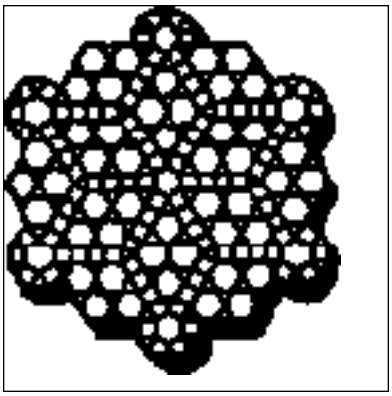
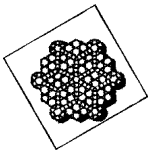
www.medicalsystems.it
http://medicalsystems.editoria.com

ISSN 0394 3291

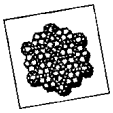
Caleidoscopio
Italiano



Emmanuele A. Jannini
Costanzo Moretti
Andrea Fabbri
Lucio Gnessi
Aldo Isidori



Neuroendocrinologia dello stress



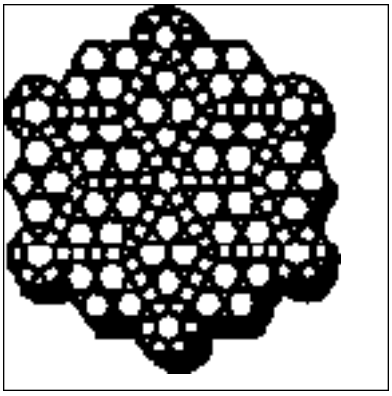
33

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1988

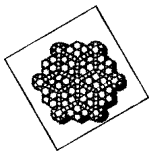
Sped. in A. P. 45% - art.2 comma 20/b legge 662/96 - n° 33 - Aprile 1988 - Direttore responsabile: Sergio Rassu - Editore: Medical Systems S.p.A. Genova - Contiene I.P. - Stampa: Tipolitografia Nuova ATA Genova

Caleidoscopio
Italiano

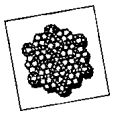


Emmanuele A. Jannini
Costanzo Moretti
Andrea Fabbri
Lucio Gnessi
Aldo Isidori

Cattedra di Andrologia
Istituto di Clinica Medica Generale e Terapia Medica V
Policlinico Umberto I
Università degli Studi "La Sapienza"
00161 Roma



Neuroendocrinologia dello stress



33

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1988

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

INFORMAZIONI GENERALI. *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'*International Committee of Medical Journal Editors*. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

TESTO. La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

FRONTESPIZIO. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.

BIBLIOGRAFIA. Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. J. Nucl. Med. Allied. Sci 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): The Endocrine Hypothalamus. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi. La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati (Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

TABELLE E FIGURE. Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse.

Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

UNITÀ DI MISURA. Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).

ABBREVIAZIONI. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

PRESENTAZIONE DELLA MONOGRAFIA. Riporre le fotografie in busta separata, una copia del testo e dei grafici archiviati su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spedite al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia. Inoltre l'Autore avrà l'opportunità di presentare la monografia nella propria città o in altra sede nel corso di una serata speciale.

L'Autore della monografia cede tutti i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera, così come previsti dagli artt. 12 e segg. capo III sez. I L. 22/4/1941 N. 633, alla Rivista *Caleidoscopio* rinunciando agli stessi diritti d'autore (ed acconsentendone il trasferimento ex art. 132 L. 633/41).Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

Dott. Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari

Editoriale

Questo bellissimo ed interessantissimo volume sulla neuroendocrinologia dello stress ritengo si imponga per la sua estrema attualità oltre che precisione e presentare gli Autori in queste poche righe risulta problematico. Tutti comunque, lavorano presso la Cattedra di Andrologia della Clinica Medica Generale V dell'Università degli Studi di Roma.
Il dottor Emmanuele Jannini, endocrinologo, membro della Società Italiana di Endocrinologia e di quella Italiana di Andrologia si occupa da anni di problemi di Ilsiopatologia della riproduzione e in particolare di psiconeuroendocrinologia del comportamento sessuale presso il laboratorio di Fisiopatologia dello stress dell'Istituto Superiore di Educazione Fisica di Roma e presso il Centro Policattedra per la terapia dell'Impotenza Coeundi dell'Università di Roma. È autore di oltre trenta pubblicazioni.
Il dottor Costanzo Moretti, endocrinologo, membro della Società Italiana di Endocrinologia, di quella Italiana e di quella Americana di Andrologia, della Società Italiana e di quella Americana di Fertilità e Sterilità, ha portato avanti ricerche in campo andrologico, lavorando tra l'altro nel Dipartimento di Endocrinologia del Sì. Barthlomew's hospital di Londara diretto dal mitico Pro fessor G.M. Besser. Autore di oltre ottanta pubblicazioni ha partecipato in veste di relatore a numerosi Congressi nazionali ed internazionali.
Il dottor Andrea Fabbri anche lui specialista endocrinologo ha svolto ricerche presso il NIMH di Bethesda nel laboratorio della dottoressa C.B. Pert e successivamente in quello della dottoressa Dufau con cui continua il rapporto di collaborazione. Affiliato a numerose Società Scientifiche è autore di oltre cento pubblicazioni e attualmente borsista universitario del Dottorato di Ricerca in Scienze Endocrine e Metaboliche presso la Cattedra di Andrologia.
Il dottor Lucio Gnesssi, specialista endocrinologo, ha lavorato presso il NIMH di Bethesda ed è membro della Società Italiana di Endocrinologia, di quella Italiana e di quella Americana di Andrologia, di quella Americana di Fertilità e membro ordinario della Endocrine Society. E autore di oltre settanta lavort.
Il Pro fessor Aldo Isidori, allievo del Projèssor Cassano prima e del Pro fessor Conti successivamente, è attualmente titolare della Cattedra di Andrologia dell'istituto di Clinica Medica V dell'Università "La Sapienza" di Roma e libero docente in Patologia Speciale Medica.

Studioso di fama internazionale ha lavorato in numerosi Istituti di Ricerca nel mondo.~ Parigi, New York, Stoccolma, Londra. Autore di oltre duecento pubblicazioni, ha preso parte alla stesura di numerosi trattati di Medicina.
E membro di molteplici Società Scientifiche: quella Italiana di Endocrinologia ed Andrologia (ci cui è socio .fondatore~, della New York Academy ofScience, della American Society ofAndrology, della Società Italiana per la Biologia della Riproduzione e dello Sviluppo. Ricopre inoltre numerosi incarichi Direttivi all'interno di Programmi Finalizzati del CNR per la Biologia della Riproduzione.

Sergio Rassu

Alle nostre mogli

Introduzione

Il sistema nervoso centrale ed il sistema endocrino costituiscono i principali mezzi di comunicazione intercellulari dell'organismo. Classicamente, sono considerati sistemi tra loro scparati e dal punto di vista anatomico e dal punto di vista funzionale. Ora, il fine della neuroendocrinologia dcllo stress è quello di individuare e delineare il discgno della trasduzionc del segnale ambientale, e quindi anche psichico, alle cellule dell'organismo, cioè ai veri effettori del comportamento.

In questa linea si è riconosciuta tra i due sistemi non già una parentela filogenetica, di discendenza quindi uno dall'altro, ma una comune origine evoluzionistica (73). Solo ammettendo questa sostanziale identità ed antica sovrapposizione tra il neurone e la ghiandola endocrina possono essere spiegate ed interpretate quell'insieme di risposte integrate che caratterizzano la biochimica dello stress.

Lo stress è il prezzo che dobbiamo pagare per essere umani
K. Popper, 1973

1 Lo stress

Stress, forma contratta di di stress, cioè sensazione d'angoscia è un termine usato almeno da cinque secoli per indicare gli effetti di *noxae* o comunque di stimoli della natura più varia.

Dalla classica definizione di Hans Selye (107) il termine stress ha incontrato almeno tre comuni interpretazioni nell'uso corrente.

Si utilizza, in primo luogo, il termine per *stimolo,* per lo più negativo, in grado di rendere il soggetto colpito reattivo. Lo si assume poi come sinonimo dello specifico complesso stimolo-risposta; lo si impiega infine, com'era nelle intenzioni di Selye, come risposta psicofisica aspecifica dell'organismo ad ogni richiesta ambientale. Con ciò si può assumere che stimoli della più varia natura, sia essa psicosoeiale, culturale, biologica, fisica o chimica possono produrre lo stesso tipo di risposta. In realtà, sulla base del tipo stesso di "stressor" subito, acuto o cronico, minaccioso o piacevole, il soggetto utilizza l'attivazione di alcune vie, sostanzialmente neuroendocrine, sulla base dell'individualità sua propria, piuttosto che altre.

La chiave di lettura comune per interpretare gli effetti dello stress è ancora un'eredità di Selye, ed è da lui stata definita "sindrome generale d'adattamento" (GAS). Con ciò si intende tutto l'insieme delle risposte multifattoriali che fanno seguito all'applicazione dello stressor con la finalità di adattare l'organismo al fattore alterativo onde riuscire a superarlo o comunque a sopportarlo. Più semplicemente, la *sindrome generale di adattamento* va interpretata come l'insieme delle reazioni biologiche di un organismo sottoposto a stimoli stressantì in virtù delle sue capacità di adattamento volte a mantenere il più possibile identiche le proprie condizioni a prima che lo stimolo fosse applicato. La *sindrome generale di adattamento* è dunque null'altro che un meccanismo omeostatico in cui possono essere distinte tre successive fasi, cosi riassumibili:

1) reazione d'allarme
2) fase di adattamento o stadio della resistenza
3) fase di esaurimento.

La prima fase, o *reazione d'allarme,* comprende tutte quelle reazioni aspecifiche scatenate da uno stress ad azione rapida e violenta al quale l'organismo non è adattato né in termini qualitativi, nè quantitativi. La *reazione d'al - larme* può essere a sua volta suddivisa in due momenti tra loro successivi ovvero intimamente commisti: la fase dello *shock,* in eui l'organismo subisce passivamente l'azione dell'agente alterativo e quella del *controshock,* corrispondente al momento della mobilitazione delle risposte aspecifiche dell'organismo. La fase *di adattamento* è così detta perchè in essa l'organismo si è venuto adattando allo stressor ed è anche chiamato stadio della resistenza perchè in questo periodo aumenta la resistenza nei confronti dello stimolo. E'comunque in questo momento che vengono attivate l'insieme delle teazio-

ni sistemiche aspecifiche, determinate da stressors nel tempo protratti, che consentono all'organismo di resistere. La *fase di esaurimento* eorrìsponde al periodo durante il quale si esaurisce la capacità di adattamento e l'organismo soccombe agli agenti dannosi; essa può comparire più o meno tardivamente in rapporto all'energia di adattamento dell'organismo ed all'intensità dello stress, come può anche mancare, qualora lo stress si esaurisca in tempo utile.

Questo insieme di reazioni cosi semplicemente classificato si è evoluto durante la filogenesi in senso specie-specifico e si è modulato e modificato in senso individuo-specifico. Sulla base delle cosiddette *predisposizioni* (genetiche, di *imprinting,* di educazione, di esperienze etc.) lo stesso evento stressante può produrre due tipi distinti di fenomeni: la risposta di *attacco o fuga* ovvero la *depressione.* La prima trova nell'amigdala il centro neuroendocrino di regolazione ed è caratterizzata dall'attivazione del sistema simpatoadrenergico adrenomidollare. La seconda risposta riconosce nel setto dell'ippocampo il proprio controllo centrale ed è caratterizzata dall'attivazione del sistema ipotalamo-ipofisi-corticosurrene (fig. 1). Particolare importanza riveste il momento cruciale *dell'imprinting* che può essere definito come il processo in cui un segnale percettivo viene accoppiato ad un meccanismo seatenante innato che sollecita e spesso solleciterà un determinato tipo di comportamento (87). Questo modello trova notevoli limiti concettuali nell'applicazione all'uomo, ed è verificato soprattutto nell'animale, ma può essere ancora assunto come uno schema valido dal punto di vista didattico. In

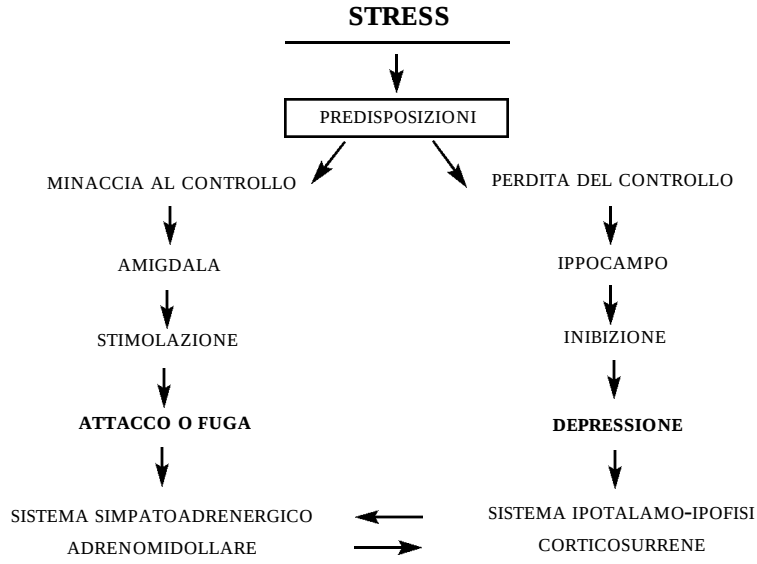


Figura 1. Le predisposizioni (di educazione, carattere, imprinting) influenzano la decodificazione del messaggio stressante favorendo la risposta di attivazione o di inibizione.

particolare, nell'uomo, la scelta di una delle due vie non sembra dipendere dalla natura dello stimolo, quanto piuttosto dalle modalità con cui lo stimolo stesso viene letto, interpretato e vissuto. Particolarmente importante in quest'ambito è la condizione psicopatologica definita "ansia di stato", per la quale l'organismo non è più in grado di fronteggiare lo stress cronico. Nell'ansia di stato non si verifica più la caratteristica attivazione (arousal) dei meccanismi di adattamento finalizzati alla neutralizzazione dello stimolo stressante. *L'arousal* comportamentale rappresenta infatti il tentativo di neutralizzare lo stressor, attraversol'attivazione del sistema endocrino-vegetativo. Quando lo stimolo stressante è rapidamente allontanato si verifica alla disattivazione dei meccanismi suaccennati. Quando invece lo stress è ripetutamente applicato si verifica una cronicizzazione caratterizzata dall'incapacità dell'individuo di adattarsi o di neutralizzare la *noxa.*

Sul piano biologico si realizza la sindrome psicosomatica che accompagna la malattia ansiosa.

Gli eventi stressanti di carattere fisico, chimico, biologico e psicologico modificano l'equilibrio omeostatico dell'organismo e possono così causare ripercussioni negative per la sua integrità psico-fisica. La sensazione cosciente (e non) dell'arrivo minaccioso di stimoli stressanti è avvertita dalle stazioni percettive periferiche dell'organismo. Questo stimolo può raggiungere i centri encefalici superiori, come nel caso di stress emotivi, ovvero essere convogliato direttamente all'ipotalamo mediante all'erenze midollari, come ad esempio nel caso di stress da laparatomia o da emorragia acuta. In risposta all'insulto stressante vengono innescati differenti meccanismi di difesa a vari livelli costituiti dal sistema cardiovascolare, dall'apparato muscolare e dalle difese immunitarie nonché da numerosi altri sistemi deputati alla produzione ed al metabolismo di substrati energetici.

2 Modelli sperimentali

Molti e vari sono **i** modelli via via proposti negli anni per studiare e verificare ipotesi relativamente alla risposta organica all'insulto stressante. La scoperta e l'utilizzazione del dosaggio radioimmunologico ha permesso a molti ricercatori lo studio dell'attività ormonale periferica reattiva agli stressors, assumendo le più importanti informazioni sull'attivazione dei sistemi ipotalamo-ipofisi-ghiandole periferiche.

Il principale problema metodologico è la proposta di un modello sperimentale ottimale per riproducibilità dello stress. Nell'animale da esperimento è abbastanza semplice creare una situazione stressante. Questa può essere ottenuta con discutibili mezzi che vanno dalle scosse elettriche, all'immobilizzazione fino alla rottura cruenta degli arti (foot shock).

Bisogna però riconoscere che tali esperienze, pur avendo comportato la

sofferenza di migliaia di animali, hanno permesso di assumere informazioni insostituibili. Per ciò che concerne l'uomo, questi modelli non possono, logicamente, essere applicati. Si è così cercato un modello riproducibile e dunque standardizzabile e quindi ripetibile. Anche in questo caso la fantasia dei ricercatori ha dato molte risposte. Sono stati studiati soggetti sottoposti per lavoro a condizioni acutamente stressanti come i controllori di volo, gli operatori di borsa, i comandanti di truppe durante attacchi simulati; si sono proposti modelli di stress visivo con proiezioni di diapositive ovvero di stress al computer, utilizzando programmi gioco frustranti o gratificanti per studiare la reazione psieofisica allo stress. Uno dei modelli che comunque ha permesso di acquisire informazioni molto importanti sulla *sindrome generale di adattamento* è l'esercizio fisico (fig. 2). Questo modello si propone per la sua precisione e riproducibilità per la misura dei parametri cardio-respiratori durante una prova standard su ergometro a nastro trasportatore. In breve, si basa sulle seguenti caratteristiche:

1) uniformità dei soggetti per disciplina sportiva praticata ed ore di allenamento quotidiane;
2) uniformità dei soggetti in base ad età, sesso, altezza, peso e massimo consumo di ossigeno.
3) uniformità della dieta nei giorni che precedono la prova.

Mediante la visita agli impianti e la simulazione di una prova, viene presa conoscenza del sistema sperimentale cui il soggetto sarà sottoposto, onde

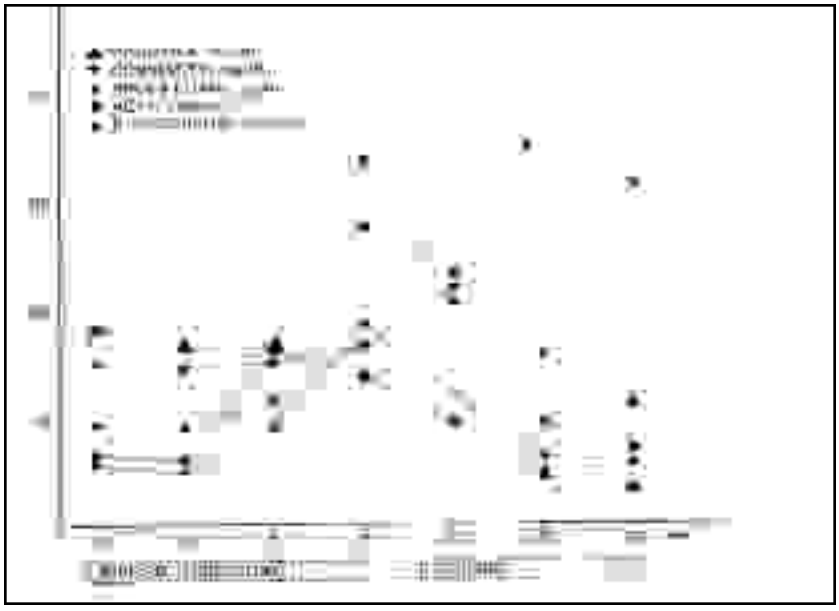


Figura 2. Lo stress, in questo esempio rappresentato dal modello dell'esercizio fisico, stimola la risposta di ormoni di molteplici distretti endocrini.

evitare condizionamenti psicologici. Al momento della prova viene inserito un ago tipo *(butterfly)* in una vena cubitale per prelevare, senza disturbare 'esercizio, piccole quantità di sangue da utilizzare per il dosaggio radioimmunologico degli ormoni. Durante l'esperimento vengono ripetutamente valutate frequenza cardiaca, tracciato ECGrafico e parametri respiratori tramite un analizzatore di gas a circuito aperto ed uno spirometro in grado di quantizzare dei volumi polmonari statici e dinamici. L'ergometro a nastro trasportatore può variare la velocità fino a che l'atleta raggiunga la capacità acrobica e la frequenza cardiaca previste dal protocollo sperimentale. In alternativa all'uso dell'ergometro a nastro trasportatore può essere utilizzato un cicloergometro in grado di fornire la resa di sforzo in watt durante tutta la prova. E' ovviamente cruciale in tale modello poter raccordare con precisione i tempi di prelievo con l'andamento della prova. Attraverso un sistema computerizzato èpossibile campionare i dosaggi ormonali non solo tenendo presente i tempi del protocollo ma anche i parametri di stress fisico raggiunti di volta in volta in relazione al peso del soggetto, al livello metabolico di riposo ed alla concentrazione dell'ossigeno inspirato (fig. 3).

