

rivista della società italiana di psico - neuro - endocrino - immunologia diretta da Francesco Bottaccioli

PNEI NEWS

I NUOVI SAPERI DELLA SCIENZA E DELLA SALUTE

**L'UCRAINA E ANCHE IL CERVELLO
SONO IN FIAMME**



SOMMARIO

PNEINEWS - n. 2 Anno 2022

www.sipnei.it

EDITORIALE

3 LE FIAMME FUORI E DENTRO

Francesco Bottaccioli

INTERVISTA

5 LA MEDICINA COME ARTE DELLA PROBABILITÀ

Paola Emilia Cicerone

La medicina è una pratica artigianale basata su conoscenze scientifiche, in quanto tali in continua evoluzione e spesso errate o superate da nuove evidenze, Daniele Coen sintetizza così la filosofia del suo *L'arte della probabilità: Certezze e incertezze della medicina*

FARMACOLOGIA

8 ANTI-DEPRESSIVI E DEPRESSIONE: QUALI EVIDENZE?

Costanzo Frau

Mentre in Italia non si discute affatto sugli effetti a lungo termine degli psicofarmaci, in Inghilterra il dibattito è più che mai vivo

11 UNA MEDICINA NON MERCANTILE. IL SOGNO DI UN FARMACOLOGO

Presentiamo una sintesi di alcuni dei temi trattati da Silvio Garattini, farmacologo illustre, fondatore e presidente dell'Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri, nel suo libro "Brevettare la salute? Una medicina senza mercato"

PSICOLOGIA

14 IL PROFILO TEMPORALE OTTIMALE E L'ATTIVAZIONE OTTIMALE DEL SISTEMA DELLA RICOMPENSA

Massimo Agnoletti, Philip Zimbardo

L'ipotesi che proponiamo riguarda la connessione tra due principali concetti psicologici che influenzano i nostri stati emotivi: il Profilo Temporale Ottimale e l'attivazione del sistema dopaminergico della ricompensa

18 IL SISTEMA INTESTINO-MICROBIOTA COME METAFORA SOCIALE

Luca Piccolboni

Il nostro cervello si trova davanti ad una complessità rappresentazionale che spesso lo spinge verso la semplificazione. Il sistema intestino-microbiota, infatti, potrebbe sembrare sia esogeno, in quanto originato da un migliaio di specie di batteri distinti dal tessuto cellulare dell'organismo sia endogeno

RECENSIONI

21 PSICOTERAPIA DELLE PSICOSI. INTEGRARE LE PROSPETTIVE COGNITIVA E DINAMICA

23 FONDAMENTI DI PSICONEUROENDOCRINOIMMUNOLOGIA INTRODUZIONE ALLA SCIENZA CHE STUDIA LE RELAZIONI MENTE-CORPO



PNEINEWS. Rivista bimestrale della Società Italiana di Psiconeuroendocrinoimmunologia.

Direttore Responsabile

Francesco Bottaccioli - bottac.fra@gmail.com

Hanno collaborato a questo numero

Massimo Agnoletti, Anna Giulia Bottaccioli, Francesco Bottaccioli, Paola Emilia Cicerone, Costanzo Frau, Luca Piccolboni, Philip Zimbardo

Illustrazione di copertina

Margherita Allegri

Impaginazione e grafica

Argento e China | www.argentoechina.it

Registrazione

Autorizzazione del Tribunale Bologna n° 8038 del 11/02/2010

Redazione

Via Trionfale 65, 00195 - Roma

ABBONAMENTO E INFORMAZIONI

Il costo dell'abbonamento per ricevere 6 numeri di PNEINEWS è di 25 euro, in formato elettronico (Pdf) 18 euro. Per i soci SIPNEI l'abbonamento in formato elettronico è compreso nella quota annuale. L'abbonamento cartaceo per i soci SIPNEI è scontato a 20 euro. Il versamento va eseguito a favore di SIPNEI Intesa San Paolo Ag. 16 viale Parioli 16/E IBAN IT 90 B 03069 05077 10000000203 specificando la causale.

