici. A questo riguardo, sono documentati, nel cervello adulto, fenomeni di riconfigurazione delle connessioni tra aree cerebrali, con profondi cambiamenti anatomici ben visibili attraverso tecniche di neuroimaging (Bottaccioli, 2005).

Giunti a questo punto, appare chiaro come il paradigma riduzionista, benché enormemente condiviso in ambito scientifico e medico, tuttavia, non è riuscito ad impedire a scienziati orientati ad altre idee di muoversi nelle loro discipline per individuare le prove sperimentali delle connessioni tra i grandi sistemi di regolazione dell'organismo.

2.8 LA COMUNICAZIONE PNEI: IL LINGUAGGIO INTERNO DEL CORPO

Fino a questo punto si è tentato di fornire una descrizione del funzionamento complesso ed integrato tra i tre grandi sistemi di regolazione dell'organismo e del modo in cui vie di comunicazione a doppio senso, tra il cervello e il resto del corpo, sono state identificate in ambito di comunicazione PNEI.

Il neuroanatomista David Felten insieme alla sua consorte, iniziò il suo lavoro negli anni Settanta, ma è solo nell'ultimo decennio grazie al contributo della ricercatrice Karen Bulloch che si è scoperto che il sistema immunitario è collegato al cervello tramite le fibre del sistema nervoso autonomo e, pertanto, il fatto che cervello e sistema immunitario abbiano una via di connessione forte costituita da fibre nervose che fuoriescono dal midollo spinale e arrivano ad innervare il timo, il midollo osseo, la milza, i linfonodi e il tessuto linfoide dell'intestino, tramite il sistema simpatico (Miketta, 1992). Una volta che le fibre sono entrate in questi organi, si allargano come un ventaglio e vanno ad unirsi in maniera molto stretta ai linfociti. Si formano in questo modo delle vere e proprie sinapsi chiamate giunzioni neuroimmunitarie. Per comprendere quanto sia stretta la connessione tra terminazioni nervose e linfociti basta pensare al fatto che lo spazio intersinaptico nelle cellule nervose, cioè la distanza tra un neurone e l'altro, è mediamente 20 milionesimi di millimetro mentre nel caso della sinapsi neuroimmunitaria è solo di 6 milionesimi di millimetro (Shin, Wang, Borgus & Venton, 2019).

Sulla base di queste considerazioni il significato delle scoperte precedentemente descritte appare interessante: le cellule immunitarie possono ricevere e comprendere i messaggi che provengono dal sistema nervoso autonomo e, quindi, dal cervello. Oltre questa prima via nervosa di connessione tra cervello e immunità, se ne trova anche una seconda di tipo ormonale. Come abbiamo già delineato precedentemente, le cellule immunitarie presentano recettori per gli ormoni ipotalamici che essendo sotto il controllo dell'ipotalamo, sono in ultima istanza sotto il controllo cerebrale (Catania et al., 1992).

In sostanza, il cervello sembra regolare non solo il sistema immunitario, ma anche quello endocrino il quale a sua volta, con gli ormoni circolanti agisce sul sistema stesso in una comunicazione bidirezionale (Besedovsky & Rey, 2007).

2.9 CORTISOLO E IMMUNITÀ

La produzione di glucocorticoidi, in particolare di cortisolo, da parte delle ghiandole surrenali rappresenta l'evento fondamentale della risposta allo stress. Un lutto, una separazione, problemi a lavoro o negli affetti attivano l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), che verrà esaminato più nello specifico nel prossimo capitolo. In questo modo un'inflammatione o un'infezione producono una reazione immunitaria che con il rilascio dell'IL-1 comunica con il cervello. Questa comunicazione si traduce nell'attivazione dell'HPA tramite la sollecitazione del principale peptide dello stress, il CRH (l'ormone rilasciante la corticotropina). L'attivazione dell'asse HPA ha come conseguenza la sovrapproduzione di cortisolo. Questo ormone ha una relazione inversa con le cellule immunitarie, nel senso che quando aumenta la produzione di cortisolo, soprattutto di notte, i linfociti sono al minimo. Quando, al contrario, il cortisolo diminuisce, di giorno, il numero dei linfociti aumenta. In seguito all'assunzione di corticosteroidi, ovvero di cortisolo sintetico (cortisone) per risolvere episodi di infiammazione di varia natura (a situazioni che presentano una forte attivazione immunitaria), accade che i macrofagi vengono "eliminati" ed i linfociti diminuiscono drasticamente (Reichlin, 1993). Questa eliminazione non si realizza, tuttavia, attraverso una distruzione delle cellule immunitarie bensì con il loro confinamento all'interno degli organi linfoidi.

Stress significa, pertanto, soppressione della risposta immunitaria e di conseguenza alti livelli di cortisolo significano maggior esposizione alle infezioni (Laborit, 1986).

2.10 NGF: LA MOLECOLA DI COMUNICAZIONE PNEI

Nel 1954, Rita Levi Montalcini (Montalcini, Aloe & Alleva, 1990), fece l'importante scoperta dell'esistenza di un peptide che potenziava enormemente la crescita di due tipi di cellule nervose periferiche: le cellule sensitive e quelle simpatiche. Questo peptide venne chiamato NGF, *Nerve Growth Factor* (fattore di crescita nervosa) e fece guadagnare il Nobel per la medicina alla scienziata italiana. Per più di vent'anni il ruolo del NGF fu quello indicato dalla sua scoperta, tuttavia, a partire dagli anni Settanta la ricerca ha messo in luce alcune nuove proprietà del NGF tra cui in particolare la sua capacità di agire sul sistema immunitario (Manni et al., 2013).

Successivamente la Montalcini ed i suoi collaboratori (Montalcini et al., 1990) hanno riassunto i nuovi sorprendenti risultati della ricerca sul NGF, sottolineando come tale peptide non sia presente solo nel sistema nervoso periferico ma anche in quello centrale. Più nello specifico, all'interno del cervello è presente in grande quantità nella corteccia ma anche nell'ippocampo e nell'ipotalamo. È stato inoltre dimostrato che linfociti e macrofagi hanno recettori per il NGF e sono anche in grado di produrlo. In definitiva, quindi, i risultati mostrano un ruolo generale del NGF di vitale importanza che consiste nel modulare sinergicamente il sistema nervoso, endocrino e immunitario acquisendo dunque un ruolo cruciale nella famiglia dei comunicatori PNEI (Bottaccioli, 2005).

Agli inizi degli anni Ottanta, dopo le prime scoperte dei neuropeptidi, lo psichiatra italiano Paolo Pancheri si accorse dell'importanza della scoperta di queste molecole più grosse rispetto ai neurotrasmettitori classici e molto presenti sia nel cervello sia nella periferia del corpo (Biondi & Pancheri, 1993). Questa scoperta ha avuto alcune importanti implicazioni, tra cui la comprensione dell'unitarietà dell'organismo umano e l'interpretazione dei comportamenti umani non più solo come risultato dell'azione di un singolo neurotrasmettitore.

In sostanza, fino a questo punto sono stati presentati i collegamenti tra i vari sistemi, cercando di descrivere, in particolare, come i prodotti del sistema immunitario quali le citochine, siano in grado di influenzare il sistema nervoso centrale e periferico, come ormoni, neuropeptidi e fattori di crescita modulano la risposta immunitaria e come il sistema nervoso centrale controlla il sistema neuroendocrino e quello immunitario. Il funzionamento di un organismo, tuttavia, non si può ricondurre alla semplice descrizione delle singole parti che lo compongono e dei collegamenti reciproci, sembra pertanto più opportuno descrivere il funzionamento integrato dei vari sistemi che consente all'organismo di vivere adattandosi all'ambiente sia esterno, che soprattutto interno.

Qualche ricerca di grande interesse è già stata condotta al riguardo, tra cui per esempio il lavoro di un gruppo di fisiologi dell'Università del Texas di cui fanno parte anche alcuni italiani: Anna Catania, Maria Grazia Manfredi, Lorena Airaghi (Catania et al., 1992).

L'oggetto dello studio di questo gruppo di ricerca riguarda l'infiammazione e specificamente i meccanismi fisiologici che la controllano. Tradizionalmente, l'infiammazione è stata perlopiù studiata a livello dei tessuti coinvolti, concentrandosi

sulla descrizione della catena di eventi che iniziano e si protraggono durante l'infiammazione. Questa visione tradizionale attribuisce uno scarso rilievo alla partecipazione di organi o di sistemi di regolazione generale, al processo infiammatorio anche quando la partecipazione di un organo è biochimicamente visibile, come succede per esempio per il fegato, il maggior produttore di molecole infiammatorie.

La scienza biomedica tradizionale non aveva fino a quel momento valutato la possibilità di ipotizzare connessioni tra il sistema nervoso e l'infiammazione di tipo periferico. Il gruppo texano, tuttavia, indica il sistema nervoso centrale come un importante luogo di modulazione dell'infiammazione periferica. Per spiegare questa ipotesi i ricercatori si sono avvalsi di un modello sperimentale di infiammazione acuta della cute dell'orecchio del topo provocata da agenti irritanti, attraverso cui hanno dimostrato che alcuni interventi sul sistema nervoso centrale possono modificare la dinamica del focolaio infiammatorio, iniettando nel cervello del topo dosi molto basse dell'ormone α -MSH. Questo ormone ha come ruolo principale quello di stimolare i melanociti a produrre melanina ed è prodotto soprattutto dall'ipofisi.