Lo stress fisico può essere studiato anche inducendo nell'uomo forme di stimolazione dolorifica sopportabili. E' il caso del "cold test". Lo stress è provocato mediante immersione della mano non prevalente in ghiaccio, a cicli di i minuto, intervallati da 15 secondi di riposo per un periodo di 20 minuti complessivi. Al tempo zero ed ogni 5 minuti vengono misurate frequenza cardiaca e pressione arteriosa quali indici di avvenuta stimolazione simpatica.

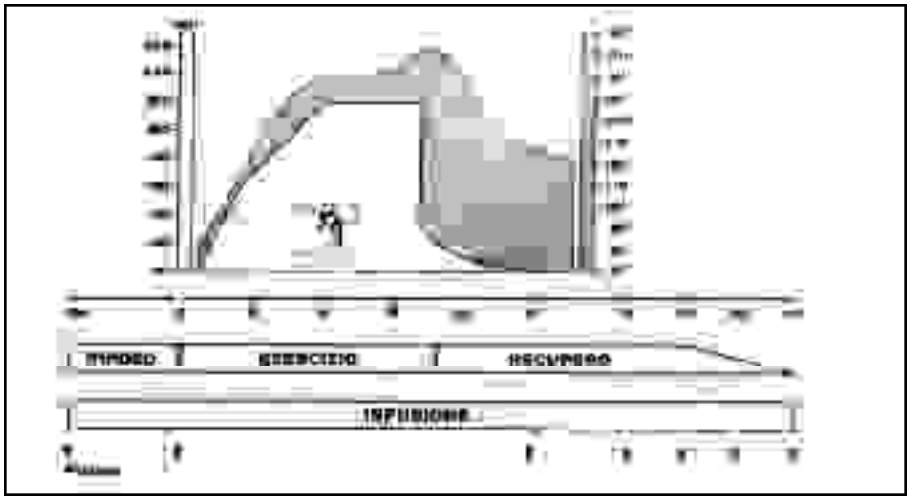


Figura 3. Metodo di standardizzazione dell'esercizio fisico come modello di stress controllato. Sono indicati i tempi dei prelievi, la possibilità di perfu - sione continua di sostanze, le tre fasi di riposo-esercizio-recupero. L'area bianca indica il carico di lavoro espresso in watt, l'area retinata l'anda - mento della frequenza cardiaca.

Un modello sperimentale largamente usato per la valutazione dello stress è quello farmacologico. Tra i farmaci in grado di indurre uno stimolo stressante il più usato è l'insulina. In questo caso l'esperienza dello sperimentatore permette di modulare l'intensità dello stress che può essere praticamente inavvertito ovvero condurre ad una condizione di sbock e di perdita di coscienza. Anche lo stress insulinico non è un modello perfettamente pulito. Se è vero che lo stimolo con insulina può essere considerato uno stressor aspecifico per l'impegno che richiede alle strutture neuroendocrine per far fronte alla crisi ipoglicemica, è anche vero che non ci è noto fino a che punto sia l'ormone in quanto tale, o l'ipoglicemia, oppure lo stress indotto aspecificamente ad evocare le risposte ormonali che vengono studiate.

Infine, la condizione di stress cronico può essere studiata utilizzando patologie come la depressione, l'impotenza psieogena, l'anoressia nervosa, il dolore continuo.

Concludendo, possiamo affermare che mentre l'esercizio fisico può essere studiato in laboratorio, lo stress emozionale può esservi riprodotto solo con difficoltà. Studi di laboratorio basati sullo stress-indotto come la visione di films ansiogeni o il tentativo di risolvere enigmi irrisolvibili possono avere limitata applicabilità alla fisiologia dell'attivazione emozionale.

3 Fase autonoma e fase metabolica

Ilprimo meccanismo che si instaura in risposta all'evento stressante è definito fase *autonoma* ed è caratterizzato dall'attivazione della midollare del surrene e della neuroipofisi. In questa fase avviene la liberazione di catecolamine e di vasopressina in proporzione diretta con l'entità dello stimolo. Il meccanismo alla base di questo fenomeno deve essere ricercato nell'attivazione del sistema nervoso simpatico. Con tale risposta rapida viene attivata la midollare dcl surrene e stimolata la produzione di catecolamine circolanti. Per le sue caratteristiche di risposta rapida, efficace nel giro di secondi, la fase autonoma èstata assimilata alla fase di allarme della sindrome generale di adattamento.

Ad essa succede la *fase metabolica.* Questa può essere valutata cronologicamente nell'ordine dei minuti ed è caratterizzata dalla risposta ormonale anteroipofisaria. E durante questo periodo che si assiste all'increzione di 17-OH-corticosteroidi, in risposta allo stimolo dell'ACTH ipofisario. Con esso, come vedremo, vengono dismessi in circolo altri frammenti attivi prodotti dal clivaggio della proopiomelanocortina in risposta all'attivazione del CRF ipotalamico. Solo successivamente vengono stimolati i vettori somatotropi e lattotropi dell'ipofisi anteriore (fig. 4).

Il CRF può essere riconosciuto come l'ormone chiave nella risposta integrata allo stress per la sua azione combinata sull'ACTH ipofisario e le sue

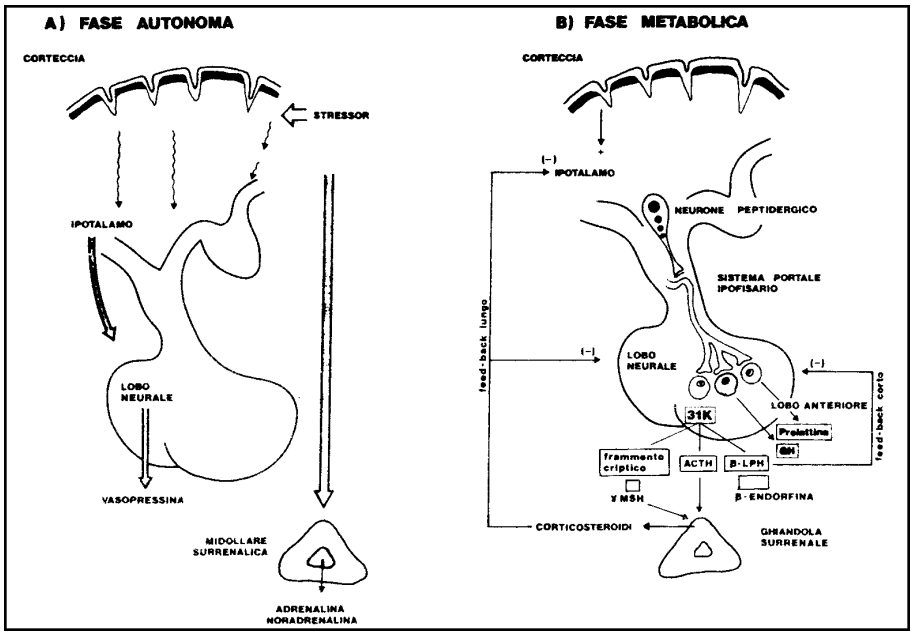


Figura 4. Fase autonoma e fase metabolica, le due fasi della risposta neuro - endocrino-metabolica allo stress, non devono essere separate, ma conside - rate come due momenti, cronologicamente distinti, dell'attivazione ipotala - mica del neurone peptidergico CRF-secernente.

attività di neuropeptide in varie aree cerebrali. L'iniezione di CRF nel ratto, nel cane, nella scimmia e nell'uomo causa ipotensione e tachicardia attraverso una diminuzione delle resistenze al flusso. Sebbene l'adrenalectomia annulla completamente l'effetto, si dimostra per questo neuropeptide un'attività non solo ipofisaria, ma anche sulla midollare del surrene (14, 106). Questa osservazione, assieme all'immunoreattività e bioattività del peptide nei tessuti periferici suggerisce che il CRF è rilasciato localmente a livello tissutale agendo come neurotrasmettitore e/o come ormone paracrino. Il CRF è presente nella midollare del surrene ed i suoi recettori sono accoppiati all'adenilato-ciclasi per stimolare la secrezione di catecolamine e di met-enkefalina (115). L'attività periferica del neurormone ipotalamico permette di ipotizzare, per quell'integrazione centro-periferia comune ad altri sistemi endocrini, un ruolo centrale nella regolazione paracrina degli ormoni da stress. La cronologia della fase autonoma e la struttura anatomica della circolazione surrenale non permettono però, allo stato attuale delle nostre conoscenze, di riconoscere al CRF un'attività diversa da quella modulatoria del meccanismo endocrino della risposta allo stress.

Delineato cosi in grandi linee la cinetica della risposta neuroendoerina allo stress possiamo analizzare l'attività dei singoli *relé* ormonali ad essa collegati.

4 Ipotalamo e sistema nervoso centrale

La secrezione ormonale in risposta all'evento stressante, che rappresenta il primo evento della *fase metabolica*, è controllata dal rilascio degli ormoni ipotalamici da parte dei neuroni peptidergici che hanno le loro sinapsi a contatto con le pareti dei vasi superiori del sistema portale ipotalamo-ipofisario. La secrezione dei neurormoni ipotalamici è la risultante di numerosi stimoli (neurotrasmettitori, ormoni periferici, ioni, merabolìti, peptidi). Attraverso questi, l'ipotalamo controlla l'attività dell'intera ipofisi: dal lobo anteriore attraverso i *releasing hormones* e dal lobo posteriore tramite le fibre nervose dirette. Riguardo alla fisiologia di questo che a buon diritto può essere annoverato come cardine dello stimolo neuroendocrino si veda in questa stessa collana il volume "L'ipotalamo endocrino" (fig. 5).

L'ipotalamo si è rivelato come vero e proprio centro di smistamento di segnali che viaggiano secondo un doppio senso di marcia sia verso i centri nervosi superiori sia verso la periferia dell'organismo. In quest'ambito va collocato il riconosciuto duplice ruolo di invio di messaggi da una parte alla ghiandola ipofisaria, controllandone l'attività secretiva ed il ritmo circa-

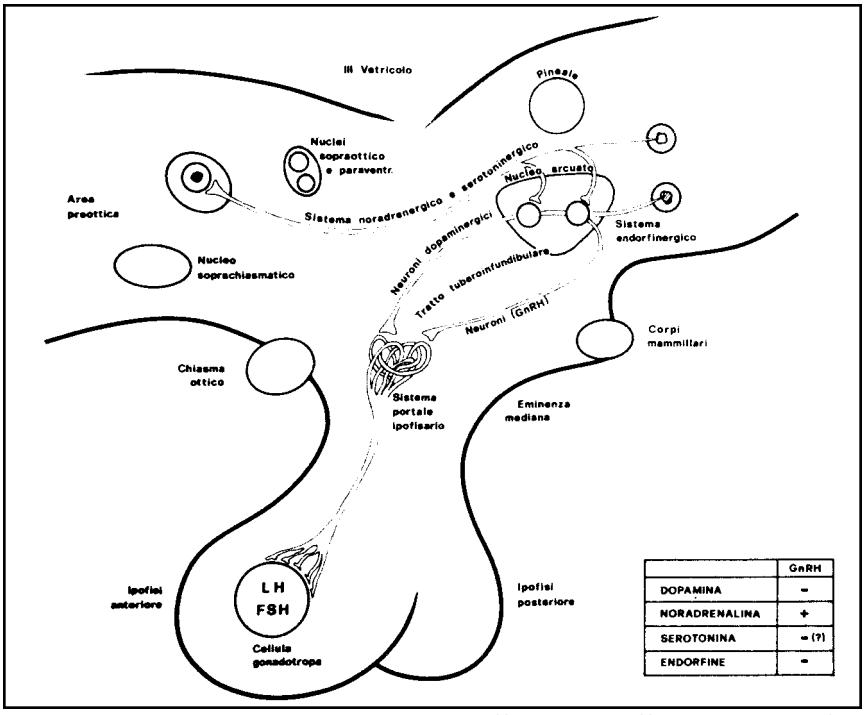


Figura 5. L'ipotalamo, per la ricca rete di afferenze ed efferenze,, decodifica il segnale ambientale e viscerale e controlla, attraverso il sistema portale, l'attività ipofisaria. Nella figura è riportato l'esempio dell'asse endocrino riproduttivo.

diano, e dall'altra alle aree cerebrali responsabili dell'espressione comportamentale quale la corteccia limbica. Le informazioni inviate dai nuclei ipotalamici sono essenzialmente rappresentate da peptidi che, oltre al tropismo ipofisario, svolgono la funzione di neurotrasmettitori e neuromodulatori nelle aree cerebrali responsabili dell'espressione comportamentale. Così, i fattori ipotalamici, liberati in risposta all'applicazione di uno stimolo stressante, esercitano una serie di effetti collaterali finalizzati alla neutralizzazione dello stimolo medesimo ovvero all'adattamento ad esso.

L'osservazione che l'attivazione del sistema nervoso centrale e periferico precede quella del sistema endocrino (cosi che quest'ultima della prima sia effetto) è comunque significativa dell'ipotesi che i circuiti di risposta allo stress nel mammifero debbano essere localizzati al di sopra dell'ipotalamo, probabilmente nell'area settale del sistema limbico o nell'amigdala e che esiste un meccanismo neurale centrale in grado di controllare la risposta allo stress indipendentemente da quei meccanismi responsabili del controllo omeostatico dei livelli ormonali.

Per conoscere il ruolo adattativo di questo sistema, è stata studiata l'attività cerebrale degli atleti. Si è cosi dimostrato che il maratoneta è più veloce nella trasmissione dell'impulso nel circuito della visione rispetto al soggetto non allenato. Tramite il "test della risposta visiva evocata" (VERtest) è stato possibile calcolare che gli impulsi elettrici raggiungono l'area occipitale circa 15 millesimi di secondo prima che nei controlli. Questi tests dimostrano che l'attività sportiva influenza le funzioni del sistema nervoso centrale e che tale effetto persiste anche nei periodi di riposo, All'origine ditali variazioni di velocità di conduzione è probabilmente il fatto che nei soggetti allenati si riscontrano aumentati livelli di catecolamine ed endorline che verosimilmente permangono anche nei periodi di riposo.

I principali anelli di congiunzione tra sistema nervoso centrale e comportamento sono dunque stati evidenziati dagli studi sullo stress nel sistema autonomo e nel sistema endocrino. E a questa integrazione di effettori che si può attribuire il significato stesso di vita. In particolare, il sistema limbico è stato strettamente collegato all'esperienza emozionale ed alla sua espressione. Questo circuito neuronale, ove le afferenze neuroendocrine sono particolarmente rappresentate, funge da collegamento tra amigdala, ippocampo, neocorteccia, mesencefalo cd ipotalamo. Sono proprio le differenze di collegamento che possono esistere tra queste strutture che rispondono al quesito centrale: perché cioè esista una cosi ampia variabilità individuale nella risposta neuroendocrina allo stress.

5 Stress e depressione

La sindrome depressiva è un complesso e variabile insieme di sintomi caratterizzati da alterazioni del tono dell'umore e da alterazioni delle funzio-

ni biologiche e della cognizione, generalmente suscettibile di miglioramento, perlomeno temporaneo, grazie a trattamento con antidepressivi o con elettroterapia convulsiva.

Da molti anni l'attivazione del sistema ormonale adenoipofisario è stata correlata con rapporto causale all'adattamento allo stress. Più recentemente, simili alterazioni ormonali sono state dimostrate per la sindrome depressiva. Sottogruppi di pazienti depressi presentano infatti secrezioni basali ed in risposta a stimoli fisiologici francamente patologiche. La disfunzione di questi sistemi può quindi riflettere cambiamenti neuro-trasmettitoriali a livello del sistema nervoso centrale, probabilmente collegati alla patogenesi della sindrome depressiva. Sono state infatti accertate alterazioni nel metabolismo cerebrale di noradrenalina, serotonina e dopamina da quando si è constatata l'insorgenza di una condizione simil-depressiva nei soggetti che facevano uso di farmaci con effetti centrali antinoradrenergici ed antiserotoninergici, mentre è noto che trattamenti in grado di aumentare il tono monoaminergico sono efficaci nel migliorare la sintomatologia depressiva.

La depressione è dunque associata ad alterazioni anteroipofisarie che sono solo l'effetto delle complesse interazioni tra strutture ipotalamiche ed extraipotalamiche. Il correlato endocrino meglio conosciuto, e tale da caratterizzare questa condizione, è l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi - corticosurrene, con modalità simili a quelle che si verificano nello stress. Per questo la depressione è stata interpretata come situazione di stress cronico.

Sulla base della considerazione per cui la malattia dell'asse ipotalamo-ipofisi-corticosurrene ovvero l'assunzione di glucorticoidi provoca significative modificazioni del tono dell'umore, si è verificato un incremento dei 18-OH-corticosteroidi nei soggetti depressi, con valori analoghi a quelli dimostrati nei volontari che subivano stress sperimentale (47)**.**Tuttavia, non è possibile dimostrare nel depresso l'imponente, caratteristico corteo sintomatologico che invece si accompagna alle iperfunzioni surrenali, mentre risulta evidente nel *50%* dei depressi una insopprimibilità ipotalamo-ipofisaria con test al desametazone (18), correlabile con la depressione. È però vero che queste anormalità sono evidenti in altre patologie psichiatriche, nella perdita di peso e durante stress acuto. In effetti, lo stress insulinico induce il rilascio ipofisario di ACTH mediato dalla produzione nella midollare del surrene di adrenalina e dalla secrezione ipotalamica di ADH e CRF. Questo fenomeno risulta ridotto nei pazienti depressi (49). Infatti, fanno riscontro nel depresso ad un'elevata cortisolemia, normali livelli plasmatici basali di ACTH a giustificazione della ridotta risposta di ACTH al CRF esogeno, probabilmente dovuta ad un ipertono cronico di CRF.

Utilizzando il paziente depresso come modello sperimentale è stato possibile documentare alterazioni della funzione noradrenergica, caratterizzate da aumentato rilascio presinaptico di noradrenalina e da riduzione delle sensibilità del recettore alfa due sia pre- che post-sinaptico. Così per il sistema serotoninergico che risulta iperresponsivo e per il controllo neuroendocrino della cellula somatotropa.

Il maggior dubbio riguarda comunque la risposta al quesito se le alterazioni neurotrasmettiroriali dimostrate nel paziente depresso siano tali da mediarne il meccanismo patogenetico ovvero da costituirne il momento enologico.

6 Stress e catecolamine

L'attività catecolaminergica è indotta da stimoli di natura fisica ed emozionale mediati dalla risposta del sistema simpatico. La più antica letteratura psicosomatica suggeriva che l'epinefrina è increta soprattutto durante la reazione di paura, mentre la norepinefrina è la tipica risposta all'ira. Più di recente, si dimostrò che l'adrenalina aumentava in situazioni di imprevedibilità e di attivazione emozionale generale mentre l'aumento di noradrenalina era caratteristico di stress fisici come l'esercizio sportivo.

Benchè le funzioni della noradrenalina siano primariamente quelle di neurotrasmettitore, con l'immissione nel torrente circolatorio essa è in grado di influenzare altri tessuti. Parimenti, l'adrenalina è in grado di provocare le variazioni fisiologiche necessarie per modulare una generale accelerazione delle funzioni corporee. Teleologismo di questo sistema è il generale miglioramento della funzione cardiaca (frequenza e forza di contrazione), lo *shunt* ematico verso i distretti di prima necessità, l'aumento della glicogenolisi epatica e muscolare e della lipolisi del tessuto adiposo. Queste risposte preparano l'organismo all'incremento di spesa energetica prevedibile in seguito all'evento stressante pro-muovendo la mobilizzazione dei substrati necessari per sostenere il metabolismo energetico.