Per informazioni: segreteria.sipnei@gmail.com

Per le modalità di abbonamento visita www.sipnei.it

Le fiamme fuori e dentro

Francesco Bottaccioli - Direttore

Una premessa doverosa. Scrivo queste note a puro titolo personale. Esse non sono il frutto di una discussione nel Direttivo nazionale Sipnei a cui quindi non possono essere attribuite. Lo spazio della rivista pone un limite alle divagazioni, sarò quindi il più esplicito possibile, sapendo di correre rischi di unilateralità, ma ne guadagnerà la chiarezza e quindi il dibattito.

1. “Ci troviamo in un punto critico della storia umana. Non possiamo ignorarlo” – scrive Noam Chomsky nel suo instant book sulla Ucraina¹. Per il rischio di catastrofe militare mondiale, ovviamente. Ma non solo. Ne abbiamo più volte parlato: con la guerra vengono a congiungersi anche altre crisi con impatto globale come la pandemia da Covid-19, che non s’è arrestata, il cambiamento climatico, che procede spedito, la crisi sociale del mondo povero, che s’aggraverà per la carestia alimentare indotta dalla guerra e, infine, l’assoluta instabilità delle relazioni politiche tra Stati a vocazione imperiale come gli USA, la Cina, la Russia e sub-imperiale, come l’Iran, Israele, la Turchia. L’aggressione a freddo della Ucraina e la sua invasione da parte dei carrarmati russi è il detonatore di una crisi sistemica che, indipendentemente da come andrà a finire, durerà decenni e porrà le società umane di fronte a sfide drammatiche.

2. Prima che istituzionali e politiche, l’umanità ha le risorse intellettuali ed emotive per provare a governare la crisi verticale sistemica che si prospetta? La domanda richiede una risposta a un’altra domanda che gli studiosi della psiche si fanno da tempo e che sono ben evidenziate dal carteggio Freud-Einstein del 1932 sulle cause che spingono gli umani alla guerra. Per Freud l’essere umano è attraversato da una dinamica biologica essenziale tra pulsioni attrattive e pulsioni distruttive, entrambe necessarie alla vita. Le due forze pul-

sionali fondamentali sono mixate: l’una è nell’altra. Anche l’amore, dice Freud, è appropriazione. Questa peculiarità consente di provare piacere dai comportamenti distruttivi, che vengono resi, diremmo con linguaggio moderno, egosintonici (cioè non fonte di disagio in chi li pratica) dall’evocazione di nobili ideali e da narrazioni guerresche eroiche. Per Fromm² alla base della distruttività umana non c’è una incoercibile biologia dell’aggressività, bensì un sistema di relazioni sociali che viene da lontano.

3. Quello di Fromm è stato sempre preso come un discorso “culturalista”, non scientifico. In realtà, noi oggi sappiamo che le relazioni sociali diventano biologia e che c’è una trasmissione epigenetica transgenerazionale di traumi, sentimenti ostili radicati, pratiche di dominio e sottomissione³. Queste nuove conoscenze pongono su un altro piano la storica diatriba su istinti e cultura, superandola di slancio: gli istinti fanno cultura (comportamenti e mezzi), la cultura diventa istinto segnando circuiti biologici fondamentali. Dobbiamo quindi chiederci se l’infezione pandemica, che da 30 mesi sta scuotendo larga parte del pianeta con epicentro nelle nazioni ricche, stia segnando i nostri stati mentali e cerebrali. Alcune ricerche recenti vanno in questa direzione: è stato infatti documentato che il virus ha la capacità di causare

1. Chomsky N (2022) *Perché l’Ucraina*, Ponte alle Grazie, Firenze

2. Si veda *Fuga dalla libertà* (scritto nel 1941) e *Anatomia della distruttività umana*

3. La letteratura è ormai abbondante, segnalo solo uno degli ultimi studi sui figli di donne che hanno patito il campo di concentramento nazista: Daskalakis NP, et al. Intergenerational trauma is associated with expression alterations in glucocorticoid- and immune-related genes. *Neuropsychopharmacology*. 2021 Mar;46(4):763-773.

neuroinfiammazione e sembrerebbe che sia possibile rintracciare segni di infiammazione cerebrale anche in persone non infettate dal virus o comunque asintomatiche.

