

# PSICOSOMATICA, PSICONEUROIMMUNOLOGIA E DERMATOLOGIA

STEFANO CANALI

in Alberto Giannetti e Gilberto Corbellini (a cura di), *Dermoscienze. Le frontiere della pelle*, Casamassima editore, Udine, 1993.

## INTRODUZIONE

La pelle ha un ruolo fondamentale nell'omeostasi organica e nell'adattamento dell'individuo all'ambiente. Da un punto di vista strettamente fisiologico, essa costituisce lo strato protettivo più esterno dell'organismo, una barriera permeabile che impedisce l'ingresso di microorganismi e sostanze tossiche e trattiene acqua ed elettroliti e che si oppone alle radiazioni ambientali, filtrandole. La pelle, inoltre, rappresenta la struttura funzionale preminente nei processi della termoregolazione ed è implicata in una vasta serie di fenomeni endocrini, immunitari, nervosi e costituisce, ontogeneticamente, l'organo di senso primario e forse più importante nello sviluppo di un corretto rapporto con l'ambiente.

Dal punto di vista comportamentale, la pelle rappresenta la superficie fondamentale per la strutturazione psicologica dell'individuo e per l'espressione delle emozioni e conseguentemente essa costituisce un luogo privilegiato per la realizzazione delle relazioni con l'ambiente sociale oltre che con quello fisico. Joseph Klauer, ad esempio, sosteneva (1935) che «la psiche esercita maggiore influenza sulla pelle che su ogni altro organo. [...] La pelle è l'organo dove più si rivelano le emozioni».

Le correlazioni tra fattori neurocomportamentali e funzioni cutanee sono mediate anatomicamente dalla ricca presenza di fibre nervose di origine cerebrospinale e vegetativa sulla cute e si fondano su una comune derivazione embriologica. La pelle ed il sistema nervoso, infatti, si sviluppano dallo stesso foglietto germinativo, l'ectoderma, tanto che la pelle si potrebbe definire come la superficie rovesciata del sistema nervoso. Per queste ragioni la cute è stata considerata a lungo il terreno biologico più idoneo alla genesi e allo sviluppo della malattia *ex emotione*, ovvero l'organo "psicosomatico" per eccellenza. In nessun'altra specializzazione medica, infatti, esiste una clinica così disposta a considerare l'intervento di fattori psicologici nelle condizioni morbose come la dermatologia. Il lungo elenco delle affezioni cutanee con possibile incidenza di fattori emotivi, tuttavia, rivela come si tenda ad assegnare una dimensione psicosomatica a quelle patologie ad etiopatogenesi ancora in larga parte non chiarita. In questo senso, la dermatologia riflette un atteggiamento diffuso in medicina e che induce a considerare la spiegazione psicosomatica come l'estremo residuo dell'orientamento magico-filosofico, da cui la medicina sperimentale si è faticosamente liberata nel corso dell'Ottocento, resistente in quelle "zone d'ombra" della patologia su cui l'interpretazione biologica e riduzionistica non ha ancora gettato luce.

La correlazione tra dermopatie ed emozione che tanti clinici hanno postulato, dunque, rappresenta soltanto la razionalizzazione *ad hoc* di un disordine funzionale sostanzialmente sconosciuto? È un'illusione destinata a dissolversi col progresso delle ricerche, oppure esiste

la possibilità di interpretare questa correlazione in termini fisiologici e più generalmente biologici?

La risposta a questi due interrogativi evidentemente presuppone l'analisi dei principali temi di indagine e problemi metodologici della medicina psicosomatica in generale e dei suoi recenti sviluppi in senso neuroendocrinoimmunologico.

## MEDICINA, BIOLOGIA E UOMO

All'illusione della psicosomatica è stata opposta l'«illusione della semplicità» (Weiner, 1978). Non sono poche, infatti, le accuse di ipersemplicificazione e di eccessiva univocità che vengono mosse ai modelli tradizionali di spiegazione, ricerca e pratica della medicina (Kety, 1974; Engel, 1977; Schnabel, 1983). Questi modelli si sono affermati tra '800 e primo '900 nel tortuoso processo che ha portato al sorgere della medicina scientifica. L'idea dell'eziologia specifica introdotta dalle scoperte di Pasteur e Koch, ad esempio, ha prodotto la convinzione teorica che la spiegazione della malattia può darsi sulla base di una singola causa. La teoria della patologia cellulare di Rudolph Virchow, per la quale non esistevano malattie generali, ma solo malattie di organi e di cellule, invece, ha generato la tendenza all'eccessiva "localizzazione" del processo patologico e favorito l'emergere di un'immagine dell'organismo vivente come giustapposizione di organi, di sistemi funzionali e processi chimici isolati e sostanzialmente indipendenti. A questa teoria è intimamente connesso il modello interpretativo per la diagnosi, fondato sulla possibilità di muovere direttamente dal riconoscimento di un sintomo alla caratterizzazione di una malattia in cui l'etiopatogenesi è assolutamente definita e il trattamento razionale e specifico.

La debolezza teorica di questa struttura metodologica, si ripercuote anche a livello pratico. I progressi nel trattamento di quella piccola percentuale di malattie "non autolimitanti" (il 15% o meno sostengono alcuni), come ad esempio, il cancro e le malattie autoimmuni, infatti, sono stati scarsi o inesistenti. Mentre l'allungamento della vita media umana che si è registrato in questi ultimi cento anni sembra dovuto soprattutto alla riduzione della mortalità infantile e di quella per malattie infettive ottenuta attraverso il miglioramento dell'igiene delle popolazioni, piuttosto che all'applicazione della tecnologia medica.

D'altra parte, anche la sistemazione teorica dell'arte medica sulla biologia, processo col quale la medicina ha preteso rivendicare lo *status* di scienza esatta, è avvenuta in maniera parziale ed imperfetta. Da un lato, la medicina è divenuta sempre più dipendente dallo studio oggettivo degli organi, dei tessuti, delle cellule e dei processi biochimici e quindi dai progressi delle scienze di base, dall'altro, invece, ha manifestato una certa resistenza, ad assimilare alcune fondamentali definizioni ed innovazioni teoriche introdotte in biologia, come il concetto di adattamento e la progressiva riduzione dei fenomeni psicologici alla fisiologia.

La medicina, infatti, sembra ancora ferma al dualismo tra anima e corpo che Cartesio aveva introdotto per emendare l'indagine sul vivente da tutti quei principi finalistici per i quali essa si era sempre risolta in una astratta speculazione. Gli animali ed il corpo umano sono macchine, scriveva Cartesio, sono «automi», «macchine semoventi simili a degli orologi, composti semplicemente di ruote e molle» e per questo possono essere studiati dalla vera "filosofia" della natura: il meccanicismo. Cartesio, tuttavia, negava la possibilità di ridurre l'uomo alla sola sostanza materiale (*res extensa*). L'essere umano, infatti, possiede, a differenza di tutti gli altri animali, il dono della parola, e quest'ultima «è l'unico segno e la sola prova sicura del pensiero nascosto e rinchiuso nel corpo», l'unica testimonianza positiva dell'esistenza dell'anima (*res cogitans*). Nell'uomo, pertanto, convivono due realtà distinte e separate. L'anima, una sostanza inestesa, indipendente dal corpo e dal quale si separa continuando ad esistere all'atto della morte. Il corpo, sostanza estesa e matematizzabile che risponde alle leggi della meccanica.

Questo dualismo ha vincolato fortemente l'evoluzione della medicina. Parallelamente alla medicina "somatica", infatti, si è andata sviluppando una psichiatria sempre più indipendente dalla medicina stessa. Una scienza che ha rivendicato a volte la sua autonomia

in strani settori di confine ed intersezione delle più diverse scienze umane, dalla psicologia, alla sociologia, all'etnologia e che ha limitato i suoi rapporti con la biologia allo studio esclusivo delle alterazioni delle funzioni del sistema nervoso centrale. Una disciplina dunque, che si è occupata, come scrive Paolo Pancheri (1986, p. 20), di un 'uomo senza corpo'. La separazione tra eventi mentali e fenomeni biologici, così, è stata oltre modo perpetuata, a dispetto delle evidenze contrarie portate dalle scienze del cervello. Per questo motivo, la correlazione tra emozioni e malattia, così documentata dal punto di vista clinico, si è dovuta forzatamente interpretare come l'effetto di un misterioso salto dallo psichico al somatico, di cui, appunto, la psico-somatica tenta di fornire la spiegazione.

L'incapacità di assimilare la nozione di adattamento che la biologia ha elaborato soprattutto sulla base dell'evoluzionismo, inoltre, ha determinato l'affermazione in medicina di un'immagine assolutamente parziale dell'organismo e delle sue funzioni patologiche. Esso è stato visto, infatti, come un'entità quasi formale, storica ed invariabile, sostanzialmente autonoma ed indipendente dall'ambiente. Un sistema organizzato in cui nessun posto spetta all'azione verso l'esterno, al comportamento e allo sviluppo dell'interazione con l'ambiente. Così, ad esempio, la medicina può definire patologica la variazione genetica connessa all'emoglobina S (l'emoglobina anomala a cui si deve la caratteristica forma degli eritrociti nell'anemia falciforme), che invece rende più resistenti alla malaria e pertanto ha un elevato valore adattativo negli ambienti dove tale malattia è diffusa. Non è soltanto il livello molecolare dell'adattamento genetico che influenza la genesi e l'espressione di una malattia. Anche l'adattamento all'ambiente realizzato per via comportamentale è determinante nella patologia. La colonizzazione di un nuovo ambiente o la sua modifica, il cambiamento nelle abitudini alimentari, sessuali ed anche sociali possono, ad esempio, favorire le infezioni virali o la manifestazione delle condizioni patologiche ad esse associate, oppure, al contrario frenare il contagio e la proliferazione o facilitare la resistenza individuale. L'epidemia attuale di AIDS illustra, purtroppo eloquentemente, tale argomento teorico.

Rimane, infine, da considerare la vastissima gamma degli adattamenti che l'organismo mette in atto in corrispondenza delle variazioni ambientali o in vista di un fine adattativo specifico (controllo dell'equilibrio idro-salino e della temperatura, nutrizione, riproduzione), in generale, quindi, per la soddisfazione di una motivazione biologica connessa alla sopravvivenza individuale e della specie. Essi si attuano mediante una specifica e funzionale integrazione tra aggiustamenti fisiologici ed espressioni comportamentali. Si pensi, per esempio, al controllo della temperatura corporea, che gli animali e l'uomo realizzano sia attraverso il comportamento (vestiario, modificazione dell'ambiente, ricerca dell'ombra, esposizione al sole, ecc.), sia per via fisiologica (regolazione della termogenesi, sudorazione, controllo della circolazione cutanea e quindi della dispersione termica, ecc.). Anche tali adattamenti, in risposta a pressioni ambientali eccessive o protratte, possono divenire parte determinante nell'etiopatogenesi di specifiche condizioni morbose.

Nell'uomo questo tipo di adattamenti si associano caratteristicamente a quelle esperienze soggettive che vengono comunemente riferite come emozioni. Da un punto di vista funzionale ed evoluzionistico, tuttavia, questi vissuti possono considerarsi come correlati psicologici di un complesso di meccanismi in grado di confrontare gli stimoli con gli stati preferiti dall'organismo e di organizzare, quindi, una risposta fisiologica finalizzata in via diretta, attraverso regolazione omeostatica, o mediata, come supporto metabolico al comportamento strumentale, alla sopravvivenza.

Questa caratterizzazione evoluzionistica ed integralmente biologicistica delle emozioni, come vedremo meglio in seguito, eliminando il salto dallo psichico al somatico, fa crollare l'impianto teorico della psicosomatica tradizionale e permette finalmente di valutare,

in termini non dissimili da quelli di ogni altro fattore organico, l'incidenza ed il ruolo dell'emozione nella genesi e nello sviluppo della malattia.

## CENNI SULLO SVILUPPO STORICO DELLA MEDICINA PSICOSOMATICA

Nei termini dualistici imposti dall'impianto tradizionale delle scienze mediche, dunque, la comprensione dell'influenza della "psiche" sul corpo e sui suoi stati di salute e malattia si doveva ottenere chiarendo con quali meccanismi si esplicava tale influenza, cioè a dire, attraverso quali strutture e quali fattori si compiva la "traduzione", o meglio, il "salto", dallo psichico al somatico.

### *Psicoterapia, psicanalisi e approccio psicosomatico*

Il termine 'psicosomatico' viene introdotto nel 1818 dal medico tedesco e docente di psichiatria a Lipsia, Johann Christian Heinroth. Fu lo psichiatra inglese Henry Maudsley, all'alba della psicoterapia moderna, a prendere il esame per la prima volta il salto dallo psichico al somatico, affermando che «se l'emozione non è scaricata all'esterno con l'attività fisica o con una idonea azione mentale, agirà sugli organi interni alterandone le funzioni» (1876).

Il problema psico-somatico, peraltro, rappresenta il nucleo originario attorno al quale si è originato il movimento psicanalitico. L'elaborazione teorica di Freud, infatti, si avvia dal problema della sintomatologia organica dell'isteria. Tale problema era stato "spettacolarmente" messo in evidenza già dal 1878 da Jean Martin Charcot nel corso dei suoi famosi esperimenti di ipnotismo del venerdì mattina all'ospedale parigino della Salpêtrière. Charcot era in grado di rimuovere sotto ipnosi i più diversi sintomi somatici dell'isteria, come l'anestesia, le contrazioni e la paralisi e su questa base sperimentale aveva ipotizzato (1890, p. 335) la possibilità che la paralisi potesse essere prodotta da un'*idea*, visto che un'*idea* opposta poteva farla sparire. Freud era rimasto fortemente impressionato da una delle dimostrazioni preferite da Charcot, nella quale una malata psichica colpita da paralisi isterica indotta in stato ipnotico si alzava, camminava ed eseguiva i vari comandi impartiti da Charcot, per poi ricadere al suolo, rattrappita e rigida, non appena l'ipnosi veniva interrotta. La riflessione su tali fenomeni è all'origine della nozione di «conversione», un'*idea* fondante per la prima psicosomatica, esposta da Freud nel saggio del 1894, *Neuropsicosi da difesa*, e negli *Studi sull'isteria*, opera scritta con Joseph Breuer nel 1895. La disposizione alla conversione è un tratto caratteristico dei pazienti isterici, attraverso la quale tali pazienti «rendono inoffensive rappresentazioni ed idee insopportabili, incompatibili, trasformando la loro somma di eccitazione in qualcosa di somatico» (1894, p. 124). In questo fenomeno di conversione risiedeva dunque il problema del «salto dallo psichico al somatico» che Freud intendeva risolvere in termini fisiologici, ma per il quale, come riconobbe egli stesso più tardi, non riuscì mai a fornire una spiegazione soddisfacente.

L'approccio psicoanalitico imperò incontrastato fino agli anni '40 soprattutto nei paesi di lingua tedesca, ed ebbe in Georg Groddeck e Felix Deutsch la sua ala estrema. Il primo, che si definiva psicanalista selvaggio, aveva esteso il dominio delle affezioni psicosomatiche ben oltre il modello della conversione freudiana. La malattia organica, secondo Groddeck (1917) infatti, in modo simile al sogno, rappresentava l'espressione somatica simbolica di processi psichici. Analogamente in Deutsch (1924; 1953), la «continua corrente di conversione nel somatico», in azione anche nei soggetti sani, era vista come una sorta di linguaggio corporeo che serviva a scaricare, in maniera simbolica, l'incoscio sovraccarico da frammenti di affetti.

L'idea del linguaggio corporeo e del disturbo psicosomatico come simbolo di un conflitto psichico poneva una serie di problemi oggettivamente non affrontabili inclusi in

quelli che hanno condotto la psicanalisi e la psicologia analitica, attraverso le mille convulsioni del fiorire di scuole e modelli interpretativi, ad un inaridimento irreversibile. Quale codice di rappresentazione utilizza l'inconscio nel processo di somatizzazione? Come avviene la scelta dell'organo? Come è possibile eventualmente verificare la correttezza dell'interpretazione analitica del fenomeno di conversione?

### *La revisione della psicosomatica negli Stati Uniti*

La problematicità di tali domande fu immediatamente compresa da due grandi figure della scuola psichiatrica americana: Flanders Dunbar e Franz Gabriel Alexander. Entrambi, infatti, negavano l'idea che il disturbo psicosomatico potesse avere una funzione simbolica. Essi avevano inteso il significato delle ricerche di Cannon sui correlati fisiologici dell'emozione e sui processi attraverso i quali tali equivalenti biologici influenzassero l'omeostasi fisiologica. Sia la Dunbar che Alexander, pertanto, ritenevano che il sintomo psicosomatico fosse l'effetto di stati di attivazione fisiologica cronica ed abnorme generata da emozioni inappropriate alla situazione generante o inadeguatamente espresse (Dunbar, 1934, 1935; Alexander, 1934, 1939, 1950).

I due, tuttavia, non concordavano su un principio fondamentale della medicina psicosomatica, quello della specificità dei fattori psichici nella malattia *ex emotione*. La Dunbar (1943), infatti, intendeva la specificità della malattia soprattutto rispetto alla personalità. Lavorando su una mole enorme di interviste anamnestiche ed attraverso l'uso della diagnostica psicodinamica, essa affermava di aver individuato delle significative correlazioni tra malattie e profili di personalità: tutti i pazienti affetti, per esempio, da ipertensione hanno caratteristiche personologiche simili. Secondo la Dunbar, dunque, esisteva una sorta di clichè caratteriale per ogni malattia psicosomatica. Il soggetto coronarico, ad esempio, era una persona che lavorava e lottava con fermezza, che aveva grande autodominio e tendeva al successo e al pieno raggiungimento degli scopi prefissi. Mentre il malato di ulcera peptica era un tipo iperattivo ed eccessivamente intraprendente.

Alexander, al contrario, riteneva che «una distinta correlazione fra certe costellazioni emotive e certe funzioni vegetative» (1950/1968, p. 62) fosse oggettivamente dimostrabile al pari degli equivalenti fisiologici delle emozioni. Questi ultimi, infatti, erano stati sperimentalmente definiti dalle ricerche di Cannon (1914, 1915, 1927) ed Hess (1924, 1925) e delineavano con precisione l'esistenza di due categorie principali dell'emozione - preparazione alla lotta o alla fuga in condizioni di emergenza, piacere ed acquiescenza - corrispondenti alle due configurazioni fondamentali di attività vegetativa: l'attivazione simpatica in condizioni di allarme e l'azione parasimpatica nella riparazione, nell'accrescimento dell'organismo e nel ripristino metabolico delle sue energie. I disturbi psicosomatici rappresenterebbero l'effetto della persistenza e della cronicizzazione dell'attivazione fisiologica tipica di una di queste due categorie emotive, dovuta ad uno specifico conflitto psichico che impedisce lo scarico delle emozioni in una azione esterna. Così, le patologie correlate alla prima categoria generale delle emozioni «sarebbero il risultato di inibizioni o di repressioni di impulsi ostili e di autoaffermazione». Tali repressioni, infatti, impedendo l'estrinsecazione dei corrispondenti comportamenti di lotta o di fuga finiscono per indurre, con la cronicizzazione delle tipiche risposte vegetative di attivazione simpatica, l'alterazione delle funzioni di un organo dotato di fragilità costituzionale o acquisita. Ad esempio, alcune sindromi cardiache rappresenterebbero gli effetti dell'ansietà neurotica o della repressione della collera; mentre l'ipertensione essenziale sarebbe il risultato di un incremento pressorio mantenuto dall'attivazione del simpatico tipica delle emozioni di rabbia, e così via.

Esempi tipici di una affezione psicosomatica dipendente dalle emozioni connesse alle attività trofiche del parasimpatico erano, secondo Alexander, tutti i disturbi funzionali gastroenterici. Essi costituirebbero, infatti, l'esito di un fenomeno psicologico e quindi vegetativo di «ritirata» dall'azione e di disimpegno dall'adattamento ad un ambiente ostile. Per esempio, un individuo ansioso ed insicuro, sempre pronto a recedere dalla lotta e dai possibili pericoli, poteva mettere in atto, secondo Alexander, risposte viscerali paradosse, come la secrezione dei succhi gastrici, che si accompagnano a situazioni di sicurezza e di dipendenza, come l'alimentazione quando si è bambini. Reiterando tale atteggiamento e tale risposta fisiologica, il soggetto in questione, finirebbe per sviluppare un'ulcera peptica o la colite.