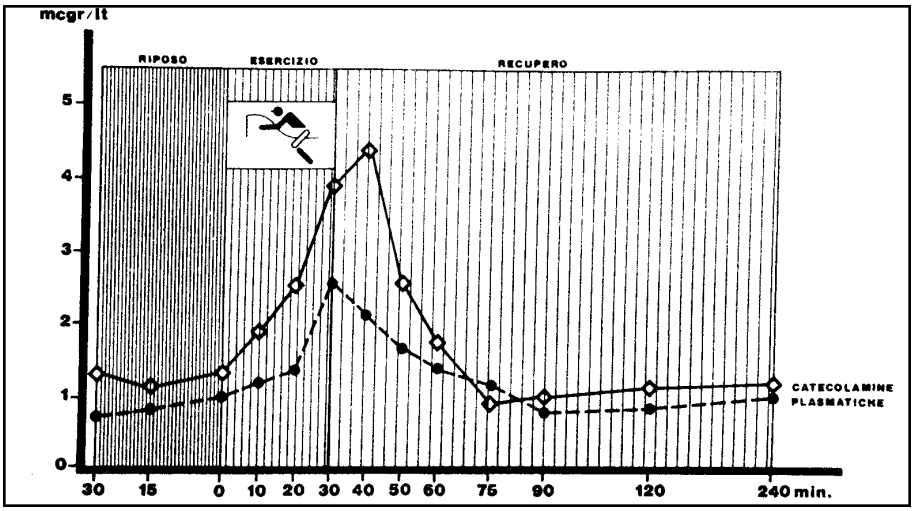


Figura 6. Profilo delle catecolamine plasmatiche in soggetti non allenati (punti bianchi) ed allenati (punti neri) prima, e dopo un esercizio fisico a 240 watt di massimo carico di lavoro su cicloergometro.

Lo studio delle catecolamine plasmatiche è stato favorito dalla disponibilità di micropompe portatili che permettono al ricercatore di accedere alla fisiologia dello stress "naturale", cioè non indotto, lino dci più comuni tra tali stressors è la situazione del conferenziere, situazione di prova che si è dimostraa essere accompagnata da segni evidenti di attivazione autonomica. A tale proposito, comparando questo modello all'esercizio tisico, è stato dimostrato tramite micropompa che lo stress del conferenziere è caratterizzato da un raddoppio dei livelli di epinefrina, mentre durante l'esercizio fisico si assiste ad un incremento di tre volte in termini di noraepinefrina. Gli Autori concludevano che se l'esercizio fisico stimola la risposta di tipo simpatico. lo stress psicologico induce una reattività eminenteniente adrenergica (fig. 6).

L'iniezione intracerebroventricolare di CRF nel ratto provoca ipoglicemia ed un incremento di glucagone, adrenalina e noradrenalina, dimostrando che il CRE agisce a livello cerebrale stimolando l'attività simpatica e, attraverso questa, la midollare del surrene (15). Questi dati suggeriscono l'ipotesi che il medesimo peptide sia coinvolto nel generare la risposta autonomica e la risposta endocrina allo stress.

In ogni caso la fase autonomica ha lo scopo di adattare l'organismo all'attacco ed alla lotta. A differenza delle specie inferiori però, per l'uomo civilizzato l'attivazione adrenomidollare ha perduto il significato adattativo somatico-muscolare a causa dell'entità degli stressors, non già costituiti da forze naturali per le quali risulta valida la risposta di attacco o di fuga, ma da situazioni conflittuali evocate dalla stessa convivenza umana. Il risultato è uno into tra componente neuroendocrina ed attivazione muscolare che, a lungo andare, non può non essere nocivo. Non a caso la fase autonomica è stata invocata come concausa del processo aterogenetico. Tale teoria (54, 55) è fondata sulla supposta azione vasolesiva delle catecolamine e può essere così riassunta:

stressor
fase autonomica
adrenalina e noradrenalina danno endoteliale locale
iperaggregazione piastrinica deposito lipidico
proliferazione e migrazione miocellulare
iperplasia fibromuscolare
deposito lipidico
placca ateromatosa.

7 Stress ed asse ipotalamo-ipofisi-corticosurrene

L'asse ipotalamo-ipoìisi-surrene, chiamato in causa nella risposta allo stress, è costituito da due stazioni superiori: quella ipotalamica e quella ipofisaria ed una stazione periferica corrispondente alla corticale surrenalica. A

livello ipotalamico viene secreto il CRF lacui struttura è stata identificata nel 1981 da Vale e coll., da estratti di ipotalamo ovino. Si tratta di un peptide di 41 aminoacidi simile alla sauvagina identificata nella pelle di anfibi da Erspamer l'anno precedente. Questo fattore esercita un'azione stimolante la sintesi e la secrezione dell'ACTH ipolisario e dei peptidi ad esso correlati di più recente identificazione, beta-endorfina, beta-lipotropina e altri peptidi minori di struttura affine.

La secrezione di CRF è mediata dal controllo inibitorio noradrenergico encefalico, mentre i sistemi colinergici e serotoninergici promuovono il rilascio del fattore ipotalamico. A livello ipofisario, al di fuori della barriera emato-encefalica, la produzione di ACTH non è solo mediata dal CRF, ma da altri fattori neuroendoerini quali noradrenalina, epinefrina, vasopressina, ossitocina e somatostatina. Studi nell'animale dimostrano che il CRF, iniettato per via intracerebroventricolare, provoca una risposta comportamentale assimilabile a quella assunta come modello di ansia e di depressione (65, 71).

In base a studi recenti condotti sugli animali a livello delle cellule corticotrope dell'ipofisi anteriore ed intermedia nonchè in un gruppo di cellule del nucleo arcuato dell'ipotalamo è stato evidenziato il glicopeptide proopiomelanocortina (POMC) che è il precursore dell'ACTH, delle endorfine e di altri peptidi affini. La POMC subisce una scissione enzimatica specifica a seconda del tessuto in cui è presente, per la quale, nel lobo anteriore dell'ipofisi vengono prodotti essenzialmente ACTH, beta-lipotropina e beta-endorfina mentre la POMC viene scissa in peptidi di minor peso molecolare a livello dell'ipofisi intermedia quali la beta-endorfina, l'alfa-MSH e il CLIP (fig. 7).

Infine a livello della corteccia surrenalica sotto lo stimolo dell'ACTH

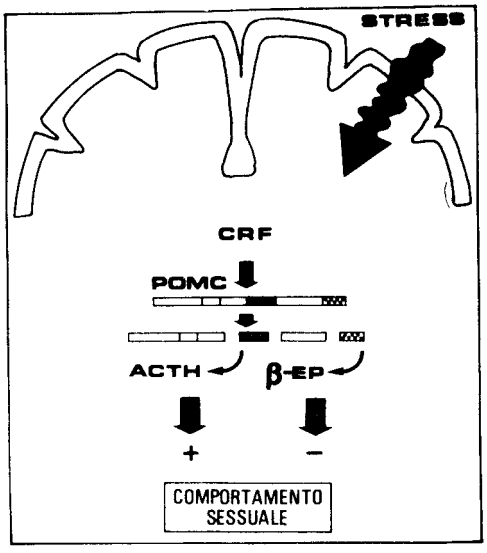


Figura 7. Durante la fase metabolica la secrezione neuroendocrina di CRF è in grado di stimolare la produzione di proopiomelanocortina. Questa molecola precursore viene poi divisa, a seconda del tessuto di origine, in varie sostanze di natura peptidica. In figura è riportato l'esempio dell'ormone corticotropo e della beta-endorfina sul comportamento sessuale.

vengono secreti gli ormoni glucocorticoidi principalmente rappresentati dal cortisolo, l'ormone da stress per eccellenza.

La beta-endorfina plasmatica è regolata in maniera parallela dagli stessi meccanismi di feed-back che regolano l'ACTH e beta-endorfina. Le endorfine, peptidi oppioidi antagonizzati dagli inibitori delle sostanze morfino-simili, sono anche state studiate per quel che riguarda le molteplici azioni nel controllo di funzioni neurovegetative. A seconda del *locus* d'azione esplicano funzioni diverse, come la modulazione della termoregolazione, effetti comportamentali quali la regolazione del senso della fame, della sete, del comportamento sessuale.

A valle dell'attivazione ipotalamo-ipotisaria l'aspetto più caratteristico, e meglio noto, dell'adattamento dell'organismo allo stress è dunque rappresentato dall'impegno corticosurrenalico. La produzione di ormoni adrenocorticali è il gradino finale della cascata neuroendocrina che inizia con la percezione dello stressor da parte del cervello ed è mediata dal rilascio di CRF prima e di ACTH dopo. Molti risultati sperimentali confermano l'incremento di cortisolo in condizioni stressanti quali interventi chirurgici, l'esposizione al caldo e al freddo, oppure l'"anticipazione dello stress" come l'entrata in ospedale ovvero la visione di films provocatori.

Particolare interesse è stato rivolto dai ricercatori per riconoscere le cause delle differenze individuali esistenti nell'esposizione al medesimo stressor in termini di attivazione adrenocorricale. Si è così dimostrato che l'incremento di cortisolo è caratteristico della novità, mentre può non verificarsi nella ripetizione dello stress. Queste considerazioni aprono la discussione

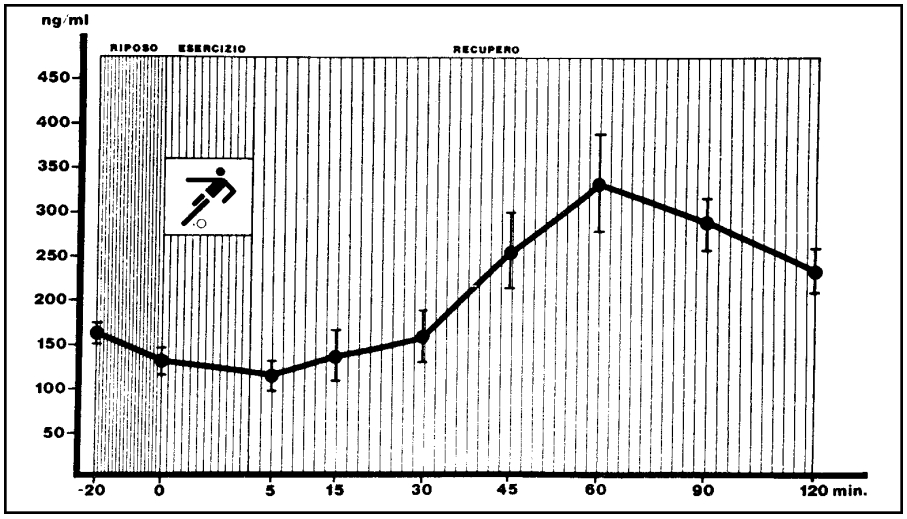


Figura 8. Incremento dei livelli di 18-idrossicorticosterone (17OH-DOC), ormone ed attività mineraloattiva, dopo esercizio fisico. Il ritorno ai valori basali avviene entro 280 minuti.

relativamente alla verifica della risposta corticosurrenale nell'esposizione cronica all'evento stressante. L'attivazione di un asse endocrino può comunque, a lungo termine, portare alla sregolazione dei fini meccanismi di *feedback* che possono poi manifestarsi in patologie psieosomatiche, anche se è fuor di dubbio che fattori genetici o ambientali intervengono in maniera determinante.

Dopo esercizio fisico i livelli plasmatici di cortisolo, di 18-idrossi-desossicorticosterone (18-OH-DOC), dell'aldosterone e del deidroepiandrosterone solfato (DEAS) risultano elevati rispetto alle condizioni basali (fig. 8, fig. 9). In particolare, l'aumento dell'increzione di cortisolo si veritica in corso di un'ampia varietà di situazioni, tutte comunque interpretabili come stressanti, quali il freddo, il caldo, il dolore, i traumi fisici, gli interventi chirurgici, la gravidanza ed il parto, le situazioni ad alta componente ansiosa (classicamente, negli studenti il giorno dell'esame) (116).

E' stato compiuto uno studio clinico per confrontare le condizioni dell'asse ipotalamo ipofisi-ipofisi-corticosurrene nei soggetti sedentari, nei corridori moderati e nei corridori agonisti (75), Si è cosi dimostrato che in questi ultimi le concentrazioni basali di ACTH e cortisolo erano significativamente più elevate che nei soggetti sedentari e nei corridori non agonisti (fig. 10). Il gruppo degli atleti professionisti aveva inoltre una risposta al CRF diminuita rispetto agli altri gruppi. Gli Autori concludono per una proporzionalità diretta esistente tra attività sportiva ed attivazione dell'asse ipofisi-corticosurrene e paragonano il particolare ipercortisolismo ivi riscontrato con l'analogo quadro evidente nella depressione endogena e nell'anoressia nervosa. Viene infine sollevata la questione se questa condizione sia veramente una conseguenza diretta dell'esercizio strenuo ovvero sia un *marker* della speci-

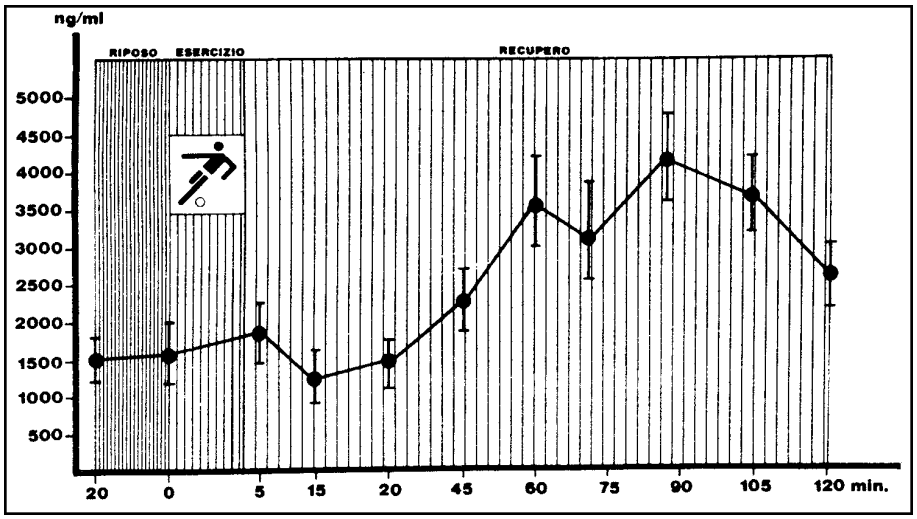


Figura 9. Incremento dei livelli di deidroepiandrosterone solfato (DEAS) dopo esercizio fisico eseguito su ergometro a nastro trasportatore.

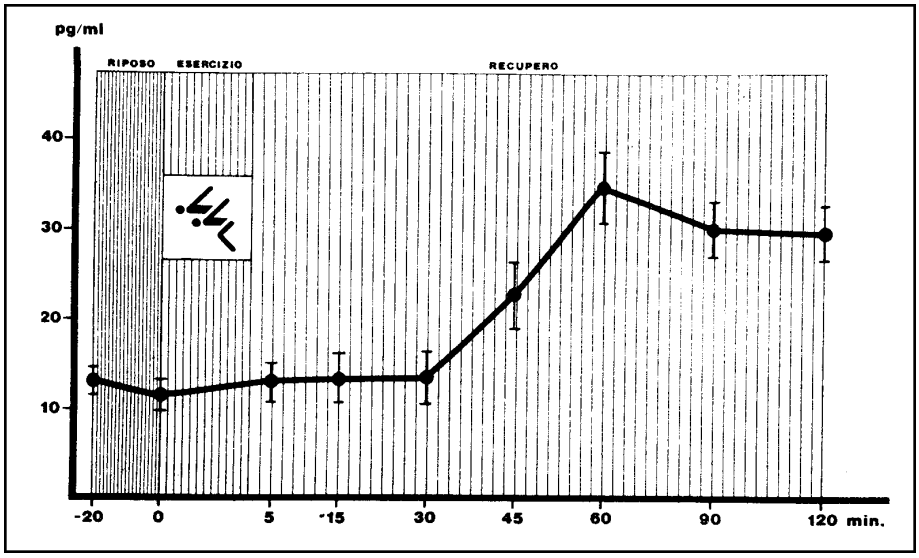


Figura 10. Risposta di cortisolo all'esercizio fisico eseguito su ergometro a nastro trasportatore.

fica personalità dei grandi agonisti. Non bisogna infatti dimenticare che lo sport può essere considerato uno stressor per la diretta stimolazione che, in quanto tale, comporta sulle strutture neuroendoerine. mentre a livello agonistico può e deve essere assunto come un potente stress psichico per la continua tensione cui l'atleta, dall'allenamento alla gara, è soggetto. L'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-corticosurrene era confermata nella corridrice. peraltro svolgendo un ruolo ancora non ben definito nella patogenesi dell'amenorrea della sportiva.

Gli effetti della risposta glucocorticoide allo strcss sono ben noti riguardo al metabolismo intermedio, il cortisolo aumenta la produzione di glucosio da materiale biochimico non carboidratico (gluconeogenesi). Tale effetto si manifesta in antagonismo con l'insulina necelerando la quota epatica della gluconeogenesi ed aumentandone la capacità biosintetica attraverso il catabolismo proteico, specialmente a livello del muscolo scheletrico. Ciò che ne risulta è un aumento dell'utilizzo delle riserve lipidiche. La finalità adattativa della *fase metabolica è* evidente: promuovere la disponibilità di sostanze ad attività energetica necessaria alla risposta fisica ancora una volta di attacco o di fuga. Infatti, la ben nota fragilità dell'organismo soggetto ad insufficienza corticosurrenalica nell'adattarsi allo stress testimonia l'importanza del cortisolo e degli ormoni ad esso correlati. Molte delle più importanti azioni biologiche e farmacologiche dei glucocorticoidi sostengono l'ipotesi che il ruolo dell'attività surrenalica nello stress sia essenzialmente quello di sopprimere le normali reazioni di difesa, anche se Craddock notava che la potenziale importanza fisiologica della secrezione di glucocorticoidi indotta

dallo stress andava considerata come fattore preventivo dello sviluppo dell'autoimmunità che si può verificare nel corso di malattie o traumi per l'esposizione di autoantigeni (22). Il significato dell'azione immunodepressiva del cortisolo e degli steroidi ad esso correlati deve essere quindi individuato non nella protezione dell'individuo nei confronti dello stress in quanto tale, ma contro le normali reazioni di difesa dell'organismo che lo stress medesimo scatena.

I glucocorticoidi interagiscono con le strutture cerebrali ed ipofisarie per regolare l'intero asse stress-ipotalamo-ipofisi-corticosurrene attraverso l'azione di feed-baek negativo sul rilascio di CRF e di ACTH. Il cortisolo può così essere considerato indice periferico della risposta neuroendocrina dalla *fase metabolica.*

Sull'asse ipotalamo-ipofisi-corticosurrene sì è naturalmente voluto riconoscere il principale meccanismo effettore dello stress così da ricercare alterazioni in patologie interpretabili come psicosomatiche Tra queste, una delle più diffuse è la depressione endogena per la quale si è riconosciuta un'iperincrezione di cortisolo tale da annullarne il ritmo circadiano (17, 28,1 84) Poiché il desametazone sopprime solo parzialmente e per breve tempo la secrezione ipofisaria di ACTH si è individuata in una alterazione limbico-ipotalamica il momento patogenetico di questa condizione (30). È comunque una situazione simile a quella che si verifica nell'atleta allenato in cui lo stress fisico cronico di tipo prevalentemente anaerobio (sollevamento pesi, lotta, lancio del peso) provoca la scomparsa del ritmo circadiano del cortisolo. Tale evidenza è indice di impegno corticosurrenale tale da provocare l'ipertrofia della ghiandola che è anche documentata dai maggiori livelli plasmatici di DEAS.

Riassumendo quanto ci è noto circa l'asse CRF-ACTH-cortisolo possiamo individuare in esso una stretta correlazione con l'efficacia della reazione di difesa o di attacco; la stessa produzione di ACTH è stata messa in relazione con la facoltà di consolidare con la memoria l'esperienza e di resistere all'estinzione della risposta. Oltre al feed-back negativo nei confronti del CRF, i glicocorticoidi svolgono altre attività per così dire "comportamentali" a livello cerebrale. Con elettivo tropismo per l'area ippocampale, gli ormoni cortisolici aumentano il metabolismo di catecolamine e serotonina, diminuiscono il trasporto di GABA e facilitano l'estinzione della risposta di evi tamento, probabilmente mediata dalla via serotoninergica. L'attività glucocorticoide a livello del sistema limbico è stata poi coinvolta nella regolazione del ritmo sonno-veglia ed ulteriori esperienze ne hanno confermato lo sconvolgimento in condizioni di stress. I fini meccanismi biochimici di questa integrata attività centro-periferica da parte delle sostanze ormonali coinvolte nella risposta allo stress non ci sono ancora noti. Le linee di ricerca che probabilmente sortiranno i risultati migliori sono quelle relative alle modifiche del sistema neuronale ascendente monoaminergico (noradrenalina, serotonina, dopamina) indotta dall'ACTH o dai glucocorticoidi).