Insomma la neuroinfiammazione sarebbe un fenomeno diffuso e scarsamente valutato⁴. Essa correla con disturbi depressivi, ansiosi, ruminativi e ossessivi, ma sottende anche alterazioni cognitive e motivazionali. **In altre parole, in uno stato di infiammazione cerebrale che s'accompagna a uno stato mentale negativo è facile elaborare ragionamenti illogici, essere suscettibili a messaggi falsi e allentare il rispetto di principi etici essenziali.** È quello che mi pare stiamo registrando nel dibattito pubblico e non solo nei social. In televisione hanno avuto un grande successo dei perfetti sconosciuti o anche dei volti molto noti che, con assoluta sicurezza, hanno ripetutamente dichiarato cose del tutto illogiche dal basso contenuto etico. Secondo costoro non bisognava aiutare l'Ucraina a resistere con le armi perché sarebbe stato peggio per loro e per noi. Ho anche sentito una storica dirigente del Partito comunista e fondatrice del gruppo di estrema sinistra "Il Manifesto" dichiarare: "Capisco che gli ucraini vogliono rispondere, sono ragazzi che vengono aggrediti. Ma non capisco i governanti che danno le armi". Non aiutare l'Ucraina con le armi significava semplicemente un rapido massacro, una resa incondizionata e una annessione al Regime autoritario russo - se si ragiona a mente fredda, per l'appunto. Penso che siamo stati fortunati ad avere ragazzi e ragazze che sotto il fascismo sono entrati in clandestinità e poi hanno combattuto contro i nazifascisti anche con le armi anglo-americane. Senza di loro non solo la guerra sarebbe stata più lunga ma saremmo stati totalmente colonizzati dagli americani liberatori, ben più di quello che è successo. Quei ragazzi e quelle ragazze partigiani hanno difeso il nostro Paese e riscattato l'onore di un popolo in larga parte acquiescente e connivente col regime mussoliniano. Ci hanno consegnato una repubblica democratica. C'erano comunisti, socialisti, democristiani, liberali di destra e di sinistra e anche nazionalisti monarchici. Forse quest'ultimi hanno segnato la Resistenza? Forse il battaglione d'Azov riassume la resistenza ucraina o non è invece la foglia di fico con cui Putin copre la sua aggressione?

4. È fuori dubbio che sia necessario individuare le cause prossime e remote della guerra. Sulle prime, credo che dobbiamo rifiutare ragionamenti ambigui o francamente deliranti come chi sostiene che Putin non

avesse intenzioni bellicose così come non le avrebbe avute Hitler invadendo la Polonia, che, a sua insaputa, sarebbe stato trascinato nella seconda guerra mondiale. Putin è l'invasore ed è anche un esempio eclatante di politico menzognero che ha negato il proposito di invadere l'Ucraina fino al giorno prima e che ha continuato a negare anche le stragi di civili come quelle scoperte a Bucha, così come fecero i gerarchi nazisti al processo di Norimberga negando i campi di sterminio degli ebrei. Sulle cause remote c'è una responsabilità chiara degli Stati Uniti e della NATO che hanno cercato di approfittare della debolezza della Russia post-URSS. Ma c'è una trama più di fondo che unifica nazioni diverse per grado di democrazia interna, accettabile sia pur limitata in occidente, inaccettabile, perché inesistente, in Russia e in Cina. Ci sono valori e sentimenti comuni che sono alla base delle motivazioni dei singoli, delle attività economiche, culturali e degli Stati, democratici e dittatoriali. E che sono: pensare a sé, al proprio tornaconto; aspirare alla supremazia e al riconoscimento del proprio potere, al denaro, ai like e alla notorietà nella propria tribù, sia essa un ridicolo social o il palcoscenico mondiale della grande politica. È questa trama che unifica lo stato attuale dell'umanità che ha prodotto ovunque la scienza dominata dall'industria, quest'ultima dominata dal profitto individuale che, a sua volta, domina anche la politica. E infine la guerra.

È dalla critica di questa matassa che occorre ripartire. A mente fredda.

