

Psiconeuroendocrinoimmunologia dell'invecchiamento

Un modello scientifico-filosofico dell'anti-aging¹

Francesco Bottaccioli - Presidente on. Società Italiana di Psiconeuroendocrinoimmunologia, Docente di Psiconeuroendocrinoimmunologia nella Formazione post-laurea delle Facoltà di Medicina di Siena e di Perugia, della Facoltà di Scienza della formazione dell'Università del Salento e nelle Scuole di Specializzazione in Psicoterapia, Roma e Napoli.

bottac@iol.it; www.simaiss.it; www.sipnei.it

Per capire le fasi finali della vita, mi pare opportuno procedere dall'inizio e dagli aspetti di fondo. Inizierò quindi parlando dell'evoluzione del sistema nervoso.

Evoluzione, cervello e invecchiamento

Gli animali più semplici dotati di sistema nervoso sono i Coralli, gli Anemoni di mare, le Idre. Con questi animaletti, circa 500 milioni di anni fa, si realizza una svolta evolutiva di grandi proporzioni. Compaiono gli elementi di base per i successivi, imponenti, sviluppi del sistema nervoso e del corpo degli organismi.

Il piano di base della cellula nervosa, il suo funzionamento di fondo, le caratteristiche della comunicazione tra neuroni, infatti, sono identici dall'Idra all'Uomo. Corpo cellulare, dendriti, assoni, ma anche neurotrasmettitori, neuropeptidi e recettori, sono tutti presenti nei Coralli e nelle Idre.

L'Idra possiede tre tipi di neuroni: neuroni bipolari (motosensoriali), motoneuroni e interneuroni. I motosensoriali sono capaci di registrare input sensoriali ambientali e inviare messaggi (output) alle cellule muscolari (miociti). I motoneuroni, specializzati nel comando del movimento, presentano degli assoni che funzionano sia come assoni sia come dendriti, nel senso che la stessa struttura consente di far viaggiare l'informazione sia in entrata sia in uscita. Questi assoni si sono conservati fino a noi: sono presenti nella retina, nel bulbo olfattivo e nel sistema nervoso enterico. Gli interneuroni, sono un gruppo di cellule che collegano i neuroni sensoriali ai motoneuroni.

¹ Questo testo si basa sul capitolo 4 che l'Autore ha scritto per il volume *Anti-aging* a cura di Sponzilli, Fratto e Polimeni, Mediterranee, Roma 2012

Con gli interneuroni, accanto alla registrazione delle sensazioni e al comando del movimento, si aggiunge un terzo livello, fondamentale, che verrà poi enormemente sviluppato negli animali con grandi cervelli: il livello del controllo dell'attività nervosa.

Che cosa distingue il nostro cervello da quello di una scimmia? Dopo aver visto un telegiornale, verrebbe da dire: niente, non c'è alcuna differenza, pensando così di sfogare l'amarezza per lo spettacolo che la nostra specie sta dando con guerre, massacri, egoismi e ottusità paurose.

Eppure, effettivamente, gli antropologi e i neurobiologi evoluzionisti hanno difficoltà a distinguere il cervello di uno scimpanzé da quello di un umano. Non in senso stretto, ovviamente: il nostro cervello è 3-4 volte più grande di quello del nostro fratello peloso. Ma se andiamo a vedere la struttura interna dei due cervelli, effettivamente sono poche le differenze. Tra le poche individuate, ci sono speciali neuroni, detti a fuso, che nel giro anteriore del cingolo, un'area corticale profonda che integra emozioni e coscienza, sono molto più grossi e abbondanti nel nostro cervello. Ma questi neuroni, pur importanti, sono uno dei tanti tipi che popolano il cervello di un primate.

I geni, però, penserà qualcuno, i geni sono certamente diversi: geni umani da una parte e geni di scimmia dall'altra.

Sfortunatamente, neanche i geni aiutano a separarci dalle scimmie a noi vicine. La differenza tra il genoma umano e quello dello scimpanzé riguarda pochi punti in percentuale delle sequenze di nucleotidi, le lettere con cui è composto il DNA. Il che vuol dire che quasi tutti i geni che sono nostri sono anche della scimmia. Eppure siamo effettivamente diversi.

Arrivano i nonni: una svolta nell'evoluzione umana

Per risolvere il dilemma, Todd M. Preuss e Mario Cáceres, dell'Università di Atlanta, studiosi dell'evoluzione del cervello umano, dimostrano che la differenza fondamentale tra i due cervelli non sta tanto nei geni, quanto soprattutto nelle dimensioni della loro espressione². I nostri geni cerebrali sono molto più attivi di quelli dello scimpanzé, soprattutto i geni che si riferiscono all'attività dei neuroni e quelli che comandano la produzione e l'utilizzo dell'energia.

E questa iperattività (sopraregolazione, in gergo) sembra specifica del cervello: l'espressione dei geni del fegato o del cuore, infatti, nell'uomo e nello scimpanzé, non presenta differenze sostanziali.

² Preuss TM, Cáceres M, Oldham MC, Geschwind DH **Human brain evolution: insights from microarrays** *Nat Rev Genet.* 2004 Nov;5(11):850-60

Da dove viene questa sopraregolazione genica? Un ultradarwinista direbbe che viene dal caso, dalla selezione casuale di organismi che presentavano queste mutazioni favorevoli che poi, nel corso del tempo, si sono affermati.

Una visione che Darwin non aveva. In tutte le sue opere, il grande scienziato inglese inserisce la selezione naturale in un ambito che potremmo chiamare culturale. La cultura infatti, come afferma il genetista Luigi L. Cavalli Sforza³, è uno straordinario mezzo di adattamento all'ambiente.

Rachel Caspari, antropologa dell'Università del Michigan, studiando reperti delle ossa del cranio e dei denti, è giunta alla conclusione, pubblicata su *Proceedings of National Academy of Sciences*, che circa 30.000 anni fa c'è stata una quadruplicazione del numero degli adulti umani abbastanza grandi da diventare nonni.

Questo ha permesso, soprattutto a donne, di occuparsi dei figli dei propri figli. La cura dei piccoli, nella nostra specie, è fondamentale, in quanto il nostro cervello, a differenza di quello dello scimpanzé, prosegue il suo sviluppo strutturale per un altro anno dopo la nascita: è come se la gestazione umana durasse ventuno mesi invece che nove.

