

POSSIBILITA' DI OBIETTIVARE IL FENOMENO MOBBING ATTRAVERSO UNA VALUTAZIONE PSICO-IMMUNOLOGICA IN AMBITO SOCIALE.

Mobbing evaluation by Psychoimmunology

Flora Ippoliti, Nicoletta Canitano, Walter Nicoletti
Università La Sapienza. Roma

Abstract

Mobbing, or psychological harassment at the workplace, is a particular working condition of stress usually defined as a situation in which a person or a group of people engage in extreme psychological violence against another person.

What is the mechanism of stress response and what type of biochemical effect does it trigger ?

In the last century, it had been thought that the mind could influence physical well-being, but it was not until recently that there has developed a discipline to investigate, within the framework of psychosomatic medicine, any possible relationship between the mind/brain and immunology: PNI (Psycho-Neuro-Immunology). The field of PNI attempts in particular to determine whether environmental or psychosocial factors could affect the onset of disease. Therefore the nervous and immune systems speak a common biochemical language and communicate via a circuit of shared ligands and their respective receptors .

In actual fact, evidence has been accumulated suggesting that neuropeptides such as PRL, ACTH and cortisol play a major role in modulating immune system. Changes in glucocorticoids levels, such as acute or chronic stress, may affect the susceptibility to or the course of infections and of autoimmune and allergic diseases.

One response is that the hypophysis releases ACTH, which stimulates the adrenal glands to secrete corticosteroids that generally have an immunosuppressive effect. Besides this, it activates the Autonomous Nervous system to produce acetylcholine which stimulates catecholamines (adrenaline, noradrenaline and dopamine) from the adrenals all of which evoke an adrenergic reaction.

The response is closely tied to an interactive system: if cortisol levels were not to increase as a response to stress, inflammatory cytokine levels (IL-1, IL-6, TNF- α) would rise thus increasing the risk of diseases.

Various psychosocial factors have been implicated in the etiology and pathogenesis of certain inflammatory diseases: injured endothelium, induction of adhesion molecules on endothelial cells to which recruited inflammatory cells adhere and translocate to the arterial wall. An acute phase response , similar to that associated with inflammation, is also engendered, which is characterized by macrophage activation, the production of cytokines, other inflammatory mediators, and mast cell activation (substance P) all of which promote the inflammatory process.

Lymphocytes and monocytes/macrophages release cytokines, which modulate the CNS and therefore mobbing behaviour such as depression.

Psychological violence in the workplaces is increasing and the ISPESL/ICP are mostly involved to develop and validate a questionnaire able to evaluate the risk of mobbing. for diagnosis strategy and prevention. We propose the evaluation of psychological stress by using the Italian version of the MSP test (Mésure du Stress Psychologique designed by Tessier) for perceived stress. The serum concentration of some neuroendocrine parameters (prolactin, cortisol, ACTH) and inflammatory cytokines could be also measured after six months of prolonged mobbing.

Riassunto

Il *mobbing* è una forma di grave stress (violenza psicologica) che si attua in ambito lavorativo e che implica un “aggressore” , *il mobber*, e una vittima , il lavoratore “agredito”: il *mobbizzato*.

Gli effetti del *mobbing* sulla salute possono manifestarsi con sintomi semplici o complessi di natura prevalentemente fisica o psicosomatica.

Come spiegare effetti patologici tanto diversi dipendenti comunque da un'unica causa iniziale: lo stress? Occorre interpretare tutto ciò alla luce delle più recenti acquisizioni in Psicoimmunologia.

Lo studio integrato dei tre sistemi psiconeuro-endocrino- immunitario, ha dato origine ad una nuova disciplina definita PNEI (PsicoNeuroEndocrinoImmunologia o più semplicemente Psicoimmunologia) che descrive come l'ambiente (nel senso più lato possibile), possa indurre un'attivazione di un circuito biologico molecolare dando luogo ad un turbamento nell'equilibrio dinamico del nostro benessere. I bersagli di questo squilibrio sono le cellule con i loro recettori.

La regolazione omeostatica del processo infiammatorio è strettamente legata alla funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA). La sua attivazione può avvenire ad opera delle citochine in corso di stress psicosociale con produzione di CRF. Oltre alla noradrenalina e adrenalina, tra le massime induttrici di CRF e perciò attivatrici dell'HPA sono incluse la serotonina, l'acetilcolina, l'istamina e la sostanza P.

Questo importante e complesso equilibrio può alterarsi e causare disfunzione o disregolazione dell'asse e di conseguenza della risposta immunitaria che, come abbiamo detto, è strettamente integrata con il sistema neuro-endocrino. Così un'ipoattività dell'asse manterrà alta la risposta infiammatoria con perdurare dello stimolo antigenico o stressogeno. Al contrario un'iperattività dell'asse con ormoni dello stress elevati (ACTH, CORT, PRL) si accompagna a svariati sintomi psichiatrici soprattutto alla depressione maggiore.

Poichè il *mobbing* è in continuo aumento il Consorzio l'ISPESL/ICP ha messo a punto una strategia diagnostica per identificare i lavoratori che lo subiscono. Noi suggeriamo l'uso di un questionario per la valutazione dello stress percepito e la ricerca sierica di alcuni ormoni e citochine coinvolti nella patogenesi dei disturbi da stress psicosociale.

Keywords : *mobbing*, P.N.I.,neurogenic inflammation, cytokines, HPA.

Flora Ippoliti MD Associate Professor of Immunology and Immunopathology
Nicoletta Canitano MD Master in Psychoneuroimmunology
Walter Nicoletti MD Director Social Medicine.

Running title: psychoimmunology of *mobbing*

Concetto di Mobbing

Il *mobbing* è una forma di grave stress (violenza psicologica) che si attua in ambito lavorativo e che implica un “aggressore”, *il mobber*, e una vittima, il lavoratore “agredito”: il *mobbizzato*. Naturalmente trattandosi di un’aggressione “morale” rappresenta una minaccia per l’integrità psico-fisica della persona che ne è bersaglio. Heinz Leymann ha definito Il mobbing “terrore psicologico sul posto di lavoro, con azioni negative frequenti e protratte per almeno sei mesi. Tale maltrattamento porta a sofferenza mentale, psicosomatica e a disagio sociale”[1].

