



Corso di Laurea in Scienze e Tecniche Psicologiche

Anno Accademico 2017/2018

Basi Biologiche della Psicosomatica

IV lezione

STRESS

STRESS

Per STRESS si intende la risposta dell'organismo a stimoli nocivi o che comunque perturbano il suo equilibrio interno . La risposta è caratterizzata da una serie di modificazioni psicofisiche e comportamentali che consentono all'organismo la reazione di difesa ed il ritorno, il più precocemente possibile, allo stato di equilibrio.

Quindi lo stress è l'insieme di quelle modifiche che avvengono in tutto il sistema vivente che, da uno stato di normale equilibrio basale passa ad uno stato di attivazione di difesa. Questa attivazione genera una tensione profonda nell'intero sistema. *Stress*, in inglese significa "tensione, sforzo, sollecitazione"

L'agente stressante (stressor) può esser di natura fisica (traumi fisici, fatica, microorganismi, agenti tossici o termici...) **o psichica:** emotiva (perdita affettiva ma anche gioia improvvisa) o mentale (impegno lavorativo, obblighi o richieste dell'ambiente sociale).

La risposta è ASPECIFICA : qualunque sia la natura dell'agente stressante, i meccanismi di adattamento che vengono innescati son sempre gli stessi. Questo a conferma del fatto che si tratta di una risposta biologica primaria legata alla sopravvivenza, un meccanismo difensivo con cui l' organismo si sforza di superare una difficoltà per poi tornare, il più presto possibile, al suo normale equilibrio operativo basale.

STRESS: Insieme di modificazioni aspecifiche dell'organismo esposto all'azione di un agente stressante (stressor)

Per comprendere le modifiche che avvengono nell'organismo in condizioni di stress, è utile tener presente che **la classica e più frequente risposta degli animali davanti al pericolo è quella di “attacco o fuga”**.

Sia nel caso di attacco, che nel caso di fuga, la risposta è **attiva in quanto caratterizzata dall'azione ossia dal movimento**. Questo implica il coinvolgimento, nella risposta, del sistema muscolare e dei sistemi atti a fornire le risorse energetiche (ossigeno e glucosio) alle cellule ovvero il sistema respiratorio e cardiocircolatorio oltre ad un incremento della vigilanza.

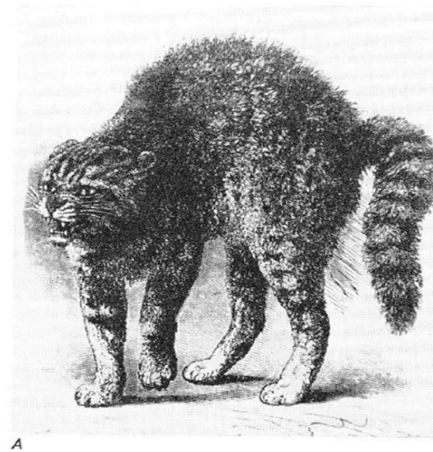
Cannon evidenziò che l'area cerebrale attivata nella risposta PSICOSOMATICA di attacco-fuga è l'ipotalamo.



Walter Cannon
Professore di Fisiologia a Harvard
Pubblica nel 1929
Bodily changes in pain, hunger, fear, and rage.

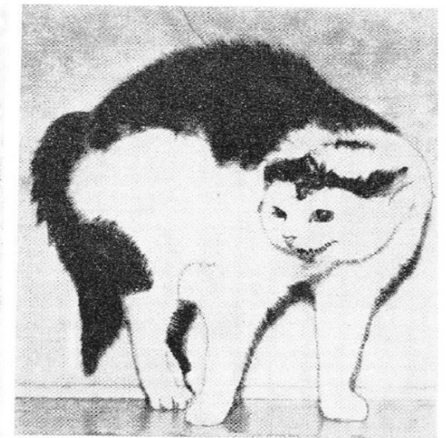
La stimolazione elettrica ipotalamica è sufficiente per provocare la risposta di fight and fly: il gatto di Canon

Aggressività : fight and/or flight



A

Darwin



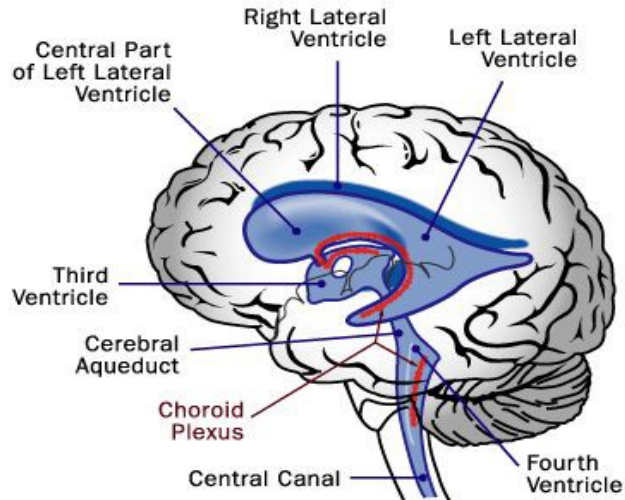
B

Canon

Il paradigma del gatto davanti al cane

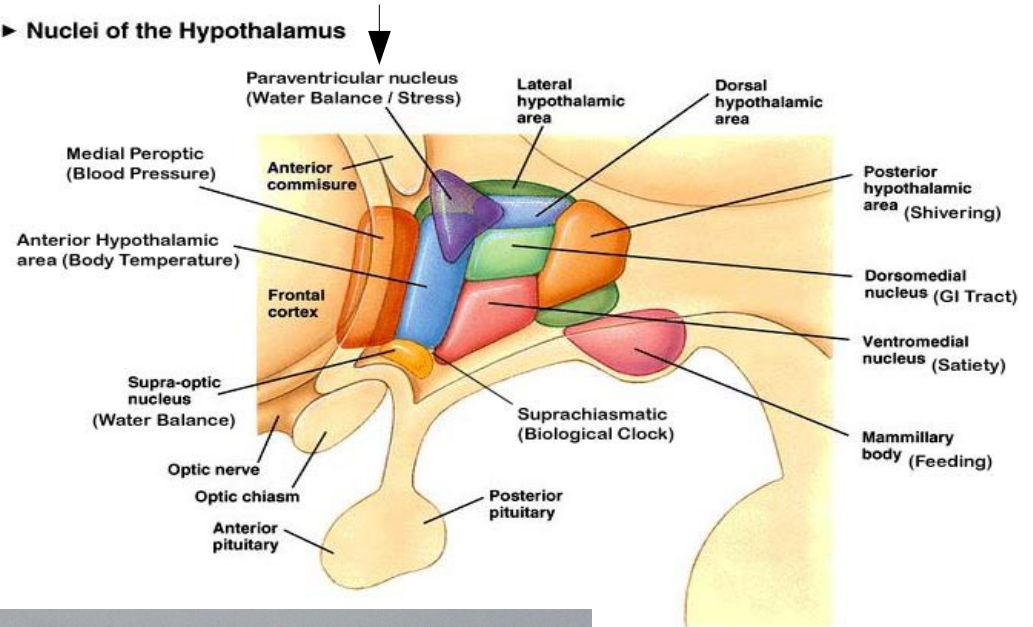
Indipendentemente dalla loro natura, gli agenti stressogeni attivano, come **via finale comune**, i **nuclei paraventricolari dell'ipotalamo**, così chiamati perché si trovano adiacenti al terzo ventricolo.

The Ventricular System of the Human Brain



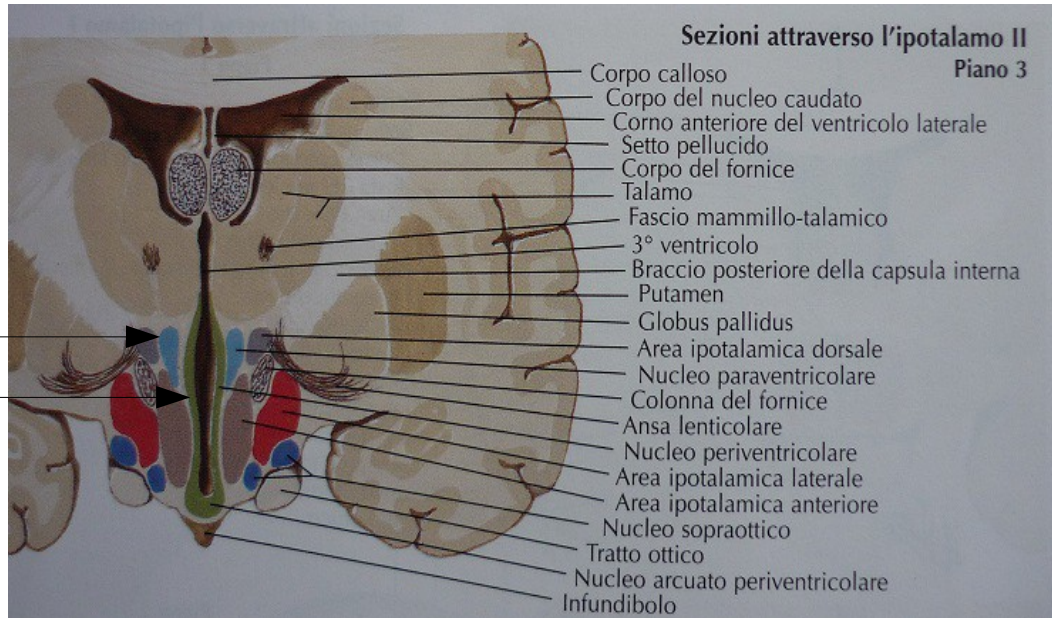
©2001 HowStuffWorks

► Nuclei of the Hypothalamus



Sezioni attraverso l'ipotalamo II

Piano 3



Nucleo paraventricolare (NPV)
Terzo Ventricolo

Il NPV è una sede di regolazione fondamentale delle risposte comportamentali che richiedono una reattività di tipo autonomo.

Contiene una serie considerevole di popolazioni neuronali specifiche. Tra queste, i **neuroni parvocellulari**:

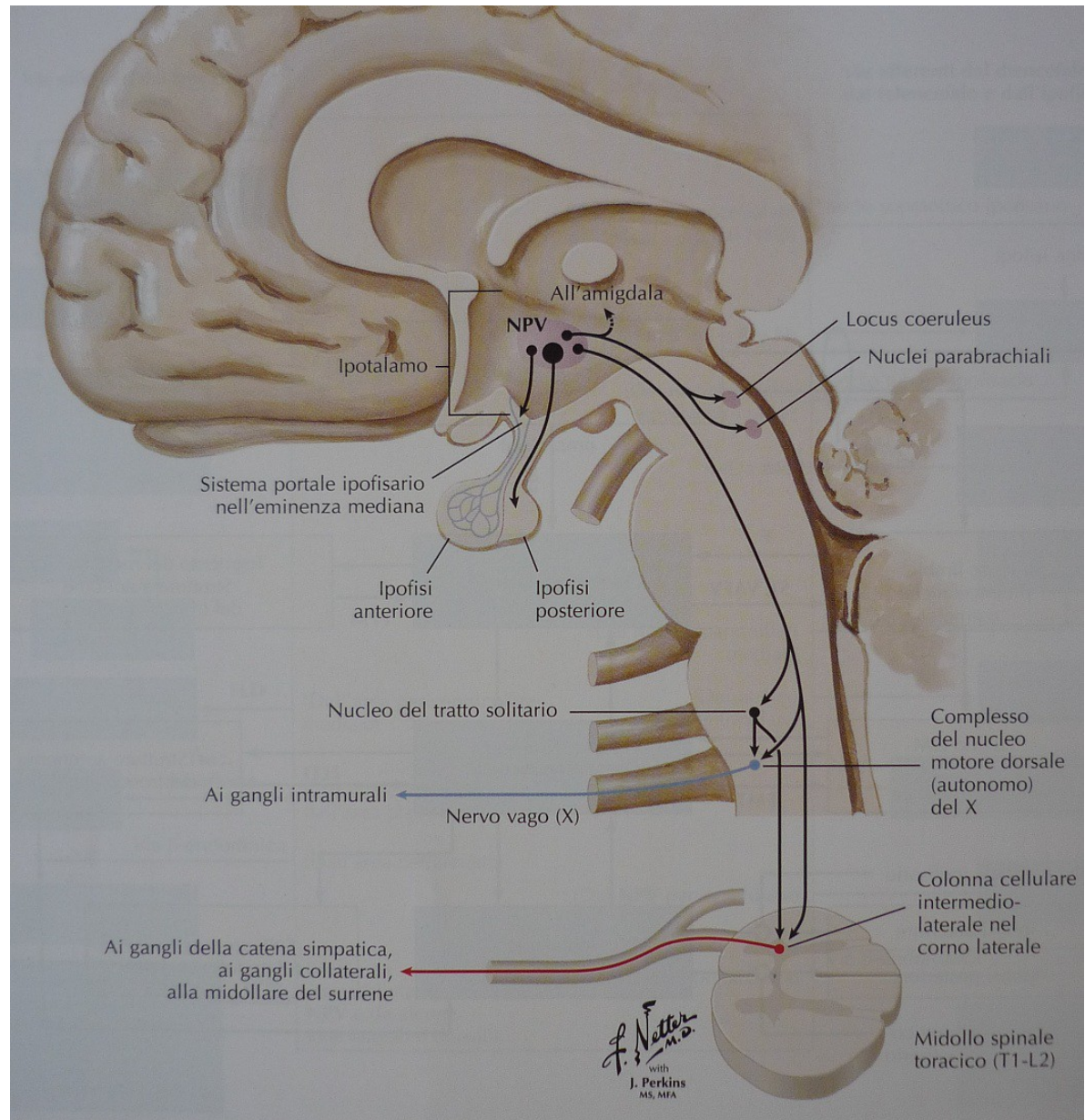
sintetizzano **CRH** con attivazione dell'asse **ipotalamo-ipofisi-surrene**

stimolano il **locus coeruleus** (circuito noradrenergico) con incremento della vigilanza

stimolano i **nuclei del midollo spinale** che attivano il **SNA Ortosimpatico** con attivazione del **corpo all'attacco-fuga**.

stimolano il rilascio di **endorfine**

Determinano il rilascio di **vasopressina** dalla neuroipofisi.



L'ipotalamo riceve costantemente informazioni provenienti dall'ambiente esterno ed interno tramite le sue connessioni con i sensi, con le aree corticali e sottocorticali, comprese le aree limbiche, e con il sistema immunitario.

Gli agenti stressanti di varia origine e natura utilizzano differenti mediatori chimici (citochine, neurotrasmettitori, neuropeptidi) che, come **via finale comune, attivano i nuclei paraventricolari dell'ipotalamo.**

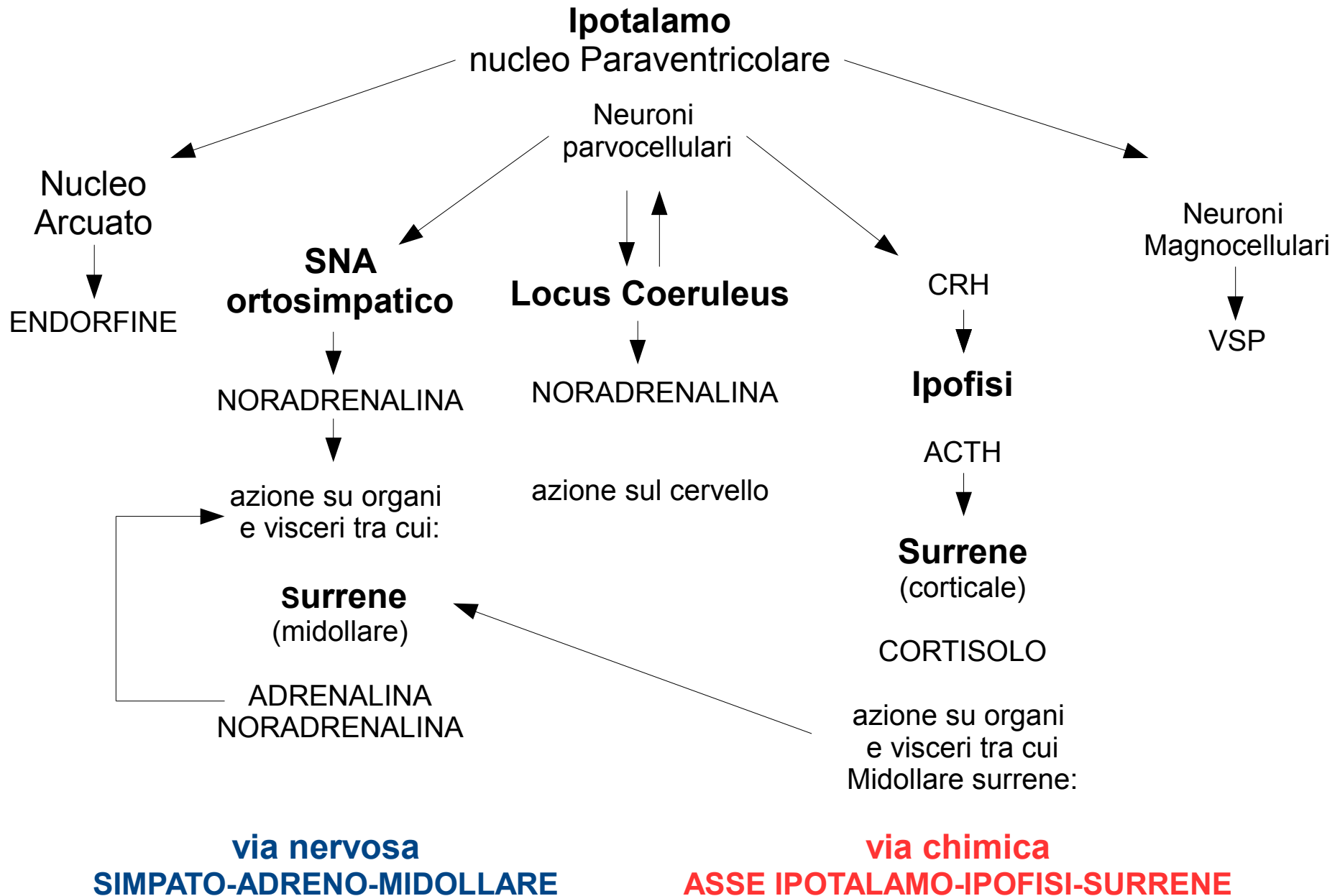
Dai nuclei paraventricolari parte una segnalazione nervosa molto rapida che stimola il **Locus Coeruleus** attivando tutto il cervello (aumento vigilanza) ed i nuclei midollari del **SNA Ortosimpatico**. L'ortosimpatico attiva una serie di organi viscerali (vasi, cuore, polmoni, ghiandole) e ne inibisce altri (stomaco, vescica, intestino) mettendo così l'organismo in uno stato di attivazione generale adatto all'attacco-fuga. Tra gli organi che vengono stimolati in particolare vi è la **midollare del surrene** che libera le catecolamine **adrenalina e noradrenalina** rinforzando l'effetto del simpatico (via nervosa dello stress).

Il Locus Coeruleus mobilita essenzialmente il cervello per l'azione mentre il sistema simpatico mobilita il corpo.

In un secondo tempo si attiva una segnalazione chimica che, tramite l'ipofisi e la **corticale del surrene** ha come esito finale la produzione di **cortisolo**. **Il cortisolo agisce su vari organi con importanti effetti metabolici** necessari a sostenere la risposta di attacco o fuga che è ad alto dispendio energetico. Inoltre stimola la midollare del surrene nell'ulteriore rilascio di catecolamine rinforzando l'azione del simpatico (via chimica dello stress).

Dalla stimolazione ipotalamica si attivano inoltre nuclei cerebrali che liberano **endorfina** con un effetto sulla modulazione del dolore che consente, ad esempio, di fuggire senza sentire il dolore di una ferita.

Il sistema dello stress è organizzato in due vie che agiscono in sinergia:



Locus Coeruleus

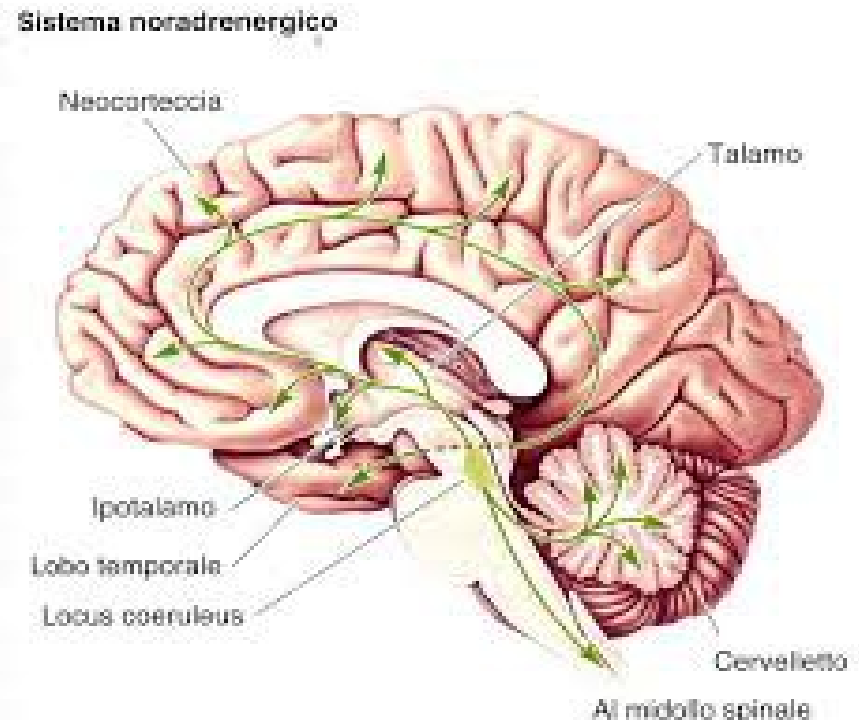
Il Locus coeruleus deriva il suo nome dal pigmento blu delle sue cellule. Si tratta di un gruppo di circa 12mila neuroni, uno per lato, situato nel ponte (cervello rettile) che rappresenta la **principale fonte di rilascio di noradrenalina cerebrale**.

Gli assoni di queste cellule nervose si aprono a ventaglio per innervare una diffusa area cerebrale: tutta la corteccia, talamo, ipotalamo, bulbo olfattivo, mesencefalo, cervelletto e midollo, realizzando una delle connessioni più diffuse del cervello ed influenzandone praticamente ogni parte.

Il rilascio di noradrenalina è più basso durante il sonno, aumenta durante la veglia, e raggiunge livelli molto più alti al sopraggiungere di **stimoli inaspettati, nuovi e in particolar modo durante le situazioni di stress o di pericolo**

Poiché la NA può rendere i neuroni della corteccia più reattivi a stimoli sensoriali salienti, la funzione del locus coeruleus può essere quella in generale di incrementare la reattività cerebrale e la rapidità di elaborazione delle informazioni nelle vie sensoriali e motorie rendendole più efficienti, stimolando la concentrazione, attenzione e vigilanza cognitiva e generando uno stato di acutezza mentale, determinazione e rapidità nelle risposte fisiche e cognitive

I nuclei ipotalamici che producono CRH e il locus coeruleus che produce NA sono connessi bidirezionalmente da fasci di fibre nervose: CRH e noradrenalina si stimolano reciprocamente. Il locus coeruleus viene anche attivato direttamente dall'amigdala.



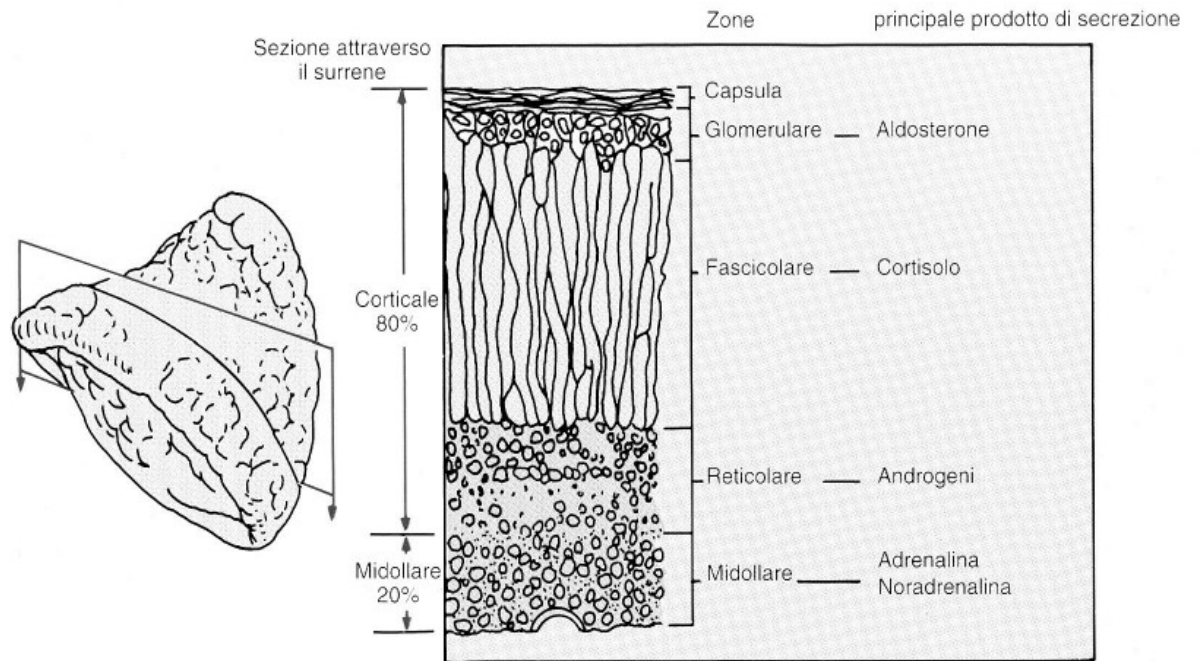
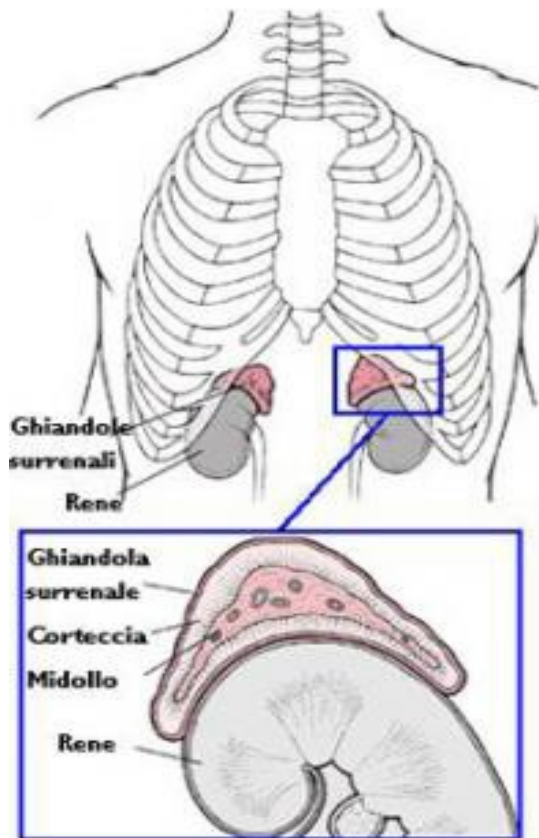
SURRENE

Sia il braccio chimico che quello nervoso dello stress attivano le ghiandole surrenaliche.

Si tratta di due ghiandole alloggiate al di sopra dei reni.

In sezione sono costituite da una porzione esterna della corticale ed una interna della midollare

Surrenali: anatomia microscopica



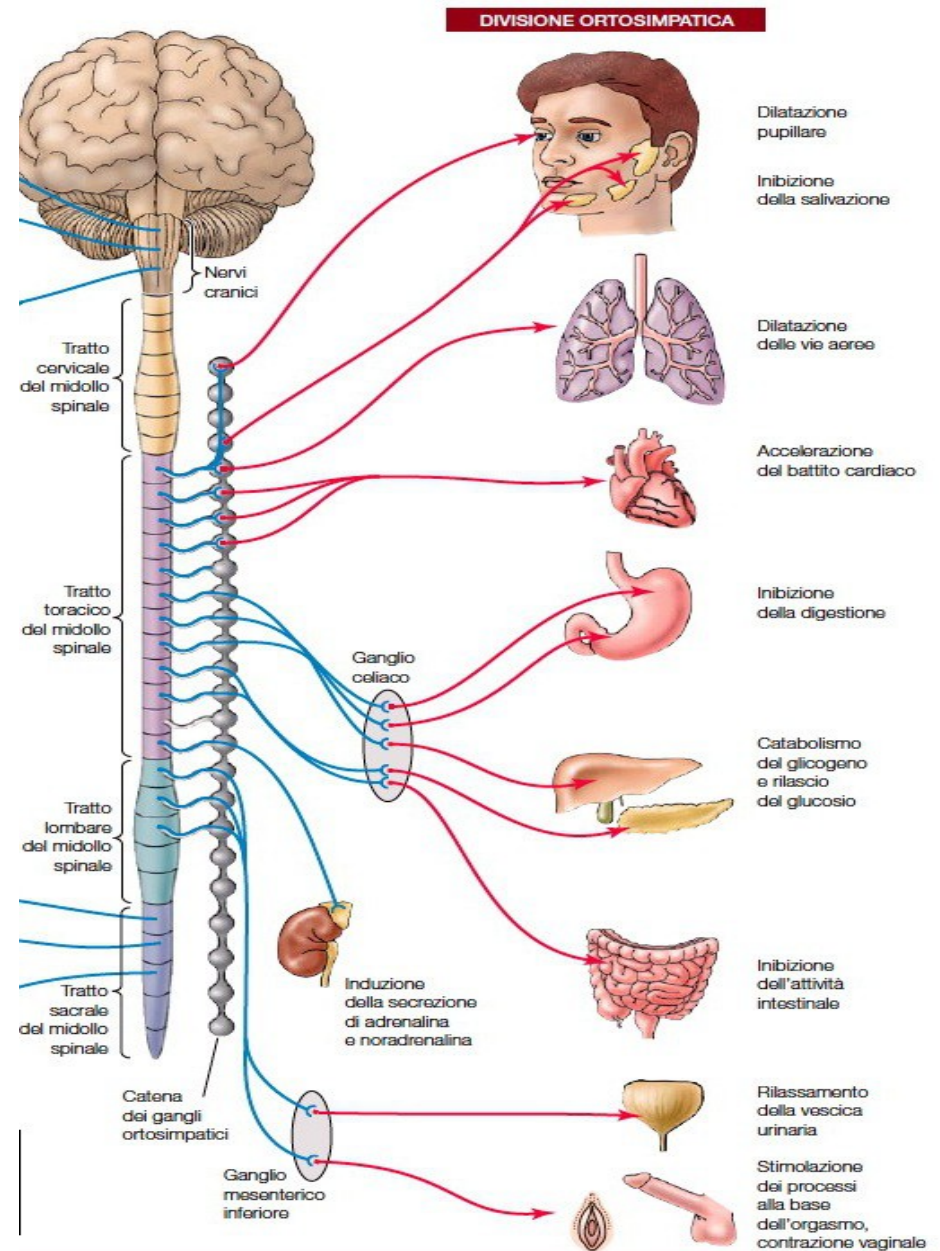
I tre strati della corticale e la midollare

Via nervosa dello stress adrenalina e noradrenalina

Le vie ortosimpatiche sono costituite da fibre pregangliari che rilasciano Acetilcolina e fibre post gangliari che rilasciano noradrenalina (NA).

Solo il surrene ha una innervazione diretta: le fibre pregangliari raggiungono la midollare che si comporta come un ganglio nervoso rilasciando noradrenalina ed il suo derivato: l'adrenalina.

La NA diffonde molto rapidamente nei tessuti ed è in grado di agire anche a distanza.



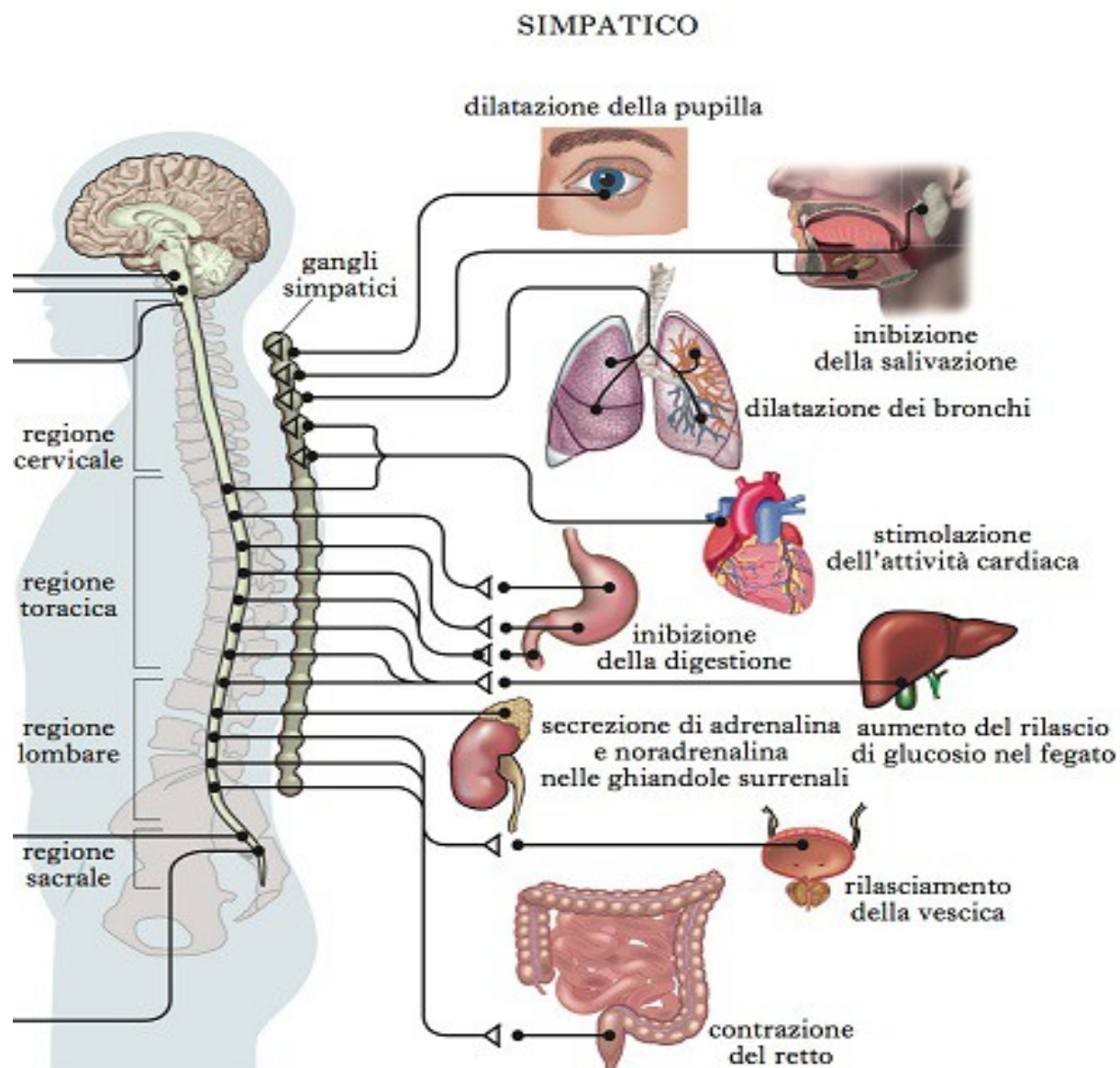
L'attivazione dell'ortosimpatico determina:

Stimolazione di vari organi viscerali (vasi, cuore, polmoni, ghiandole) e **muscoli** allo scopo di consentire una azione di attacco-fuga.

Inibizione di altri organi viscerali (stomaco, vescica, intestino) la cui attivazione in un momento d'emergenza rappresenterebbe un eccessivo dispendio energetico.

Stimolazione per via diretta della **midollare del surrene** che libera adrenalina, noradrenalina con azione di rinforzo sui visceri attivati dall'ortosimpatico.

Il fatto che questo sistema sia sotto il controllo nervoso consente una **risposta rapida** ed immediata dell'organismo alla situazione d'emergenza. Si tratta di una risposta ad alto **dispendio energetico**.



EFFETTI DELLE CATECOLAMINE

Adrenalina e noradrenalina agiscono insieme, ma su recettori diversi, determinando effetti a livello:

CARDIOVASCOLARE

Effetto stimolante sul cuore con aumento di frequenza, forza di contrazione, eccitabilità. Il tutto allo scopo di pompare più sangue (e nutrienti) ai tessuti.

Ridistribuzione del volume ematico con vasocostrizione dei distretti periferici (si riduce il sanguinamento in caso di ferite, la cute diventa pallida e fredda) e vasodilatazione a livello di muscoli, cuore , polmoni (dove è necessario maggior apporto energetico)

RESPIRATORIO

Aumento della frequenza respiratoria (per incrementare gli scambi gassosi di O₂ e CO₂). Ricordiamo che nella risposta di attacco-fuga aumenta la richiesta di O₂ allo scopo di bruciare glucosio nelle cellule e ricavare ATP. Parallelamente si produce più CO₂ che deve essere smaltita

MUSCOLARE

Aumento del tono e della forza muscolare

METABOLICO

Glicogenolisi e iperglicemia, Lipolisi (vengono mobilizzati i substrati energetici)

TERMOGENETICO

Aumento temperatura e sudorazione

PUPILLA

Midriasi (consente una migliore visione anche al buio)

ORGANI LINFODI

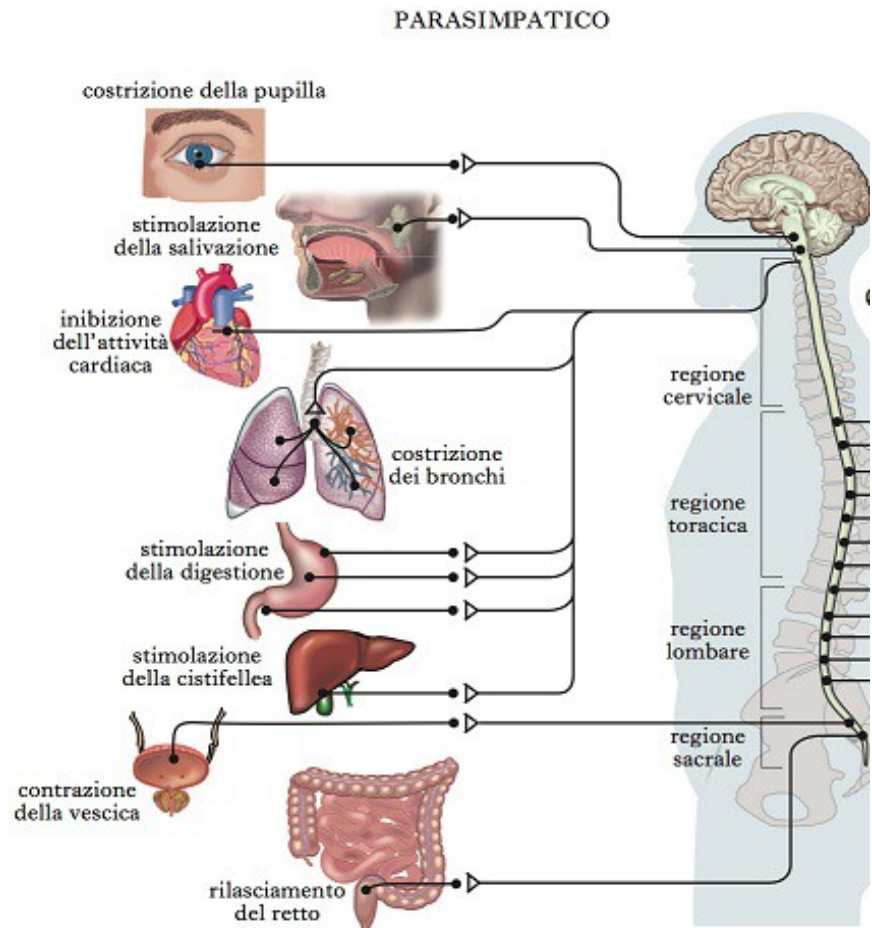
Stimolazione

Quando il pericolo viene percepito come superato, si attiva il **sistema nervoso PARASIMPATICO** ed il suo effetto calmante si sostituisce a quello stimolante dell'ortosimpatico.

Con il parasimpatico vengono messi in atto i **meccanismi di recupero energetico**, di riparazione/rigenerazione tissutale, i muscoli si rilassano e l'attività cardiaca e respiratoria tornano ai valori basali di riposo.

In certi casi la risposta di stress può essere caratterizzata da un'attivazione del parasimpatico vagale con riduzione dell'attività cardiaca, improvviso abbassamento della pressione arteriosa e perdita di coscienza (sincope vasovagale).

Questa potrebbe essere una risposta adattativa ancestrale in condizioni nelle quali non si può attaccare né fuggire (morte apparente).



Via chimica dello stress cortisolo

Viene attivato l'ipotalamo (nuclei paraventricolari) che produce CRH (ormone di rilascio della corticotropina) e AVP (arginina vasopressina)

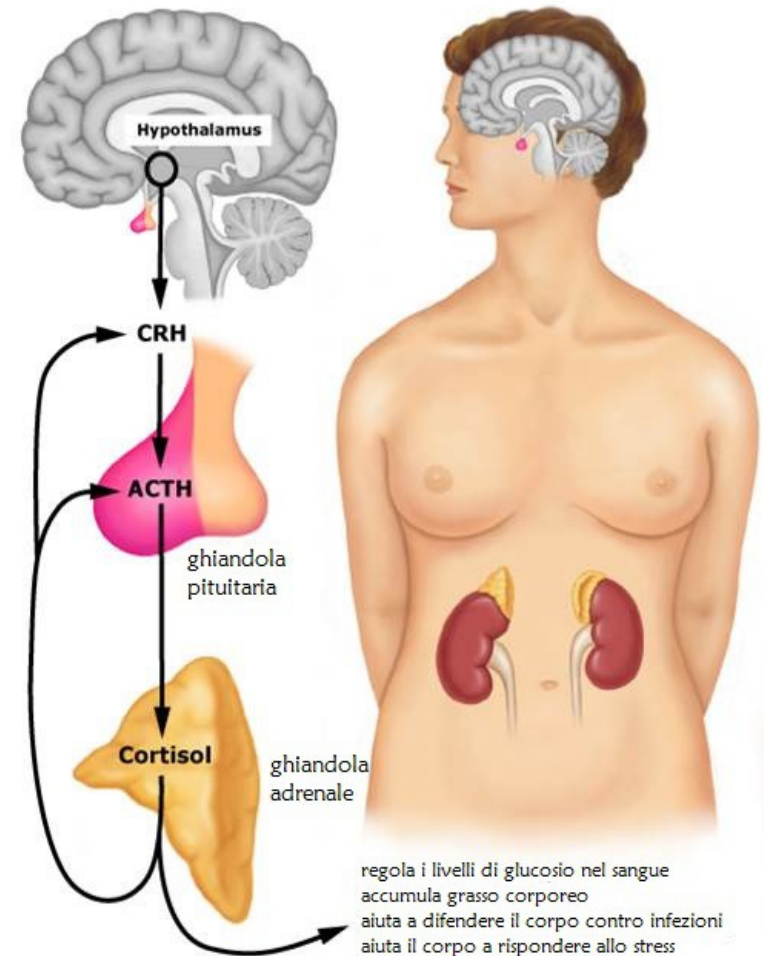
Il CRH stimola l'ipofisi a produrre ACTH (ormone adrenocorticotropo)

L'AVP rinforza la produzione di ACTH. La vasopressina inoltre interviene nel contenere perdite di sali e liquidi.

L'ACTH agisce sulla zona corticale del surrene stimolandola a produrre CORTISOLO

Nel breve periodo il cortisolo ha un effetto di **mobilitazione generale delle risorse energetiche dell'organismo**: agisce perifericamente determinando proteolisi, gluconeogenesi, lipolisi e quindi mobilizzando le riserve energetiche necessarie a sostenere la reazione di attacco/fuga

- Questa risposta di tipo ormonale è successiva a quella nervosa che invece è immediata



Cortisolo

Effetti fisiologici:

Effetto **metabolico**: mette a disposizione i substrati energetici (glucosio) per consentire all'organismo di far fronte alle aumentate richieste energetiche legate alla condizione di stress

Incrementa la produzione di glucosio stimolando la **gluconeogenesi epatica**: processo metabolico che determina la produzione di glucosio a partire da substrati non saccaridici bensì di origine proteica e lipidica.

reperisce questi substrati stimolando la **proteolisi** e la **lipolisi** ovvero quei processi catabolici che portano rispettivamente alla degradazione delle proteine in aminoacidi e dei lipidi in acidi grassi. I tessuti maggiormente "attaccati" sono muscoli e osso (fonti proteiche) e tessuto adiposo.

aumenta il glucosio nel sangue

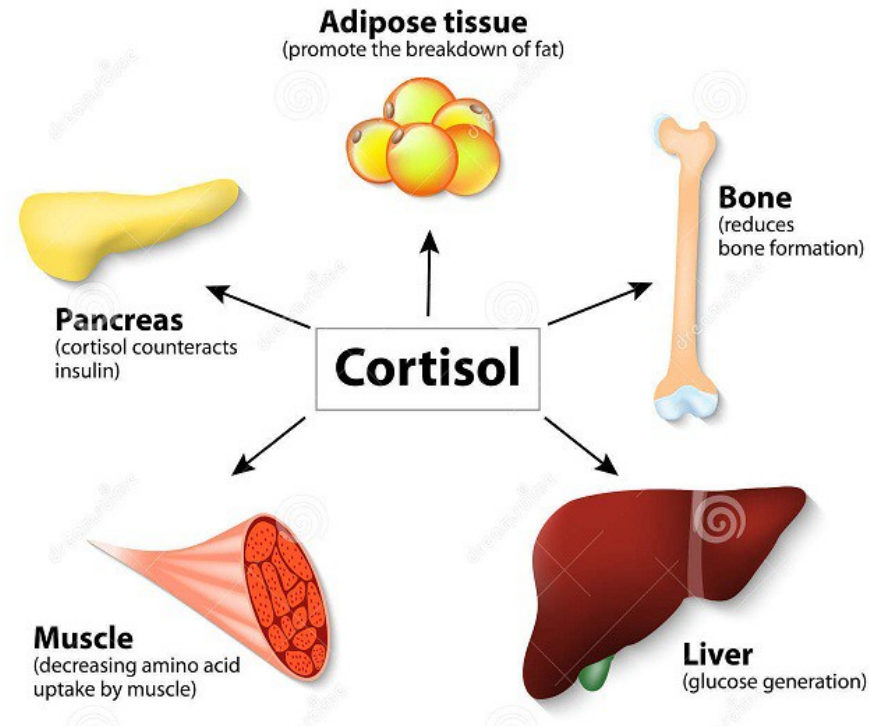
decrementa l'utilizzo del glucosio, risparmiandolo in particolare per il cervello

sostiene l'azione delle catecolamine sul sistema cardiovascolare. La produzione di catecolamine da parte della Midollare del surrene è incrementata proprio dal cortisolo

