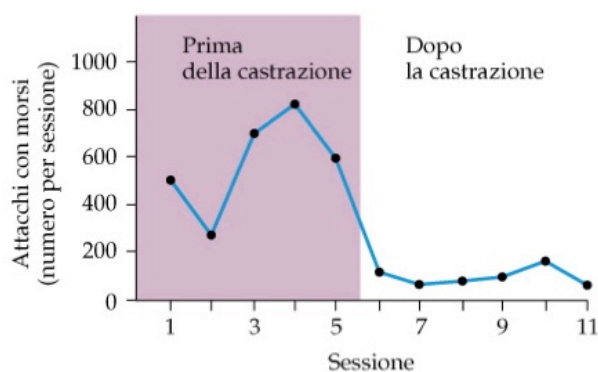


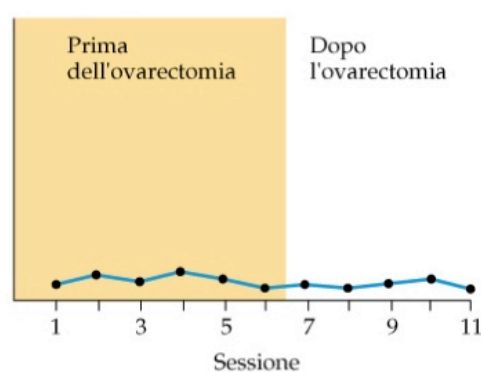
Violenza e aggressività

- Androgeni sembrano aumentare aggressività
 - comportamento aggressivo adattativo per accoppiamento e approvvigionamento del cibo.

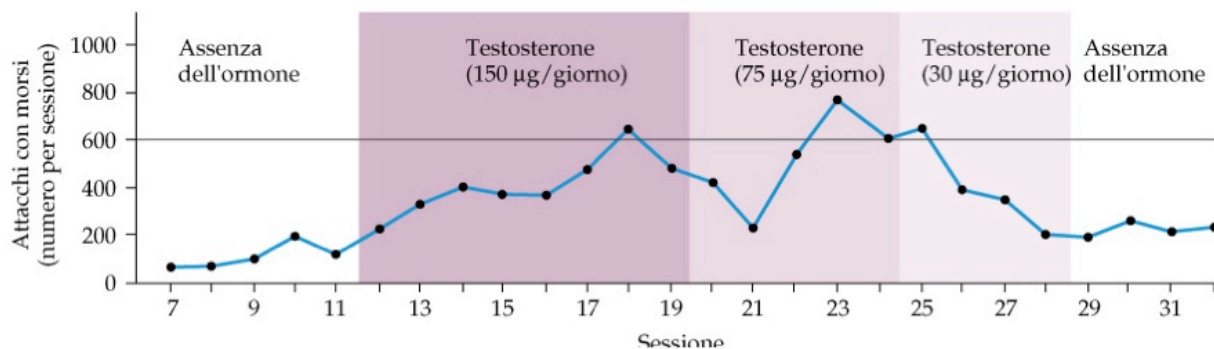
(a) Maschi



(b) Femmine



(c) Maschi castrati



Violenza e aggressività

- Androgeni sembrano aumentare aggressività
 - Nell'uomo studi non chiari: apparente correlazione positiva tra testosterone e aggressività potrebbe essere mediata da dominanza (scacchisti hanno alto livello di testosterone) oppure da esperienza (testosterone alto DOPO aggressività)
 - Somministrazioni di Testosterone sembrano avere effetti solo in individui che presentano personalità con tratti aggressivi

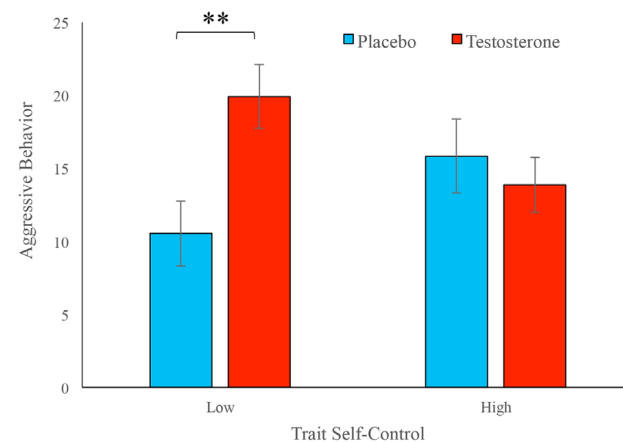


Figure 4. The effects of testosterone or placebo on aggressive responses, at high and low levels of trait self-control (± 1 SD of the mean). Error bars represent SEM. $**p < .01$.

Violenza e aggressività

- Androgeni sembrano aumentare aggressività
 - Somministrazioni di Testosterone aumentano la risposta a minacce sociali (facce arrabbiate verso felici) nel circuito correlato all'aggressione

Figure 2. Three-dimensional rendering of the skin and the brain from a T1-weighted magnetic resonance imaging scan (top, frontal, and left views, respectively). Clusters of suprathreshold activity in response to angry versus happy facial expressions during the first session in the main regions of interest are color-coded.

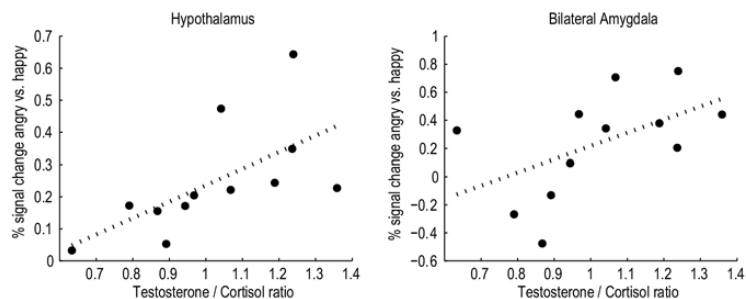
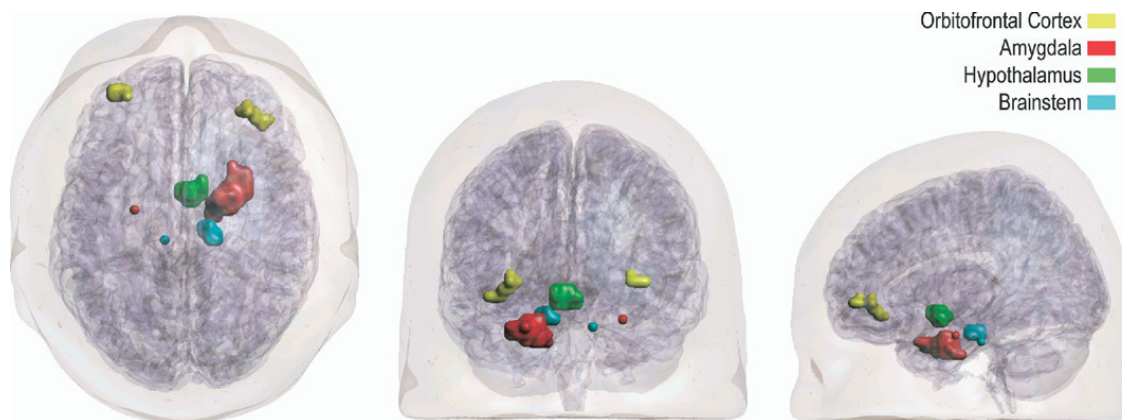


Figure 4. Scatterplots of the correlation between testosterone/cortisol ratio and the average magnitude of the blood oxygen level-dependent response to angry versus happy facial expressions in the hypothalamus (left) and bilateral amygdala (right).