E’ intuitivo che il mobbing è una vera fonte di stress e pertanto è causa di effetti nocivi sulla salute della vittima presa di mira in quanto esercitato a lungo e in modo continuativo. Tali conseguenze sono soprattutto a carico del benessere psichico e psicosomatico.

Gli effetti del mobbing sulla salute possono manifestarsi con sintomi semplici o complessi di natura prevalentemente fisica o psicosomatica quali cefalea, tachicardia, gastropatia e colon irritabile, mialgie e dolori osteoarticolari, congiuntiviti, gengiviti, allergie. Disturbi del comportamento alimentare, del sonno, del comportamento sessuale, relazionale etc. Se poi gli stimoli stressanti che inducono patologia perdurano e si intensificano si possono organizzare in sindromi come malattie autoimmuni o neoplastiche[2,3,4].

Come spiegare effetti patologici tanto diversi dipendenti comunque da un’unica causa iniziale: lo stress? Occorre interpretare tutto ciò alla luce delle più recenti acquisizioni in Psicoimmunologia.

PNEI

La sede elettiva del cervello che fa da collettore di informazioni e da controllo del comportamento, dell’umore, dell’affettività, dell’aggressività è l’ipotalamo, su cui agiscono i vari neurotrasmettitori rilasciati dalle sedi corticali superiori e dalla corteccia del sistema limbico-emozionale. Questi a loro volta stimolano l’ipofisi che invia ormoni sui vari organi bersaglio modulando oltre alle ben note funzioni endocrine anche la risposta immunitaria[4,5,6].

Alcuni neurotrasmettitori, come la dopamina o la noradrenalina, implicati nella regolazione del sistema di *ricompensa cerebrale*, sono anche coinvolti nella modulazione della risposta immunitaria. Poichè nell’uomo il piacere e la ricompensa acquisiscono soprattutto una rappresentazione cognitiva correlata all’esperienza personale e all’ambiente socio-culturale, il potenziamento delle difese immunitarie si esplica necessariamente anche attraverso il benessere psicologico-emozionale sostenuto da un’efficace risposta ai vari eventi stressanti a sua volta determinata dalla capacità di progettare strategie e comportamenti idonei per superarli o evitarli [4,7,8,9].

Sappiamo che il sistema immunitario è connesso con il sistema nervoso in modo bidirezionale poiché i linfociti sono in grado di rispondere alla stimolazione di neuropeptidi e ormoni prodotti dal cervello e producono, a loro volta, ormoni e neuropeptidi tanto da giustificare la rivoluzionaria definizione fornita da E. Blalock del sistema immunitario come “organo di senso interno o mini-ipofisi circolante”[10]. A partire dagli stimoli cognitivi, affettivi, emozionali, si ha rilascio di neuropeptidi e di ormoni ipofisari, i quali influenzano a loro volta il timo ed il midollo osseo per far maturare i linfociti T e B i quali pertanto necessitano di tali particolari mediatori.

Grazie all’integrazione dei tre sistemi psiconeuro-endocrino-immunitario, che ha dato origine ad una nuova disciplina definita PNEI (PsicoNeuroEndocrinoImmunologia o più semplicemente Psicoimmunologia) [4,8] ci rendiamo conto di come l’ambiente (nel senso più lato possibile), possa indurre un’attivazione di un circuito biologico molecolare dando luogo ad un turbamento nell’equilibrio dinamico del nostro star bene (*benessere* → *malessere*). I bersagli di questo squilibrio sono le cellule con i loro recettori. Così idee astratte, emozioni e stress attivano i tre sistemi. Esiste collegamento funzionale tra l’area cerebrale delle idee, del pensiero, e l’area emozionale, dove vengono elaborati stimoli biochimici, che si integrano con il sistema endocrino propriamente detto a partire dall’ipofisi. Dal microambiente cerebrale deriverà la regolazione del tipo di risposta neuroendocrina e/o immunitaria che serve in quel momento: ad esempio più ACTH inibitorio o più

beta endorfine stimolatorie. Incredibilmente si possono attivare circuiti di regolazione immunitaria che iniziano anche nella corteccia cerebrale oltre che nei linfonodi per stimolo antigenico.

Un antigene protratto, che fa cronicizzare una malattia è analogo ad uno stimolo protratto del tipo stress psicosociale[4,10] L'equilibrio dinamico tra i tre sistemi induce *armonia mente-corpo* e perciò *benessere* e quest'ultimo influisce sugli eventi stressanti quotidiani in modo che il soggetto non sia indotto a drammatizzarli. La condizione piacevole di *stress attivante* che aumenta la soddisfazione, l'interesse intellettuale, la gratificazione (ricompensa cerebrale) influenza positivamente lo stato di salute.

Quindi il cervello fa da mediatore tra l'ambiente esterno e quello interno biomolecolare. Lo stress normalmente è transitorio negli animali e di solito dura pochi minuti in quanto il *sistema lotta-fuga* è programmato per questo tipo di durata. Appare interessante il fatto che il termine *mobbing*, dall'inglese *to mob* significa attaccare, assalire, e proprio Konrad Lorenz, il noto studioso del comportamento animale, ha coniato questo termine per descrivere alcuni uccelli che ne assalivano uno considerato "diverso" dal loro gruppo [1,4,11]. Ma gli uccelli, come tutti gli animali, sono in grado di superare emotivamente qualsiasi attacco proprio perché questo dura pochissimo, determina una risposta immediata che poi si esaurisce subito dopo. I problemi nascono in presenza di stress cronici e allora la *risposta lotta-fuga* si trasforma in *fattore di rischio* [7,8,9].

Nella società contemporanea soprattutto nell'ambiente di lavoro siamo sottoposti a sollecitazioni croniche, continue, che non danno possibilità di fuga e spesso intraprendere un'azione diretta, manifesta è impossibile.