Il problema dell'espressione comportamentale delle emozioni fu dunque uno dei punti essenziali dell'evoluzione della psicosomatica dalla psicodinamica, ma anche il puntello teorico col quale alcuni medici tentarono, non senza gravi problematiche epistemologiche, di introdurre nello spazio rarefatto della psicanalisi gli oggetti e i processi concreti della regolazione fisiologica che la ricerca in biologia andava descrivendo con crescente ricchezza di dettaglio e precisione.

### *Il concetto di "alexitimia" ed il linguaggio corporeo*

La questione dell'espressione comportamentale delle emozioni, sia pure riveduta in alcuni suoi aspetti metodologici, costituisce un problema fondamentale anche per gli approcci più biologistici della psicosomatica contemporanea. Tuttavia, ancora in tempi non troppo remoti dai nostri, si è tentato nuovamente di indagare tale questione dal punto di vista linguistico e simbolico. Nel 1963, ad esempio, Marty, de M'Uzan e David introdussero il concetto di «pensiero operativo» per indicare una presunta povertà immaginativa ed una scarsa attitudine alla simbolizzazione dei pazienti psicosomatici. Secondo i tre psicanalisti francesi, il malato psicosomatico è di solito una persona efficiente ed apparentemente ben adattata, estremamente concreta ed incapace di staccarsi col pensiero dal presente immediato. Tale incapacità di vivere, intendere e verbalizzare le proprie emozioni venne chiamata «alessitimia» da due di psichiatri dell'Università di Harvard, Peter Sifneos e John Nemiah (1970). Il termine significa letteralmente «incapacità di leggere le emozioni». Una caratteristica che, secondo gli autori, costringerebbe i pazienti psicosomatici a sviluppare un linguaggio del corpo abnorme e patogeno.

Sia il concetto di pensiero operativo che quello di alessitimia, com'era prevedibile dai presupposti sui quali erano stati concepiti, sono rimasti allo stato puramente descrittivo e teorico. La problematicità della spiegazione dell'idea di linguaggio somatico di conversione in una termini fisiologici rappresenta, infatti, l'elemento che ha determinato la crisi dell'impianto tradizionale della psicosomatica. La teoria del pensiero operativo e quelle ad essa collegate si sono rilevate inutili persino sul piano psicologico, quello dal quale erano state formulate. L'impossibilità di valutare in termini quantitativi standardizzati il grado di "alessitimia" ha, infatti, impedito che tale concetto avesse una valenza tangibile per la comprensione della psicologia del paziente psicosomatico.

D'altra parte, sul piano medico, l'apogeo raggiunto dalla psicosomatica negli anni '50, in massima parte dovuto allo sviluppo concettuale dell'idea di linguaggio somatico delle emozioni, non ha avuto alcun impatto sul trattamento e la prevenzione dei cosiddetti disturbi psicosomatici, tanto che il sospetto con cui si guardava alla spiegazione psicogenetica di talune malattie divenne negli anni '60 aperto rifiuto. La malattia psicosomatica non esiste, si affermava decisamente, essa rappresenta l'illusorio tentativo di interpretare una condizione morbosa per la quale non è stata ancora trovata una spiegazione scientifica.

Tale approccio alla psicosomatica, finalmente, va inaridendosi parallelamente alla crescente crisi del modello interpretativo della psicanalisi e alla progressiva riduzione di talune patologie *ex emotione* paradigmatiche alla fisiologia, alla genetica ed alla biochimica. È il caso ad esempio della tireotossicosi, dell'asma, dell'ipertensione essenziale.

## BIOLOGIA E PSICOSOMATICA. DALLA "REAZIONE DI ALLARME" DI CANNON AL CONCETTO DI "STRESS" DI SELYE.

L'approccio biologico alla medicina psicosomatica, alla malattia *ex emotione*, si sviluppa soprattutto, come abbiamo già accennato, a partire dalle ricerche sulla fisiologia delle emozioni avviate da Cannon.

Il problema centrale della ricerca di Cannon era quello della determinazione dei meccanismi del controllo e della regolazione fisiologica, cioè a dire, i processi biochimici ed integrativi attraverso cui gli organismi viventi mantengono la stabilità dei parametri di ciò che Claude Bernard aveva chiamato *milieu intérieur*, la matrice fluida - sangue e linfa - che bagna le cellule. «Tutti i meccanismi vitali, qualunque essi siano, hanno soltanto uno scopo, quello di preservare la costanza delle condizioni nell'ambiente interno», aveva scritto Bernard nel 1878. Cannon fece di questo postulato l'assioma fondante della sua lunga ricerca in fisiologia e delle sue fondamentali riflessioni teoriche sulla natura dei processi normali e patologici negli organismi.

Egli affrontò immediatamente tale questione sul piano di integrazioni più vasto, quello psicobiologico. Questo era un approccio alla comprensione dei fenomeni biologici estremamente moderno e sofisticato. Cannon era, infatti, convinto che solo un punto di vista di tipo "olistico", cioè teso allo studio dell'organizzazione fisiologica nel suo complesso, avrebbe permesso di conoscere i processi fondamentali della vita. Tuttavia, tale comprensione si doveva realizzare sperimentalmente, attraverso la riduzione dei processi integrativi ai termini fisici e chimici (1929).

L'introduzione del nuovo e rivoluzionario concetto di omeostasi aveva esattamente lo scopo di evidenziare la distanza della sua riflessione dalle rarefatte speculazioni dei biologi vitalisti che in nome dell'unità dell'organismo e della sue capacità autoregolative postulavano la presenza di principi non fisici nell'organizzazione biologica.

«Ci si potrebbe riferire alle condizioni costanti che sono mantenute nell'organismo col termine *equilibrio*. Questa parola, tuttavia, è usata nel suo preciso significato soltanto quando la si applica all'interpretazione di stati fisico-chimici relativamente semplici di sistemi chiusi dove forze conosciute si bilanciano. I processi fisiologici coordinati che mantengono lo stato stazionario negli esseri viventi sono così complessi e peculiari - implicando il lavoro integrato del cervello e dei nervi, del cuore, dei polmoni, dei reni e della milza - che ho suggerito una speciale definizione per questi stati, *omeostasi*. La parola non implica qualcosa di immobile e fisso, una stagnazione. Essa vuole indicare una condizione, una condizione che può variare, ma relativamente costante.» (Cannon, 1939/1963, p. 24)

Cannon si era avvicinato allo studio dei processi autoregolativi ed integrativi negli organismi indagando le influenze del sistema nervoso e delle emozioni sul canale alimentare. Il suo primo volume, *The mechanical factors of digestion*, infatti, si chiude, indicativamente, con un capitolo sulla maniera in cui i cambiamenti fisiologici prodotti dagli stati affettivi possono disturbare tali processi.

L'influenza degli stati affettivi sulla digestione, lo portò a studiare, in maniera sistematica, i diversi effetti fisiologici dell'attivazione emozionale. I risultati di queste ricerche andranno a costituire il volume, *Bodily changes in pain, hunger, fear and rage*. Nel 1911, ad esempio, aveva dimostrato che era possibile indurre la secrezione di adrenalina con stimoli dotati di forte connotazione affettiva. Le ricerche sulla fisiologia dell'emozione, conseguentemente, posero in grande evidenza le funzioni del sistema nervoso simpatico. È, infatti, tale divisione del sistema nervoso autonomo a mediare la complessa reazione viscerale che avviene in concomitanza alle esperienze emotive e soprattutto nelle situazioni

pericolose per la sopravvivenza e l'integrità dell'organismo, in tali casi essa è chiaramente adattativa, «reazione d'allarme» la definì Cannon, e finalizzata a preparare le migliori condizioni organiche per la lotta o per la fuga. Il simpatico trasporta impulsi nervosi che accelerano il ritmo cardiaco, provocano contrazione dei vasi sanguigni, dilatano gli alveoli, mobilitano le riserve di zuccheri dal fegato, causano l'arresto delle funzioni digestive ed infine provocano il rilascio di adrenalina dalla midollare del surrene, producendo così un'altra serie di effetti. Dato che l'adrenalina, viaggiando nel torrente sanguigno, raggiunge tutti i compartimenti corporei e dato che essa possiede le stesse azioni degli impulsi nervosi simpatici sugli organi interni, Cannon propose di intendere questa cooperazione fisiologica come un unico sistema funzionale che definì "meccanismo simpatico-adrenale".

Egli, tuttavia, riconobbe che tale sistema autoregolativo lavorava entro un ambito preciso di livelli di sollecitazione da parte dell'ambiente esterno ed interno. In un importante saggio del 1935, infatti, egli rivelava i risultati di una serie di verifiche sperimentali sulle capacità dei meccanismi di compenso fisiologici, in condizioni normali o chirurgicamente manipolate, di resistere a stimolazioni ambientali abnormi (esposizione a temperature bassissime, al caldo, somministrazione di aria alterata, ecc.), dimostrando come oltre una certa soglia critica di pressioni la tensione al riaggiustamento non riesca più a mantenere le condizioni fisico-chimiche ideali dell'ambiente interno. In tale articolo, peraltro, Cannon introdusse per la prima volta la parola «stress» nella terminologia biomedica. Egli denominò, infatti, con tale termine le sollecitazioni ambientali e propose di riferirsi con la locuzione «livello critico di stress» alla soglia massima di sopportazione dei meccanismi di compenso fisiologici.

### *Lo stress e la sindrome generale di adattamento*

Il concetto di stress venne sviluppato nelle sue implicazioni fisiopatologiche dal medico viennese Hans Selye. Nel 1936, infatti, egli aveva scoperto che sottoponendo dei ratti a stimoli nocivi diversi (somministrazione di sostanze tossiche, esposizione al freddo, al caldo, emorragie, infezioni, intenso lavoro muscolare) si otteneva sempre uno stesso quadro di alterazioni: ipertrofia delle surrenali, atrofia del timo e delle ghiandole linfatiche, sviluppo di ulcere gastriche. Questa strana risposta, lo stress secondo Selye, venne interpretata come conseguenza di una reazione adattativa e difensiva, di natura stereotipata ed aspecifica dell'organismo, che egli denominò nel 1946 «sindrome generale di adattamento» (*General Adaptation Syndrome*, GAS). Le ricerche successive di Selye (1950, 1956, 1974, 1975) evidenziarono che tale risposta neuro-umorale veniva mediata dall'attivazione del cosiddetto asse ipotalamo-ipofisi-corticosurrene, di cui l'ormone adrenocorticotropo (ACTH) secreto dal lobo anteriore dell'ipofisi è il mediatore centrale, ragione per cui Selye lo definì «ormone dello stress», e si manifestava attraverso un notevole incremento della concentrazione ematica degli ormoni corticosurrenali.

La sindrome generale di adattamento si evolveva, secondo Selye, in tre fasi caratteristiche (1) la reazione di allarme, che consiste nel tipico quadro fisiologico di attivazione simpatica (*arousal*) già descritto da Cannon; (2) la fase di resistenza che mantiene l'*arousal* in risposta al protrarsi dello stimolo nocivo; (3) la fase di esaurimento che corrisponde allo stadio in cui l'organismo, avendo "bruciato" - secondo Selye - tutta l'«energia per l'adattamento», diviene incapace di rispondere funzionalmente alle richieste dell'ambiente.

Selye comprese che gli stimoli che potevano innescare la GAS potevano essere non solo di natura fisico-chimica, ma anche psicosociale. Sulla base di numerosi dati sperimentali (1951, 1952, 1953, 1954, 1955), inoltre, egli postulò che il meccanismo

patogenetico di molte condizioni morbose fosse da ricercare nella cronicizzazione dell'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-corticosurrene e in una soppressione delle risposte immunitarie tipica dell'eccessivo prolungarsi della fase di resistenza della GAS. In questo senso, Selye stabiliva una continuità così stretta tra i normali processi dell'aggiustamento omeostatico e quelli della malattia, tra fisiologia e patologia che poteva addirittura scrivere provocatoriamente: «la completa libertà dallo stress è la morte. Contrariamente a quanto si pensa di solito, noi non dobbiamo, ed in realtà non possiamo evitare lo stress, ma possiamo andargli incontro in modo efficace traendone vantaggio.» (1973).

Questa idea dello stress, inoltre, permetteva di concepire la malattia come un evento a causalità plurifattoriale. La condizione morbosa poteva essere finalmente intesa come il prodotto dell'intervento di fattori eterogenei ed aspecifici su una predisposizione specifica del terreno organico, cioè a dire, una "debolezza d'organo" geneticamente determinata.

Nel periodo in cui Selye scopriva la GAS si andava sviluppando la moderna endocrinologia e una folta schiera di ricercatori cominciava a portare alla luce la complessità dei processi di comunicazione cellulare mediata attraverso il torrente sanguigno da una classe di messaggeri ordinata gerarchicamente e le correlazioni chimiche e funzionali esistenti tra sistema endocrino e sistema nervoso. Tali scoperte aveva permesso di spiegare i meccanismi dello stress in termini di mediazioni neuroendocrine, doveva esistere, pertanto, argomentava Selye (1959), un «primo mediatore» di natura chimica o nervosa che traducesse le sollecitazioni ambientali in regolazioni neuroendocrine.

Il concetto di stress così definito da Selye, al di là delle controversie sul suo significato e sull'esagerata estensione semantica che esso finì per assumere, costituiva il primo modello biologico per l'interpretazione dello sviluppo delle malattie psicosomatiche. Per questa ragione, come testimonia la sua estrema diffusione nella letteratura biomedica e biopsicologica, esso ha profondamente influenzato, in senso integrazionistico ed organismico, la biologia, la medicina e la psicologia degli ultimi trent'anni.

## **STRESS ED EMOZIONI**

L'interrogativo principale generato dalla teoria dello stress di Selye era quello dell'identificazione dei meccanismi biologici attraverso i quali stimoli di natura diversa finiscono per indurre la stessa reazione aspecifica della GAS. Fu John Mason, alla fine degli anni '60, ad indicare una soluzione alternativa, ed immediatamente verificabile, del problema della ricerca del "primo mediatore" ipotizzato da Selye.

Nel corso delle sue ricerche sulla neuroendocrinologia dello stress, Mason aveva osservato che la reazione di adattamento che si produce in risposta a stimoli fisici e quella evocata da sollecitazioni di ordine psicosociale sono mediate entrambe dall'attivazione fisiologica di tipo emozionale (1968). Così, il primo mediatore di Selye era rappresentato, secondo Mason, dal complesso psicobiologico comprendente i correlati anatomofisiologici delle emozioni e la struttura psicologica dalla quale queste ultime sono state evocate (1975a, 1975b). In sostanza, la reazione di stress si produce, secondo Mason, soltanto quando gli stimoli di tipo fisico o di tipo psicosociale arrivano ad indurre una reazione emozionale.

Ma come e dove si produce tale reazione, in che modo essa genera il riadattamento e perché? Per rispondere a tali questioni basilari, la ricerca sullo stress ha dovuto nuovamente fare i conti con quell'ambito di indagini sperimentali dai quali essa era germogliata con Cannon: la biologia delle emozioni.

### **La biologia delle emozioni e il suo significato per una nuova teoria della malattia**

La storia della biologia delle emozioni comincia sul finire del secolo scorso con le riflessioni teoriche e le ricerche del filosofo e psicologo americano, William James (1884) e del fisiologo danese, Carl Lange (1885). La teoria delle emozioni James-Lange ribaltava l'idea del senso comune che considerava i cambiamenti fisiologici dell'attivazione emozionale come una conseguenza, o al massimo una concomitanza, del vissuto affettivo. «La mia tesi», scriveva James, «è che i cambiamenti corporei seguono direttamente la PERCEZIONE del fatto eccitatorio, e che il sentimento dei cambiamenti stessi al loro manifestarsi È l'emozione». Cioè a dire, la frequenza cardiaca non aumenta perché si ha paura, ma si ha paura perché si ha tachicardia, oppure, non si ha tensione muscolare perché si è in ansia, ma si è in ansia perché si ha tensione muscolare. Se il vissuto affettivo è esclusivamente la manifestazione psichica di fenomeni fisiologici, è ovvio che, come hanno fatto James e Lange, per spiegare la diversità qualitativa con cui le emozioni si affacciano alla coscienza, si dovesse postulare una corrispondenza specifica tra quadri di attivazione somatica ed emozioni.

Successivamente la ricerca sulla biologia delle emozioni, abbandonando, l'aspetto funzionale, si indirizzò soprattutto alla localizzazione delle strutture anatomiche responsabili dei comportamenti affettivi. La storia di tale ricerche fu caratterizzata da un progressivo aumento della risoluzione nella mappatura dei centri e delle vie nervose responsabili del fatto emotivo. Così, dalla teoria talamica di Cannon (1927), si passava, attraverso la teoria ipotalamica di Philip Bard (1934a, 1934b), a quella dei singoli nuclei ipotalamici di Walter Hess (1957), una concezione che lo spagnolo Josè Delgado affinò ulteriormente con i suoi esperimenti di radiostimolazione sulle scimmie e sui tori (1967, 1969).

Pur rimanendo all'interno di questo programma di ricerca, il medico francese, James Papez, nel 1937, affrontò, oltre al problema della localizzazione delle strutture emozionali, la questione del loro ruolo funzionale. Papez aveva cominciato le sue ricerche sulle basi

neurofisiologiche dei processi affettivi nel tentativo di spiegare le cause delle forti reazioni emotive, angosce, terrore, paura parossistica, rabbia, che compaiono nella fase acuta delle infezioni rabbriche. Papez sapeva che le lesioni prodotte dal virus della rabbia interessano principalmente la circonvoluzione ippocampica. L'ippocampo fa parte di un insieme funzionale di strutture definite "lobo limbico" da Paul Broca nel 1878, strettamente connesse all'ipotalamo e contenenti il nucleo dell'amigdala e del setto. In base a questi dati Papez propose un "nuovo meccanismo delle emozioni": il lobo limbico rappresenta il centro integrativo superiore delle emozioni, il sito nervoso in cui i «pensieri e le emozioni» vengono coordinati.

L'ipotesi di Papez era, e rimane tutt'oggi, valida per almeno due ragioni. In primo luogo, per la ricca interconnessione del lobo limbico con la neocorteccia, cioè a dire, con la struttura nervosa responsabile delle attività psichiche superiori. Tali connessioni, infatti, potrebbero garantire il substrato anatomico della mutua dipendenza tra emozioni e livello cognitivo. In secondo luogo, la contiguità del sistema limbico, che media il vissuto soggettivo, con l'ipotalamo, responsabile dell'organizzazione delle risposte emotive a livello fisiologico e comportamentale, spiega l'"ubiquità" del fatto emotivo: il suo esprimersi allo stesso tempo sul piano psicologico-comportamentale e su quello somatico.

Sulla base della teoria di Papez, Paul David MacLean ha proposto, a partire dalla fine degli anni '40, una visione biologica più generale delle emozioni (1949, 1954). Nella suggestiva suddivisione tripartita del sistema nervoso centrale proposta da MacLean sulla base di considerazioni funzionali e filogenetiche, il circuito di Papez viene identificato con le strutture paleoencefaliche responsabili dell'organizzazione dei comportamenti legati alla sopravvivenza dell'individuo (lotta, fuga e soddisfacimento dei bisogni biologici) e della specie (attività riproduttiva, cure materne, relazioni sociali nel gruppo) e caratterizzati da spiccati correlati emozionali di carattere fisiologico (percezione di squilibri omeostatici e attivazione dei quadri fisiologici di supporto all'azione) e presumibilmente psichico (connotazione affettiva degli squilibri fisiologici e dell'attivazione generale).

Il «sistema limbico» o «cervello viscerale», come MacLean intese chiamare il paleoencefalo nel 1952, si sovrappone nel corso dell'evoluzione ai nuclei nervosi spinomidollari, «cervello rettiliano» li definisce MacLean, siti centrali del controllo dell'omeostasi fisiologica in quanto responsabili delle attività di base dell'organismo di livello organizzativo innato ed immodificabile, come le funzioni respiratorie, circolatorie, alimentari, locomotorie e posturali. In questo modo, il sistema limbico integra le informazioni elaborate a livello spinomidollare correlandole con un preciso vissuto emotivo e permette all'organismo di liberarsi dagli stereotipi comportamentali delle strutture spinomidollari, di apprendere risposte individuali alle sfide dell'ambiente, di adattarsi attivamente a situazioni nuove. La filogenesi, poi, con lo sviluppo massiccio della neocorteccia presso i Mammiferi più evoluti, porta entrambi tali meccanismi funzionali - spinomidollare e paleoencefalico - sotto il controllo del neocervello, la cui organizzazione si struttura fortemente in base alle esperienze individuali e si caratterizza per le capacità cognitive che riesce ad esprimere.

