

Disturbi psicosociali

Attivazione persistente dell'asse HPA e MUS

Insonnia, disturbi del tono dell'umore, ansia, attacchi di panico, depressione

Ritmo circadiano dell'asse HPA e fattori di stress

Il ritmo circadiano fisiologico dell'asse HPA è fondamentalmente regolato al livello dell'**ipotalamo**⁽⁷⁾, precisamente dalla regione del nucleo soprachiasmatico (SCN, SupraChiasmatic Nucleus), situata immediatamente al di sopra del chiasma ottico e collegata alle retine mediante il tratto retino-ipotalamico. Detta regione è connessa al nucleo paraventricolare (PVN, ParaVentricular Nucleus), sede principale di **sintesi del CRH** (Corticotropin Releasing Hormone). I recettori di CRH dell'**adenoipofisi** (nucleo anteriore dell'ipofisi) controllano la **sintesi ed il rilascio di ACTH** (AdrenoCorticoTropic Hormone o corticotropina) nel flusso sanguigno. L'ACTH agisce sui **recettori di membrana delle cellule corticosurrenali**, stimolando la produzione di diversi ormoni, prevalentemente **cortisolo** (oltre ad altri glucocorticoidi, mineralcorticoidi, deidroepiandrosterone ed ormoni sessuali).

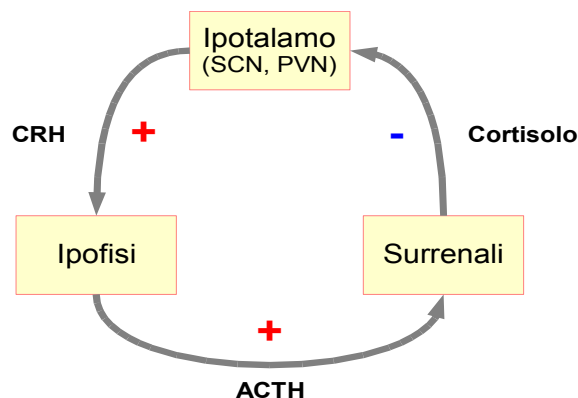


fig. 1: schema delle interazioni dell'asse HPA

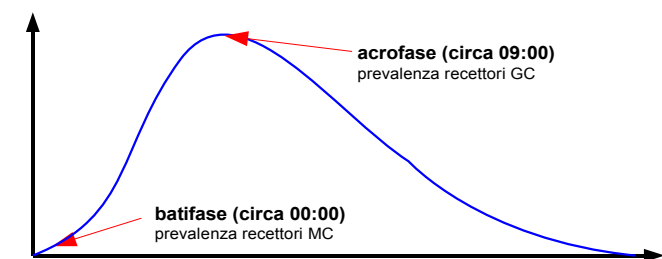


fig. 2: ritmo circadiano fisiologico del cortisolo

mantenimento del ritmo circadiano del rilascio di CRH: i legami con i ricettori di mineralcorticoidi prevalgono nella prima fase notturna (durante la fase di abbassamento del livello di cortisolo), mentre i legami con i recettori di glucocorticoidi (sia nell'ipotalamo che nell'ippocampo) vengono occupati prevalentemente nell'acrofase del livello di cortisolo, aumentando l'effetto inibitorio di quest'ultimo sulla secrezione di CRH e, conseguentemente, di ACTH.

Una delle possibili problematiche relative all'eccessiva concentrazione di cortisolo, è l'attivazione dei recettori di glucocorticoidi presenti nell'amigdala^(1,2,7) (causando una reazione simile a quella dovuta ad eccesso di stress emotivo), che si verifica appunto quando il livello di cortisolo è tale da aver già in qualche modo saturato i recettori di ippocampo ed ipotalamo: questa situazione comporta un'inversione del feedback fisiologico del cortisolo, stimolando la sintesi di CRH (proinfiammatorio a livello periferico),

Nel cervello, il Cortisolo trova grande affinità nei legami con recettori di mineralcorticoidi (MC) presenti nell'ippocampo, risulta invece meno affine ai legami con i recettori di glucocorticoidi (GC) nell'ipotalamo, nell'ipofisi ed in altre zone della struttura cerebrale. La tipologia di recettori coinvolti nei legami con il cortisolo è un fattore direttamente coinvolto nel

