

PROTEGGERE I BAMBINI

Non solo dai pedofili

Stress Intervista
a Bruce McEwen,
leader mondiale
della ricerca
neuroendocrinologica

Alimentazione
Omega 3 e salute

Filosofia e medicina
Il ritorno
di un vecchio amore

PARLA BRUCE McEWEN

Il sovraccarico

Paola Emilia Cicerone *

In questa conversazione a tutto campo, in esclusiva per la nostra rivista, Bruce McEwen, tra gli scienziati più autorevoli nel campo della ricerca neuroendocrinologica, spiega le più recenti ricerche che misurano il sovraccarico da stress e le sue conseguenze sulla salute. Emerge la necessità di una medicina olistica e comportamentale, che è capace di imparare anche dalle medicine antiche.



Bruce McEwen

QUANDO UNA PAROLA entra a far parte del linguaggio comune rischia di perdere il suo significato originario. È quello che è successo con stress. Se ne parla spesso, anche senza sapere cosa sia esattamente, quale è il suo ruolo o le ragioni per temerlo. I progressi della ricerca aprono nuove prospettive, rendendo ormai obsolete le vecchie teorie sullo stress “cattivo”, da combattere ad ogni costo. Tra quanti hanno contribuito a ribaltarle, l'americano Bruce McEwen occupa un posto di primo piano. Membro della Accademia Nazionale delle Scienze degli Stati Uniti, il grande pubblico – almeno quello anglosassone – lo conosce per un saggio divulgativo non ancora tradotto in italiano, *The end of stress as we know it* (con Elizabeth Norton Lasley, National Academies Press 2002), in cui affronta i diversi aspetti di quella che è, in sostanza, una reazione fisiologica e indispensabile per sopravvivere ad una sfida esterna. La sua è una vita passata alla Rockefeller University di New York dove, dopo la laurea in medicina, ha ottenuto il dottorato di ricerca in biologia cellulare e dove ha iniziato a insegnare nel 1981; attualmente è responsabile del laboratorio di neuroendocrinologia di questa prestigiosa università. «All'inizio della mia carriera – ci racconta – lavoravo con Neal Miller, uno dei padri della medicina comportamentale, nel laboratorio in cui furono scoperti i recettori per il cortisolo nell'ippocampo. A spingermi a studiare gli effetti dello stress sugli umani è stata proprio la collaborazione con lui, e poi il mio impegno con la McArthur Foundation e i due network scientifici ad essa collegati: il Network on Health and Behaviour e il Research Network on Socioeconomic Status and Health». Quasi doveroso, quindi, che sia lui ad aprire una serie di interviste ai protagonisti mondiali della ricerca nella psiconeuroendocrinoimmunologia. «Per spiegare i miei studi in dettaglio dovrei riscrivere il libro sullo stress» – mette le mani avanti lo

scienziato, di fronte al nostro fitto elenco di domande. Ma poi si concede generosamente, rispondendo puntualmente.

* Giornalista scientifica



L'AMBIGUITÀ DELLO STRESS

«È vero, il termine stress è piuttosto ambiguo, tanto che preferisco parlare in modo più neutrale di sfide, delle sfide che ci troviamo quotidianamente ad affrontare», esordisce. «Il nostro organismo è disegnato per permetterci di rispondere a queste sfide, alle cose che ci succedono e ai cambiamenti di ambiente, recuperando un equilibrio attraverso il processo che ho definito “allostasi”, cioè stabilità mantenuta mediante il cambiamento». L'organismo reagisce rilasciando mediatori chimici che ci aiutano a rispondere alle sollecitazioni, ad esempio catecolamine come l'adrenalina o la noradrenalina che aumentano la pressione sanguigna e il battito cardiaco oppure che potenziano il sistema immunitario per accelerare la guarigione di eventuali ferite. «Il problema – precisa McEwen – si verifica quando questo meccanismo fisiologico di risposta entra in una condizione di sovraccarico, per eccesso di stress, o per un'insufficiente gestione dell'allostasi, in altri termini per incapacità di ridurre la tensione quando necessario». È a questo punto che si parla di “sovraccarico allostatico”, l'altro concetto introdotto dal neuroendocrinologo americano, «che si traduce in uno stato di frustrazione o ansia perenne e in un aumento costante degli stessi mediatori chimici, che finiscono con il logorare il sistema cardiovascolare».