Per quanto riguarda il mobbing esso determina un cambiamento nel cosiddetto "clima" lavorativo, cioè lo spazio emozionale che non è fatto di parole o azioni ma piuttosto di sensazioni, sentimenti, percezioni. Un bel giorno il soggetto "avverte" da parte di un superiore o di un collega una maggiore distanza, una minore cordialità e si accorge di essere discriminato: gli si impedisce di esprimersi, si tende ad isolarlo, a metterlo in difficoltà e soprattutto a screditare il suo lavoro [2,3,4].

Lo stress psicosociale è utilizzato frequentemente come modello per studiare il meccanismo neuro-endocrino che induce alterazione del comportamento: inibizione, depressione, paura, aggressività. E' stato dimostrato che animali sottoposti a prolungati stress di subordinazione di gruppo tendono ad ammalarsi e perfino a morire, mentre rispondono a episodi brevi adattandosi e attivando circuiti neuronali meso-cortico- limbici. Ad esempio nell'uomo la modulazione dei neuroni dell'amigdala, del sistema dopaminergico e glutamatergico sembrano essere i meccanismi chiave con cui le sconfitte sociali possono indurre, ad esempio, tossico-dipendenza da cocaina.[12,13,14,].

Tutti noi sappiamo che esistono vari fattori che determinano il rischio di malattia quali ad esempio la predisposizione genetica, le alterazioni biochimiche acquisite, gli agenti patogeni, il tipo di alimentazione, le abitudini di vita a rischio e naturalmente le reazioni emozionali vissute in modo negativo.

Ecco allora che lo stress rientra nella categoria dei cofattori patogenetici perché in grado di slentizzare la predisposizione ad una data malattia.

L'effetto globale sul sistema immunitario cambia a seconda della durata dello stress: uno stressor acuto potenzia l'infiammazione tessutale, definita modernamente *neurogenica*, attraverso il rilascio di catecolamine e contribuisce anche a potenziare la risposta di tipo Th1 (aumento della ipersensibilità ritardata cutanea; induzione della maturazione e della migrazione delle cellule dendritiche, una temporanea redistribuzione dei leucociti dal sangue ai tessuti, e questa risposta è sostanzialmente un aumento della sorveglianza immunitaria, nell'ambito della reazione "fight or fly", atta a proteggere l'organismo da eventuali ferite in fuga o in combattimento e quindi alla possibile entrata di patogeni. [4,8,15,].

Uno stress protratto nel tempo, invece, aggrava i fenomeni di tipo Th2; si associa inoltre ad una ridotta responsività dell'asse HPA, con possibilità di minore secrezione di cortisolo in caso di stress e minore controllo dell'effetto delle citochine pro-infiammatorie con conseguente aumento

dell'immunità umorale, diminuzione dell'immunità cellulo-mediata e riduzione del rapporto CD4/CD8.[4,15,16]

Citochine e PNEI

Le citochine o interleuchine (IL- seguite da un numero progressivo) sono i mediatori per le comunicazioni inter ed intracellulari. Questi peptidi contribuiscono a formare un linguaggio di trasmissione chimica che regola la proliferazione e lo sviluppo cellulare, la riparazione tissutale, l'emopoiesi, l'infiammazione e le risposte immuni specifiche e non specifiche[4].

Soprattutto la IL-1, IL-6, IL-8 ed il fattore di necrosi tumorale TNF α agiscono in un complesso ed intricato network in cui una citochina può influenzare la produzione di molte altre citochine e parimenti rispondere ad esse[4].

Gli studi più recenti hanno messo in chiaro che ad esempio la sintomatologia dolorifica infiammatoria degenerativa o in corso di infezioni e i disturbi associati a patologie autoimmuni o neoplastiche, possono essere spiegati, almeno in parte, dalla stimolazione delle citochine e dalla conseguente e protratta risposta delle cellule ad esse [4,17,18]

Il sistema immunitario è regolato dal sistema nervoso centrale che reagisce allo stress attraverso la via dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e attraverso il sistema nervoso simpatico (adrenalina, noradrenalina) e proprio in tempi recenti la nostra conoscenza sulle interazioni esistenti fra l'asse HPA e le reazioni infiammatorie immuno- mediate è aumentata enormemente[18,19]

Numerose evidenze sperimentali hanno dimostrato che l'IL-1 e le altre citochine proinfiammatorie sono potenti attivatori dell'asse HPA: l'azione dell'IL-1 è diretta al cervello e stimola la secrezione di CRF: solo quest'ultimo promuove il rilascio di ACTH, e non esiste pertanto un' azione diretta dell'IL-1 sull'ipofisi.

Queste acquisizioni indicano un ruolo modulatorio per l'attività dell'asse HPA in seguito a stimolazione con le citochine ed in risposta soprattutto a stressor psicologici, prolungati nel tempo. Poiché lo scopo del mobbing è distruggere psicologicamente e fisicamente il bersaglio, è intuitivo che più il soggetto è predisposto alla disregolazione della risposta allo stress e più soccomberà per le sue precarie condizioni psico-fisiche che comporteranno un danno alla sua capacità lavorativa.

Recenti evidenze hanno mostrato una relazione tra lo stress psicologico, l'aggressività e la collera con aumento dei livelli plasmatici di IL-6 e TNF α . Quest'ultimo, come vedremo, è anche associato a sindrome depressiva e a sensazioni sgradevoli di disgusto tanto che oggi si tende a contrapporre alle più note molecole del *benessere* (beta-endorfine, serotonina, dopamina) quelle del *malessere* come TNF α , IL-1, IL-6 [17,18,19,20].

Neuropeptide Y

Abbiamo visto che il sistema immunitario è connesso con il cervello in maniera bidirezionale, soprattutto attraverso il sistema autonomo le cui fibre terminando negli organi linfoidei primari e secondari danno luogo a contatti simil-sinaptici con i linfociti T e B. Così l'attivazione del sistema nervoso simpatico determina il rilascio non solo di catecolamine (adrenalina e noradrenalina) ma anche di neuropeptide Y che, in tal modo, determina anche effetti immunomodulatori.[21].