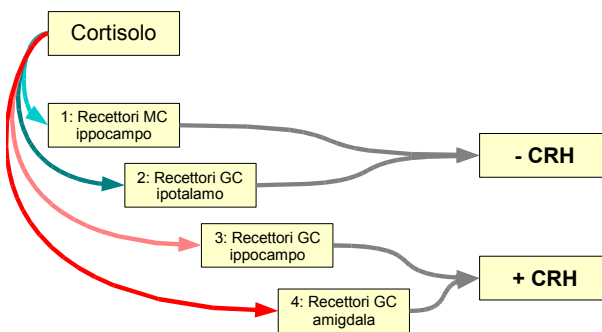


fig. 3: legami del cortisolo cerebrale

con l'estrema conseguenza di un'ulteriore stimolo della corteccia delle surrenali alla produzione di cortisolo, da cui la perdita del ritmo fisiologico dell'asse HPA, nonché la modifica della sua regolazione omeostatica.

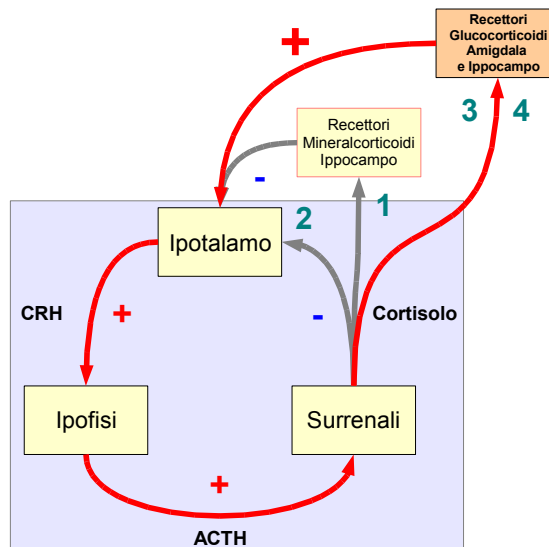


fig. 4: eccesso e alterazione del feedback del cortisolo

Disturbi del sonno

Recenti studi segnalano come l'aumento della secrezione di CRH si associ ad una diminuzione del sonno di fase più profonda^(6,7) e ad un aumento dello stato di veglia. Le misurazioni elettroencefalografiche hanno infatti evidenziato, in corrispondenza ad un incremento di CRH, la diminuzione delle frequenze δ (delta), le più basse e caratteristiche delle fasi di sonno più profonde (dette appunto SWS, Slow-Wave Sleep).

L'attività stressoria esercitata dall'eccesso o perdita della ritmicità del cortisolo, che può facilmente correlarsi a stati infiammatori cronici o a cattiva nutrizione⁽¹³⁾ (vedi *"Sintomi vaghi ed aspecifici – Stress dell'asse HPA e infiammazione cronica"*, *"Nutrizione clinica – Nuove applicazioni pratiche diagnostiche e terapeutiche"*, dispositivi TomEEx e BIA-ACC), similmente ai fattori di stress psicologico o emotivo che coinvolgono forti reazioni dell'amigdala, **porta quindi ad un drastico peggioramento del riposo** (ed alla relativa sintomatologia da affaticamento cronico). Il processo in questione risulta particolarmente problematico in quanto **la stessa perdita di qualità del sonno aumenta l'attivazione dell'asse HPA**.

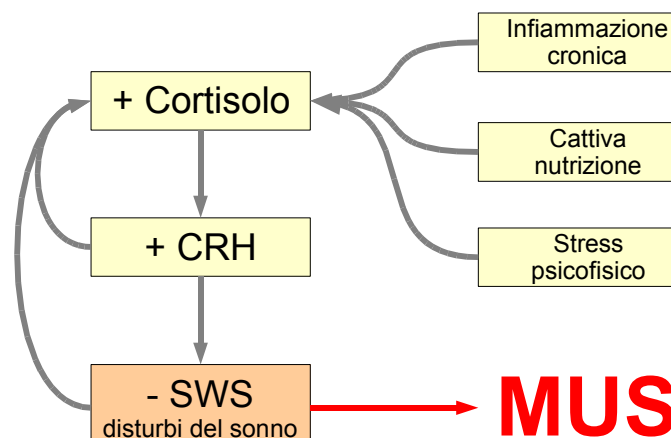


fig. 4: HPA e disturbi del sonno

Diverse fonti hanno confermato come l'**insonnia cronica** si accompagni a **livelli elevati di cortisolo, in particolare durante la sera e la prima fase del riposo notturno** (vedi Portale DINU). Il **livello serale di cortisolo** risulta inoltre correlato al **numero di risvegli notturni** sia nei soggetti affetti da insonnia che in quelli non soggetti a tale disturbo.

Un graduale recupero del paziente, che persegua attraverso più modalità l'abbassamento del livello di cortisolo serale ed il ripristino del ritmo circadiano dell'asse HPA (vedi dispositivo RegMatEx, portale DINU), potrà perciò apportare notevoli benefici, fino alla scomparsa dei sintomi legati alla qualità del sonno.

Disturbi del tono dell'umore, ansia, depressione, attacchi di panico

Molti studi hanno sottolineato il legame tra disfunzioni dell'asse HPA e diverse sindromi psichiatriche^(10,12,), particolarmente evidenti nel caso della depressione. La base del sistema di reazione allo stress consiste nel rilascio di CRH e di noradrenalina (o norepineprina), con la conseguente **stimolazione dei sistemi** correlati, cioè **asse HPA e sistema nervoso simpatico** (aumento della frequenza cardiaca, inibizione della secrezione di insulina, alterazione della termoregolazione ecc.). Il rilascio a livello cerebrale di CRH (ipotalamo) e noradrenalina (locus coeruleus), sono processi strettamente legati ed in grado di stimolarsi vicendevolmente al fine di predisporre la risposta allo stress da parte dell'organismo, che comporta, oltre alla stimolazione della surrenali ed all'instaurazione di un rapporto sfavorevole fra secrezione di cortisolo e DHEA (deidroepiandrosterone), l'inibizione della secrezione di insulina. Le interazioni coinvolgono strettamente anche la regione dell'amigdala^(14,15), mediatrice della memoria emotiva e degli stati di ansia e paura.

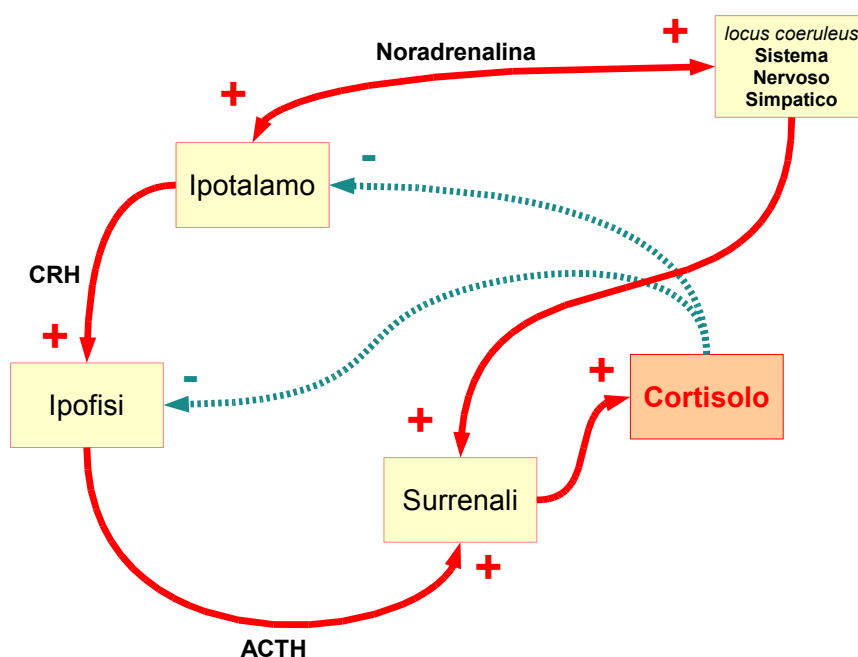


fig. 5: iperattività dell'asse HPA e del sistema nervoso simpatico in soggetti ansioso-depressivi

Molti studi segnalano l'**iperattività dell'asse HPA**, e la conseguente disfunzione neuroendocrina, quale **segno distintivo dei disturbi ansioso-depressivi**, al punto da considerarla un vero e proprio **metodo di discriminare tra generici stati di malinconia e patologie cliniche**^(3,4,5). La valutazione del livello di stress dell'asse HPA (vedi dispositivo TomEEx), la valutazione delle abitudini nutrizionali⁽¹³⁾ (vedi portale DINU), e la graduale modulazione del livello di glucocorticoidi (vedi dispositivo RegMatEx e portale DINU)

restano pertanto degli aspetti fondamentali nell'approccio fisiologico a questo tipo di disturbi.