Inoltre, c'è da considerare che l'andatura bipede, che nell'uomo è perfetta rispetto allo scimpanzé, ha modificato il bacino e quindi anche il canale del parto, che è diventato meno agevole per il neonato che deve uscire. Il parto umano è diventato quindi più complesso di quello di altri animali, comprese le scimmie antropomorfe.

Con la comparsa delle nonne e dei nonni, il parto diventa un evento sociale e cooperativo, che ne migliora l'esito. Questo ha favorito un'esplosione demografica che consentì ai nostri progenitori di diffondersi in tutto il pianeta, fino alla Patagonia, estremo lembo dell'America del sud, raggiunto circa ventimila anni dopo la comparsa dei nonni.

Quindi possiamo concludere che diventare vecchi è stato fondamentale non solo per i singoli che hanno goduto di una vita più lunga ma anche e soprattutto per la specie umana che ha potuto crescere e moltiplicarsi.

L'invecchiamento è quindi una grande conquista individuale e di specie, ciò non toglie che è intrigante capire perché un organismo invecchia.

Spiegare l'invecchiamento: il fallimento delle ipotesi riduzionistiche

³ Cavalli Sforza L., *Geni e cultura* in F. Bottaccioli (a cura di) *Geni e comportamenti. Scienza e arte della vita*, RED, Milano 2009

Tradizionalmente la scienza ha guardato all' invecchiamento adottando due diversi punti di vista: da un lato chi vedeva l' invecchiamento come un processo continuo che inizia virtualmente con la nascita e chi invece lo datava da un certo momento in avanti. Il terzo punto di vista, che è emerso negli anni '90 del secolo scorso, invece ha messo l'accento sulla eterogeneità e sulla progressività del fenomeno. Il corpo che invecchia, secondo questa prospettiva, è un mosaico, con organi e tessuti e perfino organelli cellulari dello stesso organismo che hanno ritmi diversi di invecchiamento. Ma da dove viene questa eterogeneità? I responsabili individuati sono stati, volta a volta, i geni, lo stress ossidativo cellulare, alterazioni endocrine. In tempi più recenti, il gruppo di Claudio Franceschi dell'Università di Bologna ha focalizzato l'indagine sul controllo dell'infiammazione, coniando anche un nuovo termine che è diventato corrente nella letteratura internazionale, *inflamm-aging*, per dire infiammazione legata all' invecchiamento. Da questi studi, tutt'ora in pieno svolgimento mentre scrivo, emerge che le persone che raggiungono una maggiore longevità, non gravata da patologie croniche invalidanti, sono quelle che hanno un maggior equilibrio del sistema immunitario⁴.

La parola chiave sembra proprio equilibrio, ma non semplicemente legato al sistema immunitario, bensì alla grande connessione, al network che lega i grandi sistemi di regolazione fisiologica, il nervoso, l'endocrino e l'immunitario, alla dimensione psichica individuale.

L'approccio sistemico della Psiconeuroendocrinoimmunologia

Come è noto la PNEI è la disciplina che studia le relazioni bidirezionali tra psiche e sistemi biologici⁵. Con la PNEI viene a profilarsi un modello di ricerca e di interpretazione della salute e della malattia che vede l'organismo umano come una unità strutturata e interconnessa, dove i sistemi psichici e biologici si condizionano reciprocamente. Ciò fornisce la base per prospettare nuovi approcci integrati alla prevenzione e alla terapia delle più comuni malattie, soprattutto di tipo cronico e, al tempo stesso, configura la possibilità di andare oltre la storica contrapposizione filosofica tra mente e corpo nonché quella scientifica, novecentesca, tra medicina e psicologia, superandone i rispettivi riduzionismi, che assegnano il corpo alla prima e la psiche alla seconda.

Applicando all' invecchiamento il modello PNEI, per spiegare l' invecchiamento occorre mettere in campo sia la dimensione biologica che quella psichica e vederne le relazioni reciproche. Occorre cioè, per fare solo un esempio, correlare i danni cellulari da stress ossidativo prodotti da un certo

⁴ Cevenini E., Ostan R., Bucci L., Monti D. e Franceschi C., *Stress, invecchiamento immunitario e infiammazione*, in F. Bottaccioli (a cura di) *Stress e Vita*, Tecniche Nuove, Milano, in stampa

⁵ Bottaccioli F., *Psiconeuroendocrinoimmunologia*², RED, Milano 2005. Ai fini del discorso che sviluppo qui, si veda in particolare il capitolo sull' invecchiamento.

tipo di alimentazione, con quelli prodotti dall'inquinamento ambientale, dalla sedentarietà, da un certo tipo di terapie farmacologiche e, non da ultimo, dallo stress psichico.

Lo stress emozionale infatti causa infiammazione e ossidazione al pari di un patogeno, di una tossina o di molecole di colesterolo ossidato⁶. E uno dei bersagli privilegiati è proprio il regolatore centrale, il cervello.

Invecchiamento cerebrale da stress

Per un paio di decenni, Bruce McEwen e Robert Sapolsky, due leader mondiali della ricerca sugli effetti dello stress nel cervello, hanno dimostrato nei topi la manomissione dell'ippocampo –area cerebrale che governa i processi di memorizzazione e che partecipa alla regolazione dell'asse dello stress- causata dal cortisolo prodotto in eccesso in corso di stress cronico. Verso la fine degli anni '90, abbiamo avuto prove che questo meccanismo è identico anche nel cervello dei primati, scimmie e umani.

Elisabeth Gould, del dipartimento di psicologia dell'Università di Princeton, nel 1998 con un lavoro pubblicato su *Proceedings National Academy of Sciences*, dimostra due cose insieme: che l'ippocampo delle scimmie (esattamente il giro dentato) è capace di produrre nuovi neuroni e che lo stress rallenta questo processo essenziale alla normale attività dell'ippocampo⁷.

