

# ***La neurobiologia dello stress e lo sviluppo***



- Le minacce al benessere, sia fisico che psicologico, sono componenti dell'esperienza di vita. Gli individui differiscono nettamente, tuttavia, nella frequenza con cui sperimentano eventi di vita stressanti e la loro vulnerabilità o resilienza a sfide stressanti
- Le risposte allo stress sono composte dall'attivazione di sistemi neurobiologici che aiutano a preservare la vitalità attraverso il cambiamento o l'allostasi e, sebbene siano necessarie per la sopravvivenza, in condizioni di stress cronico possono rivelarsi deleterie: lo stress cronico causa, infatti, inibizione della neurogenesi, interruzione della plasticità neurale e neurotossicità
- L'impatto delle reazioni fisiologiche allo stress sul cervello in via di sviluppo può essere di particolare importanza, contribuendo a spiegare in che modo esperienze di crescita avverse aumentino il rischio di problemi comportamentali ed emotivi nel bambino e nell'adolescente
- Vedremo: l'anatomia e la fisiologia dello stress, la letteratura animale relativa allo studio dello stress nella ricerca psicobiologica umana, ciò che è attualmente noto sullo sviluppo della reattività e regolazione dello stress, la regolazione sociale dello stress nello sviluppo umano, l'impatto del maltrattamento sulla neurobiologia dello stress e l'importanza delle differenze individuali

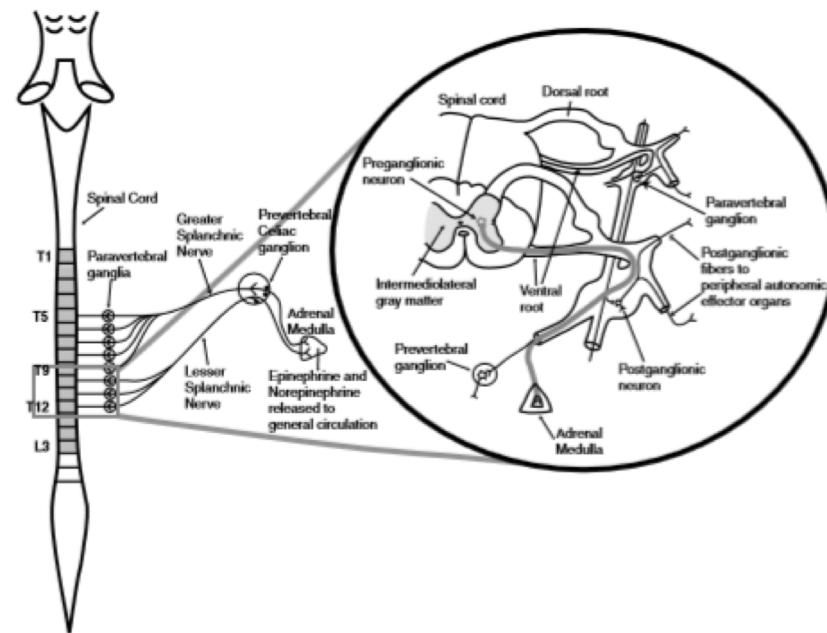
# Neuroanatomia e fisiologia

- Le risposte allo stress nei mammiferi sono effettuate da due sistemi distinti e interconnessi: il sistema simpatico della midollare del surrene (SAM) e il sistema ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA)
- **SAM**: rilascia adrenalina e facilita la rapida mobilitazione delle risorse metaboliche e la gestione della risposta attacco/fuga
- **HPA**: produce glucocorticoidi il cui principale bersaglio è il cervello
- La regolazione di entrambi i sistemi è affidata all'ipotalamo, che integra funzioni autonome e endocrine con funzioni comportamentali

