



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

Dipartimento di Scienze Umane e Sociali
Corso di laurea in Scienze e Tecniche psicologiche

TESI DI LAUREA

Stress e immunodepressione: la connessione tra mente e corpo

Relatrice: Prof. STEFANIA
CRISTOFANELLI

Candidata: CHIARA MOLLIA
N.Matr. 20 D03 224

Anno Accademico 2022-2023

INDICE

INTRODUZIONE	1
CAPITOLO 1 - Lo stress e la risposta allo stress.....	3
1.1 Definizione di stress.....	3
1.1.1 La scoperta dello stress.....	4
1.1.2 Stress fisiologico e stress psicologico	5
1.1.3 Il concetto di omeostasi e allostasi	8
1.2 La risposta di stress.....	10
1.2.1 La fase di allarme	12
1.2.2 La fase di resistenza	13
1.2.3 La fase di esaurimento.....	15
1.2.4 Distress ed eustress.....	16
1.3 Il sistema di stress.....	18
1.3.1 L'ipotalamo	19
1.3.2 L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene	21
1.3.3 Il cortisolo.....	22
CAPITOLO 2 - Relazione tra stress e sistema immunitario	25
2.1 Il modello della psiconeuroendocrinoimmunologia.....	25
2.1.1 Il sistema nervoso	26
2.1.2 Il sistema immunitario.....	27
2.2 La comunicazione tra sistema nervoso e sistema immunitario secondo il modello della PNEI	29
2.2.1 Aree cerebrali e sistema immunitario.....	30
2.2.2 Il ruolo dei neurotrasmettitori e dei neuropeptidi nell'immunità	32
2.2.3 La grande comunicazione.....	33
2.2.4 L'importanza delle citochine.....	34
2.3 Implicazioni dello stress psichico sui sistemi biologici	35
2.3.1 Stress e immunodepressione.....	37
2.3.2 Stress cronico, pensieri negativi e immunità	40
2.3.3 Stress cronico e malattie.....	41

CAPITOLO 3 - Stress e disturbi funzionali digestivi	43
3.1 Introduzione.....	43
3.1.1 Disturbi funzionali digestivi.....	44
3.1.2 L'intestino come secondo cervello.....	46
3.1.3 Asse intestino-cervello	48
3.1.4 Il microbiota intestinale.....	50
3.2 Conseguenze dell'alterazione dell'asse microbiota-intestino-cervello.....	53
3.2.1 Il ruolo dello stress	54
3.2.2 Disturbi psichiatrici legati all'alterazione del microbiota	56
3.3 Prospettive di intervento.....	57
3.3.1 La meditazione	59
CONCLUSIONE	62
BIBLIOGRAFIA.....	64
SITOGRAFIA.....	67

INTRODUZIONE

Il seguente elaborato si propone l'obiettivo di delineare il sempre più diffuso tema che mette in relazione lo stress con le sue conseguenze sulla salute umana. In un contesto di continue aspettative, di grandi corse contro il tempo per primeggiare sugli altri e di perpetue influenze mediatiche, sempre più individui, nella società odierna, sono soggetti a stress. A tale fenomeno però non sempre si dà la giusta importanza, molto spesso le condizioni stressanti vengono minimizzate, non tenendo in considerazione gli effetti che lo stress può avere sul corpo umano.

Il motivo della scelta del seguente argomento ricade sulla volontà di comprendere al meglio le conseguenze dello stress, sia a livello fisico che mentale, ponendo massima attenzione alla relazione fra mente e corpo.

Si è soliti, infatti, non includere lo stress come una possibile causa scatenante di alcuni disturbi fisici, che possono derivare da disfunzioni del sistema immunitario, del sistema digerente o cardiovascolare, pensando che, se tali disturbi sono presenti, sicuramente sarà presente anche una compromissione organica.

Pertanto, il fine ultimo dell'elaborato è comprendere, non solo come lo stress possa inficiare l'equilibrio dell'organismo, ma anche come, una volta presente, una patologia possa essere curata mediante trattamenti che tengono in considerazione la reciproca influenza fra mente e corpo. In particolare, ci si concentrerà sulle prove dell'esistenza di tale relazione, descrivendo in primis l'integrazione dei sistemi presenti nel corpo umano, mediante la prospettiva della Psiconeuroendocrinoimmunologia (Bottaccioli, 2012). Successivamente si cercherà di comprendere come una simile integrazione, se intaccata da stress, possa comportare lo sviluppo di patologie che paiono di difficile comprensione e trattamento, come la sindrome dell'intestino irritabile (Compare & Grossi).

Infine, la presente tesi si proporrà di approfondire il concetto di relazione mente e corpo, concentrandosi sulle sempre più diffuse ricerche concernenti il microbiota intestinale e le sue implicazioni nello sviluppo, non solo di patologie gastrointestinali, ma anche mentali, quali ansia e depressione (Mohajeri et al., 2018).

Al fine di perseguire tali obiettivi, la seguente tesi si svilupperà su tre capitoli per approfondire e provare le varie argomentazioni. Nel primo capitolo il focus sarà la descrizione dello stress, a partire dalla sua scoperta e la sua storia, sia biologica che psicologica. Si proseguirà con il secondo capitolo che, introducendo il modello psiconeuroendocrinoimmunologico, si propone di esplicitare le connessioni esistenti fra i sistemi organici del corpo umano con la volontà di comprendere il ruolo dello stress all'interno di tale sistema di integrazione, specialmente a livello immunitario. Infine, il terzo capitolo si concentrerà su un gruppo di patologie funzionali gastrointestinali provocate da un eccessivo stress

cronico. In quest'ultimo capitolo si perseguirà, ancora una volta, l'obiettivo di comprendere ed enfatizzare la relazione tra mente e corpo, esplorando, a partire dalle più recenti ricerche, le connessioni sempre più fitte fra intestino e cervello. In ultimo verrà trattato un nuovo componente che sembra avere un ruolo cruciale all'interno della relazione fra i due organi appena citati, ovvero il microbiota intestinale, con lo scopo di provare la sua influenza non solo sulle patologie gastrointestinali, ma anche mentali e neurologiche.

In conclusione, il presente elaborato si prepone di offrire un'attenta descrizione, attraverso la revisione della letteratura scientifica di settore, per quanto riguarda il trattamento di patologie da stress correlato, con lo scopo finale di proporre una compressione il più ampia e dettagliata possibile.

CAPITOLO 1

LO STRESS E LA RISPOSTA ALLO STRESS

1.1 DEFINIZIONE DI STRESS

Il termine “stress” è ormai entrato a far parte del linguaggio quotidiano. Solitamente viene utilizzato per descrivere una sensazione di disagio, tensione, preoccupazione intensa o ansia. Spesso è solito con questo termine indicare sia l’evento causante lo stress, sia la risposta conseguente al medesimo (Pruneti, 2010); ne deriva un uso inappropriato del concetto soprattutto considerando la sua origine, in quanto si riferisce al campo della metallurgia, dove è stato tradizionalmente utilizzato per indicare gli effetti dei metalli ad alta pressione (Chetta, 2008). Il simile impiego della parola porta con sé delle conseguenze a livello ideologico, in quanto alimenta l’idea secondo cui tutti gli individui sono stressati e tutti vengono a contatto con situazioni stressanti quotidianamente. Questo a sua volta aumenta la concezione secondo cui non è possibile vivere senza stress, questione non del tutto sbagliata, sebbene solitamente a tale concetto si attribuisca una connotazione negativa inducendo l’erroneo pensiero che non esistano rimedi o interventi volti alla gestione di questi (Pruneti, 2010).

La definizione nell’ambito scientifico è differente. Per stress si intende unicamente la risposta dell’organismo ad uno o più eventi che ne modificano l’equilibrio omeostatico; ogni sollecitazione si presenta come una richiesta di cambiamento dell’omeostasi che, indipendentemente dalla sua origine, sia essa caratterizzata da stimoli fisici, chimici o psico-sociali, è sempre associata e mediata da reazioni emozionali (Pruneti, 2010).

Si può dedurre da ciò che lo stress non sembra essere necessariamente negativo o patologico, ovvero si può definire come l’azione svolta da parte dell’organismo per rispondere alla richiesta di modificazione del proprio equilibrio omeostatico. Quindi lo stress con tutti i suoi meccanismi non è altro che «lo stato di “preparazione a”, ovvero una sorta di stato di attivazione di base che rende più agevole la messa in atto delle risposte comportamentali, come il comportamento di lotta-fuga» (Pruneti, 2010, p.8). Il fine di questa reazione è quello di generare energia che Chetta (2008) chiamò “di adattamento”, un tipo di energia che permette all’organismo di mettere in atto azioni appropriate per fronteggiare uno stimolo che potrebbe inficiare lo stato di integrità dell’organismo. Tale energia ha la funzione di mantenere sempre vigile e pronto l’individuo in caso di pericolo; dunque, ha uno scopo funzionale di adattamento del corpo al suo ambiente (Chetta, 2008).

È interessante notare come Pruneti (2010) nel suo testo sottolinea come quest’energia di adattamento sia concepita in modo negativo da parte della società occidentale, ritenendo che a causa di essa gli

individui agiscono in modo eccessivamente spontaneo e quasi violento. Ciò porta a considerare le azioni di lotta o fuga non come risposte adattive, ma piuttosto come ciò che può provocare un'attitudine violenta nella società. Per questo motivo in molte società si sostiene uno stile educativo volto alla repressione di molti caratteri comportamentali tipici di reazione allo stress, tra cui: rabbia, ostilità e impulsività; considerandole più come conseguenze negative e altamente diseducative. Dunque, per essere conformi al contratto sociale¹, che gli individui appartenenti a una data società decretano e sottendono al suo fondamento in forma di regole sociali, gli individui rinnegano spesso questi bisogni. Pertanto, collegandosi a quanto delineato precedentemente, sembra essere proprio questo il motivo per cui è sempre più crescente a livello sociale l'idea che lo stress sia un fenomeno unicamente negativo (Pruneti, 2010). Nonostante questa generale impostazione veicolata dalla cultura sociale Pruneti (2010) sostiene che sia impossibile reprimere le modificazioni fisiologiche che il meccanismo di stress comporta e che costituiscono quella che viene chiamata: *reazione da stress*.

1.1.1 La scoperta dello stress

Il concetto di stress nacque intorno agli anni Trenta grazie al neuroendocrinologo Hans Selye, il quale, tramite la sua ricerca pionieristica, fornì un quadro fondamentale per la comprensione dello stress sul corpo umano. Il ricercatore era coinvolto in un progetto riguardante gli ormoni sessuali che prevedeva l'iniezione di un estratto ovarico nei ratti. Il primo esperimento condotto dal ricercatore aveva la volontà di comprendere quali effetti sul corpo potessero essere prodotti dall'estratto ovarico. Selye iniettò questa sostanza quotidianamente ad un gruppo di ratti ma non riscontrò alcun risultato. I primi dati li ottenne dopo diversi mesi, quando esaminò i ratti e scoprì che presentavano ulcere gastriche, ingrossamento delle ghiandole surrenali e tessuti immunitari atrofizzati (Sapolsky, 2004/2014). Per provare quindi che l'estratto ovarico provocasse questi cambiamenti fisiologici, Selye introdusse nel suo esperimento un gruppo di controllo caratterizzato da ratti a cui quotidianamente veniva iniettata solamente soluzione salina. Anche questo esperimento non portò alla soluzione attesa in quanto, anche il gruppo di controllo, una volta esaminato, presentava le stesse alterazioni fisiologiche. Selye così iniziò a capire che non era tanto la sostanza che veniva iniettata a provocare questi cambiamenti corporei, ma l'iniezione in sé (Sapolsky, 2004/2014).

Dunque, gli esperimenti sui ratti dimostrano che l'organismo risponde ad una vasta gamma di situazioni stressanti molto differenti fra loro denominati *stressor*, quali: infezioni, traumi fisici, temperature esterne, privazione del sonno, eccessivo esercizio muscolare o intossicazioni con dosi subletali di diverse droghe (Selye, 1936).

¹ *Contratto sociale*: un patto attraverso il quale gli individui che decidono di abbandonare lo stato di natura e di dar vita allo Stato, alienano tutti i loro diritti (compreso il diritto di vita) alla comunità di cui entrano a far parte. (Rousseau, *Le contrat social*, 1762).

Si è notato che ciò che attiva l'organismo è una *sindrome tipica* che non dipende tanto dalla natura del fattore stressante, ma sembra essere piuttosto una risposta al danno in quanto tale; pertanto, si manifesta in modo simile nelle diverse situazioni. La reazione dell'organismo a tali stimoli produce pertanto l'attivazione di una serie di risposte fisiologiche e psicologiche conseguenti (Selye, 1936).

Selye conì il termine "stress" per descrivere questa risposta generale del corpo agli stimoli stressanti e lo definì come «una risposta aspecifica dell'organismo ad ogni richiesta effettuata su di esso» (Chetta, 2008, p. 2).

Nel 1936, pubblicò il suo primo lavoro riguardante questa teoria, introducendo il concetto di *General Adaptation Syndrome (G.A.S.)* o sindrome generale di adattamento (S.G.A.). Secondo la S.G.A. di Selye, il corpo attraversa tre fasi nella sua risposta allo stress: la fase di allarme, la fase di resistenza e la fase di esaurimento.

Le scoperte di Selye hanno avuto un impatto significativo nel campo della medicina e della psicologia, aprendo la strada a una maggiore comprensione degli effetti dello stress sulla salute umana.

1.1.2 Stress fisiologico e stress psicologico

Il termine stress, come finora è stato trattato in questa tesi, prende il nome di *stress fisiologico*, che è bene distinguere dallo *stress psicologico*. La questione riguardo la differenziazione tra i due concetti sopra citati è stata trattata in maniera dettagliata da Richard Lazarus nel 1993. Come lo studioso sostiene, quando Selye propose la definizione di stress basata sui suoi esperimenti, unificò i concetti di stress fisiologico e stress psicologico sostenendo che la risposta di adattamento da parte dell'organismo, innescata dallo stress per ripristinare l'omeostasi, sia simile in ogni individuo, in ogni contesto e per ogni tipologia di stimolo (Lazarus, 1993). Questa considerazione è basata sul meccanismo fisiologico attivato dallo stress su cui Selye si era concentrato. Nello specifico, il neuroendocrinologo sosteneva che la risposta allo stress e, dunque anche la conseguenza del medesimo, fosse uguale per tutti gli individui, poiché in ogni organismo si osservava un'elevata produzione di corticosteroidi da parte delle ghiandole surrenali² (Selye, 1946). Lazarus (1993) tuttavia sostiene che ciò può essere vero se si parla di stressor fisici, ma non psicologici. Infatti, grazie ad una ricerca di Mason et al. (1976) (citato da Lazarus, 1993) si è potuto notare che la reazione di adattamento dell'individuo all'ambiente è un processo complesso che coinvolge sia elementi emotivi che cognitivi e non si sperimenta in modo simile in tutti gli individui. Il rilascio di corticosteroidi in risposta a stressor psicologici non sembra infatti essere sempre prodotto in uguali quantità come Selye invece sosteneva. Pertanto, stress fisiologico e stress psicologico devono essere trattati in modi differenti (Lazarus, 1993).

Pruneti (2010), a riguardo, enfatizza le scoperte di Mason in risposta alle considerazioni di Selye (1946) in riferimento alla risposta allo stress. Per Mason la reazione di stress è innescata da una precedente risposta emotiva eccitatoria provocata da uno stimolo che può essere fisico, psicologico o sociale.

² Meccanismi che saranno trattati nei paragrafi successivi

Dunque, non dovrebbe essere considerata solo come un'attivazione aspecifica e apparentemente involontaria da parte dell'organismo (Selye, 1946) che coinvolge solo le parti più endocrine del corpo, ma si prevede anche un'attivazione di zone cerebrali che operano per l'elaborazione dello stimolo.

Da questi studi Lazarus (1993) specifica il concetto di stress psicologico, sostenendo che nel momento in cui un individuo si confronta con uno stimolo esterno, quest'ultimo può suscitare una reazione emozionale che varia in base al significato attribuito a quel particolare stimolo. La valutazione cognitiva è il processo attraverso il quale l'individuo interpreta e attribuisce un significato allo stimolo. Questa valutazione può essere influenzata da fattori come l'esperienza personale, le credenze, i valori e le aspettative dell'individuo. Ad esempio, uno stimolo può essere percepito come minaccioso da una persona e come stimolante da un'altra, a seconda della valutazione cognitiva che ciascuno fa dello stesso stimolo (Lazarus, 1993).

Pertanto, in risposta a uno stressor, sia esso percepito come minaccioso o stimolante, il corpo può reagire con risposte fisiologiche diverse a partire dalla valutazione che ne è stata data.

Queste risposte possono variare da individuo a individuo, poiché sono influenzate da fattori molteplici: genetici, esperienze passate, condizioni di salute e altre variabili personali. Pertanto, anche di fronte allo stesso stressor, due individui possono manifestare risposte fisiologiche completamente diverse (Lazarus, 1993).

Questa concezione confuta l'ideologia di Selye riguardo la non specificità della risposta da parte dell'organismo. Mason (1975) infatti critica l'ipotesi di Selye sostenendo che, non si può parlare solo di risposta fisiologica da parte dell'organismo in seguito ad uno stressor, in quanto si attivano anche aree cerebrali appartenenti al sistema nervoso centrale dedite all'elaborazione dello stimolo stesso. Inoltre egli sostiene che non si possa neanche affermare che la risposta sia aspecifica, in quanto, proprio per mezzo di tale elaborazione, il soggetto mette in atto una risposta che lui reputa più conveniente per la salvaguardia del suo organismo. Pertanto, si può affermare che una simile risposta sia considerata dall'individuo come adatta per quello specifico stimolo da lui valutato (Mason, 1975).

A partire da tali considerazioni si può definire lo stress psicologico come la percezione soggettiva di un individuo rispetto alla relazione tra sé stessa e l'ambiente. Quando tale relazione viene valutata come un'imposizione o un superamento delle proprie risorse, mettendo in pericolo il proprio benessere, l'individuo può sperimentare uno stress psicologico significativo (Lazarus, 1993).

A questo proposito, nello spiegare in modo più chiaro il concetto secondo il quale ogni persona è unica e allo stesso tempo differente dalle altre, anche nelle risposte che può produrre di fronte a determinati stressor, è bene tenere in considerazione il termine di vulnerabilità che entra in gioco nella differenziazione di ogni individuo.

Ingram e Price (2001) (citati da Zennaro, 2011) hanno teorizzato un modello denominato *continuum stress-vulnerabilità-resilience*. Si tratta di un approccio teorico che cerca di spiegare come l'interazione tra fattori di vulnerabilità individuali e fattori di stress ambientali possa influire sull'insorgenza di un disordine nell'individuo fino alla patologia, sia fisica che psicologica. Secondo questo modello la

vulnerabilità individuale si riferisce a caratteristiche personali o predisposizioni genetiche che aumentano la suscettibilità di un individuo a sviluppare una determinata patologia. Dall'altra parte, lo stress ambientale si riferisce a eventi o circostanze che mettono pressioni sul sistema dell'individuo e possono innescare o aggravare lo sviluppo di una patologia. Inoltre, il modello introduce il fenomeno della resilienza³ individuale, individuando in esso un importante ruolo nel determinare l'esito della situazione. La resilienza si riferisce alla capacità di far fronte in modo efficace allo stress e di adattarsi alle sfide.

Dunque, il modello di vulnerabilità-stress, ipotizza che un basso livello di stress possa essere sufficiente a innescare la manifestazione di un disturbo nelle persone con una maggiore vulnerabilità. Questo significa che individui con una bassa tolleranza allo stress o con una maggiore predisposizione genetica o biologica verso una determinata patologia potrebbero svilupparla anche in risposta a eventi stressanti relativamente minori.

D'altro canto, si presume che le persone con un alto livello di resilienza abbiano una maggiore capacità di far fronte allo stress e di adattarsi alle sfide. Di conseguenza, il livello di stress necessario per innescare un disturbo potrebbe essere più elevato nel caso di individui resilienti. In altre parole, possono sopportare un maggiore carico di stress prima di sperimentare conseguenze negative sulla loro salute fisica o mentale (Zennaro, 2011).

Tuttavia, è importante sottolineare che il livello di stress, necessario per innescare un disturbo, può variare considerevolmente da persona a persona, a prescindere dal livello di vulnerabilità o resilienza. Ogni individuo ha una soglia di stress unica e soggettiva e il modo in cui il loro sistema reagisce allo stress dipenderà da molti fattori, compresi quelli biologici, psicologici ed ambientali.

Interessanti a questo proposito sono gli studi proposti da Pinel e Barnes (2018) per quanto riguarda la differenziazione individuale nella risposta allo stress. In particolare, gli studiosi si sono concentrati sulla valutazione delle conseguenze che una situazione stressante può arrecare nelle prime fasi di vita. Mediante la documentazione di esperimenti condotti su ratti, hanno potuto notare come esperienze precoci stressanti, come la separazione dalla madre nei primi momenti di vita, potevano provocare non solo sofferenza nel momento presente, ma anche conseguenze sul più lungo periodo. A seguito di tali manipolazioni dei piccoli ratti si è potuto notare come essi, in età adulta, presentavano risposte comportamentali e ormonali nei confronti dello stress più elevate rispetto a chi aveva ricevuto cure materne adeguate (Pinel & Barnes, 2018).

Oltre a tali evidenze, sempre a riguardo della differenziazione nella risposta ad uno stressor, è bene considerare l'età come un fattore fondamentale nella valutazione dello stress (Nardelli & Lingiardi, 2014). Un bambino rispetto ad un adulto possiede indubbiamente minori risorse, e dunque minore resilienza, in risposta ad uno stressor, pertanto, le conseguenze saranno maggiori e più impattanti (Almodóvar, 2016). Ciò diventa ancora più rilevante se si tratta di un neonato o di un bambino che ha

³ *Resilienza*: la capacità di reagire a traumi e difficoltà, recuperando l'equilibrio psicologico attraverso la mobilitazione delle risorse interiori e la riorganizzazione in chiave positiva della struttura della personalità.

pochi mesi di vita e di conseguenza possiede pochissime strategie di coping, se non nulle, nei confronti di uno stressor. Questo stesso stressor se colpisce lo stesso individuo in un momento successivo, in età adulta, arrecherebbe conseguenze minori, in quanto si presume che l'individuo abbia acquisito strategie di coping più evolute e sofisticate mediante la sua esperienza di vita, utili per rispondere allo stressor in modo più consono (Nardelli & Lingiardi, 2014).

Inoltre, il modello di vulnerabilità-stress non presuppone che tutte le persone con una bassa vulnerabilità svilupperanno necessariamente un disturbo solo in risposta a livelli elevati di stress. È possibile, infatti, che anche persone con una bassa vulnerabilità possano sperimentare un disturbo in risposta a eventi stressanti significativi o a un accumulo di stress nel tempo (Zennaro, 2011).

In sintesi, questo modello suggerisce una relazione complessa tra la vulnerabilità individuale, lo stress e lo sviluppo dei disturbi, ma è importante considerare che l'esperienza di una patologia dipende da molteplici fattori e che ogni individuo è unico nel modo in cui reagisce allo stress e manifesta i disturbi.

1.1.3 Il concetto di omeostasi e allostasi

Il concetto di omeostasi è stato coniato da Walter Cannon all'inizio del XX secolo e dopo qualche decennio Selye, come delineato precedentemente, individua il fenomeno dello stress attribuendogli una definizione. È importante sottolineare come questi due concetti coniatosi parallelamente siano profondamente legati fra loro e di seguito ne offrirò una prova attraverso una revisione della letteratura a riguardo.

L'omeostasi si può definire come un processo attraverso il quale gli organismi mantengono l'equilibrio interno, regolando e compensando le variazioni ambientali per garantire il funzionamento ottimale del corpo e il benessere generale (Compare & Grossi, 2012). Nel processo vengono coinvolti una serie di atti regolatori che si verificano a livello cellulare, tissutale e sistemico (Bottaccioli, 2012). Gli organismi viventi monitorano costantemente le variazioni nelle condizioni interne ed esterne e attuano meccanismi di controllo per mantenerne l'equilibrio. Ogni sistema dell'organismo, come il sistema nervoso, il sistema endocrino e il sistema immunitario, contribuisce alla sua regolazione. L'organismo, dunque, si adatta costantemente ai vari cambiamenti determinati dai diversi stressor che colpiscono l'individuo durante l'arco di vita; nel momento in cui l'omeostasi viene interrotta possono tuttavia verificarsi problemi di salute (Bottaccioli, 2012).

Giunti a questo punto si può concludere che lo stato di stress è uno stato in cui l'omeostasi è minacciata e dunque l'organismo ha perso il suo equilibrio. Questa minaccia è determinata da diversi fattori di stress che possono essere concettualizzati come delle forze avverse classificabili in due principali tipologie: stressor emotivi o stressor fisici. Tuttavia, non solo l'entità dello stressor è importante da considerare, ma anche la sua cronicità; infatti, è stato rilevato che stressor che hanno una durata maggiore influiscono enormemente sulla condizione dell'individuo, andando ad aumentare la criticità della situazione (Bottaccioli, 2012).

La risposta allo stress che Selye ha individuato grazie ai suoi esperimenti può essere considerata come un sistema di coordinamento dell'omeostasi e ha la finalità di proteggere l'organismo durante lo stress acuto.