Table 1. Summary of Suprathreshold Clusters of Activation to Angry versus Happy Facial Expressions in the First Session

Region	Side	X	Y	Z	Extent	Max z
Expression Main Effect: Activations						
Hypothalamus	R	8	0	-8	23	4.91 ^b
Amygdala	R	24	0	-24	55	4.80 ^b
Inferior temporal gyrus (BA20)	R	60	-16	-20	9	4.80 ^b
Superior brainstem/posterior hippocampus	R	20	-24	-20	11	4.21 ^a
Orbitofrontal cortex (BA47)	R	40	40	-8	11	4.00 ^a
Orbitofrontal cortex (BA47)	L	-32	52	0	6	3.90 ^a
Amygdala	L	-24	-8	-20	1	3.36 ^a
Brainstem (Pons)	L	-8	-24	-24	1	3.14 ^a
Expression Main Effect: Deactivations						
Brainstem	R	16	-20	-4	25	4.71 ^b
Insular cortex	R	36	4	-4	51	4.70 ^b

Coordinates are defined in Montreal Neurological Institute (MNI) space. BA, Brodmann's area.

^aActivation significant at a $p < .001$ uncorrected threshold (one-sided and for regions of interest only).

^bActivation significant at a $p < .05$ whole brain Bonferroni-corrected threshold. Extent indicates the cluster size of adjacent voxels with $p < .001$, uncorrected.

Violenza e aggressività

- Classicamente si pensava che Livelli di serotonina fossero sempre inversamente correlati con aggressività ma l'aggressività di tratto e di stato sono regolate in maniera diversa dalla serotonina con coinvolgimento di recettori diversi: dei 14 recettori diversi il recettore 5-HT1B interviene nella modulazione dell'aggressività offensiva.
- Biopsicologia della violenza è argomento controverso alcuni studi indicano attività ridotta nella corteccia prefrontale

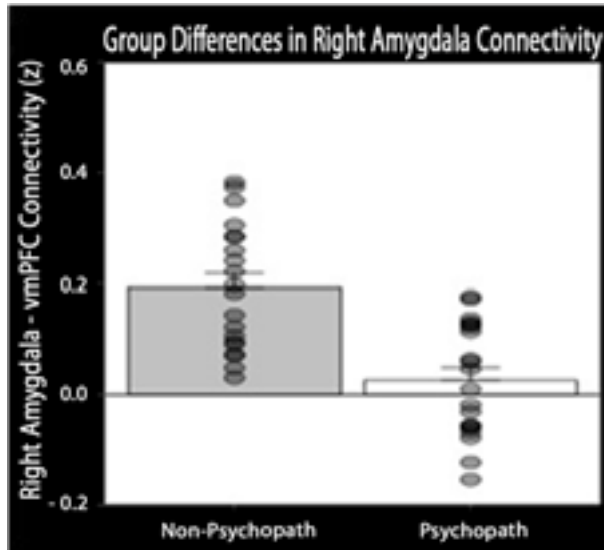


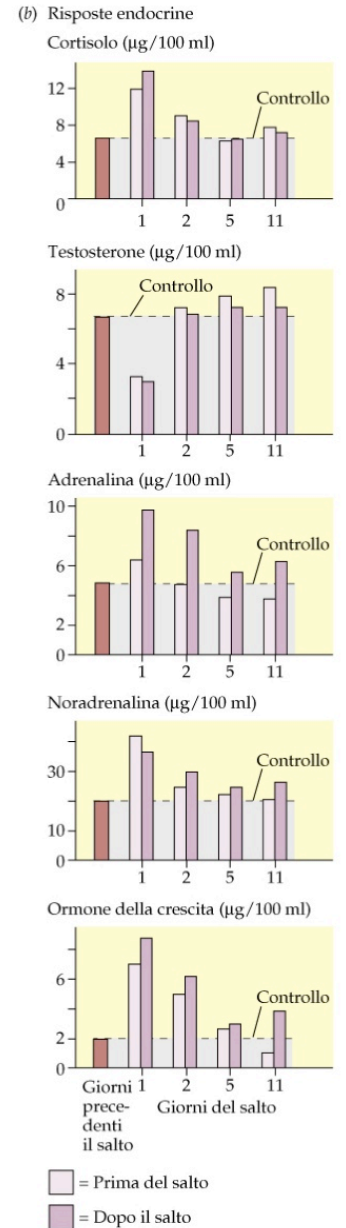
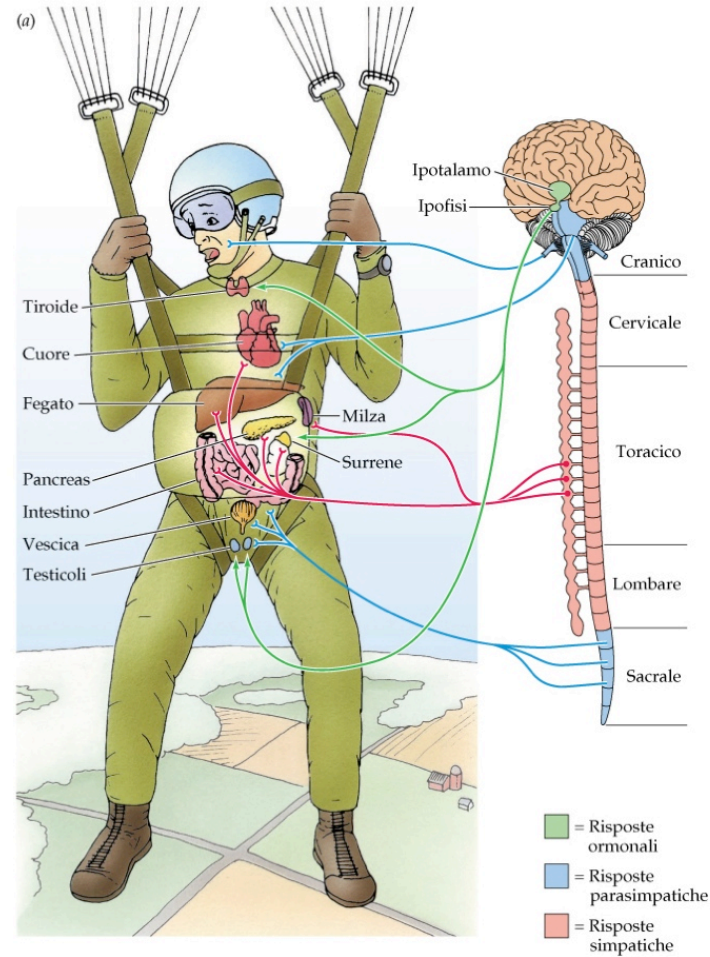
Figure 3, Inferences from group differences. detailed explanation at end of article