# Neuroanatomia e fisiologia

## Sistema simpatico della midollare del surrene

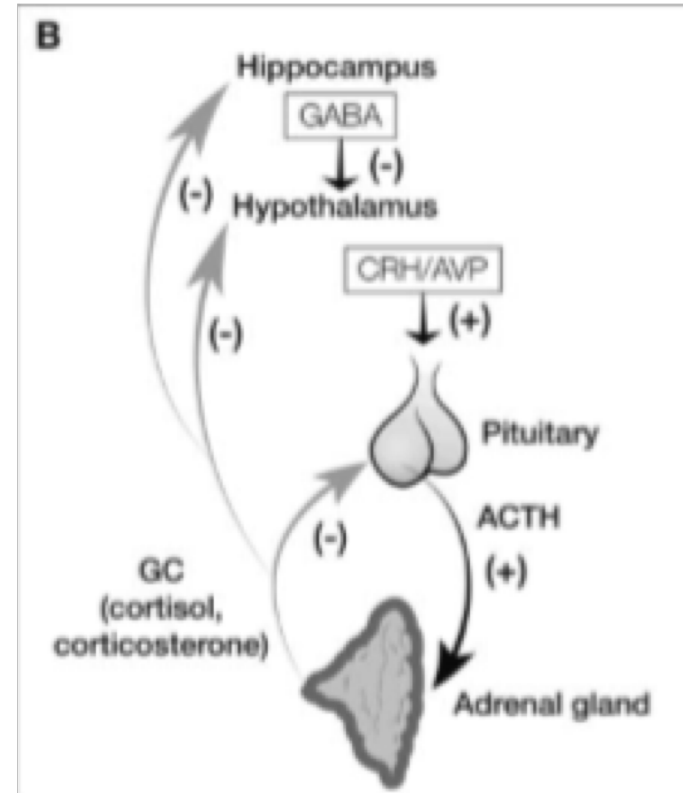
- Neuroni pregangliari (sostanza grigia del midollo spinale) → sinapsi colinergiche → cellule cromaffini (midollari del surrene) → catecolamine: Adrenalina, NA → adrenorecettori in vari organi bersaglio → reazioni lotta/fuga
- **Entrambe:** aumento battito cardiaco, vasodilatazione nei muscoli, vasocostrizione nella pelle e nell'intestino, apporto di sangue al cervello e ai muscoli, impossibilità superamento barriera encefaloemica
- **Adrenalina:** stimolazione glicogenolisi nel fegato con conseguente aumento dei livelli sierici di glucosio e quindi energia per alimentare risposte difensive
- **NA:** parallelamente prodotta dal locus coeruleus, sostiene vigilanza, eccitazione e attenzione focalizzata; partecipa ad attivazione dell'asse HPA



# Neuroanatomia e fisiologia

## Asse ipotalamo-ipofisi-surrene

- Cascata di eventi che porta al rilascio di glucocorticoidi: ipotalamo (nuclei paraventricolari) → CRH e AVP → ipofisi anteriore → ACTH → corticale del surrene → glucocorticoidi (GCs) → varie parti del corpo e cervello → azione dei GCs su tessuti bersaglio include cambiamenti nella trascrizione genica → ecco perché effetti di GCs elevati possono richiedere molti minuti ed esercitare effetti prolungati



# Neuroanatomia e fisiologia

- Effetti dipendono da recettore a cui si legano GCs (fuori dal cervello = 1., nel cervello 1. e 2.):
  1. Recettore mineralcorticoide (MR): maggiore affinità con GCs , cruciale nella regolazione della risposta del sistema HPA sia basale sia sotto stress. I MR sono occupati all'80% -90% quando i GC sono in intervalli basali. Mediano la maggior parte degli effetti basali. I livelli basali permettono efficaci risposte lotta/fuga permettendo a NA e Adr di avere un impatto massimo sui loro tessuti bersaglio
  2. Recettore glucocorticoide (GR): al contrario, i GR sono occupati solo al culmine del ciclo circadiano o quando i fattori stressogeni aumentano le elevazioni del GC rispetto alle concentrazioni basali. Mediano la maggior parte degli effetti dello stress dei glucocorticoidi
- Mediano effetti opposti: Per esempio, GR danneggia la plasticità neurale e i processi coinvolti nell'apprendimento e nella memoria come dimostra il loro impatto sui neuroni ippocampali. Al contrario, i livelli basali di GC che agiscono tramite MR aumentano la plasticità sinaptica come evidenziato da una riduzione del periodo refrattario dei neuroni ippocampali. I MR facilitano la disponibilità di glucosio cerebrale, mentre i GR inibiscono l'utilizzo del glucosio in tutto il cervello. I GR attivano anche i percorsi verso il PVN, il che si traduce nell'inibizione della produzione di CRH (sistema a feedback negativo) e nella disattivazione della risposta all'HPA