Le ricerche del gruppo texano (1992) hanno mostrato come questo ormone svolge un ruolo importantissimo anche nel controllo della febbre e dell'infiammazione. I risultati di questo studio, pertanto, riportano che non solo i topi con infiammazione all'orecchio guarirono dopo l'introduzione di una dose di α -MSH che risultava nettamente inferiore a quella delle sostanze antinfiammatorie utilizzate comunemente, ma si è dimostrato inoltre che questo ormone costituisce un fondamentale circuito neuroendocrino di controllo della febbre e dell'infiammazione essendo in grado di contrastare l'azione infiammatoria dell'IL-1 e dell'IL-6.

Sulla base di questi studi si può dunque affermare che i principali sistemi neuroendocrini di controllo della reazione infiammatoria risultano essere due: il sistema α -MSH e la produzione di cortisolo dall'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (Cohen, Ader & Felten, 1994).

CAPITOLO 3

STRESS EMOZIONALE, IMMUNITÀ E INFEZIONI

Come è stato descritto nei precedenti capitoli, il sistema immunitario è in grado di rispondere ai numerosi stimoli che provengono sia dall'esterno che dall'interno dell'organismo. Una volta che il compito di intercettare e neutralizzare è stato svolto, il sistema deve ritrovare il suo equilibrio, un equilibrio che non è mai statico. Il sistema immunitario, infatti, non è mai spento o inattivo ma come il cervello, è in continua attività e alla ricerca di equilibrio. Riprendendo la teoria di Niels Jerne (1974) ed in particolare la sua idea del sistema immunitario come *network*, ovvero una rete in continuo bilanciamento tra attivazione e soppressione, si può affermare che il sistema immunitario non sia mai a riposo, ma costantemente attivato da segnali interni ed esterni ed è proprio questa condizione di continua attivazione che lo rende pronto a produrre risposte adeguate a stimoli e minacce e a trovare il proprio equilibrio dinamico. Se l'organismo, tuttavia, viene esposto a dosi elevate di tossici ambientali o a condizioni di stress emozionale persistenti, allora l'equilibrio del sistema entra in sofferenza causando alterazioni che porteranno ad una disregolazione immunitaria che potrà sfociare in patologie come allergie, malattie autoimmuni, ma anche in patologie in cui il sistema immunitario fallisce il suo compito di sorveglianza come accade per i tumori e per le infezioni virali (Chrousos, 2009).

Lo scienziato Hans Selye (1956) che fu il primo studioso a far entrare il sistema endocrino nella definizione di stress, offre numerosi ragionamenti sul tale concetto. Contrariamente a quanto possa sembrare, sostiene Selye (1976), lo stress non è qualcosa di necessariamente negativo anzi, può rappresentare in un certo senso l'essenza della vita, in quanto vivere significa adattarsi continuamente alle situazioni esterne, alle situazioni fisiche e sociali che sono in continuo cambiamento.

Il punto fondamentale, pertanto, spiega Selye, è quello di saper gestire lo stress innanzitutto senza evitarlo, perché un organismo allenato a bilanciare gli effetti negativi dello stress sarà più forte rispetto ad un organismo che tende ad evitarlo sistemicamente.

Lo stress più nocivo, continua l'autore, è quello cronico, cioè quello stress che si protrae nel tempo e che tiene costantemente sotto pressione l'organismo. Se a questa condizione, associamo anche la convinzione di non poter arrivare ad una via di uscita, allora il rischio di contrarre malattie aumenterà considerevolmente.

Per ciò che concerne le relazioni tra stress e malattie infettive, Stanislaw Kasl (M. Biondi, 1992) realizzò un ampio studio per dimostrare l'impatto che lo stress può avere sulle malattie infettive. Lo studio avvenne all'interno dell'accademia militare di West Point, in cui il livello di stress è notevole in conseguenza delle grandi aspettative che le famiglie nutrono verso la carriera dei giovani militari. Furono reclutati un gran numero di cadetti entrati nell'accademia, ai quali veniva prelevato un campione di sangue. Dall'analisi emerse che circa i due terzi di loro aveva sviluppato anticorpi contro il virus Epstein V. Barr, il quale provoca una malattia chiamata mononucleosi infettiva. Occorre precisare che un gran numero di persone presenta questi anticorpi senza mai sviluppare la malattia. Dopo circa un anno all'interno dell'accademia militare, tuttavia, Kasl si accorse che del 20% dei cadetti che presentava gli anticorpi nel sangue, solamente uno su quattro si ammalava di mononucleosi infettiva. Dopo aver somministrato un dettagliato questionario ai cadetti, Kasl giunse alla conclusione che, i giovani militari che contraevano più facilmente la malattia, erano coloro che subivano in maniera più pressante le aspettative della famiglia, aspettative che non erano in grado di soddisfare.

Tornando a Selye, il suo interesse per il tema dello stress nasce nel 1925 osservando una serie di casi clinici presentati al corso del terzo anno di medicina che frequentava. Notò che pur essendo affetti da malattie diverse i pazienti presentavano una serie di segni e sintomi simili, soprattutto nella fase iniziale della malattia. Nel 1932 arrivò a dimostrare che indipendentemente dal tipo di sostanza somministrata (batterio o tossina) o procedura nociva (caldo o freddo) applicata al topolino, era possibile identificare tre fasi della risposta che chiamò "Sindrome generale di adattamento" (1950) e che queste fasi erano caratterizzate da precise modificazioni degli organi dell'animale. La prima fase che Selye chiamò di *allarme* era caratterizzata dalla riduzione del timo e dei linfonodi, la seconda che chiamò di *resistenza* era caratterizzata da un ingrossamento delle surrenali e della tiroide. La terza, di *esaurimento*, vedeva la morte dell'animale (1936). Già nella prima fase era possibile osservare un aumento dell'ACTH e del cortisolo nel sangue dell'animale.

Sul piano fisiologico la risposta di stress è attivata da fattori fisici ambientali come il caldo o il freddo, da fattori endogeni di natura fisiologica come un calo della pressione arteriosa o lo stato di nutrizione e idratazione del nostro organismo, da fattori endogeni che mettono in allarme, come un'infezione, ma anche da fattori emozionali. La risposta di stress si basa su alcuni circuiti che vengono attivati a seconda dello stressor a cui l'organismo viene esposto.

In ambito neurofisiologico, la struttura cerebrale che attiva la risposta di stress è il nucleo ipotalamico paraventricolare il quale si divide in tre compartimenti: l'asse neuroendocrino, ipotalamo-ipofisi corteccia del surrene con la produzione degli ormoni CRH-ACTH-cortisolo, l'asse ipotalamo-sistema nervoso simpatico-midollare del surrene, con produzione di catecolamine (adrenalina, noradrenalina, dopamina), ed infine il circuito ipotalamo-neuroipofisi con rilascio di arginina vasopressina. Tra questi tre compartimenti, quello neuroendocrino conosciuto con la sigla HPA (*Hypotalamus-Hypophysis.Adrenal*) svolge un ruolo di centrale importanza in quanto gli ormoni che libera hanno effetti sistemici rilevanti. Tra questi ormoni troviamo; il CRH che è l'attivatore della catena neuroendocrina dello stress ed è abbondantemente presente nel cervello, in particolare nell'amigdala e nella corteccia cingolata, e la sua attività influenza il comportamento provocando ansia, iperattività motoria e comportamento di ricerca del cibo.

L'ACTH, detto anche corticotropina è l'ormone prodotto dall'ipofisi sotto l'impulso del CRH. L'ACTH stimola la produzione di cortisolo. Il cortisolo è il principale ormone dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e ha effetti sistemici che variano in base al tempo. Nel breve periodo, il suo effetto è quello di mobilitare le risorse energetiche che consentono di affrontare al meglio lo stimolo, fisico o psichico, che ha attivato la risposta di stress. Nel medio-lungo periodo, invece, la produzione eccessiva di cortisolo può avere effetti patogeni. L'effetto importante che mi interessa approfondire al fine del mio lavoro è lo squilibrio a carico del sistema immunitario. Questo squilibrio non si identifica con una vera e propria immunosoppressione, bensì con la tendenza a produrre un'inflammatione non controllata. Le aree cerebrali coinvolte direttamente nella risposta di stress sono aree fondamentali per alcune funzioni cognitive (la corteccia laterale prefrontale), di memoria (l'ippocampo), emotive (corteccia prefrontale mediale e l'amigdala), di piacere (il nucleo accumbens) e di attivazione fisiologica (sistema simpatico). La risposta di stress, quindi, è un intreccio di modificazioni biologiche

emozionali e cognitive che coinvolge la persona nella sua interezza: psiche, cervello e fisiologia (Herman, 1999).

Il neurobiologo, Bruce McEwen (2012), dirige da alcuni decenni il laboratorio di neuroendocrinologia della Rockefeller University a New York e la sua ricerca riguarda le influenze dello stress cronico sul cervello. Il neurobiologo ha mostrato come una condizione di stress cronico produce effetti rilevanti, infatti, studi sia sugli animali sia sugli umani dimostrano come alcune aree cerebrali subiscono una perdita di neuroni, diventando atrofiche (McEwen, 2013). Le aree che subiscono atrofia sono l'ippocampo e le corteccie prefrontali. L'amigdala, al contrario, diventa ipertrofica (Roozendaal, McEwen BS, Chattarji, 2009).

