

Daniele Monzani

Dipartimento di Medicina Diagnostica, Clinica e di Sanità Pubblica, Università di Modena e Reggio Emilia;
Professore aggregato di Audiologia, Struttura Complessa di Otorinolaringoiatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria,
Policlinico di Modena

Stress lavoro-correlato, deficit cognitivo, ipoacusia: il ruolo dei circuiti colinergici cerebrali

Introduzione

Il termine stress è stato introdotto per la prima volta in ambito psicologico da Hans Selye nel 1936 per indicare una "risposta non specifica dell'organismo a ogni richiesta effettuata a esso" ¹. Il concetto di stress (dall'inglese pressione, sollecitazione) è successivamente diventato di utilizzo comune per definire la risposta dell'organismo alle continue stimolazioni che provengono dall'ambiente ² e che, se percepite negativamente, minano l'equilibrio interno inducendo potenzialmente una condizione di crisi, nel caso in cui non si riesca a far fronte ai cambiamenti cui si è sottoposti. Nel caso specifico dello stress lavoro-correlato, una delle cause determinanti è la difficoltà di adattamento del soggetto al variare delle condizioni lavorative e, d'altra parte, in un'economia globalizzata caratterizzata da un continuo aggiornamento delle tecnologie produttive e da una permanente riorganizzazione delle risorse umane, l'unica costante nei luoghi di lavoro è il cambiamento ³. Nel momento in cui le richieste di cambiamento provenienti dall'ambiente di lavoro superano le capacità individuali di fronteggiamento (strategie di *coping*) e di acquisizione di nuove competenze, si instaura una condizione di logorio emotivo fino alla rottura delle difese psico-fisiche e all'instaurarsi di uno stato di stress lavoro-correlato ⁴. Di particolare interesse a questo proposito, un recente studio prospettico condotto sulla popolazione svedese che

ha evidenziato come le attività lavorative con maggiori richieste di conoscenza delle tecnologie dell'informazione e della comunicazione siano direttamente correlate allo stress lavorativo, valutato anche in termini di decadimento delle funzioni cognitive, a sottolineare la validità del modello in base al quale la capacità d'apprendimento è una funzione estremamente importante nell'espletamento dei compiti lavorativi sempre più basati sull'informatizzazione ⁵ (Fig. 1).

Inoltre è noto che con l'aumentare dell'età, la capacità di adattarsi alle difficoltà lavorative (*problem solving*) diminuisce ⁶ e ciò, insieme a un aumento delle richieste e del carico lavorativo che ha caratterizzato in particolare le ultime due decadi, espone i lavoratori più anziani a un deterioramento della salute mentale e a un precoce ritiro dalle attività lavorative ⁷.

Un numero considerevole di cittadini europei non si sentono sicuri di essere in grado di rimanere nel loro attuale lavoro fino all'età di 60 anni (<http://eurofound.europa.eu/surveys/ewcs>) e ciò è in evidente dissonanza con le più recenti normative che innalzano l'età pensionabile oltre tale soglia (legge L. 92/12). Cresce anche l'ansia dei lavoratori riguardo la certezza del posto lavoro: nel 2005 il 14% dei lavoratori nell'UE-27 erano preoccupati di perdere il proprio posto di lavoro nei successivi sei mesi; nel 2010

questa percentuale era salita al 16%, riflettendo indubbiamente l'impatto della recessione (Fig. 2).

Accanto all'incertezza del posto di lavoro e alla preoccupazione crescente di non essere in grado di soddisfare l'equilibrio sempre più precario tra risorse individuali e carichi di lavoro (*job demand*) oltre i 60 anni di età, altri fattori caratterizzano il rischio di insorgenza di stress lavoro-correlato, quali l'isolamento personale, i conflitti e l'ambiguità di ruolo, la mancanza di autonomia, le barriere allo sviluppo di carriera, i rapporti difficili con i superiori e/o i colleghi e il mobbing ⁴.

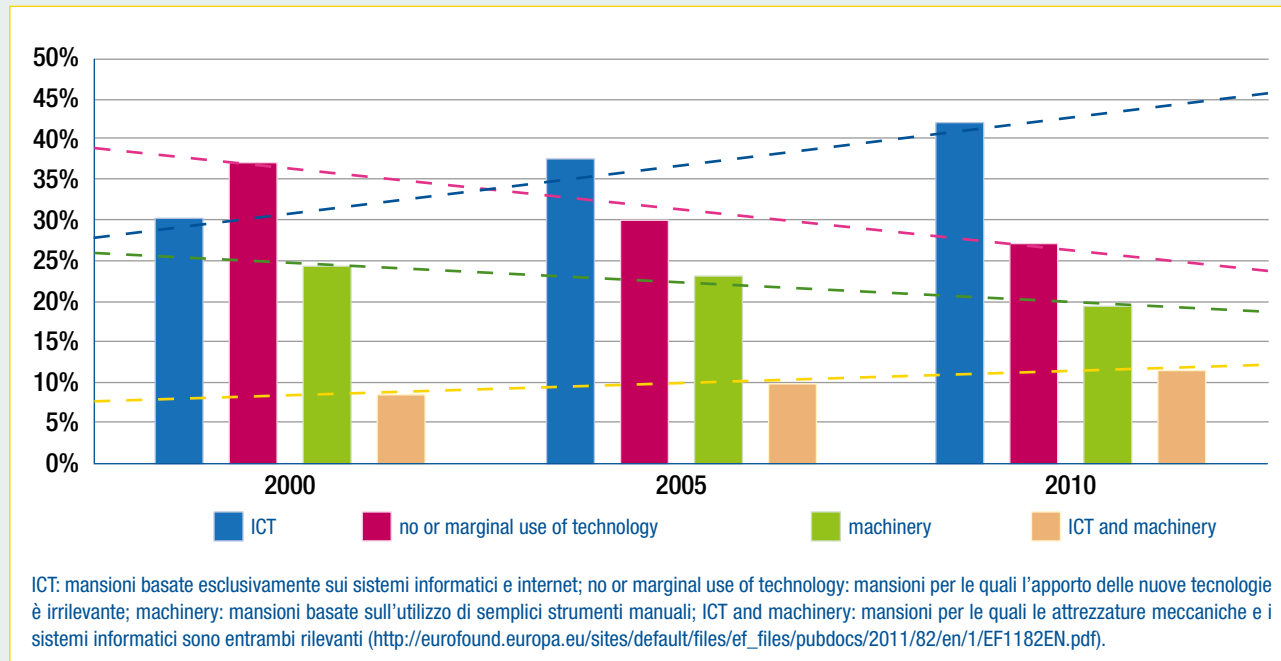
Fattori generali predisponenti all'insorgenza di stress lavoro-correlato