La presenza di fibre nervose contenenti il neuropeptide Y negli organi linfoidei e di suoi recettori sulle cellule immunocompetenti dimostra così la diretta connessione tra il sistema simpatico ed il sistema immunitario mediata proprio dal neuropeptide Y. E come per altri ormoni e neuropeptidi esistono evidenze che anche il neuropeptide Y è prodotto dalle cellule immunocompetenti.

Sperimentalmente si è visto che la somministrazione di neuropeptide Y nei ventricoli cerebrali del ratto determina una rapida soppressione dell'attività delle cellule NK nella milza. Studi in vitro hanno consentito di evidenziare un'azione inibitoria diretta e dose-dipendente del neuropeptide Y sulle cellule NK. Questo effetto sull'attività NK non è dovuto soltanto all'influenza diretta del neuropeptide Y sulle cellule immunocompetenti, ma sembra essere legato anche all'intervento delle catecolamine [21].

Questi risultati potrebbero spiegare come in presenza di mobbing si abbia rilascio di neuropeptide Y ad azione soppressiva sulle difese anti virali e anti neoplastiche, favorendo così l'insorgenza di malattie infettive o neoplastiche.

La differenziazione in linfociti Th1 e Th2 è un momento funzionale della risposta immunitaria spesso coinvolta nella patogenesi di malattie autoimmuni o allergiche rispettivamente. Cloni differenti di linfociti Th1 e Th2 sono stati stimolati in vitro con antigeni specifici in presenza e in assenza del neuropeptide Y. Quest'ultimo sopprime la produzione di IFN- γ da parte dei linfociti Th1 e favorisce la secrezione di IL-4 da parte delle cellule Th2. Viene, pertanto, indotto in vitro uno shift Th2. In accordo con questi dati, anche la somministrazione intraperitoneale di neuropeptide Y inibisce la produzione di IFN- γ ad opera dei linfociti murini antigene-specifici [21].

Ancora una volta possiamo interpretare il ruolo patogenetico del mobbing sulla insorgenza delle malattie allergiche, naturalmente in individui predisposti [4].

Per contro, è stata ben documentata la produzione di citochine infiammatorie in un gruppo di studenti nel periodo precedente un esame accademico: TNF α , IL-6, IFN γ . Soprattutto gli studenti con alta risposta ansiogena esibivano valori elevati di IFN γ e bassa produzione di IL-10, confermando una evidente risposta Th1 in presenza di stress psicosociale [16,22].

Infiammazione neurogenica

Gli organi con alta densità di recettori per i neuropeptidi, come il polmone e l'intestino, sono molto più suscettibili di altri alle patologie da stress e all'infiammazione cosiddetta *neurogenica*. Quest'ultima è strettamente associata a fibre non mieliniche di nervi sensitivi denominate "fibre C" presenti nella polpa dentaria, nella cute, nell'occhio, nelle articolazioni e nel polmone. I relativi neuropeptidi coinvolti nel processo flogistico-doloroso sono la sostanza P (SP), le neurochinine A e B, la somatostatina.[15]

La SP è forse la più studiata in quanto abbondantemente presente sia a livello del SNC che periferico ed enterico. I recettori sono presenti in aree ben precise del cervello che regolano il comportamento e la risposta neurochimica allo stress interagendo con l'HPA. La SP è coinvolta con la via sensitiva nocicettiva ed è inoltre ben confermato che lo stress mediante il rilascio di SP induce la degranolazione dei mastociti con rilascio in circolo dei mediatori della flogosi allergica. Questo fenomeno è alla base ad esempio della ben nota "urticaria psicogenica".

La SP è ancora in grado di riattivare i sintomi dell'artrite reumatoide contribuendo ad aggravare il processo flogistico anche in sede controlaterale. Infatti si attivano i neuroni simpatici pregangliari i quali proiettati attraverso il midollo spinale nella parte controlaterale rilasciano SP e catecolamine che in sinergia, causano infiammazione con conseguente trasmissione del dolore [15,19].

La SP aumenta nel cervello in risposta a numerosi e differenti tipi di stimoli stressogeni di natura psicosociale e soprattutto in momenti di ansia. Ricordiamo che in corso di mobbing i lavoratori sottoposti a violenza psicologica presentano un alto rischio di sviluppare disturbi d'ansia e alterazioni dell'umore con gli effetti tipici del *disturbo post-traumatico da stress*: insonnia, incubi, pensiero ossessivo sui problemi di lavoro, depressione. Una seconda diagnosi conseguente al mobbing è il *disturbo dell'adattamento*. Ai momenti di ansia e depressione si associano impotenza e disagio, vergogna e autocolpevolizzazione con sfiducia in sé stessi. Il lavoratore entra così in un circolo vizioso che, determinando sempre una maggiore debolezza, provoca un ulteriore aumento della sua vulnerabilità [2,3,4,11].

Il sito anatomico maggiormente coinvolto è l'amigdala, insieme di neuroni posti nell'area cerebrale limbica. Questa regione del cervello è, come detto in precedenza, il sito delle emozioni che invia le terminazioni nervose in due proiezioni: l'ipotalamo, sperimentalmente sede di reazioni difensive alla paura, caratterizzate da aumentata locomozione, comportamento aggressivo e ansiogeno; e la sostanza grigia periaqueduttale (PAG) coinvolta in reazioni di avversione nei confronti di situazioni stressogene. Ancora la SP stimola l'HPA che a sua volta media la risposta

somato-sensoriale allo stress. Così potremo avere aumentati livelli di ACTH e corticosteroidi per stimolo delle fibre C afferenti mediato dalla SP [21,23].

Topini sperimentalmente stressati dal nuoto forzato in acqua fredda mostrano un aumento di recettori per la SP sui macrofagi peritoneali che così stimolati rilasciano in vitro IL-6 (macrofagi attivati). I macrofagi a loro volta possiedono recettori per il CRF che, come la SP, induce rilascio delle citochine infiammatorie (IL-1, IL-6 e TNF α) di cui si è detto in precedenza.