Il modello tripartito di MacLean, al di là delle obiezioni che si possono muovere ad una immagine che spesso trascura l'integrazione e la continuità dei livelli anatomofunzionali del cervello e che alcune volte serve all'autore per azzardare ipotesi assolutamente speculative in campo psichiatrico (1952, 1969), è stato senza dubbio utilissimo per comprendere l'aspetto funzionale ed adattativo delle emozioni, cui facevamo menzione all'inizio del saggio, e per inquadrare gli stati affettivi entro una teoria del comportamento di marca biologica ed evolutivista. Grazie anche a MacLean, infatti, oggi l'emozione può essere intesa, in accordo con Paolo Pancheri (1986, p. 32), «come una modificazione delle

condizioni omeostatiche di base, finalizzata alla conservazione dell'individuo o della specie per mezzo di specifici comportamenti e di modificazioni somatiche che ne costituiscono il supporto fisiologico e metabolico.»

Questa concezione delle emozioni come tramite principale dell'adattamento dell'individuo amplia da un lato l'idea dello stress, assegnando finalmente un ruolo attivo dell'organismo nel confronto con l'ambiente, mentre dall'altro, chiarisce definitivamente che il fattore patogenetico della malattia psicosomatica è da ricondurre ad alterazioni nell'espressione dei correlati biologici e comportamentali delle emozioni e non alla "sfuggente" dimensione psichica di queste.

### **Psicologia e specificità dello stress. Mason e Lazarus.**

L'idea delle reazioni emozionali come strumento per l'adattamento permeava ed indirizzava gli studi di Mason. Egli, infatti, estese finalmente le ricerche sullo stress iniziate da Selye ai processi di adattamento biologico e comportamentale che si verificano in normali condizioni di stimolazione fisica ed ambientale e quindi non soltanto nelle situazioni critiche d'emergenza e di pericolo immediato. Con tali studi, Mason dimostrò che la reazione fisiologica a livelli relativamente bassi di stimolazione fisica e psicosociale è specifica ed individualizzata (1971), laddove la risposta di adattamento a *stressors* eccezionali è aspecifica e scarsamente modificabile dall'esperienza, indicando così che le basi organiche e comportamentali della sindrome di adattamento sono determinate geneticamente e cognitivamente.

La dimensione cognitiva della reazione emozionale è stata descritta dagli studi di Richard Lazarus sul concetto di «stress psicologico» (1966, 1970, 1977). Lazarus ha messo in evidenza come l'attivazione fisiologica emozionale non venga innescata direttamente dai cosiddetti *stressors*, ma costituisca il risultato finale di una valutazione cognitiva del significato di minaccia e pericolo dello stimolo ambientale e delle possibilità di affrontarlo con successo (*to cope*, scriveva Lazarus). In particolare, il concetto di *coping* ha conosciuto una grande fortuna in medicina psicosomatica in quanto portava alla luce l'importanza degli aspetti comportamentali nella gestione dello stress e nel dominio delle sue potenzialità patogene. Numerose ricerche psicofisiologiche (Schachter, Singer, 1962; Schachter, 1966; Bolles, 1974; Meichenbaum, 1977), infatti, hanno dimostrato che il ruolo della sfera cognitiva nella genesi e nella cronicizzazione della condizione di stress nell'uomo è non solo importante, ma addirittura preminente rispetto a quello giocato dagli stimoli ambientali.

### **Specificità dello stress ed articolazione dei programmi adattativi**

L'accento sulle componenti specifiche dello stress tipico delle condizioni usuali dell'esistenza dell'animale e dell'uomo, unitamente alla nuova idea delle emozioni sopra descritta, è alla base della revisione dell'idea stessa di stress. Da Selye in poi, infatti, lo stress è stato inteso soltanto come una reazione adattativa e difensiva dell'organismo a stimolazioni pericolose per l'integrità o la sopravvivenza individuale. L'analisi delle componenti fisiologiche e comportamentali implicate in situazioni adattative diverse e meno "urgenti" della vita dell'organismo ha tuttavia indicato che l'idea di stress si può estendere proficuamente anche a quelle condizioni organiche, ed ambientali in cui la sopravvivenza individuale non è posta immediatamente in gioco, come ad esempio la fame e la sete, la stanchezza, o non lo è affatto, come in occasione di sollecitazioni a carattere etologico e

sociale, per esempio, la riproduzione e le relazioni interindividuali. Il concetto di reazione allo stress, pertanto, si può far coincidere, a nostro avviso, con la nozione di adattamento della biologia evuzionistica. Ciò permette di rivedere il concetto stesso di malattia. Entro questa prospettiva, infatti, cade, come era già implicito nel modello fisiopatologico di Selye, la distinzione tra malattie somatiche e malattie psicosomatiche, o per meglio dire scompare l'idea stessa di malattia psicosomatica, in quanto entrambi i tipi di patologie possono considerarsi come l'effetto di uno stressor (fisico, biologico o psicosociale), non sufficientemente o male arginato dai processi adattativi, su un terreno biologico di predisposizione.

### *Apprendimento e specificità della reazione emozionale*

La vecchia patologia psicogenetica, così, diventa il sintomo di una reattività emozionale che invece di realizzarsi in maniera integrata e bilanciata sia sul piano comportamentale che su quello dell'attivazione fisiologica tende a scaricarsi preferenzialmente sul versante somatico e a fissarsi, come agente patogeno su un organo vulnerabile. Questo schema interpretativo, che è stato sviluppato soprattutto da Pancheri (1982, 1984, 1986) sul modello psicodinamico di bilancia psicosomatica di Claus Bahnsen (1964, 1966, 1969), presuppone la possibilità che gli schemi di reattività emozionale relativi alle varie stimolazioni ambientali possano essere modellati dall'esperienza individuale e da processi di apprendimento che hanno luogo soprattutto nelle prime fasi dell'età evolutiva.

Ora, se era lecito e banale postulare l'esistenza dei fenomeni cognitivi di modificazione funzionale del comportamento, più difficile era ipotizzare l'apprendimento di modelli di risposta fisiologica. Questo fenomeno, tuttavia, era stato già dimostrato da alcuni importanti studi realizzati in Unione Sovietica a partire dalla fine degli anni venti. La ricerca sovietica, infatti, aveva applicato il paradigma dei riflessi condizionati del grande Ivan Pavlov, all'indagine di una serie enorme di fenomeni psicofisiologici, sviluppando, parallelamente alla teoria del condizionamento classico e quindi esterocettivo, una dottrina dettagliata del condizionamento "interocettivo", cioè a dire dell'apprendimento di un riflesso condizionato da parte di un organo viscerale o per mezzo di uno stimolo proveniente da un organo viscerale. L'occidente rimase del tutto ignaro di questo tipo di ricerche finché nel 1957 non venne tradotta in inglese l'opera maggiore, *The cerebral cortex and the internal organs*, pubblicata a Mosca nel 1943 da uno dei più importanti personaggi di questo settore di indagini, l'allievo di Pavlov, Kostantin Bykov. A tale traduzione, così, fecero seguito una serie di classici studi psicofisiologici (Di Cara, Miller, 1968; Di Cara, 1970; Miller, 1969a, 1969b) che confermarono la possibilità del condizionamento operante delle reazioni autonome. Questi dati, inoltre, sono serviti alla messa a punto di una terapia comportamentale per lo stress basata su tecniche sperimentali per il controllo volontario delle reazioni vegetative: il *biofeedback*. In essa il soggetto apprende a regolare alcuni parametri fisiologici, come la pressione arteriosa, la motilità gastrointestinale, attività elettrica cerebrale, ecc., attraverso un apparato di misurazione specifico che fornisce un *feedback* e che quindi lo informa se il controllo è stato o meno conseguito.

Si può affermare, allora, che lo sviluppo individuale porta, su basi genetiche ed apprese, ad una specificità dei quadri di attivazione fisiologica delle reazioni emozionali e quindi ad una specificità dei precursori biologici della malattia che sensibilizzano il terreno biologico, rendendolo vulnerabile rispetto alla malattia, oppure agiscono, manifestandosi patologicamente su una debolezza congenita.

Prendendo in considerazione la reazione emozionale come risposta integrata finalizzata all'adattamento, tuttavia, non si deve dimenticare l'aspetto comportamentale. Ora, nel corso

dello sviluppo si codificano degli schemi integrati di reazione emozionale che possono risultare patogeni, ad esempio un rinforzo psicosociale verso l'inibizione dell'espressione comportamentale delle emozioni (stimolo psicologico assai diffuso nella civiltà moderna) può mantenere alti i livelli di attivazione fisiologica, in quanto la sollecitazione non viene rimossa o affrontata, e potenziare, quindi, l'azione patogena degli stressors. Ad esempio, è stato dimostrato (Grings e Dawson, 1978) che in individui cui non è stato dato modo di scaricare uno stato di aggressività sperimentalmente indotto e che dichiaravano di avere fantasie e pulsioni aggressive, hanno degli indici di attivazione fisiologica molto più alti e persistenti degli individui a cui è stato permesso di aggredire verbalmente o fisicamente la persona da cui proveniva la frustrazione sperimentale. La malattia psicosomatica, così, può intendersi, seguendo Henry Laborit (1986), come una patologia dell'inibizione dell'azione.

L'evoluzione costituisce il percorso storico della modificazione casuale di strutture e funzioni organiche finalizzate alla sopravvivenza dell'individuo e della specie. Tale percorso ha fatto sì che nello stress, comportamento e reazione biologica siano tra loro correlati ed integrati per assicurare l'adattamento funzionale alle sollecitazioni ambientali. In questo senso, diviene possibile e utile studiare la configurazione dell'attività biologica che si accompagna ad ogni specifico comportamento adattativo e quindi ad ogni specifica reazione emozionale.

### **Dalla specificità emozionale della risposta autonoma alla neuroendocrinologia dello stress.**

La ricerca sui correlati biologici specifici in relazione ai diversi stressors è stata svolta sino agli anni '70, a dispetto del discredito che tale disciplina conosceva (spesso non a torto) presso le scienze di base, dalla psicofisiologia. Ax (1953) fu uno dei primi psicologi a lavorare intensamente all'accertamento quantitativo delle risposte autonome nelle emozioni, attraverso misurazioni delle variabili fisiologiche in gioco in tali reazioni: frequenza cardiaca, pressione arteriosa e distribuzione del flusso sanguigno, risposta pupillare, conduttanza cutanea e risposta elettrogalvanica, attività gastrointestinale e urinaria. Altri ricercatori, invece, lavorarono alla determinazione delle variazioni dei fenomeni bioelettrici "centrali" e periferici negli stati affettivi: attività elettroencefalografica (EEG) ed elettromiografica (EMG). Per quanto riguarda le correlazioni tra emozioni ed EEG il dato fondamentale emerso fu la desincronizzazione dell'attività elettrocorticale, *arousal* corticale lo definiva Lindsley (1951), che si registra nell'attivazione emozionale (Berlyne, 1960) ed il ripristino del ritmo alfa che si produce col rilassamento (Lindsley, 1951), o grazie agli esercizi di concentrazione e meditazione (Anand et al., 1961). Robert Malmo ed Elizabeth Duffy, invece, furono le figure di spicco nella ricerca elettromiografica sulla tensione muscolare generalizzata o di gruppi muscolari specifici che si osserva nelle emozioni. La Duffy (1962) postulava che la tensione generalizzata fosse l'indice preminente dell'attivazione emozionale. Mentre Malmo (1949, 1950, 1970), analizzando l'attività EMG di vari gruppi muscolari, giunse a ipotizzare l'esistenza di una specificità di tale attività rispetto alle diverse emozioni, cioè a dire, delle configurazioni di iperattività cronica EMG in specifici gruppi muscolari per ogni tipo stato affettivo.

Rispetto a tali indagini quantitative sull'attività autonoma, le ricerche sui cambiamenti neuroendocrini nelle reazioni emozionali hanno avuto sicuramente maggiore rilevanza per la comprensione dei processi di adattamento biologico allo stress. Esse, infatti, avevano portato già negli anni '60 ad una definizione piuttosto chiara dei principali

meccanismi funzionali che intervengono in risposta alle stimolazioni in grado di evocare una reazione emozionale.

La fisiologia del primo di questi meccanismi adattativi, il sistema simpatico-midollare, di cui Cannon, come abbiamo visto, aveva dato una prima descrizione sperimentale, venne indagata saggiando quantitativamente e farmacologicamente l'azione dei suoi mediatori catecolaminergici, adrenalina e noradrenalina (Mason et. al.,1966; Elmadjian et al., 1957; Brady e Hunt,1955; Funkestein,1956; Silverman e Cohen,1960). Tali ricerche dimostravano dettagliatamente l'azione relativamente aspecifica di "pronto intervento" funzionale e metabolico che tale sistema esplica in condizioni di stress, ma non riuscirono a rilevare l'incidenza nel rapporto tra stress emozioni e catecolamine di importanti variabili biologiche e psicosociali. Fu soprattutto Marianne Frankenhaeuser a studiare l'intervento di queste variabili sulle funzioni del sistema simpatico-midollare. La Frankenhaeuser accertò ad esempio una risposta catecolaminica a condizioni di ipostimolazione (1971) e l'esistenza di un fenomeno di abitudine allo stressor che porta ad una progressiva riduzione del rilascio delle catecolamine (1952); una sensibile specificità dei due mediatori del sistema rispetto al tipo di attivazione emozionale: l'adrenalina aumenta nell'ansia, nella paura e in generale nelle condizioni di incertezza, la noradrenalina negli stati di rabbia ed ostilità (1970) ed infine una evidente correlazione tra il sesso e la configurazione della risposta catecolaminica, che sembra dovuta, però, più che a fattori genetici al tipo di stile comportamentale e al ruolo sociale che l'educazione impone ai due sessi (1976).

Anche l'azione di supporto metabolico al comportamento esplicita dall'altra fondamentale organizzazione funzionale attivata nello stress, il sistema ipotalamo-ipofisi-corticosurrene, è stata indagata nei suoi mediatori chimici. Tali studi, concordanti nel rilevare l'incremento di ACTH e corticosteroidi, hanno ampiamente confermato i dati che Selye aveva ottenuto nelle sue prime ricerche sulla fisiologia dello stress, ma hanno fatto luce anche sui fattori d'ordine genetico (Hamburg, 1967; Barchas et al., 1974) e cognitivo (Levine, 1978; Katz et al., 1970) che modulano la secrezione degli ormoni di tale sistema. I fattori cognitivi sembrano addirittura capaci di dissociare la risposta catecolaminica dall'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-corticosurrene. La Frankenhaeuser (1978) ha infatti osservato che in compiti impegnativi la cui esecuzione era però caratterizzata da alti livelli di padronanza e sicurezza si registrava un aumento delle catecolamine ed una riduzione dell'escrezione di cortisolo.

Anche gli studi sui diversi sistemi di risposta ormonale alla reazione emozionale, (Lacey, 1967; Mason, 1972, 1974, 1975a, 1975b, 1975c; Laferla et al., 1978), come i cambiamenti dell'attività secretoria correlati nella neuroipofisi, nella tiroide, nel pancreas e nelle gonadi e nella produzione ipofisaria di ormone della crescita, hanno confermato l'idea della specificità dei modelli di aggiustamento fisiologico ai vari tipi di stress.

All'inizio degli anni '70, frattanto, il settore di ricerca sulla neurosecrezione, aperto sul finire degli anni venti da Ernst Scharrer (1928), conosceva uno sviluppo impetuoso. Andrew Schally, infatti, isolava e sintetizzava per la prima volta, determinandone la natura peptidica, uno dei fattori di rilascio ipotalamici (*releasing factors*), con funzioni di controllo sull'attività dell'adenoipofisi, la cui esistenza era stata ipotizzata da John Davis Green e Geoffrey Harris nel 1947. Così, nel giro di pochi anni veniva provata conclusivamente l'esistenza di un fattore di rilascio ipotalamico di natura peptidica per ogni ormone dell'ipofisi anteriore. Ciò dimostrava che le funzioni di regolazione svolte dal sistema endocrino sono poste, attraverso la mediazione peptidica dei fattori di rilascio sulla secrezione degli ormoni dell'ipofisi anteriore, sotto il controllo del sistema nervoso centrale e scoprieva, quindi, i meccanismi chimici del livello più elevato di integrazione fisiologica correlata alle emozioni e alle reazioni adattative allo stress.

Assolutamente rivoluzionaria, poi, è stata la scoperta di nuove sostanze di natura peptidica presenti ed attive nel sistema nervoso e nei tessuti periferici con funzioni, rispettivamente, di organizzazione del comportamento e di controllo dell'attività fisiologica. Grazie ad essa, infatti, si è compreso che le funzioni del cervello e più in generale la regolazione e l'integrazione fisiologica vengono modulate da numerose sostanze chimiche oltre ai classici neurotrasmettitori e messaggeri endocrini. Molte di queste sostanze sono neuropeptidi originariamente studiati in altri distretti fisiologici come ormoni, peptidi dell'intestino, fattori di crescita. Ciò ha determinato un mutamento di enorme portata concettuale nelle neuroscienze e nella scienze del comportamento. Il livello di tali fenomeni neuroendocrini e neurosecretori è considerato ormai fondamentale per l'ampliamento delle conoscenze sulla biologia del comportamento e sulla chimica delle emozioni e quindi per la dimostrazione dell'esistenza di configurazioni di attività fisiologica specifiche per i vari stati affettivi ed adattativi.

Oltre 50 neuropeptidi sono conosciuti allo stato delle ricerche attuali e si pensa che ve ne siano almeno altrettanti da scoprire. I neuropeptidi e i relativi recettori sono distribuiti in regioni del sistema nervoso centrale, come la sostanza grigia periacqueduttale e in altri siti del sistema limbico di cui era nota da tempo l'importanza per l'anatomia delle emozioni, e in organi estremamente sensibili alla reazione emozionale, come i polmoni, lo stomaco e l'intestino. Sulla base di questi dati, nonché sulla capacità di tali molecole di alterare l'umore e il comportamento, Candace Pert, l'allieva di Solomon Snyder cui va il merito di aver dimostrato la presenza di recettori per gli oppiacei nel cervello (Pert e Snyder, 1973), ha ipotizzato che i neuropeptidi siano i mediatori primari delle emozioni (Pert et al., 1985; Pert, 1986).

Come afferma la Pert (Pert et al., 1985), inoltre, i neuropeptidi costituiscono una sorta di rete per la comunicazione dei diversi sistemi funzionali dell'organismo, attraverso la quale l'organismo può produrre una risposta adattativa alle stimolazioni ambientali integrata ed efficace. Concordemente, Pancheri (1986, p. 358) insiste sul «dato sconcertante» della «presenza contemporanea [dei neuropeptidi] a livello periferico, con funzioni endocrine, e a livello centrale con funzioni di neuromodulazione». Questa doppia rappresentazione neuropeptidica, infatti, suggerisce che l'azione di modulazione sul comportamento e l'azione sul metabolismo siano tra loro correlate. Così, secondo Pancheri (1986) i neuropeptidi costituiscono i messaggeri fondamentali di sistemi per l'integrazione biologico-comportamentale, a cui dà il nome di «sistemi peptidergici integrati». Esistono sistemi peptidergici integrati per ogni specifico programma adattativo, da quelli elementari di stress nella reazione d'allarme a quelli più complessi, finalizzati ad esempio alla riproduzione e al supporto vitale. Ad esempio, il sistema peptidergico dell'azione, attivato nell'ambito del programma di sopravvivenza individuale (lotta e fuga), è costituito dal peptidi ipotalamici CRF (*corticotropin releasing factors*) e TRH (*thyrotropin releasing hormone*) e da quelli adenoipofisari ACTH (*adrenocorticotropin hormone*, corticotropina) ADH (*antidiuretic hormone*, vasopressina). Tali sostanze a livello centrale preparano all'azione, migliorando l'attenzione, il livello di vigilanza e le capacità mnestiche e di apprendimento, a livello periferico, invece, producono il rilascio di ormoni tiroidei e di corticosteroidi e quindi l'attivazione metabolica generale e l'inibizione di eventuali reazioni infiammatorie.