4. Brusaferrì L, et al. The pandemic brain: Neuroinflammation in non-infected individuals during the COVID-19 pandemic. *Brain Behav Immun.* 2022 May;102:89-97. doi: 10.1016/j.bbi.2022.02.018. Epub 2022 Feb 16. PMID: 35181440; PMCID: PMC8847082.

La Medicina come arte della probabilità

A colloquio con Daniele Coen

Paola Emilia Cicerone - Giornalista scientifica

“La medicina è una pratica artigianale basata su conoscenze scientifiche, in quanto tali in continua evoluzione e spesso errate o superate da nuove evidenze”, Daniele Coen sintetizza così la filosofia del suo *L'arte della probabilità: Certezze e incertezze della medicina* (Raffaello Cortina Editore 2021), che affronta i temi caldi del dibattito sulla salute, dalla validità delle linee guida al ruolo delle industrie farmaceutiche, e alla difficoltà di conciliare il progresso tecnologico con l'attenzione alla relazione medico paziente.

Sullo sfondo c'è la domanda che si fa chiunque abbia un problema di salute- e che l'autore stesso si è posto quando ha dovuto fare i conti con un mal di schiena - come faccio capire se la cura che mi propongono è giusta per me? Coen prova a fornire gli strumenti per orientarsi, a partire dalle riflessioni sviluppate in un percorso professionale in equilibrio tra la medicina d'urgenza e la ricerca

Al pronto soccorso e contemporaneamente al Mario Negri

“Quarant'anni fa ho cominciato a lavorare al pronto soccorso, e contemporaneamente a fare ricerca con Gianni Tognoni all'Istituto Mario Negri, dove per una ventina d'anni mi sono occupato di valutazione degli studi clinici, mentre sulla rivista dell'istituto tenevo una rubrica intitolata 'Come leggere un trial'“, racconta. “Erano gli anni in cui Silvio Garattini denunciava il fatto che per cinque dei dieci farmaci più venduti non esistessero prove di efficacia, e noi lavoravamo per fare controinformazione su questi temi, mentre cominciavano a prendere piede gli studi clinici controllati”. Strumenti preziosi di cui però, sottolinea Coen, è necessario capire i limiti: “Dobbiamo adeguare le conoscenze di letteratura ai singoli pazienti, alla loro storia clinica e anche ai loro bisogni e ai loro valori”, spiega. “Se vogliamo prendere come facile esempio il tema dell'ipertensione, abbiamo studi epidemiologici che ci dicono che la pressione alta è un fattore di rischio e studi clinici che dimostrano che i farmaci antiipertensivi

riducono la pressione e spesso anche il rischio cardiovascolare, ma nessuno studio è in grado di dirci quale sia il farmaco migliore per il paziente di novanta anni, con altre tre patologie, che in questo momento è seduto davanti a me. Una cosa insomma è considerare il valore di un intervento dal punto di vista epidemiologico, un'altra è valutarne benefici e rischi per uno specifico paziente”. E se negli anni abbiamo sviluppato strumenti di ricerca clinica sempre più affidabili, anche questi hanno dei limiti: dalle influenze esterne che possono condizionare il lavoro di un ricercatore, ai meccanismi di regolamentazione dei farmaci, agli interessi industriali, ai problemi legati alla struttura stessa dello studio. “Pensiamo solo a come la medicina di genere sta evidenziando importanti differenze tra uomini e donne nel modo di ammalarsi e di rispondere alle cure, cosa che per anni la ricerca non ha preso in considerazione”, osserva Coen.

La medicina tra salute e mercato

A volte è difficile identificare un confine tra la medicina come ricerca del bene per le persone e la medicina come mercato: “È ovvio che abbassare il valore di pressione oltre il quale è indicato il trattamento significa incrementare il mercato per tutta una serie di farmaci”, ricorda l'autore. Ma il problema non è solo questo: gli studi ragionano in termini di popolazione e non di individui, e molto dipende dagli endpoint, ossia dagli obiettivi selezionati quando si sperimenta una nuova molecola: “Come abbiamo detto,

un farmaco antipertensivo non dovrebbe solo abbassare la pressione ma anche ridurre il rischio cardiovascolare: oggi per esempio sappiamo che da questo punto di vista alcuni farmaci, i betabloccanti, ottengono risultati peggiori di altri”, spiega Coen: “Ma è più semplice - e meno costoso - realizzare uno studio per dimostrare che un farmaco fa calare la pressione, piuttosto che impiegare anni per capire quello che ci interessa davvero, ossia se quel farmaco prevenga più di quelli già disponibili l'ictus o l'infarto”.