- Incertezza del posto di lavoro
- Carico eccessivo di lavoro (rispetto al tempo disponibile)
- Isolamento personale
- Conflitti e ambiguità di ruolo
- Mancanza di autonomia
- Barriere allo sviluppo di carriera
- Rapporti difficili con i superiori e i colleghi
- Mobbing

Tra i fattori individuali che comportano una maggiore esposizione allo stress lavoro-correlato sono stati identificati, come già detto, un *locus of control* esterno (la ten-

FIGURA 1.

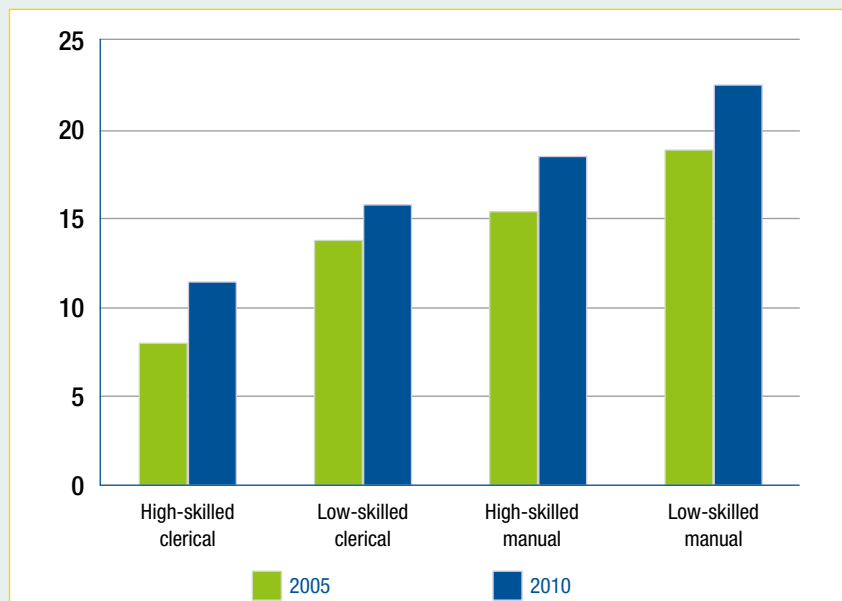
Confronto tra le percentuali delle diverse mansioni che richiedono minore o maggiore impiego di sistemi informatici e di internet e la loro evoluzione tra il 2000 e il 2010.



denza ad attribuire ad altri soggetti o al caso il verificarsi degli eventi) piuttosto che un locus of control interno (attribuzione degli eventi alle proprie capacità e al proprio sforzo), le strategie di fronteggiamento dei problemi (coping) focalizzate sull'aspetto emotivo indotto dal problema con atteggiamento di evitamento e frustrazione piuttosto che focalizzate sul problema e sulla sua risoluzione, una ridotta percezione dell'efficienza delle proprie azioni e una limitata autostima⁸.

FIGURA 2.

Percentuali di impiegati di diverse categorie lavorative ("clerical" è sinonimo di "white collar" ovvero impiegati d'ufficio, "manual" indica invece mansioni di carattere prevalentemente fisico ovvero operai, artigiani) che ritengono di perdere il proprio posto di lavoro nei successivi sei mesi dall'intervista. Tali percentuali sono in aumento in ciascuna categoria intervistata prendendo in considerazione i dati dell'European Working Condition Survey (EWCS) del 2005 e 2010.



Fattori individuali che predispongono all'insorgenza di stress lavoro-correlato

- Strategia di fronteggiamento (coping) dei problemi focalizzato sull'emozione
- Locus of control esterno
- Ridotta percezione di efficienza
- Scarsa autostima

Premesso che tutte le categorie di lavoratori sono potenzialmente esposte al rischio di insorgenza di stress lavoro-correlato, i professionisti della salute ne costituiscono una tra le più colpite. Coloro che esercitano le professioni sanitarie sono individui il cui compito lavorativo si declina nell'aiuto di persone in condizioni di disagio psicofisico. Gli *helping professionals* sono tutti coloro che svolgono mansioni lavorative connotate da un massiccio contatto con altre persone in situazioni che spesso sono caratterizzate da una notevole carica emozionale e che vengono definite *high touch*, ossia contraddistinte da ripetuti contatti diretti con soggetti in difficoltà e che richiedono coinvolgimento emotivo e fisico⁹. Il medico di medicina generale, ad esempio, è particolarmente esposto alla comparsa di una condizione di stress lavoro-correlato e di logorio personale, tanto che negli ultimi anni i livelli di stress lavoro-correlato tra i medici delle cure primarie in Europa sta andando incontro a un progressivo incremento¹⁰.

Più in generale, i disturbi stress-correlati sono aumentati sia per gli uomini sia per le donne nei paesi industrializzati nell'ultimo ventennio¹¹. I lavoratori che denunciano elevati livelli di stress occupazionale mostrano anche un eccessivo utilizzo dei servizi sanitari. In un ampio studio epidemiologico condotto negli Stati Uniti nel 1998 su 46.000 lavoratori¹², i costi sanitari sono risultati maggiori di quasi il 50% nei lavoratori che denunciavano alti livelli di stress lavoro-correlato rispetto ai lavoratori "a basso rischio". Tale aumento sale a quasi il 150%, con un incremento di oltre 1.700 dollari per persona all'anno, per i lavoratori che lamentano l'associazione tra alti livelli di stress e depressione¹³. Infine i dati recenti registrati dall'Agenzia Europea per la Sicurezza e la Salute sul Lavoro (EU-OSHA) (<https://osha.europa.eu>) riportano che nell'Unione Europea più di un lavoratore su quattro soffre di stress correlato all'attività lavorativa e che tale stress risulta tra le principali cause di problemi di salute, dell'aumento dell'assenteismo (nell'UE si stima che tra il 50 e il 60% di tutti i giorni lavorativi persi siano dovuti allo stress) e della riduzione della produttività.