I dati acquisiti sui neuropeptidi permettono, secondo Pancheri (1986, pp. 381-2), di interpretare in termini molecolari l'induzione dei precursori della malattia da parte di una reazione emozionale sbilanciata verso il substrato biologico. In questo caso, fattori psicosociali o cognitivi inibiscono a livello centrale l'espressione comportamentale del sistema peptidergico chiamato in causa dallo stimolo che quindi non può essere neutralizzato. Ciò impedisce che il sistema peptidergico venga disattivato. Così, l'azione

fisiologica periferica mantenuta ed in alcuni casi cronicizzata, finisce per alterare l'equilibrio omeostatico e produrre la malattia.

Ora, su questo modello di spiegazione, per certi versi ancora speculativo ed ipotetico - soprattutto per ciò che concerne l'interazione fra i livelli cognitivi e fisiologici che dovrebbero cooperare nella reazione emozionale - si è innestato, nel corso degli ultimi dieciquindici anni un *corpus* sempre più vasto di dati sulle relazioni funzionali e sulle connessioni molecolari, in cui una parte notevole è giocata dai neuropeptidi, tra sistema immunitario, sistema endocrino e sistema nervoso. Un *corpus* di dati che va disegnando gli indirizzi di ricerca di una disciplina di confine dal nome reboante ed in cui convivono istanze metodologiche ed oggetti di studio eterogenei e per certi versi incompatibili: la psiconeuroendocrinoimmunologia (PNEI). Una disciplina che, similmente a tutti i programmi di ricerca nella fase embrionale, è sistematizzata, a dispetto del numero di evidenze sperimentali di cui sembra disporre, su una struttura teorica ancora confusa e speculativa.

## PSICONEUROENDOCRINOIMMUNOLOGIA

Allo stato attuale l'ambito di ricerche della PNEI si caratterizza per quattro diversi approcci di indagine: (1) quello che studia l'influenza dello stress, delle reazioni emozionali, della personalità, sull'induzione e sull'evoluzione delle patologie immunologicamente controllabili, come quelle infettive e neoplastiche, e su quelle causate da disfunzioni immunologiche, come le allergie e le malattie autoimmunitarie: la psicoimmunologia; (2) l'approccio che indaga le alterazioni immunologiche che accompagnano alcune malattie mentali: l'immunopsichiatria; (3) quello che ricerca i meccanismi di alcune influenze del sistema immunitario sul sistema nervoso centrale: l'immunoneurologia; (4) il settore di indagine che analizza la regolazione operata dal sistema neuroendocrino sul sistema immunitario: la neuroendocrinoimmunologia.

Il programma di ricerca sperimentale della psicoimmunologia, il primo ad emergere storicamente tra questi quattro approcci, nacque negli anni venti dall'applicazione della teoria pavloviana dei riflessi condizionati allo studio della risposta immunitaria. Nel 1926, infatti, Metalnikov e Chorine dimostrarono che associando per un certo numero di sedute l'iniezione intraperitoneale di batteri (stimolo incondizionato) al grattamento di una parte del corpo (stimolo condizionato) di cavia, si poteva ottenere un forte incremento della concentrazione dei granulociti nell'essudato peritoneale soltanto con lo stimolo condizionato del grattamento.

I risultati ottenuti da Metalnikov e Chorine vennero confermati da una serie notevole di esperimenti effettuati da altri ricercatori sovietici, ma non produssero effetti di rilievo sull'immunologia e sulle scienze del cervello, né sembrarono, soprattutto al di fuori dell'Unione Sovietica, degni di ulteriore approfondimento.

Soltanto nel 1975 e per caso, il condizionamento della risposta immunitaria venne portato nuovamente alla ribalta quando lo psicologo americano Robert Ader, nel corso di un normale esperimento di condizionamento pavloviano, con cui intendeva indurre avversione per la saccarina in un gruppo di topi, si imbattè in un fastidioso fenomeno. Dopo aver fatto bere acqua dolcificata ai suoi animali, Ader somministrava loro un farmaco che dava un forte senso di nausea, la ciclofosfamide. Soltanto una sola esperienza era, in genere, sufficiente ai topi per associare la saccarina alla nausea e quindi ad evitare di bere acqua zuccherata. Tuttavia, nel corso dell'esperimento molti animali morivano senza apparente ragione. Dopo aver analizzato il protocollo di indagine, Ader comprese che ciò poteva essere causato dal farmaco che aveva usato come stimolo incondizionato. La ciclofosfamide, infatti, è un potente immunosoppressore. Egli ipotizzò, quindi, che nell'esperimento i topi avessero appreso ad associare la saccarina, oltre che alla nausea, anche ad una depressione del sistema immunitario e che quindi ogni volta che tali animali bevevano acqua dolcificata il loro sistema immunitario reagiva come se fosse stato alle prese con la ciclofosfamide.

Con la collaborazione dell'immunologo Nicholas Cohen, Ader confermò la sua ipotesi, dimostrando che i ratti condizionati dall'associazione saccarina-ciclofosfamide erano notevolmente meno resistenti del gruppo di controllo alle malattie infettive (Ader e Cohen, 1975).

Il termine psicoimmunologia, tuttavia, era stato introdotto già nel 1964 dallo psichiatra George Freeman Solomon per designare una nuova area di ricerca interdisciplinare di cui lo stesso Solomon, con Rudolf Moos, aveva proposto un modello teorico integrativo (Solomon, Moos, 1964). La ricerca di Solomon era partita da alcuni fatti di carattere immunopsichiatrico, come il fenomeno dell'associazione delle psicosi con il lupus eritematoso sistemico (Fessel e Solomon, 1960), per rivolgersi alla correlazione tra certi

profili di personalità e determinate malattie autoimmuni, come l'artrite reumatoide (Moos, Solomon, 1964). Successivamente Solomon indagò gli effetti dello stress sulle funzioni immunitarie (1969), mentre in anni più recenti ha cominciato ad occuparsi dell'azione dei meccanismi del sistema neuroendocrino sulla risposta immunitaria (Solomon e Amkraut, 1981). Solomon, pertanto, con i suoi studi ha spaziato in tutti i diversi settori della PNEI. Egli è, al contempo, un pioniere ed un'autorità in tale campo di ricerca, nonché uno dei primi che ha cercato di portarvi ordine teorico fissando i postulati per i quali sembrano esserci le evidenze necessarie ad affermare che «il sistema nervoso centrale influenza le funzioni immunologiche» (Solomon e Amkraut, 1983). Conseguentemente, useremo lo schema assiomatico di Solomon (1987) per illustrare sommariamente i contenuti e le linee di indagine della PNEI.

*I. Alcuni stili cognitivi e tratti di personalità sembrano influenzare la risposta immunitaria ad agenti patogeni.*

Moss e Solomon (1965a, 1965b), ad esempio, hanno trovato che pazienti femmine affette da artrite reumatoide sono caratterizzate da un maggiore spirito di sacrificio, e da tratti più forti di masochismo, arrendevolezza, servilismo e depressione rispetto alle loro sorelle sane. Parenti fisicamente sani con il fattore reumatoide presente nel siero (una IgM anti-IgG autoanticorpo), che può dare predisposizione allo sviluppo della malattia, sono psicologicamente più adattati e sani di quelli privi di questo anti-autoanticorpo (Solomon, Moos, 1965c).

Numerosi studi psicologici condotti sui pazienti affetti da cancro hanno trovato tratti di personalità simili a quelli dei soggetti con malattie autoimmuni (Bahnsen, 1980, 1981). Mentre altri hanno rilevato una correlazione tra Alessitimia e velocità di sviluppo del cancro (Levy, 1983).

*II. Turbamenti emotivi rilevanti e stress per il riadattamento a situazioni psicosociali mutate o sconvolte sembrano alterare l'incidenza, la gravità e l'evoluzione delle malattie con resistenza immunitaria (infettive e neoplastiche) o essere associati a funzioni immunitarie abnormi (allergie, malattie autoimmuni e AIDS, per la quale esiste anche una resistenza immunologica).*

Moltissimi lavori, infatti, documentano la relazione fra importanti cambiamenti nella vita, che richiedono vaste ristrutturazioni adattative, e genesi della malattia (Rahe e Arthur, 1978, Bahnsen, 1980, 1981). Secondo Holmes e Rahe (1967), il disturbo somatico rappresenta la conseguenza e l'espressione di uno sforzo adattativo alle perturbazioni dell'ambiente psicosociale che occorrono nel corso della vita di un individuo. Attraverso un'indagine su un vasto campione di popolazione, i due autori hanno addirittura elaborato una scala dei valori del riadattamento sociale che quantifica in punteggi lo sforzo adattativo richiesto da numerosi eventi tipici della vita di un individuo. Ad esempio, il rischio patologico maggiore, secondo la scala, occorre in occasione della morte del coniuge, evento che possiede, quindi, un punteggio di rischio pari a 100.

Alcuni risultati suggeriscono che la lunghezza della sopravvivenza nei malati di AIDS sia influenzata da fattori psicosociali (Temoshok et al., 1987).

*III. Alcuni disturbi psichiatrici sembrano accompagnati da disfunzioni immunologiche.*

Una varietà di alterazioni delle funzioni immunitarie sono state trovate in corso di patologie mentali, particolarmente nella schizofrenia (Solomon, 1981). Queste disfunzioni immunitarie includono alterazioni di natura quantitativa e qualitativa a carico dei livelli di

immunoglobuline, una depressione della risposta immunitaria, e una maggiore incidenza relativa di autoanticorpi. Altri studi hanno documentato una anormalità morfologica e funzionale dei linfociti in alcuni pazienti schizofrenici (Fessel e Hirata-Hibi, 1963), che fa sì tali cellule assomiglino a linfociti T attivati, simili a quelli trovati nelle malattie autoimmuni (Higashi et al., 1982).

*IV. Malattie dovute a disordini immunologici si accompagnano talvolta a sintomi di carattere psicologico e neurologico.*

È il caso delle psicosi associate alla malattia autoimmune del lupus eritematoso sistemico, la cui sintomatologia mima quella della schizofrenia (Fessel e Solomon, 1960).

*V. La manipolazione comportamentale, come lo stress, il condizionamento e le esperienze precoci, sembra avere conseguenze a carico delle funzioni immunitarie.*

Solomon (1969) ha dimostrato che sottopondendo i topi a stress, mediante manipolazione, scosse elettriche, esposizione a predatori, si otteneva una marcata depressione della risposta immunitaria. Gli effetti del condizionamento sul sistema immunitario sono quelli già menzionati e chiariti dagli studi di Metalnikov e Chorine e di Ader.

*VI. La manipolazione chirurgica di specifiche parti del sistema nervoso centrale può produrre modificazioni nella risposta immune sia umorale che cellulare.*

Numerosi studi (Luparello et al., 1964; Macris et al., 1970, 1972; Schiavi et al., 1975) testimoniano come lesioni prodotte all'ipotalamo proteggano l'animale sensibilizzato dagli effetti dell'anafilassi e deprimano la reazione di Arthus (Jankovic e Isakovic, 1973). Al contrario, stimolazioni elettriche o meccaniche producono alterazioni dell'efficienza immunologica periferica che talvolta hanno effetto opposto a quello della lesione nella medesima area (Korneva e Khai, 1963).

È lecito ipotizzare che i meccanismi con cui tali manipolazioni sul SNC possono influenzare le funzioni del sistema immunitario siano da ricercare soprattutto nell'alterazione del rilascio dei *releasing factors* che si ottiene intervenendo sui centri ipotalamici dove tali peptidi sono elaborati. Ad esempio, una diminuzione della secrezione dei fattori di rilascio per gli ormoni somatotropo e tireotropo, può indurre una riduzione nel turnover periferico di ormone somatotropo e ormoni tiroidei, sostanze che favoriscono la proliferazione delle cellule immunologiche. Mentre un aumento nell'incresione del *releasing factors* per l'ACTH può causare l'attivazione dell'asse ipofisi-corticosurrenale, con relativo incremento della concentrazione ematica di corticosteroidi, che hanno una spiccata azione immunosoppressiva. Le relazioni tra sistema nervoso e sistema immunitario, inoltre, sono documentate da alcune connessioni anatomiche. Il timo, per esempio, è innervato da fibre del vago (Bulloch e Moore, 1981). Anche il midollo osseo, sito dove maturano i linfociti B, è riccamente innervato, tanto che le lesioni cerebrali alterano le sue funzioni.

Altre ricerche, invece, sembrano dimostrare un coinvolgimento del sistema nervoso autonomo nell'immunoregolazione (Besedovsky et al., 1979).

*VII. L'attivazione del sistema immunitario sembra essere accompagnata da alcune modificazioni nella fisiologia del SNC.*

In animali che rispondono ad un antigene immunizzante sono state rilevate, mediante l'impianto cronico di microelettrodo, delle modificazioni nell'attività elettrica nel nucleo ventromediale dell'ipotalamo (Klimenko, 1985).

VIII. *Sostanze regolate o prodotte dal SNC possono influenzare i meccanismi immunitari probabilmente attraverso siti recettoriali specifici presenti sulla membrana delle cellule immunocompetenti.*

Le rassegne in cui sono elencati gli effetti degli ormoni sulla risposta immune sono ormai numerose e dettagliate (MacLean, 1981). Sembra ormai certo che il sistema endocrino eserciti una notevole attività modulatoria sulla funzione immunologica, anche se il ruolo svolto da ogni singola ghiandola non è stato ancora chiarito. Tali evidenze, ottenute sperimentalmente mediante la produzione di deficit ghiandolari o il trattamento ormonale in animali normali e in clinica dall'osservazione delle disfunzioni endocrine nell'uomo, sono state peraltro corroborate dall'identificazione di recettori per vari ormoni sulla membrana o nel citosol di cellule linfoidi (Gavin, 1977).

Sembra accertata anche un'azione immunomodulatrice dei neurotrasmettitori. La serotonina, per esempio, ritarda la risposta immunitaria primaria e deprime la risposta anticorpale primaria e secondaria (Devoino e Iдова, 1973). Da tempo è stata fornita la dimostrazione della presenza di recettori colinergici e adrenergici sulla membrana dei linfociti T e B (Hadden et al., 1971; Bourne et al., 1974), dei fagociti monocleati e polimorfonucleati e dei mastociti (Schmidt-Cayk et al., 1975; Ignarro et al., 1974). Studi più recenti, tuttavia, come abbiamo già accennato, suggeriscono che siano i neuropeptidi i mediatori più importanti delle relazioni tra SNC e funzioni immunitarie. È, infatti, accertata la presenza sulla membrana dei linfociti di recettori per il glucagone, la somatostatina, la sostanza P, la prolattina, la corticotropina e per i peptidi oppioidi (Wybran et al., 1979; Lopker et al., 1980; Mehrishi e Mills, 1983; Blalock et al., 1985; Smith et al., 1987). È stato scoperto, inoltre, che i linfociti T posseggono un recettore per gli oppioidi diverso da quello localizzato sui linfociti B (Wybran et al., 1980), il che lascia ipotizzare la possibilità di un'azione modulante degli oppioidi sull'azione dei linfociti. Non va dimenticato, peraltro, il dato funzionale della modulazione neuropeptidica dell'attività tumoricida dei macrofagi soprattutto in condizioni di stress (Koff et al., 1985).

IX. *I meccanismi di controllo a retroazione delle regolazioni immunologiche agiscono, almeno in parte, attraverso la mediazione del SNC.*

I livelli ematici di corticosteroidi si elevano in risposta a un antigene o a un rigetto di trapianto, ciò avviene presumibilmente attraverso l'influenza dell'ACTH, ormone adenoipofisario la cui secrezione è controllata da un peptide ipotalamico (Besedovsky et al., 1978). Questo fenomeno sembra testimoniare la presenza di un circuito a retroazione tra sistema immunitario e sistema neuroendocrino. Gli antigeni stimolano la risposta immunitaria, ciò induce un aumento di corticosteroidi, che infine tende a sopprimere la risposta immune. Un'altra evidenza a favore di questa idea è l'abbassamento del turnover ipotalamico di noradrenalina che è stato registrato durante il picco della risposta immune (Besedovsky et al., 1983), un effetto duplicato dall'iniezione di linfocine rilasciate da cellule *in vitro*. Dati sperimentali (Besedovsky et al., 1986) fanno ipotizzare un meccanismo di regolazione a feedback anche tra citochine e corticoidi.

X. *Le sostanze elaborate dal sistema immunitario possono agire sul SNC e sui fattori che esso regola.*

La presenza di timosina  $\alpha$ , di cui si conosce l'influenza sulla maturazione delle cellule T, è stata accertata, attraverso marcamento radioattivo, nelle aree circumventricolari dell'encefalo implicate nella regolazione neuroendocrina (Hall e Goldstein, 1983). Altre

ricerche hanno dimostrato che i linfociti producono  $\gamma$ -endorfine e ACTH (Smith e Blalock, 1981), mentre le cellule T-helper attivate producono metencefalina (Zurawaki et al., 1986).

Sulla base di questi dati e di quelli relativi alle modificazioni fisiologiche nel SNC prodotte dall'attivazione del sistema immunitario, Blalock (1984) ha ipotizzato che il sistema immunitario svolga le funzioni di un organo sensoriale incaricato di segnalare al SNC la presenza di sostanze estranee al sé nel corpo, virus, batteri e tumori.

*XI. Alcuni interventi sul comportamento, come la psicoterapia, tecniche di rilassamento e training autogeno, biofeedback, ipnosi e suggestione, possono migliorare e potenziare la risposta immunitaria.*

Sono numerose le testimonianze a favore dell'idea di una modulazione comportamentale del sistema immunitario (Locke e Colligan, 1990). L'effetto placebo è sicuramente un nodo centrale per la comprensione delle relazioni tra SNC e sistema immunitario. Inesplicabili, infatti, sembrano alcune guarigioni ottenute attraverso la suggestione - placebo o rituale "magico" - (Klopper, 1957; Cannon, 1942, 1957; Kirkpatrick, 1981). In uno studio a doppio cieco, Beecher (1959) ha trovato che un 35% dei pazienti affetti da un'ampia varietà di sofferenze postoperatorie trovava sollievo con dei placebo (medicamenti inerti, soluzioni fisiologiche, volgari "pillole di zucchero"). Più recentemente Evans (1985) ha riscontrato nel 36% dei pazienti trattati con placebo si otteneva almeno il 56% degli effetti analgesici della morfina.

Nei malati di cancro, Simonton (1978) affianca al trattamento medico una terapia per il riaggiustamento psicosociale ed enfatizza l'uso delle immagini mentali (Achterberg, 1985) per visualizzare il successo del sistema immunitario contro i tumori. Simonton (1980) sostiene che il metodo delle immagini mentali ha portato ad un allungamento notevole della vita nei malati di cancro che ne hanno fatto uso rispetto a quelli trattati soltanto con terapia fisica. Ma una ricerca dell'American Cancer Society ha smentito nel 1982 tale affermazione, provando che il metodo di Simonton non produceva benefici oggettivi sull'evoluzione del male. Successivamente, Nicholas Hall (1987) ha dimostrato in pazienti affetti da cancro un incremento della concentrazione ematica di timosina  $\alpha$ , del numero di linfociti circolanti e della loro reattività *in vitro* al mitogeno concavalina-A, in seguito ad esercizi di immaginazione mentale con cui venivano visualizzate le cellule che attaccavano il tumore con successo.

Norman Cousins ha illustrato in un libro di successo (1979) la terapia a base di film comici e vitamina C con cui ritiene di aver sconfitto la sua spondilite anchilosante. Esistono poi studi sull'influenza dell'ipnosi nelle malattie con componente immunologica. Newton (1982-83) ha elaborato un programma di terapia per immagini mentali evocate sotto comando ipnotico per i malati di cancro, che secondo le sue statistiche risulta efficace nel prolungare la vita media dei suoi pazienti da 2 a quattro volte rispetto a quella della media nazionale. Hall (1983) ha rilevato che in soggetti altamente ipnotizzabili il comando ipnotico di vedere i globuli bianchi come «squali potenti» che mangiavano i «deboli germi» incrementava la proliferazione *in vitro* dei linfociti al mitogeno da pokeweed, ognuna delle cinque lectine mitogene estratte dalla pianta *Phytolacca americana* che stimolano la proliferazione dei linfociti B e T.

*XII. Alcune sostanze psicotrope hanno recettori ed effetti funzionali sulle cellule immunocompetenti.*

Le benzodiazepine sono risultate potenti stimolatori della chemiotassi nei monociti (Ruff et al., 1985), mentre gli antidepressivi triciclici possiedono siti recettoriali nei linfociti splenici e deprimono la risposta mitogena (Audus e Gordon, 1985).