# Neuroanatomia e fisiologia

## Fattori di stress psicosociali: il ruolo del CRH

- Entrambi i sistemi SAM e HPA sono modulati centralmente dai circuiti cerebrali limbici che coinvolgono l'amigdala, l'ippocampo e la corteccia prefrontale orbito mediale. Queste strutture/circuiti permettono ai fattori di stress psicologici di attivare la risposta fisiologica allo stress
- La risposta rapida, mediata da SAM, lotta / fuga utilizza neuroni che producono CRH situati nel nucleo centrale dell'amigdala, i neuroni noradrenergici situati nel locus coeruleus e altre cellule aminergiche nel tronco cerebrale. Il locus coeruleus regola la risposta SAM attraverso i suoi neuroni NA proiettanti. Questi percorsi, che attraversano l'ipotalamo laterale, attivano aree nel tronco cerebrale, che attivano indirettamente i neuroni pregangliari simpatici scatenando il rilascio di Adr dalla midollare del surrene
- Il CRH dell'amigdala è coinvolto anche nella modulazione dell'asse HPA operando attraverso percorsi multisinaptici indiretti che coinvolgono il nucleo della stria terminale e che converge nei nuclei paraventricolari dell'ippocampo; questi percorsi multipli convergenti consentono la modulazione della forza delle risposte dell'HPA in relazione allo stato del corpo , ora del giorno e livelli attuali di ormone circolante.
- A causa del ruolo cruciale del CRH dell'amigdala nell'attivazione delle risposte delle vie di accesso allo SAM e all'HPA, aumenta l'attenzione al ruolo del CRH dell'amigdala e dei recettori a cui si lega nell'orchestrare le reazioni di stress

# Neuroanatomia e fisiologia

- Reagire a fattori di stress psicologico richiede una valutazione da parte di strutture cerebrali superiori come la corteccia cingolata e la corteccia prefrontale orbitale / mediale. La valutazione della minaccia coinvolge anche strutture subcorticali come i nuclei della stria terminale e ippocampo, così come l'ulteriore integrazione di strutture ipotalamiche e del tronco cerebrale. I recettori del CRH in tutte queste regioni influenzano le componenti della risposta allo stress
- CRH infuso nel locus coeruleus nei roditori intensifica comportamenti legati all'ansia, e neuroni nel locus coeruleus sono sensibilizzati a CRH dopo essere stati esposti a eventi stressogeni psicologici
- Due importanti recettori CRH (CRH-1 e CRH-2), che tendono a mediare azioni opposte. CRH-1 sembra mediare molte delle azioni di CRH legate all'ansia, mentre i recettori CRH2 più spesso mediano effetti dello stress sulle funzioni vegetative. Coerentemente con questa distinzione, i recettori CRH-1 sono più abbondanti nella via cortico-limbica che media comportamenti collegati a paura e ansia, mentre i recettori CRH-2 si trovano prevalentemente nelle regioni cerebrali sottocorticali
- CRH non può essere misurato in modo non invasivo



# Studi su animali su esperienze precoci e neurobiologia dello stress

## Il modello del roditore

Esperienze precoci modellano il sistema neurobiologico coinvolto nella risposta e nella regolazione dello stress, alcune di esse sembrano essere permanenti.

- Nel ratto, durante il periodo tra 4 e 14 giorni dopo la nascita è difficile produrre elevate quantità di ACTH e GC ai fattori di stress che provocano risposte negli animali più vecchi. Definito il periodo relativo di stress iporesponsivo (SHRP), è stato ipotizzato che questo periodo si sia evoluto per proteggere il cervello in via di sviluppo da effetti potenzialmente deleteri di GC elevati e degli altre sostanze neurochimiche associate alla risposta allo stress dei mammiferi  
→ Sembra che il SHRP sia mantenuto grazie a stimoli molto specifici che i cuccioli ricevono dalle madri. Se la madre viene rimossa per 12 o 24 ore, viene segnalata l'attivazione marcata del sistema HPA e livelli cerebrali elevati di CRH (sariscono con madre "mimata").
- Ora sappiamo che non solo la privazione delle cure materne, ma anche le normali variazioni nella maternità del ratto influiscono sulla neurobiologia dello sviluppo dello stress → le madri differiscono per livelli di *licking* e *grooming*, madri con alto livelli di l. e g. hanno cuccioli che da adulti sono meno impauriti e più capaci di contenere e portare a termine le reazioni allo stress dell'asse HPA