Queste evidenze sperimentali permettono di identificare nella infiammazione neurogenica da stress molte situazioni patogenetiche alla base di importanti malattie croniche del tratto gastroenterico definite modernamente “inflammatory bowel disease” e che sono variamente descritte tra gli effetti del mobbing di natura psicosomatica[4].

Per ciò che riguarda i corticosteroidi, ricordiamo che questi ormoni possono avere un certo effetto in condizioni normali e effetti opposti in condizioni patologiche.[24]

Stress di breve durata ma frequenti e ripetuti o stress cronici come quello da lavoro inducono secrezione di corticosteroidi con effetto attivatorio sul sistema immunitario, piuttosto che soppressorio. L'aumento di cortisolo durante uno stress cronico induce resistenza all'insulina, con maggiore rischio per diabete, ipertensione, ipercolesterolemia, deposito di grasso addominale, aterosclerosi.

Uno stress cronico con ipercortisolemia induce una redistribuzione dei leucociti con diminuzione del numero dei linfociti circolanti e dei monociti e per contro un aumento relativo di polimorfonucleati. Ciò è dovuto ad aumentata migrazione dal sangue verso i tessuti che divengono così sede di continuo processo flogistico perpetuato dal rilascio delle citochine.

Ancora una volta va sottolineato che queste ultime sono in grado di essere rilasciate in presenza di stress esclusivamente psicosociali in altre parole in presenza di catecolamine che ne favoriscono la formazione. Incredibilmente è stato dimostrato che uno stress psicologico può attivare i macrofagi come un antigene batterico, ad es. il LPS. E allora un farmaco anti-infiammatorio può interrompere la risposta neurogenica allo stress dal momento che quest'ultimo deve essere modernamente interpretato alla stregua di un processo infiammatorio.

Da quanto finora esposto si può considerare un certo tipo di comportamento come derivante dall'azione delle citochine sul cervello. Maier e collaboratori lo hanno definito “sickness behavior” che potremo descrivere come “sentirsi male” (febricitanti, svogliati, inappetenti, infastiditi e assonnati) sintomi tutti legati ad una malattia infettiva o allo stress [18, 19]. La causa scatenante è stata riferita alle proteine epatiche di fase acuta che rispondono alla sollecitazione delle citochine; di solito questi sintomi perdurano al massimo 24-48 ore; si deve ai corticosteroidi per attivazione successiva dell'HPA la formazione delle proteine di fase acuta e il conseguente feedback negativo che spegne il fenomeno. Ma se lo stimolo (batterico/virale o stress) perdura, si altera il normale equilibrio dinamico e il soggetto tende ad un processo flogistico cronico il cui intrinseco meccanismo è tuttora oggetto di numerosi studi.

Prospettive future

Riassumendo il sistema HPA comunica bidirezionalmente con interazioni neuro-immuno-endocrine. L'interfaccia neuro-immuno-endocrina è mediata da citochine che agiscono come fattori auto/paracrini o endocrini regolando lo sviluppo ipofisario, la proliferazione cellulare, la secrezione ormonale ed il controllo a feedback dell'asse HPA.[24]

I prodotti solubili che trasmettono le informazioni tra i compartimenti immuni verso il SNC agiscono come immunotrasmettitori in circuiti neuroendocrini immunomodulatori.

L'importanza connessa alle citochine prodotte sistematicamente e localmente in seguito a tali risposte e ai loro precisi siti d'azione sono il centro di sempre più numerosi studi negli ultimi anni.

Ora la conoscenza di queste importanti interazioni fra il sistema immune e quello neuroendocrino, può spiegare, almeno in parte, alcuni degli effetti che possono essere presenti nella fisiopatologia dei disturbi acuti e cronici descritti nei soggetti mobizzati.

Perciò proprio perché il *mobbing* svolge un'azione di progressivo impoverimento psico-fisico del singolo, è stato considerato un trauma in grado di determinare un disturbo d'Ansia o dell'Umore, è importante sottolineare il ruolo della Medicina preventiva per diagnosticare tale deterioramento al fine di trattarlo come un qualsiasi altro disturbo psichiatrico [1,2,3,4].

Da tutto ciò scaturisce l'importanza di diagnosticare precocemente quel "senso di malessere o di disagio psicologico" che rappresenta un fattore di rischio per la salute e dimostrare una eventuale correlazione tra risposta individuale allo stress e valori alterati di alcune citochine e ormoni.

Prevenzione

Un nostro precedente lavoro, al quale rimandiamo, ha messo in evidenza l'importanza della prevenzione utilizzando su vasta scala i tests psicometrici per la valutazione dello stress ma associati alla determinazione delle citochine infiammatorie che, come descritto, sono una delle principali concause immunologiche delle alterazioni del comportamento [25].

Infatti i risultati che abbiamo ottenuto ci suggeriscono l'esistenza di un' interessante correlazione tra l'aumento delle citochine macrofagiche come la IL-12 e il TNF α , della PRL e lo stato soggettivo di stress percepito dal paziente.

La regolazione omeostatica del processo infiammatorio è strettamente legata alla funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA). La sua attivazione può avvenire ad opera delle fibre sensitive afferenti in corso di stress somato-sensoriale (dolore), delle citochine in corso di stress psicosociale o durante un' attivazione antigenica con produzione di CRF. Oltre alla noradrenalina e adrenalina, tra le massime induttrici di CRF e perciò attivatrici dell'HPA sono incluse la serotonina, l'acetilcolina, l'istamina e la sostanza P. [14,23,26].

Questo importante e complesso equilibrio può alterarsi e causare disfunzione o disregolazione dell'asse e di conseguenza della risposta immunitaria che, come abbiamo detto, è strettamente integrata con il sistema neuro-endocrino. Così un'ipoattività dell'asse manterrà alta la risposta infiammatoria con perdurare dello stimolo antigenico o stressogeno. Al contrario un'iperattività dell'asse con ormoni dello stress elevati (ACTH, CORT, PRL) si accompagna a svariati sintomi psichiatrici soprattutto alla depressione maggiore [27].

