

# Universi paralleli

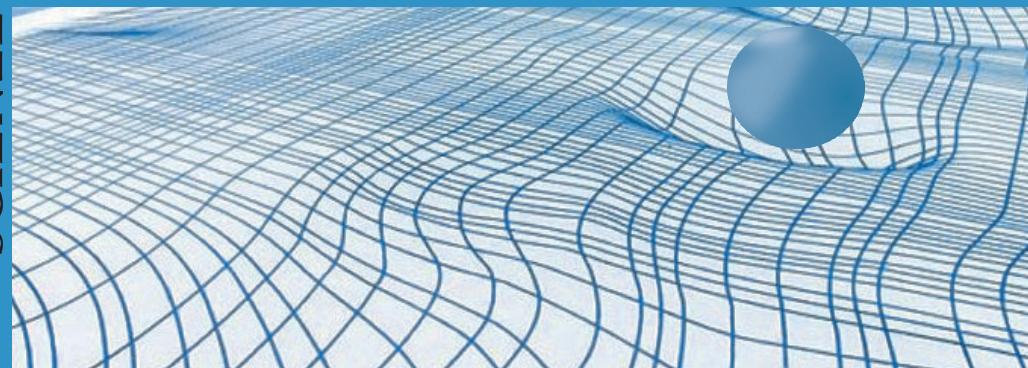
Tempo somatico  
e tempo psichico nella cura

A cura di Sergio Marsicano

Scritti di: Claudio Casella, Sergio Marsicano,  
Lorella Negrini, Marco Pirovano

**E SALUTE**

**SCIENZE**



**RICERCHE**

**FrancoAngeli**

Il rapporto sempre più autonomo e responsabile che il cittadino intrattiene oggi con il proprio benessere fa di salute e malattia il terreno su cui si misurano bisogni individuali e collettivi, esigenze relazionali e alterazioni biofisiche, richieste di intervento di apparati normalizzanti (il complesso sanitario).

La ricaduta di tali eventi nel quotidiano richiede chiavi di lettura coerenti che ne determinino il significato in rapporto sia al campo disciplinare di interesse che al contesto in cui maturano, dove si generano comportamenti non comprensibili a partire da un'ottica meramente sanitaria.

D'altro canto il diritto alla salute, diventato parametro di qualità della vita, investe di nuove responsabilità il sistema di cura sia esso pubblico, privato o di terzo settore aprendo al tempo stesso nuovi scenari occupazionali. Tutto ciò richiede attenzione e impegno sia nel campo della formazione delle figure che promuovono la salute, sia della produzione di testi per gli operatori, come è fondamentale che le diverse discipline concorrano a definire di volta in volta che cosa sia "salute" e attraverso quali azioni possa essere efficacemente promossa nel mutato contesto sociale.

Di qui l'urgenza di una collana che, seguendo più direzioni (*Teorie, Ricerca, Formazione, Comunicazione e Saperi transculturali*) e avvalendosi anche di apporti internazionali, contribuisca ad abbattere gli steccati disciplinari in cui la salute è stata rinchiusa e ne promuova una concezione più ampia.

### **Comitato editoriale della collana**

*Roberto Beneduce*, Etnopsichiatria, Università di Torino; *Gilles Bibeau*, Antropologia, Mc Gill University, Università di Montreal; *Albino Claudio Bosio*, Psicologia medica, Università Cattolica di Milano; *Mario Cardano*, Metodologia della ricerca, Università di Torino; *Guia Castagnini*, Unità Operativa Complessa di Cure Palliative, Hospice - A.O. Desio e Vimercate; *Cesare Cislighi*, Economia sanitaria, Università di Milano; *Giorgio Cosmacini*, Università Vita-Salute dell'Istituto Scientifico Ospedale San Raffaele; *Antonio de Lillo*, Metodologia della ricerca, Università di Milano-Bicocca; *Pierpaolo Donati*, Sociologia della salute, Università di Bologna; *Claudine Herzlich*, Sociologia della medicina, CNRS-Ecoles Hautes Etudes en Sciences Sociales; *Marco Ingrosso*, Promozione della salute, Università di Ferrara; *Florentine Jaques*, Fitofarmacologia, Università di Metz; *Michele La Rosa*, Organizzazione sanitaria, Università di Bologna; *Sergio Manghi*, Sociologia della conoscenza, Università di Parma; *Mario Morcellini*, Scienze della comunicazione, Università di Roma; *Antonio Pagano*, Igiene e Medicina preventiva, Università di Milano; *Mariella Pandolfi*, Antropologia medica, Università di Montreal; *Benedetto Saraceno*, Riabilitazione, OMS, Ginevra; *Mara Tognetti*, Politiche socio-sanitarie, Medicine complementari, Università di Milano Bicocca, coordinatore della collana; *Giovanna Vicarelli*, Professioni sanitarie, Università Politecnica delle Marche; *Paolo Giovanni Vintani*, Farmacista in Barlassina (Mi).