# Studi su animali su esperienze precoci e neurobiologia dello stress

- Specialmente durante la prima settimana della vita nel ratto, leccate e puliture materne regolano la misura in cui i geni GR nell'ippocampo diventano metilati. La metilazione silenzia efficacemente i geni. Il *licking* e il *grooming* riducono la metilazione dei geni GR dell'ippocampo. I geni GR determinano quanti recettori dei glucocorticoidi dell'ippocampo avrà un animale. Poiché i GR dell'ippocampo sono coinvolti nel portare a termine le risposte allo stress del sistema HPA, alti livelli di GR dell'ippocampo significano un controllo efficiente della risposta HPA, mentre livelli bassi comportano una regolazione povera o lenta, reazioni allo stress più prolungate, e vulnerabilità → effetti potenzialmente irreversibili.
- Questo è un potente esempio di come la neurobiologia dello stress possa essere programmata dalle esperienze sociali durante periodi di sviluppo sensibili. L'impatto della stimolazione sociale precoce diventa ovvio quando i tipici schemi di caregiving sono interrotti. Sono stati studiati principalmente due paradigmi: separazioni giornaliere che si estendono lungo il periodo del SHRP e che durano da 3 a 15 minuti e separazioni giornaliere simili che durano per diverse (tipicamente 3) ore. Sorprendentemente, 15 minuti hanno una conseguenza marcatamente diversa rispetto a 180 minuti di separazione giornaliera. Rispetto a mamme e cuccioli non manipolati, i cuccioli che sperimentano 15 minuti di separazione giornaliera (chiamati *handling*) diventano più resilienti allo stress, mentre quelli che vivono 180 minuti di separazione quotidiana (chiamati "maternally separated") diventano più vulnerabili allo stress
- I risultati provano che gli animali separati, confrontati con animali di controllo e manipolati, mostrano maggiori risposte sussultorie agli sbuffi, maggiori comportamenti di congelamento e ansia all'odore di gatto e risposte due o tre volte maggiori nell'attivazione dell'asse ACTH e produzione di glucocorticoidi a situazioni di stress moderato rispetto all'adulto. Inoltre, mostrano anche prove di anedonia; disturbi cognitivi lievi, in particolare su compiti mediati dall'ippocampo, e maggiore consumo di alcol
- La differenza tra 15 minuti e 180 minuti di separazione materna sembra essere conferita da differenze nel comportamento materno. Dopo brevi separazioni, le mamme aumentano le loro leccate e le loro puliture, mentre ripetute separazioni di tre ore sembrano disorganizzare la mamma, riducendo il *licking* e il *grooming* dei suoi cuccioli
- Effetti parzialmente reversibili con ambiente arricchito

# Studi su animali su esperienze precoci e neurobiologia dello stress

## Esperienze precoci avverse in primati non umani

- Come nei ratti, le interruzioni della cura dei genitori nei primati non umani influenzano anche i substrati neurali della vulnerabilità e della resilienza allo stress
- I primati non umani formano specifici attaccamenti verso i *caregivers*. La separazione dalla figura dell'attaccamento procura un *distress* comportamentale acuto e aumenta l'attività dei sistemi HPA e SAM. Il *distress* comportamentale, tuttavia, non rispecchia necessariamente le reazioni fisiologiche allo stress → ad esempio, se il piccolo di scimmia può vedere e chiamare la madre, l'angoscia vocale e l'agitazione comportamentale sono molto più grandi di quanto lo sarebbero se fosse isolato da qualsiasi contatto. Ciononostante, le risposte fisiologiche allo stress, in particolare del sistema HPA, sono molto maggiori in condizioni di isolamento
- Tali effetti possono essere contenuti in presenza di un *caregiver* surrogato durante la separazione