L'alleanza tra interessi dell'industria e quelli dei cattivi scienziati

Tra gli strumenti per orientarsi ce n'è uno particolarmente interessante, noto come Number Needed to Treat (NNT), “che esprime il numero di persone che dovranno assumere quel farmaco per un certo periodo perché si manifesti un evento positivo, ci dice per esempio quante decine o centinaia di pazienti ipertesi dovranno essere trattati per cinque anni per evitare un ictus o un'altra complicazione cardiovascolare”, spiega Coen “e le risposte sono spesso sorprendenti.” Il problema ovviamente non riguarda solo l'ipertensione arteriosa o la cardiologia: “Pensiamo ai farmaci per trattare l'osteoporosi, di cui sappiamo che mantengono la densità ossea, mentre abbiamo dati meno solidi per quanto riguarda la riduzione del rischio fratture”, osserva l'autore. “Oppure pensiamo all'oncologia”. Nel suo saggio ***Malignant How Bad Policy and Bad Evidence Harm People with Cancer*** (Johns Hopkins University Press 2020) l'oncologo Vinay Prasad ha spiegato come molti farmaci antitumorali siano autorizzati sulla base di endpoint surrogati, per esempio la riduzione delle dimensioni di un tumore, che non comportano necessariamente una maggiore sopravvivenza o una migliore qualità di vita: “Purtroppo spesso questi dati sono considerati sufficienti per introdurre un nuovo farmaco sul mercato” ricorda Coen. In altri casi la situazione è ancora più inquietante: l'autore ricorda la denuncia di Irvin Kirsch (intervistato per PNEI NEWS nel 2019, ndr) sulla difficoltà a ottenere dalle aziende farmaceutiche i dati che confermavano la limitata efficacia degli antidepressivi. E il fatto che molti studi siano finanziati direttamente o indirettamente da quelle stesse aziende rende sicuramente meno obiettive le informazioni fornite. “Ma il problema non sono solo le aziende”, aggiunge Coen. “Non dobbiamo dimenticare le responsabilità dei ricercatori, ci sono anche i ‘cattivi scien-

ziati’ di cui parla nel saggio con questo titolo Enrico Bucci: interessi economici ma anche la necessità di pubblicare a tutti i costi portano a dare spazio a ricerche di scarsa qualità, o in qualche caso a ‘aggiustare’ i dati per rendere più interessanti e pubblicabili i risultati”.

Tra gli strumenti che dovrebbero orientare la pratica medica giocano un ruolo importante le linee guida diffuse dalle società scientifiche: il problema spiega Coen è che non tutte le raccomandazioni sono solide come si vorrebbe: “Nelle linee guida sulla sepsi uscite nel 2021, per esempio, più di metà delle raccomandazioni contenute, cinquantatré su novantasei, sono espresse come raccomandazioni deboli perché basate su evidenze di bassa qualità o perché riguardano temi su cui gli esperti non hanno raggiunto un accordo”. E non si tratta di un caso isolato, visto che in genere, all'interno delle linee guida, le affermazioni forti e ben documentate rappresentano non più del 20/30% del totale. “Anche così si tratta di strumenti utili, perché ci ricordano gli elementi importanti di cui tenere conto, e ci permettono di conoscere il punto di vista degli esperti su temi sui quali non ci sono conferme valide”, ricorda l'autore. “Sono quanto di meglio si possa avere, ma quando le applichiamo dobbiamo sempre ricordare che non tratta di certezze assolute”.