Poco più di un mese dopo la pubblicazione di questo articolo, sul primo numero di *Nature Neuroscience*, una nuova rivista del gruppo *Nature*, che in pochi anni è diventata leader del settore, un gruppo di ricercatori della canadese McGill University (primo firmatario Sonia Lupien) diretto da Michael Meaney, in collaborazione con Bruce McEwen, pubblica la prima dimostrazione degli effetti della cortisolemia elevata nel cervello umano⁸. È stato studiato un gruppo di maschi cinquantenni in buona salute, che sono stati sottoposti ad analisi del sangue, a una batteria di test psicologici per la valutazione della performance cognitiva e a immagini cerebrali di misurazione dell'area ippocampale. Un controllo dopo cinque anni ha dimostrato che le persone con cortisolo più elevato erano anche quelle che rispondevano peggio ai test di memoria. Ma il dato più inquietante è che le persone con cortisolemia più elevata e quindi più stressate avevano anche una

⁶ Schmidt D. et al., Chronic psychosocial stress promotes systemic immune activation and the development of inflammatory Th cell responses, *Brain, Behavior, and Immunity* 2010; 24: 1097–1104

⁷ Gould, E., e al., Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress, *Proceedings National Academy of Sciences* 1998; 95: 3168-3171

⁸ Lupien, S.J, e al., Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits, *Nature Neuroscience* 1998; 1: 69 - 73

riduzione, modesta ma significativa, dell'area ippocampale. Insomma, l'ippocampo stressato cominciava a perdere neuroni!

Perde neuroni sia perché i neuroni presenti muoiono sia perché non se ne formano di nuovi. E questa è la più significativa scoperta degli ultimi anni. Anzi direi che è una scoperta secolare, tanto vecchio è il dogma che non sia possibile la formazione di nuove cellule nervose nel cervello adulto.

Nuove cellule nel cervello adulto. Il crollo di un dogma centenario

Poco più di cento anni fa, nel 1906, uno spagnolo e un italiano ricevettero il premio Nobel per la medicina a causa delle loro ricerche innovative sul tessuto nervoso. Santiago Ramón y Cajal e Camillo Golgi però non lavoravano insieme, anzi erano in aperta polemica tra loro. Lo spagnolo sosteneva che il tessuto nervoso era composto da singole unità, i neuroni, mentre l'italiano, pur non contestando che i neuroni fossero unità cellulari, negava che si potesse parlare di identità del singolo neurone e quindi di autonomia funzionale. "I neuroni svolgono un'azione d'insieme, a gruppi più o meno estesi", scriveva ancora una decina d'anni dopo il ritiro del Nobel, quando ormai la tesi avversaria, che passerà alla storia come la "dottrina del neurone", aveva stravinto nel mondo scientifico.

L'altro pilastro della dottrina del neurone, eretto in quegli anni, fu "nessun nuovo neurone" e cioè il tessuto nervoso non si rinnova. Dogma coriaceo se, ancor oggi, è possibile leggere, in Manuali di Istologia in uso nelle nostre facoltà mediche, che "i neuroni sono cellule perenni, che, esaurita la fase di sviluppo embrionale, non si rinnovano e durano tutta la vita dell'organismo".

Eppure le prime segnalazioni scientifiche sull'esistenza di cellule indifferenziate nel cervello del mammifero adulto risalgono ai primi anni '60; poi però negli anni '80 alcuni prese di posizione molto autorevoli ribadirono il dogma. La questione sembrò definitivamente chiusa con uno storico articolo su *Science* del 1985. Finché sul finire del secolo scorso, anche a causa del miglioramento delle tecniche di marcatura delle cellule neoformate, si infittirono le prove dell'esistenza di cellule neoformate nel cervello adulto del topo, della scimmia e poi dell'uomo. Il passaggio successivo fu quello di stabilire l'entità del fenomeno e se si trattasse proprio di staminali e cioè di cellule che vengono continuamente prodotte e da cui emergono cellule mature come i neuroni e le cellule gliali. È stato accertato che le dimensioni sono rilevanti (alcune decine di migliaia di nuove cellule prodotte ogni giorno) e che dei quattro tipi di cellule proliferanti individuate solo un tipo avrebbe le caratteristiche delle staminali. Infine, oggi la ricerca è concentrata sul destino di queste cellule. A che servono e dove vanno a finire? Servono proprio a rinnovare i circuiti della memoria e dell'attenzione. Insomma sono la fonte della giovinezza del cervello, da trattare con cura.

La tabella mostra i comportamenti e le sostanze che si pensa stimolino o inibiscano la produzione di cellule staminali cerebrali, segnatamente ippocampali.

Tab 1. La lista dei buoni e dei cattivi. Chi stimola e chi deprime le staminali cerebrali

STIMOLANTI	INIBENTI
Attività fisica	Sedentarietà
Attività intellettuale	Stress
Relazioni sociali soddisfacenti	Depressione
DHEA	Basso livello sociale
IGF-1, BDNF,	Cortisolo e trattamenti con cortisone
Serotonina	Glutammato
Omega-3 a catena lunga	Infiammazione

Fonte: Abrous, D.N. e al., Adult neurogenesis: from precursors to network and physiology, *Physiological Reviews* 2005; 85: 523-569

Legenda: DHEA= deidroepiandrosterone, ormone prodotto dalla corteccia delle surrenali ma anche dal cervello; IGF-1= Fattore di crescita insulino-simile, metabolita dell'ormone della crescita, ma sostanza prodotta in molti distretti dell'organismo, tra cui i muscoli; BDNF= Fattore nervoso di derivazione cerebrale, sostanza prodotta dalle cellule nervose che svolge funzioni di crescita delle cellule nervose e di sviluppo dei collegamenti (sinapsi).

Allenare e nutrire le staminali cerebrali

Sono anni che la ricerca documenta che l'attività fisica, soprattutto di tipo aerobico (camminate, corse, vari tipi di sport), ha un'azione protettiva del cervello e del tessuto nervoso in genere. Incrementa le abilità cognitive, attenua i deficit motori, migliora i deficit neurologici che si manifestano in malattie neurodegenerative come l'Alzheimer, il Parkinson e la Sclerosi Multipla, svolge una azione antinvecchiamento cerebrale. L'insieme di questi effetti positivi è legato al ruolo di stimolazione dell'attività delle staminali cerebrali svolto dall'esercizio fisico.