8 Stress ed oppioidi endogeni

I ligandi endogeni dei recettori oppioidi *mu, delta* e *ka.opa,* sono ubiquitariamente rappresentati nell'organismo della specie umana, dentro e fuori il sistema nervoso centrale. Essi derivano da tre precursori: la proenkefalina A, la proenkefalina B, e la proopiomelanocortina (POMC), il più importante dei tre. La POMC è una proteina glicosilata 31 K presente nel lobo anteriore dell'ipofisi. La ghiandola pituitaria rappresenta dunque la principale fonte di beta endorfine, principale ligando naturale dei citati recettori. Gli stimoli che inducono la secrezione di beta-endorfina sono gli stessi dell'ACTH (CRF, lisinvasopressina, metirapone, ipoglicemia indotta dall'insulina, stress) confermando che il principale sito di produzione degli oppioidi endogeni va identificato a livello ipofisario.

Negli ultimi anni molti dati sperimentali sono stati raccolti a dimostrazione del coinvolgimento dei peptidi oppioidi nella risposta neuroendocrina allo stress. Stimoli della più varia natura provocano un incremento di beta-endorfina circolante (76,102) suggerendo un ruolo fondamentale di questi peptidi nella risposta allo stress da dolore fisico, così come è intuitivamente suggerito dal noto effetto analgesico cui queste sostanze devono il nome, hanno quindi potuto mettere in evidenza come i derivati della POMC siano sensibili ai più svariati agenti stressanti come l'anestesia (77), il cambiamento di ambiente (86), le vanazioni termiche ambientali (26)

L'esercizio fisico è in grado di indurre un notevole incremento dei livelli plasmalici di ACTH e beta endorfina. Tale evento è concomitante per i due

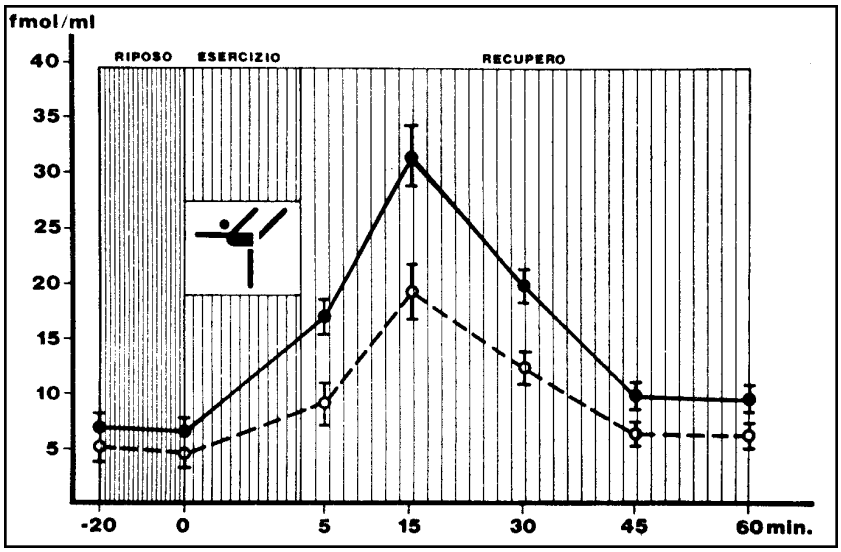


Figura 11. Profilo di ACTH (linea continua, punti neri) e beta-endorfina (linea tratteggiata, punti bianchi) prima, durante e dopo esercizio fisico. L'aumento è concomitante ed equimolare.

ormoni, avviene per quantità equimolani (42,88) ed è presente già dopo 20 minuti dall'inizio di un esercizio fisico strenuo, raggiungendo laeme a 15 minuti dalla fine di questo (fig. 11). Appare solare il significato dell'increzione di ACTH: attivazione della steroidogenesi surrenalica con produzione di glucocorticoidi allo scopo di cooperare nel riequilibrio metabolico fornendo substrati energetici. Meno chiaro è il teleologismo della produzione di oppioidi endogeni. Intorno a ciò occorre ricordare che la sintesi di beta-endorfine è possibile da parte delle cellule ubicate in varie zone dell'organismo: in primo luogo, come s'è detto, nell'adenoipofisi, quindi nel cervello, nel tratto gastro-intestinale, nel pancreas, nel testicolo (34). La beta-endorfina dosata nel sangue periferico dopo esercizio fisico è comunque di origine adenoipofisaria; infatti, eseguendo la prova da sforzo dopo aver soppresso con desametazone la capacità biosintetica della cellula corticotropa ipofisaria, i livelli di beta-endorfine, come quelli di ACTH, divengono indosabili a riposo e tali permangono dopo esercizio fisico (89). Due considerazioni possono comunque essere invocate per spiegare l'attività oppioide presente nello stress da esercizio fisico: la prima è relativa al noto effetto analgesico proprio degli oppioidi, utile per ridurre il dolore ed il senso di fatica dovuti all'accumulo a livello del tessuto muscolare di cataboliti ad azione algogena che fisiologicamente si formano durante l'esercizio, la seconda è la constatazione che è stata documentata l'inversione del flusso nel sistema portale ipofisario da ipotalamo-ipofisi ad mofisi-ipotalamo che consente a questi ormoni di raggiungere in maniera veloce le strutture cerebrali. La ricerca sulle endorfine é comunque complessa e multidisciplinare, presentando notevoli problemi concettuali ed un'inevitabile discordanza nei concetti. Per un compiuto lavoro sull'argomento si veda in questa collana il volume "La beta endorfina plasmatica e liquorale". Riguardo l'inerezione di endorfine durante lo stress fisico occorre infine notare che l'attività sportiva può, sotto molteplici aspetti, mimare gli effetti della somministrazione acuta e cronica di oppioidi, per cui può essere addirittura considerata come un sostituto farmacologico di questi ultimi (11).

Superando il modello dell'esercizio fisico, la risposta mediata dal CRF allo stimolo stressante in termini di produzione di derivati della proopiomelanocortina può essere interpretata come un duplice meccanismo di piacere/analgesia. Infatti, a livello centrale gli oppioidi endogeni possono modulare le sensazioni di piacere e di soddisfazione, con conseguente attività sui meccanismi di appiendimento e di rinforzo comportamentale, come pure possono innalzare la soglia degli stimoli dolorosi, ridurre gli effetti stressanti dovuti a situazioni particolari come la separazione o la perdita, inibire il comportamento sessuale. A livello periferico, inline, le beta-endorfine possono svolgere attività analgesica e forse partecipare al programma di adattamento metabolico successivo all'applicazione dello stressor. Dei meccanismi ora citati che vedono il sistema derivato dalla proopiomelanocortina, ed in particolare gli oppioidi endogeni. come protagonisti della risposta neuroendocrina allo stress, verrà più avanti fatto cenno trattando di altre risposte ormonali integrate.

9 Stress e mineralcorticoidi

Per ciò che concerne i mineralcorticoidi è Stato documentato, a riposo, un aumento dell'escrezione urinaria di aldosterone negli sportivi allenati rispetto ai soggetti sedentari. Il sistema renina-angiotensina è il principale meccanismo di controllo della secrezione di aldosterone sia nell'animale che nell'uomo. La produzione di aldosterone risulta influenzata dall'attività reninica a partenza dalle cellule iuxtaglomerulari del rene (fig. 12). Questo meccanismo è invocato per spiegare l'iperaldosteronismo transitorio che si verifica durante l'attività sportiva. La renina, agendo sull'angiotensinogeno di origine epatica ne provoca il clivaggio ad angiotensina I, poi convertita da specifici enzimi in angiotensina II ad azione ipertensiva e stimolante della zona glomerulare della ghiandola stirrenale. L'esercizio fisico costituisce quindi una situazione di attivazione della secrezione delle cellule iuxtaglomerulari che ha per effetto l'incremento dell'aldosteronemia (21) (fig. 13).

Oltre al citato sistema sono stati individuati altri meccanismi secondari del controllo della secrezione di aldosterone, come il potassio, l'ACTH e la beta-lipotropina che possono essere invocati per giustificare questa risposta allo stress fisico (44-121). Infatti, il parallelo aumento acuto di ACTH ed aldosterone che si riscontra durante esercizio fisico è significativamente ridotto dopo blocco dell'attività incretoria della cellula corticotropa ipofisa-

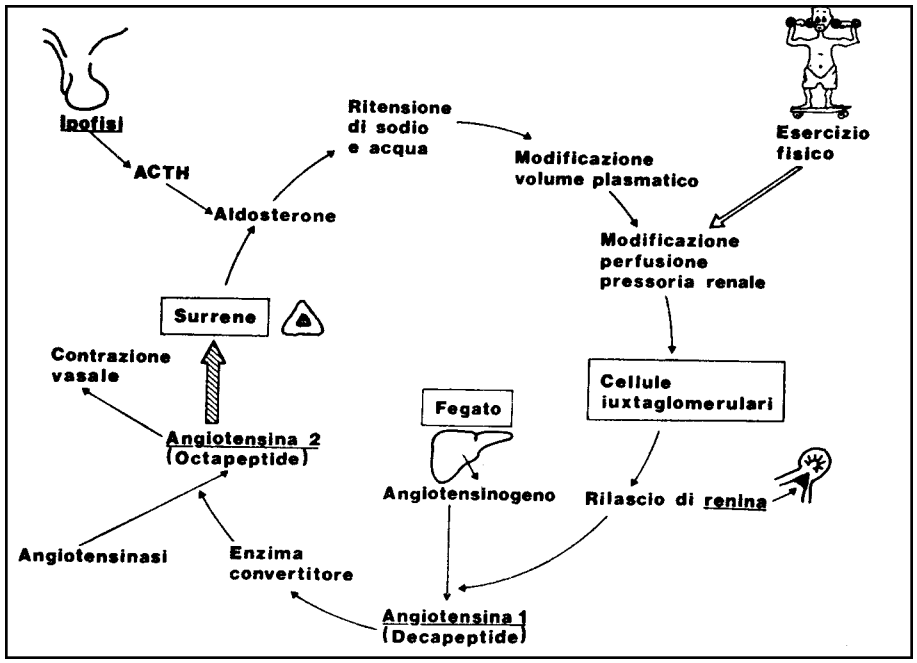


Figura 12. Ruolo dell'esercizio fisico nel controllo del sistema renian-angio - tensiva-aldosterone.

ria con desametazone. Tale dato consente di affermare che l'ACTH svolge un ruolo di controllo importante sulla produzione di aldosterone stimolata dall'esercizio fisico.

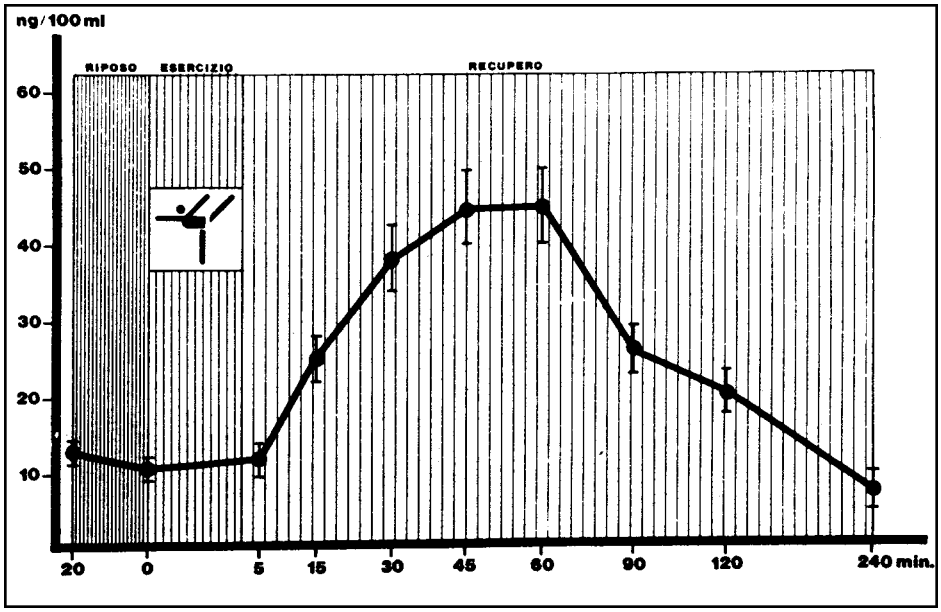


Figura 13. Incremento dei livelli plasmatici di aldosterone dopo esercizio eseguito su ergometro a nastro trasportatore.

10 Stress e prolattina

Il rilascio di prolattina da parte della cellula lattotropa dell'adenoipofisi è sotto il controllo tonico inibitorio dell'ipotalamo e delle strutture sovraipotalamiche. La dopamina prodotta dalle terminazioni nervose del sistema dopaminergico tuberoinfundibolare (TIDA) è il principale effettore di questo controllo inibitorio. Al contrario, il *releasing hormone* per la tireotropina è in grado di stimolarne la produzione. Questi meccanismi sono comunque modulati dall'azione dei peptidi oppioidi, della serotonina e del GABA.

La cellula lattotropa è dunque condizionata nella sua attività incretoria da diversi tipi dimessaggi (fig. 14). Lo stress in genere, emotivo e fisico, è una situazione in cui si verifica un aumento dei livelli plasmatici di prolattina. Nell'uomo, in particolare, gli stimoli che sono in grado di liberare prolattina sono la suzione, la stimolazione sessuale del capezzolo, la puntura di

una vena del braccio, lo stress chirurgico, la gastroscopia, la proetoscopia, l'ipoglicemia insulinica e l'esercizio fisico (95).

Dopo 10-20 minuti dalla fine di un esercizio fisico intenso, i livelli di prolattina aumentano di 3-5 volte rispetto ai basali (fig. 15). Tale incremento è concomitante a quello del GH ed è probabilmente da spiegare come epifenomeno dei cambiamenti nell'attività neurotrasmettitoriale e di modulazione che avvengono a livello centrale in seguito all'applicazione di uno stressor. Non a caso l'incremento in termini di prolattina che si riscontra durante esercizio fisico è inibito dalla somministrazione dell'antagonista degli oppioidi naloxone, indicando un coinvolgimento del sistema degli oppioidi endogeni in questa risposta (93). Ancora, se la prova da sforzo viene eseguita dopo una somministrazione, nei giorni che la precedono, di vitamina B6, in grado di aumentare i livelli centrali di dopamina, l'iperincrezione di prolattina durante lo stress fisico viene totalmente abolita (91). La risposta in termini di prolattina può dunque essere riconosciuta come *marker* periferico di un'iperincrezione oppioide e di una conseguente modificazione neuroendocrina tale da allentare i freni inibitori normalmente esercitati dal sistema

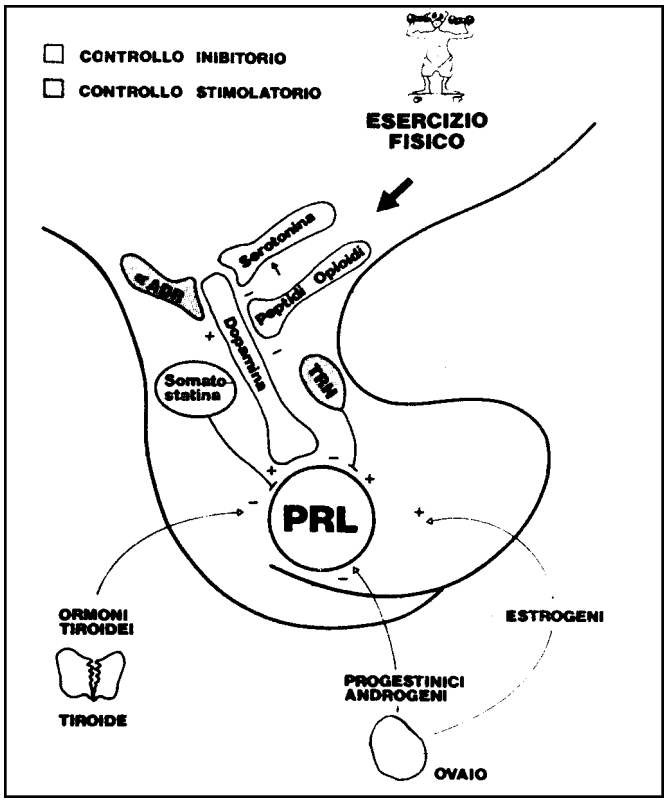


Figura 14. Controllo neuroendocrino del rilascio di prolattina. Il ruolo maggiore è svolto dall'inibizione tonica della dopamina.

dopaminergico tuberoinfundibolare. Poichè ancora non ci è nota alcuna attività fisiologica cbe possa giustificare la notevole reattività della cellula lattotropa durante lo stress possiamo pensare che il bersaglio dell'evento stressante non sia in questo caso ipofisario, ma da cercare nelle vie dopaminergiche.

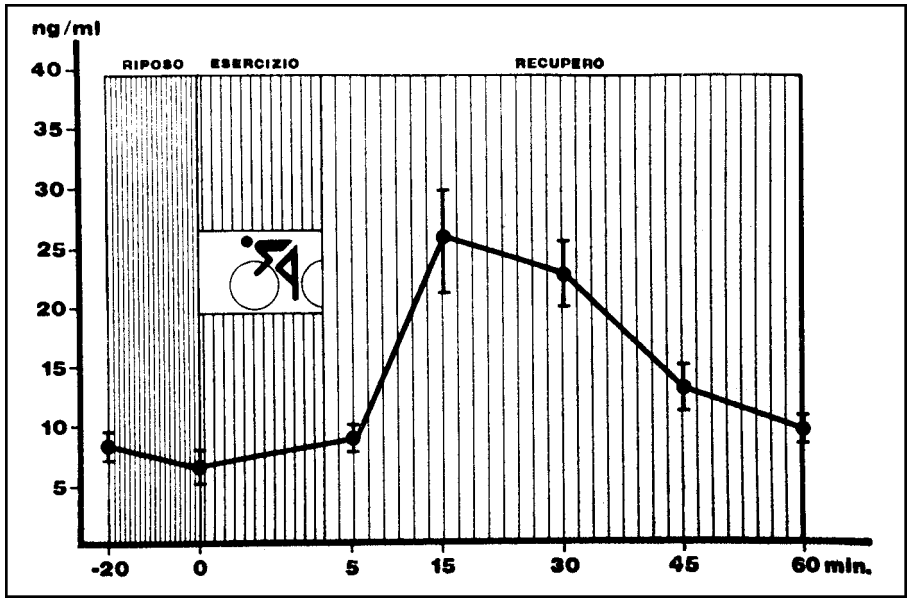


Figura 15. Incremento dei livelli plasmatici di prolattina dopo esercizio fisico acuto in soggetti allenati ad un carico di lavoro massimo di 240 watt in media per 10 minuti.

Nei pazienti cronicamente stressati come i soggetti depressi la secrezione circadiana di prolattina risulta alterata (57). Lo stimolo acuto con TRH provoca una risposta ridotta nella maggioranza dei soggetti depressi (4), così come il rilascio di prolattina dopo iniezione di triptofano, precursore della serotonina (59). Poichè gli steroidi glicoattivi riducono la secrezione di prolattina indotta da TRH o da stress insulinico, probabilmente, la minor risposta della prolattina è dovuta all'attivazione ipotalamo-ipofisi-corticosurrene verificata nella depressione.

11 Stress ed ormone della crescita

L'ormone della crescita (GH) è finalizzato all'anabolismo; interviene infatti nell'accrescimento osseo, accelerando la sintesi proteica e lo sviluppo delle masse muscolari. Se tali effetti appaiono indispensabili negli anni dell'accrescimento, l'esatta funzione del GH nell'adulto non è ben chiarita. Probabilmente, l'ormone somatotropo interviene nel ricambio e nella crescita cellulare ed agisce sul metabolismo glucidico e lipidico tramite un'azione diretta sugli adipociti, aumentando la scissione dei trigliceridi con produzione di acidi grassi liberi (NEFA). I meccanismi ipotalamici di controllo del GH sono molteplici e comprendono, attraverso l'effettore stimolante GNRH e l'inibitore somatostatina una via alfa-adrenergica stimolante, una beta-adrenergica inibente, una dopaminergica stimolante ed una peptidergica (la somatostatina, appunto) inibente.