Stress lavoro-correlato e funzioni cognitive

Le persone affette da stress lavoro-correlato, spesso individui ancora efficienti e apparentemente in discreta salute generale, descrivono un quadro clinico alquanto stereotipato sotto il profilo psico-comportamentale, caratterizzato da profonda affaticabilità, irritabilità, ansia e gravi problemi di memoria e concentrazione¹⁴.

Talvolta i lavoratori possono lamentare sintomi somatici riferibili a ipertensione, cefalea, angore e vertigine accompagnati da un grave deterioramento delle funzioni cognitive¹⁵. Questo declino cognitivo può perdurare mesi e/o anni. Lo stress lavoro-correlato risulta, inoltre, agire su situazioni di vulnerabilità individuale slantizzando la comparsa di depressione, disturbo post-traumatico da stress e sindrome del burn-out¹⁶. Il termine burn-out, inizialmente limitato ai casi di stress lavoro-correlato in coloro che esercitano le professioni sanitarie, è stato successivamente esteso ad altre categorie di lavoratori e tuttora fa riferimento a una sindrome psicologica che si instaura in risposta a fattori di stress cronico indotto dai difficili rapporti interpersonali sul luogo di lavoro. La concettualizzazione del nucleo psicopatologico del burn-out fa riferimento alle tre dimensioni principali di questa sindrome, ovvero l'esaurimento emotivo, i sentimenti di cinismo e di distacco dal lavoro e un senso di inefficacia personale¹⁷.

L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene¹⁸ è il principale protagonista che induce la risposta glucocorticoide secondaria all'evento stressogeno (Fig. 3). Tuttavia lo stesso ipotalamo, che produce l'ormone corticotropo, che a sua volta stimola la secrezione dell'ormone adrenocorticotropo ipofisario che avvia la secrezione dei glucocorticoidi surrenalici, è coinvolto in una rete oligosinaptica con l'area limbica, in particolare con l'ippocampo e l'amigdala, che ne controlla con diverse modalità la risposta allo stress. È verosimile che in conseguenza dell'instaurarsi di una condizione di stress cronico, concentrazioni elevate e protratte nel tempo di glucocorticoidi e catecolamine possano

provocare danni neuronali all'ippocampo, all'amigdala e nella corteccia prefrontale con compromissione di funzioni cognitive come l'attenzione e la memoria^{19,20}.

Studi più recenti condotti su soggetti affetti da stress lavoro-correlato hanno dimostrato una significativa riduzione dei volumi della sostanza grigia in corrispondenza della corteccia del cingolo anteriore e della corteccia prefrontale dorsolaterale. Inoltre, i volumi del nucleo caudato e del putamen risultano ridotti in modo correlato al grado di stress percepito, a conferma di un coinvolgimento morfologico dei circuiti frontostriatali²¹ (Fig. 4).

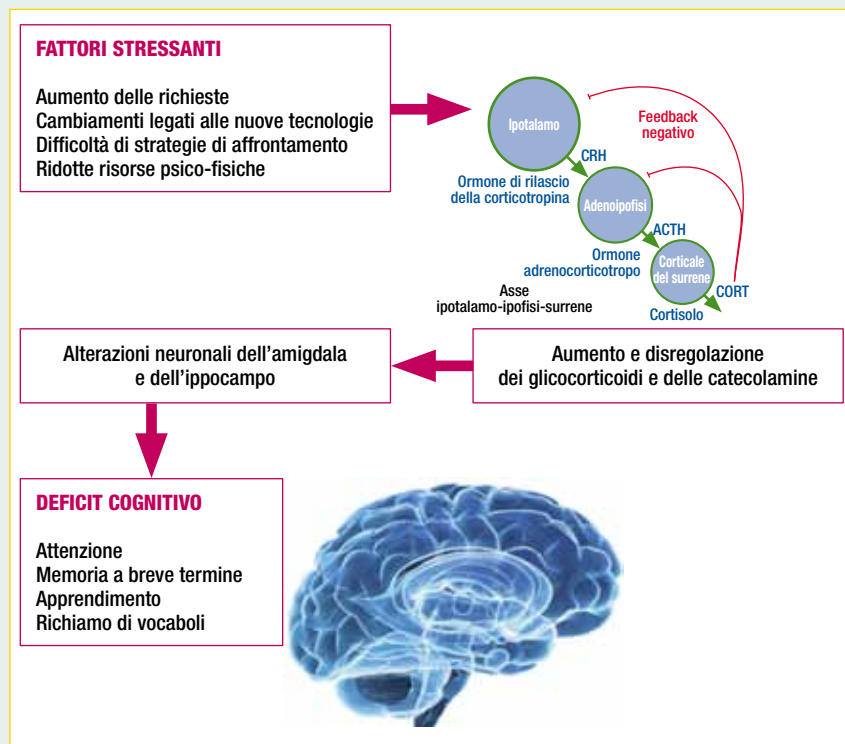
In un altro studio recente, basato sull'impiego della PET, si è potuto osservare che i pazienti affetti da stress psicosociale cronico legato al lavoro mostrano una significativa riduzione dei recettori della 5-idrossitriptamina in tre strutture cerebrali: l'ippocampo, la corteccia del cingolo anteriore e la corteccia insulare anteriore²².