Macrofagi attivati da catecolamine, sostanza P, CRF, rilasciano IL-6, TNF α che persistono attivando altro CRF in modo cronico. L'innesco ed il perdurare del processo flogistico è perciò in grado di spiegare la ben nota correlazione tra coronaropatie e depressione maggiore. Oggi esistono molte informazioni su come il sistema immunitario possa influenzare specifiche componenti cellulari del SN, soprattutto quelle cellule che possono essere responsabili direttamente della depressione [22].

Una delle nuove aree di ricerca riguarda la *neurogenesi* dell'area cerebrale che comprende l'ippocampo. E' stato dimostrato in varie specie animali e soprattutto nell'uomo che i neuroni del bulbo olfattorio, del giro dentato, e di talune aree cerebrali sono in grado di riprodursi per tutta la vita adulta, attivando in opportune condizioni il loro ciclo cellulare [27].

Molti fattori ambientali e comportamentali possono influenzare la neurogenesi.

Nei ratti cause stressogene come l'odore di un predatore o l'intrusione di un nuovo membro in una comunità esercitano un grande potere soppressivo sulla proliferazione dei neuroni del giro dentato. Questi effetti sono modulati dai corticosteroidi rilasciati in corso di stress.

Come dimostrato in molte specie di animali lo stress è uno dei più importanti fattori che controllano e influenzano la neurogenesi. E per contro lo stress è una delle cause più frequenti di depressione.

Ricordiamo che la neurogenesi continua nell'uomo adulto nelle aree dell'ippocampo che a sua volta è una delle aree più a rischio in corso di stress per gli effetti deleteri che quest'ultimo esercita in tale regione: *Stress* \rightarrow *diminuita neurogenesi* \rightarrow *depressione*.

La minore capacità proliferativa dei neuroni ippocampali è dovuta all'azione neurotossica dei glucocorticoidi.

Nella insorgenza della depressione concorre l'azione delle citochine infiammatorie IL-1, IL-6 e TNF α che vengono prodotte in eccesso durante uno stress e che modernamente sono considerate importanti cofattori patogenetici di numerose malattie. Per contro i farmaci antidepressivi sopprimono anche l'azione delle citochine.

I risultati del nostro precedente lavoro, in accordo con la letteratura più recente, confermano il complesso network tra il sistema nervoso e quello immunitario ed offrono nuove possibili interpretazioni di fenomeni fino a ieri inspiegabili come ad esempio l'associazione tra iperprolattinemia ed ansia depressiva e somatizzazione: infatti, tutte le persone che hanno elicitato i suddetti clusters mostravano livelli sierici di PRL aumentati con valori di cortisolo nella norma. Possiamo pertanto estendere il concetto di *sickness behavior* anche in campo umano e suggerire questo tipo di indagine in tutti quei casi di alterazione del comportamento che possono rivelare precocemente una patologia psichiatrica borderline associata al mobbing [18, 25]. Infatti il Consorzio ISPESL/ICP per il Centro di Collaborazione con l'OMS per la Medicina del Lavoro e l'Igiene Industriale sta avviando una strategia diagnostica per identificare i lavoratori sottoposti a rischio di mobbing mediante un questionario a scelta multipla [28].

PROGETTO Il processo di aggressione e la risposta dell'individuo alle vessazioni in ambito professionale: il Mobbing

Referee:

Istituto di Medicina Legale, Cattedra di Medicina Sociale, Università degli Studi di Roma "La Sapienza": Prof. Walter Nicoletti

Dipartimento di Medicina Sperimentale - BDB 06-Immunologia ed Immunopatologia- Università degli Studi di Roma "La Sapienza" : Prof. Flora Ippoliti.

OBIETTIVO:

- 1. Costruzione di un modello di riferimento**, attraverso la definizione dei parametri clinici per l'inquadramento del mobbing: dallo stress psicosociale alle valutazioni cliniche e medico-legali delle menomazioni psicofisiche ad esso correlate .
- 2. Anamnesi con ricerca ed individuazione dei fattori di rischio, abitudini e stile di vita.**
- 3. Valutazione della vessazione :**
 - a. evoluzione di rapporti di dipendenza ,
 - b. meccanismi di aggressione di branco: i gregari e la guida ,
 - c. meccanismi di abitudine e psicopatologici di ripetitività,
 - d. capacità di rielaborazione delle funzioni cognitive per l'adattamento.

METODO:

- **Fase di screening:**
 1. Ricerca nesso causale: studio delle condizioni ambientali e rapporti dinamici nel contesto lavorativo.
 2. Ricerca degli aspetti psicopatologici e inquadramento nosografico.
 3. Correlazione con eventuali alterazioni psico-neuro-endocrino-immunitarie.
- **Fase divulgativa della prevenzione:**
 1. Tabulazione dei gradi di menomazione psicofisiologica: range valutativi
 2. Applicazione in ambito di pensionistica privilegiata e in ambito di malattie professionali.
- **Fase riabilitativa:**
 1. fase terapeutica
 2. fase formativa: formazione e informazione

INQUADRAMENTO PSICOIMMUNOLOGICO E LINEE GUIDA:

Lo studio prevede:

1. Accurata anamnesi del lavoratore volta a conoscere non solo la condizione di salute, ma anche ad evidenziare sul posto di lavoro l'eventuale presenza di agenti stressanti di natura psicosociale durante il corso del tempo.
2. Valutazione dello stress psicologico.
3. Prelievo di sangue venoso per la determinazione di:
 - emocromo con formula
 - citochine plasmatiche coinvolte nella reazione allo stress : IL-1, IL-6, TNF α , IFN γ
 - ormoni: cortisolo e prolattina (PRL).

La valutazione dello stress psicologico si basa sulla compilazione di un questionario da parte del paziente subito dopo il prelievo di sangue.

Il test utilizzato è la versione computerizzata della *Mésure du Stress Psychologique (M.S.P.)* che è stato messo a punto per quantificare lo stress e quindi fornire una misura diretta dello stato soggettivo del *sentirsi stressato* [29].