Il GH è un tipico ormone da stress. La secrezione di FH è influenzata da due fatttori principali: somatici e psichici. Interventi chirurgici, terapie elettroconvulsive, manovre endoscopiche ed esercizio fisico ne aumentano i livelli sierici, ma gli stress emozionali non hanno effetti minori poichè si osserva un'intensa stimolazione della cellula somatotropa durante la visione di films violenti od erotici nonchè nell'anticipaiione di stressors previsti (13, 95)**,** Durante lo stress psicologico (test dello specchio di Miyaho) può essere assente l'increzione di GH, ma è comunque presente un iperresponsività al TRH, similmente a quanto avviene nella depressione e nell'anoressia nervosa (114). La risposta in termini di GH stimolata dallo stress non è comun-

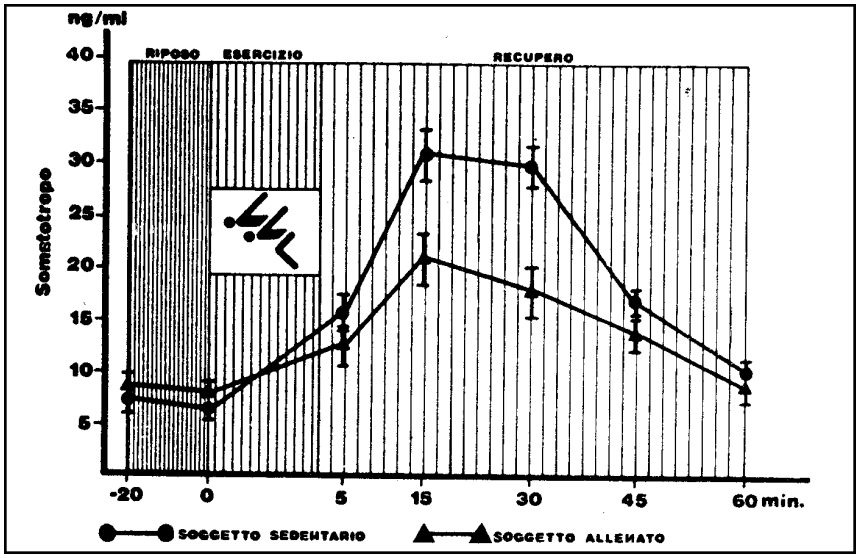


Figura 16. Incremento dei livelli plasmatici di GH. Sono messe a confronto le risposte dei soggetti sedentari e dei soggetti allenati.

que funzione della glicemia e non è costante, essendo differente a seconda della variabilità individuale.

Un esercizio fisico leggero provoca un aumento di GR significativamente più evidente nei soggetti sedentari che negli atleti allenati, e ciò è verificabile anche nell'esercizio fisico pesante. Nei soggetti allenati i livelli plasmatici di GR rientrano più rapidamente della norma dopo la fine dell'esercizio (fig. 16). Inoltre, l'increzione di ormone della crescita negli allenati può essere prevenuta dalla somministrazione dell'antagonista oppioide naloxone (93). Si è inoltre potuto evidenziare che la forma molecolare di GH increta in seguito ad esercizio fisico è probabilmente differente da quella prodotta in altre condizioni stressanti (43). Questa acquisizione ha portato ancor di più a dubitare sul teleologismo della risposta somatropinica durante l'esercizio fisico se si considera che la stessa attivita sui NEFA, che ha lo scopo ben preciso di mobilizzare le riserve lipidiche, è dovuta all'intervento del sistema simpatico ed alla liberazione delle catecolamine della *fase autonomica* piuttosto che all'azione del GH che è comunque tardiva. Resta però valida l'ipotesi che il GH abbia un qualche ruolo nella fase più avanzata di riequilibrio metabolico.

Per cercare di comprendere la funzione sul piano comportamentale del somatotropo sono state studiate condizioni di iperincrezione quali l'acromegalia. Essa è caratterizzata da astenia, letargia e patologia della libido, ma ancora non ci è noto se si tratti di effetti GR-dipendenti ovvero, com'è più verosimile, da ascriversi ad alterazioni del controllo neoroendocrino dello stesso.

In uno studio recente (83) è stata dimostrata un'increzione doppia, rispetto al controllo normale, della secrezione di GH, associata ad alterazioni del ciclo del sonno. Questo fenomeno è probabilmente dovuta ad un'aumentata produzione di GHRH, ad iperresponsività ipofisaria al *releasingfàctor* ovvero ad un decremento del tono somatostatinico, come d'altra parte verificato nel liquido cefalorachidiano (100). In accordo con la citata ipotesi di una alterazione neurotrasmettitoriale nella patogenesi della depressione è possibile pensare che le modificazioni nella secrezione di somatotropo siano dovute a relativa insensibilità del recettore alfa-due-noradrenergico, associata ad un incremento presinaptico del rilascio di noradrenalina, come dimostrato dall'iporesponsività alla clonidina verificata nei pazienti depressi (103). D'altra parte, l'attivazione cronica adrenomidollare può essa stessa giustificare l'ipertono di OH poichè i glucocorticoidi sono in grado di incrementare il numero dei recettori ipotalamici per il GHRH (112).

Poichè la dimostrazione del GHRI-1 è ancora relativamente recente, i suoi effetti comportamentali restano oscuri, anche se è noto che il neurormone è in grado di alterare il comportamento appettitivo del ratto se somministrato per via intracerebroventricolare (118). Questo stesso dato può essere messo in relazione con la stessa sindrome depressiva in cui si osserva un'analoga condizione. Dobbiamo quindi concludere che le nostre conoscenze attorno alla psiconeuroendocrinologia dell'ormone della crescita non sono attualmente tali da permetterci un'opinione conclusiva.

12 Stress e tiroide

Per quanto molteplici volte chiamata in causa in ambito psicosomatico per l'imponente quantità di azioni comportamentali che i suoi ormoni provocano nelle condizioni di eccesso o di difetto, la ghiandola tiroide non riveste un ruolo di particolare importanza nella risposta neuroendocrina allo stress. La funzione specifica della tiroide, allo stato attuale delle nostre conoscenze, sembra consistere nei suoi prolungati effetti stimolanti quando l'organismo è chiamato ad impegnarsi in opere a lungo termine (ad esempio, la crescita o la gravidanza). In termini generali la funzione tiroidea è connessa con i processi dì crescita, di maturazione e di sviluppo **>2>, Il** suo iperfunzionamento determina una condizione che potremmo definire ancora una volta di *arousal:* l'ipertiroidismo presenta un incremento del metabolismo basale, tachicardia, palpitazioni, abbondante sudorazione, insonnia, eretismo psichico ed iperattività. Al contrario, il corteo sintomatologico dell'ipotiroidismo è caratterizzato da rallentamento psicofisico e da sintomi per molti versi specularmente opposti a quelli appena citati.

L'osservazione, già della medicina antica, che i distiroidismi sono asso-

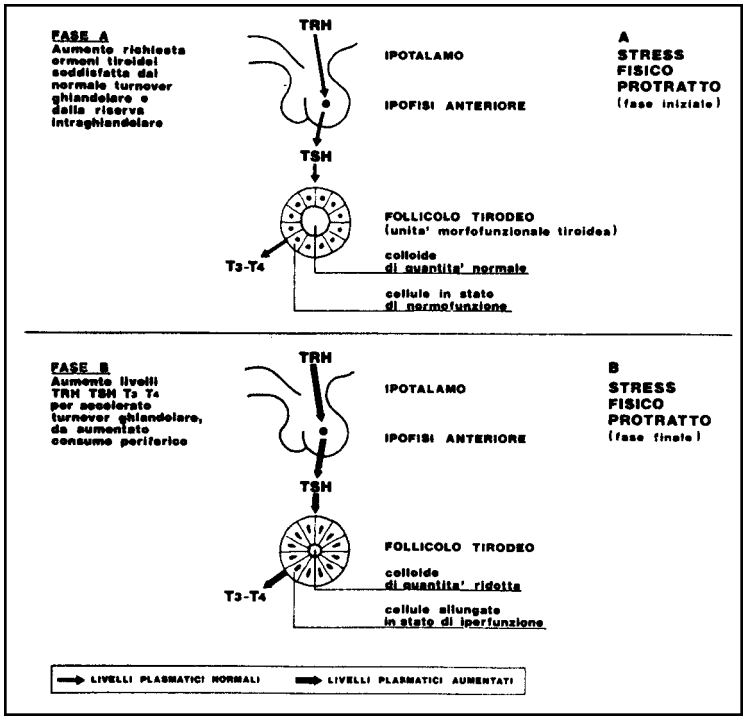


Figura 17. Ormoni tiroidei ed esercizio fisico.

ciati a cambiamenti più o meno imponenti del tono dell'umore ha suggerito l'uso dei fattori tiroidei nel trattamento della depressione. Pur essendo in tal senso inattivi in quanto tali, gli estratti di tiroide sono in grado di rendere responsivi agli antidepressivi triciclici una considerevole quota di pazienti prima refrattari (53). Inoltre, se è vero che d'abitudine i soggetti depressi non presentano distiroidismi, è stata dimostrata una ridotta risposta del TSR alla stimolazione con TRH (58). Si può pensare che queste alterazioni siano dovute ad un'eccessivo rilascio ipotalamico di TRH, come d'altra parte è verificato nel liquido cefalorachidiano (69) ovvero all'attività somatostatinica e dopaminergica in grado di ridurre la responsività ipofisaria all'ormone tireotropo.

In particolare, la risposta dell'ipertiroideo allo stress sembra essere quella di una preparazione psicofisica ad un'aggressione di uno stressor esterno, con un livello di anticipazione e di vigilanza ampiamente aumentato.

Dopo stress fisico, non è possibile osservare una modificazione acuta degli ormoni tiroidei. Il prolungato allenamento, al contrario, incrementando il *turnover* tiroideo, aumentano la produzione di 13 e T4. Tale modificazione è evidente anche nell'esercizio fisico severo prolungato (maratona, corsa campestre, sci di fondo) (fig. 17).

Gli atleti allenati, prima, immediatamente dopo e nei giorni seguenti ad una gara di 70 Km di sci di fondo subivano significative variazioni delle concentrazioni sieriche di T3, T4, TSR di variabile grado e durata. Il ritorno di questi ormoni a valori basali si poteva osservare solo dopo vari giorni di recupero. L'incremento di TSH, evidente dopo esercizio fisico prolungato è molto probabilmente dovuto al ridotto livello sicrico di ormoni tiroidei, causato dal notevole utilizzo periferico di T3 e T4, con conseguente stimolazione della sintesi di TRH e quindi TSH ipofisario.

L'incremento degli ormoni tiroidei, contrariamente a quanto visto per altre ghiandole endocrine, si verifica in genere alla fine di un esercizio fisico prolungato, probabilmente perchè inizialmente esiste un consumo di T3 e T4 immagazzinate a livello della ghiandola tiroide: si arriva, col progredire dell'esercizio, ad una diminuzione dei livelli plasmatici di tiroxina e triiodotironina e conseguentemente ad uno stimolo alla produzione di TSH e quindi di nuovi ormoni tiroidei.

Con il progredire dell'esercizio fisico dunque, l'organismo si adatta al nuovo elevato *turnover* della ghiandola che, come abbiamo visto, permane per diversi giorni dopo la fine dell'esercizio fisico.

Lo stress da esercizio fisico protratto è dunque in grado di influenzare l'attività biosintetica della tiroide e di aumentare i livelli di 13 e 14 senza però creare gli effetti tossici dell'ipertiroidismo.

Possiamo quindi concludere che, se il TRH possiede attività psicoattive che lo assimilano alla destroanfetamina (101) e gli ormoni tiroidei possono agire sulle strutture comportamentali in maniera incisiva, un preciso ruolo nella risposta neuroendocrina allo stress da parte dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide non ci è attualmente noto.

13 Stress, paratiroidi e neuroipofisi

Un esercizio fisico caratterizzato da particolari forze sollecitanti applicate alle ossa provoca un aumento dell'apposizione ossea mentre la vita sedentaria, al contrario, ne favorisce il riassorbimento. Non esistono però evidenze sperimentali circa il controllo della regolazione ormonale (paratormone, calcitonina, calcio e vitamina D) esercitato da stressors di natura emozionale. Non è così per ciò che concerne il metabolismo elettrolitico che può essere modificato dalla risposta corticosurrenale dell'aldosterone. Anche l'adiuretina-vasopressina (ADH) può essere considerata un ormone da stress in virtù delle influenze simpatiche che attivano la neuroipofisi.

Se lo stress è uno stimolo che induce secrezione di ADH, a maggior ragione lo è per il cortisolo per il quale è conosciuto l'effetto di promozione dell'escrezione di acqua. Si può pensare che lo scopo di questa attività possa essere di difesa e di prevenzione da emorragie o da altre perdite di liquidi.

Può essere postulata anche l'esistenza di una bilancia stress-dipendente in cui ADH e cortisolo svolgano azione reciprocamente antagonista. Promuovendo l'escrezione di fluidi i glucocorticoidi possono evitare un'eccessiva ritenzione e quindi una possibile intossicazione idrica, stress-indotta (9, 18). All'ADH vanno comunque ascritti effetti comportamentali che l'assimilano all'ACTH riguardo ai processi di apprendimento e memorizzazione. Questi effetti sono ben dimostrati nel ratto, mentre non sono ancora definitivi nella specie umana (85). D'altra parte è noto che la vasopressina può modulare l'azione del CRF sulla secrezione della cellula corticotropa indotta dallo stress (48). Anche per il secondo neurosecreto posteroipofisario ossitocina sono stati dimostrati effetti comportamentali. E' ad esempio noto che questo ormone sia secreto durante l'attività sessuale, nell'animale e nell'uomo (16), al fine, probabilmente, di favorire la reazione orgasmica attraverso la contrazione della muscolatura liscia delle vie genitali.

14 Stress e gonadi

Negative influenze sono esercitate dallo stress sulla riproduzione dell'animale e dell'uomo. In considerazione della documentata attività dello stress sul sistema immunitario di cui si darà più oltre conto, si può ipotizzare un coinvolgimento patogenetico dello stress in alcuni casi di infertilità maschile. Il meccanismo potrebbe essere duplice: da un lato autoimmunitario con la produzione di anticorpi antispermatozoo, dall'altro immunodepressivo col favorire le infezioni genito-urinarie. I rapporti tra stress, immunità ed infertilità sono quindi complessi e necessitano di ulteriori conferme sperimentali.

Molte esperienze sono state compiute per riconoscere il peso specifico dello stress come componente patogenetica dell'infertilità (81). L'infertilità

stessa è d'altra parte un'evidente causa di stress, come verificato da Harrison e coll. (58) che hanno riconosciuto in un gruppo di coppie infertili un sottogruppo in cui era presente una notevole increzione di stress, puntualmente confermate da alti picchi intermittenti di prolattina. I parametri dell'ansia di stato e dell'ansia come tratto (STAI x 2 test) rientravano nella norma dopo approfondita terapia con training autogeno.

La testosteronemia risulta diminuire dopo l'applicazione di molteplici stimoli stressanti (1). L'aumento della densità di popolazione nei ratti aumenta la mortalità e diminuisce il comportamento copulatorio (20). Negli stessi animali, se lo stress da immobilizzazione aumenta i livelli sierici di corticosterone (113), inibisce anche il comportamento sessuale (84) e l'accrescimento corporeo (24), mentre provoca degenerazione testicolare (68), peraltro non da tutti accettata (82)

Otto ore di immobilizzazione sopprimono completamente la funzione steroidogenetica gonadica senza però avere effetti significativi sull'LH (19). Si è quindi ipotizzato che lo stress possa indurre una rapida iposensibilizzazione alle gonadotropine ed un blocco della biosintesi di testosterone da parte delle cellule di Leydig. L'esposizione di ratti castrati ad elettroshock intermittenti inibisce la pulsatilità del GnRH. Questo effetto è annullato dalla somministrazione di un antagonista del CRF suggerendo così che il CRF endogeno può mediare alcuni degli aspetti negativi dello stress sull'asse riproduttivo (99).

E' interessante notare che sia nell'attività sessuale (70) che nello stress da esercizio fisico non solo non si verifica la citata caduta dei livelli di testosteronemia, ma, al contrario, si assiste ad un incremento modesto, ma significativo degli androgeni circolanti (27, 112) Si è cosi ipotizzato che tali risposte incretorie, non potendo essere attribuite ad un'aumentata stimolazione da parte dell'LH, i cui livelli plasmatici ancora una volta non variano significativamente durante le medesime prove da stress, possano essere dovute ad una maggiore produzione testicolare, forse in seguito a stimoli catecolaminergici o ad una diminuita clearance dovuta alla riduzione del flusso ematico a livello del fegato.

Speculari, sotto molti aspetti, sono i risultati ottenuti nella donna, per la quale si è dimostrato che lo sport è in grado di aumentare le concentrazioni plasmatiche di 17 beta estradiolo e progesterone, essendo tale aumento dipendente sia dall'intensità dell'esercizio sia dalla fase del ciclo in cui si esegue lo studio. Anche in questo caso sembra vi sia indipendenza tra ipofisi e gonadi per cui possono essere invocati meccanismi di aumento della dismissione accompagnati a diminuzione della clearance metabolica.

E' ben noto che le donne che praticano intensa attività sportiva hanno un'alta incidenza di alterazioni del ciclo mestruale. Si tratta probabilmente di una disfunzione ipotalamica ove il minor peso corporeo (23) e la minor percentuale di tessuto adiposo (con conseguente minore conversione periferica di androgeni in estrogeni) (128) non sono sufficienti a giustificare il sintomo. Appare infatti più convincente l'ipotesi che la tensione psichica do-

vuta alla competizione ed all'allenamento associata al citato incremento in termini di oppioidi endogeni che si osserva nell'esercizio fisico possa alterare la pulsatilità del GnRH ipotalamico e conseguentemente provocare la disfunzione mestruale. Si crea una condizione di ipogonadismo ipogonadotropo dovuta a deficit di GnRH ipotalamico. Nel maschio ciò può essere dovuto al *feed-back* negativo esercitato sulle strutture ipotalamiche dall'iperandrogenismo che si verifica nell'atleta (80). Una patologia probabilmente simile e forse sovrapponibile come l'amenorrea ipotalamica è stata recentemente identificata come sostenuta da ipertono oppioide e curata con antagonisti degli oppioidi (124).

Un'ulteriore conferma del ruolo svolto dal sistema inibitorio endorfinergico viene da quella che per molti aspetti può essere considerata il parallelo femminile di molte disfunzioni sessuali maschili per le notevoli similitudini che con esse presenta: l'anoressia nervosa. Da alcuni interpretata in senso squisitamente organicistico per l'imponente disendocrinia che solitamente presenta (25,50), l'anoressia può essere riletta ed in parte spiegata in senso psiconeuroendocrino. L'ipertono oppioide centrale dimostrato nel liquido cefalorachidiano e non nel plasma periferico (67), i bassi livelli di LH biologico, a testimonianza di una depressione ipotalamica suggeriscono per questa malattia un'etiologia da stress. In questo caso la sessualità, o più estesamente il corpo, sono vissuti ed interpretati dalla malata come stressors, al punto che la vita stessa, concretamente rappresentata dalla possibilità di guarigione, è intensamente odiata dalla paziente (45). In tal senso, lo scopo fondamentale dell'anoressica non è solo perdere la propria fisicità rinunziando a nutrirsi, ma anche quello di negare la propria sessualità eliminandone l'evento più simbolicamente tangibile quale il flusso mestruale. Per questo concludiamo con altri Autori che l'anoressia nervosa può essere interpretata come una sindrome da stress dovuta al fallimento del l'adattamento psicosessuale (29).

15 Stress e sessualità

Un'idonea risposta sessuale dipende tanto da un'adatta stimolazione, quanto dalla capacità di reagire ad essa. L'ansia ed i conflitti (ancora: lo stress) possono causare difficoltà nella risposta sessuale, se ciò che ne deriva o ne è la causa o evoca emozioni sgradevoli nel momento della realizzazione dell'atto sessuale. Tra questi timori c'è spesso quello di non riuscire ad avere un rapporto, di non essere in grado di esperire l'orgasmo, di non essere all'altezza" oppure la paura di un rifiuto da parte del partner.