In realtà anche il sovraccarico allostatico può avere un suo ruolo per la conservazione della specie: «pensiamo allo stress vissuto dai salmoni o a altri animali che muoiono dopo l'accoppiamento». Per gli umani però è prima di tutto un fattore di rischio in cui elementi biologici e psicologici giocano un ruolo importante. «È stato l'epidemiologo inglese Michael Marmot con i cosiddetti *Whitehall Studies* sui dipendenti pubblici a mostrare che le persone con più bassa condizione sociale sono più vulnerabili alle malattie, anche se si prendono cura di se stesse» spiega McEwen. «Molti fattori determinanti per l'eccesso di stress sono legati alle interazioni personali, al fatto di avere meno controllo sulla propria vita e il proprio lavoro».

IL TOPO CALIFORNIANO E IL TOPO NEWYORKESE, DUE MODELLI DI ADATTAMENTO

Insomma, pur senza dimenticare il peso dei fattori genetici, la nostra esperienza di vita ha un ruolo fondamentale nel determinare

le reazioni alle sollecitazioni esterne: «La buona notizia è che oggi sappiamo che cervello e corpo sono adattabili e che possiamo fare molto per migliorare la situazione. Anche se le esperienze negative nei primi anni di vita, come i disagi socioeconomici o, peggio, l'aver subito abusi, hanno un peso notevole». Per spiegarsi, il newyorkese McEwen ha immaginato un curioso parallelo tra topi "newyorkesi" e topi "californiani": «Sappiamo dagli studi sui ratti di Michael Meaney che gli animali allontanati dalla madre per dieci minuti al giorno nelle prime settimane di vita hanno un carattere calmo e rilassato, aperti alle novità: "californiano", insomma. Quando sono riavvicinati alle loro madri infatti ottengono un sovrappiù di coccole. Ma c'è di più: maggiori sono le attenzioni ricevute da piccolo e più l'animale, da adulto, sarà sereno e curioso», spiega. Invece, Martha Mc Clintock dell'Università di Chicago ha selezionato altri ratti, geneticamente identici ai primi, ma diffidenti, pronti a reagire di fronte alle novità, in puro stile "newyorkese". «Confrontando i due gruppi si è visto che i ratti californiani vivono il 20% in più, si ammalano meno di tumore e mantengono più a lungo l'integrità delle proprie funzioni cognitive».