Il test M.S.P si compone di 49 items basati sui diversi aspetti legati alla percezione che l'individuo ha del suo stato, ossia l'aspetto cognitivo-affettivo, quello fisiologico e quello comportamentale, che rappresentano le tre principali categorie capaci di fornire un indice globale dello *stato di stress psicologico*. Ai pazienti viene specificato il periodo di tempo su cui devono basare le loro risposte, che è compreso tra i quattro ed i cinque giorni prima del prelievo di sangue e viene loro spiegato che ad ogni risposta possono indicare un punteggio che va da 1 a 4 (per nulla, poco, abbastanza, molto), a seconda che l'item considerato sia più o meno vicino al loro stato attuale di tensione. Il punteggio complessivo si ottiene attraverso la somma di questi valori, resi unidirezionali (dopo aver cambiato di segno a 4 dei 49 items che indicano basso livello di stress). Sono considerati non indicativi quei protocolli in cui manchino le risposte a più del 10% degli item (cioè cinque). I punteggi grezzi vanno poi riferiti a tabelle riportanti i dati normativi, consistenti in centili e punti T ($T=10z+50$, cfr. coefficiente di correlazione). Nonostante gli indici di stress contenuti in questa misura provengano da una popolazione "normale" ed il suo scopo sia di definire lo stato attuale di tensione, la grande sensibilità del test M.S.P per l'individuazione degli stati moderati di squilibrio della popolazione e la sua convergenza con altre misure di salute mentale (test per la depressione e per l'ansia), ne fanno uno strumento idoneo a fornire indici sensibili di disagio. Considerando inoltre che la sensibilità del test M.S.P aumenta se la sua somministrazione è ripetuta più volte nel tempo, esso può divenire una buona misura predittiva di malattie o di disfunzioni, e soprattutto può permettere di individuare i soggetti ad alto rischio per i quali non esiste remissione o ritorno ad uno stato non stressato per un lungo periodo di tempo. Al test M.S.P, vengono affiancate altre valutazioni in modo da ottenere una rappresentazione della struttura funzionale del paziente su delle scale analogiche stress-benessere, dove 0 corrisponde al totale benessere e 100 al massimo stress. Il test evidenzia l'esistenza di una stretta correlazione tra stress percepito e disturbi dell'adattamento, ansia, attacchi di panico, irritabilità, perdita di controllo, insonnia etc, e dall'analisi dei suoi clusters possono essere individuati quattro tipi principali: Affettivi (*ansia e depressione*) Comportamentali (*perdita di controllo ed irritabilità*) Cognitivi (*senso di sforzo e confusione*) Somatici (*sensazioni psico-fisiologiche ed iperattività*.)

Tempi clinici dell'evoluzione del danno:

- processi acuti e subacuti
- fase post acuta
- cronicizzazione: canalizzazione in patologia

INQUADRAMENTO PSICOLOGICO

1. ANALISI:

- **comportamenti:** gestione delle risorse psicologiche dall'insorgenza e alla caduta delle difese rispetto alle aggressioni; strategie di difesa ; rappresentazione mentale dei processi di affaticamento e strategie di adattamento; modalità di percezione e sintomi di fatica mentale; l'insorgenza del malessere psicofisico e l'attivazione dell'individuo rispetto al sistema e viceversa.
- **dinamiche intrapsichiche:** Consistenza dell'identità: evoluzione e gestione del concetto di Sé in seguito ad esperienze stressanti e/o frustranti;
- **elementi relazionali:** difetti nelle relazioni personali
- **elaborazione:** intervento sulla organicizzazione : valutazione dell'impatto psicoambientale soggettivo causa dell'alterazione psico-somatica, dell'incompatibilità e del disadattamento. L'informazione e la formazione come strategia per contrastare l'azione aggressiva del sistema.

2. INTERVENTO:

Consulenza; informazione; tecniche terapeutiche.

INQUADRAMENTO LAVORATIVO

- **mansionario:** Linee di scostamento dal mansionario previsto, Grado di complessità delle mansioni: prestazione effettiva, Conseguenze effettive esterne, Livelli di coinvolgimento di altri soggetti in relazione alle proprie decisioni, Portata economica conseguente alle decisioni affidate-rimosse, Consapevolezza del proprio ruolo in relazione al giudizio eventuale di colleghi e/o subordinati, Livello di definitività o di transitorietà dell'incarico e della delega della responsabilità;
- **livello di responsabilità:** Autonomo; Livello di corresponsabilità con altri; Percentuale di subordinazione delle proprie decisioni e della propria autonomia gestionale rispetto ai superiori gerarchici; Grado di complessità delle mansioni portata e/o conseguenze delle eventuali decisioni o delle relative opzioni ripetitivi; Portata ansiogena delle singole decisioni e/o delle sommatorie di atti uguali, che se errati diventano forieri di danni anche per la collettività (es. decisione di un dirigente per la chiusura di un ramo di azienda e la collocazione in cassa integrazione di subordinati);
- **tipologia dell'attività lavorativa:** usuale di controllo: nella fattispecie di nodi ferroviari, di traffico, vigilanza.
- **Capacità di adattamento in relazione alle mutate esigenze e/o del mercato e dell'azienda:**
 - a) mobilità
 - b) radicamento familiare
 - c) difficoltà nei servizi
- **Impossibilità e/o parziale incapacità nell'aggiornare il proprio ruolo/ conoscenze:** in ordine alla evoluzione tecnologica, aggiornamento al vero turnover di mansioni.

PROGRAMMAZIONE RISORSE

- Immunologia: analisi immunologiche e diagnostica
- Medicina Legale: indagine e definizione dei parametri, ricadute e riflessi
- Medicina del Lavoro e Medicina Sociale : diagnostica e indicazioni terapeutiche
- Psichiatria e Psicologia: definizione : individuazione di profili e significati relativi, trattamento

Individuazione degli spazi operativi presso dipartimenti ed istituti coinvolti, A.S.L. e strutture convenzionabili.