Per quanto riguarda invece quali funzioni cognitive risultino deteriorate in rapporto causale con lo stress lavoro-correlato, la letteratura fornisce poche esperienze specifiche. Uno studio pilota condotto da Van Der Linden²³ sugli eventuali deficit cognitivi presenti nei soggetti affetti da sindrome del burn-out (in conseguenza della quale avevano abbandonato il lavoro abituale) evidenziò che, rispetto al gruppo di controllo e a un terzo gruppo di lavoratori affetti dalla stessa sindrome ma ancora capaci di rimanere al proprio posto di lavoro, i primi dimostravano capacità ridotte nell'attenzione (sia sostenuta sia selettiva) durante l'esecuzione dei compiti quotidiani. Inoltre, il loro comportamento tendeva a essere guidato maggiormente da processi cognitivi automatici, con conseguente aumento della distrazione e dell'inefficacia nella risposta inibitoria degli errori.

Questo dato assume particolare rilievo in relazione alla documentata correlazione tra infortuni (soprattutto minori), deficit cognitivo e stress lavoro-correlato. Studi epidemiologici, infatti, condotti su grandi campioni di lavoratori nel Regno Unito^{24,25} hanno più volte rilevato che i deficit di attenzione selettiva e di vigilanza correlano ampiamente con la sinistrosità e la condizione di stress sul posto di lavoro senza

FIGURA 3.

Descrizione dell'iperattivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (Brian Sweis 2012) a causa dei fattori stressanti in occasione di lavoro quale possibile meccanismo patogenetico del deficit cognitivo stress-correlato (spiegazione nel testo).



costanziato del *National Board of Health and Welfare*, che dal 2003 identifica i criteri diagnostici per i “disturbi di esaurimento” in Svezia, risulta essere dato proprio dal deficit di performance sul piano cognitivo e in particolare si evidenziano difficoltà:

- nella prassia;
 - nella memoria operativa (sia per quanto attiene la velocità sia per il controllo);
 - nella memoria episodica a lungo termine.
- Emerge inoltre che maggiore è il burn-out, peggiore è la performance nel recupero delle informazioni memorizzate. In conclusione, la scarsa stabilità di performance cognitive risulta direttamente proporzionale ai livelli di burn-out misurati ²⁷.

Infine, di particolare interesse, è stato dimostrato da uno studio condotto sui lavoratori dell'industria automobilistica che all'aumentare delle ore di straordinario corrisponde un proporzionale incremento di **depressione, fatica e declino cognitivo**, come dimostrato da test specifici per l'attenzione e per le funzioni esecutive ²⁸.

differenze rilevanti tra sesso maschile e femminile e indipendentemente dal tipo di impiego espletato (manuale/non manuale). Un ulteriore studio caso-controllo condotto in Svezia sulla sindrome del burn-out ¹⁵ ha dimostrato che i lavoratori che ne sono cronicamente affetti evidenziavano un deficit significativo nella memoria visiva e uditiva. Entrambi gli studi citati sono pervenuti all'ipotesi che, accanto alle note

alterazioni ippocampali già ampiamente descritte come conseguenza dello stress cronico in generale, le disfunzioni cognitive stress-correlate sono assimilabili a quelle descritte nelle lesioni dei lobi frontali ²⁶. Infine, da una recentissima esperienza risulta che il primo e principale sintomo soggettivamente percepito dai lavoratori affetti da stress lavoro-correlato, reclutati secondo uno standard molto severo e cir-

Sintomi dello stress lavoro-correlato

- Profonda faticabilità
- Irritabilità
- Ansia
- Problemi di memoria e concentrazione
- Cefalea
- Alterazioni del ritmo sonno-veglia
- Vertigini
- Iperacusia

FIGURA 4.

Riduzione volumetrica della sostanza grigia (in rosso) nei soggetti affetti da stress lavoro-correlato rispetto al gruppo di controllo. Spiegazione nel testo (Tratto da Blix E, Perski A, Berglund H, Savic I (2013). Long-Term Occupational Stress Is Associated with Regional Reductions in Brain Tissue Volumes. *PLoS ONE* 8(6): e64065. doi:10.1371/journal.pone.0064065).

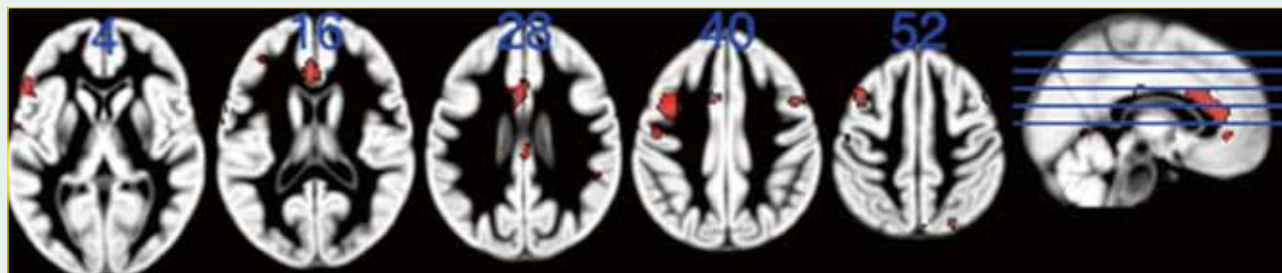
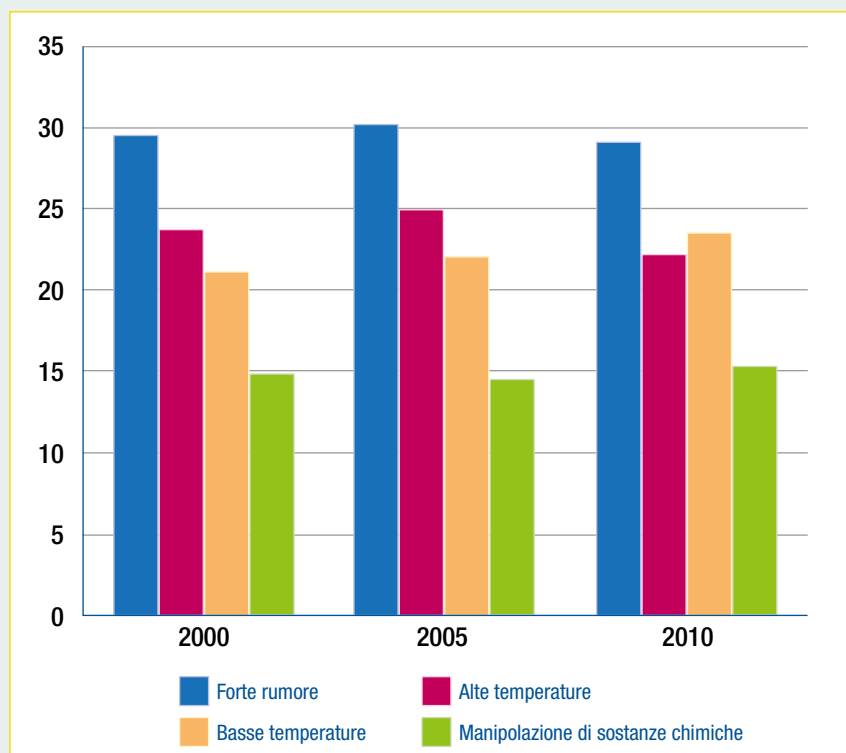