I titoli della collana Scienze e salute sono sottoposti a referaggio anonimo.

### **Referenti della sezione *Saperi transculturali***

*Alfredo Ancora*, coordinatore della sezione, Psichiatria transculturale, Università di Siena; *Enzo Colombo*, Sociologia dei processi culturali e comunicativi, Università di Milano; *Antonella Delle Fave*, Psicologia generale, Università di Milano; *Bruno Callieri*, Psichiatria, Università di Roma; *Massimo Buscema*, Direttore Centro ricerche di scienze della comunicazione “Semeion” Roma; *Carla Corradi Musi*, Filologia Ugro-Finnica, Università di Bologna; *Franco Voltaggio*, Filosofia della scienza, Università di Macerata; *Marie Rose Moro*, Professore di Psichiatria infantile, Università Parigi 5; *Pierluigi Sacco*, Economia della cultura, Università Iuav di Venezia; *Mario Antonio Reda*, Psicologia generale e clinica, Università di Siena; *Mario Galzigna*, Storia della scienza ed epistemologia clinica, Università di Venezia; *Andrea Damascelli*, Storia delle religioni, Roma; *Eugenio Imbriani*, Antropologia culturale, Università di Lecce.

I lettori che desiderano informarsi sui libri e le riviste da noi pubblicati possono consultare il nostro sito Internet: [www.francoangeli.it](http://www.francoangeli.it) e iscriversi nella home page al servizio “Informatemi” per ricevere via e-mail le segnalazioni delle novità

# Universi paralleli

## Tempo somatico e tempo psichico nella cura

A cura di Sergio Marsicano

Scritti di: Claudio Casella, Sergio Marsicano,  
Lorella Negrini, Marco Pirovano

**E SALUTE**

**SCIENZE**

**RICERCHE**

**FrancoAngeli**

Progetto grafico di copertina di Elena Pellegrini

Copyright © 2017 by FrancoAngeli s.r.l., Milano, Italy.

*L'opera, comprese tutte le sue parti, è tutelata dalla legge sul diritto d'autore. L'Utente nel momento in cui effettua il download dell'opera accetta tutte le condizioni della licenza d'uso dell'opera previste e comunicate sul sito [www.francoangeli.it](http://www.francoangeli.it)*

# Indice

<b>Prefazione del curatore</b>	pag.	7
--------------------------------	------	---

## **Parte 1 - Scienze mediche e Cronobiologia**

<b>1. La Cronobiologia</b> , di <i>Marco Pirovano</i>	»	15
Introduzione	»	15
1. Fondamenti e principi di Cronobiologia	»	15
1.1. Descrizione generale	»	15
1.2. Cenni storici	»	19
1.3. Analisi matematica dei ritmi biologici. Tecniche ritmometriche	»	21
1.4. Genesi del ritmo e Sincronizzatori ambientali	»	23
1.5. Effetti della desincronizzazione interno/esterno nella vita quotidiana	»	25
1.6. Controllo neuroendocrino dei ritmi biologici. Nuclei soprachiasmatici, epifisi, sistema ipotalamo-ipofisario	»	28
<b>2. L'actigrafia</b> , di <i>Claudio Casella</i>	»	37
Introduzione	»	37
1. Rilevazione dei ritmi circadiani	»	39
2. Casistica e metodi	»	40
3. Risultati	»	40
4. Discussione	»	45
5. Conclusioni	»	46
Bibliografia	»	48

## Parte 2 - Scienze umane e Cronopsicologia

<b>3. Il test di Rorschach</b> , di <i>Lorella Negrini</i>	pag.	53
1. Metodologia della ricerca	»	53
1.1. Obiettivi	»	53
1.2. Partecipanti e strumenti	»	54
2. Analisi dei risultati	»	54
3. Analisi trasversale	»	67
Bibliografia	»	71
<b>4. La Cronopsicologia</b> , di <i>Sergio Marsicano</i>	»	72
Introduzione	»	72
1. Psiche e Crono	»	73
1.1. Il tempo e l'azione	»	77
1.2. Le evidenze cliniche di Cronopsicologia in letteratura	»	81
2. Modi, Funzioni e Processi indicatori del tempo biologico e del tempo psichico	»	83
2.1. Il tempo bidirezionale nelle sostanze psichica e biologica	»	85
2.2. Preliminari per avvicinare le temporalità della materia biologica e della materia psichica	»	86
3. Il dolore come disvelatore degli eccessi di desincronizzazione	»	89
3.1. Il piacere del dolore: la melanconia	»	91
3.2. Il ritorno al piacere delle origini	»	94
3.3. La coazione a ripetere	»	95
3.4. La regressione lungo territori composti da differenti materie e sostanze	»	98
3.5. La fissazione, catalizzatore e meta della regressione	»	101
4. Cronobiologia e Cronopsicologia applicate	»	104
4.1. Strutture psichiche e test di Rorschach	»	107
4.2. Test di Rorschach e possibilità predittive	»	113
5. Conclusioni	»	121
5.1. Prospettive sull'indagine dei processi mentali	»	122
5.2. Prospettive per la costruzione di metodologie psicoterapeutiche	»	124
6. Prospettive	»	143
Bibliografia	»	147