Una grande assente: la prevenzione tramite i comportamenti

La grande assente, in molti casi, è l'attenzione allo stile di vita e alla prevenzione (quando si parla di pressione alta per esempio l'attenzione al peso, al consumo di sale, al fumo e alla pratica dell'esercizio fisico): “I nostri comportamenti hanno un ruolo molto importante per la salute, anche se in genere agiscono in tempi lunghi e con un'efficacia meno immediata rispetto ai farmaci, oltre a richiedere da parte del paziente un impegno che non sempre è possibile ottenere”, osserva Coen. E tra le cose più difficili da ottenere, dai pazienti come dai medici, è la rinuncia alle cure inutili: “Pensiamo al salasso, utilizzato per 1500 anni senza che nessuno si sia chiesto il perché di una pratica inutile, e spesso dannosa”. Altre pratiche sono state abbandonate quando sono emersi dati che ne attestavano l'inefficacia, ma l'abitudine a prescrivere comunque ‘qualcosa’ è dura a morire: “Non resistiamo all'idea di intervenire, e in realtà in alcune patologie l'effetto placebo gioca un ruolo importante. Il solo fatto di avere avuto una rispo-

sta al nostro problema, in genere un farmaco, può farci stare meglio“, ricorda Coen. Senza dimenticare che tutti abbiamo la tendenza a collegare due eventi in successione: se sto meglio dopo aver seguito una terapia è difficile convincersi che i due fatti sono indipendenti l’uno dall’altro: “E’ il meccanismo del ‘post hoc ergo propter hoc’: l’abbiamo visto con i vaccini per il COVID, cui si tende ad attribuire qualunque malessere si manifesti dopo la vaccinazione, anche se in molti casi non c’è nessuna relazione tra gli eventi”, sottolinea l’autore.

La relazione medico paziente nel quadro della medicina dell’incertezza

Ma la medicina non è solo ricerca, e Coen ribadisce l’importanza di dare attenzione e ascolto ai pazienti: “Spesso non si fa per ragioni di tempo,” spiega, “ma conosciamo il valore di un’anamnesi fatta bene, che tenga conto dei sintomi ma anche dello stile di vita e della situazione socio economica del paziente, dei suoi bisogni. Anche in pronto soccorso dove non inquadrare bene il paziente fin dall’inizio significa perdere ore con esami che sarebbero evitabili”. Un paziente con il mal di testa, per esempio, in genere è sottoposto a una TAC, quando se si dedicassero cinque minuti o poco più a raccogliere l’anamnesi il numero di TAC necessarie arriverebbe a dimezzarsi o più: “Ma per farlo serve tempo, e consapevolezza di quello che gli strumenti diagnostici possono o non possono dirci“, sottolinea Coen. E serve anche accettare il suolo dell’incertezza in medicina: “Prendere atto che in ogni decisione medica esiste un certo livello di incertezza e discuterne con il paziente non è facile, ma fa bene al rapporto di fiducia ed è indispensabile per arrivare a una vera decisione condivisa”, prosegue l’autore. “Certo ci sono situazioni in cui il paziente è angosciato e ha bisogno di una risposta univoca che lo rassicuri, e allora è importante adeguarsi alle sue esigenze e alle sue capacità culturali e anche emotive”. Ma se i cittadini vogliono partecipare alle scelte di salute che li riguardano, continua Coen, “non devono solo consultare internet, dove spesso peraltro si trovano informazioni molto buone, ma anche accettare l’idea che in medicina ci sono ancora molte zone grigie. È importante far capire alla gente che sappiamo tanto, ma non tutto”. E se in pochi anni l’intelligenza artificiale soppianderà gli esseri umani in diversi passaggi, dal percorso diagnostico alle indicazioni terapeutiche “a noi medici resterà comunque

il compito più importante: quello di guardare in faccia il paziente e capire se quel percorso sia davvero adatto per la persona che in quel momento ci sta dimostrando la sua fiducia”.



UN MEDICO D’URGENZA CON UNA PASSIONE PER LA RICERCA E LA DIVULGAZIONE



Daniele Coen è medico d’urgenza e ha guidato per quindici anni il Pronto Soccorso dell’Ospedale Niguarda di Milano, oltre a svolgere attività di ricerca presso l’Istituto Mario Negri. A fianco dell’attività clinica e di ricerca, si è sempre occupato di divulgazione scientifica. Nel 2021 ha pubblicato *L’arte della probabilità* (Raffaello Cortina Editore).