FIGURA 5.

Percentuali di lavoratori esposti a fattori di rischio fisico (rumore, alte e basse temperature) e chimico nella Comunità Europea. Si nota che l'esposizione a rumore è il rischio fisico più diffuso e che la percentuale di lavoratori esposti a tale rischio (circa il 30%) non è cambiata tra il 2000 ed il 2010 (EWCS).



Stress lavoro-correlato e ipoacusia

La letteratura scientifica riporta diversi studi che sembrano indicare una particolare vulnerabilità dei soggetti adulti affetti da ipoacusia nel mercato del lavoro²⁹, stante la particolare importanza che assumono i fattori psicosociali dell'ambiente lavorativo nei confronti di tali lavoratori. Alcuni studi svedesi riportano infatti che almeno un quinto dei lavoratori affetti da ipoacusia riferiscono una ridotta capacità lavorativa rispetto a un decimo dei pari età e normoudenti. L'ipoacusia è inoltre causa di un ritiro più precoce dal mondo del lavoro. Infine la percentuale complessiva di partecipazione degli ipoacusici alle forze lavorative è costantemente diminuita dagli anni '90 e la percentuale di tali lavoratori senza impiego è proporzionalmente aumentata³⁰. Inoltre, alcuni agenti stressanti in ambito lavorativo (rumorosità ambientale, noia, monotonia, distress psicologico) vengono riportati più

frequentemente dagli ipoacusici rispetto ai normoudenti. Ci sono, in altre parole, diversi indicatori che suggeriscono un processo di marginalizzazione degli ipoacusici nei luoghi di lavoro e un loro più elevato stress occupazionale rispetto ai normoudenti³¹. A questo dato, purtroppo, si aggiunga il fatto che le percentuali dei lavoratori che tuttora svolgono la propria mansione in ambienti di lavoro caratterizzati da livelli di rumorosità quantomeno fastidiosa non si è ridotta in Europa nell'intervallo 2000-2010 (Fig. 5). Gli studi più recenti in campo audiologico, infatti, hanno dimostrato che le persone con problemi di udito presentano una notevole difficoltà nella comprensione del linguaggio che riconosce, accanto al grado della perdita uditiva, una concausa determinante sia nell'età sia nel declino delle funzioni cognitive³². Dopo 20 anni di trial clinici che hanno più volte avanzato l'ipotesi di un nesso causale tra deficit cognitivo e ipoacusia dell'uomo che progredisce negli anni, viene pubblica-

to nel 2013 su JAMA un articolo relativo a uno studio prospettico di ampie dimensioni (1984 pazienti), della durata di 11 anni, che conferma come la presenza di un deficit uditivo bilaterale, neurosensoriale, aumenti in modo statisticamente evidente la possibilità di sviluppare demenza rispetto ai normoacusici³³. **Deprivazione sensoriale, isolamento, frustrazione, depressione, difficoltà sociali e lavorative, deterioramento cognitivo sono considerati oggi un continuum nell'uomo che invecchia.** Non solo, ma uno studio italiano multicentrico, caso-controllo, ha rilevato che gli individui in attività lavorativa (18-65), affetti da deficit uditivo da lieve a moderato, dimostrano una specifica disabilità, depressione, isolamento, ridotte attitudini sociali rispetto ai coetanei normoacusici³⁴, aprendo la strada all'ipotesi che le basi per la coesistenza tra deficit uditivo e declino cognitivo siano già presenti in età adulta, a fronte di deficit neurosensoriali iniziali ma, di contro, a richieste di performance superiori (*job demand*) rispetto all'anziano. D'altra parte la presbiacusia oggi non si identifica soltanto come un lento e progressivo deterioramento della coclea, ma anche un decadimento di tutte le vie uditive del tronco e delle aree uditive corticali (primarie e associative). **Il nodo cruciale che sembra accomunare i deficit cognitivi e la presbiacusia è l'attenzione, in particolare il suo generale deterioramento.** È noto infatti che molte difficoltà uditive riguardano la comprensione del "parlato" nel rumore, l'udito direzionale, e lo sforzo di mantenere l'ascolto sulla voce che interessa. Tutti questi processi dipendono dall'attenzione uditiva selettiva, condivisa e sostenuta, in buona parte condizionate dall'integrità delle vie uditive centrali di natura colinergica³⁵. Ovviamente il concetto di livello di esposizione a rumore in quanto potenzialmente otolesivo è stato progressivamente integrato dal concetto di rumore ambientale quale fonte di stress lavoro-correlato. Quest'ultimo è considerato il fattore ambientale più stressante, ad esempio, negli uffici open space³⁶, con effetti negativi sia sulla salute in generale sia sulle performance cognitive³⁷⁻³⁸ anche nei soggetti giovani e normoudenti. Non a caso è stato dimostrato dagli studi di neuroima-

ging che la rete neuronale nel cervello, alla base dell'attenzione uditiva, è solitamente concentrata in un'area specifica della corteccia temporale superiore e nella corteccia prefrontale³⁹, quest'ultima implicata nei disordini selettivi dell'attenzione⁴⁰. Laddove, a fronte di un'attività lavorativa che ha luogo in ambienti con rumore competitivo, la comprensione del parlato e l'attenzione sostenuta sul compito diventano difficili a fronte dei molteplici distrattori, ciò è indubbiamente fonte di stress lavoro-correlato⁴¹.