## *Prefazione del curatore*

Il libro è stato scritto da autori coinvolti in un progetto europeo sulla Chemioterapia Oncologica Cronomodulata, diretto dal prof. Levi dell'ospedale Paul Brusse di Parigi. La ricerca si è basata sulle conoscenze cronobiologiche che evidenziano le influenze sulla materia vivente della rotazione (giorno/notte cioè luce/buio) e della rivoluzione terrestre intorno al Sole (stagioni, fasi lunari, ecc.). Dall'origine dell'evoluzione, le leggi che regolano le funzioni vitali sono infatti codificate dallo sviluppo organico sul pianeta, che ruota su se stesso e attorno all'astro. La materia organica vive perciò in base a un calco ambientale, costruitosi in milioni d'anni, che struttura processi essenziali quali alimentazione, veglia-sonno e riproduzione, i cui modi sono trasmessi attraverso il patrimonio genetico, memoria che registra e riconosce le percezioni interne ed esterne attuali, prolungandole in azioni istintive.

I ritmi circadiani settimanali mensili annuali incisi nella memoria genetica sono inattivi alla nascita e s'attivano nei primi anni di vita. La maggioranza delle persone adulte sviluppa ritmi sincroni a quelli previsti dalla memoria genetica, pur se può essere coinvolta in desincronizzazioni temporanee (*jet lag*) o prolungate (lavoro in turni di notte o in ambienti privi d'illuminazione naturale).

Molte altre cause possono produrre desincronizzazione tra cui emozioni e stress. In paesi a latitudini molto settentrionali (Canada, Russia, Scandinavia) e meridionali (Australia, Argentina, Cile), la minor insolazione da metà autunno a metà primavera produce desincronizzazioni, rispetto ad altre popolazioni del mondo, che danno origine a manifestazioni depressive acute, suicidi, ecc.

Rispetto a millenarie abitudini, in uso in ogni comunità del mondo, regolate dalla vita condotta per milioni d'anni secondo ritmi naturali (giorno-notte, escursioni termiche stagionali, stanzialità o lento nomadismo rispetto alla zona d'origine), condizioni di vita desincronizzanti sono state a



fine '800 introdotte dall'illuminazione elettrica, esplosa poi nella seconda metà del XX sec., mutando in pochi anni i ritmi sociali, da sempre scanditi da azioni per soddisfare i bisogni primari.

Al di là dei potenziali patogeni introdotti dalle desincronizzazioni, insorgono disturbi di funzioni vitali come il ciclo veglia-sonno e di processi biologici fondamentali come la riparazione cellulare durante il sonno, quando il processo di duplicazione rallenta molto. Una caratteristica della mitosi delle cellule tumorali è invece di non differenziare la funzione di veglia da quella del sonno.

Tali proprietà cellulari possono essere usate durante la somministrazione di chemioterapici, poiché mentre le cellule sane sono in sonno biologico per quiescenza degli enzimi che innescano la mitosi, le cellule neoplastiche continuano la duplicazione. La desincronizzazione elimina questa possibilità e sia le cellule malate che quelle sane vengono eliminate, producendo una tossicità maggiore.

Diventa pertanto cruciale poter tracciare la curva dei ritmi circadiani dei principali ormoni che presiedono geneticamente alle funzioni veglia-sonno e alimentazione, per confrontare la curva attuale con quella genetica. I metodi di rilevazione richiedono un prelievo ematico ogni quattro ore e quelli notturni svegliano il malato, causandogli una desincronizzazione. Si è pertanto cercata un'altra via per accertare lo stato di sincronizzazione d'ogni malato, senza ricorrere a prelievi.