A partire soprattutto dall'ultimo decennio l'attività fisica non viene più studiata solo da fisiologi, medici dello sport e cardiologi, ma anche da neurobiologi con interessi di tipo clinico.

Diversi studi, infatti, dimostrano che l'attività fisica, soprattutto di tipo aerobico (camminate, corse, vari tipi di sport) ha un'azione protettiva del cervello e del tessuto nervoso in genere. Incrementa le

abilità cognitive, attenua i deficit motori, stimola la produzione di nuove cellule nervose (neurogenesi), migliora i deficit neurologici che si manifestano in malattie neurodegenerative, come l'Alzheimer e la Sclerosi Multipla.

Inoltre, una regolare attività fisica, bloccando la perdita di neuroni collegata all'età, si comporta come un potente fattore antinvecchiamento e consente un controllo dell'infiammazione nel cervello⁹. Infine, gli effetti cerebrali dell'esercizio fisico sono del tutto simili a quelli prodotti dai più moderni farmaci antidepressivi e ansiolitici¹⁰.

Meccanismi nel cervello

I meccanismi che la ricerca sta indagando sono numerosi. Di particolare interesse gli studi sul controllo dell'infiammazione nel cervello anche perché nella opinione comune l'infiammazione cerebrale è un fenomeno eccezionale, per lo più acuto e transitorio. Non è in sostanza concepibile che il tessuto cerebrale possa essere sede di processi infiammatori persistenti al pari di un qualsiasi altro tessuto, come la cute o il fegato. Troviamo qui l'ostacolo della vecchia definizione virchowiana dell'infiammazione¹¹. In realtà il cervello deve fare continuamente i conti con i processi infiammatori sia perché riceve citochine e altri segnali infiammatori dal resto del corpo sia perché è ormai assodato che in particolare le cellule gliali – che assieme ai neuroni sono l'altra grande classe di cellule nervose - sono produttrici di citochine in loco, sia, infine, perché le citochine nel cervello normalmente svolgono funzioni fisiologiche: per esempio, la interleuchina-1 (IL-1) e la interleuchina-6 (IL-6) sono essenziali per l'attivazione dei processi di formazione dei ricordi. Anche per questo organo quindi vale la regola generale: non è biologicamente possibile una infiammazione zero, coinciderebbe con la morte. La questione centrale quindi per cervello è, come per il resto del corpo, il controllo dell'infiammazione.

Le prove che l'attività fisica aiuta il controllo della neuroinfiammazione sono recentemente venute da studi sperimentali, nei quali si dimostra che due settimane di attività fisica proteggono i neuroni dell'ippocampo dalla apoptosi (morte cellulare) causata dall'iniezione di una sostanza chimica ad azione tossica selettiva chiamata trimethyltin¹². Altri ricercatori hanno trovato nell'ippocampo degli animali in attività fisica (realizzata tramite le *running wheel*, le ruote che fanno correre questi disgraziati animali, sembra però in modo volontario) un forte incremento della concentrazione di

⁹ Barrientos R.M., Voluntary exercise as an anti-neuroinflammatory therapeutic, *Brain Behavior and Immunity* 2011; 25: 1061-1062

¹⁰ Eyre H, Baune BT, Neuroimmunological effects of physical exercise in depression, *Brain Behavior and Immunity* 2012; 26. 251-266

¹¹ *Rubor, calor, dolor, tumor, functio laesa*, rossore, calore, dolore, gonfiore, danno funzionale.

¹² Funk JA et al. Voluntary exercise protects hippocampal neurons from trimethyltin injury, *Brain Behavior and Immunity* 2011; 25: 1063-1077

IL-6. Dato confermato, sia pur in modo indiretto, da studi su umani¹³. Si realizzerebbe quindi nel cervello quello che si verifica anche nel resto del corpo e di cui parla l'articolo alle pp. 12-13 : l'attività fisica regolare induce un forte aumento di IL-6 che, a sua volta, inibisce l'attivazione del TNF-alfa (Fattore di necrosi tumorale), dal cui segnale parte la cascata infiammatoria. L'IL-6 avrebbe quindi un ruolo antinfiammatorio? Sì, ma non sempre. Come molte altre molecole, i suoi effetti dipendono dal contesto: in un contesto fortemente impregnato dal TNF-alfa e quindi in un contesto di infiammazione pregressa, l'incremento della IL-6 è invece benzina sul fuoco dell'infiammazione. L'IL-6, nel cervello e nel resto del corpo, è quindi *double face*: pro e anti- infiammatoria. L'attività fisica la induce a mostrare il suo lato migliore!

Un altro meccanismo intracerebrale, indotto dall'attività fisica, che presenta prove sperimentali riguarda l'incremento e la modulazione di sostanze fondamentali per il cervello, come la serotonina, la dopamina, il glutammato, gli oppioidi endogeni.

È questo un filone di ricerche di grandissimo interesse pratico perché l'attività fisica regolare va a comandare la produzione di quelle stesse sostanze che il dipendente ricerca nelle droghe¹⁴ o che il farmacoterapeuta cerca di indurre nel cervello del depresso¹⁵.

Dai muscoli al cervello.

Sono oltre dieci anni che abbiamo la dimostrazione che sostanze rilasciate durante l'attività muscolare influenzano il cervello. E. Carro del Laboratorio di neuroendocrinologia dell'Istituto Cajal di Madrid, nel 2001 dimostrò che, durante l'esercizio fisico, si realizza un aumentato assorbimento di IGF-1 (Fattore di crescita insulina simile di tipo 1) circolante da parte del cervello, e di anandamide¹⁶.

L'anandamide, il cui nome deriva dal sanscrito *ananda* che significa felicità interiore, è stata così battezzata perché si lega al recettore cerebrale CB1 (cannabinoide di primo tipo), quello a cui si lega anche la marijuana.

¹³ Rasmussen P et al., In humans IL-6 is released from the brain during and after exercise and paralleled by enhanced IL-6 mRNA expression in the hippocampus of mice, *Acta Physiol. (Ox)* 2011; 20: 475-482 . In questo studio sono state valutate le concentrazioni di IL-6 nell'arteria e nella vena giugulare di 9 uomini prima e dopo una sessione di attività fisica. Dopo l'attività fisica la concentrazione di IL-6 era nettamente superiore nella vena rispetto all'arteria: questo fa supporre che nel cervello (il cui sangue esce dalla vena) sia aumentata la produzione della IL-6, come, con ben altri cruenti mezzi, è dimostrato nell'ippocampo del topo.