Il progetto richiede un cofinanziamento per agevolare l'attività di figure già presenti ed istituzionalizzate e attivare borsisti e/ o collaboratori esterni

PERSONALE:

L'operatività del progetto richiede sul territorio un **osservatorio scientifico e un centro pilota** composti da:

- Per screening ematochimico:
3 medici prelevatori + 2 tecnici laboratorio + 1 dirigente servizio Psico-Neuro- Immunopatologia
- Per screening fisiodiagnostico:
1 responsabile medicina Legale + 3 medici coordinamento Medicina. Legale + 1 endocrinologo + 2 medici del lavoro
- Per screening psicologico
1 dirigente Servizio di psichiatria + 3 psicologi + sociologo

Bibliografia

1. Leyman H.: Mobbing and psychological terror at workplaces .Violence and victims 1990, 5 (2).
2. Costa E.: Mobbing e bossing in Italia. Psiche Donna 2002 Vol.3 CIC ed.Int. Roma.
3. Costa E.,Costa M.: Violenza, distress,mobbing,danno personale,danno sociale. Atti 3° Congr.Naz. "Mobbing e violenza psicologica sul lavoro"2003 Roma 4 giugno.
4. Ippoliti F.,Canitano N.,Costa E.: Mobbing e PNEI:dallo stress psicosociale alla malattia: Psiche Donna 2003 vol.4:173-179.
5. Besedowsky H, Del Rey A, Sorkin E.: The immune response evokes changes in brain noradrenergic neurons. Science, 1983: 238, 524-526.

6. Ader R, Felten K, Cohen N.: Interactions between the brain and the immune system. *Ann. Rev. Pharmacol Toxicol*, 1990; 30, 561-602.
7. Biondi M, Brunetti G.: Emotional stress and neuroendocrine system, a review. *New Trend Exp Clin Psychiatric*, 1990, 6: 5-22.
8. Biondi M. : *Mente, cervello e sistema immunitario*. Milano, 1997 McGraw-Hill.
9. Biondi M.,Costantini A.,Grassi L.: *La mente e il cancro* . Il Pensiero Scientifico Ed.1995 Roma.
10. Blalock JE, : Molecular basis for bidirectional communication between the immune and the neuroendocrine systems. *Physio. Rev*, 1989, 69: 1-32.
11. Lodolini G.R.: Women and mobbing .*Acta Med.Rom.*2002, 40: 295-307.
12. Capuron L.,Ravaud A.,Miller AH.,Dantzer R. : Baseline mood and psychosocial characteristics of patients developing depressive symptoms during IL-2 and/or IFN alfa cancer therapy. *Brain Behav Immun* , 2004,May; 18 (3): 205-
13. Hassanain M.,Zalcman S.,Bhatt S., Siegel A.: *IL-1 beta in the hypothalamus potentiates feline defensive rage: role of serotonin- 2 receptors*. *Neuroscience* 2003, 120(1): 227-33
14. Miczek KA.,Covington HE.3rd.,Nikulina Emjr. Hammer RP.: *Aggression and defeat: persistent effects on cocaine self-administration and gene expression in peptidergic and aminergic mesocorticolimbic circuits*. *Neurosci Biobehav Rev* 2004, Jan; 27(8): 787-802.
15. Black PH.: Stress and the inflammatory response: a review of neurogenic inflammation.*Brain Behav.Immun.* 2002 ,16(6):622-53.
16. Maes M.,Song C.,Lin A.,De Jongh R. et al.: *The effects of psychological stress on human : increased production of pro-inflammatory cytokines and a Th1 –like response in stress-induced anxiety*. *Cytokine* 1998,Apr;10 (4):313-8.
17. Haddad.J, Saadè N.E., Safieh-Garabedian B.: Cytokines and neuro-immune-endocrine interactions: a role for the hypothalamic-pituitary-adrenal revolving axis. *J.Neuroimmunol.* 2002 ,133: 1-19.
18. Inui A.: Cytokines and sickness behaviour: implications from knock-out animal models. *Trends Immunol* 2001; 22 (9): 469-473.
19. Maier S.F. and Watkins L.R.: Immune to central nervous system communication and its role

- in modulating pain and cognition: implication for cancer and cancer treatment. *Brain Behav Immun* 2003, 17 (1):125-131.
20. Suarez EC.,Kuhn C.: The relation of aggression, hostility and anger to LPS-stimulated TNF α by blood monocytes from normal men. *Brain behav.Immun.* 2002,16 (6):675-684.
 21. Bedoui S.,Miyake S.,Straub R.H., von Horsten S. and Yamamure T.:More sympathy for autoimmunity with neuropeptide Y ? *Trend Immunol* 2004, 25 (10):508-512.
 22. Steptoe A., Owen N., Kunz-Ebrecht S., Mohamed-Ali V Inflammatory cytokines, socioeconomic status, and acute stress responsivity. *Brain Behav Immun* 2002,16(6): 774-784.
 23. Shikhevich SG.,Os'kina IN.,Plyusnina IZ.: Responses of the hypophyseal-adrenal system to stress and immune stimuli in gray rats selected for behavior. *Neurosci Behav Physiol* 2003,Nov; 33 (9): 861-6.
 24. Ippoliti F.,Canitano N., De Santis W. and Longo M.: Women and stress: influence of psychological status on immunity. *Acta Med.Rom.* 2002 (2-3) : 286-294, printed 2003.
 25. Canitano N.,Costa E., Ippoliti F.: Citochine e comportamento:ruolo dello stress. *Psich. consultaz.* 2005 vol 8 (1):8-13.
 26. Kelly KW.(2004): *From hormones to immunity: the physiology of immunology.* *Brain Behav Immun* Mar; 18 (2): 95-113
 27. Jacobs B.L.: *Adult brain neurogenesis and depression.* *Brain Behav Immun* 2002,16:602-609.
 28. Gilioli R. Cassitto MG.,Campanini P.,Punzi S.,Consonni D., Rengo C.,Fattorini E.,Foa V.: Questionnaire for the mobbing risk : CDL2.0. *G.Ital Med Lav Ergon .* 2005 Jul-Sep, 27(3):385-9.
 29. Di Nuovo S. Rispoli L., Genta E. “*Misurare lo stress: Il test M.S.P e altri strumenti per una valutazione integrata*”.2000, Franco Angeli/Linea test editore.