Le ricerche cronobiologiche hanno individuato manifestazioni che correlano il campo biologico a quello psicologico. Gli studi sulle SAD (*Seasonal Affective Disease*) hanno individuato correlazioni stagionali (e/o d'illuminazione) con le desincronizzazione dei ritmi circadiani negli stati depressivi. L'ampiezza variabile della riduzione dell'insolazione invernale secondo la latitudine desincronizza le secrezioni ormonali di melatonina (veglia-sonno), cortisolo (fame-sazietà), prolattina (sessualità), incidendo sulla regolarità delle funzioni esistenziali e gli stati psichici correlati. Altri studi hanno mostrato relazioni tra le desincronizzazioni dei ritmi circadiani, alcune psicopatologie (SAD, melanconie, stati autolesivi, ecc.) e alcune forme di neoplasie (in particolare, in lavoratori a turno notturno, con maggior morbilità rispetto quelli a giornata, o negli addetti dei voli transoceanici).

I sistemi e gli studi sono descritti nel libro e sono seguiti dall'esposizione del metodo che abbiamo abbozzato per rilevare la popolazione abile (*fit*) e non abile (*unfit*) per essere sottoposta a eventuali somministrazioni di terapia Cronomodulata.

Il lavoro eseguito dal nostro gruppo è preliminare ed eseguito su un numero di casi limitato per mettere a fuoco un metodo da applicare su un più ampio e significativo campione di popolazione. La fase introduttiva è sta-

ta necessaria poiché discipline scientifiche, metodi operativi e pratiche cliniche sono tra loro differenti sia nelle radici culturali che nelle modalità procedurali. Abbiamo ragionato attorno alla separazione che storicamente divide le scienze del corpo e della mente, poiché la ricerca aveva come obiettivo di rilevare, con procedure psicologiche, marcatori che dessero un'indicazione per decisioni inerenti i processi biologici.

Le ricerche sulla SAD hanno fornito la base per approfondire il campo delle componenti psichiche che compongono ciò che chiamiamo depressione o, con termine desueto, melanconia, sindrome nota e studiata nelle più intime componenti, da consentire di rilevarne precocemente le espressioni nelle persone e, su domanda del soggetto, prendersi cura della sofferenza sommersa, prima che sfoci in manifestazioni più rischiose.

Tali componenti sono tratti espressivi di azioni susseguenti a riconoscimenti in sostanze antecedenti lo sviluppo del pensiero simbolico e formano un repertorio rilevabile attraverso lo strumento del test proiettivo *culture free* di Rorschach. Pur se nascosti allo sguardo superficiale, tali nuclei hanno radici profonde nel passato e possono restare silenti per l'intera vita o all'improvviso attivarsi, come accade in concomitanza d'eventi di perdita oggettuale. Non che non siano rilevabili all'occhio esperto, ma il test di Rorschach, attraverso una codificazione costruita su ampia base d'esperienza, fornisce dati oggettivabili, prescindendo dall'operatore.

Correlare espressioni psichiche a espressioni organiche individua percorsi attraverso cui la sostanza psichica e quella biologica interagiscono, a causa della comune materialità informale originaria, che si differenzia poi nel contenuto dalle forme biologiche, da un lato, e nelle funzionalità sensorio-mnestico-motorie, dall'altro. Ciò non significa che le psicopatologie abbiano influenze sulle malattie organiche e viceversa (le espressioni non sono contagiose), ma vuol dire che l'indissolubilità mente-corpo può esprimersi nelle diverse materie, a partire da uno stesso fenomeno.

Il libro si articola in due parti: nella prima, la Cronobiologia è descritta da Marco Pirovano, nella componente teorica, e da Claudio Casella, nel metodo applicativo; nella seconda, Sergio Marsicano descrive le manifestazioni psicopatologiche e evidenzia alcuni indici d'espressioni mentali, mentre Lorella Negrini applica il metodo per rilevare oggettivamente gli indici. In questo sforzo è stato necessario percorrere alcune strade che negli ultimi decenni hanno avvicinato la comprensione dei percorsi organici e psichici.

Da metà del XX sec., sono state studiate le relazioni tra perdite oggettuali non elaborate e neoplasie. Pare quindi corretto fornire un approfondimento della descrizione delle componenti melanconiche, fin dal XIX sec. descritte come espressioni coinvolgenti, allo stesso tempo, mente e corpo. Autorevoli studiosi hanno descritto percorsi distinti per sostanza coinvolta (organica e psichica), ma con sorprendenti possibilità, in particolari condi-

zioni, di percorrere a ritroso le tappe dello sviluppo. La regressione mentale descritta da S. Freud all'inizio del XX sec. esprime al presente la ripetizione d'espressioni e azioni passate registrate nelle memorie. Ha sorpreso la scoperta recente di analoghe possibilità per le cellule. John Gurdon e Shinya Yamanaka sono stati premiati nel 1912 col Nobel per la medicina, per aver dimostrato che le cellule possono regredire, essere riprogrammate e diventare immature. Individuati quattro geni che mantengono le cellule pluripotenti, ottenute da staminali embrionali immature, li hanno inseriti in differenti combinazioni in cellule del tessuto connettivo, producendo regressione. S'è cioè trovato un comun denominatore tra processo psichico e organico, essendo per entrambi possibile *tornare indietro verso* stati del tempo passato. L'insieme di segni che definiamo malattia psichica o organica parrebbero quindi essere, da quest'angolo, espressioni regredite rispetto a quelle attuali. La scoperta di Gurdon e Yamanaka è stata valutata dal mondo scientifico di portata simile a quella realizzata dalla Relatività di Einstein.