¹⁴ Smith MA, Lynch WJ., Exercise as potential treatment for drug abuse: evidence from preclinical studies, *Frontiers in Psychiatry* 2012, 12 January, doi: 10.3389/fpsy.2011.00082

¹⁵ Hoffman B, et al., Exercise and Pharmacotherapy in patients with major depression: one-year follow-up of the SMILE study, *Psychosomatic Medicine, published Ahead of print on December 10, 2010*

¹⁶ Carro E, Trejo JL, Busiguina S, Torres-Aleman I., Circulating insulin-like growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy. *J Neurosci.* 2001 Aug 1;21(15):5678-84.

È stata dimostrata nel sangue di un gruppo di volontari, allenati alla corsa a piedi e in bici, la crescita della sostanza dopo una attività fisica moderatamente intensa¹⁷. Più recentemente, si è visto che il sistema endocannabinoide si attiva anche dopo mezz'ora di attività fisica moderata in persone anziane. L'anandamide, a differenza delle endorfine, è una sostanza grassa, può quindi facilmente passare dal sangue periferico al cervello attraverso la barriera ematoencefalica.

Farmacia sempre aperta, volendo

L'insieme di questi effetti positivi trova una spiegazione nell'aumento della disponibilità cerebrale, indotto dall'attività fisica, di un importante fattore di crescita nervoso, il BDNF (fattore nervoso di derivazione cerebrale). Questa sostanza è al centro della ricerca per le sue importanti possibili applicazioni nella terapia dei danni neurologici da eventi acuti (ictus) o degenerativi. Il BDNF infatti, ha un effetto neuroprotettivo e neurotrofico, cioè, in laboratorio, aumenta la capacità di sopravvivenza dei neuroni e promuove la crescita dei prolungamenti cellulari (assoni e dendriti); nell'animale, l'infusione della sostanza protegge l'ippocampo (area della formazione della memoria) e la corteccia dai danni prodotti da una ischemia cerebrale.

Il BDNF aumenta anche la cosiddetta plasticità cerebrale e cioè la capacità di creare nuove connessioni (sinapsi) soprattutto nell'area ippocampale. La depressione è collegata a un deficit di BDNF. Studi su anziani, in remissione da depressione e con concentrazioni basse di BDNF nel sangue, hanno dimostrato che una attività fisica di 30 minuti è capace di normalizzare la concentrazione del Fattore nervoso¹⁸.

Infine, di rilievo sono gli studi sul sonno, il grande regolatore della nostra salute fisica e mentale. L'attività fisica incrementa il tempo totale del sonno, diminuisce il tempo necessario per addormentarsi, migliora la sua qualità, con aumento delle fasi 3 e 4 e complessivamente delle fasi del sonno profondo, con aumento della produzione di GH (ormone della crescita) e BDNF durante il giorno¹⁹.

Insomma, l'attività fisica regolare apre la nostra farmacia interna, che rifornisce il cervello di sostanze attive, senza alcun rischio e nessuna spesa, che, dati i tempi, non è poco!

Ma anche l'alimentazione può "allevare" le staminali.

È noto che i neuroni sono cellule grasse per eccellenza; nella loro membrana cellulare abbondano i lipidi, che sono sostanzialmente di due tipi: colesterolo e fosfolipidi. Deve esserci un buon equilibrio tra le due classi di grassi: un eccesso di colesterolo può alterare le funzioni della

¹⁷ Heyman E, et al. Intense exercise increases circulating endocannabinoid and BDNF levels in humans. Possible implications for reward and depression, *Psychoneuroendocrinology* 2011 October 24, published online

¹⁸ Laske C et al. Exercise-induced normalization of decreased BDNF serum concentration in elderly women with remitted major depression, *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13: 595-602

¹⁹ Uchida S. et al. Exercise effects on sleep physiology, *Frontiers in Neurology*, published 02April 2012

membrana e quindi del neurone. Ma anche i fosfolipidi non sono tutti uguali. È ormai stabilito che anche qui occorre un equilibrio tra gli acidi grassi che contengono e in particolare tra omega-6 e omega-3 a catena lunga, di cui è ricca la carne del pesce. Ricerche recenti hanno dimostrato che una adeguata presenza di omega-3 nel cervello ha effetti antidepressivi e di stimolo della neurogenesi. L'ultimo degli ormai numerosi studi pubblicati è quello del laboratorio di neuroscienze dell'Istituto Superiore di Sanità che dimostra che una dieta ricca di DHA (acido docosaesaenoico, omega-3 a catena lunga) induce la formazione di nuove cellule nervose nell'ippocampo dell'animale da esperimento²⁰. Insomma, la dieta nutre le staminali cerebrali!

Anche ad attività fisica e dieta, il terzo pilastro antinvecchiamento è la pratica meditativa

Meditazione e protezione del cervello

È noto che il nostro cervello presenta una estesa attività elettrica. L'elettroencefalogramma (EEG) registra l'attività elettrica dei neuroni delle aree più superficiali, quelle della corteccia. È oggi possibile studiare, con strumenti più sofisticati del vecchio EEG, le onde elettriche prodotte dalla scarica contemporanea di gruppi di neuroni sia corticali che sottocorticali. La neurofisiologia sta disegnando un quadro di grande interesse da cui emerge che quando il cervello è attivo, in alcune aree, sono prevalenti onde caratterizzate da una elevata frequenza, misurata in Hertz, come le onde gamma (40-80 Hz) o le beta (13-30 Hz), mentre quando è a riposo le onde hanno una frequenza più bassa, come nel caso delle alfa (8-12 Hz) o teta (4-8 Hz) o addirittura una frequenza lentissima come nel caso delle delta (1-4 Hz), che sono tipiche del sonno profondo. Ma - e questa è la principale novità - nel nostro cervello possono essere contemporaneamente presenti onde lente o anche lentissime, come le teta e le delta, e, in aree limitrofe, onde rapide e rapidissime, anche sopra i 100 Hz.