Lo stress in quanto tale è uno dei più importanti momenti inibitori per l'attività sessuale. Ciò è verificato nell'animale da laboratorio (117), ma lo è probabilmente anche nell'uomo se non si tiene conto delle infinite variabili individuali che non permettono di stabilire una regola universalmente valida (fig. 18).

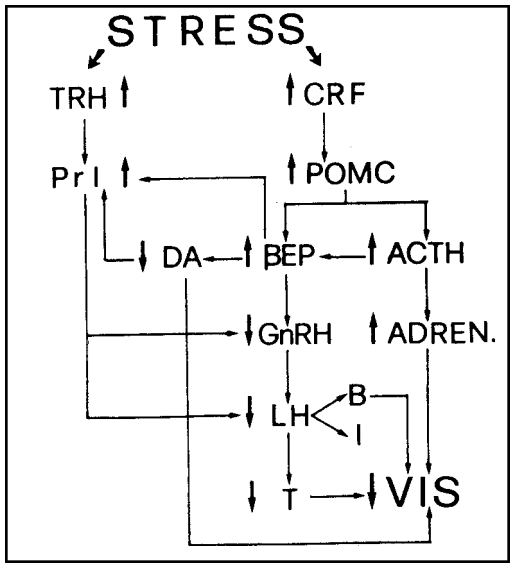


Figura 18. Interpretazione della risposta psiconeuroendocrina causata dallo stress che ha come effetto la disabilità sessuale. I dati riportati sono dimo - strati prevalentemente nell'animale da esperimento. Si osservi il ruolo cen - trale amplificante svolto dal sistema oppioide. La diminuita quota biologi - ca dell'LH (B) appare come l'epifenomeno periferico di questo complesso meccanismo.

In particolare, la somministrazione di uno shock leggero agli animali durante la monta provoca un incremento dell'attività sessuale, mentre l'intensificarsi dello stimolo la inibisce completamente (11). Ciò può essere interpretato come effetto di sommazione tra *l'arousal* sessuale e la leggera stimolazione dovuta allo shock, così come potevano dimostrare Barfield e Sachs (6) a proposito della stimolazione del comportamento sessuale del ratto ottenuta con shock elettrici cutanei.

Recentemente l'interesse dei ricercatori si è rivolto ad un altro sistema che risulta coinvolto nella risposta neuroendocrina allo stress l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. Il rilascio del decapeptide GnRH da parte di neuroni secernenti ipotalamici è lo stimolo per la cellula gonadotropa alla produzione di gonadotropine LH e FSH. Questi ormoni agiscono poi in periferia sulle gonadi. Assai interessante è il ruolo inibitorio esercitato dalle endorfine sulla produzione di LH (35) (fig. 19). E' noto intatti che la beta endorfina è in grado di limitare tonicamente la produzione di LH, mentre l'uso di un antagonista degli oppioidi come il Naloxone è in grado di promuovere una significativa increzione di gonadotropine. Un evento stressante, sia esso una gara sportiva, un dolore fisico, un lutto, uno stimolo ansioso, è in grado di provocare una notevole increzione di beta endorfina (92) che può avere come effetto la depressione dell'attività pulsatile del GnRH (109). Il risultato di

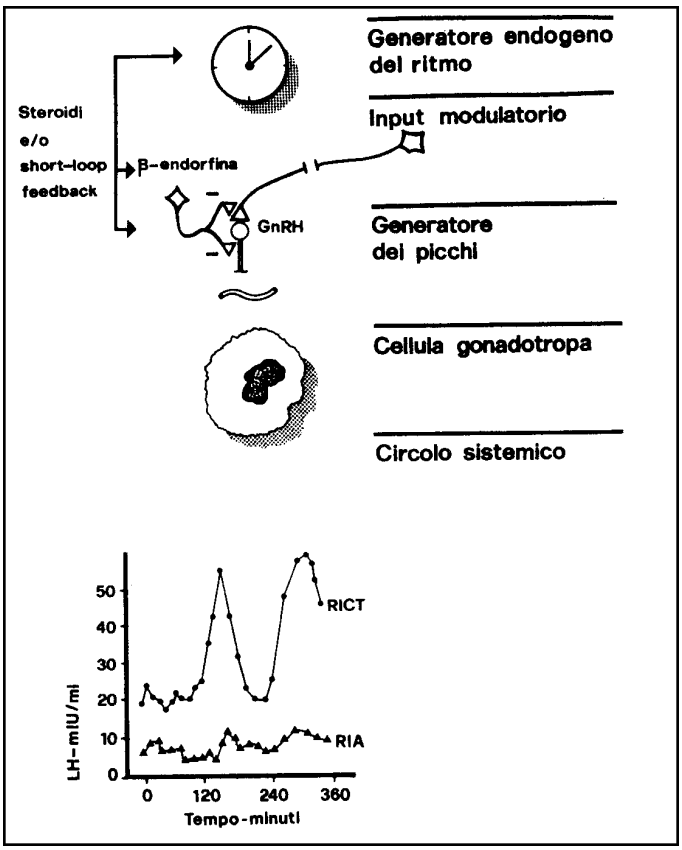


Figura 19. Controllo neuroendocrino del neurone ipotalamico GnRH secernente.

questo fenomeno non è traducibile tanto in una riduzione dei livelli di LH bensi in una alterazione della quota biologica dell'ormone. Infatti, una corretta pulsatilità del GnrH è responsabile della secrezione di una gonadotropina con attività biologica normale (fig. 20). Condizioni di inizio o di aumento della pulsatilità (pubertà ed ovaio policistico) del GnRH sono caratterizzate da elevati livelli di LH biologico e da un incremento del rapporto Bio/RIA; al contrario un blocco cronico del GnRH endogeno tramite terapie con analoghi del GnRH, come, ad es,, nella pubertà precoce e nel cancro della prostata, causano una marcata riduzione della quota bioattiva dell'ormone e del rapporto Rio/RIA.

Importante *marker* specifico dell'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi è quindi l'attività biologica dell'ormone luteinizzante (LH bio).

Il dosaggio biologico dell'ormone luteinizzante (RICT) (31) dimostra la capacità della gonadotropina di legare il proprio *target*, le cellule di Leydig del testicolo, stimolando la produzione di testosterone. La metodica utilizzata si basa sulla valutazione radioimmunologica dell'increzione di testostero-

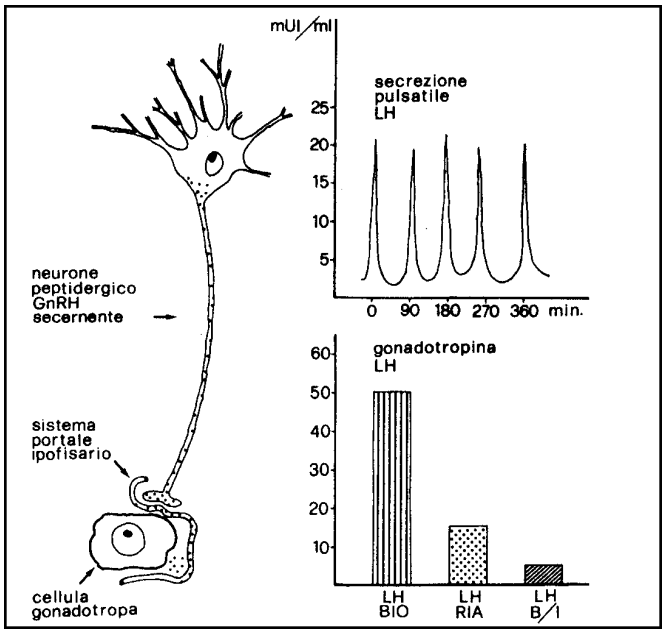


Figura 20. Neurone pepdergico GnRH secernente. L'attività pulsatile è responsabile della glicosilazione della molecola di LH e quindi della sua attività biologica.

ne prodotto dalle cellule di Leydig di ratto stimolate dal siero da esaminare. Confrontando questa produzione di testosterone con quella ottenuta impegnando le cellule interstiziali con concentrazioni note di LH (curva standard) si ottiene una quantità ben definita di LH biologico. Ovviamente, il parametro fondamentale ivi considerato è il rapporto tra quota bioattiva e livelli sierici dosati con la comune tecnica RIA (rapporto B/I) di ormone. Detto rapporto è, per i nostri parametri, superiore a *2,5* nel maschio adulto normale. In alcune condizioni patologiche o parafisiologiche, la quota bioattiva dell'LH ed il rapporto Bio/RIA possono risultare alterate. Se questa alterazione sia dovuta ad un fenomeno ipofisario inerente alla cellula gonadotropa o ad una modificazione della qualità e/o quantità dello stimolo gonadorenilico (GnRH) non è ancora stato accertato. L'ipotesi che noi perseguiamo è comunque la seconda: che cioè esso sia dovuto ad una sregolazione centrale dell'attività pulsatile del GnRH, sregolazione in cui lo stress, per i meccanismi sopra ricordati, gioca un ruolo probabilmente fondamentale.

Una patologia sessuale estremamente diffusa come l'impotenza psicogena è stata assunta come modello psiconeuroendocrino di risposta allo stress (34). L'impotenza psicogena può essere interpretata come la condizione di chi, per le più varie cause, vive il rapporto sessuale non già come gratificante, ma come stressante. Plourde e coll. (98) hanno recentemente studiato un soggetto affetto da impotenza, normale sotto tutti gli aspetti clinici, ma con

un alterato rapporto tra quota bioattiva (LH bio) e la quota immunoreattiva (LH RIA) di LH. L'indagine radiologica mostrava però chiaramente una concrezione calcarea a livello ipofisario riconosciuta dagli autori come verosimile etiologia del quadro clinico presentato. E' stata così formulata l'ipotesi che la dismissione di LH ad attività biologica normale necessiti di un'adeguata esposizione della cellula gonadotropa al *pulsar* del GnRH.

Alterazioni nell'ampiezza e nella frequenza dell'attività pulsatile ipotalamica sembrano infatti conseguenza di una condizione di stress cronico che può riflettersi sulla secrezione della cellula gonadotropa ipofisaria. A conferma di questa ipotesi vale l'osservazione che l'incremento del rapporto Bio/RIA si riscontra nelle prime fasi della pubertà ove, com'è noto, si attiva l'orologio ipotalamico e quindi il *pulsar* del GnRH (74). Considerato il citato ruolo inibitorio esercitato dai peptidi oppioidi sull'increzione di LH e ricordando che la loro produzione è appunto favorita dall'evento stressante, si può immaginare l'esistenza di un meccanismo neuroendocrino centrale e periferico in grado di mettere a tacere l'attività riproduttiva e quindi sessuale in un soggetto sottoposto a stress, L'animale non può restare vittima dei propri appetiti estrali se il periodo imminente gli impone una rapida scelta tra l'attacco e la fuga; uno dei sistemi che la natura ha a disposizione per ope-

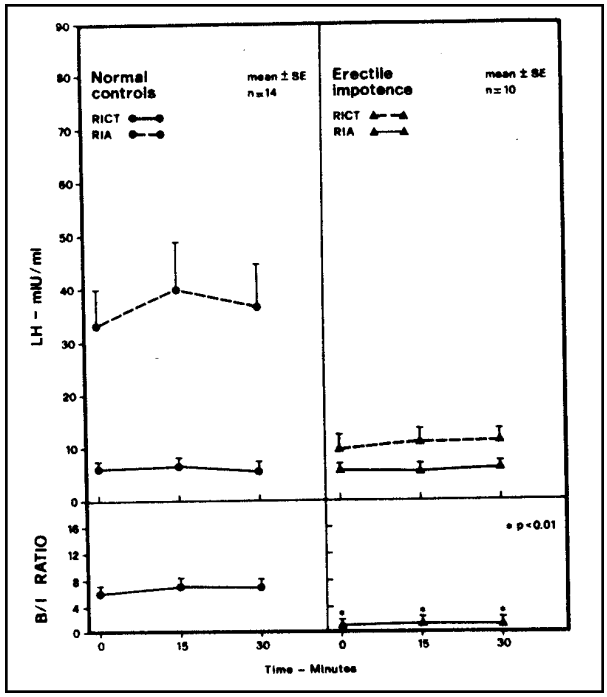


Figura 21. L'impotenza psicogena risulta associata nella nostra esperienza ad una ridotta attività biologica (RICT) dell'ormone luteostimolante. Rispetto al gruppo di controllo non si rilevano differenze quantitative dell'ormone (RIA).

rare questa chiusura ad ogni valenza sessuale potrebbe essere il sistema endorfine - GnRH - gonadotropine (62). Il meccanismo che ipotizziamo potrebbe essere così riassunto:

1) stress
2) iperincrezione oppioide
3) alterazione della pulsatilità del GnRH
4) diminuzione della quota bioattiva dell'LH.

La valutazione della quota bioattiva dell'ormone luteinizzante è dunque una indagine periferica capace di fornire informazioni sull'attività centrale del sistema encefalo-ipotalamo-ipofisi. La disconnesione anatomica descritta da Plourde potrebbe trovare il suo corrispettivo funzionale in quelle condizioni di ansia che si manifestano attraverso l'impotenza psicogena; infatti, il nostro gruppo ha documentato un rapporto B/I significativamente inferiore al controllo in uno studio preliminare condotto su 12 soggetti affetti da impotenza psicogena (35) (fig. 21).

D'altra parte, studi nell'animale e nell'uomo indicano chiaramente che gli oppioidi endogeni svolgono un'azione inibente sul comportamento sessuale. L'animale sottoposto a trattamento con forti dosi di beta-endorfina appare poco sensibile al dolore, disinteressato al cibo, in un'estasi profonda capace di scavalcare l'istinto di sopravvivenza e gli stimoli alla monta. La beta endorfina nella ratta è in grado di sopprimere l'atteggiamento lordotico (123). Questi effetti sono sovrapponibili a quelli ottenuti con oppioidi esogeni. La morfina diminuisce drasticamente il numero di intromissioni del ratto (124). Specularmente, la somministrazione degli antagonisti oppioidi naloxone (NAL) e naltrexone (NTX) facilita la recettività sessuale nel ratto maschio

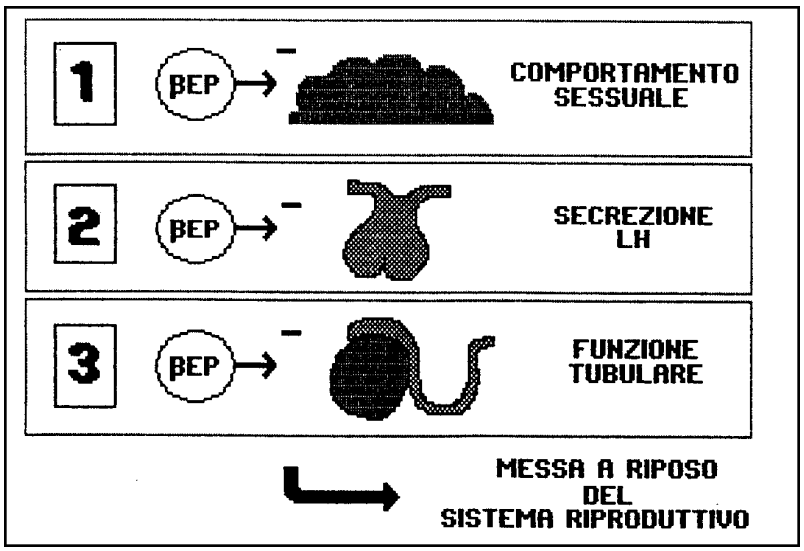


Figura 22. Il sistema endorfinergico agisce come controllo inibitorio a differenti livelli.

(3), anche sessualmente inattivo (46) così come la morfina diminuisce drasticamente il numero di intromissioni ditale animale. Lo stesso effetto si ha nella femmina di hamster (96). Infine, l'associazione con n-n-propil-norapomorflna, potente stimolante dei recettori dopaminergici, con NAL causa nel ratto maschio ricorrenti episodi di erezione (40).

Per quanto riguarda l'uomo, è da tempo noto che i tossicodipendenti assoggettati all'uso della morfina, oppio ed eroina soffrono di impotenza (52). Inoltre, la cielazocina, antagonista degli oppioidi usato per il recupero di tali soggetti, provoca, in un'alta percentuale di casi, un incremento della libido (12). Che il sistema delle endorfine possa avere un ruolo di regolazione dell'attività sessuale dell'uomo, oltre che dell'animale, si può dedurre dal fatto che il NAL riduce il tempo necessario a raggiungere l'eiaculazione in seguito a masturbazione (51) e che il NTX può indurre erezioni anche in assenza di stimoli erotici (108).

Ipotizzando che il soggetto impotente viva il rapporto sessuale come stressante e non come gratificante e sia quindi soggetto ad un'iperincrezione oppioide, abbiamo somministrato *50* mg die di NTX ad un gruppo selezionato di pazienti con impotenza idiopatica, senza malattie organiche. Questo trattamento confrontato con il placebo consentiva di osservare un significativo miglioramento della performance sessuale (63) (fig. 23).

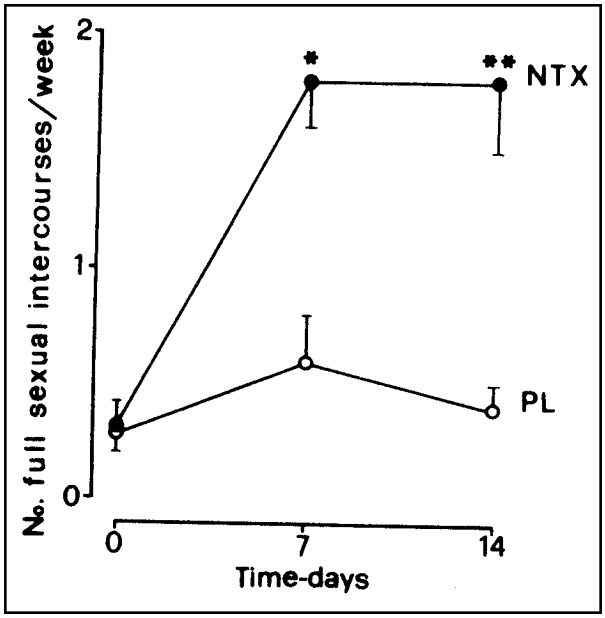


Figura 23. L'ipotesi che gli oppiodi endogeni siano i mediatori dell'iposes - sualità stress-indotta trova conferma dall'uso degli antagonisti dei recettori mu, kappa e delta (NTX) nell'impotenza coeundi psicogena. L'esperienza è stata condotta in cieco singolo in confronto con placebo (PL). I due gruppi erano costituiti da 10 soggetti ciascuno.

Il meccanismo responsabile di questo fenomeno è ancora da stabilire; è comunque interessante notare che l'altro peptide derivante dalla POMC, l'ACTII, possiede un efletto opposto di tipo stimolatorio sull'attività sessuale (vedi fig. 7). Si configura quindi l'ipotesi che lo stesso stressor possa determinare il rilascio di peptidi ad attività opposta dal cui rapporto quantitativo (degradazione, ete.) può dipendere l'effetto finale. Questa azione a bilancia è stata dimostrata, a conferma di ciò, in altri sistemi, come il cervello, ove l'ACTII determina iperalgesia, mentre la beta endorfina possiede il noto effetto analgesico.

In conclusione, una possibile chiave di lettura della risposta psiconeuroendocrina ad un'evento stressante, assumendo l'impotenza coeundi come modello di stress cronico, è l'effetto modulatorio del sistema oppioide sulle strutture diencefaliche e rinencefaliche deputate alla funzione sessuale e, più in generale, all'attività riproduttiva (fig. 24). Questa interpretazione potrebbe essere allora suggestiva di nuove prospettive terapeutiche nella patologia psicosomatica stress-dipendente.