Le strategie terapeutiche di supporto basate sulla stimolazione neurocolinergica

Premesso che l'approccio sistematico alla prevenzione primaria, ovvero gli interventi sull'organizzazione e i processi lavorativi, nonché sull'ambiente di lavoro, costituisce il metodo più efficace di ridurre lo stress occupazionale e le sue conseguenze negative sulla salute dei lavoratori, è possibile identificare il razionale per una terapia farmacologica di supporto nei farmaci ad attività stimolante la neurotrasmissione colinergica quale "antidoto" allo stress lavoro-correlato.

Il primo dato deriva dagli studi immunohistochimici sul cervello umano che identificano un'altissima concentrazione di assoni colinergici nell'ippocampo e nell'amigdala, ovvero in quelle strutture dell'area limbica che più di altre sembrano essere coinvolte nel deterioramento cognitivo stress-correlato⁴², in particolare attenzione, memoria, apprendimento.

Gli stessi neuroni colinergici del prosencefalo basale subiscono alterazioni degenerative durante l'invecchiamento, con conseguente e progressivo deterioramento della memoria e dell'attenzione legati all'invecchiamento^{43 44}.

Secondo la teoria colinergica, l'attività cerebrale diminuisce quando i neuroni perdono la loro capacità di produrre adeguate quantità di neurotrasmettitori. La teoria è stata sviluppata nel 1982, quando i ricercatori hanno rilevato una riduzione del numero di proiezioni colinergiche dal nucleo basale di Meynert alla corteccia e all'ippocampo nei pazienti con malattia di Alzheimer^{45 46}.

Inoltre, come indicato infatti dal grave deterioramento delle funzioni cognitive causato dagli antagonisti dei recettori colinergici (scopolamina) in ambito sperimentale, la neurotrasmissione colinergica esercita il ruolo primario nella funzione attentiva⁴⁷. In ambito clinico, è ampiamente documentato come molti farmaci comunemente usati abbiano effetti anticolinergici primari e/o secondari e contribuiscano all'instaurarsi di effetti avversi, da lievi a gravi, anche potenzialmente letali (*anticholinergic burden*). Gli effetti avversi dei farmaci anticolinergici si verificano frequentemente anche con l'utilizzo di farmaci comuni, tra cui le benzodiazepine⁴⁸, gli antistaminici e i vestibolo-soppressori, ma caratterizzano maggiormente gli antidepressivi e gli antipsicotici. Tutti i pazienti, soprattutto gli anziani e quelli affetti da malattie mentali, sono particolarmente vulnerabili agli effetti negativi degli anticolinergici in quanto possono slatentizzare deficit cognitivi subclinici e/o in fase iniziale.

Inoltre, il declino funzionale associato all'invecchiamento non risulta primariamente dovuto alla deplezione neuronale, ma alla riduzione dell'espressione genica e ad alterazioni della trasmissione sinaptica, che possono indurre l'atrofia dei neuroni colinergici e, conseguentemente, portare al declino funzionale età-correlato.

È ormai documentato da tempo che il miglioramento della neurotrasmissione colinergica può contrastare il deterioramento delle funzioni cognitive legate all'invecchiamento e/o alle malattie degenerative del sistema nervoso centrale.

Diversi farmaci, a livello teorico, possono essere utilizzati per migliorare la neurotrasmissione colinergica, ad esempio gli inibitori dell'acetilcolinesterasi e i precursori della colina (quali lecitina, citicolina e alfoscerato di colina, che rappresentano i substrati per la sintesi di acetilcolina, e fosfolipidi di membrana a livello neuronale). Il razionale per l'uso degli inibitori dell'acetilcolinesterasi nel trattamento dei disturbi da demenza senile risiede nella loro capacità di aumentare la disponibilità sinaptica dell'acetilcolina ritardando il suo catabolismo. Tuttavia, l'efficacia dei suddetti inibitori nel trattamento dei disturbi da demenza senile è correlato alla pre-

senza di una residua e adeguata attività colinergica centrale. Infatti, la severità della malattia neurodegenerativa e la perdita di sinapsi colinergiche cerebrocorticali possono ridurre e/o annullare l'efficacia di questi farmaci nel trattamento del deficit cognitivo⁴⁹.

Gli studi clinici che hanno utilizzato i precursori dell'acetilcolina di prima generazione, ovvero colina e fosfatidilcolina (lecitina), non ne hanno documentato alcuna efficacia nel trattamento di pazienti affetti da deficit cognitivi anche se in combinazione con inibitori della colinesterasi. Questo è stato probabilmente perché tali precursori non sono in grado di aumentare il contenuto di acetilcolina perché penetrano la barriera emato-encefalica con maggiore difficoltà⁵⁰.

Agenti di seconda generazione (colina alfoscerato e citicolina) non presentano questo inconveniente. Studi in vivo rivelano che α -GFC (colina alfoscerato) è diviso in colina e glicerofosfato. A causa di un rapido aumento della concentrazione plasmatica, la colina rilasciata dalla scissione di colina alfoscerato penetra la barriera emato-encefalica e viene utilizzata come substrato nella sintesi di acetilcolina. Ciò si traduce in un aumento dell'attività colinergica a causa degli aumenti di sintesi e di rilascio di acetilcolina. α -GFC è inoltre un precursore della biosintesi dei fosfolipidi cerebrali in grado di contrastare le alterazioni neurodegenerative legate all'età⁵¹.

Diversi studi hanno confermato che α -GFC, aumentando il rilascio di acetilcolina nell'ippocampo, è in grado di migliorare la memoria e l'attenzione, oltre che i sintomi affettivi e somatici (affaticamento, vertigini) nei pazienti affetti da demenza vascolare⁵⁰. A sostegno del dato clinico, gli studi sperimentali hanno documentato che il trattamento con α -GFC ha contrastato la perdita di cellule nervose e la reazione gliale principalmente nell'ippocampo, mentre la fosfatidilcolina non ne ha influenzato i cambiamenti ipertensione-dipendenti⁵².

Diversi altri studi hanno infine documentato l'efficacia della somministrazione di α -GFC nel contrastare i deficit cognitivi sia nella malattia di Alzheimer sia nella demenza vascolare, riportando indubbi benefici, ma

senza fornire precise indicazioni né sui meccanismi né sui siti d'azione.

Infine alcuni studi preclinici hanno evidenziato **l'efficacia dei precursori dell'acetilcolina nei soggetti non anziani e non affetti da malattie neurodegenerative specifiche**. Ad esempio, la somministrazione di α -GFC alla dose di 1200 mg/die per 10 giorni, si è rivelata in grado di annullare l'effetto di decadimento delle funzioni cognitive (memoria, attenzione) indotto dalla somministrazione di scopolamina e/o benzodiazepine⁵³.

Più in generale, la somministrazione di α -GFC favorisce memorizzazione e apprendimento, con positive ripercussioni anche sulla coordinazione e sui disordini motori correlati a disturbi dementigeni.

Conclusioni

Nelle ultime due decadi, una riorganizzazione globalizzata del mondo del lavoro, basata su richieste sempre crescenti (job demand) soprattutto in termini di implementazione di nuove tecnologie basate sull'informatizzazione e su progressivi aumenti dell'età pensionabile, ha creato le premesse per il diffondersi di una condizione di stress lavoro-correlato. Fattori intrinseci all'organizzazione del lavoro e fattori individuali, come il declino delle funzioni cognitive legato all'età, interagiscono nell'eziopatogenesi di una condizione di specifico distress psicologico nei lavoratori di tutte le categorie, con importanti ripercussioni sia personali sia sociali.

La letteratura medica a riguardo ci ha consentito di mettere a fuoco non solo i meccanismi patogenetici dello stress lavoro-correlato, ma anche le alterazioni morfo-strutturali che interessano il sistema nervoso centrale di chi ne è affetto. In particolare, le disfunzioni dell'ippocampo, dell'amigdala e della corteccia prefrontale che accompagnano la sindrome del burn-out, sembrano fornire da un lato le basi neuropatologiche del decadimento di alcune funzioni cognitive (memoria, attenzione, apprendimento) che caratterizzano tale sindrome e, dall'altro, gettano le basi razionali per l'impiego dei precursori dell'acetilcolina come strategia farmacologica di supporto.

Bibliografia

- 1 Selye H. A syndrome produced by diverse Noxious agent. *Nature* 1936;138:30-2.
- 2 Lazarus RS, Folkman S. *Stress, appraisal and coping*. New York: Springer Publishing Company 1984.
- 3 Szymanski EM. *Disability, job stress, the changing nature of careers, and the career resilience portfolio*. Rehabilitation Counselling Bulletin 1999;42:279-84.
- 4 Collighan TW, Higgins EM. *Workplace stress: etiology and consequences*. Journal of Workplace Behavioural Health 2006;21:89-95.
- 5 Stenfors CU, Magnusson Hanson L, Oxenstierna G, et al. *Psychosocial working conditions and cognitive complaints among Swedish employees*. PLoS One 2013;8:e60637.
- 6 Charness N. *Aging and Problem-solving Performance*. In: Charness N, editor. *Aging and human performance*. Chichester, UK: John Wiley and Sons 1985, pp. 225-259.
- 7 Mauno S. *Does aging make employees more resilient to job stress? Age as a moderator in the job stressor-well-being relationship in three Finnish occupational samples*. Aging Ment Health 2013;17:411-22.
- 8 Semmer N. *Individual differences, work stress, and health*. In: Schabracq MJ, Winnubst JAM, Cooper CL, editors. *Handbook of work and health psychology*. Chichester, UK: Wiley 1996, pp. 51-86.
- 9 Pellegrino F. *Oltre lo stress, burn-out o logorio professionale*. Torino: Centro Scientifico Editore 2006.
- 10 Pellegrino F. *La sindrome del burn-out*. Torino: Centro Scientifico Editore 2009.
- 11 Statistics Sweden. *Arbetsmiljöundersökningen 2001 (The work environment 2001)*. Stockholm: Statistics Sweden and Arbetsmiljöverket (the Swedish Work Environment Administration).
- 12 NIOSH. *Stress at work*. U.S. National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication Number 99-101, 1999.
- 13 Goetzel RZ, Anderson DR, Whitmer RW, et al. *The relationship between modifiable health risks and health care expenditure: An analysis of the multi-employer HERO health risk and cost database*. J Occupat Environ Med 1998, 40:843-854.
- 14 Ahola K, Honkonen T, Isometsa E, et al. *Burnout in the general population. Results from the Finnish Health 2000 Study*. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2006;41:11-4.
- 15 Sandström A, Rhodin IN, Lundberg M, et al. *Impaired cognitive performance in patients with chronic burnout syndrome*. Biol Psychol 2005;69:271-9.
- 16 Marin MF, Lord C, Andrews J, et al. *Chronic stress, cognitive functioning and mental health*. Neurobiol Lear Mem 2011;96:583-95.
- 17 Maslach C, Schaufeli WB, Leiter MP. *Job burnout*. Annu Rev Psychol 2001;52:397-422.
- 18 Jankord R, Herman JP. *Limbic regulation of hypothalamo-pituitary-adrenocortical function during acute and chronic stress*. Ann NY Acad Sci 2008;1148:64-73.
- 19 McEwen BS, Sapolsky RM. *Stress and cognitive function*. Curr Opin Neurobiol 1995;5:205-16.
- 20 McEwen BS. *Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain*. Dialogues Clin Neurosci 2006;8:367-81.
- 21 Blix E, Perski A, Berglund H, et al. *Long-term occupational stress is associated with regional reductions in brain tissue volumes*. PLoS One 2013;8:e64065.
- 22 Jovanovic H, Perski A, Berglund H, et al. *Chronic stress is linked to 5-HT(1A) receptor changes and functional disintegration of the limbic networks*. NeuroImage 2011;55:1178-88.
- 23 van Den Linden D, Keijsers GPJ, Eling P, et al. *Work stress and attentional difficulties: an initial study on burnout and cognitive failures*. Work & Stress 2005;19: 23-36.
- 24 Wadsworth E, Simpson S, Moss S, et al. *The Bristol Stress and Health Study: accidents, minor injuries and cognitive failures at work*. Occup Med 2003;53: 392-7.
- 25 Simpson SA, Wadsworth E, Moss S, et al. *Minor injuries, cognitive failures and accidents*. Occup Med (Lond) 2005;55:99-108.
- 26 Robertson IH, Manly T, Andrade J, et al. *'Oops!': performance correlates of everyday attentional failures in traumatic brain injured and normal subjects*. Neuropsychologica 1997;35:747-58.
- 27 Jonsdottir IH, Nordlund A, Ellbin S, et al. *Cognitive impairment in patients with stress-related exhaustion*. Stress 2013;16:181-90.
- 28 Proctor SP, White RF, Robins TG, et al. *Effect of overtime work on cognitive function in automotive workers*. Scand J Work Environ Health 1996; 22:124-32.
- 29 Backenroth GA, Ahlner BH *Hearing loss in working life--some aspects of audiological rehabilitation*. Int J Rehabil Res 1998;21:331-3.
- 30 *Statistic Sweden 2003. Funktionshindrade 1988-1999 - Levnadsförhåanden, Rapport 97*. Stockholm: Statistiska Centralbyrån.
- 31 Danermark B, Gellerstedt LC. *Psychosocial work environment, hearing impairment and health*. Int J Audiol 2004;43:383-9.
- 32 Ching TY, Dillon H. *A brief overview of factors affecting speech intelligibility of people with hearing loss: implications for amplification*. Am J Audiol 2013;22:306-9.

