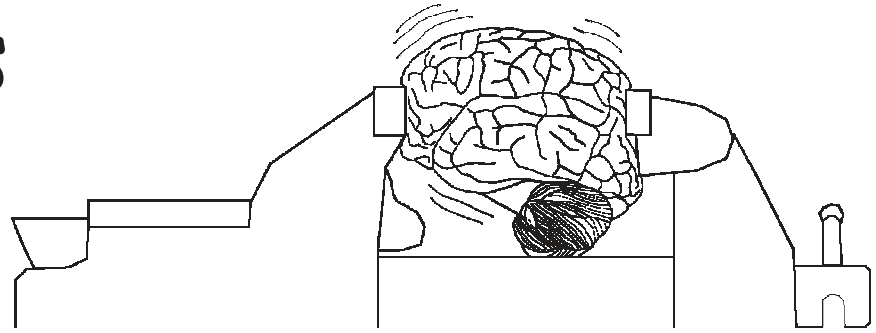


Lo stress



Lo stress colpisce anche le persone all'apparenza più tranquille. Tutti lo sperimentiamo: durante un esame, una gara sportiva, quando bisticciamo con un amico o affrontiamo un avversario. Perché si prova questa spiacevole sensazione e quali ne sono le cause? Ha un'utilità? Cosa succede se le cose vanno male? I neuroscienziati cominciano ora a capire come il cervello genera e coordina le risposte chimiche allo stress.

Cos'è lo stress? Perché è utile?

Lo stress è di difficile controllo: non indica tanto l'essere sotto pressione (e non sempre tale condizione è fonte di stress), quanto una sorta di errato confronto fra ciò che ci si aspetta accadrà e ciò che realmente sta accadendo. Molte sfide da affrontare sono di natura **psicologica** e riflettono le difficoltà di interazione con gli altri quando si è impegnati nella buona riuscita degli studi, si compete per far parte di una squadra sportiva o per un posto di lavoro. Altre forme di stress sono di natura **fisiche**, come le malattie acute o i traumi da incidenti stradali. La maggior parte delle cause di stress è eterogenea: dolore e malattie si accompagnano a preoccupazione e a tensione.

Lo stress è un processo fondamentale che colpisce ogni organismo, dai semplici batteri agli eucarioti più complessi quali i mammiferi. Negli unicellulari e nelle singole cellule umane, si sono evolute molecole in grado di fornire sistemi di protezione alla cellula medesima rispetto ad eventi inattesi provenienti dall'esterno e dalle loro conseguenze. Le **proteine heat-shock** sono ad esempio particolari molecole atte a guidare le proteine danneggiate là dove possano essere riparate o distrutte senza pericolo, al fine di proteggere la cellula da tossine o mal funzionamenti. Negli organismi complessi come l'uomo, i sistemi dello stress si sono evoluti come processi altamente sofisticati in grado di fronteggiare le sfide straordinarie, usando i mezzi di protezione cellulare come se fossero muri di cinta.

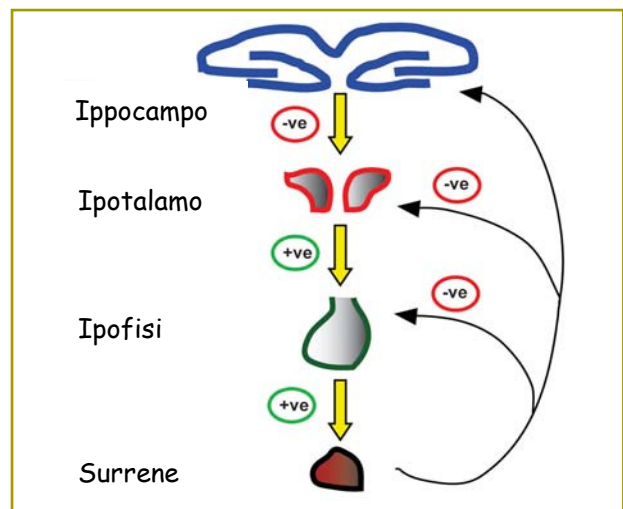
Stress e cervello

La risposta ad una condizione di stress viene coordinata dal cervello. L'allerta cognitiva interagisce con i segnali somatici dello stress a livello del flusso sanguigno quali ormoni, nutrienti e molecole infiammatorie, e con informazioni provenienti dai nervi periferici che regolano gli organi vitali e le sensazioni. Il cervello integra tale processo e produce una serie di risposte specifiche e graduate che ci vengono spiegate dalla **neuroendocrinologia**. Gli ormoni circolanti sono regolati dal cervello per permettere all'organismo di far fronte allo stress.

Attacco o fuga?

La risposta più semplice da individuare è l'attivazione immediata di quello che è chiamato **sistema nervoso simpatico**. Sottoposto ad uno stimolo stressogeno e formulata una risposta adeguata, il cervello attiva prontamente le vie nervose che partono dai centri di controllo del tronco cerebrale: si ha così il rilascio di noradrenalina in diverse sedi e di adrenalina dalle ghiandole surrenali (situate proprio sopra il rene). Il duplice rilascio sottende la risposta di **attacco-fuga**, la classica ed pronta reazione necessaria in situazioni di pericolo. Tutti possiamo riconoscere l'**iniziale sensazione di formicolio**, la **sudorazione**, l'**aumento dell'attenzione**, le **pulsazioni rapide**, l'**incremento della pressione sanguigna** e il generico **senso di paura** che proviamo nei momenti immediatamente successivi ad una situazione stressante. Questi sintomi sono causati dai recettori situati nei vasi sanguigni (dove causano la loro costrizione e il conseguente aumento della pressione ematica) e nel cuore (dove provocano un aumento dei battiti e la sensazione di palpitazione). I recettori cutanei danno poi luogo al raddrizzamento dei peli (pelle d'oca) e quelli intestinali causano quella disagiata sensazione addominale che si prova in situazioni stressanti. Tali sintomi sono preparatori all'attacco o alla fuga e incrementano l'apporto sanguigno agli organi vitali, ai muscoli e al cervello.

L'asse ipotalamo-ipofisi-surrenalico



L'asse ipotalamo-ipofisi-surrenalico (HPA). L'ipotalamo controlla il rilascio degli ormoni da parte dell'ipofisi che agisce sulle ghiandole surrenali. Ai vari livelli dell'asse opera un meccanismo inibitorio retroattivo del rilascio ormonale.

La seconda risposta neuroendocrina allo stress consiste nell'attivazione di un circuito crebrosomatico detto **asse HPA**, che connette fra loro **ipotalamo, ipofisi, surrene e ippocampo** trasportando ormoni specializzati attraverso il torrente ematico.

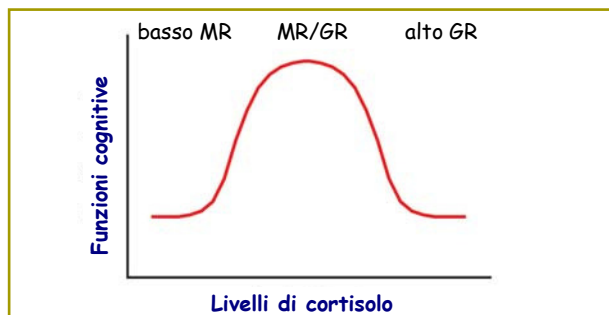
L'ipotalamo è la zona chiave per la regolazione dell'assetto ormonale: riceve fibre dalle aree del cervello che elaborano le informazioni emotive, inclusa l'amigdala, e dalle regioni del tronco cerebrale che controllano le risposte nervose del simpatico ed integra le informazioni per produrre una risposta ormonale che stimola la stazione successiva, ovvero l'ipofisi. A sua volta, essa mette in circolo un ormone detto **adrenocorticotropina (ACTH)**. L'ACTH stimola il surrene a secernere il cortisolo.

Il **cortisolo** è l'ormone steroideo chiave per capire la fase successiva della risposta allo stress. Esso innalza il livello ematico degli zuccheri e di altri metaboliti come gli acidi grassi, spesso a spese delle proteine, che vengono scisse in sostanze energetiche di pronto consumo (una sorta di "barretta al cioccolato" istantanea per muscoli e cervello!). Il cortisolo, come l'adrenalina innalza la pressione sanguigna e, in parole povere, fa sentire meglio! Se doveste fare un a solo ad un concerto, non vorreste certo essere assillati da altre preoccupazioni, ma vorreste fare del vostro meglio pensandoci il meno possibile: il cortisolo inibisce anche altri fenomeni quali la crescita, la digestione, l'infiammazione e persino la guarigione delle ferite e le pulsioni sessuali, tutte cose che si possono fare meglio in altri frangenti! L'ultimo stadio del circuito è il meccanismo di **retroazione del cortisolo sul cervello**. La più alta densità di recettori per il cortisolo è sita nell'ippocampo, struttura chiave per l'apprendimento e la memoria ma il cortisolo agisce anche sull'amigdala, che elabora la paura e l'ansia (con l'effetto di attivarla per consentire l'apprendimento della paura), e di disattivare l'ippocampo (per assicurare che le risorse non vengano sprecate considerando aspetti non necessari all'apprendimento). Il cortisolo è la chiave di volta della capacità di concentrarsi.

LO STRESS E' INEVITABILE: TUTTI NOI LO SPERIMENTIAMO. PUO' ESSERE DI NATURA PSICOLOGICA, FISICA O (DI SOLITO) ENTRAMBE.

La storia dei due recettori per il cortisolo e dell'ippocampo ridotto.

L'ippocampo ha molti recettori per il cortisolo, di due tipi diversi, chiamati **basso MR** e **alto GR**. Il basso MR viene attivato dai livelli normali di cortisolo circolante a livello dell'asse HPA e mantiene nella norma il metabolismo generale e i processi cerebrali. Quando tuttavia i livelli di cortisolo iniziano ad aumentare, soprattutto al mattino, l'alto GR inizia progressivamente ad attivarsi. In situazioni di stress, i livelli di cortisolo aumentano molto e attivano questi recettori, mentre l'ippocampo è inibito da un programma geneticamente controllato. Rappresentando graficamente il processo si ottiene una **curva a campana** che mette in relazione lo stress con il funzionamento cerebrale: poco stress fa bene, un po' di più fa meglio, ma troppo fa male!



La curva a campana dello stress. Poco stress può migliorare le cose, ma troppo le peggiora.

Depressione, iperattività e meccanismi dello stress

In alcune malattie cerebrali croniche è presente un eccessivo livello plasmatico di cortisolo. In particolare, nella depressione grave, si ha un'iperproduzione di cortisolo: studi recenti indicano che anche l'ippocampo appare di dimensioni ridotte. Questi dati hanno portato gli psichiatri a ritenere la **depressione maggiore** come una condizione di stress prolungato. Non è per nulla dimostrato che l'aumento del cortisolo sia la causa primaria di questa malattia piuttosto che la conseguenza di un grave scempenso psicologico e dello stress ad esso conseguente. I pazienti, tuttavia, traggono giovamento dall'inibizione della produzione o dell'azione del cortisolo, soprattutto nei casi in cui gli antidepressivi classici sono inefficaci. Gli antidepressivi spesso servono a normalizzare l'iperattività dell'asse HPA, in parte regolando la densità dei recettori MR e GR a livello cerebrale, soprattutto nell'ippocampo. I neuroscienziati sperano di poter mettere a punto trattamenti più efficaci per i disturbi da stress ce agiscono riaggiustando il sistema di controllo retroattivo e riducendo l'eccessiva risposta ormonale.

Stress e invecchiamento

L'invecchiamento cerebrale si accompagna ad una generale diminuzione delle funzioni superiori che varia notevolmente da individuo a individuo: alcuni (buon invecchiamento), mantengono buone capacità cognitive mentre altri no (cattivo invecchiamento). E' possibile fornire una spiegazione a livello molecolare? I livelli di cortisolo solo più alti nel cattivo invecchiamento che in quello buono. L'aumento del cortisolo precede il declino delle capacità mentali, che sono associate alla diminuzione, osservabile nelle scansioni cerebrali, delle dimensioni dell'ippocampo. Esperimenti su cavie hanno dimostrato che tenendo basso dalla nascita, o anche da un'età intermedia, il livello dell'ormone dello stress, si previene la comparsa dei disturbi di memoria tipici dei soggetti non trattati. Sembra che gli individui con un'eccessiva risposta ormonale allo stress (non quelli più stressati, ma quelli che rispondono di più agli stimoli stressogeni), siano quelli che con l'età mostrano una maggior compromissione della memoria ed altri disturbi cognitivi. Se questo valesse anche per gli esseri umani, si potrebbero sviluppare farmaci antidepressivi che mantengano l'asse ipotalamo-ipofisi-surrenale sotto controllo. Lo stress è una componente rilevante della vita moderna. C'è ben altro in questa storia, ma per raccontarlo dobbiamo introdurre il sistema immunitario.