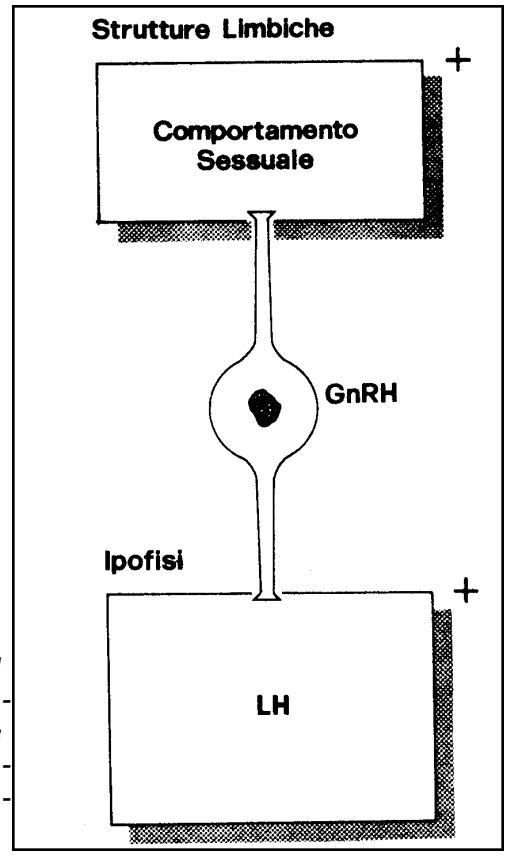


Figura 24. Per la sua struttura anatomo-funzionale bipolare il neurone GnRH secernente costituisce il ponte fra le strutture limbiche rinencefaliche dell'idea - zione del comportamento sessuale e la periferia endocrina.

16 Stress e climaterio

Molti Autori hanno identificato nel climaterio un periodo di alta sensibilità agli eventi stressanti (41, 62, 58, 79).

L'età senile è un momento in cui si riconoscono modificazioni ed adattamenti dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. Mentre l'ultima mestruazione segna uno spartiacque simbolico nella vita della donna, l'andropausa non è contrassegnata da alcun avvenimento fisiologico caratteristico. Ma è senz'altro un difficile passaggio: il non aver più obblighi di lavoro, le restrizioni economiche della pensione, il matrimonio e l'allontanamento dei figli, il senso di inutilità che nasce dall'aver tanto tempo e spesso tanto poco da fare, sono un ottimo *pabulum* per lo stress.

Clinicamente, si osserva nell'anziano l'allungamento di tutti i parametri sessuali maschili: l'erezione è ritardata, la fase di *plateay* è prolungata, come il tempo di penetrazione e l'eiaculazione. Spesso è presente impotenza. Nella donna è tipica le dispareunia dovuta all'ipoestrogenismo e spesso diminuzione della libido.

Le disfunzioni sessuali dell'anziano possono essere interpretate come una ricerca, come un rifugio, una rinunzia al comportamento sessuale nel timore di sortirne sconfitto. Il decadimento fisico appare allora come segnale negativo (stressante, quindi) che influisce sull'autostima estetica, essenziale a rafforzare la propria sicurezza, il senso del proprio valore. Può nascere l'odio di sé, spesso coincidente con il momento stesso in cui si viene a perdere il ruolo sociale.

In realtà non c'è motivo perchè sia così. La funzione sessuale (e nel maschio anche quella riproduttiva) è teoricamente garantita sino alla fine della vita ed il suo lento affievolirsi èprobabilmente più effetto delle summenzionate condizioni stressanti che di cause organiche. Questa impregnazione socioculturale, associata al sentimento di impotenza produttiva e di declassamento che così spesso si accompagna all'età delle pensione possono essere alla base di quella che è stata definita *sindrome antisessuale* propria del climaterio.

Anche in questo caso è possibile ipotizzare un coinvolgimento ipotalamico nella patogenesi della disfunzione psiconeuroendocrina. Similmente a quanto più sopra citato a proposito dell'impotenza eoeundi, Marrama e coll. hanno documentato un decremento del 22% nel rapporto B/l dell'LH confrontando una popolazione omogenea di circa 50 anziani con altrettanti giovani (79). La sindrome del climaterio potrebbe dunque coinvolgere il pulsar ipotalamico del GnRH ed essere quindi interpretata come una patologia da stress.

17 Stress e sistema immunitario

Tale è la messe di informazioni ottenute negli ultimi anni sulle strette connessioni esistenti tra sistema nervoso, sistema endocrino e sistema immunitario che ne è nata una nuova branca delle scienze neuroendocrinologiche: la psiconeuroimmunologia.

Già da molto tempo ci si è resi conto in laboratorio che la suscettibilità alle malattie aumentava in proporzione con lo stress subito. Si è quindi potuto postulare che l'insulto stressante agisce sui fattori cellulari ed umorali dell'immunità, deprimendoli, nel caso dello stress acuto e forse potenziandoli quando la ripetizione dello stress provochi l'adattamento ad esso.

Lo stress è in grado di alterare i livelli di anticorpi circolanti, di sopprimere la risposta dei linfociti ai fattori mitogeni ed antigenici e di stimolare subpopolazioni di linfociti aberranti. Queste osservazioni suggeriscono che le conseguenze dello stress sulle funzioni neurochimiche, ormonali ed immunologiche non sono probabilmente indipendenti le une dalle altre, e che i cambiamenti neurochimici indotti dallo stress possono essere in grado di promuovere l'attività di molti fattori ormonali e neurotrasmettitori periferici che a loro volta possono direttamente influenzare la funzione immunitaria; d'altra parte molti di questi circuiti di immunomodulazione restano per lo meno da chiarire, mentre altri sono stati ben identificati e caratterizzati. In tal senso, è stato dimostrato che l'aumento di serotonina a livello centrale deprime l'immunorisposta emolitica dei linfociti T nel topo e che lesioni dell'ipotalamo inferiore sopprimono la funzione immunitaria. Gli stessi linfociti T producono un peptide strutturalmente e funzionalmente assimilabile all'ACTH capace di stimolare la produzione di corticosterone nel topo ipofisectomizzato (118). L'ACTH ipofisario è poi in grado di sopprimere la produzione di anticorpi e di interferone da parte di cellule spleniche di topo che possiedono recettori ad alta e bassa affinità per lo stesso ormone (64).

Nell'uomo, il lutto è in grado di deprimere la risposta immunitaria, cosi come lo stress dell'esame universitario. Il meccanismo psico-immunodepressivo meglio documentato è quello che collega l'ipotalamo al timo attraverso l'ipofisi ed il corticosurrene. Ma non mancano evidenze circa la presenza di fibre nervose afferenti al sistema linfatico e di recettori sui linfociti identici per il ligando a quelli del sistema neuroendocrino. In quest'ottica, il sistema immunitario è stato definito una "ghiandola endocrina diffusa" (32). Il cortisolo, ultimo effettore della risposta allo stress dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene possiede attività non solo genericamente antinfiammatoria, ma specificamente immunodepressiva (105). Il corticosterone è ritenuto nel ratto responsabile della competizione antigenica (8). Le strette correlazioni tra sistema immune e corticosurrene sono dimostrate dal fatto che le linfochine stimolano il surrene attraverso l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-corticosurrene (7).

Più recentemente, è stato individuato nel sistema oppioide un ulteriore meccanismoimmunodepressivo (93). I linfociti hanno infatti sulla loro mem-

brana i recettori per gli oppioidi endogeni il cui effetto sembra evidente nel deprimere l'attività immunitaria.

L'importanza di stress psicologici e fisici nella patogenesi delle crisi di angioedema ereditario è stata collegata con i concomitanti incrementi in termini di oppioidi endogeni che lo stress medesimo provoca. Si è così dimostrato che i pazienti con edema angioneurotico avevano livelli di Beta-endorfine significativamente superiori al *range* normale, peraltro come si verificava per la Beta-lipotropina e per l'ACTH (97). Per questo l'angioedema può essere considerato un ottimo modello *in vivo* del legame esistente tra peptidi oppioidi e sistema immunitario. Il legame è confermato dalla constatazione che endorfine, morfina, idromorfone e metadone sono in grado di diminuire i livelli circolanti di interferone nell'animale da esperimento (61).

Il riscontro di elevate quantità di beta-endorfina nel liquido seminale e la sua capacità di inibire la formazione di T-rosette (36) ha richiamato l'attenzione su un possibile coinvolgimento di queste sostanze nella patogenesi e nell'invasività del virus dell'immunodeficienza acquisita E verosimile quindi che la maggior suscettibilità non solo alle infezioni, ma anche alle malattie autoimmuni e forse ai tumori dei soggetti stressati possa riconoscere nello stress un comune cofattore patogenetico.

La relazione tra il sistema neuroendocrino e quello immunitario è dunque dimostrata. I due sistemi hanno simili proprietà e probabilmente comuni funzioni mediate attraverso gli stessi recettori da peptidi circolanti nel sangue periferico. E' quindi possibile immaginare che, in un prossimo futuro, la migliore caratterizzazione del fenomeno potrà permettere l'utilizzo di agonisti ed antagonisti di questi peptidi nelle condizioni patologiche della funzione immunitaria in cui il difetto della modulazione neuroendocrina è coinvolto.

Conclusione: lo stress cellulare

Fino a quale punto uno stimolo (abbiamo detto finora: "uno stressor") può essere interpretato come stress? Esiste uno stress "cellulare"?.

Sono conosciute alcune proteine citoplasmatiche *(heat shock protein)* presenti nelle cellule eucariote che in condizioni di stress termico proteggono la cellula rallentandone il metabolismo e l'attività di trascrizione.

Un batterio come l'E. Coli posto in un ambiente privo di glucosio subisce una condizione che a livello microscopico può essere paragonabile ad uno shock insulinico ed è costretto ad una risposta adattativa che prevede profonde mutazioni del suo metabolismo.

Infine, alcune muffe *(Slime molds)* sottoposte a digiuno *(starvation stress)* reagiscono impegnando le residue energie per frmare cAMP e, attraverso questo segnale chemiotattico, chiamare altre cellule a collaborare alla sporulazione e quindi alla sopravvivenza della specie.

Parafrasando la frase di Popper citata nelle prime pagine di queste note possiamo affermare, sulla base di questi pochi esempi, che *lo stress è il prezzo che bisogna pagare per* vivere.

Bibliografia

1) Aakvaag, A., Bendal, O.: "Testosterone and testosterone binding globulin (TeBG) in joung men during prolonged stress". Int. J. Androl. 1: 22-25, 1978.
2) Alexander, F., Flagg, G.W., Foster, S., Clemens, T., Blah, D.L.: "Experimental studies of emotional stress: hyperthyroidism". Psychosom. Med. 16 :4-7, 1961.
3) Allen, D.L., Renner, K.J., Luine, V.N.: "Naltrexone facilitation of sexual receptivity in the rat". Horm. Behav. 19 : 98-100, 1985.
4) Amsterdam, J.D., Winokur, A., Lucki, I., Snyder, P., Harris, R.I., Caroff S. e Riekel, K.: Psychoneuroendocrinol. 7:177-184, 1982.
5) Axelrod, J., Reisine, T.D.: "Stress hormones: their interaction and regulation". Science. 224 452-459, 1984.
6) Barfield, R.J. e Sachs, B.D.: "Sexual behavior: stimulation by painful electrical shock to skin in male rats". Science. 162 :392-395, 1968.
7) Basedovsky, HO. e Sorkin, F.: "Network of immune-neuroendocrine interactions". Clin. Exp. Immunol. 27 :1-12, 1977.
8) Basedovsky, H.G., Del Rey, A. e Sorkin, E: "Antigenic competition between horse red blood cells as a hormone dependent phenomenon". Clin. Exp. Immunol. 37 :106-110, 1979.
9) Baxter, J.D.: "Glucorticoid hormone action". In Gill G.N. (ed): Pharmac. Ther. Oxford Pergamon Press. 2:605-625, 1976.
10) Baxter, J.D. e Tyrrel, JB.: "The adrenal cortex", In Felig, P., Baxter, J.D., Broadus, A.E. e Frobman, L.A. (eds): "Endocrinology and metabolism". Chapter 12, N.Y., McGraw Hill, pp. 385-400, 1981.
11) Bech, FA., Conovitz, MW., Steinberg, F. e Goldstein, A.C.: J. Gen. Psychol. 89 : 165-169, 1956.
12) Brahen, L.S., Capone, T., Wiechert, V. e Desiderio, D.: "Naltrexone and ciclazocine". Arch. Gen Psychiatry. 34: 1181-1182, 1977.
13) Brown, G.M. e Seggie, JA.: "Psychoneuroendocrinology and growth hormone: a review". Psychoneuroendocrinol. 3 :131-140,1978.
14) Brown, M.R., Fisher, L.A., Spiess, J., Rivieri, C., Rivier, J. e Vale, W.: "Corticotropin-releasing factor: actions on the sympathetic nervous system and metabolism". Endocrinol. 111 :928-931, 1982.
15) Brown, M., Fisher, L., Spiess, J., Rivier, J., Rivier, C. e Vale, W.: "CRF: effects on the sympathetic nervous system (SNS), vasopressin release and cardiovascular regulation". Endocrine Society Abstract Book, 64th Annual Meeting, 581, 1982.
16) Carmichael, MS., Humbert, R., Dixen, J., Palmisano, G., Greenleaf, W. e Dadison, JM.: "Plasma oxitocin increases in the human sexual response". J. Clin. Endocrinol. Metab. 64 : 27-31, 1987.
17) Carpenter, W.T. jr., Bunney, W.E.: "Adrenal cortex activity in depressive illness". Am. J. Psychitry, 128 :131-140, 1971.
18) Carrol, BJ., Feinberg, M., Greden, J.F., Tarika, J., Albala, A.A., Haskett, R.F., Kroufol, Z., Lohr, N., Steiner, M., De Vigne, H.R., e Young, E.: Arch. Gen. Psychiatry, 38 :15-22, 1981.
19) Charpenet, G., Tache Y., Bernier, M., Ducharme, F. e Collu, R.: "Stress-induced testicular hyposensitivity to gonadotropin in rats. Role of pituitary gland". Biol. Reprod. 27 : 616-623, 1982.
20) Christin, JJ.: "The role of endocrines in the self regulation of mammalian population". Recent Prog. Horm. Res. 21: 501-568, 1965.
21) Convertino, V.A., Keil, L.C. e Greenleaf, J.E: "Plasma volume, renin, and vasopressin responses to graded exercise after training. J. Appl. Physiol. 54: 508-514, 1983.

22) Craddock, C.G.: "Corticosteroid-induced lymphopenia, immunosuppression, and body defense". Am. Intern. Med. 88 : 564-567. 1978.
23) Dale, E., Gerlach, D.H. e Wilhite, A.L.: "Menstrual dysfunction in distance runners". Obst. Gynecol. 54:47-54, 1979.
24) Darlington, R.: "Stress of immobilisation description and validitation of restraining technique for rats". Psychol. Reg. 48:315-322, 1981.
25) Datlof, S., Coleman, P., Forbes, G. e Kreipe, R.: "Ventricular dilatation on CAT scans of patients with anorexia nervosa". Am. J. Psychiatry 143 : 96-98, 1986.
26) Deeter, W.T. e Mueller, G.P.: 'Differential effects of warm and cold ambient temperature on blood levels of beta-endorphin and prolactin in the rat". Proc.. Soc. Exp. Biol. Mcd. 168: 369-370, 1981.
27) De Lignieres, B., Plas, J.N., Commandre, F., Morville, R., Viani, J.L. e Plas, F.: "Secretion testiculaire d'androgenes aprés effort physique prolongé chez l'homme". La Nouv. Press Med.. 5: 2060-2064, 1976.
28) Doig, R.J., Mummery R.V., Wills, M.R. e Elkes, A.: "Plasma cortisol levels in depression". Br. A. Psychiatry, 112:1263-1267, 1966.
29) Donohoe, T.P.: "Stress-induced anorexia: implication for anorexia nervosa". Life Sci. 34: 203-206, 1984.
30) Drago, F,: "Influenza dell'ipotalamo sui disturbi psichici". Stampa Medica. 430: 26-30, 1987.
31) Dufau, M.L., Pock R., Neubauer A. e Katt, K.J..: "In vitro bioassay of LH in human serum: the rat interstitial cell testosterone (RICT) assay". J. Clin. Endocrinol. Metab. 42:958-963, 1976.
32) Endroczi. E.: "Lu stress". Medicina Dossier n. 3,34-38, 1987.
33) Fabbri, A., Gnessi, L., Jannini, E.A., Moretti, C., Ulisse, S. e Isidori, A.: "Regolazione endocrina del sistema riproduttivo maschile: il sistema oppioide come modello di regolazione a differenti livelli". In C. Foresta, C. Scandellari (eds,): "Inseminazione artificiale omologa". Padova, Cortina, 1987, pg. 47-60.
34) Fabbri, A., Fraioli, F. e Isidori, A.: "Opioid peptides in male reproductive tract". A. Endocrinol. Invest. 9:521-527, 1986.
35) Fabbri, A., Fraioli, F., Gnessi, L., Moretti, C., Bonifacio, V., Di Luca, A., Jannini, E. A., Ulisse, S., Rocchini, P. e Isidori, A.: "In vitro biossay of LH in male impotence: a new diagnostic tool". J. Endocrinol. Invest. 9 : 47, 1986.
36) Fabbri, A., Gnessi, L., Perricone, R., De Sanctis, G., Moretti, C., De Carolis, C'., Fontana, L., Isidori, A. e Fraioli, F.: "Human semen inhibits T rosette formation through an opiate mediated mechanism". A. Clin. Endocrinol. Metab. 60 : 807-809, 1985.
37) Fatherby, K. e Pal, S. B.: "Exercise endocrinology". N.Y. De Gruyter, 1985.
38) Fabbri, A., Jannini, E.A., Gnessi, L., Moretti, C., Ulisse, S., Bonifacio, V., Ciccarelli, M., Ridolfi, M., Di Luca, A. e Isidori, A.: "Stress e riproduzione maschile: profilo neuroendocrino". In Stress e riproduzione, Roma, CIC, 95-102, 1987.
39) Fabbri, A. e Dufau, M.L.:"Hormonal regulation of B-endorphin in the testis: evidence for modulator by gonadotropins, steroids and GnRH". J. Steroid. Biochem. 29 :475-482, 1988.
40) Ferrari, F. e Baggio, G.: "Potentiation of the aphrodisiac effect of NPA by naloxone". Eur. J. Pharm. 81:326-330, 1982.
41) Flint, M.P.: "Sociology and anthropology of the menopause". In: Von Keep, P.A., Err, D.M. Freenblatt, R.B.: "Female and Male Climateric." Baltimore, University Park Press, 1979, pp.1-7.
42) Fraioli, F., Moretti, C., Paolucci. D., Alicicco, F., Crescenzi, F. e Fortunio, G.: "Physical exercise stimulates marked concomitant release of beta-endorphin and

adrenocorticotropic hormone (ACTH) in peripheral blood in man". Experientia 36 :987-988, 1980.
43) Fraioli, F., Fortunio, G. e Isidori, A.: "Sulla natura biologica dell'ormone somatotropo in corso di stress fisico". J. Endocrinol. Invest. 4:39-41, 1981.
44) Francis, K.T. e Mc Gregor.: "Effect of exercise in the heat of plasma, renin and aldosterone with either water or a potassium-rich electrolyte solution. Aviat. Space Environ. Med. 49 : 461-465, 1978.
45) Furlan, P.M.: "Anoressia nervosa: l'olio della guarigione". In: Bocci, A. e Massobrio, M.: "Stress e Riproduzione". Roma, CIC, 1987, pp. 43-50.
46) Gessa, G.L., Paglietti, E. e Pellegrini-Quarantotti, B.: "Induction of copulatory behaviour in sexually inactive rats by naloxone". Science, 204 : 203-205, 1979.
47) Gibbons, J.L. e McHugh P.R.: Psychiatric Res., 1:162-171, 1963.
48) Gibbs, D.M.: Vasopressin and oxytocin: hypothalamic modulators of the stress response: a review". Psychoneuroendocrinology, 11:131-140,1986.
49) Gold, P.W., Chrousos, G., Kellner, C., Post, R., Roy, A., Augerinos, P., Schulte, H., Oldfield, E Loriaux, D.L.: Am. J. Psichiatry, 141 :619-627, 1984.
50) Gold. M.S., Pottash, A.L.C., Extein, I., Martin, D.M., Howard, E., Mueller, E.A. e Sweeney, D.R.: Psychoneuroendocrinol.6: 159-169, 1981.
5I) Goldstein, A. e Hansteen R.W.: "Evidence against involvement of endorphins in sexual arousal and orgasm in man". Arch. Gen. Psychiatry, 34:1179-I 182, 1977.
52) Goodman and Gilman's: "The pharmacological basis of therapeutics". NY, Mc Millian, 22: 501, 1980.
53) Goodwin, F.K., Prange, A.J., Post RM.. Muscettola. G. e Lipton M.: Am. A. Psychiatry, 139:334-338, 1981.
54) Haft, J.I. e Fani K.; "Stress and the induction of intravascular aggregation in the heart". Circulation, 48 :164, 1973.
55) Haft, J.I. e Arkel, Y.S.: "Effects of emotional stress on platelet aggregation in humans". Clin. Res. 23: 186, 1975.
56) Hakanson, R. e Sundler, F.: "The design of the neuroendocrine system: a unifyng concept and its consequences". Trends in Pharmacol. Sci. 1 :41-43, 1983.
57) Halbreich, U., Gurnhaus, L. e Ben-David, M.: Arch. Gen. Psychiatry, 36:1183-1186, 1979.
58) Harrison, R.F. e O'Moore, AM.: "Stress and fertility: some modalities of investigation and treatment in couples with unexplained infertility in Dublin". Int. J.. Fertil. 31:53-159, 1986.
59) Heninger, G.R., Charney, D.S. e Sterberg, D.E.: Arch. Gen. Psychiatry, 41:398-402, 1984.
60) Hergoz, D.B. e Copeland, P.M.: "Eating disorders". N. EngI. A. Med. 313:295-303,1985.
61) Hung C.Y., Lefkowitz, S.S. e Geber, W.F.:"Exogenous and endogeneous opiod decrease circulating serum interferon levels in animal". Proc. Soc. Fxp. Biol. Med. 142 :106-110, 1973.
62) Jannini, E.A. e Isidori, A.: 'Stress, alterazioni psiconeuroendocrine e comportamento sessuale nel climaterio maschile". Riv. Med. It. 6 : 3-10, 1987.
63) Jannini. E.A., Fabbri, A., Gnessi, L., Moretti, C., Ulisse, S., Bonifacio, V. e Isidori A.: "Ruolo dei peptidi oppioidi endogeni nell'impotenza idiopatica, evidenza per un effetto stimolatorio dell'attività erettlile da parte dell'antagonista oppioide naltrexone". Workshop Internazionale su Progressi e Ricerche sull'impotenza, Milano, 10-12 Giugno 1987.
64) Johnson H.M., Smith, E.M., Torres, B.A. e Blalock J.F.: "ACTH suppress in vitro antibody and interferon production by mice cells". Proc. Nat. Acad. Sci. 79 :4171-4175, 1982.