I neurofisiologi stanno lavorando per cercare di comprendere a che cosa si associ questa poliedrica e apparentemente caotica attività elettrica cerebrale. Uno dei filoni di ricerca riguarda le tecniche meditative, proprio per la loro capacità di modificare volontariamente l'attività del cervello.

Recentemente è stato pubblicato su *Counsciousness and Cognition*, una delle più importanti riviste di neuroscienze cognitive, uno studio che analizza gli effetti sui ritmi cerebrali delle più importanti

²⁰ Antonietta Ajmone-Cat M. et al. **Docosahexaenoic acid modulates inflammatory and antineurogenic functions of activated microglial cells**, *J Neurosci Res.* 2012 Mar;90(3):575-87

pratiche meditative orientali²¹. La conclusione è che è possibile distinguere le diverse tecniche anche in base ai diversi effetti che producono sulle onde cerebrali.

Tre sono le tradizioni meditative indagate: la buddista, la cinese, nella forma del Qi Gong, e l'induista nella versione della cosiddetta Meditazione trascendentale.

Sia le tecniche meditative buddiste, sia il Qi Gong si basano sull'esercizio della concentrazione e del controllo dell'automatismo mentale. I meditanti apprendono così a mantenere l'attenzione e a interrompere la catena associativa di immagini e giudizi che normalmente segue uno stimolo. Ciò è alla base della ricerca del dominio della mente con l'obiettivo di essere capaci di svuotarla. La meditazione buddhista, infatti, si nutre di silenzio interiore, senza immagini, tendente al vuoto della mente.

La Meditazione trascendentale invece rappresenta un'elaborazione recente, realizzata negli anni '60 del secolo scorso dal maestro indiano Maharishi Mahesh, il cui scopo dichiarato è quello di ottenere, in modo rapido e libero da vincoli posturali e ambientali, una condizione di trascendimento automatico di situazioni stressanti ed emozionali. La tecnica usata è quella della ripetizione di una parola o frase (Mantra), che viene ripetuta mentalmente.

La ricerca di *Counsciousness and Cognition* ha documentato che, in corso di meditazione trascendentale, il ritmo dominante è l'alfa, mentre in corso di meditazione buddista e Qi Gong i ritmi dominanti sono sia lenti, come delta e teta, sia veloci come i gamma.

Qual è il significato della compresenza di queste onde elettriche così diverse e perché in meditazione, che per definizione è uno stato di quiete, il cervello è attraversato da onde veloci?

Un recente lavoro sperimentale su un gruppo di meditanti esperti di Qi Gong ha documentato un aumentato ritmo delta (quindi lento), nelle aree mediali della corteccia prefrontale e in quella orbitofrontale in condizioni di riposo e invece una diminuzione del ritmo delta e un parallelo aumento dei ritmi più veloci (gamma e beta) nelle aree associative sensoriali. Gli autori interpretano questi dati come la dimostrazione delle peculiari caratteristiche mentali dei meditanti, che abbinano rilassamento e notevole capacità di attenzione. Il cervello del meditante è rilassato, come dimostra la prevalenza delle onde lente nei circuiti che rispondono alle emozioni, al tempo stesso è molto attivo, come dimostra la presenza delle onde veloci nei circuiti che presiedono alla vigilanza e l'attenzione consapevole.

La meditazione migliora memoria, attenzione e anche i circuiti cerebrali

²¹ Su tutta questa materia anche per la relativa bibliografia recente vedi la nuova edizione di Carosella A. Bottaccioli F. *Meditazione, psiche e cervello*, II ed., Milano 2012

Recentemente un gruppo interuniversitario americano ha pubblicato su *Consciousness and Cognition* i risultati degli effetti di un breve corso di addestramento meditativo di tipo buddista sia sulla cognizione sia sull'umore di 59 studenti universitari dell' Università della North Carolina, a Charlotte in USA, assegnati random al gruppo di meditazione (24 soggetti) e al controllo (25).

L'addestramento meditativo era particolarmente breve: 20 minuti al giorno per 4 giorni consecutivi. L'addestramento è consistito nell'apprendimento della capacità di concentrazione sul proprio respiro e nella capacità di non coltivare i pensieri che sopraggiungono, ma nel lasciarli andare. Il gruppo di controllo si è dedicato per lo stesso tempo all'ascolto di un libro della serie degli audiobooks della BBC.

I due gruppi sono stati studiati con un'ampia batteria di test sull'umore e di tipo cognitivo.

Come sottolineano gli Autori nelle conclusioni, i risultati dello studio forniscono una robusta evidenza che un breve addestramento aumenta la capacità di concentrazione (cosiddetta focalizzazione), di mantenimento dell'attenzione e di memoria. Ma con le funzioni cognitive si modificano anche i circuiti cerebrali dei meditanti?

Uno studio di qualche anno fa su un gruppo di meditanti esperti ha registrato che le regioni corticali associate all'attenzione e alla ricezione degli stimoli sensoriali sono più spesse dei controlli.

Un lavoro molto recente, realizzato su 17 meditanti con lunga esperienza e 18 controlli, ha constatato che la minore sensibilità al dolore manifestata dai meditanti è associata con un maggiore spessore della corteccia delle regioni implicate nelle emozioni e nella elaborazione del dolore: cingolato anteriore, giro paraippocampale, insula anteriore. Inoltre lo studio ha evidenziato una correlazione positiva tra esperienza meditativa e spessore della materia grigia: più erano gli anni di pratica meditativa e maggiore era lo spessore della corteccia cingolata anteriore.

Le pillole della giovinezza: un vicolo cieco, ma soprattutto un grave errore epistemologico

Con il crescere delle conoscenze sul funzionamento dell'organismo umano, aumentano anche le tentazioni di trovare una spiegazione semplice a fenomeni complessi come l'invecchiamento. Ma, soprattutto, si ingigantisce il sogno di scoprire la molecola magica che consegnerà all'umanità la fonte dell'eterna giovinezza.

Negli anni '60 la speranza si chiamava Gerovital, un farmaco elaborato e prescritto a milioni di persone nel mondo dalla dottoressa Ana Aslan e dalla sua equipe del Policlinico di Bucarest in Romania.

Negli anni '80 e '90 l'attenzione dell'opinione pubblica e dei media è stata catturata dagli ormoni: DHEA, Ormone della crescita, Melatonina, Estrogeni, Testosterone.