- ³³ Lin FR, Yaffe K, Xia J, et al. *Hearing loss and cognitive decline in older adults*. JAMA Intern Med 2013;173:293-9.
- ³⁴ Monzani D, Genovese E, Palma S, et al. *Measuring the psychosocial consequences of hearing loss in a working adult population: focus on validity and reliability of the Italian translation of the Hearing Handicap Inventory*. Acta Otorhinolaryngol Ital 2007;27:186-91.
- ³⁵ Mesgarani N, Chang EF. *Selective cortical representation of attended speaker in multi-talker speech perception*. Nature 2012;485:233-6.
- ³⁶ Banbury S, Berry D. *Office noise and employee concentration: identifying causes of disruption and potential improvements*. Ergonomics 2005;48:25-37.
- ³⁷ Evans G, Johnson D. *Stress and open-office noise*. J Appl Psychol 2000;85:779-83.
- ³⁸ Jahncke H, Hygge S, Halin N, et al. *Open-plan office noise: cognitive performance and restoration*. Journal of Environmental Psychology 2011;31:373-82.
- ³⁹ Plakke B, Romanski LM. *Auditory connections and functions of prefrontal cortex*. Front Neurosci 2014;8:199.
- ⁴⁰ Arnsten AF. *Toward a new understanding of attention-deficit hyperactivity disorder pathophysiology: an important role for prefrontal cortex dysfunction*. CNS Drugs 2009;23(Suppl 1):33-41.
- ⁴¹ Stokholm ZA, Hansen ÅM, Grynderup MB, et al. *Recent and long-term occupational noise exposure and salivary cortisol level*. Psychoneuroendocrinology 2014;39:21-32.
- ⁴² Wevers A. *Localisation of pre- and postsynaptic cholinergic markers in the human brain*. Behav Brain Res 2011;221:341-55.
- ⁴³ Bigl V, Arendt T, Biesold D. *The nucleus basalis of Meynert during aging and in dementing neuropsychiatric disorders*. In: Steriade M, Biesold D, editors. *Brain cholinergic systems*. Oxford: Oxford University Press 1990:364-386.
- ⁴⁴ Härtig W, Bauer A, Brauer K et al. *Functional recovery of cholinergic basal forebrain neurons under disease conditions: old problems, new solutions?* Rev Neurosci 2002;13:95-165.
- ⁴⁵ Gallagher M, Colombo PJ. *Ageing: the cholinergic hypothesis of cognitive decline*. Curr Opin Neurobiol 1995;5:161-8.
- ⁴⁶ Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, et al. *Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in basal forebrain*. Science 1982;217:408-17.
- ⁴⁷ Ghoneim MM, Mewaldt SP. *Studies on human memory: the interactions of diazepam, scopolamine, and physostigmine*. Psychopharmacol 1977; 52:1-6.
- ⁴⁸ Ghoneim MM, Mewaldt SP. *Effects of diazepam and scopolamine on storage, retrieval and organizational processes in memory*. Psychopharmacol 1975;44:257-62.
- ⁴⁹ Amenta F, Parnetti L, Gallai V, et al. *Treatment of cognitive dysfunction associated with Alzheimer's disease with cholinergic precursors. Ineffective treatments or inappropriate approaches?* Mech Aging Dev 2001;122:2025-40.
- ⁵⁰ Parnetti L, Mignini F, Tomassoni D, et al. *Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for re-evaluation?* J Neurol Sci 2007;257:264-9.
- ⁵¹ Smith SW, Weiss SB, Kennedy EP. *The enzymatic dephosphorylation of phosphatidic acids*. J Biol Chem 1957;228:915-22.
- ⁵² Tomassoni D, Avola R, Mignini F, et al. *Effect of treatment with choline alfoscerate on hippocampus microanatomy and glial reaction in spontaneously hypertensive rats*. Brain Res 2006;1120:183-190.
- ⁵³ Canal N, Franceschi M, De Moliner P, et al. *Effetti della colina alfoscerato nella prevenzione della amnesia indotta da scopolamina e benzodiazepine*. Le Basi Razionali della Terapia 1991;XXI:75-8.