Una ricerca di grande interesse sugli effetti delle condizioni di vita, dei comportamenti e delle emozioni sul sistema immunitario, è stata portata avanti da anni dai coniugi Ronald Glaser e Janice Kiecolt-Glaser (2005), immunologo lui e psicologa lei. I due coniugi hanno studiato a fondo il sistema immunitario di persone che si occupano di malati cronici, come ad esempio i malati di Alzheimer e di studenti sotto esame. In particolare, i coniugi Glaser hanno esaminato per lungo tempo un numero considerevole di persone che assistevano i propri coniugi affetti da Alzheimer. Più della metà di queste persone, presentava una forte depressione del sistema immunitario con linfociti T helper in numero nettamente minore rispetto al normale livello presente nel sangue.

I coniugi Glaser (2010), per dimostrare l'incidenza dello stress sul sistema immunitario, esaminarono anche giovani americani, studenti di medicina. I Glaser si accorsero, analizzando campioni di sangue degli studenti, che durante le sessioni d'esame vi era una depressione del sistema immunitario, in maniera uguale a quella sopra descritta delle persone che assistevano il coniuge affetto da Alzheimer. I Glaser riuscirono a stabilire, inoltre, una correlazione tra la condizione psicologica degli studenti, la solitudine per esempio, e la frequenza con cui si ammalavano. Risultò nettamente maggiore la vulnerabilità a contrarre malattie infettive negli studenti con maggiori problemi nella socializzazione.

Questi studi documentano che lo stress psichico di tipo cronico è un fattore che altera il sistema immunitario, causandone la soppressione o la disregolazione che possono essere all'origine di patologie in cui il sistema nervoso svolge un ruolo centrale.

Un risultato interessante a conferma degli studi dei coniugi Glaser viene offerto dal neuroscienziato Richard J. Davidson, il quale, insieme ad un gruppo dell'Università del Wisconsin, riuscì a dimostrare come uno stato psicologico negativo fosse correlato ad una limitata risposta immunitaria, in questo caso particolare, al vaccino antinfluenzale. In sintesi, lo studio di questo ricercatore ha provato come il sistema immunitario di individui maggiormente ansiosi o depressi produca meno anticorpi antinfluenzali (Rosenkranz, 2003). È noto, infatti, come l'efficacia del vaccino antinfluenzale sia variabile e limitata, pertanto è sufficiente che il ceppo virale, su cui il vaccino è stato creato, subisca una minima mutazione perché l'efficacia risulti notevolmente ridotta. Di grande rilievo, tuttavia, sono anche le condizioni del sistema immunitario del soggetto che riceve il vaccino, che altro non è che una risposta immunitaria indotta (Davidson et al., 2003).

3.1 RELAZIONE D'AMORE E IMMUNITÀ

La costruzione di relazioni affettive, sessuali e di coppia è un aspetto fondamentale della vita umana. Proprio per questo, nelle persone che rimangono da sole, per divorzio o per morte del compagno, si assiste ad una riduzione dell'attività del sistema immunitario. A questo riguardo, un gruppo di immunologi e psichiatri australiani guidati da R.W. Bartrop e L. Lazarus (1977), pubblicarono il primo studio che documentò in maniera chiara ed inequivocabile la pericolosa relazione tra gravi eventi della vita di coppia e immunità. Il gruppo studiò il sistema immunitario di 26 persone che avevano appena subito la perdita del coniuge a causa di incidente o malattia. Gli scienziati notarono che ad una prima analisi, osservando i linfociti in termini di numero, sembrava tutto regolare, questo solo apparentemente. Dopo un'analisi più accurata, infatti, veniva rilevata una minore reattività delle cellule del sistema immunitario, i linfociti sottoposti a prove di stimolazione, dopo la sesta settimana dall'evento traumatico, risultavano cioè meno reattivi.

Tuttavia, non solo la perdita del compagno può indurre una situazione di stress bensì anche una relazione di coppia conflittuale e malsana può avere lo stesso impatto negativo sulle nostre difese. A questo proposito, i coniugi Glaser (1993,1998), negli anni Novanta del secolo scorso, hanno realizzato una serie di esperimenti, i quali dimostrarono in modo chiaro l'effetto negativo dei conflitti matrimoniali sul sistema immunitario. Lo studio ha

interessato 90 coppie sposate di recente. Le coppie sono state invitate a parlare delle problematiche caratterizzanti le loro relazioni matrimoniali oltre che a sottoporsi ad un prelievo di sangue. I prelievi sono stati effettuati anche nelle ventiquattrore successive.

La conclusione a cui i coniugi Glaser sono arrivati è stata che un comportamento ostile all'interno della coppia era associato ad uno squilibrio neuro-ormonale che vedeva un incremento di adrenalina, noradrenalina e ormone adrenocorticotropo (ACTH). Questa alterazione risultava essere alla base della minore reattività del sistema immunitario che è stata verificata osservando l'attività delle principali cellule immunitarie quali i linfociti.

Questo studio ha messo in evidenza come sia proprio la qualità delle relazioni all'interno della coppia, il fattore che influenza l'asse neuro-endocrino-immunitario delle persone piuttosto che fattori quali l'età e la durata del legame matrimoniale. Nelle relazioni di coppia, pertanto, ciò che conta è la qualità del rapporto.

Ricerche più recenti dei coniugi Glaser (2010) mostrano come persino i tempi di guarigione delle ferite vengono considerevolmente allungati da situazioni di stress.

Un immunologo giapponese molto attivo nel campo di ricerca delle influenze delle emozioni sul sistema immunitario è Hajime Kimata.

Kimata (2006) si è concentrato principalmente sugli effetti positivi e benefici delle emozioni sull'immunità. Emozioni prodotte ad esempio dall'ascolto di un brano amato, dalla visione di un film comico ma anche dall'attività sessuale e da tutte le effusioni ad essa correlata come le carezze. Il ricercatore ha pubblicato i risultati di un suo studio a riguardo che ha visto la partecipazione di 24 persone affette da eczema atopico e 24 persone affette da rinite allergica. A queste persone è stato chiesto di portare con sé il proprio compagno/a e di passare con lui/lei mezzora all'interno di una stanza confortevole a baciarsi e accarezzarsi al riparo da sguardi indiscreti. Dopo due settimane, lo stesso esperimento è stato ripetuto nella medesima maniera tranne che per l'aspetto delle effusioni: non erano permessi baci ma solo freddi abbracci.

I risultati sono interessanti, dopo la mezzora di baci e carezze il profilo immunitario dei partecipanti era molto diverso rispetto all'altro e questo era riscontrabile in particolare nel sistema immunitario delle persone con allergie. Le IgE, anticorpi tipici delle allergie, erano notevolmente diminuite dopo la "cura" di baci ed effusioni. Anche il profilo delle

citochine era differente, nel sangue delle persone affette da allergie che hanno trascorso la mezzora di baci e carezze con il proprio compagno, infatti, la quantità di citochine era raddoppiata.

In ultimo, Kimata (2006) ha rilevato come alcuni pazienti dopo aver avuto un rapporto sessuale risultavano meno reattivi a test cutanei verso sostanze a cui di solito erano molto reattivi.

La spiegazione ai risultati di questi studi effettuati sta proprio nel rapporto tra sistema immunitario e stress. Sotto stress, in effetti, si ha una sovrapproduzione di cortisolo, ormone centrale secreto dalle surrenali, il quale è un attivatore del circuito Th2 (IL-4 e IL-13) e quindi dell'allergia. Lo stress cronico, come descrivono I.J Elenkov e G.P Chrousos (1999), induce effettivamente disfunzioni immunitarie che determinano lo spostamento dal circuito TH1 al TH2 e così facendo aumenta la vulnerabilità delle persone a infezioni o disturbi autoimmuni.

Per quanto riguarda la relazione tra sistema immunitario e stress verrà mostrato il caso di Norman Cousins, giornalista e scrittore che nel 1964 si ammala di spondilite anchilosante, una malattia reumatica di tipo autoimmune difficilmente curabile. Nel 1976, Cousins (1976) pubblica un suo articolo in cui racconta in che modo aveva affrontato la sua malattia. La riflessione che fa si basava sugli studi nel campo dello stress di Hans Selye (1936). In particolare, Selye dimostrava, con i suoi studi, come le emozioni negative possono avere un ruolo nella genesi delle patologie. Da questi presupposti Cousins fece il ragionamento inverso, chiedendosi, se al contrario le emozioni positive potessero avere un effetto benefico sulle malattie, ovvero se fossero in grado di produrre delle modificazioni chimiche in grado di favorire la guarigione e se pertanto la voglia di vivere, la speranza e le risate potessero avere un effetto terapeutico.

La sua risposta venne proprio dal modo in cui lui decise di fronteggiare la malattia: niente ricovero in ospedale, pochi ed essenziali farmaci, dieta salutare, integratori di vitamine ma soprattutto tantissime risate durante la giornata, scatenate dalla visione di film comici. L'incredibile scoperta che fece durante questo "trattamento" fu che dopo soli 10 minuti di risate riusciva a trascorrere due ore di sonno senza dolori e che l'indice di distacco dei tessuti diminuiva. Dopo la sua guarigione, Cousins diede vita al primo laboratorio sperimentale di Psiconeuroendocrinoimmunologia.

Recentemente, lo scienziato H. Kimata (2007) ha sottoposto alla stessa cura alcune donne che allattavano bambini di pochi mesi, dimostrando come la visione di un film comico provoca un aumento della produzione di melatonina all'interno del latte materno. Lo studio ha coinvolto 48 bambini di 5-6 mesi di età, affetti da dermatite atopica e le rispettive madri, di cui la metà interessata dalla stessa malattia. Dopo che alle donne è stato fatto vedere un film comico di Charlie Chaplin si è osservato un aumento dei livelli di melatonina e ancora più interessante fu il fatto che i bambini che avevano bevuto il loro latte presentavano anche una diminuita reattività cutanea. In conclusione, il ricercatore giapponese affermò che le risate delle mamme possono avere un ruolo cruciale nella cura dei loro bambini affetti da dermatite atopica.

3.2 COME LE EMOZIONI NEGATIVE INFLUISCONO SUL SISTEMA IMMUNITARIO

Verranno qui di seguito illustrate le zone del cervello coinvolte nelle emozioni negative e come queste stesse zone abbiano un ruolo fondamentale nella regolazione del sistema immunitario ed endocrino. Si analizzerà inoltre il legame esistente tra emozioni e patologia. In particolare, si farà riferimento agli studi di Esther M. Sternberg (2001), le cui scoperte hanno contribuito in maniera notevole a chiarire questo tipo di relazione. Tra le zone del cervello implicate nelle emozioni, troviamo, il lobo frontale, fondamentale per la regolazione delle emozioni; l'amigdala che è responsabile della loro attivazione ed è implicata, inoltre, nella regolazione di alcune di queste come, ad esempio, la paura; l'ippocampo, ulteriore struttura coinvolta, svolge un ruolo fondamentale nella comprensione del contesto degli eventi e può essere implicato in quelle situazioni dove l'espressione emotiva risulta essere inadeguata al contesto. Queste zone del cervello collaborano a stretto contatto con il sistema endocrino e con il sistema immunitario dando vita ad un circuito che, se interrotto, provoca gravi conseguenze per la salute. Questi studi hanno messo in luce come di fronte ad una situazione di stress, il nostro organismo mette in atto una serie di strategie per rispondervi al meglio. Questa reazione ha come scopo quello di proteggere l'equilibrio interno dell'organismo ed è caratterizzata dall'interazione di tutti e tre i differenti sistemi. Sotto stress l'ipotalamo è stimolato a produrre corticotropina (CRH), la quale viene poi immessa nella rete dei vasi sanguigni

che circondano la ghiandola pituitaria. La corticotropina stimola la ghiandola pituitaria a secernere ACTH ed esso, ha il compito di sollecitare le ghiandole surrenali a produrre i loro ormoni, i corticosteroidi, tra cui il cortisolo e l'adrenalina. Il cortisolo, in particolare, come spiega Sapolsky (1986), provoca il blocco della produzione di CRH e fa sì che la risposta dell'organismo allo stress sia sempre sotto controllo. Oltre a questa funzione, svolge un ulteriore importante compito ovvero quello di fermare la produzione di cellule immunitarie al fine di evitarne una produzione eccessiva.

Questo circuito, al contrario di quanto si possa pensare, non ha inizio nell'ipotalamo, bensì nelle cellule immunitarie. Quando la persona si trova a dover fronteggiare una situazione stressante, le cellule immunitarie secernono citochine, tra cui l'interleuchina-1 (IL-1), che stimola l'ipotalamo a produrre CRH. Se la persona deve affrontare, invece, una dose di stress particolarmente intensa come accade durante l'esperienza di emozioni negative l'IL-1 sollecita l'ipotalamo a generare CRH in quantità eccessive e ciò porta ad una sovrastimolazione della pituitaria e di conseguenza ad una produzione esagerata di ACTH. Le surrenali a questo punto saranno spinte a produrre cortisolo in eccesso.

Tutto questo processo anziché rinforzare le difese immunitarie e, pertanto, proteggere il nostro organismo, lo indebolisce interrompendo la genesi di nuove cellule immunitarie ed esponendo il nostro corpo ad un rischio maggiore di contrarre malattie e virus (Sapolsky, 1986).

3.3 EMOZIONI E BIOCHIMICA

Dopo una brutta caduta da cavallo, Candace Pert (2016) venne ricoverata in ospedale per una vertebra lombare compressa. In questo tempo di ricovero riceveva quotidianamente un derivato della morfina per alleviare il dolore. Dopo diverse somministrazioni si rese conto dei diversi effetti che il farmaco comportava, da una parte il dolore fisico scompariva e dall'altra sperimentava i piacevoli cambiamenti comportamentali ed emotivi indotti dal farmaco. Pert rifletteva sull'euforia e sullo stato di beatitudine che provava ogni volta che le veniva fatta un'iniezione. Uno stato talmente piacevole da indurla a pensare di continuare a prendere quella sostanza una volta uscita dall'ospedale.

In seguito a questo avvenimento personale nella vita della ricercatrice, è nato il grande interesse rispetto a come quella sostanza potesse avere un effetto così forte sul dolore del corpo e allo stesso tempo sulla mente e sulle emozioni. La sua attenzione si è soffermata soprattutto sull'oppio, una droga che altera la coscienza in modo notevole, molto impiegata nelle terapie mediche per alleviare il dolore. Dopo diversi studi Pert è riuscita a identificare il recettore dell'oppio all'interno del cervello. In sintesi, una molecola di questa droga si lega ad un recettore e da questa minuscola connessione derivano notevoli cambiamenti. È emerso inoltre, che l'intera classe di droghe a cui appartiene l'oppio, come la morfina e la codeina, si legano allo stesso recettore.

A questo punto la ricercatrice si pose una domanda cruciale, ovvero, se il cervello e le altre parti del corpo sono dotati di un recettore per qualcosa che proviene dall'esterno del corpo, è giusto ipotizzare che il corpo stesso produca una sostanza organica simile, un oppiaceo naturale? Questa domanda ha portato all'identificazione di un oppiaceo endogeno del cervello, una sostanza chimica chiamata endorfina. La scoperta è avvenuta nel 1975 dal ricercatore scozzese John Hughes (1975). L'endorfina che viene prodotta dalle cellule cerebrali è un neuropeptide.

Ad oggi sappiamo che la maggioranza delle informazioni provenienti dal cervello sono trasmesse in maniera efficace proprio grazie alla specificità dei recettori, ma la Pert fece un'altra importante scoperta quando iniziò a tracciare la mappa dei recettori degli oppiacei nel cervello: il sistema limbico presentava numerosi recettori per gli oppiacei (Pert & Snyder, 1973). Effettivamente l'amigdala e l'ipotalamo, considerati entrambi come componenti fondamentali del sistema limbico, possiedono una quantità di recettori per gli oppiacei 40 volte superiore alle altre regioni del cervello. Il sistema limbico, considerato la sede delle emozioni nel cervello, si è rivelato dunque anche il punto nodale dei recettori dei neuropeptidi e questi studi di Candace Pert hanno portato alla sua intrigante affermazione secondo cui i recettori dei neuropeptidi sono concretamente la base della biochimica delle emozioni.

È stato Paul MacLean (1984), precedentemente citato, a rendere popolare il concetto del sistema limbico come sede delle emozioni. Alcuni esperimenti che, tuttora, è possibile considerare a sostegno della tesi di MacLean, sono stati condotti su esseri umani dal neurologo canadese Wilder Penfield nell'Università McGill di Montreal (1982). Questi

esperimenti mostravano una chiara connessione tra le emozioni e le zone del cervello facenti parte del sistema limbico. Penfield, nel corso di alcune operazioni a cervello aperto su soggetti tenuti in stato di veglia cosciente, ha scoperto infatti che applicando stimolazioni elettriche alla struttura limbica che ricopre l'amigdala, venivano scatenate un gran numero di espressioni emotive quali reazioni di dolore, di rabbia e di gioia, mentre i pazienti rievocavano vecchi ricordi e con essi tutte le modificazioni corporee associate quali riso e pianto.

Questi famosi esperimenti di Penfield dimostrarono dunque come le emozioni abbiano la loro origine nel cervello.

3.4 I PEPTIDI

Candace Pert (2016) descrive i peptidi come minuscoli frammenti di proteine, riconosciute da lungo tempo come materiale primario della vita. Il peptide consiste in una stringa di amminoacidi uniti tra loro; quando in questa catena ci sono all'incirca cento amminoacidi, si parla di polipeptidi, quando invece si trovano oltre duecento amminoacidi si parla di proteina.

Ad oggi i peptidi identificati sono ottantotto, ognuno con una storia diversa dall'altro. Il primo peptide ad essere stato riprodotto al di fuori del corpo umano è l'ossitocina (Du Vigneaud, 1954), ovvero sostanza secreta dalla ghiandola pituitaria durante il parto che, legandosi con i recettori dell'utero provoca le contrazioni uterine che determinano, infine, l'espulsione del bambino. L'ossitocina, tuttavia, agisce anche nel cervello, in particolare è responsabile dei comportamenti materni e della creazione dei legami monogami di lunga durata. Da qui appare chiaro come i peptidi abbiano una funzione unificante, sono capaci in effetti, di connettere la fisiologia corporea, il comportamento e le emozioni. Un'altra scoperta fatta da Pert nel suo laboratorio è stata che tutti i peptidi, a prescindere dal sito in cui erano stati trovati, venivano prodotti in molte parti dell'organismo, anche dal cervello. Inoltre, gli ormoni stessi sono peptidi, ad eccezione del testosterone e dell'estrogeno. L'insulina è un peptide così come la prolattina che induce le mammelle della donna a produrre il latte. Della classe dei peptidi, quindi, fanno parte una vasta gamma di categorie, tra cui ormoni, neurotrasmettitori, interleuchina, citochine, tanto

vasta da suggerire alla ricercatrice di raggrupparle sotto il termine di *sostanze informative*. Questa definizione evidenzia la loro comune funzione di essere messaggeri che trasportano informazioni in tutto il corpo (Pert, 1985).

Per quanto riguarda il sistema immunitario, Candace Pert sostiene che anche l'immunologia fa parte di questo sistema, pertanto, non può e non deve essere considerata una disciplina separata. Per far comprendere meglio questa affermazione, la ricercatrice, descrive in modo approfondito i monociti (globuli bianchi più grossi chiamati anche leucociti) che hanno il ruolo di ingerire i microrganismi estranei. I monociti, tuttavia, non sono responsabili solo del riconoscimento e della distruzione dei corpi estranei, ma anche dei meccanismi di riparazione dei tessuti e della guarigione delle ferite. Queste cellule immunitarie hanno origine nel midollo spinale, da cui si diffondono e si spostano attraverso vene e arterie, spiega Pert, e per decidere dove dirigersi, seguono segnali chimici. Più nello specifico, un monocita si muove attraverso il sangue raggiungendo, ad un certo punto, un sito da cui può percepire a distanza la presenza di un neuropeptide, e poiché il monocita possiede sulla sua superficie recettori specifici per il neuropeptide, esso inizia a muoversi verso quella sostanza chimica come se ne fosse attratto.

La nuova scoperta che la Pert e collaboratori (1985) mettono in evidenza è che tutti i recettori per i neuropeptidi che sono stati individuati, si trovano anche sui monociti presenti nell'organismo, quest'ultimi hanno recettori per gli oppiacei, per un altro peptide come la bombesina, e così via. Tali scoperte mettono in rilievo come queste sostanze biochimiche che sono in grado di influire sulle emozioni riescono a controllare effettivamente il percorso e la migrazione dei monociti, il cui ruolo nel sistema immunitario è di fondamentale importanza. Essi, infatti, comunicano con i linfociti B e con i linfociti T, interagiscono nell'intero sistema per contrastare le malattie, determinano quale parte del corpo è una cellula tumorale da eliminare attraverso il lavoro delle cellule killer, e quali parti hanno bisogno di essere riparate. La ricercatrice, infine, pone enfasi su come risulti sempre più chiaro che le cellule del sistema immunitario non abbiano solo recettori per i diversi neuropeptidi, ma siano anche in grado di produrli. In altre parole, le cellule immunitarie producono esse stesse quelle sostanze chimiche che ipotizziamo controllino lo stato d'animo nel cervello. Risulta evidente, ancora una volta, come cervello e corpo siano i protagonisti di una complessa comunicazione bidirezionale.

3.5 I SETTE SISTEMI DELLE EMOZIONI

Jaak Panksepp, psicologo americano e ricercatore in neuroscienze, è stato il primo nel 1992 a parlare di Neuroscienze Affettive, riferendosi a quell'area di ricerca che si occupa dei meccanismi biologici e neurali che stanno alla base delle emozioni (Panksepp & Biven, 2012). Il suo lavoro prende spunto dai lavori di MacLean e, nello specifico, dall'ipotesi del cervello trino (1985).

Panksepp ha dato un importante contributo allo studio delle emozioni, in particolare mostrando come nell'essere umano, come nei mammiferi più primitivi, esistano sette sistemi neuronali delle emozioni. In altre parole, egli descrive sette sistemi emotivi di base situati nelle regioni sottocorticali del cervello. Il fatto che questi sistemi affettivi siano posizionati così profondamente nel cervello, secondo l'autore, li rende meno esposti a danni fisici evidenziando come questi rappresentino funzioni di sopravvivenza primarie più antiche rispetto alle funzioni cognitive, più recenti. Ognuno di questi circuiti dà origine a comportamenti emotivi che possono condurre verso diversi stati mentali, come ad esempio l'euforia.

In sintesi, sulla base di anni di ricerca sui meccanismi neuronali delle emozioni, Jaak Panksepp è arrivato a descrivere sette sistemi emotivi primari che corrispondono a sette sistemi neuronali all'interno del cervello. Questi sistemi sono stati identificati attraverso la procedura della stimolazione elettrica di regioni selezionate del cervello animale e attraverso l'osservazione dell'indotto comportamentale relativo. La stimolazione delle diverse porzioni sottocorticali ha causato comportamenti diversi, tutti riconducibili a chiari schemi emotivi, molto simili tra le diverse specie. Detto ciò, l'autore suppose che i comportamenti messi in atto in conseguenza alla stimolazione sottocorticale, riflettevano schemi emotivi primari (2011). La stimolazione elettrica del cervello, usata come strumento durante la sua carriera professionale, ha fornito, pertanto, una dimostrazione convincente del fatto che incorporate nel cervello sottocorticale, esistano le basi emotive istintive.

Panksepp (2012) sottolinea, inoltre, come in determinate condizioni della vita ognuno di questi circuiti possa diventare il principio predominante della mente. Infine, è d'obbligo sottolineare, per avere un quadro ancora più chiaro dell'approccio PNEI, come ognuno di questi circuiti sia mediato da uno o più neurotrasmettitori e ormoni specifici.

I sette sistemi sono i seguenti:

1. Il sistema della RICERCA, del desiderio e dell'euforia, legato alla dopamina
2. Il sistema della RABBIA e della dominanza, legato al testosterone e alla serotonina
3. Il sistema della PAURA e dell'ansia, legato al cortisolo
4. Il sistema della SESSUALITÀ e del desiderio, legato agli ormoni sessuali
5. Il sistema della CURA e dell'accudimento, legato all'ossitocina
6. Il sistema della SOFFERENZA, del panico e della solitudine affettiva, legato appunto alla mancanza di ossitocina
7. Il sistema del GIOCO, della fantasia e della gioia, legati alla dopamina e all'endorfina

Tutti i processi emotivi primari, anche quelli più complessi come il gioco sociale, hanno una base sottocorticale. Da ciò appare chiaro, sostiene Panksepp (2012), come la neocorteccia non sia essenziale nella genesi di questi processi emotivi, il suo ruolo consiste, piuttosto, nell'elaborazione dei processi cognitivi superiori.

Il sistema della RICERCA, secondo lo scienziato rappresenta il circuito principale e anche il più antico sistema motivazionale. Esso genera impulsi che spingono all'esplorazione del mondo, ad interessarsi alla realtà che sta intorno. Quando questo sistema viene attivato si traduce in processi di apprendimento producendo, per l'appunto, conoscenza. La base neuronale di questo circuito include il centro della ricompensa che porta all'euforia e all'entusiasmo. I neurotrasmettitori implicati sono la dopamina e il glutammato.

Il sistema della RABBIA, che viene attivato quando quello della RICERCA si arresta, si manifesta con comportamenti di aggressività. Il sistema della PAURA aiuta l'organismo ad evitare la distruzione/morte, pertanto, quando il sistema viene attivato, induce l'organismo a comportamenti di fuga o allo stato di congelamento, detto *freezing*. I recettori implicati sono il testosterone, il glutammato, la noradrenalina e l'acetilcolina.

Il sistema della SESSUALITÀ è quello che attiva emozioni e comportamenti associati al desiderio sessuale; si manifesta, inoltre, molto intensamente, durante la fase della pubertà considerate le profonde trasformazioni ormonali di questo periodo della vita. Gli ormoni

implicati sono quelli sessuali ovvero il testosterone, la vasopressina, gli estrogeni e il progesterone.

Il sistema della CURA è quello responsabile delle emozioni e dei comportamenti tipici della maternità, i quali permettono di prendersi cura della prole. I neurotrasmettitori implicati sono l'ossitocina e la vasopressina.

Il sistema della SOFFERENZA si attiva in situazioni di separazione e svolge, perciò, un ruolo fondamentale nello sviluppo infantile essendo questo circuito la base dell'attaccamento. Quando il sistema è attivo i neuropeptidi rilasciati sono l'ACTH, la corticotropina e il cortisolo, tutti dovuti alla reazione di stress determinata dalla separazione.

Infine, il sistema del GIOCO ricopre un ruolo molto importante nell'adattamento sociale. Il gioco si attiva durante le interazioni sociali competitive gioiose e rappresenta un veicolo di apprendimento sociale oltre che un facilitatore della crescita e maturazione cerebrale. I neurotrasmettitori implicati sono quelli legati al piacere come gli oppioidi endogeni, la dopamina e gli endocannabinoidi.

Spiegato ciò, appare chiaro, sostiene Nitamo Montecucco (2009), come questi sette circuiti possano essere considerati dei sistemi PNEI a tutti gli effetti, in quanto ognuno di essi coinvolge contemporaneamente il sistema psichico attraverso le emozioni, il sistema nervoso attraverso i circuiti cerebrali, il sistema endocrino attraverso neurotrasmettitori e ormoni e infine il sistema immunitario. Quest'ultimo, infatti, se i circuiti emotivi sono funzionali, viene spinto all'attività mentre, se questa funzionalità emotiva viene alterata, il sistema verrà inibito. Tale inibizione avviene come effetto dell'attivazione dell'asse dello stress con conseguente produzione di cortisolo. Ognuno di questi sistemi è funzionale alla sopravvivenza e quindi alla vita stessa in quanto spinge alla ricerca di cibo, all'accoppiamento, all'evitamento di pericoli e così via. È importante evidenziare come questi circuiti di sopravvivenza siano strettamente connessi ad aspetti fisiologici, comportamentali ed emotivi (Montecucco, 2009).

3.6 IL PONTE DELLE EMOZIONI

Nel celebre libro di Michele Micheletti (2021) la domanda che viene posta è: si può parlare di comunicazione in biologia? È possibile affermare che l'essere umano possa comunicare con le cellule del proprio corpo, con il DNA, con i tessuti?

La risposta che viene data è che esiste un ponte tra la nostra vita psichica e la nostra vita fisica. Un ponte che è ampiamente oggetto di studio dalla scienza da lungo tempo, un ponte fatto di emozioni. Il tema della comunicazione tra questi due livelli che appaiono così lontani, è oggi al centro della ricerca scientifica. La scienza, spiega Micheletti, ci insegna che l'essere umano non è riconducibile ai singoli pezzi che lo compongono, benché sia possibile studiare il funzionamento di una parte di esso quale un apparato o un sistema, tuttavia, nel momento in cui lo estrapoliamo dal resto dell'organismo, commettiamo un errore. Non è possibile scindere un singolo organo o apparato che sia dall'organismo dentro cui esiste (Poli, 2020).

Ad oggi l'essere umano, all'interno di una visione sistemica, rappresenta un campo emotivo e vitale che dà forma alla struttura, ove la forma si identifica con il corpo e la struttura con i diversi sistemi biologici di regolazione. La relazione tra quella che viene definita forma e la psiche rappresenta ciò che serve all'uomo per stare bene e ciò che conduce al confine tra questi due mondi sono proprio le emozioni che per la loro caratteristica di accadere sia nel corpo sia nel cervello, vengono definite come un ponte tra la mente e il corpo. Le emozioni vengono riconosciute a livello cerebrale ma avendo altresì un riscontro a livello fisico e chimico, consentono di parlare di una chimica della rabbia, che è diversa dalla chimica della gioia, o di altre vie somatiche attraverso cui le emozioni vengono scaricate.

Poli (2020) a questo riguardo sostiene che, se le emozioni possono essere considerate come un ponte "spirituale" tra mente e corpo, possiamo affermare oltremodo l'esistenza di un correlato ponte cerebrale, il quale, infatti, trova la sua sede nella parte limbica del cervello, quella parte definita cervello emotivo. Il sistema limbico rappresenta, inoltre, la sede delle strutture adibite alla regolazione ormonale, quali l'ipotalamo e ipofisi. Il cervello, pertanto, fa da ponte tra la vita emotiva e la regolazione vegetativa, ormonale e immunitaria del nostro corpo.

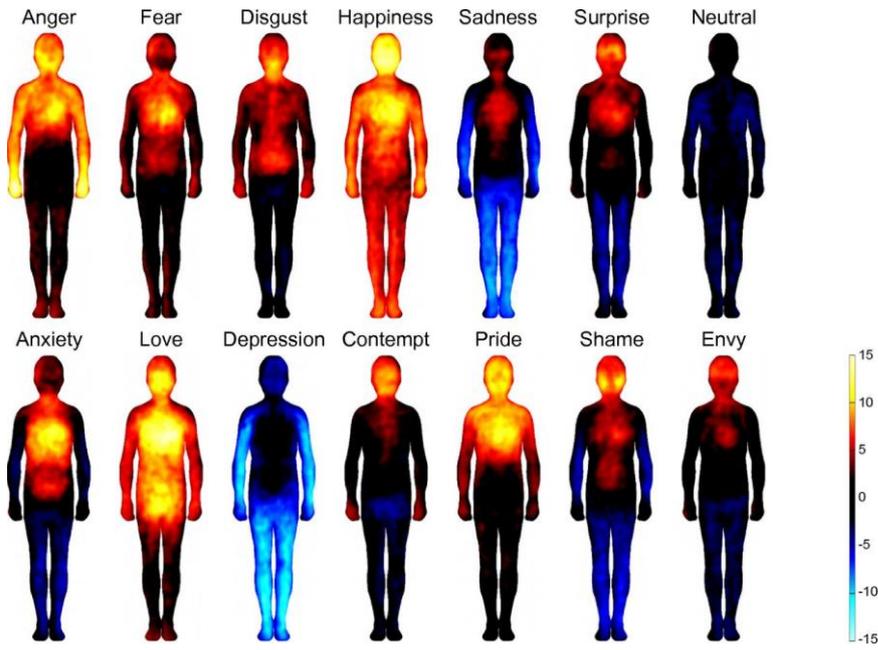
Le emozioni producono esperienze e percezioni del corpo molto differenti ed, insieme a questi, anche parametri del corpo diversi. A conferma di ciò verrà presentato lo studio di un gruppo di ricercatori finlandesi delle Università di Tampere e Aalto (Nummenmaa et al., 2014). I ricercatori hanno individuato i legami tra le emozioni che proviamo e le parti del corpo che vengono attivate dalle emozioni stesse. Lo studio ha coinvolto un gran numero di persone di differente cultura alle quali sono state fatte vedere varie immagini a carattere emotivo diverso, immagini che potevano pertanto evocare emozioni come gioia, paura, tristezza e così via. Successivamente è stato chiesto loro di esprimere come percepivano il proprio corpo e sono stati misurati anche alcuni parametri fisici quali pressione, temperatura corporea e frequenza cardiaca. In seguito a tali rilevazioni, il gruppo di ricercatori è riuscito a creare una mappa corporea delle emozioni, evidenziando cioè in quale zona del corpo le diverse emozioni erano percepite e di conseguenza, quali zone dell'organismo reagivano alle emozioni esperite.

Dallo studio è emerso che la gioia rappresenta l'emozione che produce il maggior calore in tutte le regioni del corpo, la rabbia, al contrario, scalda in particolare le mani. La tristezza, invece, sembra indebolire tutto l'organismo privandolo del calore.

È stato rilevato, inoltre, che le emozioni più complesse quali ansia, innamoramento, disprezzo, orgoglio, vergogna e invidia, a differenza delle emozioni primarie, hanno un impatto minore sul corpo.

In conclusione, da questo studio si evince come un'emozione che si genera negli individui determina una reazione, intesa come coinvolgimento di una determinata zona del corpo, che è stata raffigurata dai ricercatori attraverso una scala cromatica nella quale il rosso rappresenta zone ad alta intensità, mentre il blu rappresenta zone a ridotta attività, zone che, pertanto, non presentano reazione all'emozione. Le mappe delineate tra i vari partecipanti sono apparse simili e sovrapponibili tra loro, benché i soggetti, di nazionalità e cultura differente, non affermassero di percepire le stesse emozioni tutti allo stesso modo.

Tabella 2. *Topografia corporea delle emozioni primarie e delle emozioni complesse associate alle parole. Le mappe del corpo mostrano le regioni la cui attivazione è aumentata (colori caldi) o diminuita (colori freddi) quando si prova ogni emozione (Nummenmaa et al., 2014).*



CONCLUSIONI

A partire dalle riflessioni fin qui esplorate e dai dati scientifici disponibili dalla letteratura di settore, risulta possibile concludere che l'organismo umano funziona come un *network*, ovvero come una rete che unisce organi e sistemi. Il linguaggio utilizzato all'interno di questa rete è unico, sia che siano le emozioni, i pensieri o i ricordi ad attivare i circuiti cerebrali, sia che siano organi endocrini o immunitari a generare i messaggi; essi verranno riconosciuti ad ogni livello del sistema, da tutte le componenti della rete. Il "linguaggio", pertanto, è comune e la comunicazione mente-corpo risulta stringente e bidirezionale. Su questa linea di pensiero, si può affermare inoltre, come tali studi possano avere ricadute interessanti anche sui vari modelli terapeutici integrando questa nuova concezione scientifica che considera l'esito della salute e della patologia come fenomeni che riguardano l'essere umano nella sua interezza.

Considerato lo sviluppo della medicina psicosomatica quale passo fondamentale verso il dissolversi di quel paradigma meccanicista riduzionista che ha dominato il modello biomedico per lungo periodo, si può affermare che l'enfasi posta al livello psicologico, abbia rappresentato una via maestra verso la Psiconeuroendocrinoimmunologia. La PNEI è definibile come un programma di studio che interessa dunque le scienze a più livelli sostenendo un nuovo paradigma in grado di contribuire a spiegare un numero maggiore di fenomeni. Concludendo, la Psiconeuroendocrinoimmunologia rappresenta un paradigma all'interno del quale si incontrano le scienze psicologiche e le scienze biomediche al fine di introdurre un profondo cambiamento nella concezione dell'organismo umano e della sua cura verso una scienza sistemica. La spinta verso un definitivo cambio di paradigma nelle scienze sociali e naturali è tuttora in corso.

BIBLIOGRAFIA

- Abbott M, Ustoyev Y. (2019). Cancer and the Immune System: The History and Background of Immunotherapy. *Seminars in Oncology Nursing*, 35(5):150923.
- Ada, G. L., & Nossal, S. G. (1987). The Clonal-Selection Theory. *Scientific American*, 257(2), 62–69.
- Ader, R., Cohen, N. (1975), Behaviorally conditioned immunosuppression, *Psychosomatic Medicine* 37, 333-340.
- Ader, R. (2007). Psychoneuroimmunology, IV ed., vol. 1e2, *Academic Press, Amsterdam* (tratto da: D. Lazzari, *Mente & Salute*, *Franco Angeli*, Milano 2007, pp.68-69)
- Ader R, Cohen N, Felten DL. (1987). Brain, behavior, and immunity. *Brain Behavior Immunology* 1(1):1-6.
- Aguirre, G. K. (2014). Functional neuroimaging: technical, logical, and social perspectives. *The Hastings Center Report*, *Spec No*, S8-18.
- Alexander F. (1956) *Medicina Psicosomatica*. Editrice Universitaria, Firenze.
- Etkin A., Büchel C., Gross J.J. (2015). “The neural bases of emotion regulation”, *Natural Review Neuroscience* 16:693-700.
- Antonelli F. (1970). *Elementi di psicosomatica*, *Rizzoli Editore*, Milano.
- Aaron Filler (2009), The History, Development and Impact of Computed Imaging in Neurological Diagnosis and Neurosurgery: CT, MRI, and DTI, in *Nature Precedings*.
- Bartrop R.W., Lazarus L., Luckhurst E., Kiloh L.G. (1977). “Depressed lymphocytes function after bereavement”, *The Lancet*;2:834-837.
- Bear MF, Connors BW e Paradiso MA. (2001). Neuroscience: Exploring the Brain, 2^a ed., Philadelphia, *Lippincott Williams & Wilkins*.
- Beardsley T. (1994). Il cancro, una guerra non vinta. *Le Scienze*, 307:70-80.
- Besedovsky HO, del Rey A. (2007). Physiology of psychoneuroimmunology: a personal view. *Brain Behavior Immunology*, 21(1):34-44

- Besedovsky H. O., del Rey A., Sorkin E. (1981) "Lymphokine-containing supernatants from con A-stimulated cells increase corticosterone blood levels", *Journal of Immunology* 126, 385-387.
- Besedovsky H. O., Del Rey A., Sorkin E., Dinarello C. A. (1986), "Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones", *Science*, 23; 652-654
- Binder JR. (2017). Current Controversies on Wernicke's Area and its Role in Language. *Current Neurology and Neuroscience Reports*,17(8):58.
- Bottaccioli F. (2000). *Mente inquieta*, Tecniche nuove, Milano.
- Bottaccioli F. (2011). *Mutamenti nelle basi delle scienze. L'emergere di nuovi paradigmi sistemici nelle scienze fisiche, della vita e umane*. Tecniche Nuove, Milano.
- Biondi M. (1992). *La psicosomatica nella pratica clinica*. Il Pensiero Scientifico, Roma.
- Biondi, P. Pancheri. (1993). *Neuropeptidi*, in Pancheri P. e Cassano G.B., *Trattato italiano di psichiatria*, Masson Italia, Milano,
- Blalock J.E. (1992). *Production of peptide Hormones and Neurotransmitters by the Immune System*, in Blalock J.E. Neuroimmunoendocrinology, Karger, Basilea.
- Bottaccioli, F. (2005). *Psiconeuroendocrinoimmunologia. I fondamenti scientifici della relazione mente corpo. Le basi razionali della medicina integrata*, Red, Milano.
- Bottaccioli F, Bottaccioli AG (2017). *Psiconeuroendocrinoimmunologia e scienza della cura integrata. Il manuale*. Edra, Milano.
- Bottaccioli F. (2008). *Il sistema immunitario la bilancia della vita*, Tecniche Nuove, Milano.
- Brazeau, P., Vale, W., Burgus, R., Ling, N., Butcher, M., Rivier, J., & Guillemin, R. (1973). Hypothalamic Polypeptide That Inhibits the Secretion of Immunoreactive Pituitary Growth Hormone. *Science*, 179(4068), 77–79.
- Brodal P. (2019). *Il sistema nervoso centrale*. Piccin Nuova Libraiia.
- Cajal S. R. (1909): *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés*. Vol.1, Maloine, Paris.

- Calissano P. (1992). *Neuroni. Mente ed evoluzione*. Garzanti.
- Catania A. et al. (1992). *I circuiti neuroimmunoendocrini nel controllo della risposta dell'ospite in Zanussi C. I sistemi di controllo endogeno delle malattie infiammatorie*. Pozzi, Roma.
- Catania, A., Manfredi, M. G., Airaghi, L., & Lipton, J. M. (1992). The neuropeptide α -MSH in control of fever. *Pharmacological Research*, 26(SUPPL. 2), 72-73.
- Clerici M. (1994). Shearer GM. The Th1-Th2 hypothesis of HIV infection: new insights. *Immunology Today*, 15(12):575-81
- Cohen N., Ader R., Felten D. (1994). Psyconeuroimmunology, in Sigal L. H. e Ron Y. Immunology and Inflammation. *McGraw-Hill*, New York
- Cousins N. (1976) "Anatomy of an illness (as perceived by the patient)", New England: *Journal of medicine*, 295: 1458-63
- Chrousos GP. (2009). Stress and disorders of the stress system. *Nature Reviews Endocrinology*, 5(7):374-81.
- Davidson R.J. et al. (2003). Alterations in brain and immune function produced by mindfulness meditation. *Psychosomatic Medicine*, 65(4):564-70.
- Du Vigneaud, V., Ressler, C., Swan, J. M., Roberts, C. W., & Katsoyannis, P. G. (1954). The Synthesis of Oxytocin¹. *Journal of the American Chemical Society*, 76(12), 3115–3121.
- Elenkov IJ, Chrousos GP. (1999). Stress Hormones, Th1/Th2 patterns, Pro/Anti-inflammatory Cytokines and Susceptibility to Disease. *Trends Endocrinol Metabolism*, 10(9):359-368.
- Eling P, Finger S. (2020). Gall and phrenology: new perspectives. *Journal of the History of the Neurosciences*, 29(1):1-4.
- Engel, G.L. (1977), The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*, 196:129-136
- Falaschi P. (1993). *La neuroendocrinoimmunologia*. Atti del 94° congresso della Società Italiana di Medicina Interna, Pozzi, Roma.

- Feindel W. (1982). The contributions of Wilder Penfield to the functional anatomy of the human brain. *Human Neurobiology*, 1(4):231-4.
- Felig Ph., J. Baxter e al. (1991). *Endocrinologia e metabolismo*, McGraw Hill, Milano.
- França K, Lotti TM. (2017). Psycho-Neuro-Endocrine-Immunology: A Psychobiological Concept. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 996:123-134.
- Gazzaniga, M., Ivry R., Mangun, G. (2005). *Neuroscienze Cognitive*. Zanichelli.
- Glaser R. Stress-associated immune dysregulation and its importance for human health: a personal history of psychoneuroimmunology. *Brain Behavior Immunology*, 19(1):3-11
- Glaser R., Kiecolt-Glaser J.K. (2005) “Stress-induced immune dysfunction: implications for health”, *Nature Reviews Immunology*, 5:243-251
- Gonzalez H, Hagerling C, Werb Z. (2018). Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. *Genes & Development*, 32(19-20):1267-1284.
- Greenblatt SH (1995). *Phrenology in the science and culture of the 19th century*, in *Neurosurgery*, vol. 37, n. 4, pp. 790–805
- Herman J. P (1999): Neurocircuit control of the Hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis during stress. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes*, 6, 3-9.
- Hogan RE, English EA. (2012). Epilepsy and brain function: common ideas of Hughlings-Jackson and Wilder Penfield. *Epilepsy Behavior*, 24(3):311-3
- Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR. (1975). Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature*. 258(5536):577-80.
- Jerne N. K. (1974) Towards a network theory of the immune system. *Annual Review of Immunology* (Inst. Pasteur), 125C, 373-389.
- Kaku M., Thompson J.T. (2013) *La teoria del tutto. Einstein e le nuove vie della fisica*. Castelvechi; 2° edizione.
- Kandel E. (2007). *Psichiatria Psicoanalisi e Nuova Biologia della Mente*. Raffaello Cortina Editore.

Kandel E.R, Schwartz J.H., Jessell T.M. (1999) *Fondamenti Delle Neuroscienze E Del Comportamento*. Casa Editrice Ambrosiana.

Kandel ER, Schwartz JH e Jessel TM. (2000). Principles of Neural Science. New York 4^a ed, *McGraw-Hill*.

Kandel, E., Schwartz, J., & Jessel, T. (2003). *Principi di Neuroscienze*. Casa Editrice Ambrosiana.

Kiecolt-Glaser J.K, Ronald Glaser (2002). Depressione e funzione immunitaria: vie centrali di morbilità e mortalità. *Journal of Psychosomatic Research*, 53:873 – 876 53(4), 0–876.

Kiecolt-Glaser J.K. et al. (2010). “Close relationship, inflammation, and health”. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35:33-38

Kiecolt J.K. et al. (1998). “Marital stress: immunologic, neuroendocrine, and autonomic correlates, in McCann S.M(ed.) Neuroimmunomodulation. Molecular aspects, integrative system and clinical advances. *Annals of New York Accademy of Sciences*, vol. 840,656-663, New York.

Kiecolt J.K. et al. (1993). “Negative behavior during marital conflict is associated with immunological down-regulation”. *Psychosomatic Medicine*, 55: 395-409

Kimata H. (2006 “Kissing selectively decreases allergen-specific IgE production in atopic patients”, *Journal of Psychosomatic Research*, 60(5): 545-7.

Kimata H. (2007). “Laughter elevates the levels of breast-milk melatonin”, *Journal of Psychosomatic Research*, 62:699-702.

Laborit H. (1986). *L'inhibition de l'action, biologie comportementale et physiopathologie*. Masson Francia, Parigi, II ed.

LeDoux J. (1996). *Il cervello emotivo*. Editrice Baldini&Castaldi, Milano.

LeDoux J. (1996). The Emotional Brain. The Mysterious Underpinnings of Emotional Life. New York, *Simon & Schuster*.

MacLean P. D. (1984). *Evoluzione del cervello e comportamento umano. Studi sul cervello trino, con un saggio introduttivo di Luciano Gallino*, Torino, Einaudi.

- Mancia M. (1993). *Neurofisiologia*. Raffaello Cortina, Milano.
- Manni L, Rocco ML, Bianchi P, Soligo M, Guaragna M, Barbaro SP, Aloe L. (2013). Nerve growth factor: basic studies and possible therapeutic applications. *Growth Factors*, 31(4):115-22.
- Mason D. (1991). Genetic variation in the stress response: susceptibility to experimental allergic encephalomyelitis and implications for human inflammatory disease. *Immunology Today*; 12(2):57-60.
- Mayer E.A., Saper C.B. (1999). The biological basis for mind body interactions, ed. Amsterdam-Oxford Mueller T, Kanis-Seyfried U. (2019). On the life and work of Korbinian Brodmann. *Journal of History Neurosciences*, 28(3):307-318.
- McEwen B.S. (2012) “Brain on stress: how the social environment gets under the skin”. *Proceedings of the National Academy of Sciences 109 Supplement 2*: 17180-5
- McEwen B.S., Morrison J.H. (2013) “Brain on stress: vulnerability and plasticity of the prefrontal cortex over the life course”. *Neuron* 79: 16-29
- Micheletti M. (2021). *Comunicazione Evolutiva. Principi di comunicazione efficace per l'evoluzione delle relazioni interpersonali e del proprio stato di coscienza*. Anima edizioni.
- Muneoka K. et al. (1994). Periodic Maternal Deprivation-Induced Potentiation of the Negative Feedback Sensitivity to Glucocorticoids. *Neuroscience Letters*, 168: 89-92.
- Levi-Montalcini R., Aloe L., Alleva E. (1990). A role for nerve growth factor in nervous, endocrine and immune systems. *Progress in NeuroEndocrinImmunology*, 3, 1, pp. 1-10.
- Montecucco F.N. (2009). *Tipologie psicosomatiche PNEI in Bottaccioli F. Geni e comportamenti scienza e arte della vita*. Red edizioni pp 323-334.
- Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. (1986). Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *Journal of Immunology*, 136(7):2348-57.
- Nummenmaa L, Glerean E, Hari R, Hietanen JK. (2014). Bodily maps of emotions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(2):646-51.

- Oswald Gerhardt. (1943). *Emilio Behring, tappe di un'idea*. Garzanti, Milano.
- Pancheri. P. (1984). *Trattato di medicina psicosomatica. Vol 1*, Firenze, Uses Edizioni Scientifiche.
- Pancheri P., Biondi M. (1987). *Stress, emozioni e cancro*. Il Pensiero Scientifico, Roma.
- Pancheri P. (1993). *Stress, emozioni, malattia*. Edizioni Mondatori, Milano.
- Panksepp J. (1992). A critical role for "affective neuroscience" in resolving what is basic about basic emotions. *Psychological review*, vol. 99, n. 3, pp. 554–60,
- Panksepp J. (2011). The basic emotional circuits of mammalian brains: do animals affective live? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35,15. pp1791-1804, 2011.
- Panksepp, J., and Biven, L. (2012). *Archeologia della mente. Origini neuroevolutive delle emozioni umane*. Raffaello Cortina Editore
- Pennisi E. (1997). Neuroimmunology. Tracing molecules that make the brain-body connection. *Science*.
- Panksepp. J. (2005). Affective consciousness: Core emotional feelings in animals and humans. *Consciousness and Cognition*, 14, pp.30-80.
- Pert C. (2016). *Molecole di emozioni. Il perché delle emozioni che proviamo*. Torino. Tea.
- Pert C., et al. (1985). “Neuropeptides and Their receptors: A Psychosomatic Network”, in *journal of immunology* 135, n.2.
- Pert, C. B., Snyder, S. H. (1973). Opiate Receptor: Demonstration in Nervous Tissue. *Science*, 179(4077), 1011–1014.
- Pessoa L. (2015). “Précis on the cognitive emotional brain”, *Behavioral and Brain Scinces*, 10:1-66.
- Piccolino, M. (2008). *Neuroscienze Controverse - Da Aristotele alla moderna scienza del linguaggio*. Bollati Boringhieri
- Pinel PJ, Barnes SJ (2018) *Psicobiologia*. Edra, decima edizione.

- Poli E. F. (2020). *Le emozioni che curano. Star bene con la nuova medicina delle emozioni*. Oscar Mondadori, Milano.
- Polkinghorne J.C. (1987). *Scienza e fede*. Mondadori, Milano
- Porcelli P. (2009). *Medicina psicosomatica e psicologia clinica. Modelli teorici, diagnosi, trattamento*. Raffaello Cortina Edizioni.
- Reale G., Antiseri D. (2012). *Storia del pensiero filosofico e scientifico, 2A*, La Scuola.
- Reichlin S. (1993). Neuroendocrine-immune interactions. *The New England Journal of Medicine*, 21;329(17):1246-53.
- Rizzolatti G, Fabbri-Destro M, Caruana F, Avanzini P. (2018). System neuroscience: Past, present, and future, *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 24(8):685-693.
- Rogers, M. P., Dubey, D., & Reich, P. (1979). The Influence of the Psyche and the Brain on Immunity and Disease Susceptibility: A Critical Review. *Psychosomatic Medicine*, 41(2), 147–164.
- Roosendaal B, McEwen BS, Chattarji S. (2009) Stress, memory and the amygdala. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6):423-33.
- Rosenberg S.A. (1993). *La cellula trasformata*. Mondadori, Milano.
- Rosenkranz M.A. et al (2003). Affective style and in vivo immune response: neurobehavioral mechanisms. *Proceedings of National Academy of Sciences* 100:11148-52.
- Rossi, P. (2000). *La filosofia meccanica, in Storia della scienza moderna e contemporanea, a cura di P. Rossi, vol. 1, cap.VIII*, TEA, Torino.
- Salucci M. (2018). *Il problema mente-corpo. Da Platone all'intelligenza artificiale*. Thedotcompany.
- Sapolsky R., Krey L., McEwen B. (1986), The neuroendocrinology of stress and aging: The glucocorticoid cascade hypothesis, *Endocrine Reviews*, 7, pp. 284-301.
- Sapolsky R., Rivier C., Yamamoto G., Plotsky P., Vale W. (1987), Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin releasing factor, *Science*, 238, pp. 522-524.
- Schmitt, Francis (1990). *La ricerca incessante*. La Società Filosofica Americana.

- Selye H. (1936) "A syndrome produced by diverse noxious agents" *Nature*, 138; 32.
- Selye H. (1950). Stress and the general adaptation syndrome. *British Medical Journal*, 1:1383- 1392.
- Selye H. (1956) *The Stress of Life*. New York, Mc Graw Hill.
- Selye H. (1976) *Stress without Distress*. In: Serban G. (eds) *Psychopathology of Human Adaptation*. Springer, Boston.
- Shin M, Wang Y, Borgus JR, Venton BJ. (2019). Electrochemistry at the Synapse. *Annual Review of Analytical Chemistry*, 12(1):297-321
- Spiegel D. et al. (1989). Effect of Psychosocial Treatment on Survival of Patients with Metastatic Breast Cancer. *The Lancet*, 2:888-891.
- Spiegel D. et al. (1993). Psychosocial intervention in cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 85:1198-1205.
- Sternberg E.M. (2001). *The Balance within: The Science connecting health and emotions*. Freeman and Company, New York.
- Tomatis L. (1991). *IARC Il cancro, cause, frequenza, controllo*. Garzanti, Milano.
- Vallar, G. (2011). *Introduzione alla neuropsicologia*. In G., Vallar & C., a cura di Papagno, *Manuale di neuropsicologia* (pp. 9-19). Il Mulino.
- Vezzoni P. (2007), "Geni, evoluzione e malattie", *Le Scienze* 472; 46-90
- Watson, John B. (1930). *Behaviorism* (revised edition). *University of Chicago Press Journals*.
- Żechowski C. (2017). Theory of drives and emotions - from Sigmund Freud to Jaak Panksepp. *Psychiatria Polska* 30;51(6):1181-1189.