XIII. *Alcune sostanze immunomodulatrici possono alterare la risposta comportamentale e fisiologica agli oppiacei.*

L'interferone  $\alpha$  e la ciclospirina modificano gli effetti della sindrome di astinenza prodotta con naloxone in ratti morfino-dipendenti ed il comportamento di assunzione della droga (Dafny et al., 1985a, 1985b).

## PSICOSOMATICA E PNEI IN DERMATOLOGIA

L'osservazione di manifestazioni cutanee *ex emotione* risale alla definizione stessa della psicosomatica come disciplina germogliata dalla psicanalisi. Nel 1916, Jelliffe e Evans, ad esempio, interpretarono la psoriasi come fenomeno di conversione di un conflitto psichico in un paziente con tendenze esibizionistiche. Il modello di interpretazione psicodinamica delle malattie psicosomatiche che, come abbiamo visto, rimase l'unico almeno fino agli anni, vincolò, in gran parte invalidandola, anche la comprensione delle patologie dermatologiche legate a problematiche comportamentali. L'uso di schemi dinamici complessi e bizzarri si estese ad un numero considerevole di condizioni morbose della cute. L'orticaria, ad esempio, veniva interpretata come l'espressione somatica dell'inibizione del pianto; l'eczema rappresentava la simbolizzazione corporea di un conflitto tra impulsi esibizionistici e sentimenti di colpevolezza; mentre nel prurito anogenitale si vedeva un eccitamento sessuale represso.

Con lo sviluppo della fisiologia della pelle e la sistematizzazione della psicosomatica sul concetto di stress, la clinica dermatologica si liberò, finalmente, della dimensione speculativa psicanalitica e la componente etiopatogenetica emozionale delle malattie dermatologiche cominciò ad essere valutata criticamente ed in alcuni casi del tutto esclusa.

### Sistemi funzionali cutanei ed emozioni

Da un punto di vista funzionale, la pelle può considerarsi come una struttura integrata di tre sistemi distinti a cui corrispondono specifiche modalità di reazione emozionale e quindi di manifestazioni patologiche: (1) il sistema della sensibilità; (2) il sistema della vasomotilità; il sistema delle secrezioni cutanee.

#### *Il sistema della sensibilità*

Il sistema sensoriale cutaneo è evidentemente influenzato dagli stati emotivi. Le tonalità affettive, infatti, sono in grado di modulare la percezione degli stimoli cutanei, amplificandoli o attenuandoli. A livello anatomico, tale azione sembra mediata dalle fibre talamo-ipotalamiche che connettono le zone della sensibilità somatoestesica al giro cingolato, una struttura fondamentale del sistema limbico. Anche il livello di vigilanza mediato dalla sostanza reticolare, una delle più importanti espressioni funzionali della reazione emozionale, possiede una notevole azione di controllo e filtro centrale sugli stimoli afferenti dalla cute.

Il sistema della sensibilità si può suddividere ulteriormente in due sottosistemi, quella della sensibilità tattile e quello della sensibilità dolorifica e del prurito.

#### *Il sistema della sensibilità tattile*

La sensibilità tattile, come abbiamo già accennato, è forse la funzione relazionale più importante, l'unica che sembra assolutamente indispensabile alla sopravvivenza. D'altra parte, dal punto di vista evolutivo, come da quello embriologico, essa rappresenta il primo tipo di sensibilità a svilupparsi. L'importanza del tatto è testimoniata anche dall'ampiezza topografica della sua rappresentazione corticale nell'*homunculus* sensitivo di Penfield. L'estensione di questa area in una zona filogeneticamente recente come la corteccia rivela

come il senso del tatto abbia mantenuto inalterato il suo peso nell'economia della vita di relazione, anche rispetto a sistemi funzionali apparentemente più importanti, come quello acustico, visivo o associativo e linguistico.

Già all'età di otto settimane una lieve stimolazione all'estremità cefalica provoca nell'embrione un riflesso di inarcamento difensivo del tronco. Questa ancestralità ontogenetica del tatto fa sì che esso abbia un ruolo determinante nelle prime fasi dello sviluppo psicologico, quelle in cui si pongono le basi di tutta la strutturazione personologica. Ciò significa che il complesso fisiologico-comportamentale della reazione emozionale e quindi gli eventuali precursori biologici della malattia, saranno in larga parte specificati sulla base di informazioni tattili.

La prima dimostrazione dell'influenza dell'esperienza tattile precoce nella reazione di adattamento allo stress risale addirittura al 1921, quando l'anatomista F.S. Hammett (1921), che stava conducendo esperimenti sugli effetti dell'ablazione totale della tiroide e delle paratiroidi in ratti *inbred*, si rese conto che gli animali provenienti da una colonia nella quale erano stati abituati sin da piccoli alla manipolazione durante le operazioni di nutrimento e pulizia, sopravvivevano frequentemente all'operazione chirurgica a differenza degli altri animali dello stesso ceppo genetico ma provenienti da un'altra colonia.

### *Il sistema della sensibilità dolorifica e del prurito*

Ai fini del presente discorso è utile ricordare che talvolta il dolore riferito ad una superficie cutanea origina da una regione viscerale profonda (Melzack e Wall, 1965). Le diramazioni di fibre dolorifiche viscerali, infatti, sinaptano in alcuni casi con i neuroni di secondo ordine cui afferiscono stimoli nocicettivi provenienti da un'area cutanea. L'organizzazione metamerica dell'innervazione, poi, fa sì che una regione della pelle possa subire, e quindi riflettere con le sue modalità di risposta fisiologica, di condizioni di sofferenza viscerale.

In generale, tuttavia, nelle malattie dermatologiche si presenta, molto più caratteristicamente del dolore, il sintomo del prurito. Il prurito è stato comunemente inteso come dolore subliminale, ma esistono alcuni dati che rendono controversa questa interpretazione. Ad esempio, sono noti casi di pazienti con insensibilità al dolore che erano in grado di rispondere a prurito provocato (Kahn e Grant Peterkin, 1970). Si è osservato, inoltre, che un potente analgesico come la morfina aggrava il prurito, tipico, in questo senso, è il prurito degli eroinomani.

Al di là di questa controversia rimane la certezza della presenza di componenti affettive sia per il dolore che per il prurito. Oltre alle connessioni limbico-talamiche cui avevamo fatto riferimento, esiste una relazione diretta tra talamo e corteccia frontale, un'area corticale fortemente implicata nella reazione emozionale. Questa connessione anatomica è stata riscontrata funzionalmente in soggetti sottoposti a leuotomia frontale. Tali pazienti, infatti, perdono la risposta affettiva al dolore ed in alcuni di loro è stata evidenziata la scomparsa di pruriti incontrollabili (Edwards, 1954).

Esistono, poi, evidenze che suggeriscono una connessione tra alterazione nella neurotrasmissione e nella neuromodulazione e prurito. Si può ottenere, infatti, prurito in animali tramite somministrazione intraventricolare di anticolinesterasici (Feldbery e Sherwood, 1954). Prurito intrattabile è stato osservato in pazienti con grave post-encefalite parkinsoniana trattati con L-DOPA (Shelley e Arthur, 1957), a suggerire l'ipotesi che la neurotrasmissione dopaminergica sia implicata nella regolazione centrale del prurito.

Lo studio dei meccanismi periferici del prurito ha da lungo tempo accertato il coinvolgimento dell'istamina. Più recentemente, invece, è emerso il ruolo delle

prostaglandine nell'induzione del prurito. Alcuni autori, infatti, hanno collegato l'azione antipruriginosa dei corticosteroidi all'effetto inibitorio che tali sostanze hanno sulla elaborazione di prostaglandine (Greaves et al., 1972; 1973). I livelli di prostaglandine, d'altra parte, aumentano in alcune dermatosi e la PGE produce un eritema che non può essere prevenuto da un trattamento a base di antistaminici (Sondergaard et al., 1971; 1974).

Rilevante, poi, sembra il ruolo correlati fisiologici delle emozioni nel prurito. La reazione emozionale, infatti, altera la concentrazione delle prostaglandine. Un aumento di noradrenalina, uno dei mediatori primari della reazione emozionale, nelle terminazioni cutanee, invece, si accompagna costantemente alle sindromi pruriginose. Concordemente, è stato trovato che la somministrazione di guanetidina, un farmaco ipotensivo che provoca la deplezione di noradrenalina dai tessuti, induce un miglioramento dei sintomi (Robertson et al., 1975).

I correlati biologici non sono le uniche variabili affettive dimostrate dalle ricerche. Alcuni studi hanno, infatti, provato che anche la dimensione cognitiva delle emozioni gioca un ruolo importante nella produzione del prurito. Ad esempio, il prurito indotto sperimentalmente con stimoli fisici aumenta quando si fa parlare il soggetto dello stimolo. Lo stesso effetto si ottiene presentando al paziente una foto che riproduce l'area cutanea dove ha sede il prurito (Robertson et al., 1975). Al contrario, la soglia del prurito si alza nel corso di esercizi di soluzione di problemi logici (Ely et al., 1965); mentre fattori cognitivi più generali possono contrastare il sintomo del prurito indotto da iniezione di istamina (Fjellner e Arnetz, 1985).

Come ampiamente riportato in varie rassegne (Obermayer, 1955; Barber, 1985), il controllo comportamentale che si ottiene con l'ipnosi si è dimostrato notevolmente efficace nella modulazione dell'attività fisiologica che soggiace al fenomeno del prurito. La suggestione ipnotica di vulnerabilità di un braccio, ad esempio, induce un aumento di bradichinina, un peptide prodotto da un precursore inattivo per azione di enzimi proteolitici e dotato di azione contrattile sulla muscolatura liscia e vasodilatatrice, che quindi determina un aumento della permeabilità capillare ed edema (Chapman et al., 1960). Ciò suggerisce l'esistenza di un'influenza del SNC sulla produzione di proteasi a livello cutaneo e quindi l'esistenza di un fenomeno di potenziamento, oltre a quello dell'istamina, del controllo sulla vasomotilità esercitato dalla reazione emozionale.

### *Il sistema funzionale della vasomotilità*

I fenomeni vasomotori cutanei sono probabilmente quelli da più lungo tempo analizzati in relazione alle emozioni. Pallore e rossore sono la trasposizione più evidente delle emozioni sulla pelle. Più in generale, la vasomotilità cutanea è estremamente sensibile ai processi integrati di adattamento dell'organismo all'ambiente e quindi alle reazioni emozionali che vi si accompagnano. La vasodilatazione è un processo fondamentale nella regolazione della temperatura corporea. Mentre la vasocostrizione è uno degli aggiustamenti fisiologici finalizzati alla preparazione dell'organismo alle situazioni di emergenza, di lotta e di fuga. Essa costituisce senza dubbio il fenomeno della motilità vasale cutanea maggiormente ricorrente nelle emozioni, in quanto l'attivazione simpatica rappresenta il tipo più comune di reazione emozionale.

Esistono, tuttavia, una certa correlazione tra schemi di attività vasomotoria e tipi di reazione emozionale. Tecniche psicofisiologiche di registrazione della temperatura cutanea, infatti, hanno dimostrato che la pelle si raffredda in concomitanza degli stati di ansia, di rabbia e di ostilità, mentre tende a scaldarsi durante l'eccitazione sessuale e gli stati di rilassamento.

Anche la manipolazione comportamentale della vasomotilità cutanea testimonia la possibilità dell'esistenza di una certa specificità nelle correlazioni tra stati affettivi e circolazione cutanea. Attraverso la suggestione ipnotica, infatti, si può ottenere piuttosto facilmente un cambiamento della temperatura cutanea nelle mani e in altre parti, anche specificamente localizzate, del corpo (Maslach et al., 1972). Allo stesso modo, il controllo della temperatura cutanea e quindi dei processi vasomotori nella cute può essere condizionato da processi di apprendimento come il *biofeedback* (Schwartz, 1972). Per questa ragione, il thermal biofeedback training viene usato, con discreto margine di successo, nella terapia della malattia di Raynaud (Jacobson et al., 1979; Freedman et al., 1981).

Dal punto di vista farmacologico, alcune evidenze suggeriscono un'influenza di importanti neuropeptidi per la regolazione delle emozioni, come gli oppioidi, sulla vasomotilità cutanea. Il naloxone, infatti, è un potente antagonista degli oppiacei endogeni, è in grado di bloccare il rush cutaneo indotto da alcol, stress termici o emozionali nei pazienti con rosacea (Bernstein e Soltani, 1982).

### *Il sistema funzionale delle secrezioni cutanee*

Tale sistema comprendere due organizzazioni funzionali distinte: una implicata nei processi di dispersione termica, di idratazione e di liberazione di prodotti metabolici, l'altra preposta alla formazione del mantello idrolipidico che protegge la pelle e ne regola la permeabilità. Il primo sistema produce e secerne sudore, il secondo sebo.

La correlazione tra sudore ed emozioni è un fatto evidente e di cui si conoscono alcuni dei meccanismi fisiologici fondamentali. Le ghiandole sudoripare sono sotto il controllo della divisione parasimpatica del sistema nervoso autonomo e quindi vengono innervate da fibre colinergiche. In alcune regioni del corpo, come le mani e i piedi, tuttavia, è stata evidenziata la compresenza di un'innervazione a carattere adrenergico. Questa evidenza è coerente con la dimostrazione della superiore suscettibilità alla reazione emozionale delle ghiandole sudoripare localizzate nelle mani e nei piedi (Allen et al., 1973).

Le catecolamine sembrano coinvolte anche a livello della sudorazione della zona anogenitale, un sito importante per l'emissione di odori a forte connotazione affettiva per la regolazione dei comportamenti sessuali. Negli individui sessualmente maturi la secrezione delle ghiandole di questa regione è controllata dagli ormoni sessuali circolanti, la cui concentrazione ematica è, come abbiamo visto, è innalzata dallo stress. L'influenza della regolazione neuroendocrina dello stress sulla secrezione del sudore è ulteriormente provata da studi che evidenziano come ormoni tipici della reazione emozionale, TSH, ormoni tiroidei, ACTH e corticosteroidi, aumentano l'attività delle ghiandole sudoripare.

Evidenze di natura farmacologica suggeriscono che la mediazione colinergica sia alla base della regolazione nervosa della secrezione sebacea. Più dettagliate sono, invece, le conoscenze sulla regolazione endocrina. Gli ormoni sessuali, soprattutto il testosterone, hanno un ruolo fondamentale, non solo nella funzione di stimolazione, ma anche nella regolazione dello sviluppo delle ghiandole sebacee.

L'attivazione emozionale si accompagna ad aumento della secrezione sebacea (Bercovici e Mauvais Jarvis, 1970; Laborit, 1986). Tuttavia è stato accertato che il livello di testosterone circolante diminuisce in scimmie sottoposte a stress da sessione di evitamento (Mason, 1968b). Questa incongruenza potrebbe essere spiegata da qualche meccanismo ancora poco chiarito tra quelli che portano alla formazione in sito cutaneo del diidrotestosterone, sostanza più attiva del testosterone nell'indurre secrezione sebacea, a partire da ormoni di origine surrenalica, deidroepiandrosterone e androstendione. L'influenza

della tireotropina e degli ormoni tiroidei sulla produzione di sebo, invece, non sembra mediata dagli ormoni androgeni (Thody e Shuster, 1970).

## **Clinica psicosomatica in dermatologia**

Esistono numerosissimi tentativi di classificazione delle patologie dermatologiche collegate in qualche maniera allo stress e alle emozioni, ma il disaccordo che regna sulla natura stessa (psicodinamica, psicofisiologica o biopsicologica?) della malattia psicosomatica impedisce la definizione di un comune approccio allo studio di queste dermatosi.

Storicamente, soprattutto grazie all'evoluzione della genetica e dell'immunologia, il numero delle dermatopatie con presunta componente eziologica emotiva si è andato sempre più riducendo. La progressiva sottrazione di malattie della pelle dal dominio della psicosomatica ha, inoltre, reso più attenti anche i fautori della spiegazione psicogenetica. Piuttosto recentemente Koblenzer (1983), riconoscendo che la cosiddetta dermatosi psicosomatica rappresenta piuttosto una dermatopatia ad eziologia sconosciuta, ha proposto un modello di classificazione in cui, cautamente, si limita a parlare, e per un gruppo molto ristretto di malattie della pelle, di partecipazione di fattori psicologici.

Koblenzer raccoglie un primo gruppo di alterazioni cutanee prodotte da comportamenti su base patologica o da distorsioni nella percezione della cute, come la tricotillomania, le escoriazioni neurotiche, le fobie ad oggetto cutaneo e così via. Il secondo gruppo è quello, appunto, delle alterazioni cutanee in cui esiste una partecipazione emotiva e che può essere oggetto di un approccio di indagine di tipo psicosomatico: (1) orticaria cronica; (2) prurito generalizzato; (3) prurito anogenitale; (4) alopecia areata; (5) iperidrosi; (6) dermatite atopica. Il terzo gruppo della classificazione di Koblenzer, infine, comprende le dermatopatie a base genetica e costituzionale la cui evoluzione può essere influenzata da fattori di natura psicologica, come la dermatite seborroica e l'acne, il lichen planus, l'herpes simplex e la psoriasi.

### *Orticaria cronica*

Il primo studio sistematico sull'associazione dell'orticaria alle emozioni risale al 1935 (Stokes, et al., 1935). In esso si riscontrava la presenza di stress psicologici precedenti la comparsa della malattia nell'80% dei pazienti. Il miglioramento nella somministrazione nei tests, nella valutazione delle interviste e di ciò che è stress, tuttavia, ha prodotto un progressivo abbassamento di questa percentuale. Essa, infatti, calava prima al 70% (Wittkower, 1953) e poi al 55% in un'indagine di Reinhold del 1960.

L'approccio psicosomatico all'orticaria, sostenuto anche dalla possibilità di indurre i sintomi di tale dermatosi tramite suggestione ipnotica (Kartamishew e Über, 1936; Kaneko e Takaishi, 1963), si è sviluppato anche nel filone di ricerca delle correlazioni tra dermatopatia e profilo personologico. I risultati ottenuti utilizzando diagnostici psicologici come il Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI), colloqui o reattivi psichiatrici, come lo Scoring Schalling-Sifneos Test, per la valutazione del grado di alexitimia, e test proiettivi, non sono univoci e non rivelano un profilo psicologico tipico associato all'orticaria. Uno studio di Freeman e Gorman (1967), ad esempio, metteva in relazione l'orticaria alla personalità competitiva, mentre al contrario, secondo Matthes (1974), tale dermatopatia era

tipica delle persone insicure che tendono ad evitare ogni possibile rischio. Emiliano Panconesi (Panconesi et al., 1975), invece, descriveva il paziente affetto da orticaria come un individuo iperemotivo e ansioso, oppure, insicuro, aggressivo ed isteroide. Mentre da un'indagine contemporanea (Warin e Champion, 1974) non emergevano significative differenze personologiche rispetto ad un gruppo di controllo composto da persone sane.

Più interessanti e ricche di prospettive ci sembrano, invece, le ricerche sulle possibili correlazioni tra patterns di risposta neurovegetativa e neuroendocrina nella reazione emozionale allo stress e meccanismi patogenetici dell'orticaria. Ad esempio, in condizioni di stress, i fenomeni legati all'attività delle IgE, come la liberazione di istamina, nell'orticaria di tipo immunologico possono innestarsi su un terreno favorevole all'insorgenza dell'attacco, preparato soprattutto dalle modificazioni vasomotorie prodotte dalla reazione emozionale. Meccanismi di interazione simili potrebbero spiegare le ragioni del miglioramento clinico che si può ottenere con interventi terapeutici a base di psicofarmaci (Sperber et al., 1989) e terapia comportamentale ed ipnotica (Sherter e Lookingbill, 1987).

### *Prurito generalizzato e anogenitale*

Il prurito è il sintomo più comune nelle dermatopatie e rappresenta, come abbiamo visto, l'alterazione dermatologica in cui più sembra evidente l'influenza dei fattori psicologici. Per quanto riguarda gli studi sulle forme del prurito generalizzato o idiopatico e anogenitale, in cui il prurito si presenta come unico sintomo in assenza di cause organiche accertate, l'interpretazione psicodinamica possiede un peso che non si riscontra in nessun'altro tipo di spiegazione psicosomatica di una malattia. Ciò conferma, a nostro avviso, l'idea che la spiegazione psicogenetica - e soprattutto quella, come la psicodinamica, più indipendente dalla biologia - persiste per quelle patologie ad eziologia sconosciuta.

L'indagine psicodiagnostica sul prurito idiopatico ha ottenuto risultati a dir poco controversi. Il sintomo del prurito viene, infatti, associato di volta in volta a tratti di personalità e conflitti emozionali molto diversi tra loro se non contrastanti. Alcune ricerche correlano il prurito ad una personalità segnata da tratti ossessivi come l'amore nevrotico per la pulizia e l'ordine (Musaph, 1976), altre, invece, ad un carattere aggressivo e collerico. Anche le teorie psicologiche dello scatenamento del sintomo sono eterogenee e multiformi. Emozioni represses, di paura e di ansia (Musaph, 1976), di aggressività (Meluzzi e Zina, 1984), sentimenti di colpa (Wittkover e Lesler, 1963), negazione di sé ed insoddisfazione (Luban-Plozza et al., 1989), imbarazzo (Bassi, 1977) e molti altri fenomeni psichici. In pratica tutto il ventaglio qualitativo dei vissuti affettivi e dei conflitti emozionali, cosicché, se si accettassero acriticamente tali evidenze si sarebbe costretti a considerare *ogni* evento psichico come potenziale causa del prurito generalizzato.

L'interpretazione psicodinamica del prurito anogenitale, data la localizzazione del sintomo, è ancora più "classica". Il prurito anogenitale è, infatti, visto come la somatizzazione di conflitti psichici di natura sessuale tra impulsi autoerotici e sentimenti di colpa. La spiegazione si complica, però, quando si passa a specificare i diversi meccanismi dinamici che innescano tale sintomo nei due sessi. Nell'uomo ciò avverrebbe per la repressione di impulsi omosessuali, mentre nella donna a causa di stati di frustrazione che determinerebbero una regressione a livello masturbatorio (Whithlock, 1959).

Rimane, tuttavia, il dato del miglioramento del quadro clinico che si è ottenuto con trattamenti con farmaci antidepressivi (IMAO e triciclici) e biofeedback elettromiografico (Meluzzi e Zina, 1984), che suggerisce senz'altro il concorso della reazione biologica emozionale nella genesi del sintomo.

## *Alopecia areata*

Rispetto al prurito idiopatico, l'etiopatogenesi dell'alopecia areata, pur in discussione, è conosciuta in alcuni suoi aspetti. Per questa ragione, l'approccio psicosomatico a tale patologia si è ormai del tutto liberato dalle interpretazioni psicodinamiche. Cause genetiche, immunologiche e vascolari sembrano intervenire nella genesi dell'alopecia areata. Essa è, infatti, caratterizzata da un certo grado di ereditarietà, fino al 20%. Mentre evidenze di natura istologica e la risposta temporanea ai cortisonici suggeriscono un interessamento immunologico. Infine, l'esame capillaroscopico delle chiazze di alopecia rivela un restringimento dei vasi sanguigni, supportando l'idea dell'alopecia, al pari del morbo di Raynaud, come sintomo di turbe della vasomotilità cutanea. Su questi dati oggettivi, allora, è possibile applicare il modello interpretativo biologicistico, proposto sopra, della concorrenza di fattori genetico-costituzionali e della reazione emozionale nella manifestazione della malattia.

Il mantenimento dell'attivazione simpatica in reazione ad uno stress protratto e la durata della vasocostrizione cutanea che ciò comporta, ad esempio, potrebbe rappresentare uno dei fattori etiologici implicati in questa dermatopatia. Tale ipotesi è supportata da alcuni buoni risultati nel trattamento ottenuti col thermal biofeedback, una metodica per l'apprendimento della modulazione della risposta vasomotoria cutanea a stimoli emotigeni e con la quale si cerca di rimuovere, o almeno contenere, la vasocostrizione e i suoi effetti negativi sulla nutrizione e sull'ossigenazione del derma (Meluzzi e Zina, 1984).

Si è dimostrato, inoltre, che la chiazza alopecica perde la tipica iporeattività del cuoio capelluto sano a sostanze vasoattive o implicate nei processi allergici ed infiammatori come l'istamina, la bradichinina, la serotonina, l'adrenalina e l'angiotensina (Panconesi et al., 1964).

Esistono anche delle osservazioni che correlano l'alopecia areata a patologie del sistema nervoso centrale, essa, infatti, è stata rilevata in concomitanza con encefalite letargica e con tumori localizzati nell'ipotalamo (Andreev e Petkov, 1975).

L'ambito dei fenomeni neuroimmunologici, pertanto, appare il più fertile da indagare per la spiegazione di quell'evidenza comune che è l'associazione tra stress e alopecia areata (Dugas e Le Heuzey, 1983; Perini et al., 1984; Invernizzi et al., 1987; Baldaro et al., 1989a).

## *Iperidrosi*

Coma abbiamo già accennato, l'iperidrosi connessa a problematiche affettive è prevalentemente localizzata a livello palmoplantare. Lo scatenamento del sintomo a seguito di reazioni emozionali è stata ampiamente indagata ed accertata (ad esempio, Champion, 1970; Wandorff, 1971; Rook et al., 1982). Il soggetto con iperidrosi è spesso un individuo in stato di attivazione simpatica continua, per il quale stimoli, anche cognitivi, di relativa importanza, sono sufficienti a scatenare la reazione biologica di allarme. Per questa ragione, forse, la terapia con feedback EMG e SPR (skin potential response) è riuscita ad indurre una remissione del sintomo, laddove la terapia farmacologica con anticolinergici topici non si era dimostrata efficace (Meluzzi e Zina, 1984). Più recente è, infine, l'evidenza che un neuropeptide, il polipeptide vasoattivo intestinale (*vasoactive intestinal polypeptide*, VIP), che a livello cutaneo è coinvolto nel controllo dei fenomeni vasomotori, nella degranolazione dei mastociti e nella modulazione immunologica (O'Dorisio, 1988), partecipi alla regolazione della secrezione delle ghiandole sudoripare (Tainio, 1987).

## *Dermatite atopica*

Sebbene ancora confusamente delineati, i meccanismi patogenetici della dermatite atopica sembrano situati soprattutto a livello immunologico (Hanifin, 1984). Alcuni studi, infatti, hanno segnalato livelli elevati di IgE circolanti (Gurewith et al., 1975) e deficit dell'immunità cellulare mediata (Ogsen et al., 1979).

Dalle prime ipotesi sull'associazione di alcuni fattori psichici alla dermatite atopica risale al secolo scorso (Broca e Jacquet, 1891) si è passati oggi a sofisticate interpretazioni biochimiche sulla modulazione immunologica operata dai correlati neuroendocrini della reazione emozionale. Lo stress, infatti, sembra un fattore rilevante nella genesi e nell'esacerbazione di tale dermatopatia (Obermayer, 1970; Hanifin, 1984; Gil et al., 1987). Ciò potrebbe essere mediato dal sistema nervoso autonomo, l'organizzazione funzionale più coinvolta nella reazione di adattamento allo stress. Diversi studi, infatti, hanno rilevato una connessione tra dermatite atopica e alterazioni funzionali nel sistema nervoso autonomo (Ring, 1981; Faulstich e Williamson, 1985).

Dati piuttosto importanti sul coinvolgimento dei neuropeptidi nella genesi di questa dermatosi cominciano a svelare il livello di correlazione biochimica tra reazione emozionale e dermatite atopica. Le ricerche condotte a Modena dal gruppo di Alberto Giannetti hanno, infatti, rilevato una variazione dei livelli di due neuropeptidi, sostanza P (SP) e VIP, sulle lesioni cutanee dei pazienti affetti da dermatite atopica. A livello cutaneo la SP è coinvolta in funzioni analoghe a quelle in cui partecipa il VIP, anche se a livello immunologico la prima sembra esercitare un'azione stimolante, mentre il VIP agirebbe come molecola inibitoria. (O'Doriso, 1987). In particolare, la SP stimola la proliferazione dei linfociti, induce un forte rilascio di citochine dai monociti e aumenta la sintesi di immunoglobuline. Al contrario, il VIP inibisce la proliferazione e la migrazione dei linfociti, riduce la sintesi di immunoglobulina A ed esplica una funzione antiinfiammatoria.

Un marcato aumento del VIP nelle lesioni (Pincelli et al., 1991) ed una diminuzione della sostanza P (Giannetti et al., 1992) caratterizzano le lesioni cutanee nella dermatite atopica. Tali dati lasciano finalmente intravedere la possibilità di interpretare la relazione tra stress emozioni e dermatite atopica, a differenza di quanto fatto dai classici approcci psicosomatici, in termini biologici e genuinamente materialistici.

## *Acne e dermatite seborroica*

La connessione tra i meccanismi patogenetici di questa patologia ed i fenomeni endocrini che insorgono nello stress sembrerebbe facile da ipotizzare. è il cortisolo, infatti, uno dei principali ormoni dello stress, a produrre la cheratinizzazione ostruttiva del dotto escretore e ad indurre, così, il ristagno di sebo e la formazione di una cisti di ritenzione. All'interno della cisti, poi, l'azione dei germi, che idrolizzano i trigliceridi in acidi grassi, genera infine la reazione infiammatoria. In questo stadio patogenetico, pertanto, vengono coinvolti meccanismi immunologici, anch'essi, come abbiamo visto, in qualche maniera modulati dalla reazione biologica di adattamento allo stress. Tuttavia, non è stata prodotta ancora nessuna ricerca sistematica che abbia dimostrato convincentemente l'incidenza, la qualità e la relazione temporale degli eventi stressanti nell'acne (Baldaro et al., 1992). Resta, comunque, da valutare l'efficacia di tecniche di rilassamento e feedback EMG (Hughes et al., 1983), un elemento che lascia ipotizzare una qualche influenza dello stress nella comparsa e nel mantenimento di questa dermatosi.

## *Lichen planus*

Come in tutte le patologie non ancora sufficientemente chiarite nell'eziopatogenesi, anche per il Lichen planus si è in alcuni casi ipotizzato l'intervento di fattori di natura psicologica (Rook et al., 1982; Fitzpatrick et al., 1987). Esistono vari studi sulla personalità dei pazienti colpiti da tale affezione dai quali emerge un'incidenza di vari tratti comportamentali disadattativi come l'ansia, la depressione e l'immaturità emotiva (Altmann e Perry, 1961; Cossidente et al., 1982; Baldaro et al., 1987). Dati ancor meno omogenei sono stati ottenuti attraverso indagini sull'occorrenza di eventi stressanti prima dell'esordio o della recidiva della malattia. Percentuali diversissime di incidenza dello stress in tale dermatopatia caratterizzano, infatti, queste ricerche: dal 10 di Altmann e Perry (1961), si passa al 19% di Cossidente e collaboratori (1982), al 45% di Tompkins (1951) ed infine all'85% di Baldaro e collaboratori (1987). Ciò sembra dovuto sia alla limitatezza della casistica studiata, sia all'applicazione di un diverso sistema per la valutazione di quali eventi costituiscano stress.

La concorrenza di fenomeni immunologici nella patogenesi del lichen planus (Panconesi, 1982), tuttavia, permette la possibilità di applicare a tale dermatopatia il modello interpretativo della PNEI e quindi, in prospettiva, di valutare oggettivamente, con lo sviluppo delle ricerche di base, l'idea dell'intervento dei fattori emotivi.

### *Herpes simplex*

Il modello psiconeuroimmunologico è di immediata applicazione nella spiegazione della relazione tra stress e insorgenza e ricadute dell'herpes simplex. Questa relazione, infatti, sembra ormai ampiamente documentata (Schmidt et al., 1985; Glaser et al., 1985; Silver et al., 1986), tanto che i ricercatori si sono spinti ad indagare su una possibile specificità o differenziazione qualitativa degli stressor in rapporto al controllo della latenza del virus.

Per quanto riguarda il possibile ambito psiconeuroimmunologico in cui può essere inquadrata tale dermatopatia, esistono ricerche abbastanza interessanti sulle relazioni quantitative tra stress, controllo del virus e meccanismi di difesa immunitaria. Glaser e collaboratori (1985), ad esempio, hanno trovato un aumento di anticorpi anti herpes simplex virus in studenti di medicina sotto esame. Kemeny e collaboratori (1989), invece, hanno compiuto uno studio proiettivo, dimostrando che i soggetti che vivevano in condizioni più stressanti e che denunciavano uno stato di depressione, avevano una percentuale più bassa di Linfociti T helper induttori e soppressori citotossici e andavano incontro con maggior frequenza alla riacutizzazione della malattia rispetto agli altri.

### *Psoriasi*

Lo stress e le emozioni sono da tempo considerati fattori scatenanti l'insorgenza e il riacutizzarsi della psoriasi (Jelliffe e Evans, 1916; Susskind e Mc Guire, 1959; Baughman e Sobel, 1971; Baldaro et al., 1989b). Le indagini psicologiche, tuttavia, come per le altre patologie della pelle, non sono riuscite a fornire evidenze ed interpretazioni unitarie, sia per quanto riguarda il profilo della personalità, sia per ciò che concerne il tipo di emozione associati a tale dermatopatia. Ciò testimonia, a nostro avviso, la sostanziale inutilità di questo tipo di ricerche.

Lo stesso approccio è stato tentato, apparentemente con altri risultati, in psicofisiologia. Esiste, infatti, un'evidenza suggestiva - ma ancora non riprodotta - che indica una certa specificità della configurazione delle risposte endocrine allo stress nel paziente affetto da psoriasi (Arnetz et al., 1985). Esso, infatti, presenta un incremento del glucosio

plasmatico e della secrezione urinaria di adrenalina e una diminuzione del cortisolo sierico rispetto ai soggetti di controllo.

La psoriasi possiede un fattore basale genetico, essa ha infatti un preciso carattere ereditario e familiare. Il fattore genetico sembra esprimersi a livello immunologico in una alterazione del sistema linfocitario helper suppressor che induce un'attività autoimmune (Rook et al., 1985).

Il coinvolgimento del sistema immunitario, tuttavia, non è dovuto soltanto a tale fenomeno genetico, ma anche a quello della modulazione che altri sistemi esercitano sulle sue funzioni. Gli studi condotti da Giannetti e dal suo gruppo, infatti, hanno rivelato delle significative alterazioni nella presenza dei neuropeptidi nei soggetti affetti da psoriasi. Usando la tecnica radioimmunologica su omogenati di pelle, essi hanno trovato marcati incrementi del VIP nelle lesioni rispetto alla pelle sana, al contrario, il livello di SP nei soggetti psoriasici era più basso sia nella pelle lesa che in quella normale (Pincelli et al., 1992). Abbiamo già descritto le influenze di questi neuropeptidi sull'attività immunologica. Ciò rende lecito ipotizzare che la correlazione tra stress, emozioni e psoriasi, possa essere sostenuta da componenti neuroendocrine con azione modulante sulle immunoreazioni cutanee. Ci sembra giustificato, pertanto, il tentativo di applicare, tra le altre più tradizionali, la metodologia di ricerca psiconeuroimmunologica allo studio dei meccanismi patogenetici della psoriasi.

Grazie a tale metodologia, ed all'interno del quadro concettuale di tipo biologico ed evolutivistico, sopra descritto, col quale la pelle diviene, oltre che terreno d'espressione di patologie, uno strumento per l'adattamento

## BIBLIOGRAFIA

- Achterberg, J., 1985. *Imagery in healing: shamanism and modern medicine*, New Science/Shambala, Boston.
- Ader, A., Cohen, N., 1975. «Behaviorally conditioned immunosuppression», *Psychosom. Med.*, 37, pp. 333-40.
- Alexander, F.G., 1934. «Psychological factors in gastro-intestinal disturbances», *Psychoanal. Q.*, 3, pp. 501-35.
- Alexander, F.G., 1939. «Psychological aspects of medicine», *Psychosom. Med.*, 1, pp. 17-18.
- Alexander, F.G., 1950. *Psychosomatic medicine*, Norton, New York; trad. it., *Medicina psicosomatica*, Giunti-Barbèra, Firenze, 1951, l'edizione consultata è del 1968.
- Allen, J.A., Amstrong, J.E., Roddie, I.C., 1973. «The regional distribution of emotional sweating in man», *J. Physiol.*, 235, pp. 277-85.
- Altmann, J., Perry, H.O., 1961. «Variations and course of lichen planus», *Arch. Dermatol.*, 84, pp. 179-92.
- American Cancer Society, 1982. «Unproven methods of cancer management: O.C. Simonton» *CA-A Cancer J. Clinicians*, 32, pp. 58-61.
- Anand, B.B., Chhina, G.S., Singh, B., 1961. «Some aspects of electroencephalographic studies in Yogis», *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 13, pp. 452-56.
- Andreev, V.C., Petkov, I., «Skin manifestation associated with tumours of the brain», *British J. Dermatol.*, 92, pp. 675-80.
- Arnetz, B.B., Fjellner, B., Enertoth, P., Kallner, A., 1985. «Stress and psoriasis: psychoendocrine and metabolic reactions in psoriatic patients during standardized stressor exposure», *Psychosom. Med.*, 47, pp. 528-41.
- Audus, K.L., Gordon, M.A., 1985. «Tryclic antidepressant effects on the murine lymphocytes mitogen response», *Immunopharmacol.*, 4, pp. 13-27.
- Ax, A.F., 1953. «The physiological differentiation between fear and anger in humans», *Psychosom. Med.*, 15, pp. 433-442.
- Bahnson, C.B., 1969. «Psychophysiological complementarity in malignancies: past work and future vistas», *Ann. New York Acad. Sci.*, 164, pp. 319-31.
- Bahnson, C.B., 1980. «Stress and cancer, state of the art, Part I», *Psychosomatics*, 21, pp. 975-81.
- Bahnson, C.B., 1981. «Stress and cancer, state of the art, Part II», *Psychosomatics*, 22, pp. 207-20.
- Bahnson, C.B., Bahnson, M.B., 1964. "Cancer as alternative to psychosis: a theoretical model of somatic and psychological regression", in Kissen, M.D., Le Shan, L., (eds.), *Psychosomatic aspects of neoplastic disease*, Pitman Medical Co., London.
- Bahnson, C.B., Bahnson, M.B., 1966. «Role of the ego defenses. Denial and repression in the etiology of malignant neoplasm», *Ann. New York Acad. Sci.*, 125 (suppl.), pp. 827-46.
- Baldaro, B., Ercolani, M., Ramoni, R., Varotti, C., 1987. «Eventi stressanti e sintomi psicologici nel lichen ruber planus», *Med. Psicosom.*, 32, pp. 307-14.
- Baldaro, B., Brociani, G., Bossi, G., Offidani, A.M., Novelli, N., Ferri, A.M., 1989a. «Incidenza di eventi stressanti nei sei mesi precedenti la comparsa di alopecia areata», *Med. Psicosom.*, 34, pp. 271-5.
- Baldaro, B., Brociani, G., Bossi, G., Offidani, A.M., Novelli, N., Ferri, A.M., 1989b. «Psoriasi: incidenza di eventi stressanti nei sei mesi precedenti la comparsa della malattia», *Med. Psicosom.*, 34, pp. 47-51.

- Baldaro, B., Chattat, R., Ercolani, M., 1992. "Stress e dermatite", in Biondi, M., (a cura di), *La psicosomatica nella pratica clinica*, Il Pensiero Scientifico, Roma.
- Barber, T.X., 1984. «Changing unchangeable bodily processes by (hypnotic) suggestion: a new look at hypnosis, cognitions, imagining, and the mind/body problem», *Advances*, 1(2), pp. 7-40.
- Barchas, J.D., Ciaranello, R.D., Dominic, J.A., Deguchi, I., Orenberg, E.K., Renson, J., Kessler, S., 1974. «Genetic differences in mechanism involving neuroregulators», *J. Psychiat. Res.*, 11, pp. 347-60.
- Bard, P., 1934a. «On emotional expression after decortication with some remarks on certain theoretical views (part I)», *Psychol. Rev.*, 41, pp. 309-29.
- Bard, P., 1934b. «On emotional expression after decortication with some remarks on certain theoretical views (part II)», *Psychol. Rev.*, 41, pp. 424-49.
- Bassi, R., 1977. *Introduzione alla dermatologia psicosomatica*, Piccin, Padova.
- Beecher, H., 1959. *Measurement of subjective responses: a quantitative effects of drugs*, Oxford University Press, New York.
- Bercovici, J.P., Mauvais Jarvis, P., «Physiologie et pathologie du recepteur pilo-sebacée», *Presse Med.*, 78, pp. 2229-33.
- Berlyne, D.E., 1960. *Conflict, arousal and curiosity*, McGraw-Hill, New York.
- Bernstein, J.E., Soltani, K., 1982. «Alcohol-induced rosacea flushing blocked by naloxone», *British J. Dermatol.*, 107, pp. 59-62.
- Besedovsky, H.O., Sorkin, E., Keller, H.H., 1978. «Changes in the concentration of corticosterone in the blood during skin graft rejection in the rat», *J. Endocrinol.*, 76, pp. 175-6.
- Besedovsky, H.O., Del Rey, A., Sorkin, E., Da Prada, M., Keller, H.H., 1979. «Immunoregulation mediated by the sympathetic nervous system», *Cell. Immunol.*, 48, p. 346.
- Ballock, J.E., 1984. «The immune system as a sensory organ», *J. Immunol.*, 132, pp. 1067-70.
- Blalock, J.E., Bost, K.L., Smith, E.M., 1985, «Neuroendocrine peptide hormones and their receptors in the immune system: production, processing and action», *J. Neuroimmunol.*, 10, pp. 31-40.
- Bohn, M.C., Kessler, J.A., Adler, J.E., Markey, K.A., Goldstein, M., Black, I.B., 1984. «Simultaneous expression of the SP-peptidergic and noradrenergic phenotypes in rat sympathetic neurons», *Brain Res.*, 298, pp. 378-81.
- Bolles, R.C., 1974. "Cognition and motivation: some historical trends", in Weiner, B., (ed.), *Cognitive views of human motivation*, Academic Press, New York.
- Bourne, H.R., Lichtenstein, L.M., Melmon, K.L., 1974. «Modulation of inflammation and immunity of cyclic AMP. *Science*, 184, pp. 19 sg.
- Brady, J.V., Hunt, H.F., 1955. «An experimental approach to the analysis of emotional behavior», *J. Psychol.*, 40, pp. 313-24.
- Broca, L., Jacquet, L., 1891. «Notes pour servir à l'histoire des neurodermatites», *Ann. Dermatol. Syphiligr.*, 97, pp. 193-201.
- Bulloch, K., Moore, R.Y., 1981. «Innervation of the thymus gland by brain stem and spinal cord in mouse and rat», *Am. J. Anat.*, 162, pp. 157-66.
- Bykov, K.M., 1943. *La corteccia cerebrale e gli organi interni*, VMMA, Mosca; trad. it. a cura di Felice Piersanti, Feltrinelli, Milano, 1958.
- Cannon, W.B., de La Paz, D., 1911. «Emotional stimulation of adrenal secretion», *Am. J. Physiol.*, 28, pp. 64-70.

- Cannon, W.B., 1914. «The interrelations of emotion as suggested by recent physiological researches», *Am. J. Psychol.*, 25, pp. 256-82.
- Cannon, W.B., 1915. *Bodily changes in pain, hunger, fear and rage*, Appleton-Century-Crofts, New York.
- Cannon, W.B., 1927. «The James-Lange theory of emotion: a critical examination and an alternative theory», *Am. J. Psychol.*, 39, pp. 106-24.
- Cannon, W.B., 1929. «Organization for physiological homeostasis», *Physiol. Rev.*, 9, pp. 399-431.
- Cannon, W.B., 1935. «Stresses and strains of homeostasis», *Am J. Med. Sci.*, 189, pp. 1-14.
- Cannon, W.B., 1939. *The wisdom of the body*, Norton & Co., New York, l'edizione consultata è del 1963.
- Cannon, W.B., 1942. «Voodoo death», *Am. Anthropologist*, 44(2), pp. 169-181.
- Cannon, W.B., 1957. «Voodoo death», *Psychosom. Med.*, 19(3), pp. 182-90.
- Cannon, W.B., Mendenhall, W.L., 1914. «The hastening of coagulation by stimulating the splanchnic nerves», *Am. J. Physiol.*, 34, pp. 243-50.
- Champion, R.H., 1970. *Introduction to the biology of the skin*, Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- Charcot, J.M., 1890. "Leçons sur les maladies du système nerveux", in *Oeuvres complètes*, vol. III, Lecrosnierr & Bobi, Paris.
- Cossidente, A., Devoto, G., Melli, M.C., Giorgini, S., 1982. «Indagine psicologico-psichiatrica su cento casi di lichen ruber planus», *Giorn. It. Derm. Venerol.*, 117, pp. 337-40.
- Cousin, N., 1979. *Anatomy of a illness as perceived by the patient*, Norton, New York.
- Cousin, N., 1983. *The healing heart*, Norton, New York.
- Dafny, N., Reyes-Vasquez, C., 1985a. «Three different types of alpha-interferons alter nalozone-induced abstinence in morphine-addicted rats», *Immunopharmacol.*, 9, pp. 13-7.
- Dafny, N., Wagle, V.S., Drath, D.B., 1985b. «Cyclospirine alters opiate withdrawal in rodents», *Life Sci.*, 36, pp. 1721-26.
- Delgado, J.M.R., 1967. «Social rank and radio-stimulated aggressiveness in monkeys», *J. Nerv. Ment. Dis.*, 144, pp. 383-90.
- Delgado, J.M.R., 1969, *Physical control of the mind*, Harper & Row, New York.
- Deutsch, F., 1924. «Zur Bildung des Konversionssymptoms», *Int. Zeitsch. Psychoanalyse*, 8, pp. 290-306.
- Deutsch, F., 1953. *The psychosomatic concepts in psychoanalysis*, International University Press, New York.
- Devoino, L.V., Idova, G.V., 1973. «The influence of some drugs on the immune response IV. Effect of serotonin, 5-hydroxytryptophan, iproniazid, and p-chlorophenylalanine on the synthesis of IgM and IgG antibodies», *Eur. J. Pharmacol.*, 22, pp. 325-331.
- Di Cara, L.V., 1970. «Learning in the autonomic nervous system», *Sci. Amer.*, 222, pp. 30
- Di Cara, L.V., Miller, N.E., 1968. «Instrumental learning of blood pressure responses by curarized rats: dissociation of cardiac and vascular changes», *Psychosom. Med.*, 30, pp. 489
- Dugas, M., Le Heuzey, M.F., 1983. «Stress, détresse et pelade: étude de 60 observations personnelles», *Acta Paedopsychiat.*, 49, pp. 221-37.
- Dunbar, H.F., 1934. «Physical mental relationship in illness», *Am. J. Psychiat.*, 91(3), pp. 541-62.
- Dunbar, H.F., 1935. *Emotions and bodily changes: a survey of literature on psychosomatic interrelationships*, Columbia University Press, New York.

- Dunbar, H.F., 1943. *Psychosomatic diagnosis*, Paul B. Hoeber, New York.
- Edwards, R., 1954. «Pruritus in melancholia», *British Med. J.*, 111, pp. 1527-39.
- Ekman, P., Levenson, R.W., Friesen, W.V., 1983. «Autonomic nervous system distinguishing among emotions», *Science*, 221, pp. 1208-10.
- Ely, N.E., Verkey, J.M., Holmes, T.H., 1965. «Experimental studies on skin inflammation», *Psychosom. Med.*, 25, pp. 264-70.
- Elmadjian, F.J., Hope, J., Lamson, E.T., 1957. «Excretion of epinephrine and norepinephrine in various emotional states», *J. Clin. Endocrinol.*, 17, pp. 608-20.
- Engel, G.L., 1977. «The need for a new medical model: a challenge for biomedicine», *Science*, 196, pp. 129-36.
- Evans, F., 1985. "Expectancy, therapeutic instructions, and the placebo response", in White, L., Tursky, B., e Schwartz, G., (eds.), *Placebo: theory, research and mechanism*, Guildford Press, New York.
- Faulstich, M.E., Williamson, D.A., 1985. «An overview of atopic dermatitis: towards a bio-behavioral integration», *J. Psychosom. Res.*, 29, pp. 647-54.
- Feldbery, W., e Sherwood, S.L., 1954. «Behavioral cats after intraventricular injections of eserine and DFP», *J. Physiol.*, 125, pp. 488-93.
- Fessel, W.J., Hirata-Hibi, M., 1963. «Abnormal leukocytes in schizophrenia», *Arch. Gen. Psychiat.*, 9, pp. 601-13.
- Fessel, W.J., Solomon, G.F., 1960. «Psychosis and lupus erithematosus: a review of literature an case report», *Calif. Med.*, 92, pp. 266-70.
- Fjellner, B., Arnetz, B.B., 1985. «Psychological predictors of pruritus during mental stress», *Acta Dermatovenerol.*, 65, pp. 504-8.
- Frankenhaeuser, M., Dunne, E., Lundberg, U., 1976. «Sex differences in sympathetic-adrenal medullary reactions induced by different stressors», *Psychopharmacol.*, 47, pp. 1-5.
- Frankenhaeuser, M., Lundberg, V., Forsman, L., 1978. «Dissociation between sympathetic adrenal and pituitary-adrenal response to an achievement situation characterized by high controllability: comparison between Type A and Type B males and females», *Rep. Depart. Psychol. Univ. Stockholm*, N° 540.
- Frankenhaeuser, M., Nordheden, B., Myrsten, A.L., Post, B., 1971. «Psychophysiological reactions to understimulation and overstimulation», *Acta Physiologica*, 35, pp. 298-308.
- Frankenhaeuser, M., Rissler, A., 1970. «Effects of punishment on catecholamine release and efficiency of performance», *Psychopharmacol.*, 17, pp. 557-65.
- Frankenhaeuser, M., Sterky, K., Jarpe, G., 1952. «Psychophysiological relations in habituation to gravitational stress», *Percept. Mot. Skills*, 15, pp. 63-72.
- Freedman, R.R., Lynn, S.J., Ianni, P., Hale, P.A., 1981. «Biofeedback treatment of Raynaud's disease and phenomenon», *Biofeedback and Self-regulation*, 6, pp. 355-65.
- Freeman, E.H., Gorman, F.J., 1967. «Personality variables and allergic skin reactivity», *Psychosom. Med.*, 29, pp. 313-26.
- Freud, S. 1894/1968. "Le neuropsicosi da difesa", in *Opere*, vol. 2, Boringhieri, Torino.
- Funkenstein, D.H., 1956. «Norepinephrine-like and epinephrine-like substances in relation to human behavior», *J. Ment. Nerv. Dis.*, 124, pp. 58-68.
- Gavin, J.R., 1977. in Hadden, J.W., et al. (eds.), *Immunopharmacology*, Plenum Press, New York.
- Giannetti, A., Fantini, F., Cimitan, A., Pincelli, C., 1992. «Vasoactive intestinal polypeptide and substance P in the pathogenesis of atopic dermatitis», *Acta Derm. Venereol.*, suppl. 176, pp. 90-2.

- Gil, K.M., Keefe, F.J., Sampson, H.A., Mc Caskill, C.C., Rodin, J., Crisson, J.E., 1987. «The relation of stress and family environment to atopic dermatitis symptoms in children», *J. Psychosom. Res.*, 31, pp. 673-84.
- Glaser, R., Kielcot-Glaser, J.K., Speicher, C.E., Holliday, J.E., 1985. «Stress, loneliness and herpesvirus latency», *J. Behav. Med.*, 8, pp. 249-60.
- Greaves, M.W., MacDonald, Gibson, W., 1972. «Prostaglandin biosynthesis by human skin and its inhibition by corticosteroids», *British J. Pharmacol.*, 46, pp. 172-80.
- Greaves, M.W., MacDonald, Gibson, W., 1973. «Itch: the role of prostaglandins», *British Med. J.*, 11, p. 608.
- Green, J.D., Harris, G.W., 1947. «The neurovascular link between the neurohypophysis and adenohypophysis», *J. Endocrinol.*, 5, pp. 136-46.
- Gring, W.W., Dawson, M.E., 1978. *Emotion and bodily responses*, Academic Press, New York.
- Groddeck, G. 1917/1961. *Psychoanalytische Schriften Psychosomatik*, Limes, Wiesbaden.
- Gurewith, A.W., Heiner, D.C., Reisner, R., 1975. «IgE in atopic dermatitis», *Arch. Dermatol.*, 107, p. 712.
- Hall, H.H., 1983. «Hypnosis and the immune system: a review with implications for cancer and the psychology of healing», *Am. J. Clin. Hypnosis*, 25, pp. 92-103.
- Hall, N.R., Goldstein, A.L., 1983. «The Thymus-brain connection: interaction between thymosin and the neuroendocrine system», *Lymphokine Res.*, 2, pp. 1-6.
- Hall, N.R., Goldstein, A.L., 1987. «Immune system, modulation by the central nervous system», in Adelman, G., *Encyclopedia of neuroscience*, Birkhaeuser, Boston.
- Hadden, J.W., Hadden, E.M., Middleton, E., 1971. «Lymphocyte blast transformation: II. The mechanisms of action on alpha adrenergic receptor effects», *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 40, pp. 526 sg.
- Hamburg, D.A., 1967. "Genetics adrenocortical hormone metabolism in relation to psychological stress", in Hirsch, J., (ed.), *Behavior-genetic analysis*, McGraw-Hill, New York.
- Hammett, F.S., 1921. «Studies in the thyroid apparatus», *Am. J. Physiol.*, 56, pp. 196-204.
- Hanifin, J.M., 1984. «Atopic dermatitis», *J. Allergy Clin. Immunol.*, 73, pp. 211-2.
- Heinroth, J.C., 1818. *Lehrbuch der Störungen des Seelenlebens oder der Seelenstörungen und ihrer Behandlung*, Vogel, Leipzig.
- Hess, W.R., 1924. «Über die Wechselbeziehungen zwischen, psychischen un vegetativen Funktionen», *Schweizer Arch. Neurol. Psychiat.*, 15, pp. 260-77.
- Hess, W.R., 1925. «Über die Wechselbeziehungen zwischen, psychischen un vegetativen Funktionen», *Schweizer Arch. Neurol. Psychiat.*, 16, pp. 36-55 e pp. 285-306.
- Hess, W.R., 1957. *The functional organization of the diencephalon*, Grune & Stratton, New York.
- Higashi, S., Hirata-Hibi, M., Tachibana, T., Watanabe, N., 1982. «Stimulates lymphocytes in schizophrenia», *Arch. Gen. Psychiat.*, 39, pp. 82-87.
- Hokfelt, T., 1987. "Neuronal mapping by transmitter histochemistry with special reference to coexistence of multiple synaptic messengers", in Adelman, G., *Encyclopedia of Neuroscience*, Birhaeuser, Boston.
- Hokfelt, T., Johansson, O., Goldstein, M., 1984. «Chemical anatomy of the brain», *Science*, 225, pp. 1326-1334.
- Holmes, T.H., Rahe, E.H., 1967. «The social readjustment scale», *J. Psychosom. Res.*, 11, pp. 213-18.
- Hughes, H., Brown, B.W., Lawlis, G.F., Fulton, G.E., 1983. «Treatment of acne vulgaris by biofeedback relaxation and cognitive imagery», *J. Psychosom. Res.*, 27, pp. 185-91.

- Ignarro, L.J., Lint, T.F., George, W.J., 1974. «Hormonal control of lysosomal enzyme release from human neutrophils: effects of autonomic agents on enzyme release, phagocytosis and cyclic nucleotide levels», *J. Exp. Med.*, 139, pp. 1395.
- Invernizzi, G., Gala, C., Rosso, R., Polenghi, M., Manca, G., Conte, G., 1987. «Personality factors in patients with alopecia areata», *Med. Sci. Res.*, 15, pp. 1219-20.
- Invernizzi, G., Gala, C., Bovio, L., Conte, G., 1987. «Onset on psoriasis: the role of life events», *Med. Sci. Res.*, 16, pp. 143-4.
- James, W., 1884. «What is emotion?», *Mind*, 9, pp. 188-205.
- Jacobson, A., Manschreck, T., Silverberg, E., 1979. «Behavioral treatment of Raynaud's disease: a comparative study with long-term follow-up», *Am. J. Psychiat.*, 136, pp. 844-46.
- Jankovic, B.D., Isakovic, K., 1973. «Neuroendocrine correlates of immune response: 1. Effects of brain lesion on antibody production, Arthus' reactivity and delayed hypersensitivity in the rat», *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 45, pp. 360 sg.
- Jelliffe, S.F., Evans, E., «Psoriasis as an hysterical conversion symbolization», *New York Med. J.*, 104, p. 1077.
- Kahn, S.A., Grant Peterkin, G.A., 1970. «Congenital indifference to pain», *Trans. St. John's Hosp. Dermatol. Soc.*, 56, pp. 122-234.
- Kaneko, A., Takaishi, N., 1963. «Psychosomatic studies on chronic urticaria», *Folia Psychiat. Japonica*, 17, pp. 16-24.
- Kartamishew, A.J., Über, D., 1936. «Wesen der psychischen Urticaria», *Arch. f. Dermatol. Syphil.*, 38, p. 679.
- Katz, J.L., Ackman, P., Rothway, Y., Sachar, E.J., Weiner, H., Hellman, L., Gallagher, T.F., 1970. «Psychoendocrine aspects of cancer of breast», *Psychosom. Med.*, 32, pp. 1-18.
- Kemeny, M.E., Cohen, F., Zegans, L.S., Conant, M.A., 1989. «Psychological and immunological predictors of genital herpes recurrence», *Psychosom. Med.*, 51, pp. 195-208.
- Kety, S.S., 1974. «From razionalization to reason», *Am. J. Psychiat.*, 131, pp. 957-63.
- Kirkpatrick, R.A., 1981. «Witchcraft and lupus erythematosus», *J. Am. Med. Ass.*, 245, p. 1935.
- Klauder, J.K., 1935. «Psychogenic aspects of diseases of the skin», *Arch. Neurol. Psychiat.*, 33, pp. 221-23.
- Klimenko, V.M., 1985. "Neural hypothalamic mechanism in the development of the immune response", in Korneva, E.A., Klimenko, V.M., Shkinek, E.K., (eds.), *Neurohumoral maintenance of immune homeostasis*, University of Chicago Press, Chicago.
- Klopfer, B., 1957. «Psychological variables in human cancer», *J. Projective Tecn.*, 21, pp. 331-340.
- Koblenszer, C.S., 1983. «Psychosomatic concepts in dermatology», *Arch. Dermatol.*, 119, pp. 501-12.
- Koff, W.C., Dunegan, M.A., 1985. «Modulation of macrophage-mediated tumoricidal activity by neuropeptides and neurohormones», *J. Immunol.*, 135, pp. 350-54.
- Korneva, E.A., Khai, L.M., 1963. «Effetti della distruzione di aree ipotalamiche sulla immunogenesi», *Fiziol. Zh.*, 53, pp. 42-45 (in russo)
- Laborit, H., 1986. *L'inhibition de l'action*, Masson, Paris.
- Lacey, J.I., 1967. "Somatic response patterning and stress", in Appley, M., Trumbull, R. eds., *Psychological stress*, Appleton-Century-Crofts, New York.
- Laferla, J.J., Anderson, D.L., Scholch, D.S., 1978. «Psychiendocrine response to sexual arousal in human males», *Psychosom. Med.*, 40, pp. 166-72.