Brain Region	Modality	Summary of Finding with Respect to Psychopathy	Citation
ACC	Structural	Reduced ACC volume	Boccardi <i>et al.</i> , 2011
	Structural	Cortical thinning in the left dorsal ACC	Ly <i>et al.</i> , 2012
	fMRI	Reduced ACC activation when viewing negative emotional scenes	Muller <i>et al.</i> , 2003
Amygdala	Structural	Abnormal volume in amygdala subdivisions	Boccardi <i>et al.</i> , 2011
	Structural	Decreased amygdala gray matter	Ermer <i>et al.</i> , 2012
	fMRI	Lower amygdala activity during emotional moral judgment	Glenn <i>et al.</i> , 2009
	fMRI	Amygdala activation was less predictive of ratings of severity of moral transgressions	Harenski <i>et al.</i> , 2010
	fMRI	Reduced amygdala activation when processing negative emotional words	Kiehl <i>et al.</i> , 2001
	fMRI	Increased right amygdala activation when viewing negative emotional scenes	Muller <i>et al.</i> , 2003
	Structural	Reduced amygdala volume	Yang <i>et al.</i> , 2009
Insula	Structural	Reduced amygdala volume	Yang <i>et al.</i> , 2010
	Structural	Cortical thinning in the bilateral anterior insula	Gregory <i>et al.</i> , 2012
	rsfMRI	Reduced functional connectivity between the insula and ACC	Ly <i>et al.</i> , 2012
	Structural	Cortical thinning in the left anterior insula	Ly <i>et al.</i> , 2012
	fMRI	Reduced bilateral anterior insula activity when viewing clips of emotional interactions	Meffert <i>et al.</i> , 2013
PAG	fMRI	Reduced PAG activity during a moral judgment task	Pujol <i>et al.</i> , 2012
Uncinate Fasciculus	DTI	Reduced structural integrity of the right uncinate fasciculus	Craig <i>et al.</i> , 2009
	DTI	Reduced structural integrity of the right uncinate fasciculus	Motzkin <i>et al.</i> , 2011
vmPFC	Structural	Reduced vmPFC volume	Boccardi <i>et al.</i> , 2011
	Structural	Reduced vmPFC gray matter	Ermer <i>et al.</i> , 2012
	fMRI	Reduced distinction between moral and nonmoral pictures in vmPFC	Harenski <i>et al.</i> , 2010
	rsfMRI	Reduced functional connectivity between the amygdala and vmPFC	Motzkin <i>et al.</i> , 2011
	fMRI	Increased vmPFC activity in when inferring someone else's emotional state	Sommer <i>et al.</i> , 2010
	Structural	Reduced vmPFC volume	Yang <i>et al.</i> , 2010

Table 1. Examples of MRI findings for psychopathy in brain areas involved in aggression

Risposta autonoma allo stress

- Risposta allo stress ha 3 fasi
- **Reazione di allarme**
- **Fase di adattamento**
 - Attivazione di risposta autonoma e ristabilimento equilibrio omeostatico
- **Fase di esaurimento**
 - Aumentata suscettibilità alla malattia



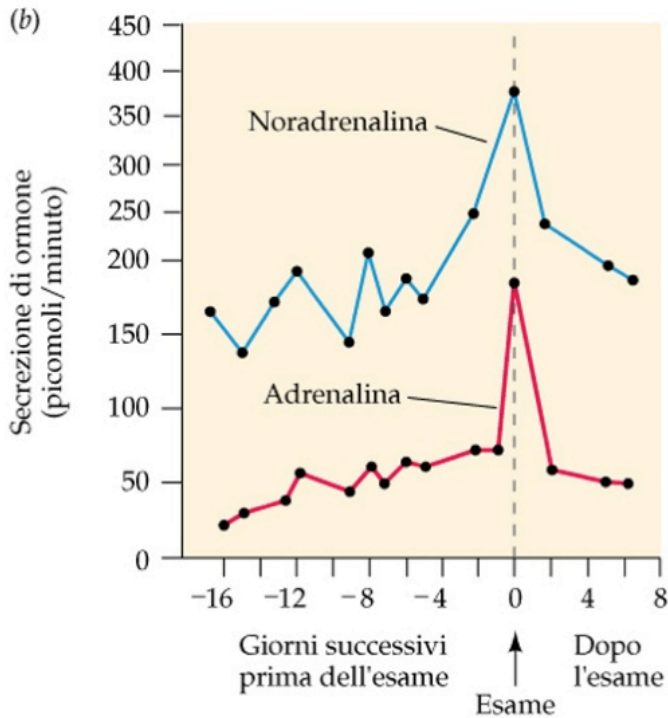
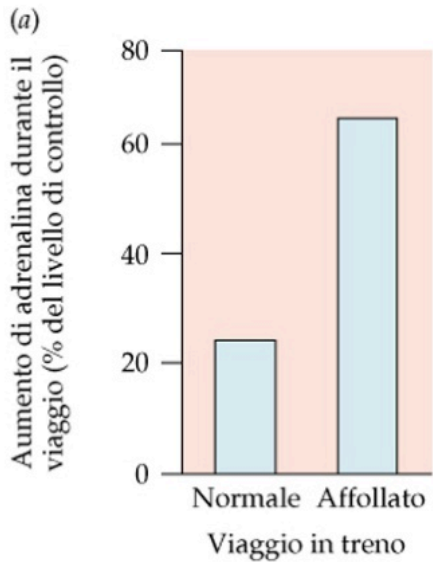
Risposta allo stress

Rilascio epinefrina (noradrenalina)

I pendolari....