# Sviluppo umano postnatale e stress biologico

## Infanzia e prima fanciullezza

- I neonati non mostrano il ritmo nella produzione del cortisolo tipico dell'adulto, caratterizzato da un livello più alto al risveglio alla mattina e da un decremento verso la sera; mostrano due picchi a 12 ore di distanza, che non dipendono dall'ora del giorno
- All'età di 3 mesi avvengono differenze qualitative e sono generalmente stabiliti un singolo picco di cortisolo al mattino presto e il nadir serale → finché i bambini non smettono i propri sonnellini diurni, non si osserva un decremento dei livelli di cortisolo da metà mattinata a metà pomeriggio; dopodiché il ritmo diurno del bambino è coerente con quello dell'adulto
- Nello stesso periodo, si ha una diminuzione della risposta dell'asse HPA ad agenti stressogeni come gli esami medici.
- A partire da un anno di età, molti bambini non mostrano aumenti di cortisolo in risposta ad agenti stressogeni che normalmente provocano reazioni significative di *distress* comportamentale
- Per quanto riguarda le relazioni con i *caregivers*, i bambini sembrano essere entrati in un equivalente del periodo iporesponsivo allo stress del roditore → la presenza e la responsività della figura di attaccamento influenzano se il bambino mostrerà aumenti di cortisolo in corrispondenza di agenti stressanti e se il *distress* comportamentale sarà correlato con tali aumenti → in presenza di attaccamento sicuro e responsivo, i bambini non mostrano innalzamenti nel livello del cortisolo. Al contrario, in relazioni di attaccamento insicuro o non responsivo, i fattori stressogeni continuano a poter produrre aumenti di cortisolo e *distress*, la frequenza cardiaca aumenta e si attiva il sistema HPA

# Sviluppo umano postnatale e stress biologico

## Tarda fanciullezza e adolescenza

- Il periodo di iporesponsività allo stress non si esaurisce con l'infanzia ma prosegue per la maggior parte degli anni della fanciullezza → sembra di particolare importanza la transizione verso l'adolescenza
- Nonostante la mancanza di evidenze sperimentali univoche e chiare, i risultati attuali indicano che le risposte del cortisolo ad agenti stressogeni in laboratorio possono aumentare con l'età lungo la transizione verso l'adolescenza, e che l'uscita di un adolescente da un periodo di iporesponsività allo stress può essere implicato nell'aumentato rischio di psicopatologie notato tra i soggetti in età adolescenziale

# Regolazione sociale dello stress neurobiologico negli umani

## Il ruolo del caregiver

Il *caregiver* può modulare e permettere il controllo delle risposte fisiologiche e comportamentali agli agenti stressogeni

- **Attaccamento:** bambini con attaccamento sicuro non mostrano aumento di cortisolo in risposta a eventi stressogeni, bambini con attaccamento insicuro mostrano situazione contraria; bambini con attaccamento disorganizzato sono incapaci di organizzare o regolare l'affetto e i comportamenti nei confronti del proprio *caregiver* in situazioni di stress e hanno più probabilità di mostrare disturbi dell'attivazione dell'asse HPA
- **Dinamiche familiari:** influenzano la reattività del cortisolo nello sviluppo dei bambini; inoltre l'interruzione precoce del rapporto genitori-figli può produrre livelli maggiori di cortisolo in età pre-scolare e questo può predire maggiori problemi comportamentali ed emotivi in bambini in età scolare.
- In conclusione, i *caregivers* adulti e le dinamiche familiari sono dei potenti regolatori del sistema HPA: il *caregiver* può prevenire elevazioni di cortisolo nei bambini anche durante eventi minacciosi, *caregivers* responsivi permettono ai bambini di chiedere aiuto esprimendo emozioni negative senza mettere in atto la risposta endocrina allo stress; al contrario, quando il genitore è inadeguato o è fonte di minaccia questa relazione può essere la causa maggiore di stress fisiologico per il bambino

# Regolazione sociale dello stress neurobiologico negli umani

## Prima socializzazione ed esperienze tra pari

- Le abilità sociali, che i bambini sviluppano quando allargano la propria cerchia sociale, includono: controllo di comportamenti inappropriati, adattamento della comunicazione al punto di vista dell'ascoltatore, capacità di interpretazione emotiva → questa sfida sociale può comportare un aumento di cortisolo durante il giorno in contesti di *full-day child-care*
- La maggior parte dei bambini tra i 2 e i 4 anni mostra aumenti nella produzione di cortisolo durante il giorno (non osservata per bambini in situazioni domestiche) → questi aumenti emergono quando le relazioni tra pari diventano salienti, dal momento che gestire interazioni con altri bambini, usando tali abilità sociali, può attivare comportamento di *coping* da parte del bambino
- È stato osservato che bambini con il maggior incremento di cortisolo hanno minori capacità sociali e di regolazione dell'espressione di emozioni negative e dell'aggressività
- I livelli di cortisolo sono collegati anche al grado di accettazione/rifiuto da parte del gruppo → il rifiuto è associato a carenza di abilità sociali e regolazione emotiva e livelli maggiori di cortisolo
- Bambini socialmente trascurati e che di conseguenza trascorrono molto tempo da soli mostrano maggiori livelli di cortisolo