Si apre un campo che il positivismo scientifico ha faticato ad accettare e che la psicoanalisi ha invece incluso nelle possibilità, come forma di difesa. Gli studi attuali mostrano che i viaggi nel tempo possono avvenire in varie sostanze: simbolica (pensieri e fantasie), presimbolica (abitudini), organica (malattie) e sono avviati da falsi nessi, falsi riconoscimenti di una percezione attuale, a confronto con una traccia mnestica simbolica, presimbolica o genetica, che può di conseguenza generare azioni in queste tre materie. Mentre nella materia simbolica l'azione è però reversibile, secondo i modi del pensiero ipotetico-deduttivo, e in quella presimbolica è modificabile, pur con la fatica necessaria a mutare le abitudini in sé coatte, nella materia genetica l'azione è invece fissa, impulsiva e avulsa dal contesto presente.

Con questo lavoro ci auguriamo d'aver posto le basi per studi successivi, che superino il limite della presente sperimentazione che non consente di valutare risultati certi.

Tuttavia, gli esiti del percorso impostano i capisaldi, utili nella prevenzione e nella cura di stati alla base delle regressioni, che coinvolgono la materia psicofisica. In generale, gli studi internazionali svolti in Cronobiologia e Cronopsicologia informano che lo sviluppo psicofisico è nella sequenza di esperienze registrate nelle tre memorie, in cui gli eventi vissuti si depositano, riattivati da percezioni riconosciute e producenti azioni, che, per una predisposizione insatura della materia vivente (la struttura sensoria mediata dalla memoria), non può che prolungarsi in azione, in una delle materie in cui viene riconosciuta.

Non siamo abituati a pensare queste memorie come un continuum mnestico, che si materializza in sostanze differenti. Le tre materie, prima di

prendere le forme che le sostanziano, sono universi distanti e stranieri. Nel corso dello sviluppo individuale, sono *universi paralleli* con la possibilità di connettere un riconoscimento su uno di essi a un altro, perché questi universi sono sostanziazioni di un cosmo che li contiene.

L'educazione cerca di realizzare una trasformazione da un universo a un altro, dall'universo dei vissuti a quello del sapere. Spesso ciò avviene con parole vuote di significato, vuoti significanti che il destinatario riceve come linguaggio che non ha comuni denominatori coi vissuti pregressi, non simbolizzati o genetici. Ciò significa aprire a percorsi paralleli che mettono in atto azioni in sostanze diverse, che non hanno alcunché in comune e possono risultare al presente incompatibili. Aprire canali comunicativi da un universo all'altro è materia complessa, evasa per tanto tempo dall'assunto che i bambini non capissero o offuscata dal narcisismo formativo del maestro che individua, nei porsì a parole come l'ideale del discepolo, la meta magica che si presume consenta la crescita di figli o di allievi.

Questo libro è pertanto rivolto non solo a persone in formazione, ma anche a operatori affermati dai successi di metodologie specialistiche, affinché non si perda di vista che ogni specialismo è solo l'approfondimento d'una relazione di una parte con il tutto del mondo che non muta la struttura complessa e multimaterica del cosmo, con cui mantiene nessi d'interazione possibili.

La multidimensionalità dell'adesso richiede semplificazione e approfondimento per comprendere le intime relazioni all'interno di un campo particolare. Per poter usare le singole comprensioni è necessario però che ogni semplicità e profondità si leghi a quelle di ogni altro campo, in quanto il reale che viene di volta in volta percepito non è mai uguale a quello registrato nell'esperienza d'altri o precedente. Senza questa elasticità si riesce a procedere più veloci e apparentemente sicuri, fino a quando i falsi nessi emergeranno nelle contraddizioni simboliche, nelle conflittualità pre-simboliche o nelle patologie organiche. A volte, le azioni che esprimono il riconoscimento in ciascun universo parallelo informano su tale scollamento tra universi, dando possibilità, tramite messaggi reversibili, di prevenire situazioni d'incompatibilità.