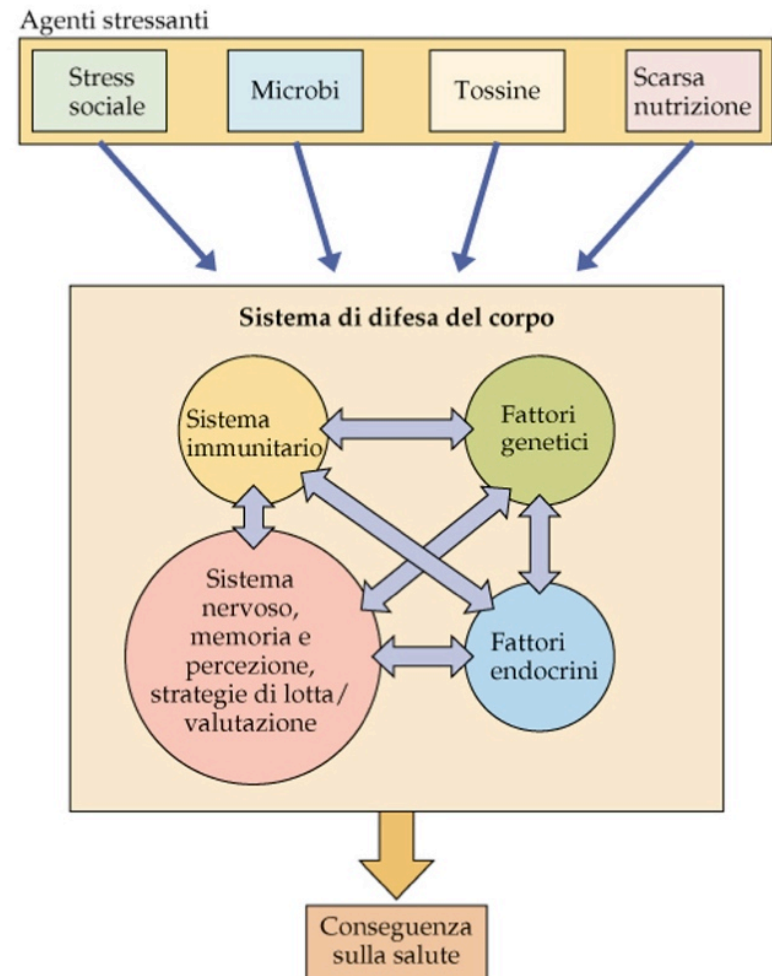
...e gli studenti

Risposta allo stress differente da individuo all'altro:
immunizzazione da stress (cure materne?)



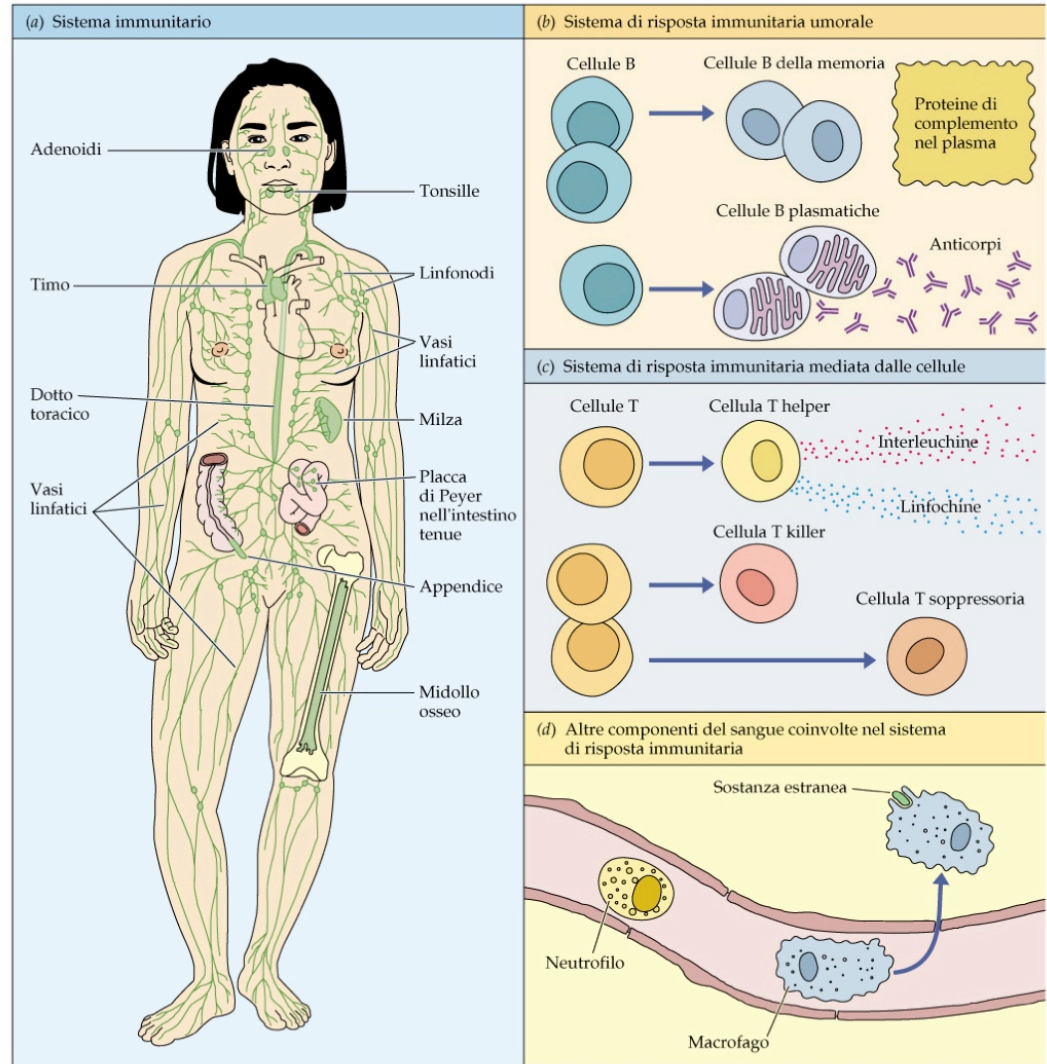
Emozioni stress e sistema immunitario

- **Medicina psicosomatica:** malattie derivano da caratteristiche psicologiche o da conflitti di personalità.
- **Psiconeuroimmunologia :** sistema immunitario interagisce con sistema nervoso e ormonale