Tutte queste sostanze, di sintesi o naturali, pur svolgendo funzioni fisiologiche e, talvolta, terapeutiche, importanti, hanno fallito rispetto alla missione impossibile loro assegnata: fermare l'orologio biologico assicurando agli utilizzatori di rimanere "giovani per sempre".

Ma, nonostante i fallimenti, la logica riduzionistica dominante nella nostra scienza non demorde e, nei primi anni del secolo presente, è arrivata al paradosso di proporre ricerche su farmaci che mimino l'effetto antinvecchiamento della restrizione calorica.

Il ragionamento, nella sua lucida follia, è semplice: poiché è molto difficile indurre un cambiamento nella dieta degli americani e degli occidentali in genere, cerchiamo di inventarci farmaci che garantiscano gli stessi effetti della restrizione calorica continuando a mangiare le tante schifezze della nostra dieta standard! Mi pare una logica mostruosa oltre che fallimentare sul piano scientifico e pratico.

Nell'economia di questo contributo non ha senso un esame dettagliato delle diverse sostanze volta a volta proposte come pillola della giovinezza, mi limito quindi, anche per il suo valore paradigmatico, all'esame della terapia ormonale sostitutiva in menopausa.

La menopausa, un orologio biologico che scatta sempre alla stessa ora

“ A sette volte sette anni, la fecondità è esaurita. La via della Terra non libera più i suoi passaggi, il corpo deperisce e la donna non ha più figli”.

Così uno dei libri più antichi e fondamentali della medicina tradizionale cinese, il *Nei Jing* (Il libro dell'interno, conosciuto anche come Canone di medicina interna dell'imperatore giallo), descrive l'arrivo della menopausa.

In questa descrizione, di oltre duemila anni fa, la funzione ovarica femminile cessa a 49 anni (sette volte sette). Oggi, in Occidente, mediamente, attorno ai 51- 52 anni.

Duemila anni di progressi sociali e medici, che hanno garantito un notevole allungamento della vita in particolare alle donne, che sono diventate più longeve dei maschi, hanno spostato di quasi niente questo evento, inesorabile, nella vita di ogni donna.

Possiamo quindi concludere che ci troviamo di fronte a un orologio biologico ancestrale, difficilmente manipolabile oltre certi limiti.

Certo, c'è una grande differenza tra allora e oggi. All'inizio del XXI secolo, dopo la menopausa una donna può vivere anche altri 30-40 anni. Un tempo di vita impensabile per donne che, fino a l'altro ieri in Occidente vivevano mediamente molto meno dei maschi e ancor oggi in Cina, per non parlare dei paesi più poveri, faticano a tenere il passo dei maschi in termini di crescita della longevità.

Questo grande spazio di vita dopo la menopausa è l'argomento centrale dei cantori della terapia ormonale sostitutiva in menopausa: con un semplice cerotto o una pillola di estrogeni, si restituisce giovinezza a un corpo che deperisce!

Intanto farei notare che, poiché in Italia, nonostante il titanico impegno di cantori prescrittori e venditori, meno del 10 % delle donne in menopausa ricorre agli ormoni e, quando lo fa, è per un tempo breve, non mi pare di vedere in giro decrepite vecchiette cinquantenni.

Le signore italiane non mi sembrano meno attive e piacevoli delle loro coetanee inglesi o americane, che, 40 su 100, fino a pochi anni fa, assumevano ormoni per più lunghi periodi. E ancora: nonostante le donne italiane siano refrattarie agli estrogeni, sono tra le più longeve del mondo, distanziando di parecchie lunghezze le "ormonate" colleghe anglo-americane. Infine: osteoporosi, cardiopatie e demenze non sono più frequenti tra le italiane che non usano gli ormoni. E cioè, se fosse vero che la terapia ormonale sostitutiva è protettiva per le patologie ricordate, avremmo un aumento della loro incidenza tra la popolazione femminile che, come quella italiana, ne fa un uso inferiore a altre.

Così non è, anche perché ormai è diventato incontrovertibile che la terapia ormonale non solo non protegge cuore e cervello, ma anzi aumenta il rischio di infarti, ictus, demenze, oltre che il rischio di cancro al seno.

La terapia ormonale sostitutiva, una vecchia storia

Mi sia concesso un piccolo aneddoto personale.

Agli inizi del 1996 pubblicai un libro sull'invecchiamento (*Giovani più a lungo*, oggi esaurito) che ottenne lusinghieri risultati di vendite, ma anche, come si dice, di critica. Molti medici, donne in particolare, espressero pubblici apprezzamenti. Su un punto, però, soprattutto le ginecologhe prendevano le distanze: sulla critica aperta, che il libro conteneva, della terapia ormonale sostitutiva.

Eppure la mia critica non era infondata.

Era appena uscito un fondamentale studio sul *New England Journal of Medicine*, che dimostrava un aumento netto del cancro al seno in donne che avevano usato gli ormoni in menopausa per più di cinque anni²². Ma non c'è maggior cieco di chi non vuol vedere! Arrivammo al punto che il 23 agosto 1995, *Tuttoscienze*, il supplemento scientifico de La Stampa, commentando lo stesso studio che ho ricordato, scrisse che “ i risultati pubblicati sul New England sono tranquillizzanti, non c'è rischio di cancro al seno”!

Ovviamente, la colpa non è solo dei giornalisti. Tutto l'establishment ginecologico italiano era schierato, a partire dai professori universitari, principali cantori degli ormoni *for ever e for all* (per sempre e per tutte).

La terapia ormonale è giunta al capolinea

Si iniziò a pensare all'uso degli estrogeni in menopausa negli anni '60. Gli anni settanta, in Usa e in Inghilterra soprattutto, furono gli anni ruggenti della terapia sostitutiva. Per un quindicennio (fino a metà degli anni '80) alle donne in menopausa si somministrarono buone dosi di estrogeni (di origine equina) per via orale.

Nella seconda metà degli anni '80, però, alcuni studi europei dimostrarono che la somministrazione di soli estrogeni fa aumentare nettamente il rischio di cancro all'utero. Nessuno ha mai stabilito, che io sappia, quante donne sono morte per questa “leggerezza” del sistema medico-scientifico!