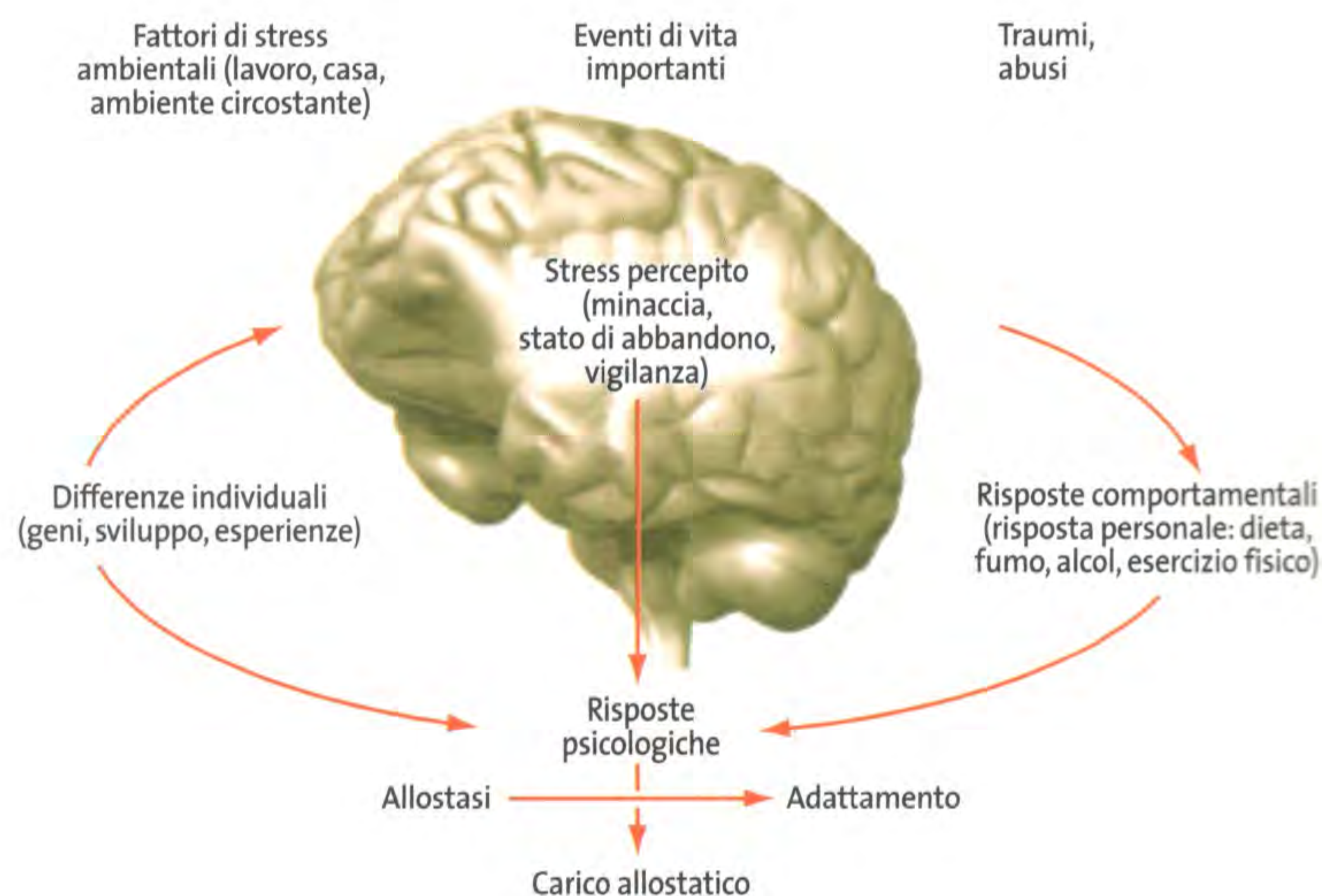
Per gli umani in sovraccarico da stress, il rischio è anche quello di cadere vittime di una spirale perversa: «Tanto per cominciare, quando siamo sotto stress tendiamo a dormire meno; sappiamo che una drastica riduzione del sonno aumenta la pressione sanguigna, nonché i livelli serali di cortisolo, insulina e delle citochine proinfiammatorie. Aumenta l'appetito e si riducono le capacità cognitive» spiega lo scienziato. Chi vive sotto stress inoltre tende a mangiare cibi meno sani, fumare, bere troppo, ridurre l'attività fisica e le occasioni di socialità: «tutti elementi che appesantiscono, a loro volta, il sovraccarico allostatico».

LE RELAZIONI MENTE CORPO

Studi come quelli di McEwen portano inevitabilmente alle relazioni mente-corpo.

«Tendiamo a ragionare in termini dualistici, a creare una separazione fittizia tra mente e corpo, tra cui esiste invece una corrispondenza biunivoca. Per fare un esempio, il sistema immunitario risponde, almeno in parte, al sistema nervoso centrale e, al tempo stesso, produce ormoni, citochine e chemochine, che a loro volta influenzano l'attività cerebrale, facendoci sentire fiacchi e sonnolenti quando siamo malati». Studi recenti mostrano che anche una ridotta autostima può tradursi in un accumulo di ormoni dello stress. «Sappiamo

che chi deve sottoporsi ad un compito stressante – come parlare in pubblico – subisce un aumento dei livelli di cortisolo. Chi gode di buona autostima è però in grado di ridurre la propria reazione dopo una prima esperienza, mentre chi non ha fiducia nelle proprie capacità rischia un sovraccarico allostatico». Non è possibile insomma separare quello che avviene nel nostro cervello dal metabolismo o dall'attività del sistema immunitario, «tanto che anche i medici cominciano a parlare di co-morbilità». Così tra i fattori che contribuiscono ad arginare il sovraccarico allostatico non ci sono solo dieta, sonno, esercizio fisico, ma anche l'atteggiamento ottimista e pessimista nei confronti dell'esistenza, la gestione del tempo libero e le relazioni sociali.