*Parte 1*

*Scienze mediche e Cronobiologia*



# 1. La Cronobiologia

di Marco Pirovano

*La serena immensità del mare comprimeva la misura del tempo.  
I giorni si susseguivano come vividi lampi di luce  
e le notti somigliavano a sogni fuggevoli.*

Joseph Conrad, *Il negro del "Narciso"*

## Introduzione

Ogni forma di vita s'inserisce nel tempo. L'affermazione è semplice, persino banale, ma se proviamo ad approfondire il discorso, recuperando non solo sensazioni e sentimenti ma anche conoscenze ed evidenze scientifiche, ci accorgiamo che le cose sono assai più complesse.

La letteratura sul rapporto uomo-tempo è sterminata. Vi è un tempo storico, che ci precede, e un tempo futuro, di cui nulla sappiamo. E il tempo attuale, quello della nostra vita? Come sono le pagine del nostro libro biologico, dal titolo in frontespizio all'indice finale? A seconda delle circostanze e dei sentimenti individuali, il tempo trascorre, o meglio, corre più o meno veloce, estraneo alle nostre vicende, come programmato da una macchina indecifrabile e incontrollabile. Oppure il tempo incombe, più o meno ostile, come un indistinto postino che *bussa alla porta* per riscuotere scadenze di pagamento sempre più difficili da onorare. O ancora, il tempo si consuma, come fosse un capitale in banca che via via spendiamo, senza potervi nulla aggiungere. E così via.

Tralasciamo quindi il mistero della coscienza individuale del tempo, del cammino di ciascuno in questa dimensione incerta e solo superficialmente scandita da convenzionali misure, e concentriamo l'attenzione su un tempo tutt'affatto particolare: il tempo biologico.

## 1. Fondamenti e principi di Cronobiologia

### 1.1. Descrizione generale

Caratteristica fondamentale del tempo biologico è l'organizzazione ritmica. Il programma dei ritmi biologici è inserito nel codice genetico di tut-



ti gli organismi viventi, da quelli unicellulari ai vertebrati più complessi. Negli animali cosiddetti superiori e nell'uomo in particolare, quello che affascina è che il programma in questione si realizza compiutamente solo dopo la nascita, in parallelo non solo con l'accrescimento somatico, ma anche e soprattutto con la progressiva maturazione dei tre fondamentali sistemi di comunicazione intercellulare: quello nervoso, quello endocrino e quello immune.

Nell'organismo adulto, lo spettro dei ritmi biologici è molto complesso e articolato. Si può dire che provvede alle condizioni migliori per l'adattamento e la reattività nei confronti dell'ambiente attuale di vita (sociobiologico ed ecologico) e quindi per la sopravvivenza dell'individuo. Ma provvede anche alle condizioni migliori per l'attività riproduttiva, e quindi per la sopravvivenza della specie. Non è affatto facile identificare e valutare con rigore metodologico le diverse componenti dello spettro dei ritmi biologici; è come avere a che fare con un materiale complesso, mobile e duttile, i cui componenti variano in funzione delle circostanze operative.

La rotazione della Terra attorno al proprio asse ha un periodo di 24 ore (giorno solare medio) ed è responsabile della fondamentale alternanza ciclica *del giorno e della notte* o, meglio, *della luce e del buio*. La vita sul nostro pianeta presuppone un'organizzazione altrettanto ciclica, con momenti funzionali diversi nelle ore di luce e nelle ore di buio. L'alternanza *sonno/veglia* è l'espressione più evidente di questa organizzazione, universalmente definita circadiana (periodo di circa 24 ore).

Negli organismi più evoluti, il numero dei ritmi circadiani è così elevato e il loro ordinamento temporale (sincronizzazione) così complesso da configurare un vero e proprio sistema circadiano. Nel suo complesso e i singoli ritmi che lo costituiscono, esso ha una doppia componente endogena ed esogena. La prima è geneticamente determinata, la seconda esprime l'interazione con l'ambiente.

L'attività bioperiodica intrinseca a ogni cellula è continuamente modulata e influenzata da eventi esterni (variazioni climatiche, situazioni d'emergenza, assunzione d'alimenti, farmaci agenti patogeni) e gerarchicamente organizzata da segnali informativi di guida, coordinamento e controllo.

La specie umana<sup>1</sup> è geneticamente programmata<sup>2</sup> per attività diurna e riposo notturno<sup>3</sup>.

1. La maggioranza dei roditori di laboratorio è programmata per riposo diurno e attività notturna. Nei ratti e nei topi, molti ritmi circadiani sono perciò in antifase rispetto ai corrispondenti ritmi umani e sono sfasati di circa 12 ore.