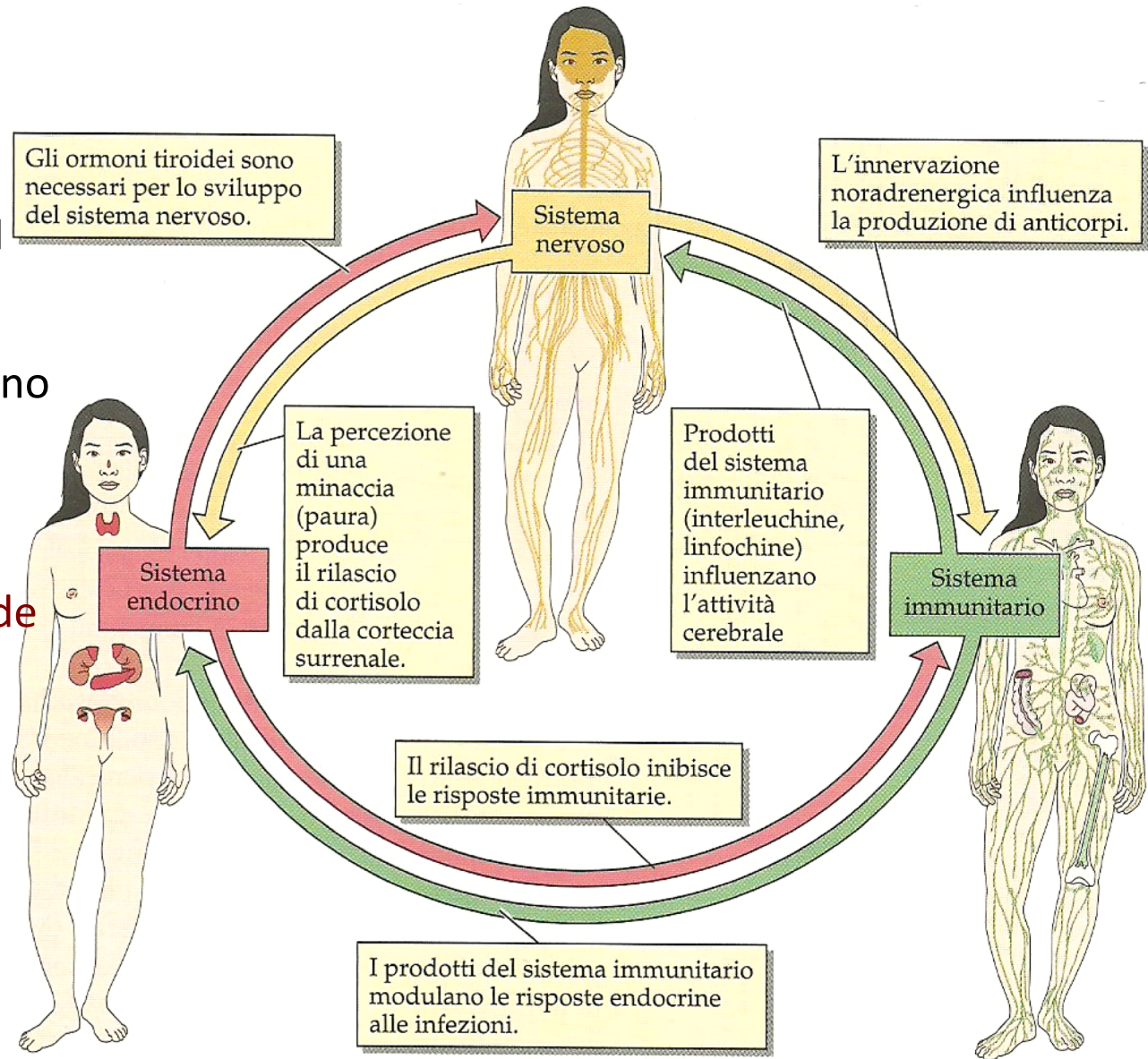
Emozioni stress e sistema immunitario

- Fagociti (distruggono germi)
- **Linfociti B** producono anticorpi (immunoglobuline)
- **Linfociti T** Cellule killer e T helper che rilasciano citochine
- Si formano nel timo nel midollo osseo e nella milza



Emozioni stress e sistema immunitario

- Il cervello influenza il sistema immunitario tramite il SN autonomo
- Promuove e deprime il SI (troppe citochine)
- **immuno soppressione:** Corticosteroidi sopprimono risposte immunitarie=> Stress richiede risposte rapide, reazione immunitaria è lenta =>**stress prolungato uccide**



STRESS, DEPRESSIONE, SISTEMA IMMUNITARIO E CANCRO

Reiche et al Lancet 2004

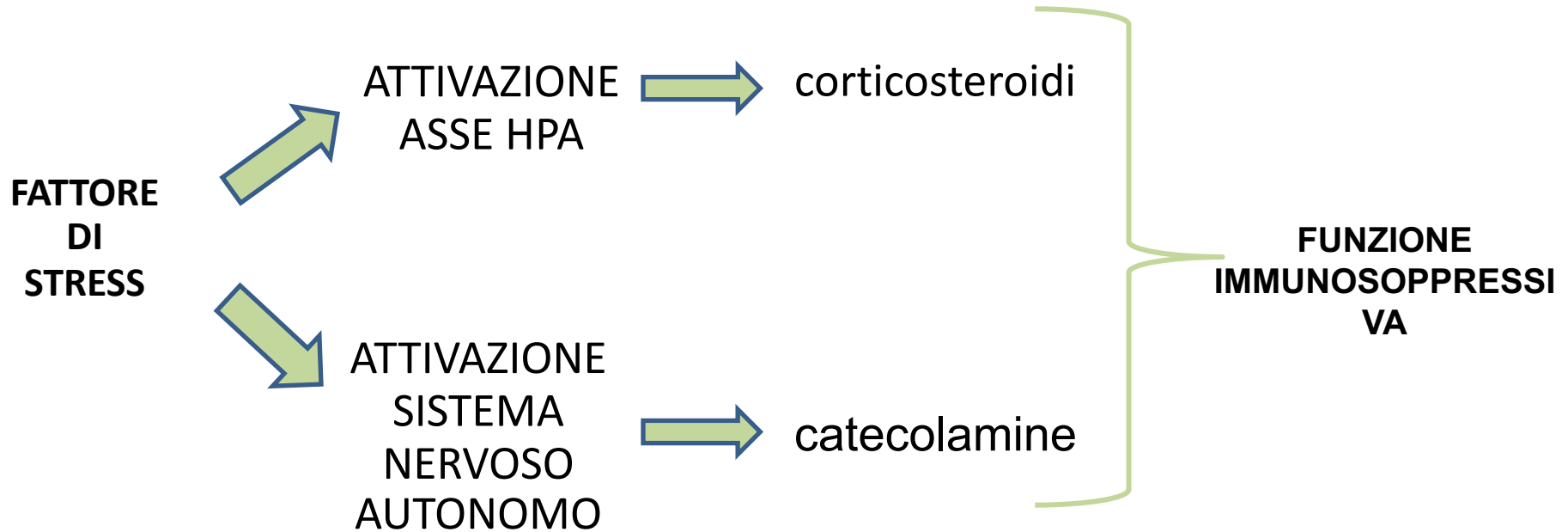
L'attivazione persistente di HPA in stress cronico e depressione danneggia il sistema immunitario e contribuisce allo sviluppo e alla progressione di alcuni tumori