La relazione tra omeostasi e stress si può sintetizzare in un grafico che esprime una modalità di relazione a U invertita di tipo dose-risposta.⁴

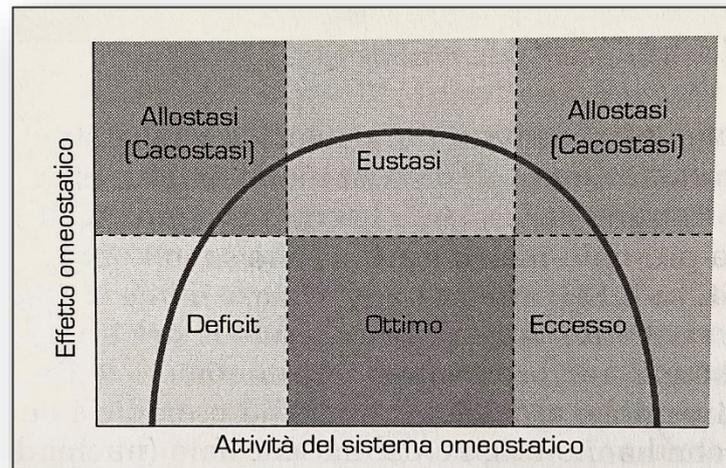


Figura 1 - Relazione dose-risposta tra omeostasi e stress (Bottaccioli, 2012, p. 37)

Come si può notare dalla Figura 1 gli effetti sani e ottimali si verificano nel range centrale della curva, noto come *eustasi* o *omeostasi basale*. Tuttavia, sia gli effetti negativi che quelli positivi possono verificarsi al di fuori di questo range. Quando l'adattamento è insufficiente e si verificano condizioni di stress o squilibri, si può entrare in uno stato chiamato *allostasi* (altra omeostasi), o, meglio, *caco-stasi*. Questo stato indica una forma di omeostasi difettosa, dis-omeostasi o distress (Bottaccioli, 2012).

La caco-stasi può essere dannosa per l'organismo sia nel breve che nel lungo termine. Per questo motivo, come detto precedentemente, se il sistema di regolazione omeostatico non funziona correttamente si può incorrere nella compromissione del benessere e della salute generale dell'organismo.

Pertanto, sia l'ipofunzionamento che l'iperfunzionamento dei sistemi omeostatici garantiscono effetti negativi (Bottaccioli, 2012).

In conclusione, la relazione tra stressor minaccianti e le risposte adattive da parte dell'organismo legate alla volontà di recupero dell'omeostasi può produrre tre differenti esiti: nel primo caso l'individuo che è stato minacciato da uno stressor è riuscito a superarlo grazie alle sue risorse e dunque, il suo organismo può tranquillamente tornare allo stato di omeostasi e di equilibrio di partenza (questa situazione si chiama omeostasi basale o eustasi). Nel secondo caso, invece, l'individuo non è riuscito a fronteggiare nel modo migliore lo stressor minacciante, di conseguenza l'organismo non riesce a tornare

⁴ *Curva dose- risposta*: nell'ambito farmacologico permette di definire la relazione che lega il grado della risposta avversa alla quantità di sostanza somministrata, il quale assume un adattamento grafico riproducibile indipendentemente dal tipo di risposta che si studia.

all'omeostasi iniziale e può entrare in una situazione di dannosità a livello fisico e psichico (qui si parla di cacostasi). Infine, si può trovare la situazione in cui l'individuo è stato abile a superare lo stressor e da questa esperienza ne ha colto una fonte di apprendimento, acquisendo una maggiore capacità nel fronteggiare stressor futuri e quindi sentendosi più arricchito di prima (situazione di iperstasi), (Bottaccioli, 2012).

Tuttavia per quanto concerne il tema relativo ai meccanismi di vulnerabilità, è sempre importante notare che questi esiti possono variare da persona a persona e da situazione a situazione. Ogni individuo può avere una diversa capacità di recupero e di adattamento, e il modo in cui risponde agli stressor dipenderà da una serie di fattori, compresi quelli genetici, ambientali, emotivi e cognitivi.

Negli ultimi anni sono stati diversi gli studi riguardanti il concetto di omeostasi. Tra gli studiosi più interessati si riconoscono Peter Sterling e Joseph Eyer dell'università della Pennsylvania, i quali hanno modificato il concetto di omeostasi andando oltre ad esso e sviluppando quello di *allostasi* (Sapolsky, 2004/2014).

Come descritto qualche riga sopra, l'allostasi si può intendere anche come *altra omeostasi* (Bottaccioli, 2012). Come Robert M. Sapolsky sostiene nella sua opera (2004/2014), l'omeostasi si riferisce all'equilibrio dinamico e stabile dell'organismo che cerca di mantenere costanti i suoi parametri interni, l'allostasi invece mette in evidenza come l'organismo adatta e regola le sue risposte in base alle richieste mutevoli dell'ambiente. Nel contesto dell'allostasi, l'obiettivo principale non è mantenere un punto di equilibrio fisso, meccanismo che l'omeostasi persegue, ma piuttosto adattarsi in modo flessibile alle condizioni mutevoli per raggiungere una stabilità funzionale ed ottimale. L'allostasi riconosce che l'organismo è costantemente soggetto a molteplici fattori di stress e che il mantenimento dell'omeostasi può richiedere una varietà di risposte adattive (Sapolsky, 2004/2014).

Ritornando alla teorizzazione descritta precedentemente, il motivo per cui l'allostasi può anche essere associata ad una condizione di caco-stasi è dovuto al fatto che, sebbene sia un meccanismo adattativo, un'eccessiva o prolungata attivazione della risposta allo stress può avere conseguenze negative per la salute. Il "carico allostatico" si riferisce all'accumulo di stress cronico o ricorrente che può portare a una disfunzione fisiologica e aumentare il rischio di malattie fisiche e mentali.

1.2 LA RISPOSTA DI STRESS

A questo punto è bene chiedersi come fa l'organismo ad adattarsi ad uno stressor e cercare quindi di ripristinare l'equilibrio allostatico. Come citato nel sotto capitolo 1.1.2, lo stress provoca una reazione fisiologica detta *reazione da stress* come risultato delle richieste provenienti dagli stimoli esterni detti stressor. Tale reazione mobilita le risorse dell'organismo al fine di produrre un'energia speciale ad alto rendimento, definita "energia da stress". Quest'ultima è parte integrante del processo di adattamento dell'organismo e svolge un ruolo fondamentale nel consentire agli individui di far fronte alle sfide e alle

richieste della vita. L'aspetto particolare di questa risposta è che consente di mobilitare energia ai tessuti che sono più bisognosi, in modo che l'azione che si vuole portare a termine nei confronti dello stress sia favorita all'organismo. È da questo presupposto che Walter Cannon agli inizi del Novecento cercò di definire la risposta allo stress attraverso la sindrome "*Fight-or-flight*", cioè "lotta o fuggi" (Sapolsky, 2004/2014). La connotazione che diede Cannon a questa situazione fu piuttosto positiva, riconoscendola come una grande capacità da parte del corpo umano di resistere ai più importanti stressor. Grazie al contributo degli studi effettuati da Selye, si è potuto notare come non sempre tale situazione sia positiva per l'organismo poiché, se protratta nel tempo, può provocare serie disfunzioni su alcuni sistemi organici, causando processi di malattia. Seguendo questa concettualizzazione il neuroendocrinologo identificò la *General Adaptation Syndrome* (G.A.S.), suddivisibile in tre fasi che successivamente verranno descritte. Questa sindrome può essere individuata come «meccanismo difensivo con cui l'organismo si sforza di superare le difficoltà per poi tornare, al più presto possibile, al suo normale equilibrio operativo (omeostasi)» (Chetta, 2008, p. 3).

La reazione da stress può essere distinta in due tipologie principali: la reazione da stress acuto e la reazione da stress prolungato (o cronico). Queste due forme di reazione da stress si differenziano per quanto riguarda la durata e l'intensità della risposta fisiologica dell'organismo (Chetta, 2008).

1. La reazione da stress acuto è una risposta immediata e di breve durata dell'organismo a una situazione stressante. Questa si attiva rapidamente in risposta a uno stressor e si risolve una volta che esso scompare o viene gestito efficacemente. Durante la reazione da stress acuto, l'organismo attiva il sistema nervoso simpatico, che stimola la produzione di adrenalina e noradrenalina, aumentando la frequenza cardiaca, la pressione sanguigna e la respirazione. Questa risposta è un meccanismo di sopravvivenza che prepara l'organismo ad affrontare una minaccia immediata.
2. La reazione da stress prolungato si verifica quando lo stress persiste nel tempo e l'organismo è costantemente esposto a livelli elevati di stress. Può derivare da situazioni stressanti continue o ricorrenti, come il lavoro, problemi finanziari, relazioni difficili o una condizione di salute cronica. A differenza della reazione da stress acuto, la reazione da stress prolungato si protrae nel tempo senza un adeguato recupero o senza la possibilità di risolvere la fonte dello stress. In questa situazione, l'organismo rilascia ormoni dello stress come il cortisolo, che può influenzare negativamente diversi sistemi del corpo. L'esposizione prolungata a livelli elevati di cortisolo può avere effetti dannosi sulla salute, tra cui: problemi cardiaci, disfunzioni del sistema immunitario, disturbi del sonno, problemi di digestione e problemi mentali come ansia e depressione (Chetta, 2008).

Dunque, la risposta allo stress può essere descritta come una reazione a catena che garantisce il coinvolgimento di diversi sistemi tra cui: il sistema nervoso, il sistema endocrino e il sistema immunitario (Chetta, 2008). Conoscere l'azione periferica di tale risposta consente di giungere alla

comprensione di come l'intero organismo viene coinvolto nel processo ed è per questo che, se una parte di questa catena non si attiva nel modo corretto, il processo può diventare un fattore di rischio per lo sviluppo di patologie anche gravi.

Come già annunciato più volte in questo elaborato, la G.A.S. è composta da tre fasi: la fase di allarme, la fase di resistenza e la fase di esaurimento; di seguito ne offrirò una descrizione approfondita grazie alla revisione della letteratura a riguardo.

1.2.1 La fase di allarme

La fase di allarme è stata considerata da Selye la prima fase della risposta allo stress. Tale fase è caratterizzata dall'attivazione di diversi processi fisiologici che si attivano nell'organismo in risposta all'esposizione improvvisa di stimoli a cui esso non è abituato e che possono essere dannosi o minacciosi per l'individuo. Durante questa fase, vengono innescate una serie di risposte fisiologiche immediate volte a preparare l'organismo per affrontare la situazione di stress. I fenomeni che si verificano durante la reazione di allarme possono essere divisi in due micro-fasi principali: segni passivi di danno o "shock" e segni attivi di difesa contro lo shock (Selye, 1946). I segni passivi di danno o "shock" indicano i danni subiti dall'organismo in modo immediato in seguito all'esposizione a nuovi stimoli. Questi segni possono includere lesioni tissutali, alterazioni nella funzione degli organi, sanguinamento o altri segni di danno fisico. D'altra parte, i segni attivi di difesa rappresentano l'insieme di tutti i tentativi messi in atto dal corpo per proteggersi e difendersi dagli effetti dannosi dello shock, al fine di mantenere l'omeostasi (Selye, 1946). Questi segni includono risposte del sistema immunitario, aumento dell'attività metabolica, aumento della frequenza cardiaca e respiratoria e altre reazioni che cercano di ripristinare l'equilibrio omeostatico dell'organismo (Selye, 1946).

Pertanto la reazione di allarme può essere suddivisa in due fasi distinte: fase di shock e fase di contro-shock. È importante notare che l'ordine di tali fasi non è fisso, ma può variare a seconda della tipologia di danno. Infatti, nel caso di danni moderatamente gravi, da cui è possibile guarire, la fase di shock diventerà più preponderante dei segni di difesa che tarderanno ad attivarsi, mentre se il danno è piuttosto lieve, allora i segni di contro-shock possono essere più evidenti senza che la fase di shock si attivi.

Ciò significa che l'organismo può attivare le risposte di difesa senza necessariamente mostrare segni evidenti di danno iniziale (Selye, 1946).

Come delineato precedentemente, la reazione di allarme attiva una serie di sistemi da parte dell'organismo e la successione di questa attivazione si può sintetizzare nel seguente modo:

1. Percezione del fattore di stressor: l'organismo percepisce consapevolmente o inconsapevolmente un fattore di stress.
2. Attivazione dell'ipotalamo: area del cervello che ha il compito di mantenere l'omeostasi. Nel momento in cui l'organismo viene colpito da uno stressor, l'ipotalamo agisce sul sistema

nervoso autonomo ed endocrino nel tentativo di ripristinarne l'omeostasi. Svolgendo quest'azione importante l'ipotalamo garantisce tre effetti immediati sull'organismo: primo fra tutti è una maggiore secrezione di ormoni specifici, in particolare di cortisolo. Oltre a questo ormone l'ipotalamo conferisce maggiore produzione di adrenalina e noradrenalina, grazie alla stimolazione del sistema nervoso simpatico che, a sua volta, stimola le ghiandole surrenali deputate alla produzione di questi due ormoni. Inoltre, adrenalina e noradrenalina aumentano la frequenza cardiaca, la pressione sanguigna e la respirazione, aumentando così la disponibilità di ossigeno e nutrienti ai muscoli e agli organi vitali, preparando l'organismo a reagire rapidamente alla situazione stressante. In secondo luogo, l'ipotalamo, attraverso il sistema nervoso simpatico, stimola vari organi e ghiandole, causando una serie di risposte fisiologiche. Ad esempio, provoca la vasocostrizione dei vasi sanguigni per indirizzare il flusso sanguigno ai muscoli e agli organi vitali. Inoltre, inibisce la motilità e la secrezione dell'apparato digerente, poiché l'energia è deviata verso le funzioni più vitali durante lo stress. Infine, l'ultimo effetto immediato dovuto all'ipotalamo riguarda la produzione di betaendorfine⁵ che aumentano la soglia del dolore e permettono all'organismo di sopportare tensioni emotive, traumi fisici o sforzi più intensi del normale (Chetta, 2008).

3. Combinazione della secrezione di ormoni con la stimolazione del sistema nervoso simpatico: permette il verificarsi di numerose reazioni organiche causando in particolare l'aumento del metabolismo dell'organismo, il quale a sua volta comporta dei cambiamenti fisiologici, infatti: «il cuore accelera i propri battiti, la pressione sanguigna s'innalza, la sudorazione aumenta, si ha un incremento della funzione respiratoria, le pupille si dilatano, la bocca s'inaridisce, i peli cutanei si rizzano» (Chetta, 2008, p. 4).
4. Riduzione delle funzioni non essenziali: durante la fase di allarme, le funzioni non essenziali dell'organismo, come la digestione e il sistema riproduttivo, possono essere temporaneamente ridotte o sospese. Questo permette di dirottare l'energia verso le risposte più urgenti richieste dalla situazione stressante (Chetta, 2008).

Queste attivazioni fisiologiche durante la fase di allarme preparano l'organismo per una risposta di lotta o fuga, consentendo di affrontare la minaccia o di mettersi al sicuro.

1.2.2 La fase di resistenza

La fase di resistenza è la seconda fase della risposta allo stress, che si verifica dopo la fase di allarme. Tra le tre fasi questa è quella deputata alla durata della reazione da stress. La fase di resistenza, infatti,

⁵ *Betaendorfine*: neuro-ormone ad azione inibente sull'attività ipofisaria con attività antidolorifica.

persiste finché è presente lo stressor o ne seguono altri, dunque l'organismo continua ad essere attivo e a mantenere un livello di allerta superiore alla norma (Chetta, 2008). Ecco una descrizione dettagliata della fase di resistenza:

1. Continua attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA): durante la fase di resistenza, l'asse HPA continua ad essere attivato, permettendo il mantenimento di un programma sia biologico che comportamentale volto al sostenimento della risposta allo stress. L'ipotalamo rilascia corticotropina (CRH), che stimola l'ipofisi a produrre l'ormone adrenocorticotropo (ACTH). L'ACTH, a sua volta, stimola le ghiandole surrenali a rilasciare cortisolo, l'ormone principale coinvolto nella risposta allo stress.
2. Livelli elevati di cortisolo: la questione dei livelli elevati di cortisolo nel sangue diventa l'evento fondamentale. Questo ormone aiuta a mantenere la risposta allo stress, mobilizzando le riserve di energia, ma come grave conseguenza si assiste ad una soppressione del sistema immunitario che, non è preoccupante se prosegue per un periodo breve, ma diventa pericoloso se perdura nel tempo, in quanto: «la prolungata riduzione delle capacità difensive moltiplica la probabilità di contrarre malattie infettive, dal semplice raffreddore alla mononucleosi del virus Epstein-Barr, e sembra aumentare la predisposizione alle malattie autoimmuni come l'artrite reumatoide e la sclerosi multipla» (Chetta, 2008, p.5).
3. Adattamento e recupero: l'organismo cerca di adattarsi allo stressor attraverso meccanismi di adattamento fisiologico. Questi meccanismi aiutano a mantenere l'equilibrio e l'omeostasi nel corpo.
4. Consumo di riserve energetiche: l'organismo continua a consumare le riserve energetiche per sostenere la risposta allo stress prolungato e tendere all'omeostasi. Ciò, però, può comportare una diminuzione dell'energia disponibile per altre funzioni fisiologiche e una maggiore suscettibilità a problemi di salute.

È importante notare che, se lo stressor persiste per un lungo periodo o se si verificano altri stressor simultanei, l'organismo può subire gravi danni, in particolare al sistema immunitario. Come Giovanni Chetta (2008) espone nel suo articolo: «Molte persone restano imprigionate in questa fase, caratterizzata da un ritmo cardiaco accelerato e da muscoli scheletrici tesi, anche dopo aver superato le difficoltà contingenti [...]. Si tratta di persone “stress-dipendenti” ovvero realmente assuefatte alla droga naturale che l'organismo produce in questa fase» (Chetta, 2008, p. 5). Quella che Chetta chiama “droga naturale” sono le betaendorfine che aumentando la soglia del dolore inducono negli individui una situazione di eccitazione che molto spesso continuano a ricercare in sostanze eccitanti come la caffeina o altre droghe più potenti. Queste stesse persone, rimanendo in questa fase di resistenza allo stress per lungo periodo possono subire gravi compromissioni a livello immunitario e l'organo di questo sistema che viene più

colpito da questa situazione è il timo⁶. Durante lo sviluppo del sistema immunitario, il timo è responsabile della produzione di linfociti T immaturi. Queste cellule subiscono un processo di maturazione diventando linfociti T funzionali che sono in grado di riconoscere e combattere specifici agenti patogeni. Quando si verifica una reazione di stress acuta, come malattie, gravi incidenti o forti emozioni, il timo può subire un'alterazione significativa. Entro 48 ore dall'inizio di tale reazione, questo organo può ridursi alla metà delle sue dimensioni normali. Tale processo è noto come *involutione timica* che comporta una diminuzione dell'efficacia del timo nel produrre e maturare i linfociti T, compromettendo così la risposta immunitaria. Di conseguenza, quando l'organo si riduce di dimensioni, viene compromessa l'efficacia dei linfociti B e T nel riconoscimento e nella distruzione degli agenti patogeni. Ciò può portare a una diminuzione della capacità generale del sistema immunitario di combattere efficacemente le infezioni e le malattie (Biondi, 1997).

1.2.3 La fase di esaurimento

La fase di esaurimento è la terza e ultima fase della risposta allo stress, che si verifica in due principali casi e in modi diversi. Se la fase precedente di resistenza è durata poco nel tempo e di conseguenza è terminata prima che le risorse energetiche dell'organismo vengano esaurite, allora la fase di esaurimento verrà provata dal soggetto come una situazione di calo di energia associata più ad un sollievo; se invece la precedente fase è durata molto nel tempo e le energie si stanno esaurendo, allora l'individuo può sperimentare lunghi periodi di esaurimento che si manifestano nel modo seguente (Chetta, 2008):

1. **Risorsa energetica depleta:** le riserve energetiche dell'organismo vengono progressivamente esaurite a causa del metabolismo accelerato durante le fasi precedenti dello stress. Si evidenzia una diminuzione degli ormoni surrenalici, come adrenalina, noradrenalina e cortisolo, che comporta una riduzione energetica. In questo caso l'organismo può iniziare a sperimentare affaticamento.
2. **Riduzione della resistenza allo stress:** una mancata energia porta con sé la conseguenza per cui l'organismo diventa meno resistente agli effetti dello stress continuato. La capacità di far fronte alle richieste dello stress diminuisce e le risposte fisiologiche diventano meno efficienti. Si prevede così una fase detta depressiva che può essere compromessa o meno a seconda della durata della fase di resistenza (come descritto precedentemente). Infatti, se la fase di resistenza non è durata troppo nel tempo, l'azione depressiva permette la stimolazione del sistema nervoso parasimpatico, che svolge il ruolo di promozione del rilassamento e del riposo, contrastando l'attivazione del sistema nervoso simpatico che si verifica nelle fasi precedenti di risposta allo

⁶ *Timo:* organo del sistema immunitario situato nella parte superiore del torace, dietro lo sterno. Ha un ruolo fondamentale nello sviluppo e nella maturazione dei linfociti, che sono una classe di cellule del sistema immunitario coinvolte nella difesa dell'organismo contro agenti patogeni come batteri, virus e cellule tumorali.

stress. Nel caso in cui tuttavia la fase di resistenza duri troppo a lungo, le risposte del sistema nervoso parasimpatico possono essere compromesse. A causa dello stress cronico e dell'affaticamento generale, il corpo può avere difficoltà a recuperare e a ritornare a uno stato di equilibrio o rilassamento. Ciò può portare a un'alterazione dell'equilibrio tra il sistema nervoso parasimpatico e il sistema nervoso simpatico, con una prevalenza dell'attivazione simpatica. Si individua così una serie di sintomi e segni, come affaticamento estremo, perdita di energia, depressione, disturbi del sonno, ridotta capacità di concentrazione e problemi di salute fisica (Chetta, 2008).

3. Impatto sul sistema immunitario: lo stress cronico può compromettere il sistema immunitario, rendendo l'organismo più suscettibile alle malattie e alle infezioni. Ciò è dovuto alla riduzione della produzione di cellule immunitarie e all'alterazione della risposta infiammatoria (Biondi, 1997).
4. Perdita di adattabilità: l'organismo perde gradualmente la capacità di adattarsi alle richieste dello stressor. Le risposte di lotta o fuga diventano meno efficaci e l'organismo può entrare in uno stato di iperattivazione o di soppressione delle risposte allo stress, causando gravi danni all'organismo.

1.2.4 Distress ed eustress

È bene chiarire che lo stress non è necessariamente un fenomeno negativo, ma una normale risposta fisiologica da parte dell'organismo: «di per sé, non rappresenta per l'organismo umano né un bene né un male. Anzi, senza stress non esisterebbe il genere umano» (Chetta, 2008, p. 3). Non a caso si verificano momenti nella vita degli individui che, nonostante siano positivi, possono essere comunque fonte di stress.

Selye, quando ha scoperto lo stress, ha individuato un'unica risposta generale ed aspecifica a qualsiasi fattore di stress, ma, come precisato da Lazarus nel suo articolo del 1993, Selye successivamente ha sottolineato l'importanza di distinguere due tipologie di stress denominate rispettivamente eustress e distress, poiché le loro implicazioni per la salute e il benessere sono decisamente differenti. Mentre l'eustress viene considerato benefico e adattivo, il distress è considerato dannoso e disadattivo: «con la parola "eustress" [viene descritto] l'effetto postumo piacevole, desiderabile ed adattivo dello stress, con la parola "distress" l'effetto disadattivo, dannoso, spiacevole di questo» (Pruneti, 2010, p. 12).

Nello specifico si può definire l'eustress come quel tipo di stress positivo che sull'organismo ha un effetto motivazionale e produttivo, ovvero un tipo di stress che viene percepito come una sfida o una situazione entusiasmante, dunque, che non supera le capacità di adattamento dell'individuo e non logora le sue energie organiche. Un esempio di *eustress* può essere l'organizzazione di un matrimonio o la nascita di un figlio. Queste situazioni possono suscitare sentimenti di eccitazione, motivazione e crescita

personale; tant'è che si può individuare una caratteristica specifica dell'eustress, ovvero il miglioramento delle prestazioni cognitive e una maggiore resilienza allo stress.

Si può invece definire *distress* quella tipologia di stress negativo che, a differenza di quello positivo, supera le capacità di adattamento dell'individuo, la cui causa si può ricondurre a eventi o situazioni che vengono percepite come minacciose. Esempi tipici di distress possono essere: eventi traumatici, una malattia grave o un lutto. L'individuo si sente schiacciato dalla situazione ed esaurisce le sue energie. Tra i segni più tipici di distress si riconosce ansia, depressione, affaticamento, irritabilità e problemi di sonno (Pruneti, 2010).

Sebbene Selye abbia individuato una differenziazione a partire dagli effetti che i due tipi di stress possono arrecare all'organismo, non ha tuttavia specificato una chiara differenza tra eustress e distress a livello psicologico e fisiologico. A questo proposito Lazarus (1993) propone un'ipotesi basata sulle teorie di Selye riguardo la General Adaptation Syndrome (G.A.S).

Selye ha sostenuto che lo stress provoca una risposta generale del corpo, che coinvolge anche l'attivazione del sistema endocrino, compreso il rilascio di corticosteroidi surrenali come il cortisolo. In base alle teorie del neuroendocrinologo, Lazarus ipotizza che le differenze tra eustress e distress potrebbero coinvolgere i livelli e i modelli di rilascio di questi corticosteroidi. Sostiene quindi che, in presenza di eustress, potrebbe verificarsi una moderata attivazione del sistema di stress, con un aumento del rilascio di corticosteroidi protettivi (anabolici) che supportano le funzioni adattive dell'organismo. Nel distress invece, che è associato a uno stress prolungato, intenso o disadattivo, potrebbe verificarsi un'eccessiva produzione di corticosteroidi distruttivi (catabolici) (Lazarus, 1993).