Verso la fine degli anni '80, quindi, alle donne che conservano l'utero viene proposta l'aggiunta di progestinici (sostanze sintetiche simile al progesterone). La correzione sembra andare a buon fine. A questo punto si era convinti di aver trovato la formula giusta, protettiva per tutti i possibili rischi di tumore conseguenti all'uso degli ormoni.

Poi nel 1995, arriva la doccia fredda di G.A. Colditz ricordata sopra.

L'epidemiologo della Harvard University, pubblica sul *New England Journal of Medicine* uno studio realizzato su 70.000 donne in menopausa seguite per 15 anni che dimostra l'aumento del rischio di cancro al seno nelle donne che avevano usato la terapia ormonale in tutte le varianti: solo estrogeni, estroprogestinici, solo progestinici.

La risposta dei cantori degli ormoni fu: l'aumento del rischio di tumore al seno è piccolo, ad esso vanno contrapposti i benefici, che riguardano il cuore, i vasi, l'osso, il cervello, il buon umore.

²² Colditz, GA., e al., The use of estrogens and risk of breast cancer, *New England Journal of Medicine* 1995; 332: 1589-1593

Nel luglio del 2002, un altro imponente studio prospettico, Women Health Initiative, finanziato dalla principale istituzione medica americana, il National Institutes of Health, ha gelato i cantori: la terapia sostitutiva non solo non protegge cuore e cervello, ma anzi c'è un aumento del rischio di aterosclerosi e ictus in chi usa gli ormoni²³.

Infine, uno studio sul *New England*, che dimostra la inefficacia della terapia verso i disturbi del sonno e dell'umore, e l'altro su *Jama* che dimostra l'aumento del rischio di demenza in chi usa gli ormoni²⁴.

Recentemente abbiamo avuto due prove ulteriori, di cui una per così dire "a contrario". Infatti mentre dal 2002 in avanti nelle donne in post-menopausa è diminuita l'incidenza di cancro al seno, nelle donne più giovani, l'incidenza è continuata a crescere. La spiegazione che viene avanzata è che il crollo della terapia ormonale sostitutiva, che si è verificato dopo la diffusione del Rapporto WHI, sia responsabile della diminuita incidenza di cancro²⁵. In sintesi: meno ormoni meno cancro. D'altra parte invece nelle donne in età fertile l'uso delle pillole contraccettive non ha subito alcun calo, anzi è andato diffondendosi a livello mondiale. Il che potrebbe spiegare l'incremento costante del tumore mammario.

Infine un'indagine, condotta per la prima volta su un campione nazionale di donne cinesi, una popolazione ben diversa da quella occidentale per stili di vita e anche per massa corporea, documenta un incremento del cancro al seno di tipo invasivo in relazione all'uso della terapia ormonale sostitutiva²⁶.

Ovviamente, la querelle su come valutare e pesare questi e altri dati continuerà, ma sembra che non sia possibile prescindere dalla constatazione che prendere ormoni sia un rischio e che altre strade sono praticabili da donne e medici consapevoli della delicata complessità dell'organismo umano.

La menopausa come cambiamento

Ma, se gli ormoni non vanno bene, cosa bisogna fare?

²³ Rossouw, JE., e al., Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women, *JAMA* 2002; 288: 321-33

²⁴ Hays J e al. and Women Health Initiative Investigators, Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life, *New England Journal of Medicine* 2003; 348: 1839-1854

²⁵ Farha GA., et al. Changes in Invasive Breast Cancer and Ductal Carcinoma In Situ Rates in Relation to the Decline in Hormone Therapy Use *J Clin Oncol* 2010; 28:5140-5146

²⁶ Jung-Nien Lai et al., Increased Risk for Invasive Breast Cancer Associated with Hormonal Therapy: A Nation-Wide Random Sample of 65,723 Women Followed from 1997 to 2008, *Plos one*, October 2011, Volume 6, Issue 10, e25183

Ci sono varie possibilità di intervento con prodotti fitoterapici e altre sostanze naturali per il controllo dei disturbi più fastidiosi (come le vampate) o per impostare prevenzione e terapie di malanni tipici degli anni che passano (osteoporosi, problemi circolatori, diabete, ipertensione, invecchiamento cerebrale).

Il punto fondamentale, però, non è questo. Dobbiamo chiederci: perché le donne, nonostante la menopausa e nonostante non ricorrano in modo significativo agli ormoni, vivono mediamente più degli uomini? Dove è il segreto femminile della longevità?

La longevità femminile è un dato recente, valido solo per la parte ricca del pianeta. In Italia, la parità tra maschi e femmine, in termini di speranza di vita, è stata raggiunta poco più di cinquanta anni fa: per migliaia d'anni, le donne campavano molto meno dei maschi. Perché? Innanzitutto, il miglioramento della chirurgia, delle tecniche di emergenza e la disponibilità di farmaci efficaci per la sepsi, ha interrotto la falciatura delle donne durante la gravidanza e il parto. Per avere un'idea della importanza del fenomeno, basta pensare che ancor oggi, nei paesi poveri, ogni anno muoiono partorendo oltre 600.000 donne!

A mio avviso quindi, eliminata la ghigliottina del parto, il cervello e il corpo femminile hanno potuto dispiegare tutta la loro duttilità e capacità di adattamento ai mutamenti della vita ben superiore a quella del maschio.

Il cervello femminile funziona in modo più duttile e globale (olistico) di quello maschile: è più storicamente allenato ad affrontare difficoltà per sé e per i figli. L'organismo maschile ha un andamento più monotono nel tempo. Quello femminile, invece, subisce repentini mutamenti che scandiscono la vita (le prime mestruazioni, la gravidanza, il parto, l'allattamento, la menopausa) e continue sollecitazioni (il ciclo mestruale) che lo rendono certamente più allenato ai cambiamenti, più capace di trovare nuovi equilibri.

La menopausa è uno dei punti di svolta e di sollecitazione al cambiamento che punteggiano la vita della donna.

Ecco quindi la bussola, il filo rosso da seguire in questa fase critica: trovare un nuovo equilibrio, anche con l'aiuto della medicina, ma soprattutto con la consapevolezza di sé.

Un insegnamento che vale anche per i maschi!