- Diversi fattori immunologici sono compromessi nello stress cronico e nella depressione
- Implicazioni cliniche all'inizio e durante la progressione del cancro

Circuiti della risposta allo stress

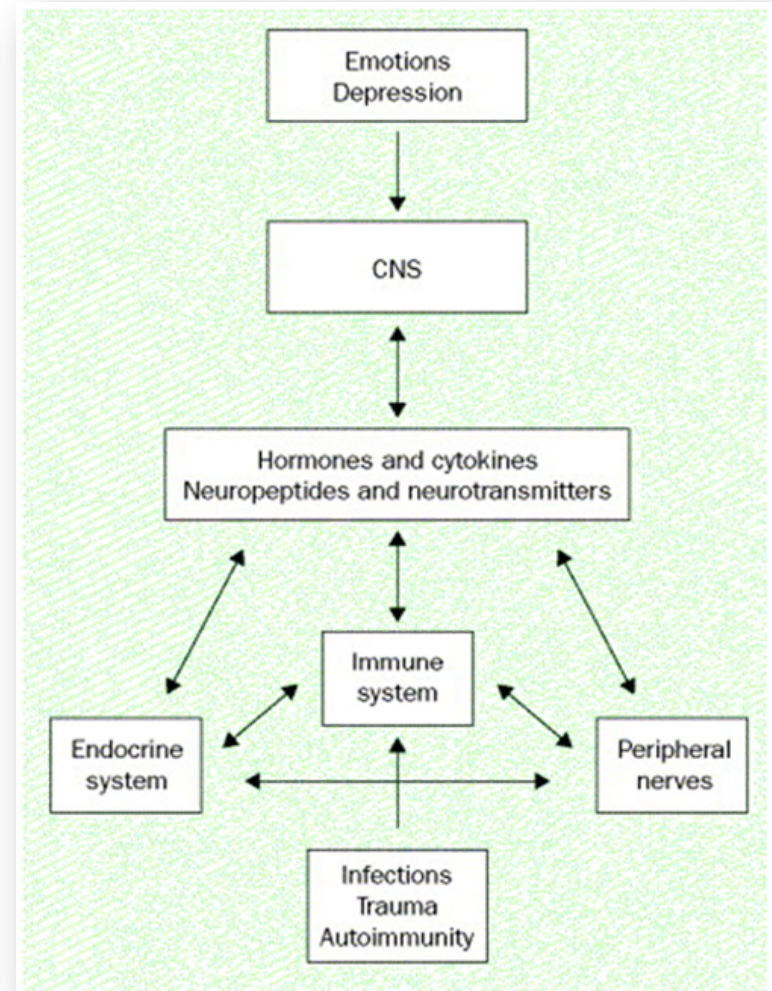
- 1) asse ipotalamo – ipofisi -corteccia surrene: CRH – ACTH – cortisolo
- 2)asse ipotalamo – ipofisi – midollare surrene: produzione di catecolamine (adrenalina). Sistema simpatico
- 3)circuito ipotalamo – neuroipofisi: rilascio di vasopressina e ossitocina.

Risposta fisiologica allo stress



Interazione sistema nervoso, immunitario, endocrino

- Linfociti e macrofagi possiedono recettori per neurotrasmettitori, neuropeptide, neurormoni (INFLUENZA NEUROENDOCRINA SU SISTEMA IMMUNITARIO)
- azione delle citochine sull'asse HPA (INFLUENZA SISTEMA IMMUNITARIO SU SISTEMA ENDOCRINO)
- recettori per interleuchina 1 in cellule SNC (INFLUENZA SISTEMA IMMUNITARIO SU SISTEMA NERVOSO)



Effetti dello stress sul sistema immunitario

- ❖ La concentrazione di epinefrina è inversamente proporzionale a specifiche funzioni immunitarie
- ❖ Alta concentrazione di corticosteroidi durante lo stress ha effetti immunosoppressivi – diminuzione della produzione di citochine.

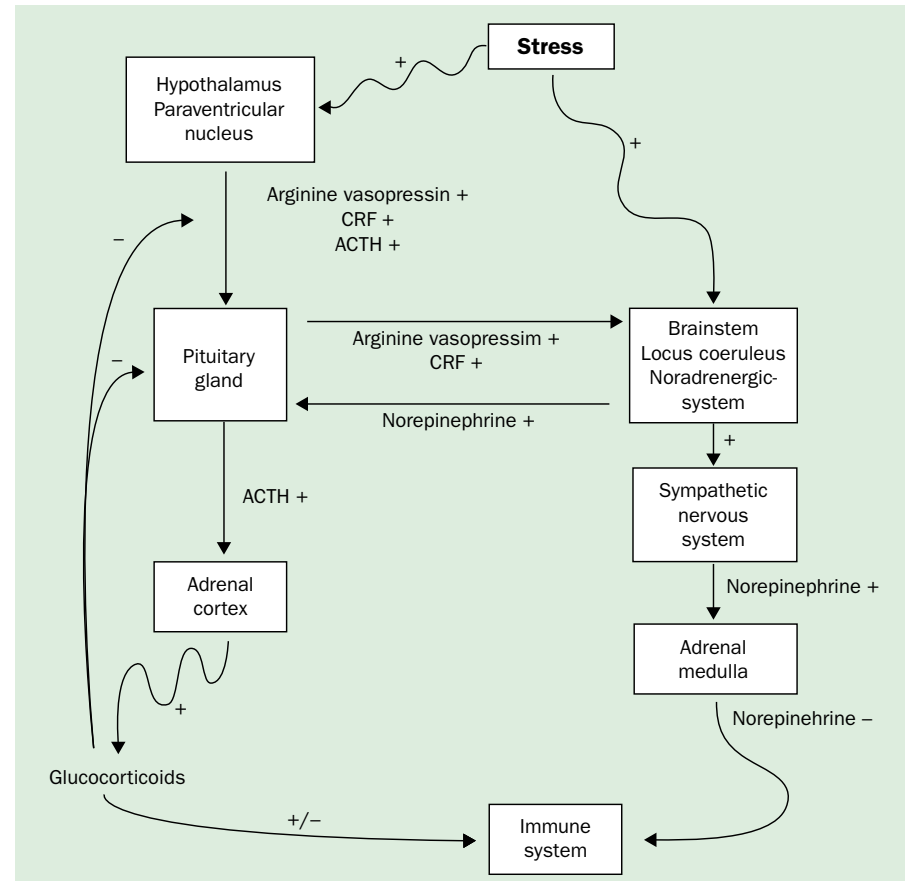


Figure 3. Interactions between nervous, endocrine, and immune systems. Pituitary cells and sympathetic nervous system are positively regulated by hypothalamic factors, including corticotropin-releasing factor (CRF) and arginine vasopressin. Adrenocorticotropic hormone (ACTH) released by the pituitary gland evokes glucocorticoid synthesis by adrenal cortex. CRF and ACTH production is inhibited by glucocorticoid feedback. Norepinephrine is also released from sympathetic nervous system. +, stimulation; -, inhibition; +/-, stimulation and inhibition.