Ha effetti sul sistema immunitario (v.dopo)

Effetti psichici e comportamentali

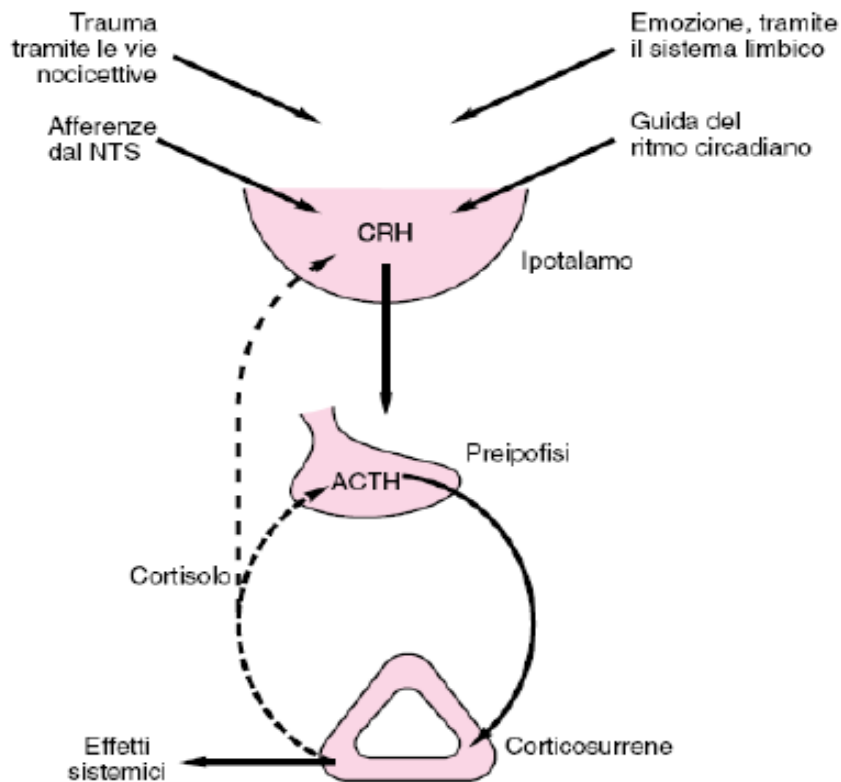
Incrementa la vigilanza. In eccesso, riduce l'aggressività e reattività (inibisce il testosterone) ed induce comportamenti passivi di sottomissione ed evitamento. Genera stati d'ansia e paura.



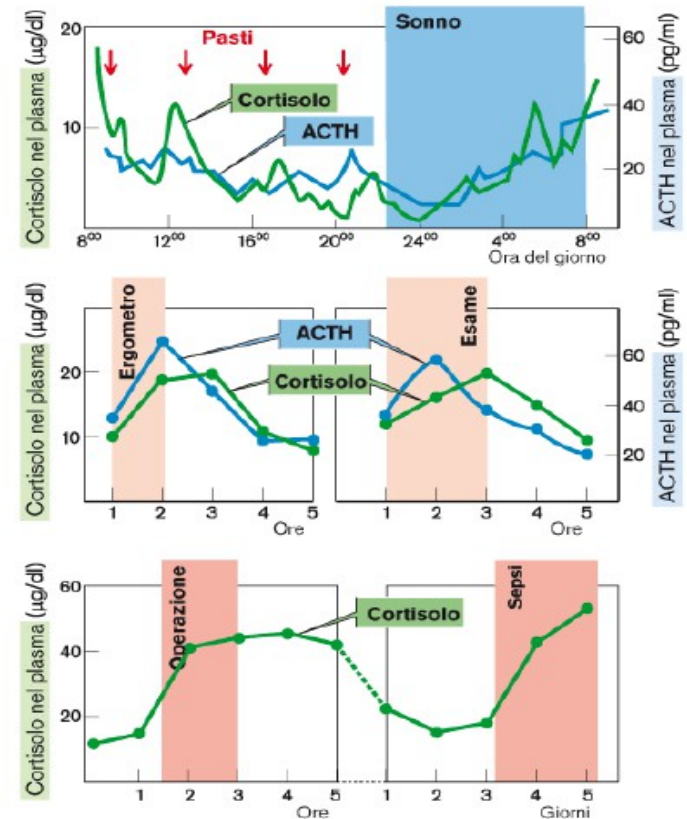
Regolazione della secrezione di ACTH

L'asse ipotalamo-ipofisi -surrene è autoregolantesi (feed-back negativo) nel senso che i livelli circolanti di cortisolo vengono letti dall'ipotalamo e anche dall'ipofisi tramite recettori specifici che consentono così l'attivazione o l'inibizione del sistema a seconda dei livelli di cortisolo circolanti.

Di norma, in condizioni di salute e benessere, il cortisolo viene prodotto massimamente al mattino. E' minimo la notte.

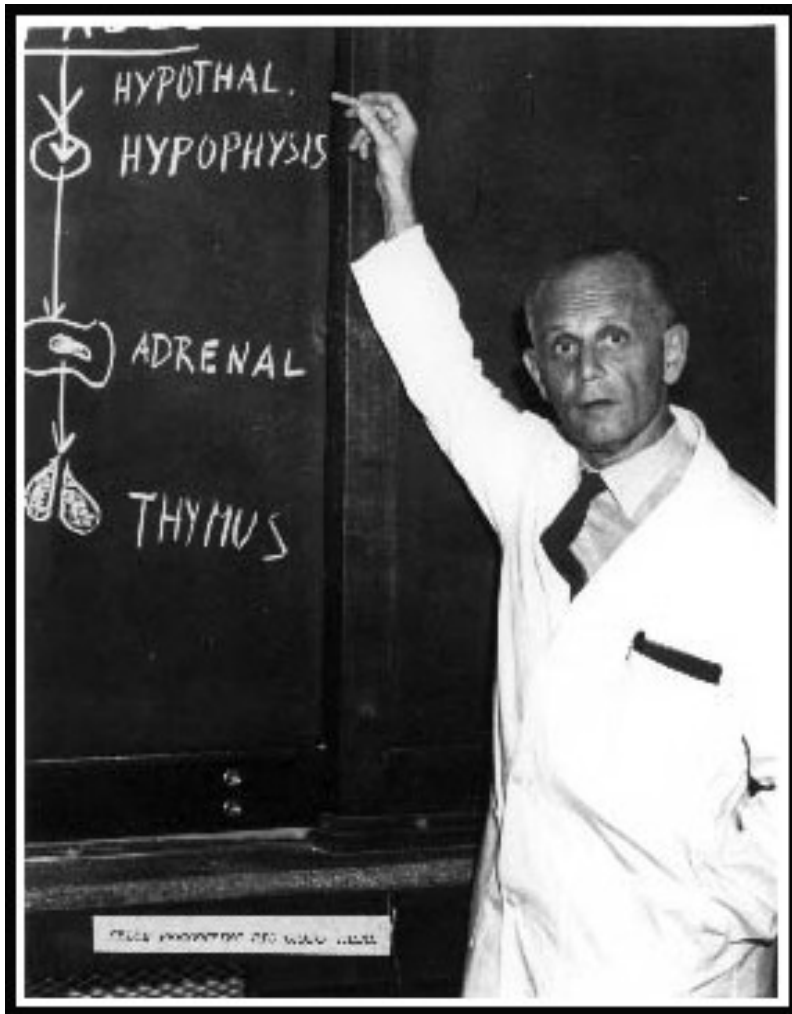


Controllo a feedback della secrezione di cortisolo. Le frecce tratteggiate indicano effetti inibitori, quelle continue effetti eccitatori



I livelli di cortisolo aumentano in svariate condizioni a conferma di come lo stress sia una risposta aspecifica: attività fisica/fatica, affrontare un esame, subire un intervento chirurgico o andare incontro ad una infezione generale (sepsi).

SINDROME DA ADATTAMENTO



Hans Selye, medico di origine ungherese e ricercatore presso l'Università di Montreal, per primo ha studiato approfonditamente la reazione di stress. Nel 1936 venne pubblicato su *Nature*, un breve suo articolo in cui descrisse **“una sindrome prodotta da diversi agenti nocivi”**.

La sindrome osservata era caratterizzata da:

Ipertrofia della corteccia surrenalica

Ipoplasia timo-linfatica

Ulcere gastro-duodenali

Aumento di ACTH e CORTISOLO ematico

La **stessa reazione** avveniva in risposta a **stimoli di varia natura**:

Chimica (varie sostanze tossiche)

Fisica (caldo o freddo eccessivi)

Psichica (visione di un predatore o immobilizzazione in una gabbia stretta).

Gli animali, al di là del tipo di agente stressante, reagivano rilasciando in eccesso lo stesso ormone, cioè il cortisolo, prodotto dalla corteccia surrenale che quindi diventava ipertrofica.

Selye concluse di essere di fronte all'attivazione di una risposta biologica fondamentale, che proprio per questo era aspecifica (indipendente dallo stressor) e che consisteva nell'attivazione di un asse vitale legato a due ghiandole endocrine (ipofisi e surrene) che produceva quel complesso di sintomi e di modificazioni biologiche descritte e che lo scienziato riassunse nella definizione di:

SINDROME GENERALE DI ADATTAMENTO

Insieme delle modificazioni aspecifiche che compaiono in un organismo esposto all'azione di un agente stressante, indipendentemente dalla natura di esso (chimica, fisica, psichica)

Selye descrisse tre fasi:

Fase di allarme: fronteggiamento

L'organismo mobilita le sue difese attivando sia l'asse ipofisi-cortico-surrene con produzione di cortisolo sia la midollare del surrene con produzione di adrenalina e noradrenalina.

E' la fase di fronteggiamento del pericolo con attivazione psicofisica. Se lo stressor viene rimosso l'organismo torna allo stato di equilibrio basale esistente prima della sollecitazione stressante.

Fase di resistenza: carico allostatico

Se lo stress persiste, l'evento fondamentale è una sovrapproduzione di cortisolo (ipertrofia surrenalica osservata negli esperimenti) che ha come conseguenza la soppressione delle difese immunitarie (riduzione timo osservata negli esperimenti).

Questa fase è quindi caratterizzata da un' attivazione prolungata del sistema dello stress per cui l'organismo non torna allo stato di equilibrio basale originario ma si adatta ad un diverso livello di attivazione (allostasi).

Fase di esaurimento: sovraccarico allostatico

Si registra l'esaurimento della ghiandola surrenale e morte dell'animale da esperimento per ulcere gastriche. Le ulcere risultano conseguenza della ridotta funzionalità del digerente con scarsa produzione delle sostanze (muco, enzimi...) che proteggono le pareti gastriche dall'acido cloridico normalmente prodotto dallo stomaco. In questa fase l'organismo non è più in grado di fronteggiare lo stimolo nocivo e si arriva ad uno scompenso dei meccanismi di difesa con comparsa di patologia d'organo.

Nei decenni successivi migliaia di lavori scientifici hanno dimostrato che non solo i topi ma anche gli esseri umani reagiscono attivando la stessa risposta fondamentale, sia che si trovino di fronte all'aggressione di un virus sia che debbano fronteggiare una minaccia, un'emozione intensa o un altro stimolo ambientale, registrato dai nostri sensi e dal nostro cervello.

Lo stress è una risposta di tipo allostatico.

OMEOSTASI

Meccanismo che permette il mantenimento di certi parametri fisiologici (ph, temperatura, saturazione di ossigeno nel sangue) entro un range ristretto legato alla sopravvivenza.

ALLOSTASI

Variazione di parametri fisiologici (frequenza cardiaca, pressione arteriosa, livelli ormonali, neurotrasmettitori e citochine) in risposta ad uno stimolo ed **aggiustamento su livelli funzionali diversi da quelli di partenza.**

Ad es. nella risposta di stress vi è un aumento della pressione sanguigna che, terminata la stimolazione stressogena, rientra nei parametri normali. In condizione di stress persistente, invece, la pressione, anche a riposo, rimane su valori elevati.

Nella risposta di stress, l'aggiustamento risulta inizialmente benefico perché aumenta la nostra performance, ma se protratto nel tempo o se particolarmente impegnativo, il tentativo di rendere l'organismo capace di rispondere alle richieste porta ad un sovraccarico e un'usura dei sistemi di adattamento con comparsa di disturbi funzionali e, successivamente, di vere e proprie malattie d'organo.

Le malattie stress-correlate sono tipiche della specie umana (ne sono immuni gli animali selvaggi) e si ritiene siano associate a condizioni stressanti particolarmente intense o protratte nel tempo e alle quali non sia possibile rispondere con la reazione attiva di attacco-fuga. Nell'uomo infatti un comportamento molto più frequente dell'attacco-fuga è quello della **inibizione dell'azione.**

Inibizione dell'azione

Laborit condusse degli importanti esperimenti che andarono a valutare la eventuale comparsa di malattia stress-correlata su cavie sottoposte a stimoli stressogeni. Lo stressor consisteva in deboli e ripetute scariche di corrente elettrica.

La patologia presa in considerazione fu l'ipertensione.

L'esperimento venne fatto in condizioni differenti:



Nel primo esperimento un topo veniva posto in una gabbia di metallo divisa in due scomparti comunicanti, elettrizzati alternativamente. Quando una metà veniva elettrizzata il topo cercava di scappare saltando per evitare il dolore (attivazione dell'azione di fuga) con aumento momentaneo di adrenalina e cortisolo, e si fermava nella metà non elettrizzata della gabbia. In quel caso in breve tempo adrenalina e cortisolo ritornavano su livelli normali e il topo non presentava ipertensione.

Nel secondo esperimento la gabbia veniva tutta elettrizzata e il topo cercava di fuggire da una parte e dall'altra ma, dopo breve tempo, non potendo scappare (*"risposta di fuga"*), entrava in uno stato di **"inibizione dell'azione"**, buttandosi a terra immobile e inattivo mostrando segni di depressione e passività. In questo caso si riscontrava una riduzione dei livelli di adrenalina e un aumento dei livelli di **noradrenalina e cortisolo** che restavano elevati per lungo tempo producendo **ipertensione e angoscia**.

In un successivo esperimento simile al secondo, ma con due topi nella stessa gabbia, si osservò che i due topi imprigionati nella gabbia di metallo elettrizzato, dalla quale non potevano scappare, dopo aver provato a saltare inutilmente da una metà all'altra della gabbia (*"risposta di fuga"*), invece di entrare in "inibizione dell'azione" iniziavano a lottare tra loro liberando l'aggressività (*"risposta di attacco"*), con aumento di **adrenalina e testosterone**, e non producendo ipertensione.

Dagli esperimenti risulta che le condizioni stressanti che possono avere un maggiore impatto negativo sulla salute sono quelle nelle quali non si ha la possibilità né di fuggire né di attaccare.

Normalmente negli animali la risposta attiva di “attacco o fuga” è largamente predominante e l’inibizione dell’azione, quando si verifica, è in larga parte una risposta momentanea ad un evento pericoloso o altamente stressante (incontro con un predatore, incendio della foresta, scontro con un rivale ecc.) che si esaurisce in un tempo molto breve.

La risposta di attacco-fuga **nell’essere umano** viene spesso inibita per quel che riguarda la componente fisica attiva e la risposta adattativa si trasforma in competizione sociale, economica e lavorativa, aggressività verbale, eccesso di dominanza e controllo, in cui **prevale una chiara iperattivazione simpatica con eccesso di tensione neuromuscolare.**

Ma parallelamente a queste situazioni attive è indispensabile comprendere le **numerosissime situazioni in cui invece prevale la “risposta da inibizione dell’azione” , sia fisica che emotiva e psicologica.** Essa rappresenta un comportamento statisticamente molto frequente a causa di condizionamenti famigliari, lavorativi, sociali e culturali o ad eventi violenti o traumatici.

Sull’inibizione dell’azione sono basate tutte le forme di relazione umana di dipendenza, sottomissione, ubbidienza e controllo in cui prevale la necessità di controllo e inibizione degli istinti reattivi primari: attacco, fuga, difesa, aggressività, rabbia, paura.

Queste condizioni portano ad una progressiva disfunzionalità dei sistemi di regolazione fisiologica psicosomatica e alla comparsa di patologie stress-correlate. Si associano ad alti livelli di cortisolo nel sangue.

Eccesso di cortisolo

In caso di stress prolungato, la sovrapproduzione di cortisolo provoca:

Riduzione della massa muscolare, della formazione ossea (osteoporosi) e del connettivo

Alterazione del metabolismo di zuccheri e grassi (obesità, diabete)

Alterazioni della coagulazione e della pressione arteriosa.

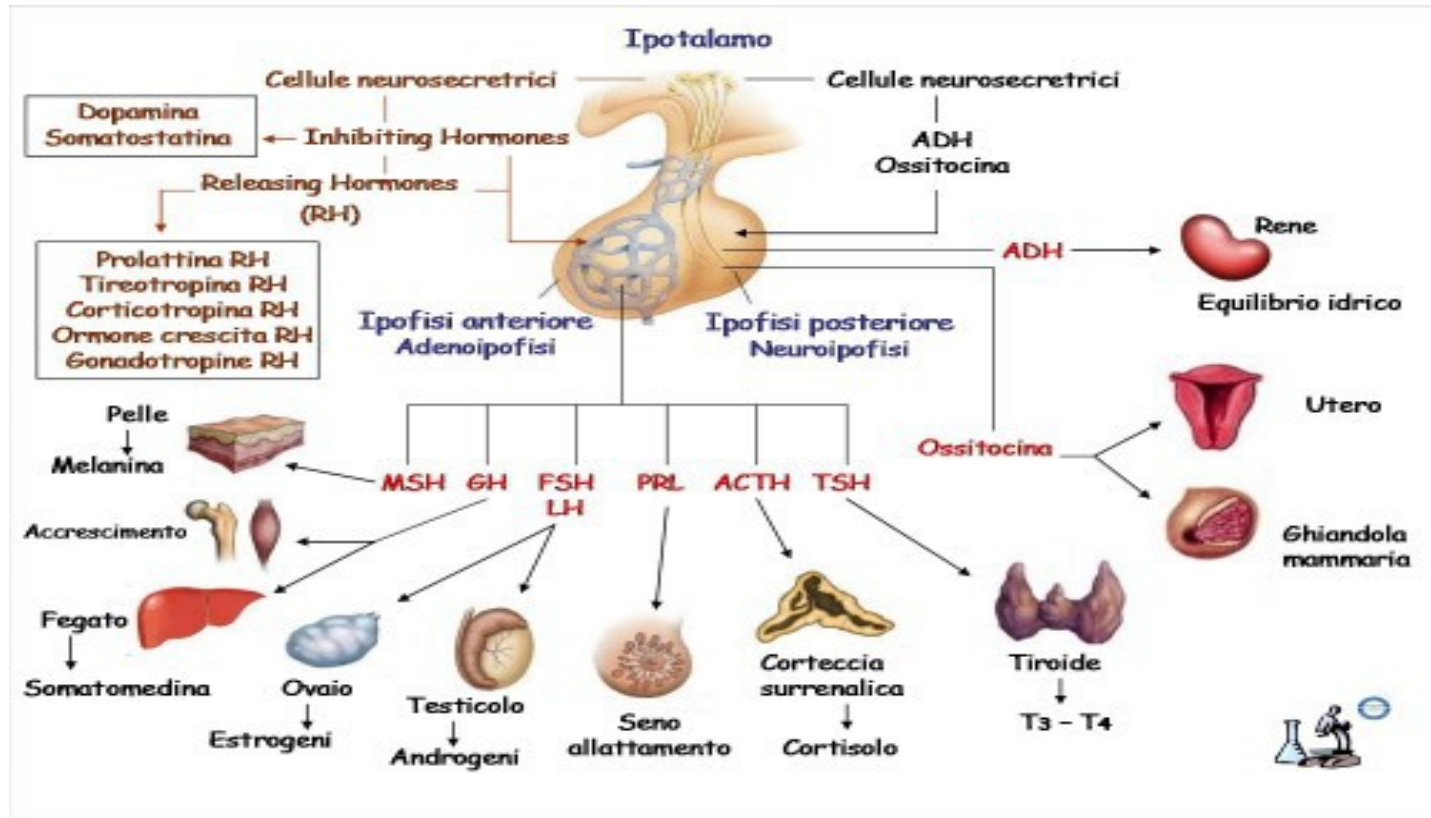
Disregolazione di altri assi ormonali (gonadico, tiroideo, della crescita)

Effetti sul cervello (danni soprattutto all'ippocampo)

Effetti psichici e comportamentali

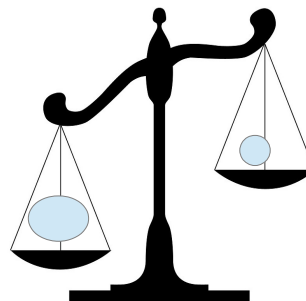
Disregolazione e inibizione del sistema immunitario

STESS/Assi ormonali



L'iperattivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene può alterare il funzionamenti di altri
 Importanti assi ipotalamo-ipofisari, come quello tiroideo, della crescita e gonadico.

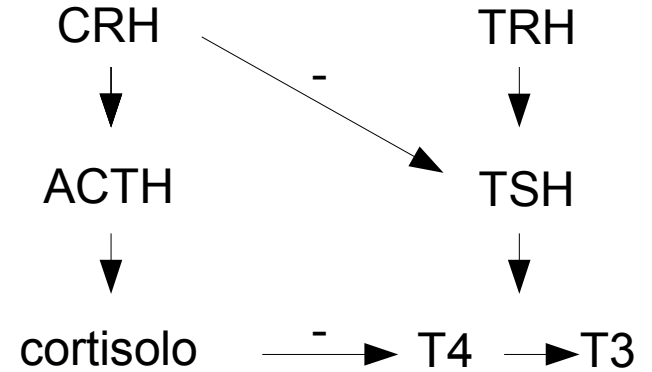
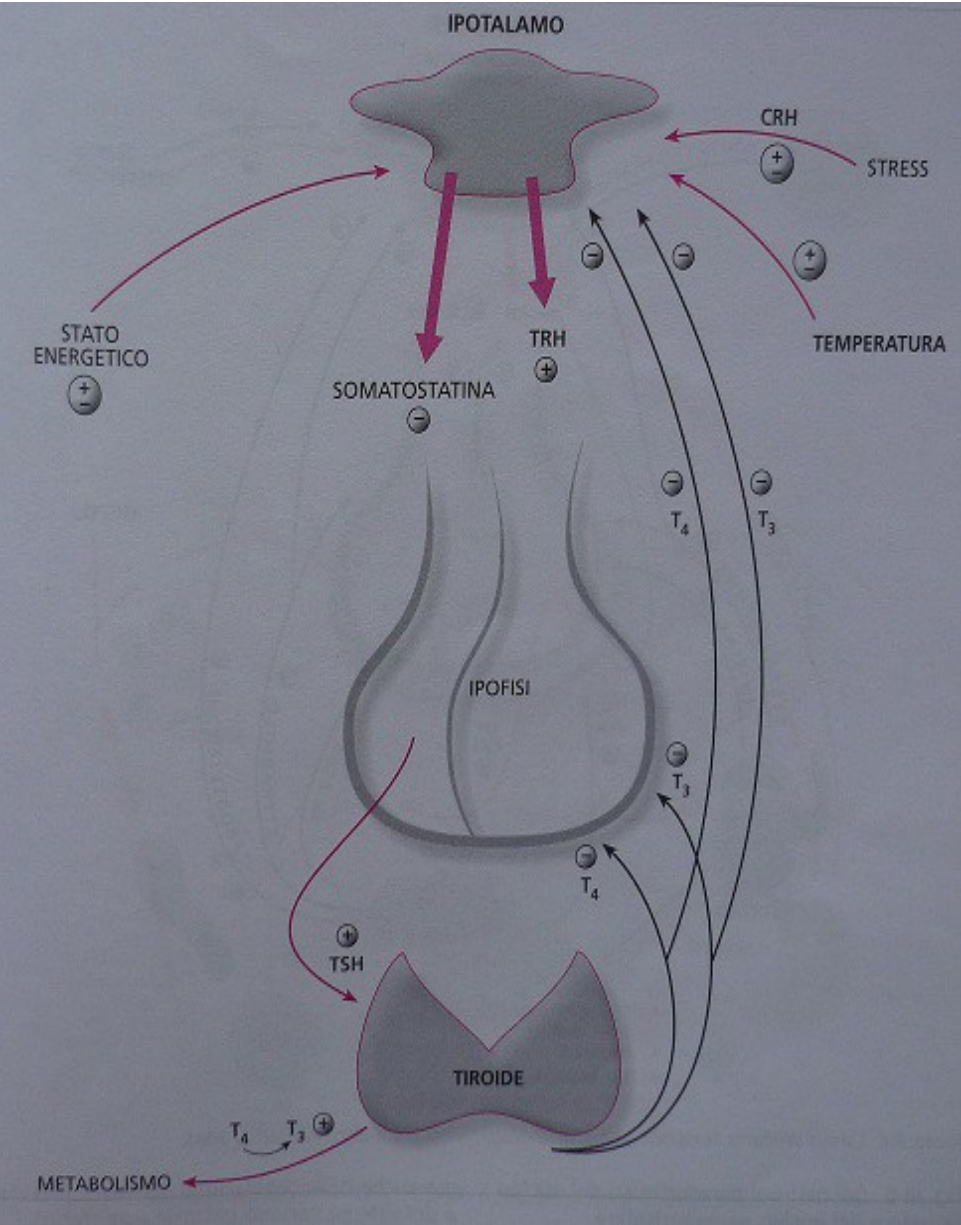
Asse
 Ipotalamo
 ipofisi
 surrene



Altri
 Assi
 Ipotalamo
 Ipofisari

STRESS ECCESSIVO

Stress/asse tiroideo



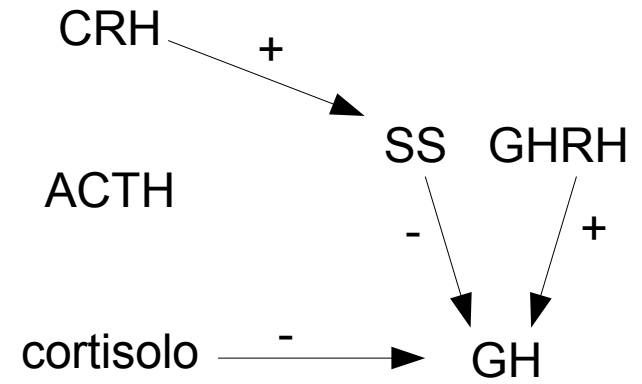
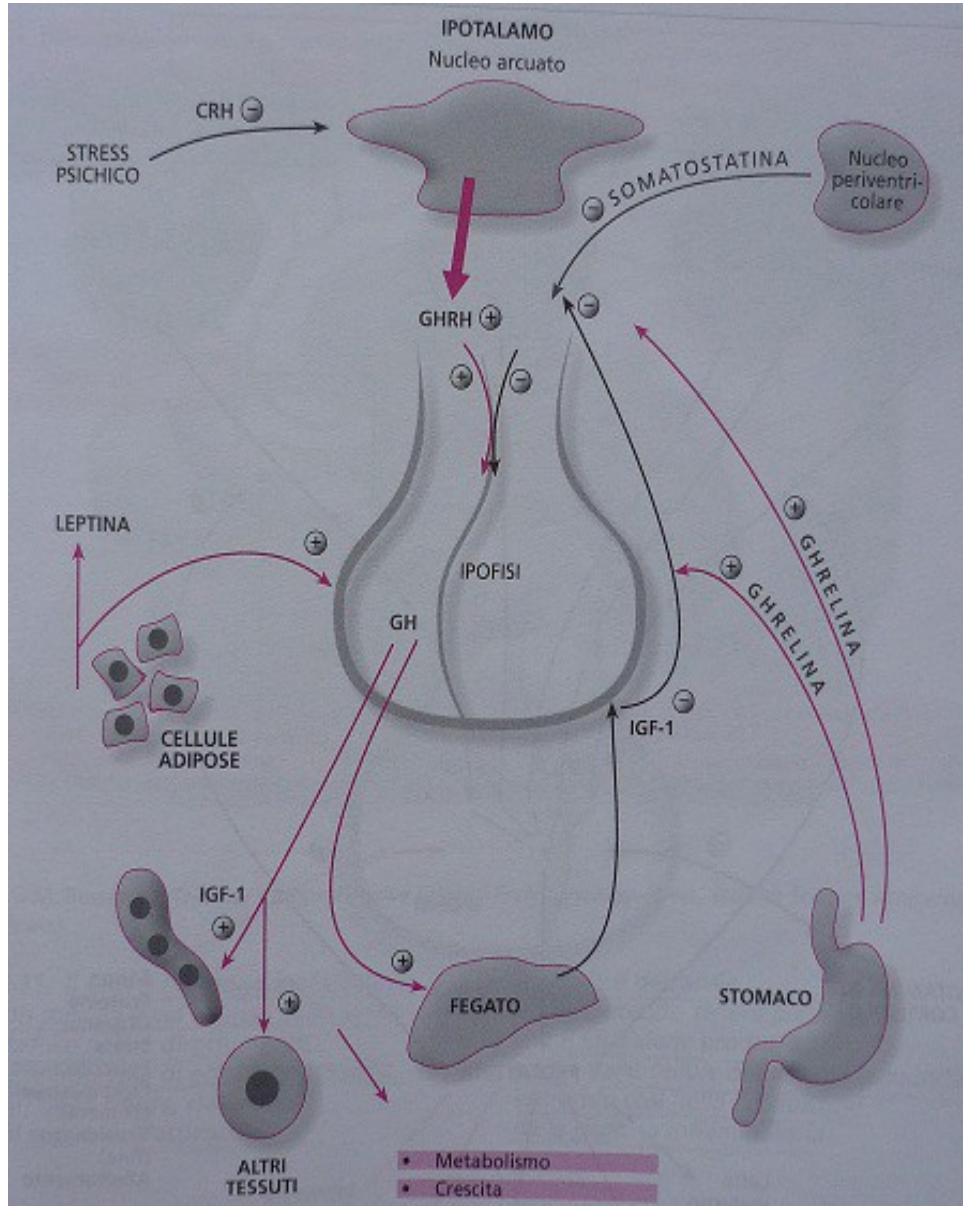
La tiroide è la ghiandola implicata nella produzione degli ormoni tiroidei, sotto regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide
Gli ormoni tiroidei regolano i processi energetici nell'organismo.

Una eccessiva attivazione dell'asse dello stress si ripercuote negativamente sull'asse tiroideo:
Il CRH aumentato causa indirettamente un ridotto rilascio del TSH

L'elevato cortisolo nel sangue blocca la conversione del T4 in T3, l'ormone tiroideo attivo.

Quindi uno stress elevato può creare disfunzioni alla tiroide , soprattutto (ma non solo) in senso ipotiroideo.

Stress/asse della crescita (somatotropico)



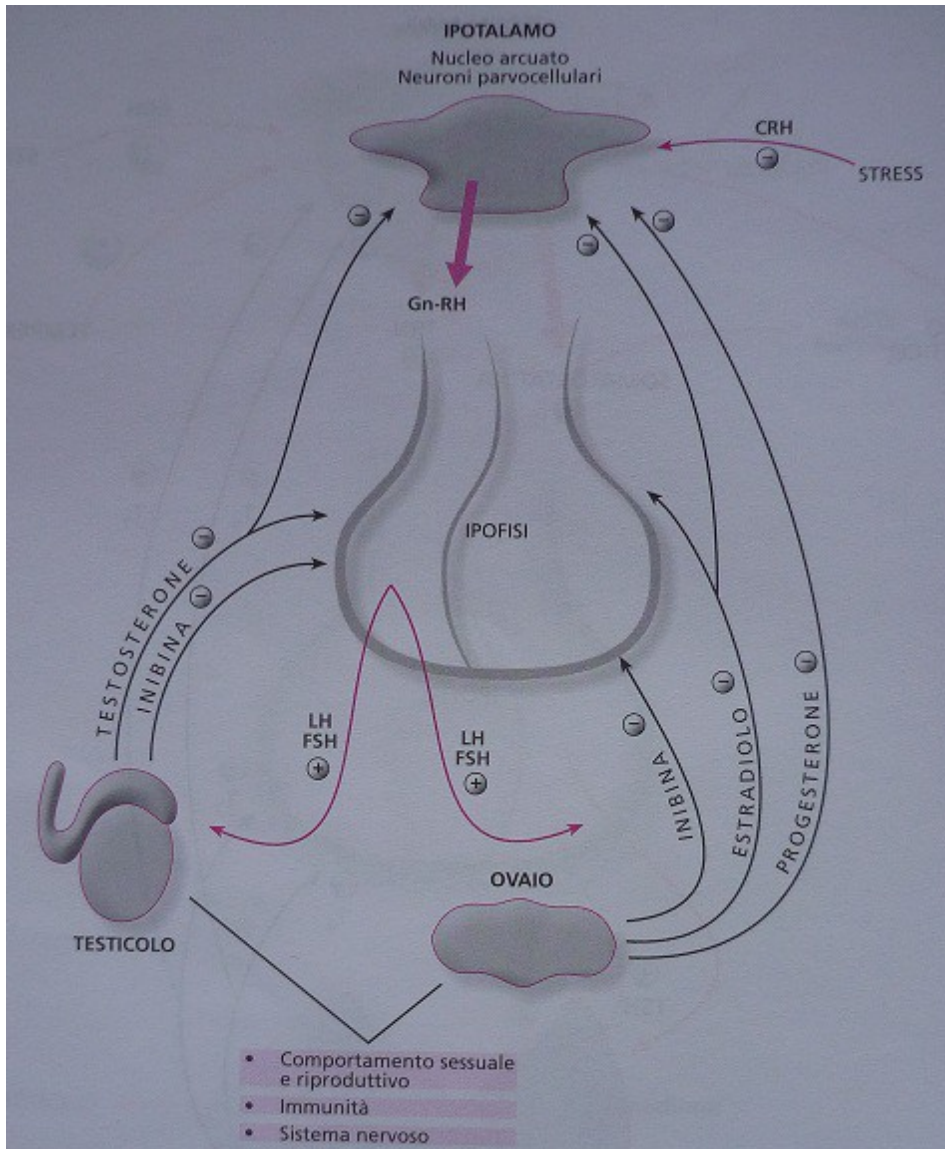
L'ormone della crescita, il GH, determina aumento di altezza e ponderale. Viene rilasciato dalla ipofisi per stimolazione ipotalamica del GHRH e viene invece inibito dalla somatostatina.

Il CRH in eccesso stimola la somatostatina
Il cortisolo interferisce con l'azione del GH

Ne può risultare uno squilibrio dell'asse della crescita anche grave.

Da molti decenni psicologi ed educatori hanno registrato fenomeni di ritardo o arresto della crescita , fino al cosiddetto nanismo psico-sociale, in bambini abbandonati in orfanotrofi o costretti a vivere in condizione di grave stress cronico.

Stress/asse gonadico



Le gonadi sono la ghiandole maschili (testicoli) e femminili (ovaie) implicate nella produzione degli ormoni sessuali (androgeni ed estrogeni) sotto regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi

Una eccessiva attivazione dell'asse dello stress si ripercuote negativamente sull'asse gonadico:

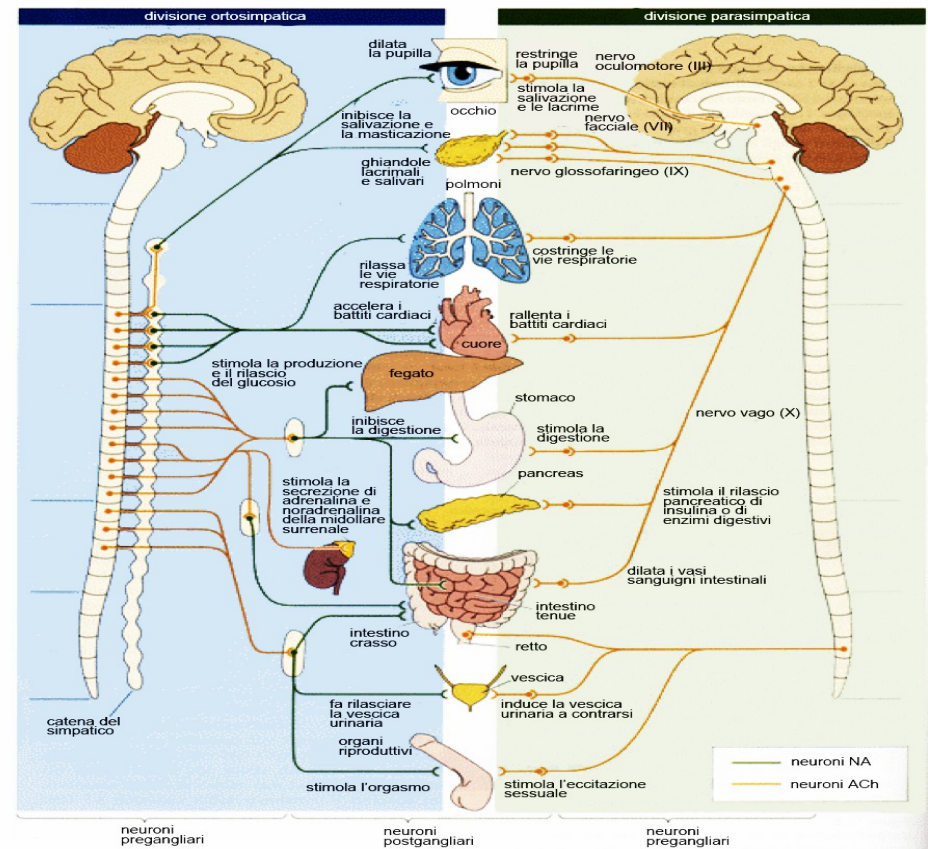
Il CRH ed il cortisolo aumentato sono in grado di inibire il rilascio ipotalamico del GnRH, il fattore attivante l'asse gonadico.

Eventi emozionali, particolarmente stressanti possono influire sulla sessualità e sulla fertilità con effetti negativi sul comportamento sessuale maschile (impotenza, eiaculazione precoce) e sul ciclo mestruale (amenorrea da stress)

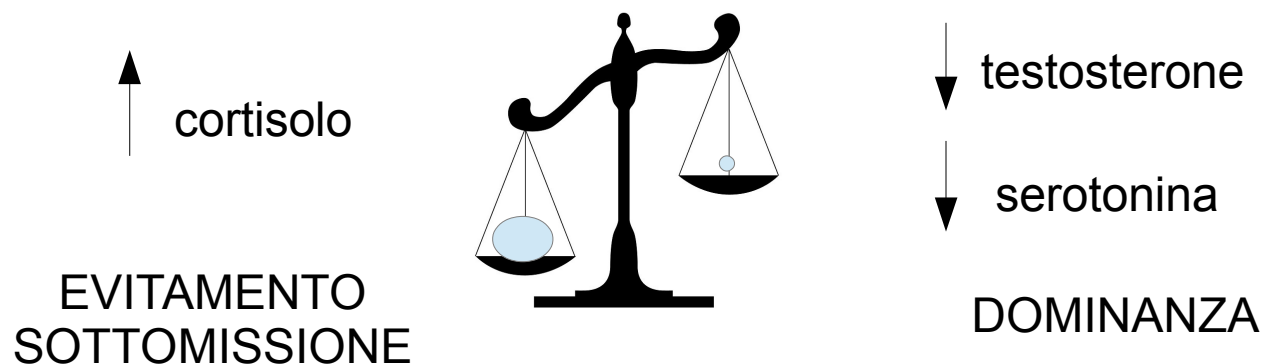
Nelle donne, ad es., sono accertati casi di **scomparsa delle mestruazioni** successiva ad eventi traumatici (amenorrea da stress) così come i disturbi mestruali nelle atlete, nelle ballerine, cioè in giovani donne esposte a un intenso stress fisico. In particolare, se la danza o l'attività fisica vengono iniziate da molto piccole e praticate per anni con continuità, in queste ragazze è frequente riscontrare un ritardo nella comparsa delle prime mestruazioni (menarca). Non sono rari neanche i disturbi mestruali che possono arrivare fino all'amenorrea.

Negli uomini l'aumento di cortisolo riduce il rilascio di testosterone. Questo contribuisce a determinare comportamenti di passività.

Inoltre l'incremento del tono ortosimpatico influisce negativamente sui meccanismi della sessualità maschile in cui vi è un equilibrio tra attività orto/para-simpatica. Infatti l'erezione è consentita e mantenuta dal tono parasimpatico mentre l'orgasmo e l'eiaculazione sono scatenati dall'attività ortosimpatica. Lo stress e la concomitante attivazione ortosimpatica tendono ad inibire l'erezione e a promuovere l'eiaculazione. Non è sorprendente quindi che **impotenza ed eiaculazione** precoce siano disturbi comuni per uomini particolarmente stressati.



Stress/ dominanza



Il cortisolo inibisce il **testosterone** quindi riduce l'aggressività e la reattività. Gli effetti psichici e comportamentali del cortisolo sono legati ai **comportamenti più “passivi”** di sottomissione, di paura, inibizione dell'aggressività di “inibizione dell'azione”.

Il livello di cortisolo è minimo nei maschi dominanti e massimo nei maschi più sottomessi, che mostrano segni di ansia da prestazioni, ansia da anticipazione, e anche di eiaculazione precoce.

Citiamo a questo proposito gli studi di Sapolsky (Stanford University) sui babbuini: i babbuini in libertà, in Kenia, mantengono una complessa gerarchia sociale ed i maschi subordinati stanno lontani dai maschi dominanti, quando possono. Se tenuti forzatamente in gabbie, i maschi subordinati, non potendo fuggire all'aggressività dei maschi dominanti, riportano gravi ulcere gastriche, coliti, ghiandole surrenaliche ingrossate e danni all'ippocampo. Molti muoiono, non per ferite o malnutrizione, ma per i gravi effetti dello stress continuo.

STRESS/Cervello

Il cortisolo prodotto dal surrene raggiunge il cervello legandosi a recettori del citoplasma di molti neuroni, con una serie di conseguenze tra cui una maggior entrata di ioni calcio.

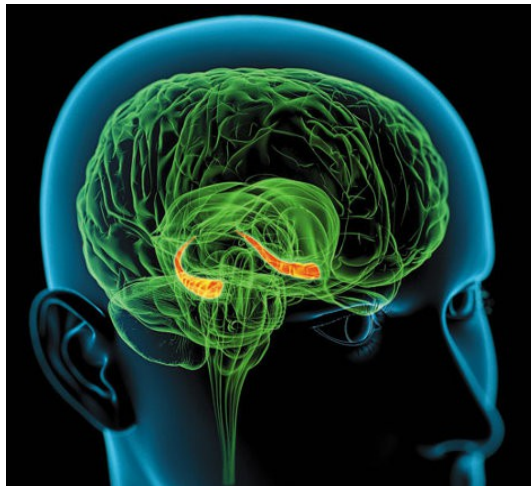
A breve termine il cortisolo ottimizza la capacità del cervello nell'affrontare la situazione stressante.

Se però i neuroni diventano saturi di ioni calcio muoiono.

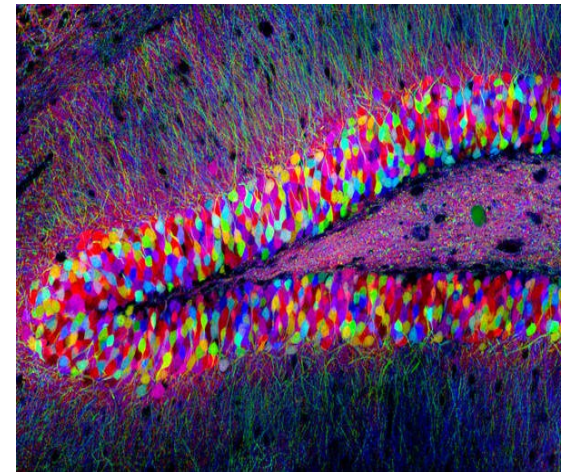
E' probabile che l'ipercortisolemia abbia effetti citotossici.

Iniezioni giornaliere di cortisolo nel ratto provocano avvizzimento dei dendriti e morte delle cellule che hanno recettori per il cortisolo. In modo particolare i danni si riscontrano all'ippocampo (Sapolsky).

Negli esseri umani sottoposti a forti stress si sono riscontrati forti cambiamenti nel cervello, soprattutto all'ippocampo.



L' ippocampo svolge un ruolo critico nella memorizzazione di apprendimenti legati alle emozioni e si è scoperto che in quest' area vi è una continua formazione di nuove cellule (neurogenesi) probabilmente implicate nella formazione di nuove memorie.



Però l' I. non è la sede dove i ricordi vengono depositati. Nel corso degli anni l'ippocampo trasferisce il controllo dei ricordi alla corteccia, dove rimangono incardinati addirittura per tutta la vita.

Un lieve stress stimola la memoria, grazie agli effetti performanti dell'adrenalina. Una volta attivati i neuroni corticali, occorre però il **riposo** per consolidare il ricordo. Il sonno potrebbe avere un ruolo centrale in questo.

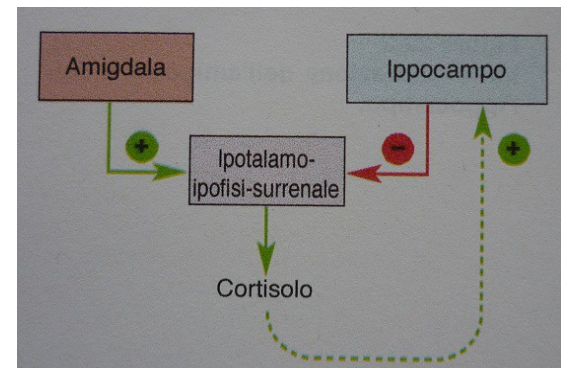
Uno stress abbastanza intenso e prolungato invece può provocare ai neuroni dell'ippocampo un danno reversibile o addirittura la morte cellulare con conseguente perdita di memoria esplicita a breve o lungo termine.

Ad es. , un'unica esperienza traumatica quale un incidente stradale può innalzare il livello di steroidi surrenali e dare una perdita di memoria riguardo l' incidente stesso. Se l' ippocampo ha un collasso da stress e non è in grado di svolgere la sua funzione durante l' evento, non avremo nessuna possibilità di ripescare volontariamente un ricordo cosciente dell'accaduto per il semplice fatto che non se ne è formato alcuno.

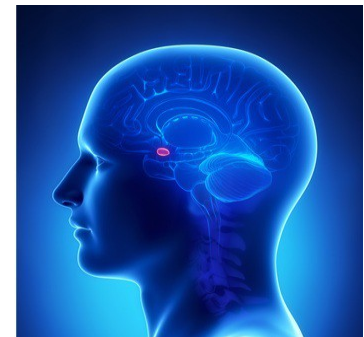
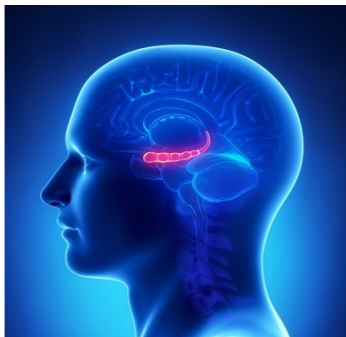
Se l'ippocampo invece è stato solo parzialmente alterato da un trauma può partecipare alla formazione di un ricordo debole e frammentario. In tal caso sarebbe possibile ricostruire mentalmente solo alcuni aspetti dell'esperienza traumatica.

In caso di gravi traumi prolungati (bambini ripetutamente vittime di violenza, reduci del Vietnam...) si è constatato un ippocampo di ridotte dimensioni. Questi sopravvissuti manifestano, in tal caso, un deficit significativo della memoria senza conseguenze né sul quoziente intellettivo né sulle facoltà cognitive

L' ippocampo gioca un ruolo importante nel meccanismo dello stress perché tende a spegnere l' attivazione eccessiva sia dell'amigdala sia della risposta neurovegetativa (a patto, come detto , che lo stress non sia eccessivo).



lo stress eccessivo, da un lato danneggia le funzioni l' ippocampo e dall'altro potenzia quelle dell'amigdala.



Condizioni di stress eccessivo predispongono a risposte esagerate proprio a causa dell' iperattivazione dell' amigdala, a svantaggio della corteccia e dell'ipotalamo (che consentono invece una risposta più adeguata al contesto).

Se l' ippocampo è danneggiato dallo stress, al contrario l' accudimento e la cura amorevole, in età neonatale , incrementa la grandezza dell'ippocampo ed influisce positivamente sulla flessibilità, adattabilità del sistema e capacità di risposta a situazioni stressanti.

L' attività motoria moderata stimola la neurogenesi dei neuroni ippocampali e funge da potente antistress.

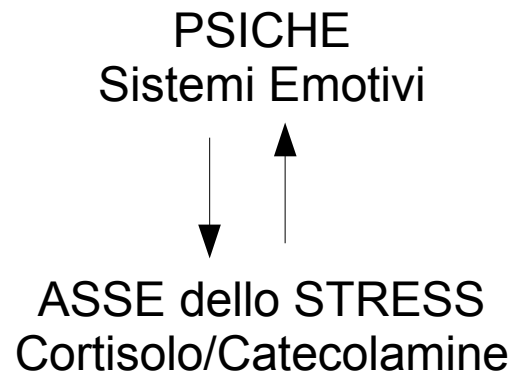
STRESS/Psiche

I sistemi emotivi PAURA, RABBIA, TRISTEZZA attivano l'asse dello stress.

L' inibizione dell'azione innesca un feedback positivo tra ACTH e cortisolo

Un' attivazione di questi sistemi in età precoce incrementa la sensibilità allo stress e predispone ad andare più facilmente incontro, in età adulta ad ansia e depressione

Sia nei disturbi d'ansia che nella depressione (le quali sono spesso compresenti) si osserva una iperattivazione dell'asse dello stress ed un aumento di CRH e cortisolo



Un'attivazione dell'asse dello stress influisce sugli stati emotivi e sui disturbi d'ansia ed umore.

Un'alta concentrazione di **cortisolo**, **adrenalina** e **noradrenalina** provoca stati d'ansia e paura. Iniezioni di cortisolo generano stati di ansia, terrore fino a depressione

Patologie caratterizzate da ipercortisolemia (es Cushing) o condizioni stressanti di vita hanno ripercussione sulla psiche generando ansia, irritabilità, nervosismo, depressione.

STRESS/Sistema immunitario

E' risaputo che le sostanze prodotte dallo stress tendono ad avere un effetto soppressivo sul sistema immunitario. Non a caso, il cortisone, che è il corrispettivo farmacologico del cortisolo endogeno, viene utilizzato in patologie infiammatorie per “spegnere” gli effetti del sistema immunitario e ridurre così l'infiammazione.

Ma, se la reazione di stress è una risposta biologica fondamentale, che mette in condizioni l'organismo di reagire al meglio di fronte a uno stressor, perché viene soppressa la risposta immunitaria?

A una gazzella che fugge di fronte ad un leone la maggiore disponibilità di catecolamine e cortisolo consente una risposta di fuga ottimale con l'aumento del battito cardiaco, l'aumento della pressione arteriosa e la conseguente maggiore disponibilità di sangue e nutrienti ai muscoli . Ma perché dovrebbe sopprimere l'immunità, quando potrebbe averne bisogno per far fronte alle conseguenze (non mortali) dell'attacco: per esempio per riparare una ferita ?

La spiegazione di questo paradosso è possibile considerando soprattutto la durata della reazione di stress...



Uno **stress acuto**, che dura quindi un tempo limitato ha normalmente un **effetto stimolante l'attività immunitaria**.

In uno stress acuto potrebbe verificarsi anche una eccessiva risposta immunitaria

Condizioni fisiologiche:

Il cortisolo a dosi “fisiologiche” incrementa la produzione di anticorpi e la proliferazione dei linfociti T.

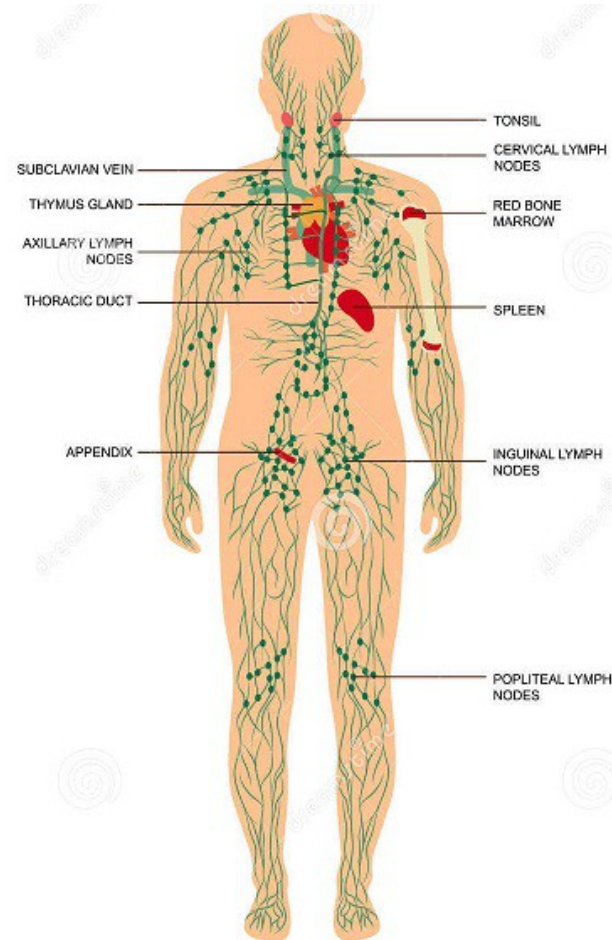
Le catecolamine, nel breve periodo, stimolano soprattutto i linfociti B e le natural killer.

Prime fasi di reazioni di stress:

si riscontra una riduzione del numero di globuli bianchi nel sangue periferico. Bruce McEwen ha dimostrato che in realtà non si tratta di una riduzione assoluta del numero di leucociti, bensì di una loro ridislocazione nei posti di combattimento.

In sostanza, in corso di stress acuto, c'è un allarme generale che caccia le cellule immunitarie dalle retrovie (sangue e organi linfoidi centrali) e le indirizza là dove servono per fronteggiare l'eventuale aggressione di un microorganismo: nei linfonodi e nelle superfici di possibile ingresso dei microorganismi ovvero cutanee e mucose (respiratorie e intestinali).

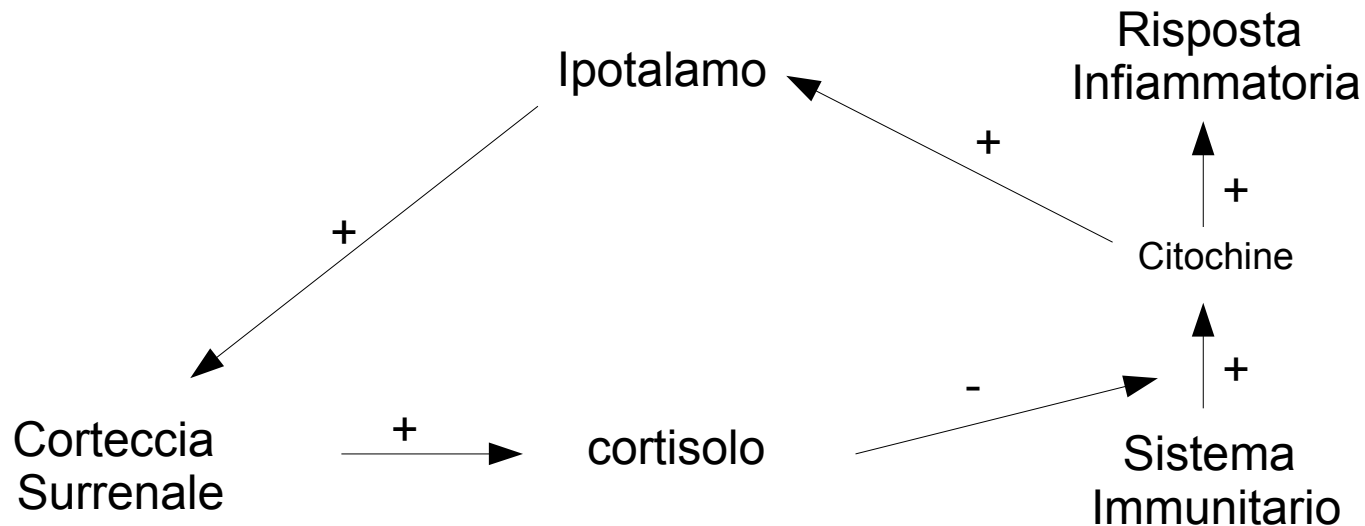
Se lo stress dura nel tempo o in corso di terapia cortisonica, si registra il fenomeno inverso: i linfociti vengono sequestrati in “caserma” (soprattutto nella milza).



Il sistema immunitario risponde agli stressor attivandosi e rilasciando sostanze (citochine) che sono alla base dei processi infiammatori.

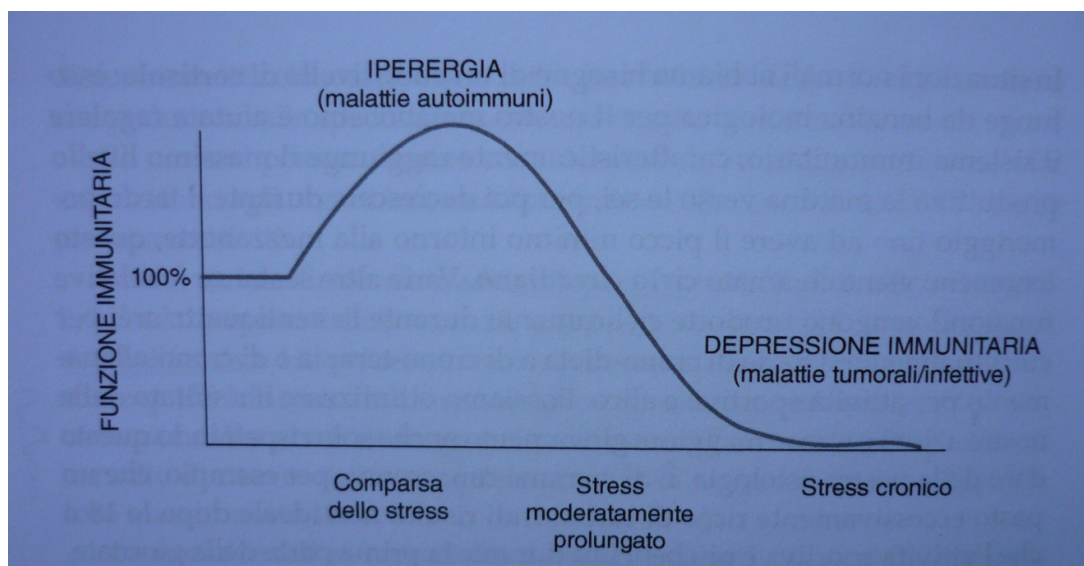
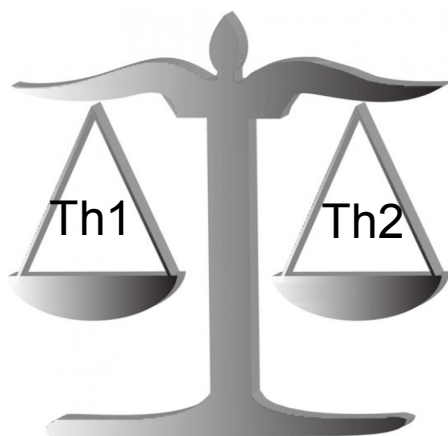
Queste citochine stimolano anche l'ipotalamo nella sintesi e rilascio del CRH e quindi l'ulteriore aumento del cortisolo. **L'ipercortisolemia inibisce l'ulteriore rilascio delle citochine da parte delle cellule del sistema immunitario.**

Pertanto, tra le citochine e il cortisolo è costantemente presente un equilibrio dinamico che permette il continuo adattamento del sistema neuroendocrino e del sistema immunitario come risposta agli stressor. **Nello stress quindi si liberano sia sostanze infiammatorie che ormoni antinfiammatori. E' un meccanismo di autoregolazione** della risposta immunitaria che però, se perpetrato, determina un'alterazione dei delicati equilibri su cui si basa la funzionalità del sistema immunitario stesso.



Nel medio e lungo periodo, sia cortisolo che catecolamine sopprimono l'attività immunitaria in particolare quella di tipo Th1 (immunità cellulo-mediata e attività delle natural Killer implicate nelle funzioni antivirale e antitumorale) e dislocando il sistema immunitario su un assetto Th2 (immunità mediata da anticorpi coinvolti nelle infezioni batteriche e nelle allergie).

Sistema Immunitario



Una alterazione dell'equilibrio funzionale dinamico del sistema immunitario predispone alla comparsa di svariate patologie. Riassumendo:

In caso di stress acuto, e dunque di aumento dell'attività immunitaria, si può verificare un eccesso di risposta immunitaria che può determinare anche una violenta reazione del sistema difensivo nei confronti del proprio organismo (**malattie autoimmuni**).

In caso di stress prolungato, invece, l'efficacia del sistema immunitario tende a ridursi creando terreno favorevole alla eventuale comparsa di **patologie infettive e tumorali**.

STRESS: dalla psiche al corpo

La cronicizzazione da inibizione dell'azione genera il rilascio di alti livelli di cortisolo e noradrenalina, che si manifestano in uno stato di stress cronico con ansia, angoscia e tensione psicofisica permanente.

L'inibizione dell'azione se viene protratta nel tempo produce **ipercortisolemia** con le seguenti conseguenze possibili: stress, deficit immunitari (tumori), malattie autoimmunitarie, sindrome metabolica, artrosi, ipertensione e cardiopatie, gastrite, disturbi del sonno rem, stanchezza, infiammazioni, ecc.

L'eccesso di noradrenalina generato dalla "inibizione dell'azione" genera **iperattività mentale e ipercontrollo** che mantiene l'ansia, la paura, la tensione mentale innescando comportamenti "tesi", "rigidi", "controllanti", oltre che ipertensione arteriosa, il blocco del diaframma e del ritmo del respiro, rigidità muscolare, serramento dentario, insonnia, disfunzioni sessuali.

STRESS: dal corpo alla psiche

Patologie caratterizzate da **ipercorticosurrenalismo** possono ripercuotersi sulla psiche.

es. Sindrome di Cushing: patologia caratterizzata da una eccessiva produzione di cortisolo a causa di un **TUMORE** alla ghiandole surrenaliche.

Sintomi:

Osteoporosi

Perdita di tono muscolare

Iperglicemia, diabete, obesità

Ipertensione arteriosa, disturbi alla coagulazione

Diminuzione della fertilità e libido

Nervosismo, Irritabilità

Difficoltà di concentrazione

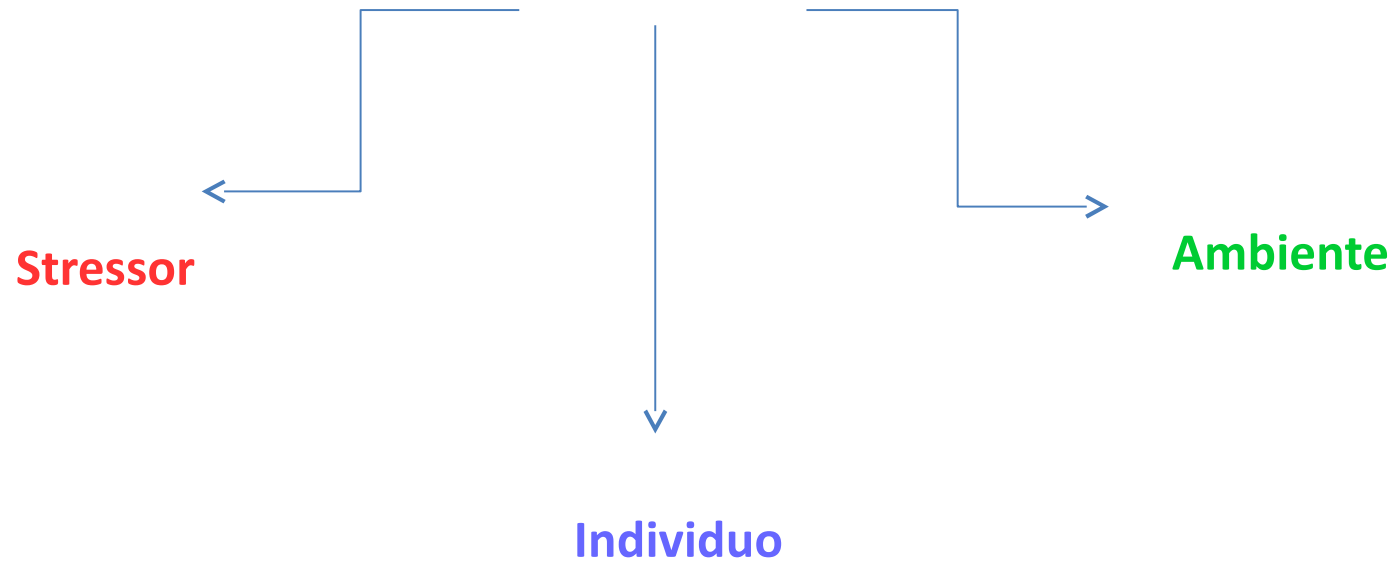
Diminuzione della memoria

Stanchezza, Apatia

Depressione



FATTORI INFLUENTI SULL'ATTIVAZIONE DELLA RISPOSTA ALLO STRESS



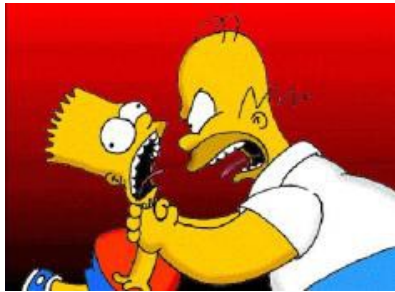
STRESSOR

Natura dello stressor

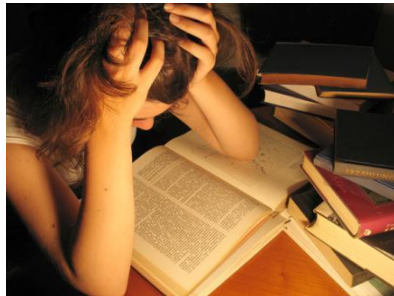
Gli stressors possono essere di varia natura: fisica (shock termico, elettrico) metabolico-biologica (riduzione dei livelli glicemici, infezione, intossicazione alimentare), psico-sociali (prova d'esame, evento di perdita) e ,pur inducendo una generale attivazione dei meccanismi di difesa, ognuno di essi ha una preferenziale stimolazione di uno o più sistemi (nervoso, endocrino, immunitario).

Durata

In base alla loro durata, i fattori di stress sono considerati



acuti (minuti-ore)



subacuti (< un mese)



cronici (mesi-anni)

Intensità

Un fattore di stress molto intenso ,anche se acuto, può avere effetti sovrapponibili ad uno meno intenso che dura per un periodo di tempo più lungo.

INDIVIDUO

Età

Negli anziani di solito il livello di cortisolo è al di sopra della norma a causa della diminuzione dei recettori ippocampali del cortisolo, che rende più difficoltosa la reazione di rientro nei parametri normali post-stress: quest'ultima infatti impiega il triplo del tempo rispetto a un soggetto giovane con il sistema recettoriale funzionante.

Sesso

Gli estrogeni alterano la capacità del cortisolo di realizzare un perfetto feed-back su ipotalamo e ipofisi. Quindi vi è una maggiore “vulnerabilità” femminile nella regolazione dell'asse dello stress.

Stile di vita

Lo stile di vita influisce sul livello di attività dei sistemi nervoso, endocrino, immunitario e sulla reattività dell'asse dello stress. Ad es. :

Alimentazione

la qualità/quantità degli alimenti è un fattore che può influire sullo stato infiammatorio dell'organismo, sull'umore e sulla reattività del sistema dello stress

Attività fisica

Una moderata costante attività fisica modula positivamente sia l'umore che lo stato infiammatorio dell'organismo. Attività fisica eccessiva e fatica determinano invece un sovraccarico allostatico.

Esperienze pregresse

Le esperienze pregresse possono influire positivamente o negativamente sulla risposta ad un evento stressante:

Possono essere “allenanti” per cui l'organismo, nel fronteggiare una situazione con la quale è già venuto in contatto precedentemente, potrà più facilmente innescare processi di difesa attiva efficaci.

In altri casi, soprattutto se l'evento è stato ad alto impatto emotivo, il ripresentarsi di una situazione anche lontanamente analoga, potrà innescare il processo di inibizione dell'azione con le sequele negative che lo caratterizzano. Le esperienze pregresse condizionano la risposta di difesa ed in modo particolare **l'imprinting nelle prime fasi di vita** influisce sul numero di recettori cerebrali per il cortisolo (soprattutto ipotalamici e ippocampali) e di conseguenza reattività dell'asse dello stress.

Neuropersonalità

A seconda della propria reattività di base, una persona si troverà tendenzialmente a sviluppare una **reazione attiva (adrenalinica) o reattiva-aggressiva (testosterone)**, oppure **un'inibizione dell'azione tesa-reattiva (cortisolo + noradrenalina) o ipotonica-arresa (cortisolo)**. Quando prevale l'effetto mediato dalla noradrenalina si evidenzia una risposta psicosomatica caratterizzata da una forte attivazione cognitiva di controllo, iperattività mentale, elaborazione continua delle possibili soluzioni di risposta agli stressor e di tensione neuromuscolare e psicofisica. L'eccesso di cortisolo caratterizza la “neuropersonalità cortisolica” esageratamente protetta, ansiosa e timorosa. Nei casi peggiori la persona può manifestare una **tendenza al collasso o alla dissociazione (attivazione Complesso Vagale Dorsale)**.

AMBIENTE

L'importanza dei fattori ambientali e climatici sulla salute è stata precocemente percepita dall'umanità. Lo studio delle caratteristiche delle acque, dei luoghi e dell'aria era il primo compito del medico. Scriveva Ippocrate:

“Si tratta di considerare l'uomo come un tutt'uno con l'ambiente che lo circonda , di analizzare le stagioni, il loro mutare ed evolvere , nonché la loro influenza sul corpo umano , non solamente dal punto di vista fisico, ma anche psicologico (...) i venti, le acque sorgive, le posizioni nelle quali si trovano le varie città (...) il particolare tipo di vita degli abitanti”

Ambiente geo-fisico

In vari studi è stata considerata la diversa incidenza di una patologia stress-correlata quale l'infarto in aree del globo a diversa longitudine e clima. Si è osservato:

nelle regioni fredde (Finlandia) un picco di eventi cardiaci nel periodo più freddo

nelle regioni calde (Africa tropicale) un picco nelle stagioni più calde

un appiattimento della curva all'Equatore

una curva bifasica nel Mediterraneo: picchi di incidenza in estate e in inverno

Negli organismi sottoposti a stress termico che si trova a vivere e lavorare in condizioni di temperatura ambientale di molto superiori o inferiori alla temperatura corporea i sistemi di regolazione omeostatica della temperatura interna vengono continuamente sollecitati nell'organismo. Questa condizione di allarme è accompagnata dalla liberazione di citochine e di altre sostanze infiammatorie , da parte sia dei vasi sanguigni sia della cellule immunitarie ed hanno come bersaglio l'insieme dell'organismo ma soprattutto l'ipotalamo, l'ipofisi, l'amigdala associandosi anche a irritabilità o depressione.

Rumori

Dalle orecchie il segnale acustico giunge ai talami e da qui alle cortecce uditive, dove viene decodificato integrando informazioni che vengono da altre aree sensoriali, soprattutto visive. Ma prima di compiere l'intero percorso, l'informazione dal talamo raggiunge per via diretta l'amigdala che fa una prima valutazione del segnale, atta a stabilire se dobbiamo preoccuparci o no. Un metro di valutazione è l'intensità del suono: se è forte è motivo di allarme. Certo l'integrazione con le altre aree corticali potrà incentivare o disconfermare l'allarme.

In una normale giornata cittadina, con rumori in genere costantemente sui 65 decibel l'amigdala viene continuamente attivata. Questo determina attivazione di varie aree del cervello e dell'ipotalamo compreso l'asse dello stress.

In uno studio si è visto come un ambiente rumoroso notturno altera nei bambini il ritmo circadiano di cortisolo con un rialzo nelle ore in cui invece dovrebbe essere basso (21-1) ed una difficoltà di concentrazione.

A queste conseguenze sulla salute individuale occorre anche aggiungere le conseguenze sulle relazioni sociali, e quindi sul clima interpersonale cittadino. Persone che fanno fatica a comunicare, che covano un'ansia sorda e immotivata, costruiranno anche un ambiente sociale difficile da vivere.

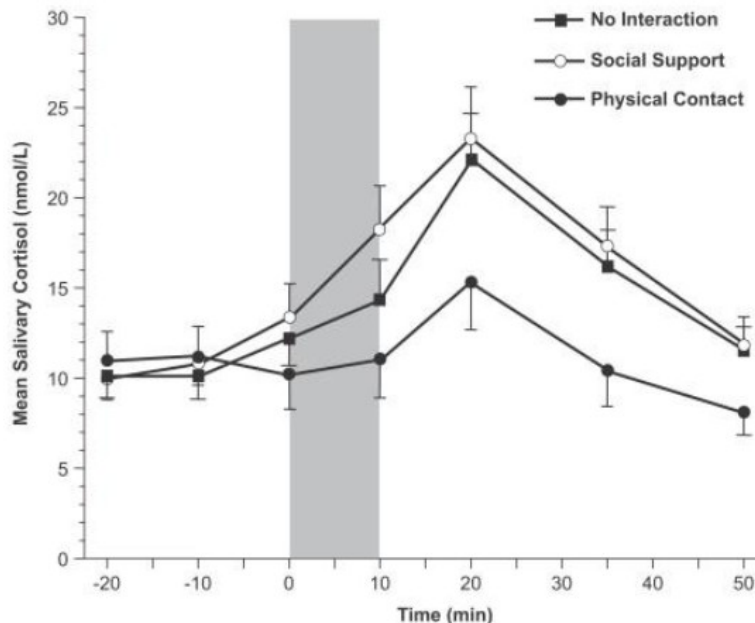
D'altro lato anche urla e litigi legati a condizioni familiari difficili attivano costantemente l'amigdala e l'asse dello stress nei bambini.

Ambiente relazionale

Le caratteristiche delle relazioni interumane rappresentano il più potente innesco biologico ambientale: gli studi sull'epigenetica riportano che in base alla qualità della relazione umana si “accendono o si spengono” determinati geni in senso funzionale o disfunzionale. Questo imprinting comincia già nella fase fetale ed è attivo fino all'ultimo giorno di vita.

Lo stress sociale tende ad attivare le seguenti aree neurali: corteccia prefrontale, amigdala, corteccia cingolata, ippocampo, insula, ipofisi...ma naturalmente nessuna cellula del corpo resterà immune da influenze!

Relazioni positive attivano i sistemi di recupero energetico e di rilassamento psicofisico, stimolano il rilascio di serotonina, ossitocina, endorfine e conferiscono maggiore capacità di risposta alle condizioni stressanti.



Scontro verbale fra donne una delle quali è

- Da sola
- Affiancata dal partner
- A contatto fisico col partner

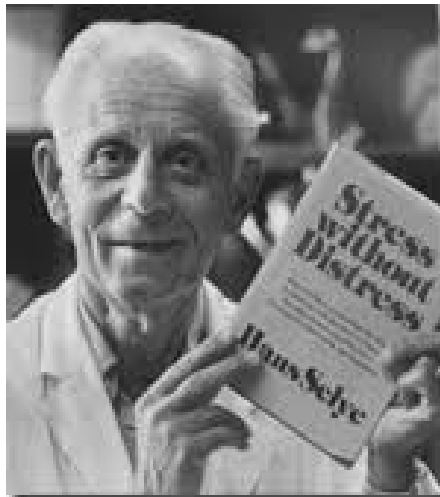
H. Selye, soprattutto nella seconda parte del suo lavoro scientifico, ha cercato a lungo di correggere un'immagine "giornalistica" dello stress, inteso come evento eccezionale e negativo. **"In realtà -scriveva Selye- lo stress è l'essenza della vita. Non è infatti possibile vivere senza adattarsi continuamente alle situazioni esterne , fisiche ambientali, sociali, in perenne mutamento"**.

L' unica costante nella vita è il cambiamento! Lo stress di per sé non è negativo, anzi è un allenamento alle continue sfide della vita; sono il suo eccesso e il suo perdurare nel tempo ad essere nefasti. Quello che bisogna distinguere è l'eustress dal distress:

EUSTRESS : Risposta adattativa ottimale dell'organismo all'ambiente e alle sue richieste
Vi è un livello di tensione e sollecitazione adeguato che si risolve col raggiungimento dell'obiettivo.

DISTRESS : Risposta adattativa compromessa da un'attivazione psico-fisica eccessiva.

Il precetto è quindi non evitare lo stress ma di vivere lo "Stress without Distress", come recita il titolo di un suo libro.





“Quello che conta non è l’eliminazione dello stress, che sarebbe come eliminare la vita, ma la sua gestione, per la quale non c’è una formula di successo uguale per tutti, anche se la strada da seguire è uguale per tutti: vivere in armonia con le leggi della Natura, stabilendo il proprio personale ritmo di marcia”

Hans Selye