Si riscontrano dunque anche degli interessanti effetti a livello del sistema immunitario, per cui l'eustress può potenziare la competenza del sistema favorendo una risposta immunitaria efficace con un effetto positivo sulle funzioni immunitarie. D'altra parte il distress potrebbe avere un effetto negativo compromettendo la risposta immunitaria riducendone la competenza (Lazarus, 1993).

È sempre importante tuttavia notare che la linea di demarcazione tra eustress e distress può essere soggettiva e variare da persona a persona, in base alle risorse, alle percezioni e alle capacità di fronteggiamento degli stessi.

In generale, l'obiettivo è comprendere che lo stress non è necessariamente negativo in sé, ma dipende dalla valutazione soggettiva e dalle risposte individuali. A sostegno di questo presupposto si può ancora citare lo studio di Richard Lazarus (1993) riguardo una prospettiva sulla comprensione dello stress che si concentra sugli aspetti psicologici dell'esperienza stressante distinguendo tre tipi di stress: danno, minaccia e sfida.

Per *danno* si fa riferimento al danno psicologico prodotto da una situazione in cui si è verificata una perdita irreversibile o un danno significativo (ad esempio la morte di una persona cara o la perdita di un lavoro). In questo caso lo stress è associato a tristezza, dolore e sofferenza emotiva. La *minaccia* si riferisce all'anticipazione di un danno futuro che potrebbe essere imminente e che si può manifestare attraverso uno stato di preoccupazione riguardo a eventi negativi che potrebbero accadere, come la paura

di perdere il lavoro o di affrontare una malattia grave, ovvero situazioni che possono provocare ansia, preoccupazione e ipervigilanza. La *sfida*, invece, riguarda la possibilità da parte di una persona di ritenere di essere in grado di affrontare con successo alcune richieste difficili, impiegando efficacemente le proprie risorse di coping. Si tratta di uno stato mentale caratterizzato da una sensazione di fiducia e ottimismo riguardo alla possibilità di superare l'evento stressante (ad esempio una persona che affronta una sfida lavorativa impegnativa può sperimentare un senso di eccitazione e di determinazione nel dimostrare le proprie capacità) (Lazarus, 1993).

Lazarus in questo modo vuole sostenere che i diversi tipi di stress sono causati da condizioni antecedenti specifiche, sia nell'ambiente che nella persona stessa. Inoltre, ogni tipo di stress può avere conseguenze diverse sulla salute e sul funzionamento psicologico. Ad esempio, la minaccia è uno stato mentale negativo che può influenzare negativamente le capacità cognitive e il funzionamento emotivo, inducendo un'attenzione focalizzata sulla minaccia stessa e riducendo contemporaneamente la capacità di concentrarsi su altre attività o compiti. D'altra parte la sfida è uno stato mentale positivo, che può aumentare la motivazione e le prestazioni facendo sentire l'individuo coinvolto ed energizzato dalla situazione e spronandolo a raggiungere risultati eccezionali (Lazarus, 1993).

La prospettiva di Lazarus suggerisce che lo stress non può essere considerato pertanto solo come una singola dimensione di attivazione o arousal, ma come sia invece necessario considerare nel suo complesso gli aspetti psicologici, compresi gli stati emotivi associati all'esperienza stressante (alcuni stati emotivi possono essere negativi, come nel caso della minaccia, mentre altri possono essere positivi, come nel caso della sfida).

1.3 IL SISTEMA DI STRESS

Dopo aver descritto la risposta di stress è opportuno capire che effetto questa produce sull'organismo. Per capire meglio il meccanismo, si può fare riferimento a quelli che vengono denominati i “mediatori dello stress”, ovvero sostanze chimiche presenti nel corpo che aiutano a gestire e regolare la risposta allo stress. Questi mediatori includono diversi ormoni, come quelli prodotti dal cervello e dalle ghiandole endocrine, nonché altri segnali chimici che agiscono nel sistema nervoso e immunitario. Il loro ruolo principale è mantenere l'equilibrio interno dell'organismo, sia in situazioni normali, che in situazioni di minaccia.

È bene notare che, se questi mediatori sono disfunzionali o non regolano correttamente l'omeostasi, possono diventare fattori contribuenti nello sviluppo di diverse malattie.

Un concetto importante per capire questi mediatori e i loro effetti sul corpo umano, sia quando si è sani che, quando si è malati, è quello dei fattori ipotalamici ipofisiotropi. Questi fattori si riferiscono a

sostanze chimiche prodotte dall'ipotalamo che influenzano a loro volta il rilascio di ormoni nei vari organi e sistemi dell'organismo (Bottaccioli, 2012).

Nello specifico, le parti dell'organismo che contribuiscono alla risposta di stress e che producono questi mediatori, possono essere ascritti all'interno di circuiti che si possono attivare singolarmente o in sincronia in base alla tipologia degli stressor. I suddetti circuiti coinvolti riguardano tre assi che si diramano a partire dal nucleo paraventricolare dell'ipotalamo, gli assi in questione sono: l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene che garantisce il rilascio degli ormoni CRH, ACTH, cortisolo; l'asse ipotalamo-sistema nervoso simpatico-midollare del surrene che produce catecolamine (adrenalina, dopamina, noradrenalina) ed infine il circuito ipotalamo-neuroipofisi che conferisce il rilascio di ossitocina e vasopressina. Di particolare importanza riveste l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), in quanto gli ormoni da esso rilasciati garantiscono effetti rilevanti sul corpo in situazioni di stress (Bottaccioli, 2017).

Prima di descrivere il principale asse del sistema dello stress, è bene approfondire la funzione e la struttura di provenienza di questo circuito, ovvero l'ipotalamo.

1.3.1 L'ipotalamo

L'ipotalamo è una piccola regione del cervello situata nella parte inferiore del diencefalo, che fa parte del sistema limbico⁷. È composto da diverse aree dette nuclei e ciascuno di essi svolge compiti specifici interagendo con altre parti del cervello e con il sistema endocrino. Una delle principali funzioni dell'ipotalamo è quella di regolare l'omeostasi, dunque il mantenimento dell'equilibrio interno dell'organismo. Grazie ai suoi nuclei riesce a controllare la temperatura corporea, la sete e l'equilibrio idrico, la fame e il senso di sazietà, il ritmo circadiano, il sonno e la veglia. Inoltre, l'ipotalamo è coinvolto nella regolazione del sistema nervoso autonomo, che controlla automaticamente molte funzioni vitali come la pressione sanguigna, la frequenza cardiaca, la digestione e la respirazione (Pinel & Barnes, 2018).

L'ipotalamo regola la produzione di tutti gli ormoni dell'organismo, sia direttamente che indirettamente. La connessione anatomica tra l'ipotalamo e l'ipofisi⁸ è fondamentale per questa regolazione.

⁷ *Sistema limbico*: complesso di strutture e aree encefaliche, che si estende ai lati del talamo e sulla corteccia cerebrale dei lobi temporali. È composto da elementi propri del cervello, tra cui l'amigdala, l'ippocampo, il nucleo accumbens, il lobo e le cortecce orbitofrontale, piriforme e entorinale, ed elementi propri del diencefalo, quali l'ipotalamo e i nuclei anteriori del talamo.

Il sistema limbico è coinvolto nelle reazioni emotive, nelle risposte comportamentali, nella memoria a breve e a lungo termine, nell'apprendimento, nell'olfatto, nella percezione del tempo, nei meccanismi di motivazione e ricompensa, nel senso di gratificazione derivante dal raggiungimento di un obiettivo e nell'attenzione.

⁸ *Ipofisi*: ghiandola endocrina collocata nella scatola cranica, in una escavazione ossea del corpo dell'osso sfenoide nota come "sella turcica". È considerata la più importante ghiandola endocrina dell'organismo umano. Gli ormoni da essa secreti, a loro volta stimolano l'attività di altre ghiandole a secrezione interna indispensabili per lo svolgimento di molteplici attività dell'organismo. L'ipofisi è formata da due porzioni: la neuroipofisi o ipofisi posteriore e l'adenipofisi o ipofisi anteriore.

L'eminenza mediana dell'ipotalamo, insieme al peduncolo ipofisario, costituisce un sistema vascolare chiamato sistema portale ipotalamo-ipofisario. Questo sistema permette un collegamento diretto tra l'ipotalamo e l'ipofisi attraverso una rete di vasi sanguigni. L'eminenza mediana funge da porta principale dell'ipotalamo, consentendo il trasporto dei neuroormoni ipotalamici nell'ipofisi anteriore. Questi neuroormoni, rilasciati nell'ipofisi anteriore, influenzano la secrezione degli ormoni ipofisari, come l'ormone della crescita, l'ormone tireostimolante, l'ormone follicolo-stimolante e l'ormone luteinizzante, che a loro volta regolano molte funzioni endocrine dell'organismo.

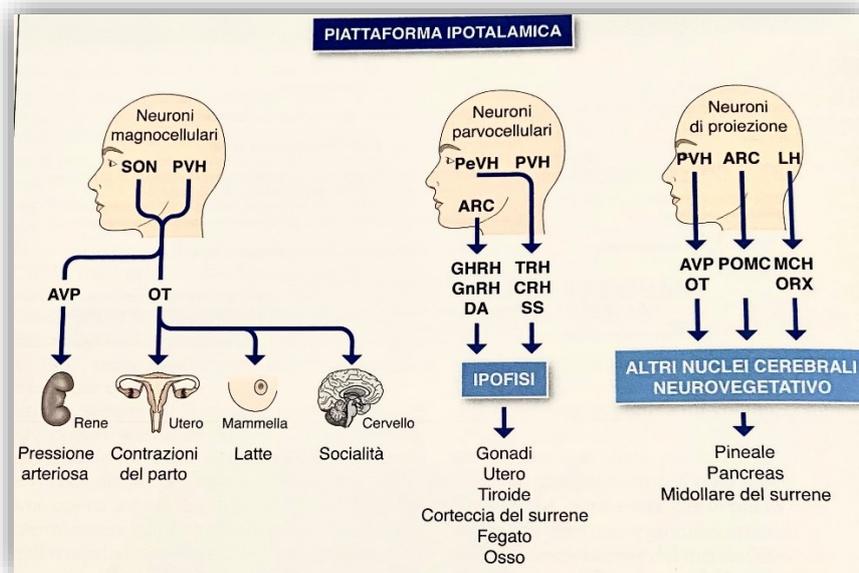


Figura 2- Le modalità di influenza della piattaforma ipotalamica su ormoni e organi (Bottaccioli, 2017, p. 134)

Come si può notare nella Figura 2, l'ipotalamo garantisce una grande influenza sul sistema endocrino attraverso tre vie. Nel primo caso, avendo un'importante connessione diretta con l'ipofisi posteriore, l'ipotalamo attraverso i neuroni magnocellulari, presenti nel nucleo supraottico (SON) e nell'ipotalamo paraventricolare (PVH), produce due neuroormoni che sono l'arginina vasopressina (AVP) e l'ossitocina (OT), i quali vengono trasportati lungo le fibre neurali dell'asse ipotalamo-ipofisario posteriore e rilasciati direttamente nell'ipofisi posteriore. Questi neuroormoni, come si può vedere, hanno un ruolo nell'influenza di rene, utero gravido, ghiandola mammaria e cervello. La seconda via si rifà alla regolazione che l'ipotalamo assume nei confronti dell'attività dell'ipofisi anteriore. Infatti gli ormoni prodotti dall'ipotalamo tramite i neuroni parvocellulari presenti nel PVH e nell'ipotalamo periventricolare (PeVH) stimano o inibiscono la secrezione di ormoni ipofisari specifici (tireotropina – TRH, corticotropina - CRH, gonadotropine – GnRH, l'ormone della crescita – GHRH, somatostatina – SS e dopamina – DA), che a loro volta influenzano l'attività delle gonadi, dell'utero, della tiroide, della corteccia del surrene, del fegato e dell'osso. Infine, l'ultimo metodo di influenza da parte dell'ipotalamo riguarda i suoi collegamenti, tramite neuroni di proiezione presenti nel PVH, nel nucleo arcuato (ARC)

e nell'ipotalamo laterale (LH), con il sistema nervoso autonomo. Questi nuclei rilasciano ormoni specifici (AVP, OT, pro-opio-melano-cortina – POMC, melanocortine (MCH) e oressina (ORX), che tramite il sistema nervoso autonomo influenzano il rilascio di ormoni da parte della ghiandola pineale, del pancreas e della midollare del surrene, permettendo una regolazione più ampia del sistema endocrino attraverso il sistema nervoso (Bottaccioli, 2017).

Complessivamente, l'ipotalamo agisce come una piattaforma di comando del sistema endocrino, regolando direttamente l'ipofisi e producendo ormoni che influenzano direttamente altri organi e tessuti del corpo. Da come si può notare anche dalla Figura 2, l'ipotalamo ha una grande influenza sull'organismo e, dato che è la prima area che si attiva in caso di stress, è intuibile la sua importanza anche nella regolazione dello stress (Bottaccioli, 2017).

1.3.2 L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene

Come già descritto precedentemente, l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) è, tra i tre bracci del sistema dello stress, quello che riveste un ruolo centrale grazie agli ormoni che libera e agli effetti che questi hanno sull'organismo. Questo circuito costituisce un sistema di comunicazione tra l'ipotalamo, l'ipofisi e le ghiandole surrenali che regola la produzione e la secrezione di diversi ormoni, ed è coinvolto nella risposta allo stress e nella regolazione di molti processi fisiologici nel corpo umano (Bottaccioli, 2017). Quando l'organismo è sottoposto a una situazione di stress, il cervello attiva questo asse e in un primo momento è l'ipotalamo la regione che rileva e interpreta i segnali di stress provenienti da varie fonti, come il cervello stesso, il sistema nervoso e il sistema immunitario. Quando quest'area percepisce uno stress, produce e rilascia l'ormone di rilascio delle corticotropine (CRH), che stimola l'ipofisi. Quest'ultima, a sua volta, riceve il segnale e risponde al CRH producendo e rilasciando l'ormone adrenocorticotropo (ACTH).

Quest'ultimo entra nel flusso sanguigno e raggiunge le ghiandole surrenali, situate sopra i reni. Esse sono divise in due parti: la corticale e la midollare; ed è proprio nella corticale che l'ACTH stimola la produzione e il rilascio di ormoni chiamati corticosteroidi. I principali corticosteroidi rilasciati sono il cortisolo e il corticosterone. Oltre ai corticosteroidi, le ghiandole surrenali producono anche ormoni chiamati catecolamine, come l'adrenalina e la noradrenalina, le quali sono coinvolte nella risposta allo stress immediato, aumentando la frequenza cardiaca, la pressione sanguigna e la disponibilità di energia per il corpo (Pruneti, 2010).

Una volta che il cortisolo raggiunge livelli adeguati nel sangue e l'ipotalamo percepisce una diminuzione dello stress, il rilascio di CRH e ACTH viene ridotto attraverso un meccanismo di feedback negativo⁹. In questo modo, l'asse HPA mantiene l'equilibrio ormonale nel corpo in risposta allo stress.

⁹ *Meccanismo di feedback negativo*: sistema di retroazione principale di tutta l'omeostasi e consente di produrre un cambiamento opposto allo stimolo iniziale, facendo sì che il prodotto finale di un processo inibisca il processo stesso, ciò significa che all'aumentare dello stimolo iniziale, il prodotto finale tende a diminuire.

In sintesi, l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene regola la risposta allo stress, il metabolismo, il sistema immunitario e altre funzioni fisiologiche nel corpo umano (Bottaccioli, 2017).

1.3.3 Il cortisolo

Il cortisolo è, tra tutti gli ormoni rilasciati dall'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, sicuramente il più impattante a livello organico. È noto come "l'ormone dello stress" perché viene rilasciato in risposta a situazioni stressanti.

Ciò che è rilevante nella sua attivazione è il fatto che ha molteplici effetti sistemici sul corpo che variano in base alla determinante tempo:

«Nel breve periodo, l'effetto del cortisolo è quello di mobilitare le risorse energetiche, muscolari e attentive dell'organismo, che consentono di affrontare al meglio lo stimolo fisico o psichico che ha attivato la risposta di stress. Se la produzione e il ritmo del cortisolo non tornano a livelli fisiologici, nel medio-lungo periodo, gli effetti possono essere patogeni» (Bottaccioli, 2017, p.139).

Le prime influenze che questo ormone garantisce riguardano il sistema immunitario andando a ridurre temporaneamente l'infiammazione e a modulare la risposta immunitaria. Questo può essere utile per prevenire l'infiammazione eccessiva durante una risposta di difesa dell'organismo. Tuttavia, se i livelli di cortisolo rimangono elevati per un periodo prolungato, ciò può compromettere la funzione immunitaria e rendere l'organismo più suscettibile alle malattie (Bottaccioli, 2017).

Sono stati riscontrati anche effetti interessanti sul metabolismo. Questo ormone, infatti, può stimolare la gluconeogenesi, ovvero il processo attraverso cui il fegato produce glucosio a partire da altre fonti come aminoacidi e grassi. Questo può essere importante per mantenere livelli adeguati di zuccheri nel sangue durante situazioni di digiuno prolungato o basso apporto di carboidrati. Tuttavia, se i livelli di cortisolo rimangono persistentemente elevati, può influire negativamente sul metabolismo, ad esempio promuovendo la deposizione di grasso nell'addome, aumentando il rischio di obesità e malattie cardiometaboliche. Inoltre, può influenzare negativamente la sensibilità insulinica, favorendo lo sviluppo del diabete di tipo 2 (Biondi, 1997).

Inoltre, il cortisolo può anche influire sul cervello e sul sistema nervoso. Nello specifico, a livello cerebrale, può causare una riorganizzazione di aree cruciali. Questi effetti sul cervello sono stati documentati dal laboratorio della Rockefeller University e, secondo le ricerche condotte (Nasca, et al., 2015), si può assistere ad una riorganizzazione cerebrale da parte del cortisolo. È stato infatti dimostrato come uno stress acuto possa essere positivo per le funzioni cerebrali, in quanto il rilascio di cortisolo, che avviene in modo quasi immediato, in risposta allo stressor, può temporaneamente migliorare le capacità di cognizione ed adattamento. Al contrario, lo stress cronico genera effetti negativi sul cervello e sulla sua plasticità, dovuti ad un eccessivo rilascio di cortisolo che provoca nel tempo una riduzione

dei dendriti nell'ippocampo e nella corteccia mediale prefrontale. Tali regioni sono coinvolte nella memoria e nella regolazione delle emozioni. Al contrario si è osservato un aumento delle connessioni dendritiche nell'amigdala, una regione del cervello coinvolta nelle risposte emotive (Nasca, et al., 2015). Questo processo è stato compreso in seguito ad un esperimento condotto su un campione di topi sottoposti a stress cronico per 21 giorni. Lo scopo principale era quello di capire se tale tipologia di stress potesse provocare modificazioni cerebrali, e così fu. I risultati dell'esperimento hanno confermato che, in seguito ai 21 giorni di stress cronico subito, il peso delle ghiandole surrenali è aumentato, aumentando a sua volta il rilascio di glucocorticoidi, in particolare di cortisolo. L'eccesso di tale sostanza ha provocato un rimodellamento dendritico, compromettendo a livello cerebrale il funzionamento dell'ipotalamo. Infatti, si è potuto notare che una situazione simile ha provocato una riduzione dell'attività del recettore mGlu2. Quest'ultimo svolge una funzione di inibizione del rilascio di glutammato, ma essendo questo inattivo, tale sostanza continuerà ad essere rilasciata (Nasca et al., 2015). Il glutammato, se presente in grandi quantità, produce un effetto tossico sui neuroni e provoca l'inibizione della produzione di nuove cellule nervose nell'ippocampo, processo noto come *neurogenesi ippocampale* (Bottaccioli, 2017).

Questo studio (Nasca et al., 2015) ha portato a risultati importanti legati alla risposta futura di stimoli stressanti acuti da parte dell'ipotalamo. Dal momento che è stato provato che lo stress cronico provoca cambiamenti di plasticità neurale nell'ippocampo, si è potuto sostenere che questi influenzino soprattutto la memoria. Per questo motivo, i ricercatori, hanno compreso che, tale cambiamento possa essere influente anche sulle risposte future che l'ippocampo può conferire ai successivi stress acuti. È per questo motivo che l'essere umano sperimenta un'assuefazione allo stesso fattore di stress acuto familiare, per cui reagirà a questo in futuro in maniera ridotta; mentre al contrario si può sperimentare una sensibilizzazione a un nuovo fattore di stress acuto, sviluppando un incremento di risposta ad esso (Nasca et al., 2015).

L'importanza del ruolo del cortisolo nella risposta allo stress si concentra in particolare su due tipologie di recettori¹⁰ appositi per questo ormone che sono stati scoperti da Ron de Kloet (2014). Lo studioso ha rilevato la presenza dei recettori mineralcorticoide (MR) e glucocorticoide (GR) nel cervello e in particolar modo nelle aree dell'ippocampo¹¹ e dell'ipotalamo. Nello specifico, l'MR è quel recettore che è più presente nell'ippocampo dove lega il cortisolo seguendo un meccanismo di alta affinità (Bottaccioli, 201,). Per cui il recettore MR riesce a riconoscere il cortisolo come suo specifico ormone anche quando esso si presenta in basse quantità. Il GR invece è il recettore più presente nell'ipotalamo e, a differenza dell'MR, è caratterizzato da un meccanismo di bassa affinità con il cortisolo, di

¹⁰ *Recettori*: proteine specializzate che si trovano nelle cellule di diversi tessuti e organi del corpo. Svolgono un ruolo fondamentale nella trasduzione del segnale, ovvero nel convertire uno stimolo esterno o interno in un segnale elettrico o chimico che può essere interpretato dal sistema nervoso o da altre cellule del corpo.

¹¹ *Ippocampo*: struttura anatomica situata all'interno del cervello e facente parte del sistema limbico. Questa struttura è fondamentale per la memoria a breve termine e la formazione di nuovi ricordi. È coinvolto anche nella navigazione spaziale e nel processo di apprendimento. È collegato ad altre strutture cerebrali, come l'amigdala, che regola le emozioni, e la corteccia cerebrale, che elabora le informazioni sensoriali.

conseguenza occorre una quantità maggiore di questo ormone per l'attivazione del recettore stesso (Pinel & Barnes, 2018). De Kloet nel 2014 ha riscontrato che questi due recettori durante la risposta allo stress si comportano in modo differente. L'MR sembra essere più attivo nella fase iniziale di risposta, ovvero nel momento in cui ciò che è più sollecitato dallo stressor è il sistema limbico e, più nello specifico, le aree dell'ippocampo e dell'amigdala, che cercano di valutare il tipo di stressor e, in breve tempo, di scegliere la soluzione comportamentale migliore per affrontarlo. In questo frangente di tempo l'attivazione del recettore MR può suscitare nell'individuo elevati stati d'ansia, dovuti alla fretta di trovare una soluzione funzionale nel minor tempo possibile. È invece nella fase di resistenza che si individua l'attivazione del recettore GR, in quanto il cortisolo in questa fase è prodotto in quantità maggiori. La sua attivazione comporta la regolazione della risposta di stress grazie alla mobilitazione di risorse energetiche che comporta la soppressione della fase di allerta iniziale.

Lo studioso ha tuttavia notato che nel caso di stress cronico questo rapporto tra i due recettori può essere messo in discussione e non tendere all'equilibrio; infatti, quello che accade è un'eccessiva riduzione di attivazione del recettore MR nelle aree del cervello del sistema limbico, inibendo la loro funzione di identificazione e valutazione dello stressor, che corrisponde alla situazione di *esaurimento* (Bottaccioli, 2017).

CAPITOLO 2

RELAZIONE TRA STRESS E SISTEMA IMMUNITARIO

2.1 IL MODELLO DELLA PSICONEUROENDOCRINOIMMUNOLOGIA

La PsicoNeuroEndocrinoImmunologia (PNEI) è una disciplina scientifica che propone un approccio multidisciplinare per lo studio delle interconnessioni tra i diversi sistemi biologici, il cervello e la psiche (Bottaccioli, 2018).

Fu nel 1981 con R. Ader che nacque questa disciplina, grazie al nome che diede al suo volume: “*Psychoneuroimmunology*”. Secondo questo studio, l’unitarietà dell’organismo umano è un concetto che non può più essere visto solamente attraverso uno sguardo filosofico, ma che ora può diventare concreto, anche a livello biologico. Questo significa che nessun sistema del corpo umano può essere considerato a sé stante, ma è collegato in modo interdipendente ad ogni altro sistema grazie a delle molecole chiamate *neuropeptidi*; le quali vengono prodotte dal sistema immunitario, nervoso ed endocrino (Chetta, 2008). Per cui se uno di essi svolge un’attività questa stessa ha una certa percentuale di influenza anche sugli altri sistemi, proprio perché, grazie alla presenza di queste molecole, i sistemi comunicano fra loro come dei veri e propri networks (Chetta, 2008).

È importante anche considerare che: «senza integrazione tra i sistemi non c’è vita, a nessun livello, dall’organismo più semplice al più complesso» (Bottaccioli, 2017, p. 197).

Ciò permette di chiarire al meglio l’obiettivo di questo elaborato, ovvero comprendere quanto sia importante considerare la complessità di fattori che interagiscono nello sviluppo di un fenomeno, come può essere una malattia, una reazione a uno stressor, una psicopatologia, comprendendo dunque che in particolare mente e corpo sono in stretta relazione l’uno con l’altro e che non dovrebbero essere osservati separatamente.