Le citochine

Sono proteine in grado di modificare il comportamento di altre cellule e sono rilasciate da:

- macrofagi/cellule dendritiche e linfociti : in periferia
- astrociti e microglia : sistema nervoso centrale

La loro produzione è divisa in due categorie in base alla cellula T helper che le rilascia in seguito alla presentazione dell'antigene da parte delle cellule dendritiche sul complesso MHC/HLA.

Th1
attivazione da IL-12

Media il sistema immunitario attraverso l'attività delle cellule NK e dei macrofagi e linfociti T citotossici.

Protezione da infezioni virali e cellule modificate in senso neoplastico

Include la produzione di:

- interferone γ
- TNF α
- interleuchina 2

Th2
attivazione da IL-33, IL25

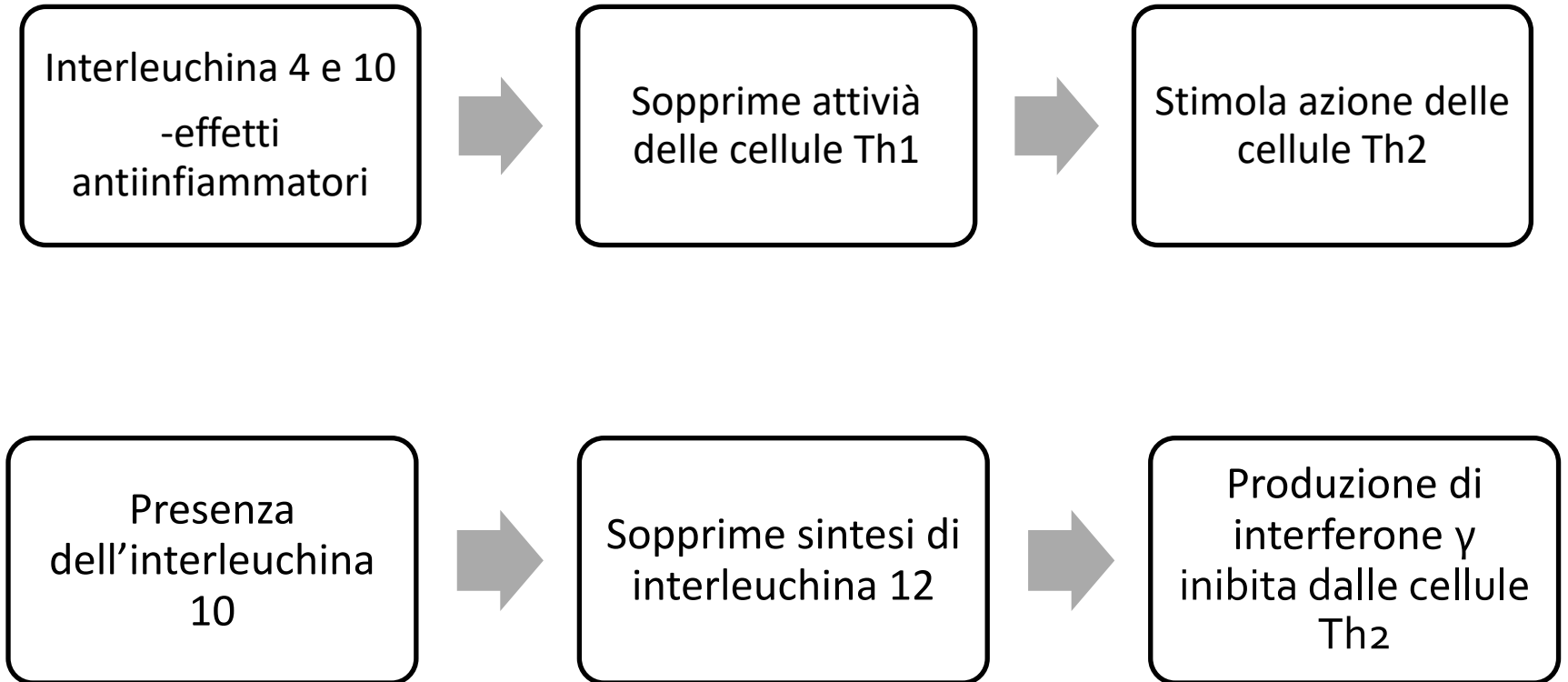
Promuove la reazione immunitaria mediata dagli anticorpi