La percezione di eventi e situazioni stressanti è individuale, nel senso che dipende dalla nostra storia genetica, dalle esperienze fatte e dai comportamenti messi in atto. Quando il cervello percepisce un evento stressante attiva una risposta fisiologica e comportamentale che può condurre a un adattamento più o meno soddisfacente. Il carico che ne può derivare, chiamato da B. McEwen "allostatico", può accumularsi nel tempo e produrre malattia. L'immagine riproduce, con lievi modifiche, quella pubblicata dal *New England Journal of Medicine* a corredo dell'articolo di McEwen citato in bibliografia.

Fonte: Bottaccioli, F., *Psiconeuroendocrinoimmunologia*, Milano 2005, p. 212

Lo sa bene McEwen che, tra gli elementi importanti della sua vita, mette al primo posto il tempo dedicato ai sei nipoti e la scelta di dividersi tra una casetta nel New Jersey (dove può praticare durante il weekend i suoi hobbies preferiti: chitarra e disegno) e l'appartamento newyorkese che gli consente di risparmiarsi lunghe ore da pendolare.

Più che indicazioni scientifiche sembrerebbe trattarsi di semplice buon senso. «E in qualche modo è così...», ammette McEwen, «quando si tratta della propria salute, i medici sanno benissimo cosa fare, ma fanno ancora fatica a considerare questo tipo di indicazioni parte integrante della terapia. Per l'influenza delle aziende farmaceutiche, ma anche perché siamo abituati

a ragionare in termini di soluzioni farmacologiche». Certo ci sono farmaci efficaci per ridurre lo stress ossidativo o l'infiammazione, bloccare la sintesi o l'assorbimento del colesterolo o trattare la resistenza insulinica. «Resta il fatto che tutti hanno delle controindicazioni e dei limiti dovuti all'interazione tra i diversi sistemi», spiega McEwen. «La gestione dello stress è una faccenda complessa, che comunque richiede modifiche dello stile di vita, che molte persone non sono pronte a fare». Una riflessione che avvicina il mondo della ricerca all'approccio olistico delle medicine tradizionali. «In cui ci sono molte cose interessanti da riscoprire: un dialogo più stretto tra scienza e medicine tradizionali non può che essere vantaggioso», osserva McEwen.

NEUROENDOCRINOLOGIA DELLO STRESS: ALTERAZIONI CEREBRALI E METABOLICHE

Le ultime frontiere della ricerca riguardano gli effetti dello stress nelle diverse aree del cervello: «Un organo – osserva lo scienziato – che ha un ruolo chiave in questo processo: è qui che si definiscono le esperienze stressanti e si determinano le reazioni sia fisiolo-

I marker del sovraccarico

giche che comportamentali agli eventi esterni». In particolare lo stress agisce sulla corteccia prefrontale, che ha un ruolo fondamentale nella memoria, nei processi decisionali e in altre funzioni. «Abbiamo visto anche che le persone che hanno livelli più alti di ormoni dello stress hanno una riduzione del 14% circa delle dimensioni dell'ippocampo, un'area del cervello fondamentale per l'apprendimento e la memoria. Queste persone manifestano anche sintomi comparabili al *Mild Cognitive Impairment* (lieve deficit cognitivo), oggi riconosciuto come un fattore predittivo del rischio di sviluppare la malattia di Alzheimer», spiega. Gli stessi soggetti mostrano inoltre un'alterazione nel metabolismo del glucosio, che quindi sembrerebbe avere un impatto nel cervello oltre che nel resto dell'organismo. Ancora più interessanti gli effetti sull'amigdala, un'area del cervello che agisce in risposta ad eventi stressanti di varia natura: è dimostrato che l'amigdala aumenta di volume sotto stress. «Sappiamo che gli animali sottoposti a stress ripetuti diventano più ansiosi, più aggressivi e al tempo stesso, a causa del ridimensionamento dell'ippocampo, sono meno in grado di elaborare informazioni. Tutto ciò contribuisce ad aumentare l'ansia», spiega McEwen. «Si tratta, in gran parte, di studi su animali, ma le indagini fatte con tecniche di *imaging* funzionale su persone sottoposte a compiti stressanti, come contare alla rovescia, mostrano che ci sono alterazioni durature nell'attività neuronale. Si è visto poi che chi soffre di depressione ricorrente mostra alterazioni di determinate aree cerebrali quali l'ippocampo, l'amigdala e la corteccia prefrontale».

LA RETE DELLE MOLECOLE

Oggi è possibile misurare il sovraccarico allostatico con una serie di esami clinici piuttosto comuni: esame del cortisolo e dell'adrenalina nell'urina notturna (che ci permette di capire se il sistema di risposta allo stress ha rallentato come dovrebbe), emoglobina glicosila-

I primi studi di misurazione di quello che gli scienziati di lingua inglese chiamano *wear and tear*, che potremmo tradurre come "logoramento" dell'organismo, si sono basati su 10 *marker*: pressione sistolica (massima), pressione diastolica (minima), cortisolo urinario, noradrenalina urinaria, adrenalina urinaria, dhea-s (deidroepiandrosterone solfato) nel siero, emoglobina glicosilata, colesterolo Hdl, rapporto tra il colesterolo totale e Hdl, rapporto tra la circonferenza della vita e quella dei fianchi. Recentemente invece, uno studio, pubblicato su *Pnas* (Gruenewald, T. e al., *Combinations of biomarkers predictive of later life mortality*, *Pnas* 2006; 103: 14158-14163) ha utilizzato 13 marker. Tutti i precedenti meno il rapporto vita-fianchi e in più i marker dell'infiammazione: Pcr, interleuchina-6, fibrinogeno, albumina.

Da questi studi emergono delle "vie" di alto rischio. In generale avere alti livelli dei marker dello stress combinati con quelli dell'infiammazione porta ad una situazione di alto rischio (soprattutto per il cuore, ma non solo); sbocco che è attenuato e corretto, per esempio, da livelli alti di Hdl, il colesterolo buono. Ma si può avere l'Hdl basso (quindi non protettivo) senza essere ad alto rischio: basta avere sotto controllo lo stress. (f.b.)

ta, proteina C reattiva (*vedi box*): «In fondo è una versione più completa dei comuni esami previsti ad ogni *check up*. Non bisogna poi dimenticare altri elementi come il peso corporeo», spiega McEwen. L'importante è tenere conto delle complesse interazioni tra questi diversi fattori: «al processo allostatico partecipano diversi mediatori, che possiamo considerare collegati in un sistema non lineare, nel senso che ciascuno di loro interviene nel processo di regolazione degli altri mediatori». Qualche esempio? Il cortisolo, prodotto dalla corteccia delle ghiandole surrenali in risposta all'Acth (l'ormone adrenocorticotropico prodotto dall'ipofisi), che è, con l'adrenalina, l'altro importante ormone dello stress, va a regolare

la rete delle citochine pro e anti infiammatorie prodotte da diverse cellule dell'organismo. Le citochine, che innanzitutto si regolano tra loro, sono a loro volta regolate dal cortisolo (che le inibisce) e dalle catecolamine che invece ne stimolano la produzione in senso infiammatorio. «Il significato di tutto questo», sintetizza McEwen, «è che ogni volta che interveniamo con un farmaco ci sono interventi compensatori di altri mediatori, difficili da quantificare, ma che comunque devono essere tenuti presenti».

LA MEDICINA DEL FUTURO

Uno scenario complesso dunque, che la medicina del futuro non potrà permettersi di ignorare: «Con i costi della medicina in continuo aumento, ci rendiamo sempre più conto di come sia fondamentale prevenire piuttosto che curare le patologie correlate allo stress», conclude lo scienziato.

«Da questo punto di vista l'interazione mente-corpo gioca un ruolo fondamentale, anche se la medicina tecnologica sembra riluttante ad accettarlo. Però un qualche progresso c'è. Oggi anche i politici e gli amministratori pubblici dovrebbero considerare la riduzione dello stress tra le loro priorità».

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- McEwen, B., «Protective and damaging effects of stress mediators», *New England Journal of Medicine* 1998; 338: 171-179. La prima autorevole descrizione del carico allostatico
- McEwen, B., *Handbook of physiology. Coping with environment: neural and endocrine mechanisms*, vol. IV, sec. VII, Oxford University Press, Oxford 2001. Un testo tecnico che fa parte della famosa serie del *Manuale di Fisiologia* che dal 1987 viene pubblicato dalla Società americana di fisiologia. Decisamente importante per chi ha interessi di ricerca.
- McEwen, B., *The end of stress as we know it*, Dana Press, Washington D.C., 2002. Si tratta di un libro divulgativo molto bello, dove lo scienziato illustra la sua visione innovativa della biologia dello stress.