# Neurobiologia dello stress ed esperienze avverse: negligenze e abusi parentali

## Stress neurobiologico negli adulti “sopravvissuti”

- Dal momento che gli effetti dell’impatto del maltrattamento durante l’infanzia sono difficilmente distinguibili nei bambini poiché lo sviluppo del sistema nervoso è ancora in corso, è utile considerare prima ciò che è noto sugli adulti sopravvissuti a maltrattamenti in età giovanile
- È stato osservato che adulti sopravvissuti a maltrattamenti da piccoli mostrano una tendenza maggiore a presentare disturbi psichiatrici (alterazioni nel sistema neurobiologico legato allo stress, incluse regolazione di GCs e CRH, sembrano implicate nella probabilità di sviluppare psicopatologie)
- La maggior parte delle ricerche in questo campo è stata condotta sugli adulti sopravvissuti con depressione o disturbo da stress post-traumatico (anche se mancano degli appropriati controlli) → in generale è emerso che precoci e forti maltrattamenti possono avere conseguenze neurobiologiche che perdurano nell’adulto e che aumentano il rischio di sviluppare una psicopatologia
- **Funzionamento normale in condizione di PTSD e depressione:** entrambe mostrano iperattività di CRH a livello ipotalamico, la spinta cronica del CRH sull’ipofisi in entrambi i disturbi risulterebbe sottoregolare a livello dell’ipofisi, portando a valori attenuati di ACTH in risposta a prove farmacologiche di CRH. I due disturbi differiscono nella sensibilità della regolazione a feedback negativo dell’asse HPA → depressione=ridotta regolazione del feedback negativo, con conseguente ipersecrezione di cortisolo e alti livelli di questo per tempi prolungati; PTSD=aumento della regolazione del feedback negativo, con conseguente iposecrezione di cortisolo e un ritorno repentino ai livelli basali.



# Neurobiologia dello stress ed esperienze avverse: negligenze e abusi parentali

- **Funzionamento in soggetti depressi o con PTSD “sopravvissuti”:** studi che usano pharmacological challenge test mettono in evidenza che la regolazione di ACTH è comparabile in adulti depressi/con PTSD a prescindere dal fatto che abbiano subito maltrattamenti da bambini; per quanto riguarda le regolazione a feedback negativo surrenale è più complesso → depressione associata a maltrattamenti giovanili sembra portare ad un esagerato feedback negativo rispetto ai depressi non maltrattati. Studi che usano stressors test evidenziano una iperresponsività all’ACTH e in alcuni casi al cortisolo soprattutto tra soggetti sopravvissuti depressi
- A differenza del pharmacological challenge, psychosocial stressors dipende dall’attivazione del circuito cortico- limbico, infatti l’iperattivazione durante prove psicologiche contro quelle farmacologiche suggerisce che adulti sopravvissuti che presentano PTSD o depressione possono presentare un sistema di risposta allo stress a livello cortico- limbico ancora più iperresponsivo rispetto ai normali pazienti depressi/con PTSD
- **Studi su adulti sopravvissuti a maltrattamenti che non sviluppano psicopatologie:** questi soggetti sono più resilienti e mostrano una ridotta attività del sistema neurobiologico dello stress → per esempio il CRH challenge test che produce risposte attenuate di ACTH in individui con PTSD/depressione, produce risposte maggiori della media in adulti resilienti sopravvissuti a maltrattamenti giovanili → dal momento che la grandezza della risposta all’ACTH è inversamente proporzionale a all’esposizione cronica dell’ipofisi a CRH, questi risultati suggeriscono livelli cronici di bassa produzione di CRH in adulti sopravvissuti resilienti. Le ghiandole surrenali degli adulti sopravvissuti resilienti mostrano minore produzione di cortisolo rispetto alle aspettative in risposta a ACTH challenge test
- Non è chiaro se questo pattern di bassa risposta allo stress sia un fattore di rischio per lo sviluppo successivo di disturbi fisici e mentali o se è un riflesso delle differenze interindividuali nella reattività allo stress

