

LA SCIENZA DELLO STRESS

## Prima e dopo Selye

**80 anni fa *Nature* pubblico un breve report di Hans Selye che segnò la ricerca mondiale sullo stress, ma anche in Italia, fin dagli inizi del secolo, medici e fisiologi erano molto attivi nello studio delle relazioni psiconeuroendocrine. Una storia sconosciuta che riportiamo alla luce.**

**Francesco Bottaccioli** – Direzione Master in “Pnei e Scienza della cura integrata”, Università dell’Aquila

Ottanta anni fa *Nature* pubblicò un breve report di un giovane ricercatore di origine ungherese, in Canada da alcuni anni, che documentava l’attivazione del sistema dello stress nell’animale a partire da diversi agenti nocivi.

Era il 1936 e l’autore di quell’articolo era Hans Selye, che è passato alla storia della medicina come il “padre dello stress” e alle cronache dei media americani come il “dottor stress”.

Selye, nel 1932, all’età di 25 anni, divenne assistente di biochimica alla McGill University di Montreal, dove iniziò un lavoro sperimentale che lo portò a dimostrare, con la pubblicazione che ho ricordato sopra, che, indipendentemente dal tipo di sostanza somministrata (batterio o tossina) o di procedura nociva (eccesso di caldo o di freddo) applicata al topolino, era possibile identificare tre fasi (allarme, resistenza, esaurimento) della risposta, che chiamò “sindrome generale di adattamento” (General Adaptation Syndrome, GAS), caratterizzata da precise modificazioni a carico degli organi dell’animale.



**Hans Selye (1907-1982) ritratto nel 1956.**

Ricerche successive, che sono parte integrante della nascente endocrinologia, dimostrarono che già nella fase di allarme era possibile registrare un aumento dell'ACTH e del cortisolo nel sangue dell'animale: il primo ormone prodotto dall'ipofisi e il secondo dalla corteccia delle surrenali. Ma il dato più interessante è che anche uno stress psicologico (la visione di un predatore o l'immobilizzazione in una gabbia stretta) poteva causare la medesima sindrome. La successiva ricerca di Selye (1946) si concentrò sullo studio dell'adattamento dell'organismo animale e umano ai diversi tipi di agenti stressanti (tossici, fisici e psichici).

### **Prima di Selye**

Il fisiologo americano Walter B. Cannon - che ha avuto la ventura di avere come insegnante uno studioso del calibro di William James, filosofo, fisiologo, psicologo - è a buon diritto il principale

ricercatore sullo stress dei primi del Novecento. A partire dal 1911, dal suo Laboratorio di fisiologia della Harvard Medical School, Cannon documentò con esperimenti sull'animale, ma anche sugli umani, che la produzione di adrenalina e noradrenalina da parte delle ghiandole surrenali, "in corso di paura, rabbia, stress, asfissia e dolore" (Cannon 1914), produceva modificazioni documentabili sulla circolazione sanguigna, sull'attività muscolare e sulla concentrazione di glucosio nelle urine. La conclusione di queste ricerche fu che il sistema simpatico, attivato in corso di stress, con la liberazione di adrenalina e noradrenalina, funziona da sistema di emergenza, capace di indurre modificazioni sistemiche nell'organismo, funzionali alla lotta o alla fuga. Questa è una storia nota. Meno nota, anzi direi ignota, è la storia del contributo italiano alla ricerca sullo stress.

### **L'ampio orizzonte degli scienziati italiani dei primi del Novecento**

L'occasione per una ricognizione (sommaria e provvisoria, ma mi riprometto un lavoro più approfondito nei prossimi mesi) è venuta dall'interno della Sipnei. Il mio amico Danilo Sirigu, coordinatore della sezione sarda della nostra Società, mi ha inviato un libro di Carlo Ceni, all'epoca direttore della "Clinica delle malattie nervose e mentali" dell'Università di Cagliari, dal titolo "Psiche e vita organica. L'attività psico-neuro-endocrina". Questo testo porta la data 1925. L'autore (vedi Box) sintetizza una vasta serie di ricerche sperimentali, la cui pubblicazione è iniziata nel 1907. Il paradigma che orienta la ricerca di Ceni e del suo gruppo si fonda sulla ipotesi che il cervello abbia una influenza diretta sui processi organici. Lo scienziato italiano è interessato in particolare a studiare le relazioni tra sistema nervoso centrale, ormoni e organi interni, ipotizzando che le aree corticali avessero connessioni con gli organi interni e segnatamente con gli organi endocrini (testicoli, ovaio, tiroide, ipofisi). Una tesi suffragata da alcune prove sperimentali, che erano in aperto contrasto sia con gli indirizzi della neurologia internazionale sia con la neonata endocrinologia, che in Italia vedeva l'ascesa del cosiddetto "costituzionalismo", il cui astro nascente era Nicola Pende, che presto si legò strettamente al regime fascista. Per Pende sono gli ormoni a determinare la costituzione individuale, per Ceni invece è il cervello che influenza gli ormoni e, per loro tramite, la costituzione individuale, la salute e la malattia. Lo scienziato bergamasco chiude l'introduzione al suo libro, dedicandolo ai giovani studiosi, con l'augurio che nel loro animo possa "germogliare la convinzione della necessità di dare una maggiore valutazione al cervello, non solo come sede dei disturbi mentali, ma anche come causa di quegli stessi squilibri e disturbi viscerali che oggi si vorrebbero interpretare d'origine puramente periferica".

Insomma, un programma di ricerca prettamente Pnei, che, in Italia, non potrà germogliare, come auspicava Ceni, a causa, dico io, della distorsione ideologica prodotta da Pende, che asservì lo sguardo sistemico della medicina italiana all'ideologia della razza. Il fascismo, il nazismo, la distruzione bellica dell'Europa, consegnarono ad Hans Selye e agli americani la ricerca sullo stress e sulla Pnei.

### **Dall'allostasi all'organismo intero**

La visione dello stress proposta da Selye non è riducibile a quella "emergenziale" di Cannon. Né è simile il suo presupposto: l'omeostasi come ritorno all'equilibrio precedente passata l'emergenza.

Per Selye lo stress è “l’essenza della vita”, non è un fenomeno legato all’emergenza: ci può essere una buona o una cattiva gestione dello stress (rispettivamente, eustress e distress). Il concetto strettamente connesso a questa visione è “adattamento”, che presuppone modificazioni fisiologiche o patologiche (malattie da disadattamento). Per designare questo processo dinamico, Selye (1976) coniò un nuovo termine: eterostasi. Queste idee verranno riprese (Fink 2016), sia pur talvolta in vena polemica con Selye, negli anni ’80 dal fisiologo Peter Sterling (1988) e dal neuroendocrinologo Bruce McEwen (2007), che le tematizzarono in forma nuova utilizzando le nuove conoscenze sul ruolo del cervello nella regolazione della fisiologia dell’organismo. Il nuovo paradigma divenne quindi l’allostasi e cioè la ricerca della necessaria stabilità attraverso il cambiamento.

La ricerca sullo stress, negli anni successivi, trovò la sua naturale collocazione nel paradigma Pnei, che negli ultimi 25 anni è venuto a piena maturazione. Solo nel nostro paradigma è infatti possibile comprendere il ruolo dello stress in disturbi così diversi tra loro, come gli psichiatrici, gli oncologici, gli autoimmuni, i cardiovascolari. E questo perché la Pnei vede l’essere umano nella sua interezza (Bottaccioli, Bottaccioli 2017). Un concetto che pian piano sta passando anche nella medicina corrente, come dimostrano le nuove linee guida per la cura del diabete che invitano i medici a trattare il “paziente intero” (Tucker 2016).

#### **BOX La PNEI in Italia cento anni fa**



Ceni C (1925) *Psiche e vita organica*.  
*L’attività psico-neuro-endocrina*,  
Istituto editoriale scientifico, Milano,  
pp. 250, L. 65

Carlo Ceni nacque a Brignano d'Adda (Bergamo) il 15 maggio 1866. Iscrittosi alla facoltà di medicina e chirurgia dell'università di Pavia, si laureò nel 1889; successivamente seguì a

frequentare per alcuni anni l'istituto di patologia generale, allora diretto da Camillo Golgi. Tra il 1891 e il 1893 fu a Halle, presso la clinica delle malattie nervose e mentali diretta da E. Hitzig. In questo periodo si sviluppò e si consolidò l'interesse di Ceni per la neurologia e soprattutto per la psichiatria. Si dedicò, infatti, dapprima allo studio della patogenesi dell'epilessia, quindi intraprese una serie di indagini sperimentali su quello che doveva essere il tema dominante della sua attività scientifica, cioè i rapporti tra cervello e sistema neuroendocrino.

Per anni, Ceni fu completamente assorbito da tali studi, *convinto dell'esistenza, nella corteccia cerebrale, di centri integrativi vegetativi in rapporto da un lato con le attività superiori della psiche e dall'altro con quelle endocrine [...]* V'è da dire che l'esistenza dei centri integrativi vegetativi corticali, ipotizzata da Ceni, fu per molto tempo messa in dubbio e contestata. Solo più recentemente indagini cliniche e sperimentali hanno messo in evidenza che molte funzioni della vita vegetativa hanno anche una rappresentazione corticale [...]

Conseguita la libera docenza nel 1905, nel 1907 fu incaricato dell'insegnamento di clinica delle malattie nervose e mentali nell'università di Modena e nel 1909 divenne titolare di tale cattedra nell'università di Cagliari. In questa sede fondò la clinica delle malattie nervose e mentali, che presto divenne una delle prime d'Italia. Nel 1928 fu chiamato a dirigere la clinica delle malattie nervose e mentali dell'università di Bologna, ove concluse la sua carriera.

Membro di numerose accademie e società scientifiche italiane e straniere, vincitore di vari premi scientifici, emerito di clinica delle malattie nervose e mentali dell'università di Bologna, fu autore di circa trecento pubblicazioni. Di queste si ricordano: *Cervello e funzioni materne. Saggio di fisiologia e di psicologia comparate*, I-II, Torino 1922; *Psiche e vita organica. L'attività psico-neuro-endocrina*, Milano 1925; *Cervello e increti. Proprietà biologiche e terapeutiche delle ghiandole a secrezione interna e loro correlazioni cerebrali*, Bologna 1933. Morì a Bologna il 13 marzo 1965. (estratto da: Treccani, Dizionario biografico <http://www.treccani.it/enciclopedia/carlo-ceni> )

## Bibliografia

Bottaccioli F, Bottaccioli AG (2017) *Psiconeuroendocrinoimmunologia e scienza della cura integrata. Il Manuale*, Edra, Milano

Cannon W. B. (1914) The emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions *American Journal of Physiology* -- Legacy Content Feb 1914, 33 (2) 356-372

Ceni C. (1925) *Psiche e vita organica. L'attività psico-neuro-endocrina*, Istituto editoriale scientifico, Milano

Fink G. (2016) In retrospect: Eighty years of stress, *Nature* 539(7628):175-176. doi: 10.1038/nature20473

McEwen BS (2007) Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain *Physiol Rev.* 87(3):873-904

Selye H (1936) A Syndrome Produced by Diverse Nocuous Agents. *Nature* 138:32.

Selye H (1946) The General Adaptation Syndrome and the Diseases of Adaptation. *Journal of Clinical Endocrinology* 6 :119–131.

Selye H (1976) *Stress in Health and Disease*, Butterworth

Sterling, P. & Eyer, J. (1988) in Fisher, S. & Reason, J (eds.) *Handbook of Life Stress, Cognition and Health* 629–649, Wiley

Tucker ME (2016) Trying to Live Normally: ADA's 2017 Focus on Whole Patient , *published online December 16* [www.medscape.com/viewarticle/873388](http://www.medscape.com/viewarticle/873388) [print](#)

**Publicato su Pnei News 2016, n.6, pp. 4-6 Riproduzione riservata**