

X ISNIM CONGRESS & III SIPNEI CONGRESS

STRESS E SVILUPPO CEREBRALE

Andrea Minelli

Università di Urbino Carlo Bo

Studi clinici ed epidemiologici hanno rilevato una chiara associazione fra l'esposizione a stress fisico e psicosociale in epoche precoci della vita (*early-life adversity*, ELA: abusi, maltrattamenti, deprivazione sociale e affettiva, relazioni conflittuali in famiglia) e il rischio di sviluppare disturbi neuropsichiatrici in età adulta. Meno chiari, ad oggi, sono i meccanismi che mediano tale associazione.

Ricerche condotte su modelli animali e campioni autoptici umani hanno evidenziato l'associazione tra ELA e modificazioni epigenetiche a livello cerebrale. Nell'ippocampo, ELA alterano il *pattern* di metilazione del promotore del gene per il recettore dei glucocorticoidi (GR), riducendo così l'espressione dei GR e il controllo inibitorio ippocampale sull'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA). L'aumentata reattività dell'asse dello stress e l'ipersecrezione di cortisolo inducono atrofia neuronale, modificano l'estensione e la complessità dell'arborizzazione dendritica, riducono la neurogenesi e la sinaptogenesi. Tali effetti hanno un impatto rilevante sulle traiettorie ontogenetiche del cervello, alterando la struttura, l'attività e la connettività di aree corticali e limbiche (ad esempio ippocampo, amigdala, insula e corteccia prefrontale) coinvolte in una varietà di importanti funzioni cerebrali, quali memoria di lavoro, processi esecutivi e decisionali, elaborazione e controllo degli stati emozionali, risposta agli *stressor*.

Analisi morfometriche di risonanza magnetica hanno rivelato una riduzione del volume e dello spessore della sostanza grigia in corrispondenza della corteccia prefrontale e temporale di soggetti giovani e adolescenti esposti a traumi e deprivazioni sociali; al contrario, il volume dell'amigdala è aumentato in bambini cresciuti in orfanotrofi o allevati da madri depresse. Studi di *neuroimaging* funzionale hanno mostrato che la reattività di amigdala e ippocampo a stimoli emozionalmente salienti è incrementata nei soggetti esposti a ELA. Inoltre, bambini esposti a trauma presentano un rafforzamento della connettività funzionale all'interno del circuito di "saliencia" (comprendente regioni corticali quali cingolo anteriore e insula, insieme a strutture sottocorticali come amigdala e nuclei del tronco encefalico), un *network* che si attiva in presenza di stimoli che hanno rilevanza personale e sono in grado di evocare risposte fisiche ed emozionali.

Alla luce di queste evidenze, sembra che le alterazioni dello sviluppo cerebrale correlate ad ELA modifichino il *processing* degli stimoli ambientali nel senso di esagerare l'attribuzione di saliencia agli eventi e di potenziare le risposte psicofisiologiche agli stressor. Da qui gli effetti cognitivi e affettivi che, pur osservabili già nell'adolescente come disturbi dell'apprendimento e del comportamento sociale, potrebbero contribuire alla patogenesi dei disturbi neuropsichiatrici in età adulta.

X ISNIM CONGRESS & III SIPNEI CONGRESS

STRESS AND BRAIN DEVELOPMENT

Clinical and epidemiological studies have provided convincing evidence proving an association between the exposition to early-life stress (ELA, encompassing different types of physical and/or emotional violence, abuse or neglect) and the increased risk for a variety of neuropsychiatric diseases in adulthood. However, mechanisms underlying such association are still poorly understood.

Based on evidence collected on animal models and post-mortem in humans, ELA can induce epigenetic modifications in the brain. In the hippocampus, ELA were shown to alter DNA methylation pattern of neuron-specific glucocorticoid receptor (GR) promoter, thereby reducing GR expression and hippocampal inhibitory control on the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. Increased HPA reactivity and stress hormone secretion can have detrimental effects on the nervous system, inducing neuronal atrophy, altering the extension and complexity of neuronal dendritic arborization, reducing neurogenesis and synaptogenesis. All these effects have a tremendous impact on brain ontogenetic trajectories, affecting the structure, the functional activity and the connectivity of several cortical and limbic areas (i.e. hippocampus, amygdala, prefrontal and insular cortices) that are known to mediate fundamental brain functions, such as working memory, executive processes, decision making, emotional processing and regulation, response to stressors.

MRI morphometric analyses performed in young and adolescent subjects exposed to early-life trauma or social and affective deprivation have reported a marked reduction of grey matter volume and thickness in diverse cortical areas, i.e. prefrontal and temporal cortices; conversely, increased volume of amygdala was found in children raised in orphanages or exposed to maternal depression. Functional neuroimaging studies have consistently shown that in ELA-exposed subjects amygdala, hippocampus and insula are more reactive to emotionally salient stimuli. In addition, children exposed to trauma display stronger functional connectivity within the "salience network" - interconnecting cortical regions, i.e. cingulum and insula, and subcortical structures, such as amygdala, ventral striatum, hypothalamus, and monoaminergic brain stem nuclei – which responds to personally relevant stimuli and can evoke physical and emotional responses.

In the light of these findings, it seems that brain developmental alterations correlated with ELA can affect the cognitive and affective processing of environmental events, thereby exaggerating the attribution of salience to external and internal stimuli, and potentiating psychophysiological responses to stressors. These precocious effects, observable already in children and adolescents as cognitive deficits (attention, learning) and social behavior misconduct, could possibly contribute to the pathogenesis of neuropsychiatric diseases later in life.