# Neurobiologia dello stress ed esperienze avverse: negligenze e abusi parentali

## Maltrattamenti giovanili e stress neurobiologico

- I dati di ricerche su bambini maltrattati sono di difficile interpretazione
- Studi su bambine che hanno subito abusi sessuali mostrano valori minori di ACTH in risposta a iniezioni di CRH (similmente ad adulti sopravvissuti a maltrattamenti con depressione/PTSD)
- Studio su bambini esternalizzanti maltrattati in campi estivi mostra un livello di cortisolo più alto → l'iporesponsività dei sistemi SAM e HPA è stata messa in relazione con sintomatologia esternalizzante
- Studio su bambini prescolari maltrattati mostra minore reattività al cortisolo e persino produzione più bassa di cortisolo in giorni che presentavano alti livelli di conflitto
- Studi su bambini con PTSD mostrano un alto livello di cortisolo e una maggiore escrezione di Epi all'interno dell'urina rispetto ai controlli e soprattutto rispetto al meccanismo contrario presente in adulti con PTSD sopravvissuti a maltrattamenti giovanili (basso livello di cortisolo basale)
- Oltre ai sistemi HPA e SAM ci sono evidenze che anche le strutture cortico-limbiche siano coinvolte nella regolazione emotiva e dello stress nei bambini maltrattati → bambini maltrattati e con PTSD mostrano ridotto volume cerebrale e del corpo calloso e minore asimmetria della corteccia prefrontale
- Non solo maltrattamenti fisici e sessuali hanno un impatto sullo sviluppo del sistema neurobiologico dello stress, ma anche trascurare gravemente i bambini altera i sistemi di risposta allo stress → bambini che vivono in orfanotrofio presentano livelli di cortisolo bassi la mattina e un diverso ritmo diurno di esso (valori simili sono stati notati anche per bambini trascurati cresciuti in casa) → evidenze crescenti che una grave trascuratezza precoce inficia il normale sviluppo dei circuiti cortico limbici implicati nella regolazione emotiva e di risposta allo stress (bambini presentano maggiore volume dell'amigdala,)
- Non chiaro se trascuratezza e abusi hanno lo stesso tipo di effetti sui sistemi neurobiologici di regolazione dello stress

# Differenze individuali: contributi da temperamento e genetica

## Temperamento

- Per quanto sia evidente il ruolo che giocano abusi o negligenze precoci nella modificazione dei circuiti di risposta allo stress, è molto probabile che queste siano dovute anche a differenze individuali che hanno un contributo genetico → Gli studi sia sul temperamento come un riflesso della disposizioni genetiche e, più recentemente, su geni candidati hanno iniziato porre luce su questa ipotesi
- La maggior parte del lavoro sul temperamento si è focalizzato sulle disposizioni comportamentali, in particolare sulla timidezza estrema o sull'inibizione comportamentale, che può aumentare il rischio di ansia e disturbi depressivi
- Rispetto ai bambini estremamente disinibiti, bambini estremamente inibiti mostrano maggiore vigilanza, battito cardiaco più elevato, minore variabilità della frequenza cardiaca o tono vagale, maggiore attività EEG frontale destra e un'esagerata risposta dell'amigdala a stimoli sociali → Diversi ricercatori hanno suggerito che il passaggio da estrema timidezza caratteriale o inibizione ad ansia patologica può comportare l'iperattività dell'asse HPA e la sua capacità di aumentare l'attività del CRH dell'amigdala, orchestrando così reazioni di paura e stress di grosse dimensioni con meno provocazione (quindi maggiore reattività dell'asse HPA)
- In bambini estremamente inibiti sono stati riscontrati alti livelli di cortisolo basale al mattino e in situazioni psicologicamente stressogene come l'entrata in un nuovo gruppo o l'inizio di un nuovo anno scolastico