Bibliografia

1. van Stegeren AH, Wolf OT, Everaerd W, Scheltens P, Barkhof F, Rombouts SA, *Endogenous cortisol level interacts with noradrenergic activation in the human amygdala*, Neurobiol Learn Mem. 2006 Jul 31;
2. Urry HL, van Reekum CM, Johnstone T, Kalin NH, Thurow ME, Schaefer HS, Jackson CA, Frye CJ, Greischar LL, Alexander AL, Davidson RJ, *Amygdala and ventromedial prefrontal cortex are inversely coupled during regulation of negative affect and predict the diurnal pattern of cortisol secretion among older adults*, J Neurosci. 2006 Apr 19;26(16);
3. Halbreich U, *Major depression is not a diagnosis, it is a departure point to differential diagnosis -- clinical and hormonal considerations*, Psychoneuroendocrinology. 2006 Jan;31(1):16-22;
4. Antonijevic IA, *Depressive disorders -- is it time to endorse different pathophysiologies?*, Psychoneuroendocrinology. 2006 Jan;31(1):1-15;
5. Stewart JW, Quitkin FM, McGrath PJ, Klein DF, *Defining the boundaries of atypical depression: evidence from the HPA axis supports course of illness distinctions*, J Affect Disord. 2005 Jun;86(2-3):161-7;
6. Buckley TM, Schatzberg AF, *Aging and the role of the HPA axis and rhythm in sleep and memory-consolidation*, Am J Geriatr Psychiatry. 2005 May;13(5):344-52;
7. Buckley TM, Schatzberg AF, *On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep – normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders*, J Clin Endocrinol Metab. 2005 May;90(5):3106-14;
8. Turner-Cobb JM, *Psychological and stress hormone correlates in early life: a key to HPA-axis dysregulation and normalisation*. Stress. 2005 Mar;8(1):47-57;
9. McBeth J, Chiu YH, Silman AJ, Ray D, Morriss R, Dickens C, Gupta A, Macfarlane GJ, *Hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis function and the relationship with chronic widespread pain and its antecedents*, Arthritis Res Ther. 2005;7(5):R992-R1000;
10. Tafet GE, Smolovich J, *Psychoneuroendocrinological studies on chronic stress and depression*, Ann N Y Acad Sci. 2004 Dec;1032:276-8;
11. Kudielka BM, Buske-Kirschbaum A, Hellhammer DH, Kirschbaum C, *HPA axis responses to laboratory psychosocial stress in healthy elderly adults, younger adults, and children: impact of age and gender*, Psychoneuroendocrinology. 2004 Jan;29(1):83-98;
12. Mello Ade A, Mello MF, Carpenter LL, Price LH, *Update on stress and depression: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis*, Rev Bras Psiquiatr. 2003 Oct;25(4):231-8. Epub 2004 Jan 15;
13. Gonzalez-Bono E, Rohleder N, Hellhammer DH, Salvador A, Kirschbaum C, *Glucose but not protein or fat load amplifies the cortisol response to psychosocial stress*, Horm Behav. 2002 May;41(3):328-33;
14. Drevets WC, Price JL, Bardgett ME, Reich T, Todd RD, Raichle ME, *Glucose metabolism in the amygdala in depression: relationship to diagnostic subtype and plasma cortisol levels*, Pharmacol Biochem Behav. 2002 Mar;71(3):431-47;
15. Posener JA, DeBattista C, Williams GH, Schatzberg AF, *Cortisol feedback during the HPA quiescent period in patients with major depression*, Am J Psychiatry. 2001 Dec;158(12):2083-5;
16. Schule C, Baghai T, Zwanzger P, Minov C, Padberg F, Rupprecht R, *Sleep deprivation and hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis activity in depressed patients*, J Psychiatr Res. 2001 Jul-Aug;35(4):239-47;
17. Gerra G, Zaimovic A, Mascetti GG, Gardini S, Zambelli U, Timpano M, Raggi MA, Brambilla F, *Neuroendocrine responses to experimentally-induced psychological stress in healthy humans*, Psychoneuroendocrinology. 2001 Jan;26(1):91-107;
18. Doering S, Wedekind D, Pilz J, Bandelow B, Adler L, Huether G, *Cortisol in night-urine: Introduction of a research method in psychoneuroendocrinology*, Z Psychosom Med Psychother. 2001;47(1):42-57.