Infatti, facendo riferimento al capitolo precedente, si può notare quanto diversi fattori, quale anche l’individualità, possono influire sulla modalità o durata della risposta dello stress. La PNEI consente, dunque, di adottare uno sguardo sempre più ampio rispetto all’integrazione di ciò che è biologico, psicologico e sociale in un individuo permettendo di prevenire situazioni che potrebbero inficiare l’equilibrio dell’organismo.

Come sostiene Bottaccioli (2012), il modello della PNEI descrive una rete che comprende quattro importanti sistemi dell’organismo: nervoso, psichico, endocrino ed immunitario. Secondo questo modello, ogni sistema rappresenta una rete e dunque: «[...] quei quattro sistemi possono essere visti

come altrettante reti che interagiscono tra loro formando una meta-rete (e cioè una rete di reti)» (Bottaccioli, 2012, p. 123).

Nello specifico in questo elaborato, per perseguire l'obiettivo preposto, verranno di seguito trattati specificatamente due sistemi facenti parte di questa "meta-rete": il sistema nervoso e il sistema immunitario.

2.1.1 Il sistema nervoso

Il sistema nervoso può essere definito come un insieme di organi e strutture deputati alla conduzione di segnali di diverso tipo, quali sensoriali o motori in tutto il corpo, per permettere ad esso di svolgere le funzioni di base e di mettere in atto azioni in seguito alla sollecitazione da parte di uno stimolo.

In generale, questo sistema è composto da cervello, midollo spinale ed organi interni di senso che comunicano fra di loro grazie ad una fitta rete di nervi che trasportano segnali verso il sistema nervoso (afferenti) e verso la periferia (efferenti). Questo sistema può essere suddiviso in due strutture: il sistema nervoso centrale (SNC) e il sistema nervoso periferico (SNP). Il primo si trova nella cavità cranica e lungo la colonna vertebrale dove, rispettivamente, si trovano l'encefalo e il midollo spinale; mentre il secondo è al di fuori di queste aree e si dirama nel resto del corpo. Anche il SNP può essere suddiviso in due strutture: il sistema nervoso somatico (SNS), che è la zona deputata alla relazione con l'ambiente esterno, per cui, grazie ai suoi nervi afferenti ed efferenti permette di trasportare al e dal sistema nervoso centrale i segnali principali provenienti dai sensi e dai muscoli, per permettere così la loro elaborazione e poter produrre un'azione motoria apposita per la risposta ad uno specifico stimolo, e il sistema nervoso autonomo (SNA), costituito da nervi afferenti che trasportano le informazioni sensoriali dagli organi interni al SNC, e dai nervi efferenti. Questi ultimi possono essere suddivisi in due tipologie che vanno, a loro volta, a creare un'ulteriore suddivisione in sistema nervoso simpatico e parasimpatico¹² (Pinel & Barnes, 2018). Sono proprio questi ultimi due sistemi che vengono attivati nella risposta allo stress. Infatti, come già descritto, il sistema simpatico si attiva nel momento di risposta e azione primaria di difesa da uno stressor e permane attivo finché lo stressor non è stato eliminato, mentre il sistema parasimpatico, in modalità opposta al simpatico, si attiva per contrastare l'eccitazione e l'attivazione, permettendo così di rilassare l'organismo e ripristinare il corpo ad uno stato di calma precedente allo stimolo, che ha causato l'attivazione del sistema simpatico.

Questo sistema molto complesso è costituito da due tipi di cellule: i neuroni e le cellule gliali (Pinel & Barnes, 2018).

In questo elaborato tra le due cellule quelle che interessano di più sono i neuroni: «I neuroni sono cellule specializzate per la ricezione, la conduzione e la trasmissione di segnali elettrochimici» (Pinel & Barnes,

¹² Per un ulteriore approfondimento vedi: *J., P.J. Pinel et al., (2018) Psicobiologia. Milano, Ita: Edra.*

2018, p. 57). Questa tipologia di cellule è caratterizzata da diverse componenti nella sua strutturazione, che permettono al neurone di svolgere la sua funzione principale: trasportare il segnale chimico o elettrico ad un altro neurone.

Nello specifico, questa cellula è caratterizzata da un corpo cellulare chiamato anche *soma* rivestito da una membrana cellulare. Dal soma si diramano dei piccoli prolungamenti chiamati *dendriti*, che sono deputati nella ricezione sempre maggiore di informazioni provenienti dai neuroni adiacenti. Il corpo del neurone, tramite una zona di giunzione, è collegato ad un prolungamento, più lungo rispetto ai dendriti, che è chiamato *assone*, in cui il segnale viene fatto passare per arrivare alla sua fine, dove si possono individuare delle diramazioni assoniche deputate al rilascio di sostanze chimiche nello spazio sinaptico. È proprio nelle sinapsi che può avvenire la comunicazione tra due neuroni, grazie al passaggio di informazioni. Queste informazioni sono rilasciate sottoforma di neurotrasmettitori, ovvero sostanze chimiche che, se rilasciate, influenzano l'azione di altre cellule adiacenti (Pinel & Barnes, 2018). È proprio grazie a questa complessa struttura di un neurone che il sistema nervoso coordina l'intero organismo fino alla periferia, sia in maniera volontaria che involontaria.

2.1.2 Il sistema immunitario

Il sistema immunitario (SI) non prevede una strutturazione in un unico organo o compartimento fisso, piuttosto è caratterizzato da diverse cellule presenti in varie zone del corpo come: il sistema artero-venoso, il sistema linfatico e alcuni organi linfatici primari o secondari. Nello specifico, gli organi primari come midollo osseo e timo, prendono questo nome perché sono zone dove vengono direttamente prodotte le cellule del SI; mentre i secondari, come milza, linfonodi e tonsille, sono così chiamati perché in queste zone le cellule proliferano e si sviluppano clonalmente per garantire una migliore difesa verso l'antigene riconosciuto (Biondi, 1997).

Per prima cosa è bene sottolineare che il sistema immunitario, come il cervello, è sempre attivo, nel senso che non è mai spento (Bottaccioli, 2017). Questo implica una sua continua attivazione volta al mantenimento dell'equilibrio del sistema garantita da «un network in continuo bilanciamento tra attivazione e soppressione» (Bottaccioli, 2017, p. 155).

Il SI è deputato all'integrità dell'individuo, cioè al raggiungimento di un ordine e di un equilibrio che favorisce la sopravvivenza dell'organismo, dunque la vita, contro il disordine portato da altri organismi che colpiscono l'individuo portandolo alla morte (nel caso in cui il sistema immunitario fallisse nella sua funzione protettiva) (Biondi, 1997).

Da ciò si può evincere che il sistema immunitario svolge una funzione di vitale importanza per l'organismo, infatti, per difenderlo da agenti esterni, che inficiano la sua regolazione, questo sistema

innesca specifiche risposte commisurate appositamente a seconda delle caratteristiche dell'agente impattante al fine di annientarlo. Questo agente prenderà il nome di antigene¹³.

Questo complesso sistema per soddisfare la sua funzione di protezione mette in atto una serie di decisioni che comportano la distinzione tra cellule appartenenti all'organismo, "self" e cellule che rappresentano degli invasori e che quindi sono sconosciute, "non self" (Biondi, 1997). Questo è reso possibile dal fatto che il SI ha una memoria precisa di quelle che sono tutte le cellule presenti nel corpo; quindi, quando individua una cellula sconosciuta (come un batterio), si prepara per attaccarla (Sapolsky, 2004/2014). Questo meccanismo di attacco avviene tramite risposte immunitarie, che si possono suddividere in due tipologie: risposta non specifica e risposta specifica. La prima è anche detta immunità innata, in quanto è presente fin dalla nascita. Questa agisce prontamente attivando una risposta immediata ed aspecifica, proprio per contrastare l'antigene il più rapidamente possibile. È bene sottolineare questa sua aspecificità, in quanto si attiva in risposta ad un antigene senza riconoscerne la sua tipologia. Nello specifico, quando un antigene supera la barriera fisica, come può essere la cute, ciò determina l'attivazione di diverse cellule del SI caratterizzate da funzioni non specifiche, come i fagociti. Questi ultimi, riconoscendo l'agente patogeno, migrano nel sito di penetrazione al fine di eliminarlo. I fagociti si spostano nel sito infiammatorio grazie anche alle chemiotassine che, liberate, accerchiano l'agente patogeno e inducono i fagociti a ingerirlo e annientarlo. Allo stesso tempo le cellule natural killer aiutano nell'eliminazione del patogeno, riconoscendo i cambiamenti sulla membrana delle cellule infettate dal virus o batterio e le uccidono (Biondi, 1997). Ma, qualora i sistemi innati non fossero sufficienti, subentra la seconda tipologia di risposta, detta anche immunità acquisita. Quest'ultima si attiva dopo alcune ore, ma diversamente dalla prima, è specifica per l'agente e ha una durata maggiore nel tempo. Alcune cellule che si attivano con questa risposta creano una memoria immunologica, che permette al sistema immunitario di ricordare nel tempo come attaccare il particolare antigene per evitare che contaminino l'organismo ulteriormente, se si dovesse ripresentare. In questa seconda tipologia di risposta immunitaria si vedono attivate due cellule specifiche: i linfociti B e i linfociti T. Ognuna di queste cellule «[...] possiede recettori specifici per un antigene, che, nel loro complesso, formano un pool capace di riconoscere virtualmente tutti gli agenti con i quali un individuo potrebbe venire in contatto [...]» (Biondi, 1997, p. 6). Quindi, una volta che l'antigene ha creato un contatto, solamente le cellule con un recettore apposito per contrastare l'antigene specifico si attiveranno, creando clonalmente un gran numero di cellule tutte uguali con lo stesso recettore, che elimineranno l'antigene. Dopo l'eliminazione queste muoiono, ma alcune di esse vanno a costituire quella che è la memoria immunitaria¹⁴ (Biondi, 1997).

¹³ *Antigene*: qualsiasi molecola presente all'esterno caratterizzata da componenti che vengono riconosciute dal sistema immunitario e che garantiscono l'attivazione della risposta immunitaria.

¹⁴ Per un ulteriore approfondimento del sistema immunitario e dell'azione di difesa contro gli agenti patogeni consultare: Biondi, M., D'Amelio, R. and Nisini, R. (1997) 'Capitolo 1 - Il sistema immunitario', in *Mente, cervello e Sistema Immunitario*. Milano, Ita: McGraw-Hill libri Italia, pp. 1-40.

Un'altra particolarità di questo sistema è la sua capacità di comunicare con tutte le cellule che lo caratterizzano, nonostante queste siano presenti nell'intera circolazione sanguigna, dunque anche molto distanti fra loro. Il segnale di allarme che si manifesta quando viene riconosciuto un agente patogeno, risuona nell'intero organismo grazie a degli specifici messaggeri chimici, chiamati *citochine*, che trasportano il messaggio a tutte le cellule immunitarie (Sapolsky, 2004/2014).

Dunque, il sistema immunitario mette in atto una complessa risposta volta alla difesa dell'organismo al fine di mantenerlo sempre al sicuro. Non sempre però questa risposta è efficace a causa di fattori che possono subentrare ed inficiare sull'attivazione di alcune cellule, impedendo così la completa difesa ed aumentando il rischio di contrarre malattie. Questo argomento sarà trattato nel sotto capitolo 2.3, considerando lo stress una grande arma letale per il sistema immunitario.

2.2 LA COMUNICAZIONE TRA SISTEMA NERVOSO E SISTEMA IMMUNITARIO SECONDO IL MODELLO DELLA PNEI

Una volta descritti in generale i due sistemi di interesse, è bene capire come si è giunti alla conclusione che questi ultimi possano condizionarsi ed essere quindi legati tra di loro.

È bene tenere in considerazione che le ricerche a riguardo arrivarono tardivamente a causa di due dogmi che fin dal 1900 ostacolavano il lavoro dei ricercatori. In primo luogo, si pensava fermamente che il cervello fosse indipendente dal sistema immunitario, in quanto, grazie alla sua barriera ematoencefalica¹⁵, si sosteneva che fosse protetto a livello immunologico da qualsiasi agente esterno e che ciò lo rendesse un organo a sé stante. In secondo luogo, si pensava che il sistema immunitario fosse caratterizzato da cellule mobili e dunque totalmente opposto ad un sistema stabile quale il sistema nervoso, che fino a quel momento era considerato fisso e immutabile (Bottaccioli, 2017).

Nonostante questi forti dogmi, difficili da soppiantare, le ricerche riguardo la connessione iniziarono nel 1975 con gli esperimenti sui ratti di Ader & Cohen. Questi, tramite esperimenti riguardanti l'apprendimento, riuscirono a individuare l'influenza del cervello sul sistema immunitario (Bottaccioli, 2017). Usando il modello di condizionamento classico, i due scienziati somministrarono ai ratti uno stimolo condizionato (acqua dolcificata con saccarina) contemporaneamente ad uno stimolo incondizionato (sostanza tossica che provoca problemi gastrointestinali). Dopo ripetute prove di associazione degli stimoli presentati simultaneamente, si notò nei ratti una diminuzione della risposta immunitaria anche senza la presenza dello stimolo incondizionato (sostanza nociva), ma con la sola presentazione dello stimolo condizionato (Ader & Cohen, 1975). Dunque, da questo esperimento si può notare quanto l'apprendimento possa essere una forte spinta che dal cervello implica una grande

¹⁵ *Barriera ematoencefalica*: insieme di cellule disposte a rete che controllano e regolano il passaggio di sostanze chimiche da e verso il cervello. Grazie a questo meccanismo la barriera protegge il sistema nervoso centrale da sostanze che potrebbero inficiare sul suo funzionamento (Pinel & Barnes, 2018).

influenza sulla funzionalità del sistema immunitario e di conseguenza si può già parlare di una prima forma di comunicazione tra cervello e sistema immunitario.

Un altro importante ricercatore, Besedovsky, negli stessi anni, provò ad individuare, invece, una relazione di tipo inverso, quindi da sistema immunitario a cervello, giungendo successivamente alla conclusione che alcuni prodotti del sistema immunitario possono influenzare un certo numero di aree cerebrali e nello specifico attivare l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, provocando a sua volta il rilascio di diversi ormoni quali il cortisolo¹⁶ (Bottaccioli, 2017).

Questi sono stati i primi studi pionieristici riguardo la connessione tra i due sistemi.

Come si può notare, le scoperte sopracitate si interessano a una relazione monodirezionale fra cervello e sistema immunitario. In realtà la comunicazione avviene a livello bidirezionale, in quanto si pensa che «tale sistema sensitivo percepisce le modificazioni ambientali, le segnala all'organismo e a queste risponde tramite i sistemi di comunicazione efferenti o di uscita» (Biondi, 1997, p. 42).

2.2.1 Aree cerebrali e sistema immunitario

Un primo accenno su tali sistemi di comunicazione proviene dagli studi effettuati sul sistema nervoso centrale. Si è notato infatti che, se alcune aree cerebrali vengono stimulate o danneggiate, queste hanno una certa influenza su particolari funzioni del sistema immunitario. Tra le aree interessate si riconosce: l'ipotalamo¹⁷, l'ipofisi, le strutture limbiche¹⁸, il tronco encefalico¹⁹ e la corteccia cerebrale (Biondi, 1997). Per quanto riguarda l'ipotalamo Biondi (1997) ha svolto diversi studi su animali, producendo in loro delle stimolazioni o alterazioni di determinate aree appartenenti a questa struttura, per osservare il loro effetto sul sistema immunitario. Una volta valutati i risultati, questi sono stati confrontati con un gruppo di controllo. Da questi esperimenti si è giunti alla conclusione che «[...] la lesione o stimolazione dell'ipotalamo modifica la risposta immunitaria nel senso di una sua generale modificazione» (Biondi, 1997, p 44). Nello specifico è stato notato che, se stimulate, le zone anteriori e posteriori dell'ipotalamo, queste producono una diminuzione di produzione degli anticorpi, andando così ad inficiare sulla riuscita di essi nell'eliminazione di antigeni, aumentando il rischio di contrarre infezioni. Si riduce, inoltre, in questo modo la produzione di linfociti T e di cellule natural killer (Biondi, 1997).

Grazie allo studio appena citato è stato possibile individuare quanto l'ipotalamo sia influente nella diminuzione di azione immunitaria andando ad inficiare su linfociti, cellule natural killer e cellule nucleate presenti nella milza e nel timo. Allo stesso tempo però, è stato riscontrato quanto altre aree, quali l'ippocampo e l'amigdala del sistema limbico, possono influire positivamente sull'attivazione dei

¹⁶ Per approfondimento si rimanda al capitolo precedente (sottocapitoli 1.3.2, 1.3.3)

¹⁷ Nello specifico le regioni anteriori e preottiche dell'ipotalamo sembrano avere una maggiore influenza sulla funzionalità del sistema immunitario, se stimulate o alterate.

¹⁸ Che comprendono in particolare: l'amigdala, l'ippocampo e il setto

¹⁹ Che comprende: nuclei del rafe, formazione reticolare e nucleo parabrachiale

linfociti, garantendo un aumento della loro produzione (Roszman & Brooks, 1985). Nonostante ciò, si è notato che lesioni più estese nell'ippocampo possono svolgere un effetto opposto (Biondi, 1997).

Per quanto riguarda la stimolazione dell'ipofisi si è notato quanto la sua ablazione provocava nei ratti un'involuzione timica (Biondi, 1997), compromettendo la produzione di linfociti contro la protezione di tumori.

L'attivazione di aree appartenenti al tronco encefalico, come la formazione reticolare del bulbo, provocano risposte di immunodepressione, mentre al contrario, le lesioni nella zona rostrale della formazione reticolare e dei nuclei del rafe, provocano un aumento dell'ipersensibilità da parte del sistema immunitario nella risposta ad un antigene (Biondi, 1997).

Infine, per quanto riguarda la stimolazione della corteccia cerebrale, si è notata una grande influenza da parte dei due emisferi cerebrali nella regolazione immunitaria. Nello specifico, sembra essere la parte sinistra ad inficiare di più sulla diminuzione della capacità generale immunitaria, rispetto alla parte destra che sembra provocare effetti opposti alla sinistra, quindi, benefici per l'immunità, o sembra che addirittura, non abbia alcun effetto su tale sistema (Biondi, 1997).

Riguardo questa asimmetria cerebrale laterale sono stati svolti diversi esperimenti sui ratti per comprendere se effettivamente la zona sinistra fosse quella deputata all'immunodepressione, mentre la destra svolgesse un'influenza opposta. Dalla rassegna svolta da Biondi nel suo testo del 1997, sembra che non si sia ancora raggiunta una decisione unanime, in quanto diversi esperimenti svolti sui ratti portavano a conclusioni anche opposte fra di loro. In questo ambito però, di grande interesse sono le ipotesi di Geschwind e Behan (1982) (citati da Biondi, 1997), nell'uomo, riguardo la relazione tra mancinità e immunodepressione. Da questo studio sembra che le persone con preferenza sinistra abbiano sviluppato nel periodo embrionale una grande quantità di testosterone che ha interferito con il giusto sviluppo dell'emisfero sinistro, inducendo il mancinità. A sua volta però questa grande quantità di testosterone sembra agire in modo negativo a livello immunitario sul timo, riducendo la proliferazione di linfociti e di conseguenza, anche la loro azione di protezione specifica contro agenti patogeni.

È bene notare però che: «l'azione dell'immunità del cervello non è solo fonte di patologia, ma anche di fisiologia: senza l'esposizione a un sistema immunitario ben funzionante, il cervello non si sviluppa e non funziona correttamente» (Bottaccioli, 2017, p. 197).

Da queste considerazioni si possono già intravedere le prime testimonianze riguardo la connessione tra sistema nervoso centrale e sistema immunitario, individuando non solo effetti negativi che la relazione può provocare, ma anche positivi. Inoltre, si può notare quanto, non solo il sistema nervoso centrale interagisce con il sistema immunitario, ma anche il sistema autonomo e neuroendocrino hanno la loro rete di connessione. Queste considerazioni, però, verranno approfondite in un momento successivo, grazie alla scoperta di neurotrasmettitori e recettori appositi che contribuiscono nella comunicazione.

2.2.2 Il ruolo dei neurotrasmettitori e dei neuropeptidi nell'immunità

Un neurotrasmettitore è una piccola molecola costituita da aminoacidi, che svolge un'azione ristretta nello spazio sinaptico (Biondi, 1997). Queste sono le sostanze principali usate dal sistema nervoso per la comunicazione (Bottaccioli, 2017), proprio perché attraverso il rilascio di un neurotrasmettitore, come la dopamina o la serotonina, da parte di un neurone, si provoca un'influenza su una cellula adiacente. Successivamente è stato possibile isolare sostanze costituite da catene di aminoacidi per studiarne gli effetti; queste si identificarono come neuropeptidi. Essi svolgono una funzione neuroregolatrice di media durata e la loro azione sullo spazio sinaptico è più ampia rispetto ai neurotrasmettitori (Biondi, 1997).

La scoperta dei neuropeptidi ha cambiato la concezione di meccanismo trasmettitoriale, in quanto prima di essi si pensava che ogni neurone fosse specifico per il rilascio di un particolare neurotrasmettitore, ma ora si è giunti alla conclusione per cui, non viene rilasciata solo una molecola da parte di un neurone, ma un numero maggiore, che comporta un "co-rilascio" di sostanze nello spazio sinaptico (Bottaccioli, 2017).

Per quanto riguarda i neurotrasmettitori, si è andata a valutare l'interazione di essi con i propri recettori a livello delle cellule immunitarie. Ad esempio, le catecolamine, come adrenalina e noradrenalina, sembrano avere dei recettori specifici negli organi linfatici, grazie al fatto che sono presenti molte innervazioni noradrenergiche in queste zone, per cui se questi neurotrasmettitori venissero rilasciati in luoghi adiacenti, andrebbero ad influire sui linfociti e i macrofagi. Su queste cellule immunitarie, infatti, sono stati trovati recettori α - e β -adrenergici. È bene però considerare il fatto che queste sostanze differiscono per la loro influenza a seconda di diversi fattori, tra cui la tipologia di recettore colpito e la quantità di sostanza rilasciata (Biondi, 1997). Tenendo conto di queste considerazioni Biondi (1997) sostiene che la stimolazione dei recettori β dei linfociti T in fase di quiescenza, provocherebbe una diminuzione della loro funzione; nella fase intermedia di risposta immunitaria, invece, se è stata rilasciata una buona quantità di neurotrasmettitore, questo va ad inibire l'azione immunitaria; se invece la quantità non è eccessiva, la funzione immunitaria viene favorita.

Anche i neuropeptidi hanno una loro influenza sulle cellule immunitarie, questo è stato provato con la scoperta di diversi recettori presenti su molte cellule immunitarie per neuropeptidi come: il CRH, l'ACTH, il POMC, le endorfine e molti altri ancora. Anche in questo caso, l'influenza di queste sostanze sull'immunità è differente a seconda del recettore legato e del peptide. In generale le influenze maggiori provocano: chemiotassi, permeabilità vascolare e riparazione dei tessuti²⁰ (Biondi, 1997). Dunque, si può concludere che: «Il fatto che cellule del sistema immunitario sintetizzino e utilizzino sostanze di

²⁰ Per un ulteriore approfondimento sulle varie influenze garantite dalle diverse tipologie di neuropeptidi nei confronti del sistema immunitario, consultare: Biondi, M., D'Amelio, R. and Nisini, R. (1997). 'Capitolo 2 – Cervello e sistema immunitario, in *Mente, cervello e Sistema Immunitario*. Milano, Ita: McGraw-Hill libri Italia, pp. 41-62.

pertinenza del sistema nervoso [...]» (Biondi, 1997, p. 61) ha reso evidente l'integrazione fra i due sistemi.

2.2.3 La grande comunicazione

Sistema nervoso centrale e immunitario, dunque, garantiscono una loro connessione, approfondita e facilitata dal ruolo del sistema nervoso periferico che, grazie alle sue innumerevoli innervazioni negli organi linfatici, contribuisce nella connessione più ampia fra mente e corpo (Biondi, 1997). Questo sistema, come già descritto nel paragrafo 2.1.1, è suddiviso in due sezioni (sensoriale e neurovegetativa, detta anche autonoma) che praticano un'azione influente su vasi e cellule immunitarie. La connessione avviene principalmente grazie a fibre neurovegetative che rilasciano neuropeptidi e neurotrasmettitori, influenzando l'attività di cellule immunitarie. Queste ultime ricevono da essi informazioni stimolanti o inibenti, andando ad attivare o reprimere l'infiammazione (Bottaccioli, 2017).

Le fibre appena descritte stabiliscono un rapporto stretto con un particolare tipo di cellule immunitarie, le mastoidi, che sono caratterizzate da un'alta proprietà infiammatoria. È particolare il fatto che queste siano state individuate anche nel cervello, in cui può essere prodotta infiammazione. Il fatto che esse si trovino anche nel cervello aumenta la considerazione della comunicazione tra i sistemi, grazie, in particolare, allo studio di Mason (1972) (citato da Bottaccioli, 2017) riguardo la scoperta di attivazione simultanea di cellule immunitarie e nervose nei confronti di un agente patogeno. Nella fattispecie, una volta che un patogeno attacca la cute dell'organismo, questo garantisce l'attivazione sia di fibre sensoriali, che di cellule immunitarie. La risposta viene attivata in modo simultaneo seguendo questi due percorsi. Da un lato il sistema nervoso con le sue fibre invia un segnale dolorifico al cervello e allo stesso tempo produce neuropeptidi che andranno ad influenzare il comportamento dell'organismo provocando vasodilatazione e quindi infiammazione. Dall'altra parte le cellule immunitarie mastoidi inducono infiammazione tramite il rilascio di sostanze chimiche come, l'istamina. Anche le citochine vengono attivate e inducono un ampliamento dell'informazione a tutte le cellule immunitarie, le quali si attiveranno per contrastare il patogeno tramite le loro particolari risposte, prima non specifiche e poi, nel caso in cui non sia abbastanza, anche specifiche (Bottaccioli, 2017). Da ciò si può dedurre che sia il sistema immunitario che il sistema nervoso esprimono una risposta di difesa nei confronti dell'organismo, in quanto sia neuroni che cellule immunitarie sono caratterizzate da recettori per patogeni (Bottaccioli, 2017). Inoltre, Bottaccioli (2017) sostiene che questa risposta simultanea è garantita anche dalla presenza di citochine non solo nel sistema immunitario, ma anche nelle cellule nervose. È per questo che i due sistemi cooperano per cercare di informare il cervello nel più breve tempo possibile riguardo ciò che sta succedendo nel resto del corpo. Dunque, il sistema nervoso periferico garantisce una grande comunicazione con il sistema immunitario, ma come è stato descritto precedentemente, è l'intero sistema nervoso che entra in comunicazione; dunque, anche il sistema centrale ne fa parte. Infatti, con le sue numerose aree cerebrali che lo compongono questo sistema ha

una forte influenza sul sistema immunitario, come si è visto nel paragrafo precedente. È importante ricordare tuttavia che la relazione non è solo monodirezionale, ma bidirezionale; dunque, anche il sistema immunitario è in grado di influenzare il SNC.

Come già citato, Besedovsky nel 1975 aveva intuito una influenza di questo tipo, ipotizzando infatti che alcune cellule immunitarie inviassero segnali al cervello (Bottaccioli, 2017). Grazie agli studi di Roszman & Brooks (1985), si è giunti alla conclusione che esiste una rete neuroimmunologica equilibrata. Questo significa che la relazione è bidirezionale, e dunque, i due sistemi comunicano vicendevolmente. Infatti, nel momento in cui il sistema immunitario si attiva per contrastare un agente patogeno, questa stessa attivazione a sua volta stimola diverse aree del cervello a produrre una quantità maggiore di neurotrasmettitori. Ciò porta con sé un'azione del sistema nervoso autonomo e neuroendocrino, favorendo nel sistema immunitario un'efficacia nell'azione dei linfociti. Infatti: «L'attività del sistema immunitario è soggetta ad uno stretto controllo neuroendocrino, e i prodotti delle cellule immunitarie, a loro volta, possono influenzare l'attività nervosa a livello sia centrale che periferico» (Bottaccioli, 2018, p. 2). Da ciò si può dedurre che il sistema nervoso, grazie alle sue vie afferenti ed efferenti, permette di regolare l'azione immunitaria dopo che questa è stata innescata da un agente patogeno.

Negli anni successivi è stato approfondito il meccanismo di comunicazione e si è giunti alla conclusione che sono le citochine le principali protagoniste dell'integrazione. Queste vengono prodotte dal sistema immunitario e sono in grado di andare ad influenzare tutte le aree del cervello (Bottaccioli, 2017).

2.2.4 L'importanza delle citochine

«Le citochine sono proteine a basso peso molecolare prodotte da diverse linee cellulari e in differenti localizzazioni anatomiche» (Biondi, 1997, p. 63). Queste appartengono alla famiglia delle sostanze informative, ovvero l'insieme di tutte quelle molecole che consentono di creare connessione tra cervello, corpo e comportamento. Queste connessioni sono garantite da recettori che vengono attivati, permettendo la formazione di un meccanismo a cascata che provoca cambiamenti cellulari (De Giacomo, 2012).

Come già precedentemente detto, la relazione tra sistema nervoso e sistema immunitario non è solo monodirezionale quindi dal primo al secondo, ma bidirezionale. Questo perché si pensa che il SI sia come un sistema sensitivo che, caratterizzato da cellule che riconoscono e si attivano mediante un agente impattante, inviano questa stessa informazione al sistema nervoso per permettere la sua elaborazione, al fine di generare una risposta. Ed è proprio in questo tipo di comunicazione tra mente e sistema immunitario che le citochine agiscono come messaggeri chimici, allo scopo di segnalare la situazione pericolosa per l'organismo (Biondi, 1997).

Tra le citochine più studiate si trovano: le pro-infiammatorie, come l'interleuchina-1 (IL-1), IL-2, IL-6 e il fattore necrosi tumorale (FNT) e le citochine antinfiammatorie, come IL-4, IL-10, il fattore di crescita trasformante- β (FCT- β) e gli interferoni. Esse vengono studiate tenendo conto del processo di infiammazione o immunomodulazione (De Giacomo, 2012).

In particolare, le citochine pro-infiammatorie: IL-1, IL-6 e FNT, hanno la capacità di influenzare, e dunque produrre, modificazioni biologiche, sia sui principali assi neuroendocrini, nello specifico l'asse dello stress (ipotalamo-ipofisi-surrene), sia sui sistemi di neurotrasmissione cerebrale. Queste tre tipologie di citochine sono prodotte direttamente nel cervello per mezzo delle cellule microgliali e degli astrociti e si trovano in basse quantità soprattutto nelle aree di ipotalamo, ippocampo, talamo e gangli alla base (Bottaccioli, 2017). Per quanto riguarda l'asse HPA, mediante connessioni assoniche con l'ipotalamo, è soprattutto l'IL-1 che influisce sul rilascio di ormoni caratterizzanti questo asse, controllando la risposta immunitaria (De Giacomo, 2012).

Il collegamento mediante citochine fra sistema immunitario e cervello avviene mediante tre vie differenti: la via umorale, che si avvale della circolazione sanguigna per il trasporto di queste molecole, permettendo ad esse di entrare in contatto con la barriera ematoencefalica; la via nervosa, che permette di informare il cervello dei vari segnali immunitari tramite nervi cranici, nello specifico questa via è importante per la segnalazione che deriva dall'apparato gastrointestinale; e infine, la via linfatica (Bottaccioli, 2017).

Per quanto riguarda l'immunomodulazione da parte delle citochine, un esempio lampante è la febbre. La citochina più interessata, in questo caso, è l'IL-1 che, viene rilasciata in seguito a lesioni tissutali o contatti con agenti patogeni. Una delle modificazioni a livello biologico che questa molecola provoca è proprio l'innalzamento della temperatura corporea; questo stato, a sua volta, porta con sé anche diverse modificazioni comportamentali, come il coprirsi, l'accovacciarsi in una posa fetale per trattenere il calore il più possibile, l'aumento di brividi e molto altro (Biondi, 1997). Dunque, da studi recenti descritti da Biondi (1997), le citochine sembrano essere impattanti anche su modificazioni comportamentali, aumentando maggiormente il loro ruolo di influenza globale sui processi biologici e psicologici.²¹

2.3 IMPLICAZIONI DELLO STRESS PSICHICO SUI SISTEMI BIOLOGICI

Nell'essere umano, rispetto agli animali, l'integrazione tra i sistemi è più complessa, in quanto è caratterizzata da un'altra componente oltre ai meccanismi biologici, ovvero la psiche. Questa concezione è piuttosto moderna, in quanto fino a qualche secolo fa si pensava che la psiche fosse confinata

²¹ Per ulteriori informazioni riguardo la correlazione fra citochine e comportamento, consultare: *Biondi, M., D'Amelio, R. and Nisini, R. (1997). 'Capitolo 3 – Citochine e comportamento, in Mente, cervello e Sistema Immunitario. Milano, Ita: McGraw-Hill libri Italia, pp. 63-75.*

unicamente alla relazione con le altre persone e totalmente staccata dalla vita organica, tuttavia grazie al progredire degli studi psicologici, questo dogma fortemente radicato è stato soppiantato, individuando nella motivazione una grande forza che influenza significativamente il sistema immunitario e viceversa. Non a caso l'esposizione a stress emozionali o condizioni di vita precarie favoriscono l'aumento dell'attività infiammatoria del sistema immunitario. Questa stessa infiammazione, nel senso opposto, se raggiunge il cervello fa sì che quest'ultimo diventi più sensibile a determinate situazioni di vita. Tutto ciò permette che i processi motivazionali influiscano sul comportamento dell'individuo trasformandolo in disfunzionale, aumentando così la possibilità di incorrere in disturbi psichiatrici (Bottaccioli, 2017). In quest'ultima parte del capitolo verrà affrontata una rassegna della letteratura su come lo stress, psicologico in particolare, può influenzare i sistemi biologici e nello specifico il sistema immunitario, provocando un'immunodepressione. Il presupposto è che: «[...] la mente è incarnata: i processi mentali influenzano lo stato fisiologico del corpo, mentre i cambiamenti nella fisiologia del corpo influenzano i pensieri, i sentimenti e il comportamento motivazionale» (Critchley, 2009, p. 1).

Questo fenomeno era già stato individuato da Selye, a suo tempo, in seguito ai suoi esperimenti sui ratti. Lo studioso osservò infatti nei ratti in seguito a stress un'atrofizzazione di diversi tessuti immunitari soprattutto del timo²². Sapolsky (2004/2014) approfondì questo aspetto, analizzando nello specifico i meccanismi che lo stress produce a livello immunitario. È interessante considerare il fatto che, innanzitutto; «il sistema immunitario chiede all'organismo di secernere ormoni che finiranno per sopprimere il sistema immunitario stesso» (Sapolsky, 2004/2014, p. 141). Dunque ciò che accade si sviluppa in questo modo: quando l'organismo va incontro ad un'infezione, diviene attivo il ruolo del sistema immunitario che informa il corpo dell'accaduto tramite interleuchina-1; questa stimola diverse aree cerebrali, nello specifico l'ipotalamo, il quale rilascia l'ormone CRH, che a sua volta, come è già delineato precedentemente, stimola l'ipofisi al rilascio di ACTH, che stimola a sua volta le surrenali a rilasciare i glicocorticoidi. Sono proprio questi ultimi che influiscono maggiormente sul sistema immunitario sopprimendolo.

Inoltre si può aggiungere che, sotto stress, come già affermato, l'organismo disattiva alcuni sistemi, tra cui proprio il sistema immunitario, per incanalare l'energia dove è più opportuno. È importante tuttavia considerare il fatto che lo stress non blocca il sistema così com'è per poi farlo ripartire, ma lo smantella del tutto distruggendo alcuni tessuti (Sapolsky, 2004/2014).

Guardando la *Figura 3*, si può notare in che modo lo stress attiva il sistema immunitario tramite i suoi ormoni. Come precedentemente delineato, la connessione tra sistema nervoso ed immunitario è garantita anche dalla presenza di diversi recettori presenti sulle cellule immunitarie per ormoni e neurotrasmettitori rilasciati dai neuroni del sistema nervoso. Allo stesso modo lo stress, una volta percepito dal cervello, attiva in particolare due assi: l'HPA e il SAM (asse simpatico-surrene-midollare). Il meccanismo dell'asse HPA garantisce la produzione di glucocorticoidi che saranno attivamente

²² Riporto al capitolo 1

coinvolti nella risposta immunitaria. L'asse SAM, invece, viene stimolato dalle ghiandole midollari del surrene a produrre catecolamine, ma anche dalle innumerevoli innervazioni del sistema simpatico negli organi linfoidi. Il legame e la regolazione della risposta immunitaria da parte dello stress si può riconoscere grazie alla presenza dei recettori sui leucociti per questi ormoni dello stress. In particolare, la noradrenalina, prodotta dalle terminazioni nervose, può provocare modificazioni delle funzioni di alcune cellule immunitarie, per mezzo del legame che può stabilire con i recettori appositi negli organi linfoidi (Glaser & Kiecolt-Glaser, 2005). Come già affermato anche questa relazione è bidirezionale, grazie alle citochine che hanno una funzione di modulazione in entrambe le direzioni.

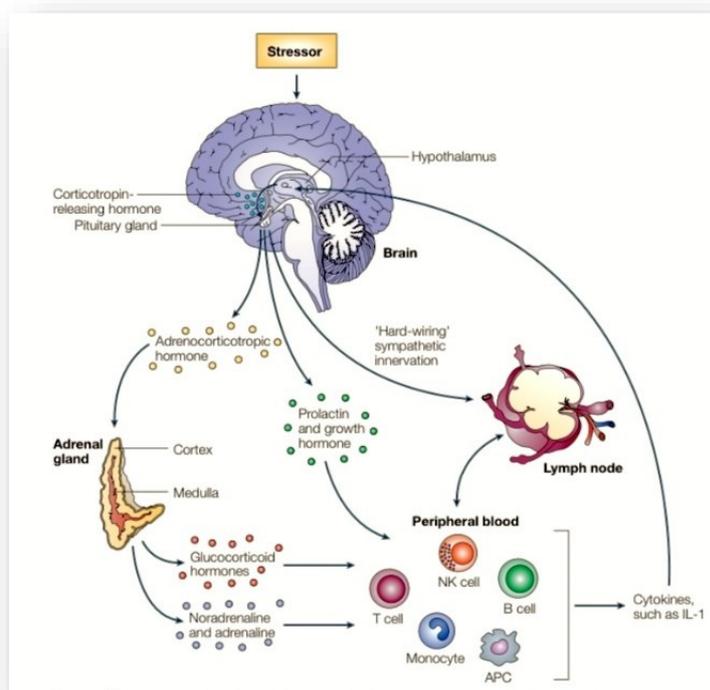


Figura 3 - Meccanismo di attivazione da parte dello stress sul sistema immunitario (Glaser & Kiecolt-Glaser, 2005, p. 3).

I meccanismi appena descritti rappresentano le prime ricerche che provano l'esistenza di una relazione effettiva fra stress ed immunodepressione. Tali ricerche hanno permesso di aprire le porte verso uno studio sempre più approfondito di tale relazione.

2.3.1 Stress e immunodepressione

Secondo le rassegne di studi svolte da Sapolsky (2004/2014) e da Glaser e Kiecolt-Glaser (2005), contrariamente a quanto delineato precedentemente, non sempre lo stress è fonte di immunodepressione; si è notato infatti come nei primi trenta minuti successivi alla comparsa di uno stressor, la risposta allo stress non sopprime il sistema immunitario, anzi, sembra quasi potenziarlo. Una funzione ottimale di questo sistema si verifica soprattutto per quanto concerne la risposta innata nei confronti di un antigene,

che prevede un aumento immediato del numero di cellule aspecifiche volte al riconoscimento dell'agente patogeno e delle cellule infiammatorie nel luogo di interesse, rendendo, inoltre, i linfociti circolanti più facilitati nella loro attivazione e nella loro capacità di leggere il messaggio infiammatorio (Sapolsky, 2004/2014). Glaser e Kiecolt-Glaser (2005) sono concordi con queste evidenze e sostengono che uno stress a breve termine, che non superi le due ore di durata, permetta di aumentare le capacità funzionali delle cellule natural killer e il numero di alcuni tipi di leucociti.

È bene del resto ricordare che stressor sia fisici che psicologici attivano questo tipo di processo come se fossero veri e propri agenti patogeni infettivi, paragonabili quasi a un batterio o a un virus. Inoltre, sembrano essere molto coinvolti in questo potenziamento proprio i glicocorticoidi, che invece in fase di stress cronico diventeranno deleteri per il sistema immunitario.

A distanza di un'ora dalla comparsa dello stressor, tuttavia, i glucocorticoidi iniziano ad esercitare un'azione opposta, dunque di immunosoppressione, sebbene in questo caso, qualora lo stressor venga eliminato, la situazione del sistema immunitario ritorna al punto di partenza. E' necessario uno stress cronico, quindi che perduri nel tempo, per impedire al sistema immunitario di tornare allo stato precedente e incorrere invece in uno stato di immunosoppressione, a causa soprattutto di un aumento sempre più elevato e considerevole di glucocorticoidi (Sapolsky, 2004/2014).

Questa situazione appena descritta si può ben sintetizzare con questa immagine:

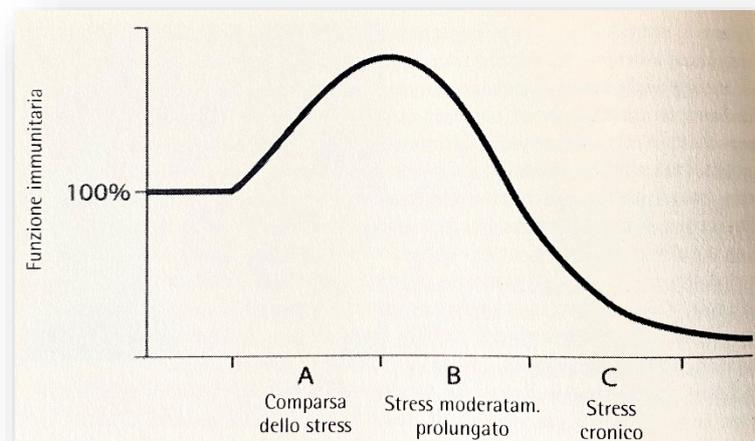


Figura 4 - Relazione tra stress e funzione immunitaria. (Sapolsky, 2014, p. 142).

Come si può notare nella *Figura 4*, la funzione immunitaria rimane sulla linea base (in stato ottimale) fino a quando non compare uno stressor, successivamente a questo accadimento, la funzione immunitaria si innalza aumentando la sua attività, ma mentre nel momento in cui questo stressor persiste moderatamente, la funzione diminuisce tentando di tornare ad uno stato originale, se questo stesso

stressor prosegue eccessivamente nel tempo si nota un decadimento importante della curva funzionale di immunità che porta all'immunodepressione (Sapolsky, 2004/2014).

Sempre Sapolsky (2004/2014), si chiede il motivo per cui tutto ciò accade suggerendo un'ipotesi secondo cui esista un meccanismo di adattamento e di raggiungimento di uno stato di omeostasi che ancora una volta l'organismo umano cerca di mettere in atto per mantenere il corpo in salute. Il motivo per cui è opportuno che dopo la fase A (come si vede in figura) sia necessariamente presente una fase B, è dovuto al fatto che, se l'organismo rimanesse sempre in una fase A, nonostante questa porti ad un aumento della funzionalità del sistema immunitario, grazie ai glucocorticoidi che nella fattispecie potenziano il sistema stesso, questa condizione porterebbe l'organismo a incappare in una malattia autoimmune. Dunque, i motivi per cui non è funzionale che il sistema immunitario sia sempre attivo sono due: in primis, per mantenere continua tale attività, l'organismo dovrebbe spendere ingenti quantità di energia e il corpo non riuscirebbe a sostenere una simile portata; in secondo luogo, un sistema sempre attivo diventerebbe estremamente sensibile e reattivo agli stimoli, tanto da giungere al non riconoscimento delle proprie cellule. Le malattie autoimmuni, infatti, sono note per essere caratterizzate da un sistema immunitario disfunzionale a causa della sua continua attività, che lo porterebbe a riconosce come non-self parti dell'organismo che invece sono self, attaccandole (Sapolsky, 2004/2014). Per questi motivi è opportuno che il sistema immunitario ritorni alla fase di pre-stress. Nelle malattie autoimmuni si può riconoscere un'influenza importante da parte dello stress. Queste malattie, generalmente, vengono trattate attraverso l'assunzione di steroidi, ovvero glicocorticoidi. Aumentando il numero di questi ultimi, il sistema immunitario viene inibito, permettendo un miglioramento nella malattia, ma provocando nell'individuo un'immunosoppressione che impedisce al sistema di riconoscere gli agenti patogeni reali. Allo stesso tempo si potrebbe dunque affermare che, se un soggetto affetto da malattia autoimmune venisse sottoposto ad uno stressor moderato, la sua situazione migliorerebbe. Non si può tuttavia tralasciare l'effetto paradossale, secondo cui si può riscontrare un'influenza negativa da parte dello stress su queste malattie che provoca un aggravamento (Sapolsky, 2004/2014).

Dagli studi descritti finora si è parlato in particolare di stress a breve termine e delle sue influenze apparentemente positive per il sistema immunitario, tuttavia se lo stressor diventa eccessivamente prolungato nel tempo la situazione si inverte. Infatti, uno stato di stress cronico inficia e deprime la risposta immunitaria, soprattutto per mezzo della continua attivazione dei meccanismi dello stress che comportano una disregolazione nelle funzioni immunitarie e nella produzione delle citochine. L'immunità quindi viene soppressa, in quanto si prevede una diminuzione del numero di cellule immunitarie che agiscono nell'attivazione dell'intero sistema, mentre si nota un aumento delle cellule T regolatorie che vanno ad inibire l'attivazione del sistema immunitario, causando così immunodepressione (Compare & Grossi, 2012).

2.3.2 Stress cronico, pensieri negativi e immunità

Gli ormoni coinvolti nella risposta allo stress²³ sono dunque in grado di modulare le attività delle cellule immunitarie. È interessante anche comprendere come questi stessi ormoni siano influenzati dai pensieri e dalle emozioni. Rispetto a questo tema, i coniugi Glaser (2005) hanno messo a punto diversi studi per comprendere al meglio come la relazione fra stress e pensieri negativi possa inficiare l'attività del sistema immunitario.

È bene considerare il fatto che, nel momento in cui un individuo si trova a fronteggiare ostacoli troppo elevati per la sua portata energetica, si trova in una situazione di stress. È proprio questa stessa condizione che provoca lo sviluppo di pensieri ed emozioni negative, che, influenzando gli ormoni, provocano anche dei cambiamenti a livello immunitario.

Sono state diverse le ricerche in questo ambito che si sono concentrate in particolare su esperimenti utilizzando vaccini antinfluenzali per comprendere quanto nella loro efficacia, possano contribuire anche stress e pensieri negativi. Gli studi sui vaccini antinfluenzali dimostrano che lo stress può aumentare il rischio di contrarre malattie infettive. L'esperimento condotto prevedeva la somministrazione del vaccino ad un gruppo di uomini e donne cronicamente stressati in seguito alle cure rivolte ai loro coniugi affetti da demenza, e un gruppo di controllo. I partecipanti che subivano stress cronico mostrarono evidenti deficit nella difesa immunitaria sia di tipo cellulare che umorale in risposta al vaccino antinfluenzale, rispetto al gruppo di controllo caratterizzato da persone che non vivevano queste situazioni (Glaser & Kiecolt-Glaser, 2005)

Se si considera il fatto che l'efficacia di un vaccino dipende dalla capacità di provocare risposte immunitarie sia cellulari che umorali, dal momento che nei soggetti sperimentali queste ultime erano deficitarie, si può dedurre come il vaccino non abbia avuto una grande efficacia su di loro, esponendo di conseguenza tali soggetti ad una maggiore esposizione al pericolo di malattia.

Questo studio appena citato è stato approfondito da Rosenkranz et al. (2003) (citato da Compare & Grossi, 2012), sostenendo che per poter al meglio comprendere il legame tra stress, emozioni negative e risposte immunitarie, sarebbe opportuno studiare l'influenza delle vie nervose sulle funzioni immunitarie. In breve, questi ricercatori, hanno compreso che la risposta immunitaria in seguito alla vaccinazione era influenzata dallo stile affettivo che ogni persona, in maniera individuale, sperimentava. L'esperimento ha previsto la partecipazione di 52 volontari, tra i 57 e i 60 anni, che erano stati sottoposti a vaccino antinfluenzale, che successivamente, furono esaminati tramite diverse batterie di test psicologici e misure elettroencefalografiche. Una volta analizzati i risultati, si è giunti alla conclusione che, ogni persona è caratterizzata da uno stato affettivo positivo o negativo che influenza l'attivazione dei due emisferi. Si è notato infatti che persone con uno stato affettivo negativo presentavano una maggiore attivazione dell'emisfero destro, soprattutto della corteccia prefrontale; mentre coloro che

²³ Catecolamine, ACTH, cortisolo, ormone della crescita e prolattina.

sperimentavano uno stato affettivo positivo, presentavano una maggiore attivazione del lato sinistro del cervello. Sono stati esaminati i valori sanguigni dei volontari che presentavano stato affettivo negativo ed attivazione cerebrale destra evidenziando come questi ultimi avessero un numero minore di anticorpi per il virus dell'influenza rispetto agli altri partecipanti. Si può dunque concludere che: «Lo stesso vaccino quindi ha prodotto risultati differenti, a seconda dello stato emozionale dei partecipanti allo studio» (Compare & Grossi, 2012, p. 154).

È interessante il fatto che in questa ricerca si sia approfondito il ruolo del cervello nella regolazione immunitaria; infatti, è stato provato che l'iperattivazione delle corteccie prefrontali destre conduce ad un aumento dell'attivazione del principale asse dello stress, che determina il rilascio di un'elevata quantità di cortisolo che inficia a sua volta l'attività della risposta immunitaria rivolta ai virus (Compare & Grossi, 2012).

2.3.3 Stress cronico e malattie

È stato riscontrato che lo stress cronico provoca una disregolazione di produzione di cortisolo e catecolamine, con l'aggiunta dell'attivazione del circuito dei linfociti Th2 e Th17 da parte del sistema immunitario che comporta la produzione di alcune citochine infiammatorie. Questi due tipi di circuiti sono caratterizzati da azioni diverse svolte dai linfociti: per il circuito Th2 si attivano i linfociti B che operano in particolare in risposta a batteri e parassiti extracellulari; mentre il circuito Th17 è caratterizzato dall'attivazione di linfociti T, che garantiscono una risposta infiammatoria prolungata contro malattie autoimmuni. Il problema alla base di queste attivazioni da parte dello stress cronico è dovuto al fatto che i due tipi di circuiti appena citati, non sono adatti a combattere virus e cellule tumorali (questa azione sarebbe svolta dal circuito Th1 che coinvolge linfociti T volti alla risposta di virus e tumori) (Compare & Grossi, 2012).

Il fatto che i circuiti immunitari attivati dallo stress cronico non sono adatti a difendere l'organismo dai virus è stato provato dagli studi effettuati dai coniugi Glaser (2005). Con essi si è potuto notare quanto lo stress cronico possa influire sullo sviluppo di alcune patologie come herpes o infezioni virali come l'HIV. Queste tipologie di virus sono differenti, ad esempio, dall'influenza descritta precedentemente quando si è parlato di vaccino antinfluenzale, in quanto rimangono latenti nel corpo a seguito della prima infezione. Per poter comprendere come questi virus possano essere anche influenzati nella loro evoluzione dallo stress, i due studiosi hanno condotto alcuni esperimenti su un gruppo di macachi rhesus a cui venne inoculato il virus SIV (il corrispettivo dell'HIV per gli umani). Successivamente una parte di questo gruppo venne sottoposto ad attività sociali collettive, per cui i macachi si riunivano spesso e stavano insieme tutti i giorni, mentre la seconda parte del gruppo veniva sottoposta ad una situazione di quasi solitudine. Si notò che il primo gruppo, quello dei "socievoli", presentavano concentrazioni basse di SIV nel plasma e avevano una maggiore prospettiva di vita; al contrario invece il secondo gruppo

presentava alte concentrazioni di virus nel plasma e minori prospettive di vita (Glaser & Kiecolt-Glaser, 2005).

Inoltre, si è riscontrato che situazioni di stress cronico in condizioni di infezioni da HIV aumentano la probabilità di sviluppo del virus fino alla comparsa dell'AIDS (Compare & Grossi, 2012).

Queste prime evidenze appena descritte cercano attraverso dati empirici di comprendere se lo stress possa avere o meno una correlazione con lo sviluppo di malattie. Sebbene si possano già notare alcuni aspetti di relazione, occorre ancora molta ricerca in questo campo per comprendere al meglio la presenza o meno di un legame effettivo. A questo proposito, la psiconeuroendocrinoimmunologia sembra essere la disciplina più interessata e attiva nello studio di tale argomento. Nonostante sia un campo di ricerca ancora giovane, le evidenze da essa riportate sembrano offrire buone premesse per un continuo approfondimento del tema negli anni a venire.

CAPITOLO 3

STRESS E DISTURBI FUNZIONALI DIGESTIVI

3.1 INTRODUZIONE

In questo capitolo si andranno a trattare le relazioni esistenti tra stress psicofisico e disturbi funzionali intestinali, analizzando, attraverso un'attenta revisione della letteratura, la connessione bidirezionale fra mente e corpo.

L'obiettivo di questo capitolo è di giungere alla comprensione di come lo stress, in particolare lo stress cronico, possa aggravare alcune patologie e in alcuni casi diventarne la causa. Il motivo per cui sono stati scelti i disturbi dell'apparato intestinale riguarda, in primis, la loro estrema diffusione all'interno della popolazione; infatti: «si stima che fra l'80 e il 90% della popolazione sia affetta, a vari livelli, da qualche tipo di problema intestinale, e questo favorisce senza dubbio l'insorgere di un'infinità di malattie e sofferenze» (Almodóvar, 2016, p. 23).

In secondo luogo, tali disturbi vengono spesso sottovalutati, venendo infatti considerati “disturbi virtuali”, ovvero condizioni che risiedono nella sola mente dei pazienti, inducendo di conseguenza una scarsa analisi da parte dei medici, che rischiano di lasciare il paziente in condizioni di maggiore stress e dunque di aggravamento della condizione stessa (Compare & Grossi, 2012)

Quello che Compare e Grossi (2012) sottendono in questa loro spiegazione è l'utilizzo di un criterio diagnostico “non sufficiente” che si basa sulla sola osservazione di segni e sintomi che il paziente presenta in consultazione. Fino agli inizi del 1800, infatti, si riteneva che un individuo potesse ricevere cure e rimedi alla sua sofferenza solo se veniva riscontrato un problema a livello organico; dunque, un organo doveva presentarsi deficitario e i sintomi e segni che il paziente riportava erano interpretati come la manifestazione della disfunzionalità di tale organo o struttura. È anche in questo contesto che l'isteria veniva considerata unicamente come un comportamento simulato messo in atto da persone che imitavano sofferenze di condizioni mediche eclatanti, quando in realtà non si riscontrava nessuna compromissione organica (Zennaro, 2011).

La situazione sembra essere molto simile al caso dei disturbi intestinali correlati a stress. Dal momento che essi rientrano nella categoria dei *disturbi funzionali*, ovvero senza struttura, i sintomi che riportano i pazienti non corrispondono ad alterazioni o disfunzioni organiche; pertanto, non trovando una causa organica scatenante, la risposta che gli specialisti forniscono ai pazienti ricade su una minimizzazione della loro situazione, spostando la causa su fattori unicamente psichici (Compare & Grossi).

Il criterio medico descritto precedentemente, quindi, non sembra essere adeguato per i suddetti disturbi, in quanto i pazienti che ne sono affetti non riescono a raccontare in modo chiaro e lineare cosa gli accade, dal momento che la loro problematica non coinvolge unicamente un livello biologico, ma può essere considerata come un complesso intreccio di fattori biologici, psicologici e sociali (Compare & Grossi, 2012).

L'obiettivo sottostante questo elaborato è comprendere quanto sia importante nel trattamento dei disturbi una concezione che prevede l'unitarietà di corpo e mente e della valutazione di una sempre più vasta tipologia di fattori che comprendono sia fattori biologici, che psicologici e sociali, evidenziando l'importanza dell'utilizzo di un metodo bio-psico-sociale, come la psicologia clinica persegue:

«Una visione moderna olistica, che ha preso piede anche in gastroenterologia, concepisce viceversa la mente e il corpo come parti di un sistema unico in cui la mancata regolazione di una di queste due componenti produce disagio e malattia» (Compare & Grossi, 2012, p. 131).

E ancora Compare e Grossi (2012) sostengono che i disturbi funzionali digestivi (DFD) possono essere definiti come “disturbi biopsicosociali” proprio per questa loro caratteristica di multifattorialità, essendo i disturbi stessi legati ad una disregolazione dell'asse cervello-intestino.

Il modello bio-psico-sociale, citato precedentemente, pone attenzione su fattori sia biologici, che genetici che possono contribuire allo sviluppo di tali patologie, ma anche fattori psicosociali legati a forti eventi stressanti, condizioni di vita provanti che producono nell'individuo un'attivazione costante dell'asse dello stress e della conseguente produzione di ormoni dello stress che inficiano lo stato di salute (Compare & Grossi, 2012).

3.1.1 Disturbi funzionali digestivi

I disturbi funzionali digestivi (DFD) possono essere definiti come:

«disturbi dell'interazione intestino-cervello. È un gruppo di disturbi classificati in base ai sintomi gastrointestinali correlati a qualsiasi combinazione dei seguenti: disturbi della motilità, ipersensibilità viscerale, alterazione della mucosa e della funzione immunitaria, alterazione del microbiota intestinale e alterazione dell'elaborazione del sistema nervoso centrale (SNC)» (Drossman, 2016, p. 1268).

La classificazione di questi disturbi consente la suddivisione di essi in sei aree, tra cui: esofagei (categoria A); gastroduodenali (categoria B); intestinali (categoria C); sindrome da dolore addominale funzionale (categoria D); biliari (categoria E) ed infine, anorettali (categoria F). Ognuna di esse è a sua volta caratterizzata da differenti sottocategorie di disagio (Compare & Grossi, 2012).

Questa classificazione appena descritta consente di valutare come i vari disturbi siano variegati e dunque possano manifestarsi in maniere differenti, nonostante condividano sintomi molto simili fra loro. Proprio per questo motivo è difficile rilevarli e differenziarli, perciò è bene tenere in considerazione l'uso del metodo biopsicosociale per comprendere al meglio queste condizioni, dato che cambiano da individuo a individuo, addirittura anche nello stesso paziente a distanza di tempo (Drossman, 2016).

Le alterazioni che il paziente manifesta non intaccano una specifica zona dell'apparato digerente, ma molteplici e diversificate. Tra i tratti più interessati si riconoscono: stomaco, intestino, esofago e colon ed è proprio a causa di questa non specificità del sintomo e della sofferenza che è complicato comprendere la problematica del paziente, problematica che influisce negativamente sulla vita dell'individuo a causa di sintomi imprevedibili che possono colpirlo in un momento del tutto casuale, rendendo difficoltosa la quotidianità (Caletti, 2012).

Come Drossman (2016) sostiene nel suo articolo, si può riconoscere una connessione temporale di evoluzione di tali disturbi in seguito alla moltitudine di fattori che possono intervenire. Adottando quindi un modello biopsicosociale, lo studioso individua una relazione fra esperienze di vita precoci e possibile insorgenza futura di DFD. Secondo questo presupposto quindi, fattori come: influenze sociali e culturali di appartenenza, fattori ambientali che incidono sullo sviluppo di determinati tratti di personalità, fattori psicologici che includono, stress, strategie di coping, capacità cognitive di problem solving, possono incidere sulla suscettibilità della disfunzione intestinale.

Sempre Drossman (2016) per esplicitare al meglio questa correlazione descrive un interessante esempio: se una persona che contrae una gastroenterite batterica possiede delle buone capacità sociali e psicologiche, vive in un ambiente sano che gli consente di sfruttare al meglio tutte le sue risorse e possiede un buon bagaglio di strategie di coping funzionali per affrontare al meglio diversi fattori di stress; allora tale individuo non svilupperà in seguito un DFD, ma riuscirà in breve tempo a risolvere la sua condizione in maniera definitiva. Di contro, un individuo che si trova nella stessa condizione, ma possiede capacità di coping limitate, vive in un ambiente non favorevole per la salute o in un ambiente caratterizzato da familiari iperprotettivi che ingigantiscono il problema o, al contrario, non ha un sostegno sociale, svilupperà, con una certa probabilità, un DFD. Anche la relazione che si ha con il proprio medico può aggravare o facilitare la situazione. Se questi continua a prescrivere esami di routine o specifici per trovare a tutti i costi una patologia, aumenterà spropositatamente l'ansia nel paziente, aumentando di conseguenza anche i suoi sintomi.

Pertanto, il clinico, piuttosto che concentrarsi unicamente sul fronte organico, dovrebbe tenere in considerazione nella sua valutazione del paziente, quattro fattori psicosociali generali: in primo luogo valutare il carico di stress psicologico che il paziente in quel momento di vita particolare sta sperimentando, di conseguenza anche la sua tipologia di risposta di stress; connesso a ciò è bene valutare anche le risorse che l'individuo possiede, dunque relazioni con amici e famiglia, strategie di coping e se sono accadute situazioni traumatiche infantili che hanno segnato il paziente. Come terzo aspetto è bene considerare come il soggetto reagisce alla sua condizione di malattia; infatti, molto spesso tale

sofferenza può provocare conseguenze psicologiche e sociali, inficiando sulla qualità della vita; dunque, è bene valutare la pervasività del disturbo. Infine, legato al precedente punto, è opportuno considerare il disagio emotivo che la situazione reca al paziente, in quanto molto spesso emozioni negative aumentano la probabilità di insorgenza di ansia legata alla malattia, aumentando la percezione dei propri sintomi e rendendo il soggetto estremamente ipervigile nei confronti di ogni sua alterazione fisiologica (Drossman, 2016).

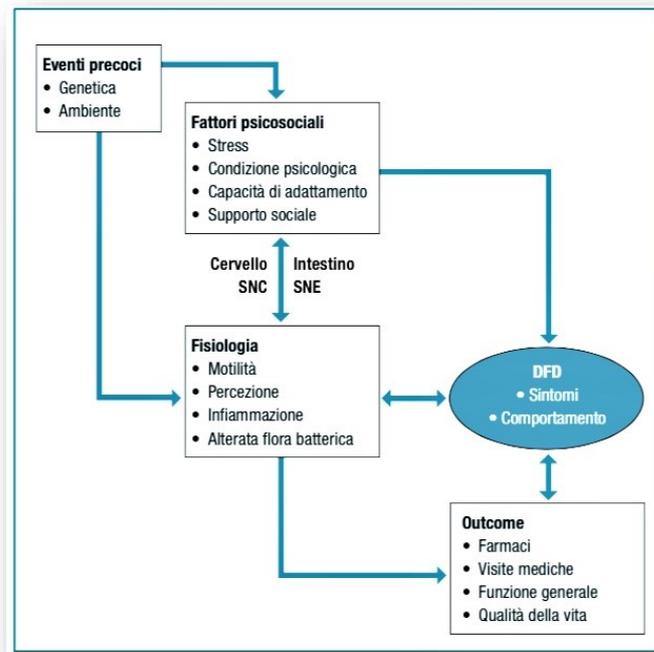


Figura 5- Modello biopsicosociale nella considerazione dei disturbi funzionali digestivi (Compare & Grossi, 2012, p. 130).

Come si può osservare in Figura 5, la valutazione della dinamica di sofferenza dell'individuo segue un'interconnessione di fattori che comprendono: eventi precoci (malattie genetiche, ereditarie o abusi infantili) che intrecciati a fattori psicosociali (stress, supporto sociale, capacità di adattamento e psicologiche), possono influenzare la fisiologia, determinando un disturbo funzionale digestivo che porta con sé cambiamenti nella vita e nel comportamento dell'individuo (Compare & Grossi, 2012).

3.1.2 L'intestino come secondo cervello

Prima di procedere con la descrizione della causa principale che provoca lo sviluppo dei disturbi funzionali digestivi, ovvero l'alterazione dell'asse intestino-cervello, è bene comprendere il motivo per cui l'intestino viene considerato come un secondo cervello.

Il sistema nervoso enterico è la terza diramazione del sistema nervoso autonomo, che differisce dal simpatico e dal parasimpatico proprio grazie alla fitta rete di neuroni che sono stati individuati nel tratto gastrointestinale (Gershon, 2020). Il tubo intestinale, infatti, è costituito da due innervazioni: una

proveniente dal sistema nervoso simpatico e parasimpatico e l'altra interna comprendente due plessi nervosi caratterizzati da circa 600 milioni di neuroni che costituiscono proprio il sistema nervoso enterico (Bottaccioli, 2017). Tali neuroni garantiscono l'indipendenza dell'intero sistema, in quanto gli permettono di elaborare le informazioni, in modo autonomo, mediante i propri recettori sensitivi e attivare di conseguenza una risposta sulla base di tali dati, sempre autonomamente (Gershon, 2020). Ciò significa che l'intero intestino può essere visto come un organo a sé stante che non necessita di input provenienti dal cervello per svolgere le sue funzioni. Questo sembra essere un fenomeno alquanto particolare, considerato che tutti gli organi presenti nel corpo umano seguono le istruzioni ricevute dal sistema nervoso centrale, che altrimenti si paralizzerebbero (Gershon, 2020). L'intestino tuttavia sembra essere «il solo tra gli organi a manifestare attività riflessa a prescindere dall'input ricevuto dal sistema nervoso centrale» (Gershon, 2020, p. 20). Per questo motivo tale organo viene chiamato *secondo cervello*.

Pertanto grazie all'autonomia determinata dall'insieme di neuroni che costituiscono il sistema nervoso enterico, l'intestino riesce a soddisfare tutte le sue funzioni, quali: digestione, percezione delle sensazioni viscerali, frazionamento degli alimenti ed assorbimento dei nutrienti, senza l'aiuto del cervello (Almodóvar, 2016). Il riflesso che consente all'intestino di svolgere tutto ciò è chiamato *riflesso peristaltico*²⁴ e Gershon (2020) documenta quanto esso rimanga attivo anche qualora vengano “tagliate” le connessioni tra intestino e cervello mediante il nervo vago. Tale meccanismo consente al sistema nervoso enterico di mettere in atto funzioni che sono fondamentali per la sopravvivenza umana, come la digestione o l'assorbimento dei nutrienti.

Inoltre, non solo i neuroni presenti nell'intestino, ma anche ormoni, neuropeptidi e citochine comunicano con il sistema nervoso enterico, costituendo un complesso sistema neuro-endocrino-immunitario che garantisce l'equilibrio dell'intero apparato gastrointestinale (Bottaccioli et al., 2015). Le cellule presenti nell'epitelio intestinale sono produttrici di peptidi, tra cui anche alcuni neurotrasmettitori come la serotonina (di grande uso cerebrale) (Bottaccioli, 2017). La serotonina infatti segue due circuiti, uno cerebrale e uno intestinale. Ma è proprio quest'ultimo che sembra essere il circuito più attivo nella produzione del neurotrasmettitore (Bottaccioli, 2017). Ne è testimonianza un esperimento condotto da Gershon (2020) su un campione di topi. Il ricercatore iniettò 5-HTP radioattivo nei topi e come risultato ottenne serotonina radioattiva presente nel loro sistema enterico. Ciò che conferma il concetto di Bottaccioli (2017) è che Gershon (2020) non trovò serotonina radioattiva nei nervi cerebrali, a testimonianza del fatto che: «i nervi del sistema gastrointestinale hanno un'affinità con la serotonina non condivisa da altri nervi periferici» (Gershon, 2020, p. 51). Inoltre, il ricercatore scoprì che mediante il rilascio di serotonina i neuroni del sistema enterico comunicano fra di loro permettendo ad esso di agire come un centro di elaborazione e modificazione delle informazioni e non unicamente come messaggero: altro aspetto che rende l'intestino un secondo cervello.

²⁴ *Riflesso peristaltico*: complesso di onde di contrazioni e dilatazioni delle pareti muscolari dell'intestino ad opera dei plessi nervosi presenti in tale organo, che consentono al cibo di passare lungo il canale alimentare e procedere alla digestione.

E' bene tuttavia considerare il fatto che tale sistema non svolge solo funzioni di tipo fisiologico, ma sembra essere coinvolto anche nel condizionamento delle emozioni (Almodóvar, 2016) garantendo così una grande comunicazione con il sistema nervoso centrale. Infatti, il secondo cervello, nonostante sia indipendente nel portare a compimento le sue funzioni è comunque a stretto contatto con il primo cervello.

3.1.3 Asse intestino-cervello

La comunicazione tra i due cervelli è confermata, come del resto anche quella che connette tutti gli organi del corpo umano, in quanto, come afferma Bottaccioli (2017), senza integrazione non ci sarebbe vita. Nonostante a livello medico molto spesso gli organi siano considerati singolarmente in modo univoco, separati gli uni dagli altri, la ricerca si mostra sempre più attenta alla connessione che intercorre tra di essi. Questa concettualizzazione nasce dall'individuazione di organi endocrini come: ipofisi, tiroide, ghiandole surrenali e gonadi che secernono ormoni, i quali, mediante la circolazione sanguigna, si legano a recettori specifici di altri organi, influenzandone l'attività. Ad oggi si può dire che non solo i sopracitati organi, ma tutti gli organi secernono ormoni e pertanto, comunicano fra di loro (Romijn et al. 2008). In particolare, per quanto riguarda gli organi di interesse di questo elaborato, cervello ed intestino sono connessi mediante un asse, che prende il nome di *asse intestino-cervello* che garantisce una comunicazione di tipo bidirezionale fra i due organi, attraverso vie neurali (sistema nervoso enterico, nervo vago, nervi simpatici e spinali) e vie umorali (ormoni, citochine e neuropeptidi) (Bercik et al. 2012).

Trattandosi di una comunicazione bidirezionale entrambi gli organi possono influenzarsi vicendevolmente. Infatti, il primo cervello può portare ad un malfunzionamento del secondo alterando il suo equilibrio, mentre al contrario l'intestino potrebbe influire su alcune alterazioni cerebrali per mezzo delle sue innumerevoli connessioni con il sistema nervoso centrale (Bottaccioli et al., 2015).

Grazie, infatti, alla presenza di neuroni nel tratto gastrointestinale il cervello può contribuire nella modulazione di determinate funzioni fisiologiche ed omeostatiche, come la regolazione immunitaria e l'assunzione di cibo (Mayer et al. 2022). Queste funzioni vengono attivate mediante stimoli endogeni ed esogeni e modulate attraverso vie nervose ed ormonali che compongono una fitta rete comprendente: il sistema nervoso autonomo ed enterico (ENS), il sistema neuroendocrino con l'attivazione dell'asse dello stress, il sistema metabolico e il sistema immunitario (Zhou & Foster, 2015). Queste appena citate sono le componenti principali dell'asse intestino-cervello che contribuiscono alla connessione bidirezionale tra i due organi.

Per quanto riguarda le vie ormonali di comunicazione, nel cervello gli ormoni garantiscono l'arrivo di informazioni inerenti lo stato di salute degli organi, mediante l'attivazione di precisi recettori cerebrali (Romijn, et al. 2008). Di particolare interesse sono gli ormoni appartenenti all'asse dello stress. L'attivazione di tale asse non comporta soltanto funzioni legate alla risposta ad un stressor, ma è

influyente anche in funzioni come la digestione, la regolazione dell'umore, la sessualità e l'accumulo o dispendio di energia (Mohajeri et al., 2018).

Le vie di comunicazione neurali, invece, consentono l'integrazione fra cervello ed intestino mediante nervi afferenti ed efferenti (Mohajeri et al., 2018).

È stato dimostrato, infatti, che l'intestino comunica con il resto del corpo mediante sostanze nutritive che riesce ad assorbire, peptidi secreti dall'intestino stesso nel sangue e attivazione dei nervi afferenti parasimpatici (Romijn, et al. 2008). Tali segnali vengono integrati dall'amigdala e dall'ipotalamo, che sembrano essere le aree più attive del sistema nervoso centrale nella comunicazione con i visceri (Mayer, 2011). Una volta integrate le informazioni a livello cerebrale, queste ultime ricevono informazioni da diverse regioni corticali che garantiscono l'attivazione del sistema nervoso autonomo e del nervo vago, influenzando e manipolando, a loro volta, secrezioni e input nei confronti dell'intestino (Mayer, 2011). Romijn, et al. (2008), a questo proposito, sostengono che, a livello comportamentale, il cervello, tramite le sue connessioni, produce alterazioni a livello dei processi di sazietà e metabolismo, inducendo l'individuo a cambiare comportamento nell'assunzione di cibo. Proprio per questo motivo l'asse intestino-cervello è fondamentale nella regolazione di funzioni inerenti la sazietà, la regolazione del metabolismo, l'assunzione di cibo e la sensibilità ormonale (Romijn, et al. 2008).

Già attraverso queste prime evidenze dunque si può notare una relazione di tipo bidirezionale presente tra i due organi.

Di rilevante importanza in tale comunicazione sembra essere il nervo vago. Esso garantisce comunicazioni con diverse parti del corpo, sebbene nello specifico le informazioni viscerali vengano trasmesse al cervello grazie alle diverse terminazioni nervose del vago presenti nell'intestino. Sebbene le informazioni trasmesse siano di elevata quantità, soltanto una piccola porzione di esse è conscia. Infatti, quando esse giungono alla coscienza, ciò comporta un'influenza sul comportamento dell'individuo che concerne la messa in atto di azioni volontarie come l'assunzione di cibo o la defecazione ad esempio (Orzi & Zocchi, 2015). Nel momento in cui l'intestino funziona correttamente le informazioni trasmesse non diventano di rilevante importanza, dunque passano sotto il livello di coscienza e, in questo caso, si può osservare l'autonomia del sistema nervoso enterico. Le informazioni diventano percepibili a livello conscio nel momento in cui qualcosa non funziona correttamente, pertanto, l'intestino invia segnali di malessere al sistema nervoso centrale, che ne verrà influenzato (Gershon, 2020).

Sempre Orzi e Zocchi (2015) sostengono che può essere presente una percentuale di influenza da parte delle informazioni inconscie su alcune funzioni superiori del cervello, come la memoria e le emozioni. Sono stati infatti riscontrati particolari effetti da parte del sistema nervoso centrale sull'intestino che riguardano le emozioni e lo stress: le funzioni di motilità e in generale quelle intestinali vengono influenzate enormemente dalle emozioni a seguito di attivazioni derivate dalla presenza di neuroni simpatici e parasimpatici nel tratto gastrointestinale (Mayer, 2011). Pertanto, quando si sperimentano emozioni come felicità o ansia o situazioni stressanti, il cervello elabora tali sensazioni per poi inviare

input al sistema nervoso enterico e ciò può comportare un cambiamento nella motilità intestinale o funzionale dell'organo (Mayer, 2011). È partendo da questo assunto che Mayer (2011) sostiene che i cambiamenti della motilità e della funzione intestinale si possono associare alle espressioni facciali: queste ultime possono infatti dare informazioni riguardo al tipo di emozioni che una persona sta provando e lo stesso può fare anche la motilità intestinale.

È bene considerare inoltre che la disregolazione di questo asse diventa fondamentale nell'eziopatogenesi di disturbi sia gastrointestinali che psichiatrici correlati, in quanto recentemente si è dimostrata la presenza di una nuova componente fondamentale nella relazione intestino-cervello rappresentata dal microbiota intestinale. Bercik et al. (2012) sostengono che esperimenti condotti su animali hanno confermato un ruolo rilevante dei microbi nella connessione tra i due organi, diventando di grande interesse per la ricerca delle cause di alcuni disturbi sia intestinali che psichici.

3.1.4 Il microbiota intestinale

Si definisce microbiota intestinale l'insieme di microorganismi che vivono all'interno dell'intestino umano e animale, caratterizzato da differenti tipologie di batteri, batteriofagi, virus funghi, protozoi e archei. L'equilibrio di tale ecosistema garantisce la salute dell'organismo (Mohajeri et al., 2018). Il microbiota si struttura fin dalla nascita e la sua crescita continua per tutta la vita. Nella sua composizione entrano in gioco sia fattori interni che esterni. Tra i primi si riconosce la modalità del parto (naturale o cesareo) e le prime fasi di vita del neonato; tra le seconde, invece, si parla di dieta e cura personale (Bottaccioli, 2017). Il concetto secondo cui il microbiota si compone fin dalla nascita deriva da esperimenti condotti su neonati. Coloro che nascono tramite parto naturale vengono a contatto con la flora batterica vaginale della madre e ciò permette al bambino di incontrare i primi batteri, in quanto in questa fase si verifica la prima colonizzazione dei batteri che andranno a costituire il microbiota, che poi successivamente si arricchirà grazie al contatto con l'ambiente esterno (Mohajeri et al., 2018).

Coloro invece, che nascono mediante parto cesareo presentano un disequilibrio dell'ecosistema intestinale dovuto al fatto che la madre, in vista dell'intervento, assume antibiotici per evitare infezioni chirurgiche. Ciò comporta una ritardata colonizzazione batterica rispetto a chi è nato con parto naturale. Tale disequilibrio è stato confermato anche grazie all'individuazione di una minore quantità di batteri fondamentali per la salute, quali: bifidobatteri, bacteroides fragilis e escherichia coli; mentre si individua una maggiore quantità di enterobatteri, come klebsielle, elevatamente patogeni, dunque pericolosi per la salute del neonato (Bottaccioli, 2017). Il microbiota intestinale del bambino è instabile fino ai 2 anni di età, fino a quando non inizia a mangiare cibo solido. È a questo punto che entra in gioco l'importanza non solo dell'ambiente esterno dell'individuo, ma anche della sua corretta alimentazione. Il microbiota, infatti, cambia con l'avanzare dell'età, più si cresce e più i batteri aumentano nell'intestino, quando

invece ci si avvicina ad un'età avanzata questo ecosistema comincia ad essere meno variegato (Mohajeri et al., 2018).

Come citato precedentemente, il microbiota sembra essere molto influente nella relazione intestino-cervello, tanto che ad oggi si parla di *asse microbiota-intestino-cervello*. Una prima ipotesi dell'influenza di tale ecosistema nella relazione tra i due organi deriva da Mečnikov, uno scienziato russo, che nel 1907 pubblicò un libro intitolato *il prolungamento della vita*, dove descrisse la sua teoria secondo cui alcuni batteri presenti nell'intestino sottostanno allo sviluppo di differenti patologie, come la depressione e l'invecchiamento precoce, compromettendo la salute umana; allo stesso tempo tuttavia individuò alcuni prodotti come yogurt, kefir e vegetali fermentati che contribuiscono in maniera positiva al mantenimento dell'equilibrio intestinale e più in generale della salute (Almodóvar, 2016). Tale ipotesi venne successivamente verificata negli anni a venire, riscontrando come il microbiota non svolga funzioni unicamente e prettamente intestinali, ma possa garantire anche una forte influenza sul cervello, mantenendolo o meno in salute (Mohajeri et al., 2018). Ciò è stato riscontrato a partire dal riconoscimento della capacità dei batteri intestinali di produrre neurotrasmettitori, ovvero le molecole che vengono usate dalle cellule nervose per la comunicazione (Orzi & Zocchi, 2015):

«[...] batteri appartenenti al genere *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* producono GABA; *Escherichia*, *Bacillus* and *Saccharomyces* producono noradrenalina; *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia* ed *Enterococcus* producono serotonina; *Bacillus* produce dopamina e *Lactobacillus* produce acetilcolina» (Orzi & Zocchi, 2015, p. 37).

Mohajeri et al. (2018), a favore di quanto appena affermato, sostengono che il microbiota abbia una grande influenza sulle funzioni neurali grazie a vitamine, neurotrasmettitori e metaboliti. Ad oggi tuttavia si sa ancora molto poco riguardo la modalità con cui essi possano influire sulle funzioni cerebrali, a causa della presenza della barriera ematoencefalica che impedisce un passaggio facile e diretto verso il cervello. Si pensa dunque che le informazioni principali trasmesse dal microbiota raggiungano il cervello per mezzo di terminazioni del nervo vago.

Nonostante ciò, Mayer et al. (2021) testimoniano l'importanza dell'asse microbiota-intestino-cervello.

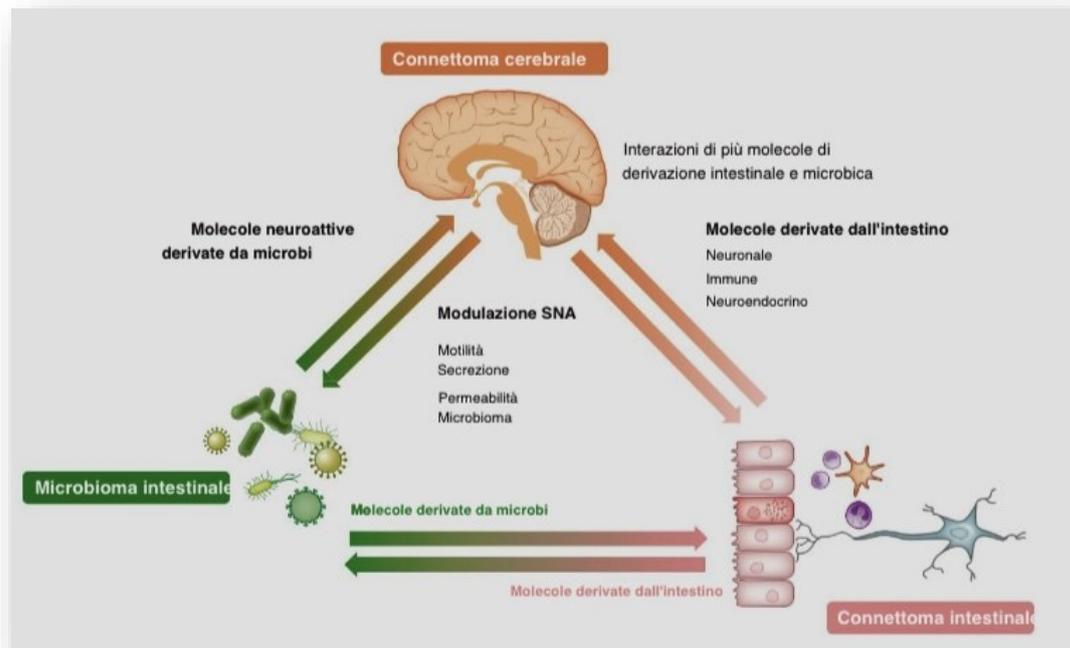


Figura 6- asse microbiota-intestino-cervello (Mayer et al., 2021, p. 2).

La Figura 6 descrive schematicamente la relazione tra le tre componenti dell'asse. Innanzitutto, si nota che ogni zona entra in comunicazione bidirezionale con le altre, costituendo una vera e propria rete. Tramite questa immagine, Meyer et al. (2021) vogliono esplicitare le tipologie di connessione tra i tre nodi di tale rete. In particolare, il cervello percepisce gli stimoli provenienti dall'intero corpo tramite la capacità di interocezione. È in questo luogo che si può notare l'influenza del microbiota, infatti, gli studiosi sono arrivati alla conclusione che le informazioni che giungono al cervello non derivano solo da vie nervose, nel senso che anche i microbi intestinali possono avere le loro importanza.

Come sostenuto anche da Orzi e Zocchi (2015) la comunicazione avviene mediante i neurotrasmettitori. L'interazione microbiota-cervello può avvenire sia direttamente, tramite l'emissione di tali sostanze prodotte dai batteri nel flusso sanguigno giungendo fino al cervello, sia indirettamente, coinvolgendo anche cellule specifiche dell'intestino. Quest'ultime, una volta sollecitate, influenzano le fibre nervose collegate al cervello. Una volta raggiunto il cervello, questo elabora le informazioni e risponde di conseguenza inviando input tramite fibre nervose che influenzano sia intestino che microbiota (Meyer et al., 2021).

Secondo Almodóvar (2016) l'importanza di questo ecosistema è data dal fatto che l'organismo umano costruisce un rapporto di "commensalismo" con esso, ovvero una forma di simbiosi che garantisce all'intero organismo di beneficiare di diverse funzioni svolte dal microbiota, senza che quest'ultimo venga danneggiato da tale relazione. Pertanto, si può affermare che l'organismo gode di ottima salute se il microbiota assolve in modo ottimale a tutte le sue funzioni, quali digestione, produzione di vitamine come la vitamina B12, scomposizione di farmaci, immunomodulazione e protezione da agenti patogeni

(Almodóvar, 2016). Contrariamente a quanto sostenuto da Almodovar (2016), Zhou e Foster (2015) ribadiscono la comunicazione bidirezionale fra microbiota, intestino e cervello, per cui secondo i ricercatori il microbiota intestinale interagisce con il corpo in una relazione mutualistica: l'organismo fornisce ai batteri grandi quantità di energia e un ambiente protetto dove poter crescere; mentre il microbiota a sua volta aiuta nel mantenimento dell'omeostasi. Pertanto, nel momento in cui il microbiota subisce un disequilibrio, possono insorgere, con una buona probabilità, diverse patologie legate in particolare alla sfera sia intestinale che psichica. Si tratta tuttavia dell'intera salute dell'organismo ad essere compromessa, per questo motivo si tratta di un equilibrio di così vitale importanza.

3.2 CONSEQUENZE DELL'ALTERAZIONE DELL'ASSE MICROBIOTA-INTESTINO-CERVELLO

La ricerca basata su studi preclinici porta in evidenza il ruolo dell'alterazione dell'asse microbiota-intestino-cervello nell'eziopatogenesi dei disturbi gastrointestinali funzionali e alcuni disturbi psicopatologici (Mayer et al., 2021).

A livello gastrointestinale si è potuto notare come la sindrome dell'intestino irritabile, condizione che colpisce il 9-11% della popolazione, sia dovuta ad un disturbo dell'integrazione esistente fra intestino e cervello. Pertanto sta avanzando sempre di più un cambio di definizione di tale patologia, riconoscendo l'importanza di questa integrazione nell'elaborazione delle emozioni, nell'attenzione, nella sensazione di dolore e nelle percezioni viscerali (Mayer et al., 2021). La sindrome dell'intestino irritabile è nota per presentare una spiccata ipersensibilità delle sensazioni viscerali. Sembra che questa condizione sia dovuta ad alterazioni dell'asse intestino-cervello nell'elaborazione del dolore dovuta ad una maggiore attività di aree comprendenti tale connessione, quali il midollo spinale, il tronco encefalico e la corteccia insulare, per cui, livelli alterati del funzionamento di tali regioni, potrebbero contribuire all'ipersensibilità viscerale e dunque ad una sensazione di maggiore dolore (Mayer et al., 2021).

Per quanto riguarda il ruolo del microbiota nella relazione intestino-cervello Liang et al. (2018) sostengono che non abbia solo influenza a livello fisico per quanto concerne la sensazione di dolore, ma anche a livello mentale. Quindi tale ecosistema da un punto di vista fisico sembrerebbe regolare la percezione del dolore, (una sua alterazione provoca un aumento delle sensazioni di dolore viscerale), mentre sul versante psicologico il microbiota sembra essere molto influente sulle funzioni cognitive come l'apprendimento e la memoria. Ne sono testimonianza una serie di esperimenti che hanno indotto una privazione del microbiota attraverso la dieta o attraverso l'assunzione di antibiotici che hanno prodotto danni alla memoria di lavoro (Liang et al., 2018).

Per quanto riguarda le emozioni e l'umore il microbiota può provocare comportamenti anomali come ansia o depressione. (Liang et al., 2018). A questo proposito Zhou e Foster (2015) hanno esaminato la relazione tra microbiota intestinale e depressione. In un loro studio sono stati sottoposti ad analisi dei

campioni di microbiota fecale di due gruppi di soggetti: il primo gruppo era composto da 37 soggetti affetti da depressione, mentre il secondo era costituito da 18 soggetti di controllo non depressi. Da tale ricerca è emerso che i soggetti appartenenti al primo gruppo presentavano una diminuzione dei batteri di tipo Bacteroidetes e un aumento degli Alistipes, batteri chiaramente associati a processi di infiammazione, insinuando così l'idea che la loro presenza potesse correlare con la presenza di depressione (Zhou & Foster, 2015). Ciò provverebbe l'ipotesi di Mečnikov.

Il microbiota intestinale sembra dunque avere una grande influenza anche nello sviluppo di disturbi d'ansia, tra cui disturbo ossessivo-compulsivo, disturbo da stress post-traumatico e attacchi di panico. Si è infatti notato che, se si agisce sulla sua regolazione, si possono ottenere effetti terapeutici per tali disturbi (Liang et al., 2018).

Negli ultimi anni la ricerca riguardante l'influenza del microbiota sul temperamento e sul carattere è progredita ulteriormente. Una prova evidente deriva dai trapianti di microbiota fecale che sembrano tramandare determinati stili caratteriali e temperamentali (Liang et al., 2018).

Sebbene questo fenomeno necessiti di ancora molto studio per valutare una sua effettiva conferma, già da queste prime evidenze, si può notare come l'alterazione dell'asse microbiota-intestino-cervello possa essere cruciale per la salute umana, pertanto è bene salvaguardare il suo equilibrio in quanto le conseguenze di tali alterazioni possono essere dannose per l'organismo. Di seguito verranno trattate alcune condizioni che possono provocare una serie di danni allo stato di salute in seguito ad un mancato equilibrio integrativo.

3.2.1 Il ruolo dello stress

Grazie al vasto studio effettuato sulla comunicazione tra intestino e cervello, si è potuto notare come lo stress possa intervenire in tale connessione provocando situazioni di sofferenza. Ricerche condotte sia sull'uomo che sugli animali confermano che i fattori di stress emotivi possono avere una chiara influenza negativa sul microbiota intestinale (Moloney et al., 2014). Non a caso, è risaputo, ormai da diversi secoli, che situazioni di stress o ansia possono essere dei buoni campi fertili per la manifestazione di disturbi funzionali digestivi (DFD), tra cui in particolare la sindrome dell'intestino irritabile (SII).

L'influenza che lo stress produce nello sviluppo di tali disturbi si riscontra nelle modificazioni che esso provoca nell'interazione fra intestino e cervello (Compare & Grossi 2012).

Compare e Grossi (2012) spiegano come eventi stressanti, soprattutto se precoci, possono essere dei gravi fattori di rischio per l'insorgenza di disturbi come la SII. Tra gli eventi stressanti più importanti si riconosce: il lutto, l'abuso sessuale o disastri naturali. Tali eventi diventano quindi più impattanti se avvengono in momenti precoci di vita, in quanto un bambino rispetto ad un adulto ha meno risorse per difendersi dagli stressor, per cui non riuscendo a reagire, potrebbe incorrere in conseguenze più gravi (Almodóvar, 2016).

Lo stress cronico sembra essere il più influente sull'organismo, in quanto, subendo un eccessivo carico allostatico, si subiscono anche cambiamenti nel comportamento e alterazioni biologiche come: stanchezza, irritabilità, ansia e sintomi viscerali (Compare & Grossi, 2012). Molta è infatti la ricerca che riconosce allo stress un ruolo fondamentale nello sviluppo di disturbi funzionali ed affettivi, in quanto la sua cronicità favorisce una continua attivazione dei sistemi che vengono coinvolti nella risposta allo stress, deteriorandoli (Compare & Grossi, 2012). In questo meccanismo gioca un ruolo rilevante il Corticotropin Releasing Factor (CRF), l'ormone rilasciato dall'ipotalamo in risposta allo stress. Tale ormone stimola l'intero asse dello stress (HPA)²⁵ ed il sistema nervoso autonomo provocando comportamenti d'ansia e risposte viscerali anche indipendentemente dall'attivazione dell'asse dello stress. Il rilascio del CRF può garantire impatti fisici rilevanti, soprattutto a livello intestinale e, in particolare, sembra essere coinvolto nella percezione del dolore nella sindrome dell'intestino irritabile (Compare & Grossi, 2012).

L'apparato gastrointestinale, infatti, risponde allo stress attivando una cascata di fenomeni negativi per la salute: diminuisce la capacità di assimilazione dei nutrienti, l'ossigeno nel sistema viene meno, si prevede un'alterazione delle secrezioni intestinali, si verifica un aumento della permeabilità intestinale e una riduzione del flusso sanguigno nell'intero apparato (Almodóvar, 2016). Grazie alla scoperta della connessione tra i due cervelli si è potuto dunque considerare come lo stress possa essere un grande fattore di rischio nell'insorgenza della disbiosi intestinale, colpendo quindi il microbiota, il quale a sua volta può costituire una ulteriore fonte di stress, se alterato (Almodóvar, 2016).

Inoltre, da Moloney et al. (2014) è stato documentato un particolare disturbo intestinale, denominato "leaky gut" provocato dallo stress. Tale disturbo prevede che lo stress possa essere in grado di influenzare la barriera epiteliale dell'apparato gastrointestinale aumentandone la sua permeabilità. Essendo una barriera protettiva che ha la funzione di impedire il passaggio di sostanze indesiderate, quando aumenta la sua permeabilità, tali sostanze possono entrare provocando un processo di infiammazione. Queste sostanze non solo agiscono sul sistema enterico, ma anche su quello immunitario provocando l'attivazione di citochine, quali IL-6 e l'IFN γ aumentando la conduzione di messaggi infiammatori (Moloney et al., 2014). Riguardo a questa condizione esistono due teorie che spiegano le conseguenze di tale disturbo: la prima si concentra maggiormente sui danni recati alla sola area intestinale e alle sue funzioni annesse; mentre la seconda si concentra soprattutto sul collegamento intestino-cervello, sostenendo che le ripercussioni negative non vengono subite solo dall'intestino, ma anche dal cervello. Infatti, le sostanze indesiderate che entrano attraverso la barriera epiteliale danneggiata riescono a raggiungere anche il sistema nervoso centrale, grazie ai collegamenti neurali tra i due organi. Tali sostanze riuscirebbero ad oltrepassare anche la barriera ematoencefalica provocando una neuroinfiammazione e inducendo così lo sviluppo di possibili disturbi neuropsicologici annessi (Liang et al., 2018).

²⁵ Riporto a capitolo 1 per spiegazione dettagliata dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA)

3.2.2 Disturbi psichiatrici legati all'alterazione del microbiota

Zhou e Foster (2015) sostengono che recentemente sempre più ricerca sia giunta alla conclusione che il microbiota possa essere influente sullo sviluppo di disturbi psicopatologici come la depressione, ma anche disturbi come l'encefalopatia epatica, il disturbo dello spettro autistico, disturbi d'ansia o sintomi correlati all'ansia in associazione ad altre condizioni mediche. Infatti, è sempre più evidente la comorbidità tra disturbi psichiatrici, come depressione o ansia, e disturbi intestinali cronici, come la sindrome dell'intestino irritabile (Bercik et al. 2012).

In particolare, nel caso della depressione si pensa che il microbiota influisca sul cervello tramite vie umorali e neurali comprendenti l'asse intestino-cervello, e la zona più attaccata sembra essere il nervo vago (Zhou & Foster, 2015).

La serotonina gioca un ruolo fondamentale nello sviluppo di tale fenomeno. Questo neurotrasmettitore, come già descritto precedentemente, sembra essere prodotto in maggiori quantità dalle cellule dell'intestino favorendo la peristalsi, il mantenimento ottimale del tono muscolare e la regolazione dei movimenti digestivi. A livello cerebrale la serotonina svolge il ruolo di messaggero di segnali quali la sazietà o il malessere intestinale (Bottaccioli et al., 2015). Nel caso in cui si riscontri tuttavia un eccesso di produzione di tale neurotrasmettitore a livello intestinale, significa che sta avendo luogo un'inflammatione, che provoca il mal funzionamento dell'assorbimento della serotonina aumentando il malessere intestinale. Tale inflammatione, al contempo, attiva l'enzima preposto alla demolizione della serotonina, causando ripercussioni a livello cerebrale proprio a causa della connessione esistente tra i due organi, che provoca una diminuzione di serotonina a livello cerebrale che porta con sé un aumento della probabilità di insorgenza di disturbi mentali, tra cui in particolare la depressione (Bottaccioli et al., 2015). Per questo motivo si è potuto notare come lo sviluppo di sintomi gastrointestinali possa aumentare sensazioni di ansia e depressione nell'individuo, producendo situazioni di stress. Tale processo rappresenta un vero e proprio circolo vizioso che, una volta innescato, è spesso difficile da interrompere, se non si riesce ad individuare la causa scatenante della sofferenza del paziente (Pesce et al. 2017).

Ritornando alle considerazioni proposte nel paragrafo 3.1, è proprio a causa di questo circolo vizioso che diventa difficile la comprensione e il trattamento del paziente.

Pesce et al. (2017) citano nel loro articolo un numero consistente di studi (Keightley et al, 2015) che si pongono l'obiettivo di individuare la causa scatenante di un DFD. Tali studi hanno l'intento di individuare la presenza o meno di una relazione bidirezionale intestino-cervello e cervello-intestino. Partendo da una ricerca condotta da Gwee et al. (1996), che coinvolse 75 soggetti affetti da gastroenterite acuta, si è potuto notare che i pazienti ansiosi in partenza, avevano maggiore facilità di contrarre sintomi intestinali cronici.

Successivamente Koloski nel 2003 ha monitorato l'evoluzione dei sintomi gastrointestinali e dello stato psicologico di 4500 persone, mediante l'utilizzo del General Health Questionnaire²⁶ (GHQ) a intervalli di 4, 8 e 12 mesi. Dai risultati ottenuti, Koloski confermò un tasso elevato di disagio psicologico in soggetti con sintomi gastrointestinali, a distanza di 12 mesi. Infatti, l'aumento è stato del 38,5% nelle persone con sintomi rispetto al 14,3% nei controlli, privi di sintomi gastrointestinali. Queste proporzioni sono state registrate anche nelle altre fasi di campionamento (4 e 8 mesi). Infatti, il ricercatore notò che l'ansia e la situazione stressante aumentava nel momento in cui anche i sintomi fisici si dimostravano più significativi, specialmente a distanza di 4 mesi. In aggiunta, se i dolori addominali aumentavano con il passare del tempo, mediante un'analisi dei successivi campionamenti (8 e 12 mesi), si notò una possibile predizione di disagio psicologico (Keightley et al. 2015).

Dunque, si può pensare che possa esistere una certa causalità bidirezionale tra stato psicologico e sintomi intestinali. Questa particolare relazione si ipotizza che potrebbe portare ad una possibile previsione della manifestazione di disagio psicologico o fisico, partendo con l'individuazione della presenza di uno o dell'altro.

Pertanto, Koloski cercò di verificare questa ipotesi mediante uno studio successivo del 2012.

Da questa ricerca è emerso che la presenza di livelli elevati di ansia e stress iniziali, potrebbe rappresentare un fattore di rischio significativo per l'insorgenza di DFD a distanza di 12 anni. Viceversa, persone che inizialmente sperimentavano livelli d'ansia nella norma, ma manifestavano sintomi intestinali, avevano una buona probabilità di sviluppare nel tempo disturbi ansiosi o depressivi dovuti a tali sensazioni viscerali importanti (Pesce et al., 2017).

3.3 PROSPETTIVE DI INTERVENTO

«Un intestino in difficoltà può inviare segnali al cervello, tanto quanto un cervello in difficoltà può inviare segnali all'intestino. Per questo motivo, lo stomaco o un malessere intestinale possono essere sia la causa sia l'effetto di ansia, stress o depressione. Ciò si deve al fatto che cervello e sistema gastrointestinale sono intimamente connessi, così intimamente che in realtà dovrebbero essere visti come un unico sistema» (Almodóvar, 2016, p.89).

Partendo da questa citazione, è interessante capire come possono essere trattati i pazienti che presentano DFD associati ad ansia o addirittura depressione. Come descritto a inizio capitolo, tali disturbi sono difficili da riconoscere e dunque anche da trattare. Molto spesso si pensa che non ci sia rimedio o che occorra necessariamente ricercare una causa organica per poter curare il paziente e consentirgli una vita migliore. Solo recentemente si è posta più attenzione all'integrazione esistente fra il primo e il secondo

²⁶ *General Health Questionnaire*: "Questionario generale della salute". Si tratta di un questionario composto da 22 items a risposta multipla, creato da Dupuy nel 1984 con l'intento di valutare lo stato generale di benessere psicologico e lo stato generale di salute fisica, individuando la presenza o meno di malattie precoci o conclamate. Si indagano nello specifico aree quali: ansia, autocontrollo, depressione, positività e benessere, salute generale e vitalità.

cervello. Come anche la citazione sostiene, per poter comprendere a pieno la complessità di tali condizioni è opportuno concepire i due organi quasi come un unico sistema.

Tenendo conto di questo presupposto, la ricerca più moderna ha reso sempre più evidente l'efficacia di alcuni tipi di probiotici nel trattamento dei disturbi funzionali e ansiosi/depressivi.

Nonostante l'uso di probiotici e antibiotici sia stato enormemente utilizzato negli animali per trattare disturbi come ansia e depressione; sull'essere umano la ricerca è ancora scarsa. Tuttavia, sono presenti prove che testimoniano l'efficacia dei probiotici nel ridurre comportamenti legati ad ansia e depressione (Zhou & Foster, 2015).

Le prime evidenze descritte da Zhou e Foster (2015) hanno dimostrato come l'umore possa migliorare in seguito a somministrazione di probiotici. Tali evidenze hanno comportato la somministrazione ad un gruppo di volontari, per 3 settimane, di una bevanda a base di latte contenete probiotici come *Lactobacillus casei* Shirota. Un altro esperimento ha previsto il consumo per 30 giorni di una miscela probiotica contenente *Lactobacillus helveticus* e *B. longum* e il risultato ha portato ad una diminuzione di sintomi d'ansia, depressione e riduzione dei livelli di cortisolo, in volontari sani (Zhou & Foster, 2015).

Negli ultimi anni, l'utilizzo di probiotici che riescano a modulare il microbioma intestinale, per il trattamento della depressione, si è sempre più diffuso. Chi soffre di depressione ha un asse dello stress disregolato che comporta un rilascio sempre maggiore di cortisolo (Mohajeri et al., 2018).

Mohajeri et al., (2018) hanno evidenziato come i topi stressati privi di germi presentavano un'attivazione eccessiva dell'asse dello stress, ma tale situazione fu ripristinata con la somministrazione di *Bifidobacterium infantis*. Hanno inoltre documentato come anche il ceppo batterico *Lactobacillus rhamnosus* ha avuto una funzione antidepressiva ed ansiolitica nei ratti. Pertanto, queste evidenze dimostrano come i microbi esistenti nel tratto gastrointestinale sono elevatamente influenti nell'eziopatogenesi di depressione ed ansia, mentre alcuni ceppi di essi possono ridurre se non eliminare tali patologie (Mohajeri et al., 2018).

Tenendo sempre conto del legame bidirezionale che lega intestino-cervello, si è potuto notare che non solo l'intestino attraverso il suo microbiota può influenzare il sistema nervoso, ma anche il contrario; per cui, se precedentemente sono stati descritti alcuni trattamenti utili per ridurre sintomi d'ansia, stress o depressione, agendo sul microbiota mediante probiotici, ora verrà approfondita anche l'altra direzione quella cervello-intestino.

Per quanto riguarda il trattamento di pazienti con SII, si è potuto notare come, in casi acuti o cronici, la somministrazione di antidepressivi triciclici può garantire una certa efficacia (Compare & Grossi, 2012). Tali farmaci sono in grado di ridurre gli alti livelli di CRF prodotti dallo stress che producono un aumento della sensibilità viscerale. Come già delineato questa tipologia di ormone si attiva primariamente nel cervello e successivamente, mediante diramazioni nervose autonome, giunge all'apparato gastrointestinale, provocando specialmente sintomi simili alla colite. Di conseguenza somministrando tali farmaci, il dolore e i sintomi intestinali tipici della SII dovrebbero alleviarsi e, dato

che la comunicazione fra i due cervelli è sempre attiva, anche ansia e stress dovrebbero di conseguenza diminuire con la riduzione della percezione di dolore (Compare & Grossi, 2012). È anche vero il fatto che, essendo gli antidepressivi in grado di agire in funzione della diminuzione dei sintomi depressivi e stressanti, la situazione a livello viscerale potrebbe migliorare di conseguenza. Per cui è sempre bene tenere in considerazione il circolo continuo che rende estremamente legati i disturbi mentali con quelli gastrointestinali, supportando la necessità di una ricerca continua che approfondisca il funzionamento dell'asse microbiota-intestino-cervello.

3.3.1 La meditazione

Un ulteriore metodo per migliorare la condizione di individui affetti dai disturbi descritti precedentemente è la meditazione.

Nonostante sia una pratica nascente dalla cultura orientale, dunque ad impronta religiosa e spirituale, la meditazione, negli ultimi anni, è diventata di grande interesse anche nella comunità scientifica occidentale (Lingiardi & Tanzilli, 2014). Recentemente la psicologia clinica e sociale occidentale si è avvicinata alla *mindfulness*, ovvero la “meditazione di consapevolezza” (Compare & Grossi, 2012), cioè una tecnica di tradizione buddhista che viene utilizzata nella psicoterapia cognitivo-comportamentale, con lo scopo di aiutare i pazienti a prendere contatto con le proprie emozioni e raggiungere la consapevolezza del momento presente in modo a-giudicante (Lingiardi & Tanzilli, 2014).

L'obiettivo principale è quello di aiutare il paziente a ridurre le preoccupazioni riguardanti il passato o il futuro che possono arrecare dolore e sofferenza, mentre, concentrandosi sul presente, si favorisce l'accettazione dei propri stati d'animo, comprendendoli, senza sfociare in comportamenti disadattivi (Lingiardi & Tanzilli, 2014).

Sono nati pertanto diversi approcci di intervento che si sono resi efficaci per il trattamento di diversi disturbi rispetto a cui l'approccio di maggiore interesse sembra essere la *Mindfulness-Based Stress Reduction* (MBSR). Sebbene si tratti di una tecnica di rilassamento utile per la riduzione di stress, recentemente si è notato che può influire positivamente anche sulla riduzione di sintomi appartenenti ad altri disturbi, come la depressione (Bottaccioli, 2017). Tale tecnica si focalizza sull'attenzione verso la propria mente ed ha l'obiettivo di accompagnare l'individuo nell'osservazione del continuo flusso della realtà, aiutandolo ad acquisire consapevolezza di ciò che accade (Lingiardi & Tanzilli, 2014). Ciò avviene per mezzo di un processo attivo di consapevolezza e osservazione delle proprie sensazioni fisiche che non impongono necessariamente un'attribuzione valoriale negativa o positiva, ma allenano piuttosto la capacità di riconoscere tali sensazioni che si possono anche sovrapporre nel momento presente. Ciò conduce l'individuo a sviluppare una maggiore abilità nell'elaborazione e nella reazione allo stress, migliorando indubbiamente la qualità della vita (Compare & Grossi, 2012).

Tra le tipologie di MBSR si possono riconoscere:

- La *sitting meditation* o meditazione da seduti, che induce l'individuo a sedersi, in una posizione comoda, con gli occhi chiusi e porre l'attenzione sul proprio respiro.
- Il *body scan* che permette all'individuo di focalizzare la sua attenzione sulle varie parti del corpo, riconoscendo le proprie sensazioni fisiche, sempre con astensione di giudizio.
- Lo *yoga hatha* che consiste in una pratica che induce l'individuo a svolgere determinati esercizi fisici volti alla respirazione e al favorire il rilassamento del sistema muscoloscheletrico.
- La *walking meditation*, si tratta di una meditazione camminata, in cui si cammina prestando molta attenzione al proprio respiro e alle sensazioni fisiche.

Queste tecniche, come si può notare, si concentrano molto sul respiro. L'importanza di quest'ultimo è fondamentale, in quanto non insegna solo il rilassamento all'individuo, ma gli consente anche di imparare a gestire situazioni stressanti che potrebbero travolgerlo. Il respiro, quindi, consente di tornare al momento presente, di sentire il proprio corpo e di conseguenza riuscire a gestirlo senza che venga sopraffatto da stressor interni o esterni (Compare & Grossi, 2012).

È bene ricordare però che la meditazione è efficace nel momento in cui viene praticata in modo regolare e quotidiana (Sapolsky, 2004/2014). L'importanza della regolarità è dovuta al fatto che tale pratica prevede delle modificazioni anche radicali del proprio stile di vita e modificazioni neurofisiologiche (Compare & Grossi, 2012).

Compare e Grossi (2012) documentano che un corretto programma di mindfulness garantisce effetti positivi sul cervello e sul sistema immunitario. Infatti Bottaccioli (2017) descrive i cambiamenti cerebrali che la meditazione può conferire. Tramite studi con la fMRI, in seguito ad un addestramento meditativo, Bottaccioli (2017), ha evidenziato come le aree più attivate sembrano essere quelle riguardanti l'autoconsapevolezza (corteccia mediale prefrontale, insula e cingolato posteriore) e l'attenzione (cingolo anteriore e striato), mentre diminuisce l'attività delle aree emozionali (amigdala e ippocampo). La diminuzione dell'attività delle ultime aree elencate consente di ridurre la sintomatologia ansiosa, in quanto permette di eliminare la reattività estrema a stimoli ambigui da parte di persone ansiose (Bottaccioli, 2017). Pertanto la meditazione consente di elaborare a livello cognitivo le emozioni riuscendo ad ottenere un controllo migliore su di esse, impedendo all'individuo di rispondere in maniera involontaria e impulsiva (Lingiardi & Tanzilli, 2014).

Si è anche potuto notare che, oltre alla migliore regolazione degli stimoli emotivi, gli esperti di meditazione sono anche in grado di gestire al meglio gli stimoli dolorifici, in quanto la loro risposta ad essi si basa su un'attenta valutazione svolta principalmente dall'attivazione dalle aree dell'autoconsapevolezza che, integrandosi con quelle emotive, permettono di ottenere sia una valutazione cognitiva che emotiva della situazione. Ciò comporta un innalzamento della soglia del dolore in persone che praticano meditazione da molto tempo (Bottaccioli, 2017). Per tale motivo la meditazione può essere di aiuto in condizioni di disturbi funzionali digestivi come la sindrome dell'intestino irritabile, in cui il dolore addominale sembra essere il sintomo distintivo. Infatti, con una pratica costante e duratura, si è notato che il dolore viene percepito in maniera minore in funzione del

fatto che, grazie alla meditazione, le aree implicate nelle emozioni e nell'elaborazione del dolore si inspessiscono (Bottaccioli, 2017).

Nell'ambito nella depressione si è notato inoltre che la pratica meditativa può essere d'aiuto, non per curare, ma per prevenire ricadute che, in caso soprattutto di depressione maggiore, possono superare il 70% di probabilità. Praticando meditazione si è potuto notare una diminuzione del tasso di ricaduta che è sceso fino al 43% (Compare & Grossi, 2012).

Considerato che la meditazione sembra avere come target principale proprio il sistema dello stress, lo stress generale di conseguenza viene ridotto. La meditazione infatti, come precedentemente descritto, sembra essere in grado di regolare le aree corticali, l'amigdala e lo striato con l'obiettivo di modulare il funzionamento dei centri dello stress (Bottaccioli, 2017).

La regolazione dello stress è anche garantita da una diminuzione dei glucocorticoidi liberati dalle ghiandole surrenali in seguito all'attivazione dell'asse HPA (Sapolsky, 2004/2014). Il cortisolo in particolare è il glucocorticoide più impattante sulla salute organica, infatti come descritto nel capitolo 2, tale ormone, se in eccesso, provoca uno squilibrio rilevante del sistema immunitario, andando a compromettere l'intera salute dell'individuo (Bottaccioli, 2017). Per tale motivo Compare e Grossi (2012) sostengono che la meditazione garantisce effetti positivi anche sul sistema immunitario, in quanto, diminuendo lo stress, si ridurrà anche l'attivazione dell'asse HPA e di conseguenza anche la cascata di ormoni rilasciati da tale asse che impattano pertanto in modo minore sul sistema.

Dunque, nonostante occorra ancora molta ricerca rispetto all'efficacia e al metodo di trattamento della meditazione, a partire da queste evidenze si può concludere che tale tecnica sia in grado di conferire cambiamenti comportamentali per quanto riguarda la dimensione emotiva e cognitiva, di migliorare l'attenzione e acquisire una maggiore capacità di gestione delle proprie emozioni (Bottaccioli, 2017).

Come già sostenuto tuttavia è opportuno che la tecnica sia praticata regolarmente in quanto gli effetti non sono immediati. I dati appena descritti nel complesso sembrano denotare un effetto positivo conferito dalla meditazione per la salute dell'intero organismo, per cui sarebbe opportuno considerare la meditazione un fattore protettivo importante, tanto quanto una corretta alimentazione e un costante movimento fisico.

CONCLUSIONE

Il presente lavoro ha cercato di illustrare nei suoi vari aspetti la tematica concernente lo stress e le sue conseguenze negative sulla salute.

Considerato come un naturale e fisiologico meccanismo messo in atto dall'organismo per proteggersi dai pericoli esterni, lo stress, se protratto nel tempo, può evolvere in un processo gravemente deteriorante per il corpo umano (Chetta, 2008). Le attivazioni fisiologiche che comprendono il coinvolgimento di diversi sistemi, quali: sistema nervoso, sistema endocrino ed immunitario, garantiscono un aumento di energia utile per fuggire o lottare contro uno stressor. Non sempre però la risposta che il corpo produce risulta essere positiva e le motivazioni sono molteplici: dalle caratteristiche individuali, alle caratteristiche dello stressor stesso.

A partire dagli studi analizzati si è potuto confermare come un livello elevato e prolungato di stress possa provocare disturbi non solo a livello mentale ma anche, e soprattutto, a livello fisico, diventando causa scatenante di malattie di vario genere, che possono colpire il sistema immunitario (malattie autoimmuni), l'apparato cardiovascolare e l'apparato gastrointestinale (Sapolsky, 2004/2014).

Pertanto, diventa sempre più cruciale la considerazione del legame fra mente e corpo, tanto da essere considerate come un unico sistema che compone l'organismo.

Per soddisfare tale obiettivo, la seguente tesi, ha offerto un'attenta descrizione della sempre più emergente ricerca concernente la relazione fra i sistemi fisiologici del corpo umano.

La Psiconeuroendocrinoimmunologia (PNEI) è una nuova branca scientifica che unisce ricerche mediche, psicologiche e sociali, per comprendere l'integrazione esistente fra i sistemi che compongono l'organismo e individuarne le influenze reciproche (Bottaccioli, 2012). Nello specifico, enfatizza la relazione mente e corpo, individuando la connessione fra il sistema nervoso e gli altri sistemi presenti.

Nell'elaborato si è potuto comprendere come, grazie agli studi condotti dalla PNEI, lo stress intacca l'organismo in maniera pervasiva, inficiando soprattutto le sue funzioni organiche. In particolare, si può confermare che le funzioni immunitarie sembrano essere le più colpite, comportando la compromissione dell'attività delle cellule di quest'ultimo sistema (Biondi, 1997). Pertanto, una diminuita attività di tali cellule aumenta la probabilità di contrarre malattie e di influenzare così lo stato generale di salute.

In questa tesi, è stata approfondita una tipologia particolare di disturbi che possono essere causati dallo stress: i disturbi funzionali digestivi. Sebbene questi ultimi siano molto diffusi nella popolazione mondiale, sembra essere complicata la loro individuazione ed il loro trattamento, in quanto non essendo presenti disfunzioni organiche nel paziente, molto spesso si riconduce la problematica unicamente ad un livello psichico (Compare & Grossi, 2012).

Solo negli ultimi anni, grazie agli studi d'integrazione dei sistemi organici, si è giunti all'individuazione della connessione esistente fra intestino e cervello, individuando una relazione di tipo bidirezionale, per

comprendere come i due organi possano influenzarsi vicendevolmente. L'alterazione di tale comunicazione sembra essere la causa principale dell'evolvere di alcune patologie, quali la sindrome dell'intestino irritabile.

Inoltre, si è potuto notare come all'interno di questo sistema di relazione sembra avere un ruolo cruciale il microbiota intestinale (Mayer et al., 2021). Tale ecosistema di batteri sembra influenzare ed essere influenzato enormemente dalla comunicazione intestino-cervello, tanto che, è stato provato come un disequilibrio di tale sistema, causato dall'influenza dello stress, può provocare non solo patologie intestinali, ma anche comportamenti simili ad ansia e depressione (Liang et al., 2018).

Il ruolo che ha il microbiota nella patogenesi dei disturbi intestinali e soprattutto dei disturbi psichici è un argomento che oggi la ricerca sta sempre più approfondendo.

È stato fondamentale comprendere come i disturbi appena citati siano molto spesso in comorbidità; si è infatti notato come l'asse dello stress fosse eccessivamente attivo, in persone che presentavano sia ansia o depressione, sia disturbi funzionali digestivi; ciò alimenta l'idea secondo cui l'alterazione dell'asse microbiota-intestino-cervello ne sia la causa principale (Zhou & Foster, 2015).

Questo presupposto ha ampliato la ricerca su tali patologie individuando alcuni possibili interventi volti al trattamento di esse. Nell'ultima parte dell'elaborato si sono potute, infatti, analizzare le prime ricerche riguardanti il trattamento mediante probiotici e l'importanza della meditazione. Sebbene non si possa ancora confermare l'effettiva efficacia terapeutica di tali interventi, le prime ricerche offrono dati interessanti, nonostante necessitino di ancora ulteriori studi. Si può dunque affermare che il riequilibrio dei batteri presenti nell'intestino umano, non solo garantisce un miglioramento delle condizioni a livello gastrointestinale, ma anche a livello mentale, diminuendo il comportamento ansioso e di conseguenza anche l'attivazione dell'asse dello stress (Mohajeri et al., 2018).

Allo stesso tempo, le tecniche meditative volte alla riduzione dello stress possono provocare modificazioni cerebrali importanti, che comportano una serie di cambiamenti comportamentali. Si è potuto constatare infatti che, esperti di meditazione, avevano una minore attivazione dell'asse dello stress in seguito ad una maggiore attivazione delle aree cerebrali superiori, che consentono all'individuo di valutare in maniera più approfondita uno stimolo (Bottaccioli, 2017). Inoltre, è stato provato che la meditazione può provocare cambiamenti nella percezione del dolore, alzando la soglia verso di esso; per tale motivo può essere utile praticarla soprattutto in casi di disturbi funzionali digestivi, dove la componente di dolore sembra essere preponderante (Bottaccioli, 2017).

Dal seguente elaborato si può dunque concludere che, la concezione di una mente in relazione al corpo è fondamentale nella comprensione di disturbi provocati da stress cronico. È auspicabile, quindi, incrementare e riconoscere l'importanza dell'utilizzo di un approccio bio-psico-sociale per il trattamento di simili patologie, riconoscendo l'uomo come un sistema-persona e non considerare solo la malattia come un'entità a sé stante, come separata dal soggetto che ne soffre (disease), dando importanza anche all'impatto che essa ha sul vissuto personale (illness) e sulla vita di tutti i giorni (sickness) (Compare & Grossi, 2012).

BIBLIOGRAFIA

- Ader, R. and Cohen, N. (1975). Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosomatic Medicine*, 37, 333–340.
- Almodóvar, M. Á. (2016). *Intestino, secondo cervello*. Milano: Vallardi.
- Bercik, P., Collins, S. M., & Verdu, E. F. (2012). Microbes and the gut-brain axis. *Neurogastroenterol Motil*, 24, 405-413.
- Biondi, M. (1997). *Mente, cervello e sistema immunitario*. Milano: McGraw-Hill libri Italia.
- Bottaccioli, F. (2012). *Stress e vita: la scienza dello stress e la scienza della salute alla luce della psiconeuroendocrinoimmunologia*. Milano: Tecniche Nuove.
- Bottaccioli, F., Bottaccioli, A. G., & Carosella, A. (2015). *La saggezza del secondo cervello*. Milano: Tecniche Nuove.
- Bottaccioli, F., Bottaccioli, A. G. (2017). *Psiconeuroendocrinoimmunologia e scienza della cura integrata: il manuale*. Milano: Edra.
- Bottaccioli, A.G., Bottaccioli, F., & Minelli, A. (2018). Stress and the psyche-brain-immune network in psychiatric diseases based on psychoneuroendocrineimmunology: a concise review. *Annal of the New York Academy of Sciences*, 1437, 31-42.
- Chetta, G. (2008). Stress e benessere. Disponibile in: <https://www.giovannichetta.it> [marzo 2008].
- Compare, A. and Grossi, E. (2012). *Stress e disturbi da somatizzazione*. Evidence-based practice in psicologia clinica. Milano: Springer Milan.
- Critchley, H.D. (2009). Psychophysiology of neural, cognitive and Affective Integration: fMRI and autonomic indicants. *International Journal of Psychophysiology*, 73, 88–94.
- De Kloet E.R. (2014). From receptor balance to rational glucocorticoid therapy. *Endocrinology*, 155, 2754-2769.
- Drossman, D.A. (2016). Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology*, 150, 1262-1279.
- Gershon, M.D., Currò, S., & Petruccioli, M.G. (2020). *Il secondo cervello: gli straordinari poteri dell'intestino*. Torino, UTET.
- Geschwind, N., Behan, P. (1982). Left-handedness: association with immune disease, migraine, and developmental learning disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 79, 5097–5100.

- Glaser, R., Kiecolt-Glaser, J. (2005). Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nature Review*, 5, 243–251.
- Gwee, K. A., Graham, J. C., McKendrick, M. W., Collins, S. M., Marshall, J. S., Walters, S. J., et al. (1996). Psychometric scores and persistence of irritable bowel after infectious diarrhoea. *Lancet*, 347, 150–153.
- Keightley, P. C., Koloski, N. A., Talley, N. J. (2015). Pathways in gut-brain communication: evidence for distinct gut-to-brain and brain-to-gut syndromes. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 49, 207-214.
- Koloski, N. A., Talley, N. J., Boyce, P. M. (2003). Does psychological distress modulate functional gastrointestinal symptoms and health care seeking? A prospective, community cohort study. *American Journal of Gastroenterology*, 98, 789–797.
- Lazarus, R. S. (1993). From psychological stress to the emotions: a history of changing outlooks. *Annual Review Psychology*, 44, 1-21.
- Liang, S., Wu, X., Jin, F. (2018). Gut-brain psychology: rethinking psychology from the microbiota–gut–brain axis. *Frontiers in Integrative Neuroscience*. 33, 1-24.
- Lingiardi, V., Tanzilli, A. (2014). Diagnosi di personalità e variabili culturali. In V. Lingiardi & F. Gazzillo (A cura di), *La personalità e i suoi disturbi* (pp. 651- 671).Milano: Raffaello Cortina Editore.
- Mason, J. W. (1975). A historical view of the stress field. *Journal of Human Stress*, 1, 6-12.
- Mason, J. W., Maher, J. T., Hartley, L. H., Mougey, E., Perlow, M. J., & Jones, L. G. (1976). Selectivity of corticosteroid and catecholamine response to various natural stimuli. In G. Serban (A cura di), *Psychopathology of Human Adaptation* (pp. 147-171). New York: Plenum
- Mayer, E. A. (2011). Gut feelings: the emerging biology of gut–brain communication. *Nature Reviews Neuroscience*, 12, 453-466.
- Mayer, E. A., Nance, K., Chen, S. (2022). The Gut-Brain Axis. *Annual Review of Medicine*, 73, 439-453.
- Mohajeri, M. H., La Fata, G., Steinert, R. E., & Webwe, P. (2018). Relationship between the gut microbiome and brain function. *Nutrition Reviews*, 76, 481–496.
- Moloney, R. D., Desbonnet, L., Clarke, G., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2014). The microbiome: stress, health and disease. *Mammalian genome*, 25, 49-74.
- Nardelli, N, Lingiardi, V. (2014). Personalità e trauma. In V. Lingiardi & F. Gazzillo (A cura di), *La personalità e i suoi disturbi* (pp. 100-130). Milano: Raffaello Cortina Editore.
- Nasca, C., Zelli, D., Bigio, B., Piccinic, S., Scaccianoce, S., Nisticò, R. et al. (2015). Stress dynamically regulates behavior and glutamatergic gene expression in hippocampus by opening a window of epigenetic plasticity. *PNAS*, 112, 14960-14965.

- Orzi, F., Zocchi, A. (2015). Ragionare con la pancia. Neurobiologia delle interazioni cervello-intestino. *Scienze e Ricerche*, 14, 35-40.
- Pesce, M., Pruccoli, F., Borrelli, O. (2017). L'intestino: il secondo cervello e le sue connessioni con il sistema nervoso centrale. *Giornale di GastroEpatologia Pediatrica*, 9, 50–55.
- Pinel, J. P. J., Barnes, S. J. (2018). Anatomia del sistema nervoso. In J. P. J Pinel, S. J. Barnes (A cura di), *Psicobiologia* (pp.52-76). Milano: Edra.
- Pinel, J. P. J., Barnes, S. J. (2018). Conduzione nervosa e trasmissione sinaptica. In J. P. J Pinel, S. J. Barnes (A cura di), *Psicobiologia* (pp 77-101). Milano: Edra.
- Pinel, J. P. J., Barnes, S. J. (2018). Psicobiologia delle emozioni, dello stress e della salute. In J. P. J Pinel, S. J. Barnes (A cura di), *Psicobiologia* (pp 449-472). Milano: Edra.
- Pruneti, C. (2010). *Disturbi da stress e integrazione mente-corpo*. Pisa, ETS.
- Rominjn, J. A., Corssmit, E. P., Havekes, L. M., & Pijl, H. (2008). Gut-brain axis. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 11, 518-521.
- Rosenkranz, M. A., Jackson, D. C, Dalton, K. M., Dolski, I., Ryff, C. D., Singer, B. H., Muller, D., et al. (2003). Affective style and in vivo immune response: neurobehavioral mechanisms. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100, 11148–11152.
- Roszman, T.L., Brooks, W.H. (1985). Neural modulation of immune function. *Journal of Neuroimmunology*, 10, 59–69.
- Sapolsky, R. M. (2014). *Why zebras don't get the ulcers*. (E. Riva & C. Cavalli). New York: Henry Holt & Company. (Original work published 2004).
- Selye, H. (1936). A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*, 138, 30-32
- Selye, H. (1946). The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *The Journal of Clinical Endocrinology & amp*, 6, 117–230.
- Selye, H. (1955). Stress and disease. *Science*, 122, 625-631
- Zennaro, A. (2011). Che cos'è la psicopatologia. In A. Zennaro (A cura di), *Lo sviluppo della psicopatologia: fattori biologici, ambientali e relazionali* pp. 19–61. Bologna: Il Mulino.
- Zennaro, A. (2011). La psicopatologia secondo una prospettiva evolutiva. In A. Zennaro (A cura di), *Lo sviluppo della psicopatologia: fattori biologici, ambientali e relazionali* (pp. 63-79). Bologna: Il Mulino.
- Zhou, L., Foster, J. A. (2015). Psychobiotics and the gut-brain axis: in the pursuit of happiness. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 715-723.

SITOGRAFIA

Caletti, G. (2012). *Gastroenterologia ed endoscopia digestiva*. Disponibile in: <https://www.gastroenterologiaunibo.it>.

De Giacomo, M.C. (2012). *Una rete psicosomatica. Il ruolo delle citochine nella risposta di stress*. Disponibile in: <https://www.somatologia.it/rivistaonline/rivista-terapia-ricerca/una-rete-psicosomatica> (30 Gennaio 2012).