# Differenze individuali: contributi da temperamento e genetica

## Geni

- Recenti scoperte di geni che potrebbero aumentare il rischio di sviluppare disturbi emotivi: una variante comune (5-HTTLPR) nel gene del trasportatore della serotonina (SLC6A4) ha ricevuto attenzione perché può aumentare il rischio di ansia e depressione, tuttavia diversi studi hanno ora dimostrato che le persone portatrici di alleli che portano alla trascrizione alterata e alla disponibilità di trasportatori non sono ad aumentato rischio di depressione a meno che non abbiano sperimentato eventi vita più stressanti, incluso il maltrattamento infantile. Allo stesso modo, tra i bambini inibiti c'è la prova che questa variante genetica non è associata a livelli crescenti di inibizione comportamentale con lo sviluppo a meno che anche il bambino non subisca un minore sostegno sociale e assistenza di supporto durante la prima infanzia
- Riguardo a questi studi sul temperamento timido e inibito e sull'allele del trasportatore della serotonina, è molto probabile che le loro conseguenze debbano essere considerate nel contesto del sostegno delle relazioni sociali del bambino.

- La reattività allo stress è meglio compresa come il risultato di intrecciati processi biologici e psicologici che fundamentalmente assicurano la sopravvivenza di un organismo: adattarsi alle sfide esterne tramite cambiamenti interni adattivi è un meccanismo universale tramite il quale gli organismi viventi si interfacciano con il loro ambiente
- L'attivazione frequente di risposte neurobiologiche allo stress aumenta il rischio di disturbi fisici e mentali, probabilmente in particolar modo durante lo sviluppo degli organismi → in assenza di terapie di sostegno gli eventi stressogeni esperiti durante periodi sensibili dello sviluppo possono lasciare impronte permanenti nel substrato neurale dei processi cognitivi ed emotivi
- Non sarebbe un'esagerazione affermare che il sistema nervoso dei mammiferi trasporta la propria storia epigenetica e la esprime in modi unici ma prevedibili. Ciò è manifestato sia nel modo in cui gli organismi reagiscono a sfide ambientali sia nel modo in cui le loro strutture neurali sono organizzate
- Gli effetti negativi dello stress, comunque, non sempre sono irreversibili. La psicobiologia dello stress riflette sia l'epigenesi sia le circostanze di vita attuali. Condizioni di vita migliorate e ambienti arricchiti possono correggere l'impatto di stressogeni avversi precoci (topi ambiente arricchito e bambini con programmi di cura)
- Gli antidepressivi e gli antagonisti del CRH, per esempio, eliminano diversi dei disturbi comportamentali sofferti dagli animali a causa di precoci esperienze avverse; altri agenti farmacologici potrebbero rivelarsi capaci di migliorare la resilienza allo stress tra i bambini a rischio

- Durante lo sviluppo umano le relazioni sociali giocano ruoli critici nella regolazione delle reazioni fisiologiche allo stress e nella protezione del cervello da effetti potenzialmente deleteri di ormoni e neurotrasmettitori associati alle reazioni allo stress. Disturbi nelle cure di supporto e negli ambienti di cura che sono essi stessi minacciosi sembrano derubare i bambini di un efficace ammortizzatore dello stress ed esporli alle conseguenze di risposte biologiche allo stress che possono avere effetti deleteri per il loro sviluppo successivo
- I bambini che sono meno competenti socialmente e/o che sono rifiutati potrebbero essere a rischio per una più frequente e prolungata attivazione della risposta allo stress
- Nonostante evidenti progressi nella nostra comprensione della neurobiologia dello stress e dello sviluppo, c'è ancora molto che non comprendiamo. La principale lacuna riguarda un'adeguata comprensione delle variazioni genetiche tra bambini che moderano la reattività, la regolazione e l'impatto delle risposte allo stress. In ogni caso, vengono individuati molti geni candidati
- Integrare gli studi genetici nel lavoro sul temperamento, sulle esperienze sociali, sulle risposte allo stress e sulle conseguenze comportamentali sarà verosimilmente cruciale nella ricerca futura. Analogamente, il campo emergente delle neuroscienze affettive dello sviluppo ha il grande compito di offrire ai ricercatori che si occupano di capire come l'attività dei sistemi sensibili allo stress influenzi lo sviluppo dei sistemi cerebrali coinvolti nell'apprendimento, nella memoria e nell'emozione