- Lange, C.G., 1885. *Om Sindsbevoegelser: Et psyko-fysiologiske Studie*, (trad. ingl., *The emotions*, William & Wilkins, Baltimore, 1922).
- Lazarus, R.S., 1966. *Psychological stress and the coping process*, McGraw-Hill, New York.
- Lazarus, R.S., 1977. "Psychological stress and coping in adaptation and illness", in Lipowski, J., Lipsitt, D.R., Whybrow, P.C., eds., *Psychosomatic medicine: current trends and clinical application*, Oxford University Press, New York.
- Lazarus, R.S., Averill, J.R., Opton, E.M. Jr., 1970. "Toward a cognitive theory of emotion", in Arnold, M., ed., *Feelings and emotion*, Academic Press, New York.
- Levine, S., 1978. "Cortisol changes following repeated experiences with parachute training", in Ursin, H., Baade, E., Levine, S., (eds.), *Psychobiology of stress*, Academic Press, New York.
- Levy, S.M., 1983. "The expression of affect and its biological correlates: mediating mechanism of behavior and disease", in Temoshok, L., Van Dyke, C., Zegans, L. (eds.), *Emotions in health and illness: theoretical and research foundations*, Grune and Stratton, New York.
- Lindsley, D.B., 1951. "Emotion", in Stevens S.S., ed., *Handbook of experimental psychology*, Wiley, New York.
- Locke, S., Colligan, D., 1990. *Il guaritore interno*, Giunti, Firenze.
- Lopker, A., Gabood, L., Hoss W., Lionetti, F.J., 1980. «Stereoselective muscarine, acetylcholine and opiate receptors in human phagocytic leucocytes», *Biochem. Pharmacol.*, 29, pp. 1361 sg.
- Luban-Plozza, B., Pöldinger, W., Kröger, F., 1989. *Der psychosomatisch Kranke in der Praxis*, Springer-Verlag, Berlin; trad. it. *Il malato psicosomatico e la sua cura*, Astrolabio-Ubalidini, Roma, 1992.
- Luparello, T.J., Stein M., Park C.D., 1964. «Effect of hypothalamic lesions on rat anaphylaxis», *Am. J. Physiol.*, 207, pp. 911 sg.
- MacLean, P.D., 1949. «Psychosomatic disease and the "visceral brain". Recent development Bearing on, the Paere theory of emotions», *Psychosomat Med.*, 11, pp. 338-53.
- MacLean, P.D., 1952. «Some psychiatric implications of physiological studies on frontotemporal portion of limbic system (visceral brain)», *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 4, pp. 407-18.
- MacLean, P.D., 1954., «The limbic system and its hippocampal formation», *J. Neurosurg.*, 11, pp. 29-41.
- MacLean, P.D., 1969. "The paranoid streak in man", in Koestler, A., Smythies, J.R., *Beyond reductionism*, Hutchinson, London.
- MacLean, P.D., Reichlin, S., 1981. "Neuroendocrinology and the immune process", In Ader, R., (ed.), *Psychoneuroimmunology*, Academic Press, New York.
- Macris, N.T., Schiavi, R.C., Camerino, M.S., 1970. «Effect of hypothalamic lesions immune processes in the guinea pig», *Am. J. Physiol.*, 219, pp. 1205 sg.
- Macris, N.T., Schiavi, R.C., Camerino, M.S., 1972. «Effect on hypothalamus on passive anaphylaxis in the guinea pig». *Am. J. Physiol*, 222, pp. 1054 sg.
- Malmö, R.B., «Emotions and muscle tension: the story of Anne», *Psychol. Today*, 3, pp. 64-83.
- Malmö, R.B., Shagass, C., 1949. «Physiological studies of reaction to stress in anxiety and early schizophrenia», *Psychosom. Med.*, 11, pp. 9-24.
- Malmö, R.B., Shagass, C., Davis, J.F., 1950. «A method for the investigation of somatic response mechanism in psychoneurosis», *Science*, 112, pp. 325-28.
- Marty, P., de M'Uzan, M., David, C., 1963. *L'investigation psychosomatique*, PUF, Paris.

- Maslach, C., Marshall, G., Zimbardo, P.G., 1972. «Hypnotic control of skin temperature», *Psychophysiology*, 9, pp. 600-12.
- Mason, J.W., 1968a. «A review of psychoendocrine research on the pituitary-adrenocortical system», *Psychosom. Med.*, 30, pp. 576-607.
- Mason, J.W., 1968b. «Urinary androsterone, etiocholanone and dehydroepiandrosterone response to 72 hrs. avoidance session in the monkey», *Psychosom. Med.*, 30, pp. 710-22.
- Mason, J.W., 1971. «A re-evaluation of the concept of 'non specificity' in stress theory», *J. Psychiat. Res.*, 8, pp. 323-333.
- Mason, J.W., 1972. "Organization of psychoendocrine mechanism. A review and a consideration of research", in Greenfield, N.S., Sternbach, R.A., eds, *Handbook of psychophysiology*, Holt, Rinehart and Winston, New York.
- Mason, J.W., 1974. "Specificity in organization of neuroendocrine response profiles", in Levi, L. ed. *Emotions: their parameters and measurement*, Raven Press, New York.
- Mason, J.W., 1975a. «A historical view of the stress field (part I)», *J. Hum. Stress*, 1, pp. 6-12.
- Mason, J.W., 1975b. «A historical view of the stress field (part II)», *J. Hum. Stress*, 1, pp. 22-36.
- Mason, J.W., 1975c. "Emotions as reflected in patterns of endocrine integration", in Levi L. ed., *Emotions: their parameters and measurement*, Raven Press, New York.
- Mason, J.W., Brady, J.V., Tolson, W.W., 1966. "Behavioral adaptations and endocrine activity", in Levine, R., ed., *Endocrines and the central nervous system*, Williams & Wilkins, vol. 43, pp. 227-50.
- Matthes, I., 1974. "Ein Urticaria-Patient. Versuch einer Darstellung seines Selbsterlebens anhand von Auszügen aus dem Rorschach-Test", in Brede, K., (a cura di), *Einführung in die Psychosomatische Medizin*, Athenäum Fischer, Frankfurt.
- Maudsley, H., 1876. *The physiology of mind*, Macmillan, London.
- Mehrishi, J.N., Mills, I.H., 1983. «Opiate receptors on lymphocytes and platelets in man», *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 27, pp. 240 sg.
- Meichenbaum, D., 1977. *Cognitive-behavior modification*, Plenum, New York.
- Meluzzi, A., Zina G., 1984. "Le malattie dermatologiche", in Pancheri, P., (a cura di), *Trattato di medicina psicosomatica*, USES, Firenze.
- Melzack, R., Wall, P.D., 1965. «Pain mechanism: a new theory», *Science*, 150, pp. 971-79.
- Metalnikov, S., Chorine, V., 1926. «Rôle des réflexes conditionnels dans la formation des anticorps», *Ann. Inst. Pasteur*, 40, pp. 893-900.
- Miller, N.E., 1969a. «Learning of visceral and glandular responses», *Science*, 163, pp. 433-45.
- Miller, N.E., 1969b. «Psychosomatic effects of specific types of training», *Ann. New York Acad. Sci.*, 159, pp. 1025.
- Moos, R.H., Solomon, G.F., 1964. «Personality correlates of the rapidity of progression of rheumatoid arthritis», *Ann. Rheum. Dis.*, 23, pp. 145-51.
- Moos, R.H., Solomon, G.F., 1965a. «Psychologic comparisons between women with rheumatoid arthritis and their non-arthritic sisters. I. Personality test and interview rating data», *Psychosom. Med.*, 27, pp. 135-49.
- Moos, R.H., Solomon, G.F., 1965b. «Psychologic comparisons between women with rheumatoid arthritis and their non-arthritic sisters. II. Content analysis of interview rating data», *Psychosom. Med.*, 27, pp. 150-64.

- Moos, R.H., Solomon, G.F., 1965c. «The relationship of personality to the presence of rheumatoid arthritis factor in asymptomatic relatives of patients with rheumatoid arthritis», *Psychosom. Med.*, 27, pp. 350-60.
- Musaph, H., 1976. "Die Psychosomatik dermatologisch Kranker", in Jores, A., (a cura di) *Praktische Psychosomatik*, Hber, Bern.
- Nemiah, J.C., Sifneos, P.E., 1970. "Affects and fantasy in patients with psychosomatic disorders", in Hill, O., ed., *Modern trends in psychosomatic medicine*, Butterworth, London.
- Newton, B.W. 1982-83. «The use of hypnosis in the treatment of cancer patients», *Am. J. Clin. Hypnosis*, 25, pp. 104-113.
- Obermayer, M., 1955. *Psychocutaneous medicine*, Charles C. Thomas, Springfield.
- O'Dorisio, M.S., 1988. «Neuropeptide modulation of the immune response in gut associated lymphoid tissue», *Int. J. Neurosci.*, 38, pp. 189-98.
- Ogsen, B.E., Kruger, G.G., Hill, H.R., 1979. «Lymphocyte supposer activity in atopic eczema», *Clin. Exp. Immunol.*, 35, p. 269.
- Pancheri, P., 1982. *Lo stress in psichiatria e in psicosomatica*, Il Pensiero Scientifico, Roma.
- Pancheri, P., 1984. "Lo stress", in Pancheri, P., (a cura di), *Trattato di medicina psicosomatica*, USES, Firenze.
- Pancheri, P., 1986. *Stress, emozioni e malattia*, Mondadori, Milano.
- Panconesi, E., 1982. «Lichen planus: nuovo modello di immunoreazione», *G. Ital. Derm. Venerol.*, 117, p.323.
- Panconesi, E., (a cura di), 1989. *Lo stress, le emozioni e la pelle*, Masson, Milano.
- Panconesi, E., Sertoli, A., Reali, U.M., Lo Brutto, M., 1964. «Reattività del cuoio capelluto alle sostanze neuro-ormoniche ed ai polipeptidi biologicamente attivi nell'alopecia areata», *Rass. Dermatol. Sifilogr.*, 17, pp. 55-76.
- Panconesi, E., Giannotti, B., Fabbri, P., Sertoli, A., Germano, G., 1975. «L'orticaria fisica e le orticarie cosiddette extra-allergiche», *Folia Alerg. Immunol. Clin.*, 22, pp. 197-205.
- Papez, J.W., 1937. «A proposed mechanism of emotion», *Arch. Neurol. Psychiat.*, 38, pp. 725-43.
- Penfield, W., Jasper, H., 1954. *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*, Little & Brown, Boston.
- Perini, G.I., Veller Fornasa, C., Cipriani, R., Bettin, A., Zecchino, F., Pserico, A., 1984. «Life events and alopecia areata», *Psychother. Psychosom.*, 41, pp. 48-52.
- Pert, C., 1986. «Emotion in body, not just in brain», *Brain/Mind Bull.*, 11(4), pp. 1 sg.
- Pert, C.B., Ruff, M.R., Weber, R.J., Herkenham, M., 1985. «Neuropeptides and their receptors: a psychosomatic network», *J. Immunol.*, 135, pp. 820s-826s.
- Pert, C.B., Snyder, S.H., 1973. «Opiate receptor: demonstration in nervous tissue», *Science*, 179, pp. 1011-14.
- Pincelli, C., Fantini, F., Romualdi, P., Lesa, G., Giannetti, A., 1991. «Skin levels of vasoactive intestinal polypeptide in atopic dermatitis», *Arch. Dermatol. Res.*, 283, pp. 230-2.
- Pincelli, C., Fantini, F., Romualdi, P., Sevignani, C., Lesa, Benassi, L., G., Giannetti, A., 1992. «Substance P is diminished and vasoactive intestinal peptide is augmented in psoriatic lesion and these peptides exert disprate effects on the proliferation of cultured human keratinocytes», *J. Invest. Dermatol.*, 98, pp. 421-27.
- Platone, "Carmide", in *Opere complete*, vol. 4, Laterza, Bari.
- Rahe, R.H., Arthur, R.J., 1978. «Life changes and illness studies: past history and future direction», *J. Human Stress*, 3, pp. 3-15.

- Reinhold, M., 1960. «relationship of stress to the development of symptoms in alopecia areata and chronic urticaria», *British Med. J.*, 1, pp. 846-9.
- Ring, J., 1981. "Atopic dermatitis: a disease of immuno-vegetative (autonomic) dysregulation", in Ring, J., Burg, G. (eds.), *New trends in allergy*, Springer-Verlag, Berlin.
- Robertson, I., Jordan, J.M., Whitlock, F.A., 1975. «Emotion and the skin», *British J. Dermatol.*, 92, pp. 407-14.
- Rook, A., Wilkinson, D.S., Ebling, F.J.G., (a cura di), 1982. *Textbook of dermatology*, Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- Ruff, M.R., Pert, C.B., Weber, R.J., Wahl, S.M., Paul, S.M., 1985. «Benzodiazepine receptor-mediated chemotaxis of human monocytes», *Science*, 229, pp. 1281-83.
- Saver, J., Denlinger, S., 1985. «Which doctor is not a witch doctor?», *Advance*, 2(1), pp. 20-30.
- Schachter, S., 1966. "The interaction of cognitive and physiological determinants of emotional states", in Spielberger, C.D., (ed.), *Anxiety and behavior*, Academic Press, New York.
- Schachter, S., Singer, J.E., 1962. «Cognitive, social and physiological determinants of emotional states», *Psychol. Rev.*, 69, pp. 379-99.
- Scharrer, E., 1928. «Die Lichttempfindlichkeit blinder Elritzen», *Zeit. vergl. Physiol.*, 7, pp. 1-38.
- Schiavi, R.C., Macris, N.T., Camerino, M.S., 1975. «Effect of hypothalamic lesions on immediate hypersensitivity», *Am. J. Physiol*, 228, pp. 596 sg.
- Schmidt, D.D., Zyzanski, S., Ellner, J., Kumar, M.L., Arno, J., 1985. «Stress as a precipitating factor in subjects with recurrent herpes labialis», *J. Family Pract.*, 20, pp. 359-66.
- Schmidt-Cayk, H.E., Jakobs, K.H., Hckental, E., 1975. «Cyclic AMP and phagocytosis in alveolar macrophages: influence of hormones and dibutyryl cyclic AMP», *J. Reticuloendothel Soc.*, 17, pp. 251 sg.
- Schnabel, T., 1983. «Is medicine still an art?», *New Engl. J. Med.*, pp. 309
- Schwartz, G.E., 1972. «Voluntary control of human cardiovascular integration and differentiation through feedback and reward», *Science*, 175, pp. 90-3.
- Selye, H., 1936. «A syndrome produced by diverse nocuous agents», *Nature*, 138, p. 32.
- Selye, H., 1946. «The general adaptation syndrome and the disease of adaptation», *J. Clin. Endocrinol.*, 6, pp. 117-230.
- Selye, H., 1950. *Stress*, Acta Medical Publications, Montreal.
- Selye, H., 1951. *First annual report on stress*, Acta Medical Publications, Montreal.
- Selye, H., 1952. *Second annual report on stress*, Acta Medical Publications, Montreal.
- Selye, H., 1953. *Third annual report on stress*, Acta Medical Publications, Montreal.
- Selye, H., 1954. *Fourth annual report on stress*, Acta Medical Publications, Montreal.
- Selye, H., 1955. *Fifth annual report on stress*, Acta Medical Publications, Montreal.
- Selye, H., 1956. *The stress of life*, McGraw-Hill, New York.
- Selye, H., 1959. «Perspective in stress research», *Perspect. Biolog. Med.*, 2, pp. 403-16.
- Selye, H., 1973. «The evolution of the stress concept», *American Scientist*, 61, pp. 692-99.
- Selye, H., 1974. *Stress without distress*, Lippincot, Philadelphia.
- Selye, H., 1975. «Confusion and controversy in the stress field» *J. Hum. Stress*, 1, pp. 37-44.
- Selye, H., 1976. *Stress in health and disease*, Butterworths, Boston.
- Selye, H., 1982. "History and present status of the stress concepts", in, L. Goldberger, S. Brenitz (eds.), *Handbook of stress*, MacMillan, New York, pp. 7-20.

- Sherter, C.L., Lookingbill, D.P., 1987. «Effects of relaxation therapy and hypnotizability in chronic urticaria», *Psychotherap. Psychosom.*, 123, pp. 913-6.
- Shelley, W.B., Arthur, R.P., 1957. «The neurohistology and neurophysiology of the itch sensation in man», *Arch. Dermatol.*, 76, pp. 296-302.
- Silver, P.S., Auerbach, S.M., Viskiansky, M., Kaplawitz, L.G., 1986. «Psychological factors in recurrent genital herpes infection: stress, coping style, social support, emotional dysfunction and symptom recurrence», *J. Psychosom. Res.*, 30, pp. 163-71.
- Silverman, A.J., Cohen, S.I., 1960. «Affect and vascular correlates to catecholamines», *Psychiat. Res. Rep.*, 12, pp. 16-30.
- Simonton, O.C., Matthews-Simonton, S., Creighton, J., 1978. *Getting well again*, Tarcher, Los Angeles.
- Simonton, O.C., Matthews-Simonton, S., Sparks, T.F., 1980. «Psychological intervention in the treatment of cancer», *Psychosom. Med.*, 21, pp. 226-33.
- Smith, E.M., Blalock, J.E., 1981. «Human lymphocyte production of corticotropin and endorphine-like substances: association with leukocyte interferon», *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78, pp. 7530-34.
- Smith, E.M., Brosnan, P., Meyer, W.J., Blalock, J.E., 1987. «A corticotropin receptor on human mononuclear lymphocytes: correlation with adrenal ACTH receptor activity», *New Engl. J. Med.*, 317, pp. 1266 sg.
- Solomon, G.F., 1969. «Stress and antibody response», *Int. Arch. Allergy*, 35, pp. 97-104.
- Solomon, G.F., 1981. "Immunological abnormalities in mental illness", in Ader, R., (ed.), *Psychoneuroimmunology*, Academic Press, New York.
- Solomon, G.F., 1987. «Psychoneuroimmunology: interactions between central nervous system and immune system», *J. Neurosci. Res.*, 18, pp. 1-9.
- Solomon, G.F., Amkraut, A., 1981. «Psychoneuroendocrinological effects on the immune response», *Ann. Rev. Microbiol.*, 35, pp. 155-84.
- Solomon, G.F., Amkraut, A., 1983. "Emotions, immunity and disease", in Temoshok, L., Van Dyke, C., Zegans, L. (eds.), *Emotions in health and illness: theoretical and research foundations*, Grune and Stratton, New York.
- Solomon, G.F., Moos, R.H., 1964. «Emotions, immunity and disease. A speculative theoretical integration», *Arch. Gen. Psychiat.*, 11, pp. 657-74.
- Sondergaard, J., Greaves, M.W., 1971. «Effects on human cutaneous vasculature and skin histamines», *Brit. J. Dermatol.*, 84, pp. 424-30.
- Sondergaard, J., Greaves, M.W., Jorgensen, H.P., 1974. «Recovery of prostaglandins in human primary dermatitis», *Arch. Dermatol.*, 110, pp. 556-63.
- Sperber, J., Shaw, J., Bruce, S., 1989. «Psychological components and the role of adjunctive intervention in chronic urticaria», *Arch. Dermatol.*, 51, pp. 135-41.
- Susskind, W., Mc Guire, R.J., 1959. «The emotional factor in psoriasis», *Scottish Med. J.*, 4, pp. 503-7.
- Stokes, J.H., Kulchar, G.Y., Pillbury, D.M., 1935. «The effect on the skin of emotional nervous states», *Arch. Dermatol. Siphilol.*, 31, pp. 470-99.
- Tainio, H., 1987. «Cytochemical localization of VIP-stimulated adenylate cyclase activity in human sweat glands», *British J. Dermatol.*, 116, pp. 323-8.
- Temoshok, L., Zich, J., Solomon, G.F., Stites, D., 1987. «An intensive psychoimmunologic study of long-surviving person with AIDS», III International Conference on AIDS, Washington, June 1, 1987.
- Tompkins, J.K., 1951. «Lichen planus statistical study of 41 cases», *Arch. Dermatol.*, 71, pp. 515-9.

- Thody, A.I., Shuster, S., 1970. «The pituitary and sebaceous gland activity», *J. Endocrinol.*, 48, pp. 139-46.
- Wandorff, J.A., 1971. «The response of sweat glands to beta-adrenergic stimulation», *British J. Dermatol.*, 86, pp. 282-9.
- Warin, R.P., Champion, R.H., 1974. *Urticaria*, Saunders, London.
- Weiner, H., 1978. «The illusion of simplicity: the medical model revisited», *Am. J. Psychiat.*, 135 suppl., pp. 27-33.
- Whithlock, F.A., 1959. «The use of psychotherapy in dermatology», *Trans. St. John's Hospital Dermatol. Soc.*, 42, pp. 43-56.
- Wittkover, E.D., 1953. «Studies in the personality of patients suffering from urticaria», *Psychosom. Med.*, 15, pp. 116-26.
- Wittkover, E.D., Lester, E.P., 1963. «Hautkrankheiten in psychosomatischer Sicht», *Docuemnta Geigy, Acta Psychosom.*, 6, pp. 1-39.
- Wybran, J., Appelboom, T., Famaey, J.P., Goaversts, A., 1979. «Suggestive evidence for receptors for morphine and met-enkephalins on normal human blood T lymphocytes», *J. Immunol.*, 123, pp. 1068 sg.
- Wybran, J., Applebloom, T., Famaly, J.P., Goaversts, A., 1980. "Receptors for morphine and methionine-enkephalin on human T lymphocytes: the two hits opioid lymphocyte receptors hypothesis", in Serron, B. e Rossenfeld C., (Eds.), *New Trends in human immunology and cancer immunoterapy*, Dain Publishers, Paris.
- Zurawaki, G., Benedik, M., Kamb, B.J., Abrams, J.S., Zurawaski, S.M., Lee, F.D., 1986. «Activation of mouse T-helper cells induces abundant preproenkephalin mRNA synthesis», *Science*, 232, pp. 772-5.