65) Kalin, N.H.: Fed. Proc. 44 : 249-254, 1985.
66) Kalin, N.H.: Biol. Psych. 21: 124-140, 1986.
67) Kaye, W.H., Pickar, D., Naber, D. e Ebert, M.H.: "Cerebrospinal fluid opioid activity in anorexia nervosa". Am. J. Psychiatry, 139: 643-647, 1982.
68) Kholkute, S.D. e Udupa K.N.: "Effects of immobilization stress on spermatogenesis and accessory sex organs in rats". Indian J. Exp. Biol. 17: 206-208, 1979.
69) Kirkegaard, C., Faber, J., Humer, L. e Rogowski, P.: Psychoneuroendocrinol. 4: 227-235, 1979.
70) Knussmann, R., Christiansen, K. e Conwenbergs, C.: "Relations between sex hormone levels and sexual behavior in men". Arch. Sex. Behav. 15 :429-445, 1986.
71) Kobb, G.F. e Bloom, F.E.: Fed. Proc. 44 :259-263, 1985.
72) Kolata, G: "Depression, anorexia, Cushing's revealed". Science, 232:1197-1189, 1986.
73) Le Roith, D., Shiloach, J. e Roth, J.: "Is there an earlier phylogenetic precursor that is common to both the nervous and endocrine systems?" Peptides 3:211-215,1982.
74) Lucky, A.W., Rich, B.H. Resenfield, R.L., Fang, V.S. e Roche-Bender, N.: "LH bioactivity increases more than immunoreactivity during puberty". J. Pediatr. 97: 205-210, 1980.
75) Luger, A., Deuster, P.A., Kyle, S.B., Gallucci, WT., Montgomery, L.C., Gold P.W., Lorianx DL. e Chronson, G.P.: "Acute hypothalamic pituitary-adrenal responses to the stress of treadmill exercise". N. Engl. J. Med. 316: 1009-1315, 1987.
76) Madden, A., Akil, H., Patrick, R.L. e Barchas, J.D.: "Stress-induced parallel changes in central opioid levels and pain responsiveness in the rat". Nature, 266: 358-360, 1977.

77) Maiewski, S., Muldoonn S. e Mueller G.P.: "Anesthesia and stimulation of pituitary B-endorphin release in rats". Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 176: 268-271, 1984.

78) Maoz, B. e Durst, N.: "Psychology of the menopause". In: Van Keep, P.A., Serr, D.M. e Greenblatt, R.B. (eds.) "Female and male climacteric", Baltimore, University Park Press, 1979, pp. 9-16.

79) Marrama P., Carani C. e Piccinini D.: "II piacere sessuale e la terza età". In: Abraham G., Marrama P., Carani C. e Gaillard, J.M.: "Psiconeuroendocrinologia del piacere". Milano, Masson, 1966, pp. 163-168.

80) MacConnie S.E., Barkan A., Lampman R.H., Schork, M.A. e Beitins, I.Z.: "Decreased hypothalamic GnRH secretion in male marathon runners". N. EngI. J. Med. 315: 411-417, 1986.

81) Mc Grade J.J.: "The reaction to infertility and infertility investigation: a comparison of the response in men and women". Infertility, 4: 727, 1981.

82) Mc Grady A.V. e Chakaborty J.: "Effects of stress on the reproductive system of male rats and mice". Arch. Androl. 10: 95-101, 1983.

83) Mendlewicz A., Linkowski P., Kerhofs M., Desmedt D., Golstein J., Copinschi G. e Cantor E.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 60: 505-511, 1985.

84) Menendez-Patterson A. e Florez-Logano J.A.: "Stress and sexual behaviour in male rats". Physiol. Behav. 24: 203-406, 1980.

85) Mayerson, B.J.: "Hypothalamic hormones and behavior". Med. Biol. 57: 69-78, 1979.

86) Millan, M.J.: "Stress and endogenous opioid peptides: a review". Mod. Probl. Pharmachopsychiatry, 17: 49-50, 1981.
87) Money, A., Hampson, J.G. e Hampson, J.L.: "Imprinting and the establishment of gender role". A.M.A. Arch. Neurol. Psychiat. 77 :333-336, 1957.
88) Moretti, C., Crescenti, F., Santoro, C. e Fraioli, F.: "Rilascio concomitante di ACTH e betaendorfina nelluomo in condizioni di stress fisico controllato". J. Endocrinol. Invest. 4 : 7-9, 1981.
89) Moretti, C., Fabbri, A., Gnessi, L., Calzolari, A., Cappa, P., Isidori, A. e Fraioli, F.: "Anterior pituitary hormone secretion during exercise: role of opioid peptidergic neurons". In: Endroczi, E. (ed.): "Neuropeptides and psychosomatic processes". Budapest, Akademiai Kiado, 1983, pp. 337-345.
90) Moretti, C., Fabbri, A., Gnessi, L., Cappa, P., Calzolari, A., Fraioli, F., Grossman, A. e Besser, G.M.: "Naloxone inhibits exercise-induced release of PRL and GH in athletes". Clin. Endocrinol. 18: 135-138, 1983.
91) Moretti, C., Fabbri, A., Gnessi, L. Bonifacio, V., Fraioli, F. e Isidori, A.: "Piridoxine (B6) suppresses the rise in prolactin and increases the rise in growth hormone induced by physical exercise". N. EngI. J. Med.: 444-445, 1982.
92) Moretti, C., Fabbri, A., Gnessi, L., Bonifacio, V. c Fraicli, F.: "Neuroendocrinologia ed esercizio fisico". Minerva Endocrinol. 8 :71-74, 1983.
93) Moretti, C., Perricone, R., De Sanctis, G., Dc Carolis, C., Fabbri, A., Gnessi, L., Fraioli, F. e Fontana, L.: "Endorphins: evidence of multiple interactions with the immune system". In: Fraioli, F., Isidori, A. e Mazzetti, M. (eds): "Opioid peptides in the periphery". Amsterdam, Elsevier, 1984, pp. 137-157.
94) NaeI, G.L. e Suh, H.K.: "Human prolactin and growth hormone release during surgery and other conditions of stress". J. Clin. Endocrinol. Metab. 35 : 84-89, 1972.
95) Noel, G.L., Suh, H.K. e Stone, J.C.: "Human prolactin and growth hormone release during surgery and other conditions of stress". J. Clin. Endocrinol, Metab. 35:840-851, 1972.
96) Ostrowsky, N.L., Noble, R.G. e Reid L.D.: "Opiate antagonist and sexual behaviour in female hamster". Pharm. Bioch. Behav. 14 : 881-889, 1981.
97) Perricone, R., Moretti, C., De Carolis, C., Fontana, L., De Sanctis, G., Gnessi, L., Panerai, A.E. e Fraioli, F.: Abstract book n. 9. Soc. for Neurosci. XIII Annual Meeting Abst. n. 34/4, 116, 1983.
98) Plourde, R.V., Dufau, M.L., Plourde, N. e Santen, R.J.: "Impotence associated with low biological to immunological ratio of LH in a man with a pituitary stone". J. Clin. Endocrinol. Metab. 60: 797-804, 1985.
99) Rivier C., Rivier, J. e Vale W.: "Stress induces inhibition o reproductive functions: role of endogenous corticotropin-releasing factor". Science, 231 :607-609, 1986.
100) Robinow, D.R., Gold, P.W., Post, R.M., Ballenger, J.C. e Cowdry, R.W.: "In Neurobiology of mood disorders". New York, Williams and Wilking, 1984.
101) Rose, R.M.: "Psychoneuroendocrinology". In William's: "Textbook of endocrinology". Philadelphia, Saunder & Co., 1985.
102) Rossier, J., French, E.D., River, C., Ling, H., Guillemin, R. e Bloom, F.E.: "Footshock induced stress increase B-endorphin levels in blood but not in brain". Nature, 270 : 618-620, 1977.
103) Rubin, R.T., Poland, R.E. In: Brown, G.H. Kaslow, S.H., Reichlin (eds). New York, Raven Press, 1984.
104) Sachar, E.J., Hellman, L., Raffwarg, H., Halpern, F., Fukushima, D. e Gallangher: "Disrupted 24 hrs pattern of cortisol secretion in psychotic depression". Arch. Gen. Psychiatry, 28 :19-24, 1973.
105) Sebreiber, A.D.: "Clinical immunology of the corticosteroids". Prog. Clin. Immunol. 6103-109, 1977.

106) Schulte, H.M., Chrousos, G.P., Oldfield, E.M., Gold, P.W., Cutler, G.B. e Lorians, D.L.: "Ovine corticotropin-releasing factor administration in normal men". Hormone Res. 21: 69-74, 1985.
107) Selye, H. : Nature, 138 : 32, 1936.
108) Serra, G. e Gessa G.L. "Farmacologia e biochimica del comportamento sessuale maschile". Sessuologia, 4 : 227-230, 1982.
109) Sirinathsinghji, D.J.S., Whittington, P.E.:, Andsley, A. e Fraser, H.M.: "Beta-endorphin regulates lordosis in female rats by modulating LHRH release". Nature, 301 : 62-64, 1984.
110) Smith, E.M. e Blalock, J.E.: "Lymphocytes produce and ACTH-like peptide". Proc. Nat. Acad. Sci. 78 : 7530-7535, 1981.
Ill) Steinberg, H. e Sykes, E.A.: "Introduction to symposium on endorphins and behavioural processes; review of literature on endorphins and exercise". Pharmacol. Biochem. Behav. 23: 857-862, 1985.
112) Sutton, J.R.: "Effect of acute hypoxia on the hormonal response to exercise". J. AppI. Physiol. 42 : 587-592, 1977.
113) Tache, Y. e Ducharme, J.R.: "Effects of chronic intermittent immobilization stress on hypophyso-gonadal functions in rats". Acta Endocrinol. 73 :168-174, 1980.
114) Tamai, H., Esaki, M., Takeno, K., Matsubayshi, S., Nakagawa, T., Okimura, M.C., Walter, R.M. Jr. e Kumagai, L.F.: "Effect of psychological stress on human growth ormone response to thyrotropin-releasing hormone in normal controls". Psychother. Psychosom. 46 : 122-126, 1986.
115) Udelsman, R., Hardwood, J.P., Millan, M.A., Chrousus, G.P., Goldstein, D.S., Zimlichman, R., Catt, KJ. e Aguilera G.: "Functional corticotropin releasing factor in the primate sympathetic nervous system". Nature 319:147-150, 1986.
116) Udelsman, R., Norton, JA., Jelenich, SE., Goldstein, D.S., Linehan, W.M., Lorianx, D.L. e Chrousos, G.P.: "Responses of the hypothalamic-pituitary-adrenal and renin-angiotensin axes and the sympathetic system during controlled surgical and anesthetic stress". J. Clin. Endocrinol. Metab. 64: 986-994, 1987.
117) Ulrich, R.E., Azrin, N.H.: J. Exp. Anal. Behav. 5: 511-517, 1962.
118) Vaccarino, F.J., Bloom, F.E., Rivier, J., Vale, W. e Koob, G.F.: Nature, 314:167-168, 1985.
119) Villanueva, A.L., Schlosser, C., Hoffer, B., Lin, J.H., Hoffman, D.I. e Rebar, R.W.: "Increased cortisol production in women runners". J. Clin. Endocrinol. Metab. 63 : 133-136, 1986.
120) Warren, M.P.: "The effects of exercise of pubertal progression and reproduction function in girls". J. Clin. Endocrinol. Metab. 51: 1150-1156, 1980.
121) Washburn, D.D., Kem, D.C., Orth, D.N. e Chretien, M.: "The aldosterone stimulating activity of beta lipotropin and beta MSH is due to ACTH-like activity". The Endocrine Society abstract book, 19,1981.
122) Wehrenberg, W.B., Baird, A. e Ling, N.: Science, 221 : 556-558, 1984.
123) Wiesner, J.B. e Moss, R.L.: "Beta-endorphin suppression of lordosis in female rats: lack of effects of peripherally-administered naloxone". Life Sci. 14 :455, 1984.
124) Wildt, L. e Leyendecker, G.: "Induction of ovulation by the chronic administration of naltrexone in hypothalamic amenorrhea". J. Clin. Endocrinol. Metab. 64:1134-1135, 1987.
125) Yen, S.S.C., Rebar, R.W. e Quesenberry, W.: "Pituitary function in pseudocyesis". J. Clin. Endocrinol. Metab. 43 :132-138, 1974.
126) Ziesenfeld-Hallin Z. e Sodersten, P.: "Spinal opiates effect sexual behaviour in rats". Nature, 309:257-259, 1984.
127) Zwang, U.: "La function 6rotique". Paris, Laffont, 1972.

Indice

ISTRUZIONI PER L'AUTORE .....pag 2
EDITORIALE .....» 3
INTRODUZIONE .....» 5

1. LO STRESS.....» 6
2. MODELLI SPERIMENTALI .....» 8
3. FASE AUTONOMICA F FASE METABOLICA.....» 11
4. IPOTALAMO F SNC .....» 13
5. STRESS E DEPRESSIONE .....» 14
6. STRESS F CATECOLAMINE .....» 16
7. STRESS E ASSE IPOTALAMO - IPOFISI-CORTICOSURRENEE .....» 17
8. STRESS E OPPIOIDI ENDOGENI .....» 23
9. STRESS E MINERALCORTICOLDI .....» 25
10. STRESS E PROLATTINA .....» 26
11. STRESS E ORMONE DELLA CRESCITA.....» 29
12. STRESS E TIROIDE .....» 31
13. STRESS E METABOLISMO DEL CALCIO, DEGLI ELEITROLITI, DELL'ACQUA..... » 33
14. STRESS E GONADI .....» 33
15. STRESS E SESSUALITA.....» 35
16. STRESS E CLIMATERLO .....» 43
17. STRESS E SISTEMA IMMUNITARIO.....» 44
18. CONCLUSIONE.....» 45

BIBLIOGRAFAIA .....» 46
INDICE .....» 52
VOLUMI PUBBLICATI NELLA COLLANA CALEIDOSCOPLO.....» 53
CONCORSO FOTOGRAFICO.....» 54

C a l e i d o s c o p i o

I t a l i a n o

1. **Rassu S.:** ***Principi generali di endocrinologia.*** **Gennaio '83**
2. **Rassu S.:** ***L'ipotalamo endocrino.*** **Giugno '83**
3. **Rassu S.:** ***L'ipofisi.*** **Dicembre '83**
4. **Alagna., Masala A.:** ***La prolattina.*** **Aprile '84**
5. **Rassu S.:** ***Il pancreas endocrino.*** **Giugno '84**
6. **Fiorini I., Nardini A.:** ***Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza).*** **Luglio '84.**
7. **Rassu S.:** ***L'obesita'.*** **Settembre '84**
8. **Franceschetti F., Ferraretti A.P, Bolelli G.F., Bulletti C.:** ***Aspetti morfofunzionali dell'ovaio.*** **Novembre '84.**
9. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (1).*** **Dicembre '84.**
10. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima.*** **Gennaio'85.**
11. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda.*** **Febbraio '85.**
12. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima.*** **Aprile '85.**
13. **Nacamulli D, Girelli M.E, Zanatta G.P, Busnardo B.:** ***Il TSH.*** **Giugno '85.**
14. **Facchinetti F. e Petraglia F.:** ***La β-endorfina plasmatica e liquorale.*** **Agosto '85.**
15. **Baccini C.:** ***Le droghe d'abuso (1).*** **Ottobre '85.**
16. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda.*** **Dicembre '85.**
17. **Nuti R.:** ***Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale.*** **Febbraio '86**
18. **Cavallaro E.:** ***Ipnosi: una introduzione psicofisiologica.*** **Marzo '86.**
19. **Fanetti G.:** ***AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti.*** **Maggio '86.**
20. **Fiorini I., Nardini A.:** ***Toxoplasmosi, immunologia e clinica.*** **Luglio '86.**
21. **Limone P.:** ***Il feocromocitoma.*** **Settembre '86.**
22. **Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.:** ***Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici.*** **Novembre '86.**
23. **Bolcato A.:** ***Allergia.*** **Gennaio '87.**
24. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio enzimoimmunologico e fluoroimmunologico.*** **Febbraio '87.**
25. **Carani C.:** ***Patologie sessuali endocrino-metaboliche.*** **Marzo '87.**
26. **Sanna M., Carcassi R., Rassu S.:** ***Le banche dati in medicina.*** **Maggio '87.**
27. **Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.:**

L'amenorrea. **Giugno '87.**
28. **Zilli A., Pagni E., Piazza M.:** ***Il paziente terminale.*** **Luglio '87.**
29. **Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.:** ***Patologie prostatiche.*** **Settembre '87.**
30. **Cingolani M.:** ***Manuale di ematologia e citologia ematologica.*** **Novembre '87.**
31. **Kubasik N.P.:** ***Ibridomi ed anticorpi monoclonali.*** **Gennaio '88.**
32. **Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.:** ***Diagnostica del carcinoma mammario.*** **Febbraio '88.**
33. **Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.:** ***Neuroendocrinolo - gia dello stress.*** **Marzo '88.**

Caleidoscopio
Rivista mensile di Medicina
anno 6, numero 33

Direttore Responsabile
Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
Tel.-Fax 079 270464
Tel. mobile 0338 2202502
E-mail: rassu@ssnet.it

Responsabile Ufficio Acquisti
Giusi Cunietti

EDITORE

Consulenti di Redazione
Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Segretaria di Direzione
Carmela Tiberti

Servizio Abbonamenti
Maria Grazia Papalia
Flavio Damarciasi

Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)
Tel. (010) 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso);
Telefax (010) 803498- 809070.
Internet URL:http://medicalsystems.editoria.com e http://www.medicalsystems.it
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Journal of Clinical Ligand Assay, Guida Pratica Immulite®, Caleidoscopio, Kaleidoscope, Caleidoscopio letterario, Pandora, Journal of Preventive Medicine and Hygiene, Tribuna Biologica e Medica.

Stampa
Tipolitografia ATA
16143 Genova - Via G. Torti, 32 c.r.
Tel. (010) 513120 - Fax (010) 503320

Registrazione Tribunale di Genova n. 34 del 31/7/1996
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare: Aprile 1988
Sped. in Abb. Post. 45%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLA STAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano