

Στρες, Αύξηση και Ανάπτυξη

Χρούσος Γεώργιος*, Περβανίδου Παναγιώτα**

* Καθηγητής, Διευθυντής Α' Παιδιατρικής Πανεπιστημιακής Κλινικής ΕΚΠΑ, UNESCO Chair on Adolescent Health Care Kluge Distinguished Chair on Technology and Society, Library of Congress, Washington DC.

** Επίκουρη Καθηγήτρια

Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το Στρες ορίζεται ως η κατάσταση της διαταραγμένης ομοιόστασης, κατά την οποία διεγείρεται η προσαρμοστική απάντηση του οργανισμού σε απειλητικά εξωτερικά ή εσωτερικά ερεθίσματα. Ο Hans Selye, την 4η δεκαετία του 20^{ου} αιώνα, περιέγραψε πρώτος τη φυσιολογική προσαρμοστική απάντηση του οργανισμού στο στρες, ως μια διαδικασία που ονόμασε «Το Σύνδρομο Γενικής Προσαρμογής ή Σύνδρομο του Στρες» (The General Adaptation Syndrome ή Stress Syndrome) (Chrousos and Gold, 1992; Chrousos, 2009). Ο ίδιος περιέγραψε τον κρίσιμο ρόλο της υπόφυσης και του φλοιού των επινεφριδίων στην απάντηση κατά το στρες και ονόμασε τον παράγοντα που προκαλεί την αντίδραση στρες στρεσογόνο ερέθισμα (stressor). Επίσης, διαφοροποίησε την αρνητική κατάσταση που προκαλείται από το στρες που την ονόμασε δυσ-στρες (distress) από τη θετική ή ευ-στρες (eustress).

ΜΕΣΟΛΑΒΗΤΕΣ ΤΗΣ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗΣ

Τα δυο βασικά στοιχεία που συμμετέχουν στην προσαρμοστική απάντηση του οργανισμού σε συνθήκες που απειλούν την ομοιόστασή του είναι α) ο παράγοντας έκλυσης της κορτικοτροπίνης (CRH) και ο άξονας Υποθάλαμος – Υπόφυση – Επινεφρίδια (ΥΥΕ, Hypothalamic – Pituitary – Adrenal Axis, HPA axis) και β) ο υπομέλας τόπος και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (ΣΝΣ, Locus ceruleus / norepinephrine – LC/NE – sympathetic system).

Η CRH, ένα νευροπεπτίδιο με 41 αμινοξέα, αποτελεί μεσολαβητή της νευροενδοκρινικής και ανοσολογικής

απάντησης στο στρες. Υψηλές συγκεντρώσεις CRH –νευρώνων έχουν βρεθεί στον παρακολιδιακό πυρήνα του υποθαλάμου (PVN), που είναι ο εγκεφαλικός τόπος μέγιστης συγκέντρωσης της ορμόνης. Η CRH απελευθερώνεται στο πυλαίο σύστημα της υπόφυσης και είναι ο κύριος ρυθμιστής της έκκρισης της αδρενοκορτικοτροπικής ορμόνης (ACTH), ενώ και η Αργινίνη – Βασοπρεσσίνη (AVP) συμμετέχει στη ρύθμιση αυτή με συνεργιστικό τρόπο. Ο φλοιός των επινεφριδίων, ο κύριος τελικός αποδέκτης του άξονα αυτού, παράγει τα γλυκοκορτικοειδή στη σπηλιδωτή του ζώνη. Ο ρόλος των γλυκοκορτικοειδών συνίσταται στην κατάλληλη προετοιμασία του οργανισμού για την ανάπτυξη των αναγκαίων ομοιοστατικών μηχανισμών στο βαθμό που απαιτείται ώστε να εξασφαλιστεί η επιβίωσή του. Σε κανονικές, μη στρεσογόνες συνθήκες, οι CRH και AVP εκκρίνονται στο πυλαίο σύστημα με έναν κερκάδιο τρόπο και κατά ώσεις. Κατά το οξύ στρες το εύρος και ο συγχρονισμός των CRH και AVP εκκριτικών παλμών στο πυλαίο σύστημα αυξάνει (Chrousos and Gold, 1992).

Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η χορήγηση CRH στις κοιλίες του εγκεφάλου κινητοποιεί μια σειρά συμπεριφορικών και περιφερικών απαντήσεων που οφείλονται στην ενεργοποίηση του άξονα ΥΥΕ και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Έτσι, η χορήγηση μικρών δόσεων CRH έχει σαν αποτέλεσμα αύξηση της γλυκόζης, του καρδιακού ρυθμού, της αρτηριακής πίεσης, και άλλων παραμέτρων. Η χορήγηση μετρίων δόσεων ενισχύει την εγρήγορση και προάγει τις αναστολές στη συμπεριφορά του ατόμου, ενώ ταυτόχρονα αναστέλλει και τις φυτικές λειτουργίες, όπως την πρόσληψη τροφής και την αναπαραγωγή. Σε ακόμη μεγαλύτερες δόσεις, η CRH χορηγούμενη

κεντρικά προκαλεί δράσεις έκδηλα αγχογόνες, όπως η υπεραντιδραστικότητα σε αισθητηριακά ερεθίσματα, η υιοθέτηση μιας «παγωμένης» συμπεριφοράς και η ελαττωμένη ικανότητα για διερεύνηση σε ξένο περιβάλλον.

Η ενεργοποίηση του υπομέλανος τόπου και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος οδηγεί στην απελευθέρωση νοραδρεναλίνης, που έχει σαν αποτέλεσμα αυξημένη εγρήγορση και επαγρύπνηση. Και τα δύο σκέλη του αυτόνομου νευρικού συστήματος, δηλ. το συμπαθητικό και παρασυμπαθητικό, ανταποκρίνονται άμεσα στα στρεσογόνα ερεθίσματα και ρυθμίζει ένα πλήθος από λειτουργίες που αφορούν όλα σχεδόν τα συστήματα, το καρδιαγγειακό, το αναπνευστικό, το γαστρεντερικό και άλλα.

Τρία μείζονα εγκεφαλικά συστήματα ενεργοποιούνται από το στρες και επηρεάζουν το μηχανισμό του. Αυτά είναι πρώτον, το μεσοφλοιώδες (mesocortical) και το μεσομεταιχμιακό (mesolimbic) ντοπαμινεργικό σύστημα που ενεργοποιούνται από τον υπομέλανα τόπο και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Το μεν μεσοφλοιώδες νευρώνει την προμετωπιαία περιοχή, η οποία ενέχεται σε εκτελεστικές και αυτορρυθμιστικές λειτουργίες. Το δε μεσομεταιχμιακό έχει πρωταρχικό ρόλο σε φαινόμενα που σχετίζονται με τη δημιουργία κινήτρων και με το αίσθημα της ανταμοιβής. Το δεύτερο είναι το σύμπλεγμα του αμυγδαλοειδούς πυρήνα και του ιπποκάμπου (amygdala/hippocampus complex) το οποίο ενεργοποιείται κατά το στρες μέσω κατεχολαμινεργικών νευρώνων. Η ενεργοποίηση του αμυγδαλοειδούς πυρήνα είναι σημαντική για την ανάσυρση των αποθηκευμένων πληροφοριών προκειμένου να γίνει η συναισθηματική ανάλυση της πληροφορίας. Ο ιππόκαμπος φαίνεται ότι ασκεί μείζονα ανασταλτική επίδραση στη δραστηριότητα του αμυγδαλοειδούς πυρήνα αλλά και στα PVN – CRH και LC/NE συστήματα. Το τρίτο σύστημα που ενεργοποιείται κατά το στρες είναι το προ-οπιόμελανοκορτινικό νευρωνικό σύστημα. Αποτελείται από τους νευρώνες σύνθεσης και παραγωγής της CRH στον PVN και τους LC/NE νευρώνες οι οποίοι αμοιβαία νευρώνουν και νευρώνονται από τα κύτταρα του τοξοειδούς πυρήνα που παράγουν προοπιόμελανοκορτινή (POMC), προϊόντα της οποίας είναι η βετα-ενδορφίνη και η αλφα-MSH (Chrousos and Gold, 1992).

ΟΞΥ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΟ ΣΤΡΕΣ

Η οξεία ενεργοποίηση του Συστήματος Στρες απο καθημερινά ερεθίσματα έχει σαν αποτέλεσμα προσαρμοστικές αλλαγές σε ενδοκρινικά, μεταβολικά, καρδιαγγειακά και συμπεριφορικά συστήματα που προάγουν τη διατήρηση της ομοιόστασης. Ωστόσο, οι δυσμενείς εμπειρίες έντονων και/ή χρόνιων στρεσογόνων ερεθισμάτων, όπως τα αυ-

χήματα, οι φυσικές καταστροφές, οι βίαιες επιθέσεις, η τρομοκρατία, η σεξουαλική/σωματική κακοποίηση, η παραμέληση, οι κοινωνικές ανισότητες και άλλα, μπορούν να οδηγήσουν στην παρατεταμένη και έντονη ενεργοποίηση των συστημάτων του στρες ή σε μια κατηγορία ατόμων και περιστάσεων σε χρόνια υποενεργοποίηση των συστημάτων αυτών (Pervanidou and Chrousos, 2007). Τόσο η υπερ- όσο και η υπο- ενεργοποίηση των συστημάτων στρες είναι ισοδύναμη μιας «αλλοστατικής» ή «κακοστατικής» κατάστασης με συνέπεια ψυχολογικές και βιολογικές επιπτώσεις στον οργανισμό. (Chrousos 2009, Pervanidou and Chrousos, 2010; Pervanidou and Chrousos, 2012a).

Πολλές συμπεριφορικές και ψυχιατρικές διαταραχές, όπως οι αγχώδεις διαταραχές, η κατάθλιψη, η μετατραυματική διαταραχή στρες, οι διαταραχές διατροφής, σχετίζονται με χρόνια υπερ- ή υπο- ενεργότητα του Συστήματος Στρες και των βιολογικών μεσολαβητών που σχετίζονται με αυτό (Chrousos, 2009; Gold and Chrousos, 1999; Pervanidou and Chrousos, 2012b). Όπως οι ενήλικες, ομοίως και τα παιδιά με χρόνιο στρες και συμπτωματολογία άγχους ή κατάθλιψης, χαρακτηρίζονται στις περισσότερες περιπτώσεις από αυξημένη έκκριση των ορμονών του στρες CRH, κορτιζόλης και των κατεχολαμινών νορεπινεφρίνης και επινεφρίνης (Pervanidou and Chrousos, 2007; Pervanidou 2008). Μελέτες επίσης υποστηρίζουν ότι υπάρχει σχέση μεταξύ της επηρεασμένης δραστηριότητας του άξονα ΥΥΕ και της επιθετικότητας στα παιδιά (Pervanidou et al., 2015), ενώ άλλες μελέτες έχουν δείξει ελαττωμένες συγκεντρώσεις κορτιζόλης και ασθενή απαντητικότητα στο στρες σε παιδιά με Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) (Stadler et al., 2011).

Μελέτη μας (Pervanidou, 2007a; Pervanidou, 2007b) διερεύνησε προοπτικά και διαχρονικά την ανάπτυξη Διαταραχής Μετατραυματικού Στρες (ΜΔΣ) ένα και έξι μήνες μετά από τροχαίο ατύχημα σε παιδιά και εφήβους, σε σχέση με νευροενδοκρινικούς παράγοντες: τα αρχικά φυσιολογικά επίπεδα νορεπινεφρίνης, αυξήθηκαν σημαντικά ένα μήνα μετά το ατύχημα και ακόμη περισσότερο 6 μήνες μετά στα παιδιά με ΜΔΣ σχετικά με αυτά που δεν ανέπτυξαν ΜΔΣ μετά το ατύχημα και με τους μάρτυρες, ενώ το αντίθετο συνέβη με τη βραδυνή κορτιζόλη σιέλου. Τα ευρήματα αυτά αποκάλυψαν τις διαδοχικές νευροενδοκρινικές αλλαγές που συνεισφέρουν στην ανάπτυξη της ΜΔΣ, αλλά και στη διατήρηση των συμπτωμάτων στο χρόνο, υποδεικνύοντας τη διαρκή αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο αξόνων του συστήματος στρες (Pervanidou et al., 2007a; Pervanidou et al., 2007b; Pervanidou, 2008).

ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΣΣΟΜΕΝΟΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ

Το έντονο και/ή χρόνιο στρες κατά τη διάρκεια ευάλωτων περιόδων της ανάπτυξης του ανθρώπου, όπως η εμβρυική ζωή, η παιδική ηλικία και η εφηβεία, έχει ιδιαίτερη σημασία λόγω των μόνιμων επιδράσεων που μπορεί να έχει στη δομή και λειτουργία των αναπτυσσόμενων οργάνων και συστημάτων. Στον εγκέφαλο λαμβάνει χώρα μια φυσιολογική, γενετικά προγραμματισμένη υπερπαραγωγή συνάψεων, ενώ η τελική σχηματοποίηση των νευρικών κυκλωμάτων συμβαίνει με την ισχυροποίηση (consolidation) ή εξάλειψη (κλάδεμα ή pruning) κάποιων από αυτές. Έτσι, επιτυγχάνεται η εμφάνιση των επίκτητων ικανοτήτων κατά τα διάφορα στάδια της ανάπτυξης. Οι διακυμάνσεις των επιπέδων των κορτικοστεροειδών παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην έναρξη και τον τερματισμό αυτής της διαδικασίας (Teicher, 2002). Στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο, η έντονη και/ή χρόνια ενεργοποίηση των βιολογικών μεσολαβητών του συστήματος στρες, μπορεί να επηρεάσει τη μυελινοποίηση, τη νευρωνική μορφολογία, τη νευρογένεση και τη συναπτογένεση (Pervanidou and Chrousos, 2012a).

Το στρες επηρεάζει επίσης την ανάπτυξη «ευάλωτων» περιοχών που αναπτύσσονται αργά μεταγεννητικά και που έχουν ένα μεγάλο αριθμό υποδοχέων των γλυκοκορτικοειδών, όπως ο ιππόκαμπος και οι αμυγδαλές του εγκέφαλου, περιοχές που σχετίζονται με τη λειτουργία και τον έλεγχο του συστήματος στρες. Με τον τρόπο αυτό, το στρες «προγραμματίζει» τον εγκέφαλο ώστε να αντιδρά με περισσότερο φόβο/θυμό και σε παθολογικό επίπεδο άγχος στα ερεθίσματα, κατάσταση που προδιαθέτει σε αυξημένη ψυχική και σωματική νοσηρότητα (Pervanidou and Chrousos, 2012a).

ΣΤΡΕΣ, ΠΑΧΥΣΡΚΙΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Αρκετές ερευνητικές μελέτες, σήμερα, συνδέουν επίσης το χρόνιο στρες με την παχυσαρκία και τις καρδιομεταβολικές επιπλοκές της. Τα τελευταία χρόνια, που το φαινόμενο της παχυσαρκίας και των επιπλοκών της έχει επεκταθεί σε ολόένα και μικρότερες ηλικίες, οι σχέσεις του χρόνιου στρες με την παχυσαρκία συναντώνται και σε παιδιά ή εφήβους. Οι μηχανισμοί που συνδέουν τις δυο καταστάσεις είναι συμπεριφορικοί και βιολογικοί. Συγκεκριμένα, τα παιδιά με χρόνιο στρες είναι πιθανότερο να μην συμμορφώνονται εύκολα στις συστάσεις για υγιεινό τρόπο ζωής και αυτοφροντίδα. Αυτό γίνεται μέσα από αυξημένες «καθιστικές» συνήθειες, όπως οι αυξημένες ώρες τηλεθέασης και χρήσης υπολογιστών και διαδικτύου, η έλλειψη κινήτρων για άθληση και η συναισθηματική υπερφαγία και έλλειψη αυτοελέγχου μέσω της κατανάλωσης μεγάλης ποσότητας

υπερθερμιδικών γευμάτων. Ένας άλλος μηχανισμός που συνδέει το στρες με την παχυσαρκία στα παιδιά, είναι η έλλειψη ύπνου, η οποία αποτελεί σύμπτωμα τόσο άγχους όσο και κατάθλιψης. Τέλος, η χαμηλή αυτοεκτίμηση και τα αισθήματα ενοχής και αποτυχίας υπάρχουν συχνά τόσο στην παχυσαρκία όσο και στις συναισθηματικές διαταραχές που σχετίζονται με το χρόνιο στρες, ενισχύοντας στο φαύλο κύκλο χρόνιου στρες και παχυσαρκίας (Pervanidou and Chrousos 2011; Pervanidou and Chrousos 2012b).

Οι βιολογικοί μηχανισμοί που συνδέουν το χρόνιο στρες με την παχυσαρκία σχετίζονται κυρίως με διαταραχή στην έκκριση της κορτιζόλης -συχνότερα υψηλές συγκεντρώσεις κορτιζόλης στο αίμα, το σάλιο ή τα ούρα (Chrousos, 2009; Pervanidou and Chrousos 2012b). Αντίστοιχα είναι τα ευρήματα και για τις συγκεντρώσεις των κυκλοφορούντων καταχολαμινών στο πλάσμα και στα ούρα. Η παθολογική έκκριση κορτιζόλης και κατεχολαμινών σε άτομα με συναισθηματικές και αγχώδεις διαταραχές μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση παχυσαρκίας και σχετιζόμενων με την παχυσαρκία διαταραχών, όπως το μεταβολικό σύνδρομο, ο διαβήτης τύπου 2 και ο αυξημένος κίνδυνος για καρδιαγγειακά νοσήματα. Επίσης, εκτός από την κορτιζόλη και τις κατεχολαμίνες, άλλα μόρια μπορεί να παίζουν ρόλο στη σύνδεση των διαταραχών στρες με την εμφάνιση παχυσαρκίας. Τα γλυκοκορτικοειδή αυξάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και λεπτίνη που χαρακτηρίζουν την παχυσαρκία, ενώ επιπλέον, αυξάνουν την έκκριση του ορεξιόγόνου νευροπεπτιδίου Υ (Pervanidou and Chrousos 2012b).

Πράγματι, πρόσφατη μελέτη μας έδειξε υψηλότερα ποσοστά άγχους και κατάθλιψης στα παχύσαρκα σε σχέση με τα φυσιολογικού βάρους παιδιά, καθώς και αύξηση της κορτιζόλης στα παχύσαρκα παιδιά με άγχος ή κατάθλιψη σε σχέση με τα παχύσαρκα παιδιά χωρίς συμπτωματολογία άγχους/κατάθλιψης. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι τα παιδιά με παχυσαρκία και ταυτόχρονη συμπτωματολογία άγχους-κατάθλιψης παρουσιάζουν διαταραχή στην έκκριση της κορτιζόλης και αυτό μπορεί να αυξάνει επιπρόσθετα τον κίνδυνο για μεταβολικές και καρδιαγγειακές επιπλοκές που σχετίζονται με την παχυσαρκία (Pervanidou et al., 2013).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Το έντονο και/ή χρόνιο στρες στα παιδιά μπορεί να προκαλέσει μεταβολές στη λειτουργία νευροενδοκρινικών εγκεφαλικών δομών και δικτύων, επηρεάζοντας ευάλωτες εγκεφαλικές περιοχές και προδιαθέτοντας το άτομο στην ανάπτυξη προβλημάτων ψυχικής υγείας. Σχετίζεται επίσης με την ανάπτυξη παχυσαρκίας και μεταβολικού συνδρόμου, αυξάνοντας τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, τη νοσηρότητα και τη θνητότητα στη μετέπειτα ζωή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chrousos, G.P. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol.*, 5(7): 374-381, 2009
2. Chrousos, G.P. and Gold, P.W. The Concepts of Stress and Stress System Disorders. *JAMA*, 267: 1244-1252, 1992
3. Pervanidou, P. Biology of Posttraumatic Stress Disorder in childhood and adolescence (2008) *J. Neuroendocrinol.*, 20(5):632-638
4. Pervanidou, P., Bastaki, D., Chouliaras, G., Papanikolaou, K., Laios, E., Kanaka-Gantenbein, C., & Chrousos, G. P. (2013). Circadian cortisol profiles, anxiety and depressive symptomatology, and body mass index in a clinical population of obese children. *Stress*, 16(1), 34-43.
5. Pervanidou, P., Bastaki, D., Chouliaras, G., Papanikolaou, K., Kanaka-Gantenbein, C., & Chrousos, G. (2015). Internalizing and externalizing problems in obese children and adolescents: associations with daily salivary cortisol concentrations. *Hormones: international journal of endocrinology and metabolism in press*
6. Pervanidou, P., Chrousos, G.P. (2007). Post-traumatic Stress Disorder in children and adolescents: from Sigmund Freud's «trauma» to psychopathology and the (Dys)metabolic syndrome. *Horm Metab Res.* 39(6):413-419
7. Pervanidou, P., Chrousos, G.P. (2010) Neuroendocrinology of post-traumatic stress disorder. *Prog Brain Res.*;182:149-60
8. Pervanidou, P., & Chrousos, G. P. (2011). Stress and obesity/metabolic syndrome in childhood and adolescence. *International Journal of Pediatric Obesity*, 6(sup1), 21-28.
9. Pervanidou P, Chrousos GP. (2012a) Posttraumatic stress disorder in children and adolescents: neuroendocrine perspectives. *Sci Signal.* 2012a9;5(245):pt6.
10. Pervanidou, P., & Chrousos, G. P. (2012b). Metabolic consequences of stress during childhood and adolescence. *Metabolism*, 61(5), 611-619.
11. Pervanidou, P., Kolaitis, G., Charitaki, S., Lazaropoulou, Ch., Hindmarsh, P., Bakoula, Ch., Papassotiriou, I., Tsiantis, J., Chrousos, G.P. (2007a). The natural history of neuroendocrine changes in pediatric posttraumatic stress disorder after motor vehicle accidents: progressive divergence of noradrenaline and cortisol concentrations over time. *Biol Psychiatry*, 62(10):1095-1102, 2007a
12. Pervanidou, P., Kolaitis, G., Charitaki, S., Margeli, A., Fereninos, S., Bakoula, C., Lazaropoulou, C., Papassotiriou, I., Tsiantis, J., Chrousos, G.P. (2007b). Elevated morning serum interleukin (IL)-6 or evening salivary cortisol concentrations predict posttraumatic stress disorder in children and adolescents six months after a motor vehicle accident. *Psychoneuroendocrinology*, 32(8-10): 991-999, 2007b
13. Stadler, C., Kroeger, A., Weyers, P., Grasmann, D., Horschinek, M., Freitag, C., & Clement, H. W. (2011). Cortisol reactivity in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and disruptive behavior problems: the impact of callous unemotional traits. *Psychiatry research*, 187(1), 204-209.
14. Teicher MH, Andersen SL, Polcari A, Anderson CM, Navalta CP. Developmental neurobiology of childhood stress and trauma. *Psychiatr Clin North Am* 25(2):397-426, 2002