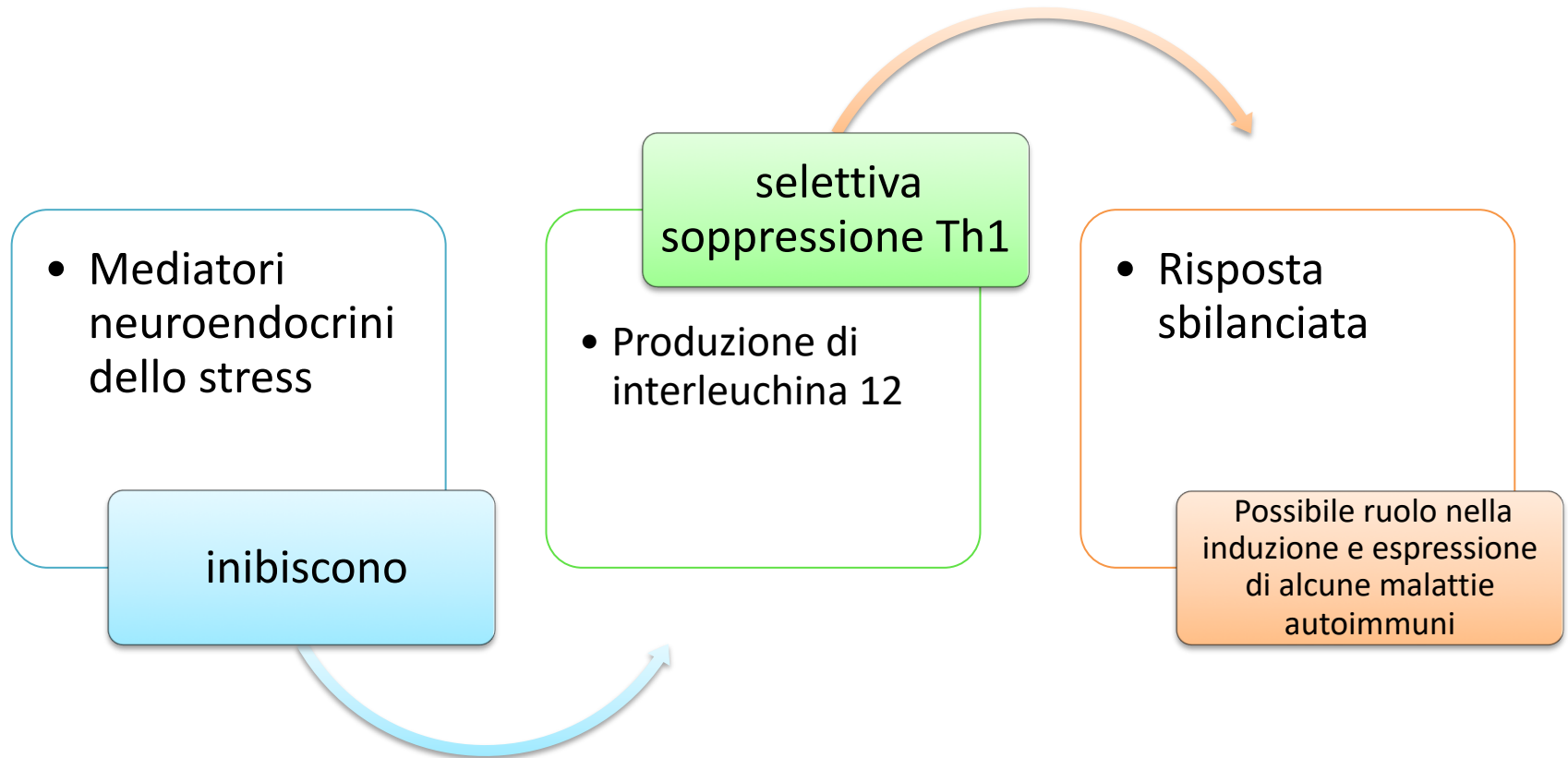
Protezione da parassiti extracellulari e allergeni.

Include la produzione di:

- interleuchina 4
- Interleuchina 5
- Interleuchina 6
- Interleuchina 10 (segnale di regolazione della risposta linfocitaria)

Th1 e Th2 possono agire attraverso l'inibizione incrociata:





- Mediatori neuroendocrini dello stress

inibiscono

selettiva
soppressione Th1

- Produzione di interleuchina 12

- Risposta sbilanciata

Possibile ruolo nella induzione e espressione di alcune malattie autoimmuni

Studi su animali

- Alcuni studi hanno utilizzato due paradigmi:

- forced swimming
- abdominal surgery

In entrambi i casi lo stress sopprime l'attività delle cellule NK e questo è sufficiente a causare l'insorgere del tumore.

- STRESS MATERNO → in maschi di topo stressati prenatalmente si osserva un decremento dell'attività di cellule NK, diminuzione della circolazione di macrofagi e fagocitosi, incremento entrambe le forme del tumore di Ehrlich. Basse concentrazioni di O6-methyltransferase: enzima riparatore del DNA. (possibile marker pre-clinico)
- STRESS SOCIALE → peggioramento nella resistenza allo sviluppo di metastasi; accelerazione nella manifestazione di colonie tumorali; aumentata incidenza di metastasi; aumentato tasso di mortalità; ridotta risposta alle chemioterapie

Evidenze sull'uomo

❖ Secrezione di citochina:

Pazienti con la depressione maggiore mostrano una elevata concentrazione di citochina proinfiammatoria.

❖ Bassi livelli di cellule NK in particolari condizioni:

- **LUTTO CONIUGALE** → riduzione della risposta di linfociti T; riduzione attività delle NK; aumento concentrazione ematica di cortisolo; soppressione risposte linfoproliferative in donne con carcinoma mammario dopo la morte del coniuge
- **SEPARAZIONE O DIVORZIO** → minor numero di cellule NK e di linfociti T helper
- **STRESS ACCADEMICO** → riduzione attività cellule NK, correlato con il grado di isolamento/solitudine
- **DEPRESSIONE** → risultati contraddittori, tra chi riscontra una diminuzione di attività delle NK e chi non trova alterazioni significative delle variabili immunitarie (variabili non considerate: forma, gravità e durata della depressione; età del paziente; ecc...)
- **STRESS IN PAZIENTI CON ALZHEIMER** → relazione tra sistema nervoso simpatico e cellule NK.
- **PESSIMISMO** → potrebbe essere associata alla diminuzione dell'azione immunitaria → decremento dell'immunità; minor controllo di infezioni da HPV

Effetti sul cancro

N.B. Differenti tipi di tumore hanno un diverso coinvolgimento immunologico

- **TUMORI E STRESS, STESSA REAZIONE SUL SISTEMA IMMUNITARIO**



AUMENTO DI VARIE INTERLEUCINE E TNF ALFA CHE RIDUCONO L'ATTIVITÀ DI MOLECOLE MHC; LE CELLULE MALIGNI SONO LIBERE DI FUGGIRE ALLA SORVEGLIANZA IMMUNOLOGICA

- **INCREMENTO INSORGENZA MALATTIE LINFATICHE, MELANOMI, CANCRO IN SOGGETTI CHE HANNO PERSO I FIGLI IN UN INCIDENTE O IN GUERRA**
- **I FATTORI PSICOLOGICI HANNO UN EFFETTO SULLA RIPARAZIONE DEL DNA**

Effetti sul cancro

È stato proposto un modello causale di interazione tra stress, depressione e cancro.

STRESS	CANCRO
Aumento espressione di: -interleuchina 1 -interleuchina 6 -TNF α	Alta concentrazione di : -TNF α
Riduzione espressione di: -interleuchina 2 -interferone γ -classe II MHC molecole -azione di cellule NK	Bassa espressione della tirosinasosfato che diminuisce l'espressione della classe I MHC molecole sulla superficie delle cellule. Questo permette alle cellule maligne di sfuggire alla sorveglianza del sistema immunitario

Stress e depressione possono facilitare la progressione del tumore attraverso l'inibizione dell'espressione delle molecole MCH e la riduzione dell'azione delle cellule NK