2. [NdC] Il codice genetico funziona come memoria della specie e può pertanto equipararsi a una funzionalità mnestica genetica, che raccoglie nella materia biologica le esperienze degli avi nella scala evolutiva. Cfr. nel libro, Parte 2, Cap. 4, § 1.1, p. 77 e sgg.

3. [NdC] Cfr. nel libro, Parte 2, Cap. 4, p. 73, la citazione freudiana di Cronopsicologia.

I segnali informativi che ogni giorno preparano l'organismo alla vita attiva, alla ricerca del cibo, alla difesa contro potenziali eventi avversi saranno rispettivamente più intensi alla sera e al mattino. Il fotoperiodismo, cioè l'alternanza e la reciproca durata delle ore di sonno e di quelle di luce nel giorno solare, non è però l'unico sincronizzatore esterno del sistema circadiano. È il più ancestrale ed è concordemente ritenuto il più importante. Ma non è detto che sia sempre così. Almeno in organismi inferiori, altrettanto importanti rispetto alle variazioni di luce possono essere le variazioni di temperatura ambientale. Nella specie umana, altrettanto importanti possono essere i ritmi della cosiddetta vita sociale (orari di lavoro, pasti, condizionamenti sociobiologici di vario tipo). Strutture encefaliche specializzate recepiscono segnali sincronizzatori ambientali e li inseriscono nel programma oscillatorio genetico. Sempre per quanto riguarda la specie umana (ma il discorso vale per molte altre specie), l'orologio *centrale* del sistema circadiano è situato nell'ipotalamo. Si tratta di un orologio bipolare. I due poli funzionali sono costituiti da agglomerati neuronali molto sofisticati: i nuclei soprachiasmatici e i nuclei paraventricolari.

Il sistema circadiano inizia a organizzarsi precocemente nella vita fetale e completa la maturazione dopo la nascita. Con tutta probabilità, vi è un passaggio transplacentare, dalla madre al feto, di segnali sincronizzanti. Analogo passaggio si ritiene avvenga con l'allattamento. Il ruolo materno di guida della struttura temporale del neonato è pressoché ignoto alla cultura medica ufficiale. Il buon senso pratico, tramandato di generazione in generazione, ha da sempre recepito che in gravidanza e in corso di allattamento è però opportuno ridurre al minimo eventi, abitudini voluttuarie, tensioni emozionali e farmaci che oggi potremmo dire desincronizzanti. Il sistema circadiano tanto più è forte, tanto più è duttile, cioè capace di coniugare genetica e apprendimento pre/postnatale a segnali provenienti dall'ambiente *attuale*.

Quando le condizioni di vita comportano rapide modifiche dei sincronizzatori esterni, un sistema forte è in grado di riadattarsi in tempi anche brevi. Un sistema intrinsecamente indebolito (per senescenza, malattia o tipo e durata d'eventi desincronizzanti) è torpido nei processi d'adattamento ed entra facilmente nella condizione di *free-running* che significa un sistema che non riconosce, in tutto o in parte, i normali meccanismi di controllo e non riesce a inserire nel programma oscillatorio gli opportuni segnali sincronizzanti. I ritmi che costituiscono il sistema sono sempre riconoscibili in quanto fenomeni endogeni insopprimibili, ma vanno *ciascuno per conto proprio*. Nella condizione di *free-running*, pure la centrale di controllo costituita da nuclei soprachiasmatici e paraventricolari perde le sue capacità organizzative.

L'indebolimento del sistema circadiano può essere conseguenza di eventi esterni (sono stati definiti *stressors* temporali) o esprimere una sorta di de-

terioramento intrinseco (componenti genetiche, età avanzata) o essere determinato da condizioni patologiche desincronizzanti, fra cui, non v'è dubbio, la malattia neoplastica. Negli ultimi anni, va affermandosi il concetto che in malati con stati patologici di forte impatto organico, ma pure psichico (cardiopatici, portatori di sclerosi multipla, pazienti neoplastici, ecc.), vi siano, da un lato, desincronizzazione e ridotta adattabilità del sistema circadiano e, dall'altro, una prognosi peggiore proprio in ragione dell'alterazione cronobiologica. Un sistema *free-running* non riesce a esprimere la miglior risposta al trattamento farmacologico.

Da parecchi anni, è noto come gli effetti di molti farmaci possano variare da un'ora all'altra della giornata, sia per quanto riguarda l'azione farmacodinamica desiderata sia per gli effetti collaterali. Addirittura, la stessa dose può risultare efficace o del tutto inefficace (in alcuni casi persino dannosa) a seconda del momento temporale in cui viene ad agire.

Per il sistema circadiano, il farmaco, come molecola *estranea* ai messaggi endogeni, è analogo a un componente alimentare o a un agente infettivo: viene utilizzato (potremmo dire *metabolizzato* o *processato*) molto meglio se non è un segnale tonico (continuo), ma fasico (discontinuo). Questo è il punto di partenza della cronofarmacologia e della cronoterapia.

In realtà nulla di nuovo. Già Ippocrate<sup>4</sup> spiegava come l'ambiente interno dell'organismo dovesse porsi in sintonia con quello esterno. I segnali utili per realizzare la sintonia erano compendati nella triade *clima, luogo, alimentazione*. Si può dire che la sezione terza degli aforismi sia un concentrato d'anticipazioni cronobiologiche. Per Ippocrate, la nozione del tempo non necessita unità di misura, ma del semplice riconoscimento di qualcosa d'intrinseco alla natura (e all'uomo), affidata com'è al rilievo delle variazioni climatiche e dei grandi cicli ecologici legati alla rotazione e rivoluzione terrestri (alternanza *luce/buio*; alternanza delle stagioni).

L'osservazione delle diverse reazioni e del diverso modo d'apparire delle malattie fra giovane e vecchio è ulteriore conferma della convergenza fra il pensiero ippocratico e le attuali conoscenze cronobiologiche. Il vecchio, come il malato desincronizzato, è una sorta d'egoista bioritmico, che non riesce a dialogare con l'ambiente e tende a imprigionarsi in se stesso. Viene progressivamente persa l'adattabilità al variare delle condizioni ambientali e – i lettori di questa introduzione già lo intuiscono – ai farmaci.

4. Ippocrate scriveva: *Come in natura si alternano le stagioni fredde e calde, i venti del nord e di mezzogiorno, i periodi di pioggia e di siccità e i diversi aspetti climatici s'integrano e s'influenzano a vicenda, anche nell'uomo gli umori vitali sono tutt'altro che stabili e i loro rapporti mutano di continuo. Ciò si verifica diversamente nel giovane e nel vecchio. E pure le malattie, espressione naturali del corpo, sono diverse in funzione della stagione, del clima, del luogo, dell'età, del temperamento, in altri termini dei reciproci rapporti fra i fluidi nel momento in cui si manifestano.*

La Cronobiologia, come sapere scientifico, per molti clinici è ancora oggi una sorta di *scatola nera* da aprire con circospezione. Le sue radici sono molto antiche e tali da consentire al medico (all'oncologo nel nostro caso) un dialogo informativo col paziente non superficiale e non comune. Di questi tempi non è poco. C'è chi pretende che il medico sia a un tempo abile diagnosta, ottimo terapeuta e insieme pure metodologo, didatta, scienziato, manager, operatore sociale ed esperto di politica sanitaria. Davvero troppo. Forse è venuto il momento di dire che il primo compito di medico, soprattutto se ha a che fare con malati complessi, è quello di rimanere medico.

## 1.2. *Cenni storici*

La Cronobiologia è una scienza nuova, almeno per quanto attiene alla medicina clinica. Da tempo, sono noti aspetti periodici della patologia secondo espressioni psicologiche (fasi cicliche della depressione endogena), psicosomatiche (accessi notturni d'asma), organiche (disturbi del ciclo mestruale o ricorrenze stagionali della malattia ulcerosa). Lo studio quantitativo e biomatematico di funzioni e alterazioni ritmiche ha però inizio solo negli anni '60. Viste allora con scetticismo e ritenute troppo lontane dalla realtà clinica, le indicazioni innovative di Franz Halberg a Minneapolis, Jurgen Aschoff e Alain Reinberg in Europa hanno ricevuto in anni recenti innumerevoli conferme. Oggi, la dimensione *tempo* è parte integrante del ragionamento clinico: molti farmaci hanno azioni biologiche differenziate in funzione delle modalità temporali di somministrazione e la stessa dose può risultare efficace in senso terapeutico, inefficace o addirittura dannosa, a secondo dell'ora o del giorno in cui agisce.

I ritmi biologici sono variazioni periodiche documentabili, prevedibili e riproducibili statisticamente di aspetti morfologici e funzionali della materia vivente. Essi possono esser quantificati con metodi di statistica inferenziale. I ritmi biologici della specie umana e degli altri mammiferi sono presenti a tutti i livelli d'attività organizzata, da quello subcellulare alle cellule, a organi e sistemi sin al comportamento interpersonale, d'aggregazione sociale e inserimento nell'ecosistema. La periodicità può quindi considerarsi fenomeno ubiquitario e proprietà fondamentale dell'organismo.

**Nel codice genetico, c'è un programma di sviluppo e strutturazione gerarchica dei ritmi, realizzato compiutamente nella vita postnatale, in armonia con le informazioni provenienti dall'ambiente. Nell'adulto, la**