Στρες, εγκέφαλος και υγεία

Γεώργιος Π. Χρούσος
Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών

Το σύστημα του στρες στον εγκέφαλο συντονίζει τις αποκρίσεις προσαρμογής του οργανισμού σε οποιουδήποτε τύπου στρεσογόνα ερεθίσματα. Βασικά, αυτό το σύστημα αποτελείται κεντρικά από τον υποθαλαμικό πυρήνα ο οποίος παράγει την εκλυτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης (CRH) και τον υπομέλανα τόπο –πυρήνες νοραδρεναλίνης (LC/NE) του στελέχους του εγκεφάλου, και περιφερικά από τον άξονα υπόφυσης– επινεφριδίων και το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Η ενεργοποίηση του συστήματος του στρες προκαλεί περιφερικές μεταβολές, όπως την αύξηση της καρδιαγγειακής λειτουργίας και του μεταβολισμού, και αλλαγές στη συμπεριφορά, οι οποίες βελτιώνουν την προσαρμογή της ομοιόστασης και αυξάνουν τις πιθανότητες για επιβίωση. Η CRH και το σύστημα LC/NE διεγείρουν την εγρήγορση και την προσοχή, ερεθίζουν το ντοπαμινεργικό σύστημα της αμοιβής, και ευοδώνουν το αναλγητικό σύστημα της β-ενδορφίνης του υποθάλαμου. Αμοιβαίες παλίνδρομες αλληλεπιδράσεις υφίστανται ανάμεσα στο σύστημα του στρες και των αμυγδαλών του εγκεφάλου, οι οποίες ρυθμίζουν το αίσθημα του φόβου.

Κατά τη διάρκεια του στρες, η CRH καταστέλλει την όρεξη και ενεργοποιεί τη θερμογένεση, μέσω του νοραδρενεργικού συστήματος. Επίσης, η CRH παίζει σημαντικό ρόλο στην αναστολή έκκρισης της εκλυτικής ορμόνης των γονα-

δοτροπινών (GnRH), ενώ, μέσω της σωματοστατίνης, αναστέλλει, επίσης, την έκκριση της αυξητικής ορμόνης (GH) και της εκλυτικής ορμόνης της θυρεοειδοτροπίνης (TRH) καταστέλλοντας, με αυτό τον τρόπο, τις λειτουργίες της αναπαραγωγής και της αύξησης, καθώς και τις καύσεις. Είναι ενδιαφέρον ότι το γονίδιο της CRH δέχεται θετική ρύθμιση από τα οιστρογόνα, τα οποία, κατ' αυτό τον τρόπο, συμβάλλουν στον φυλετικό διμορφισμό της απόκρισης του στρες, δηλαδή στη μεγαλύτερη δραστικότητα του συστήματος CRH/LC-NE, που έχουν οι γυναίκες έναντι των ανδρών.

Η τελική ορμόνη του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA), η κορτιζόλη, παίζει, από την άλλη μεριά, πολλαπλούς ρόλους. Αναστέλλει ταυτοχρόνως τη CRH, το σύστημα LC/NE και το σύστημα της β-ενδορφίνης, βάζοντας τέλος στη διέγερση του συστήματος στρες, ενώ διεγείρει το ντοπαμινεργικό σύστημα της αμοιβής και τον κεντρικό πυρήνα των αμυγδαλών του εγκεφάλου, ο οποίος παράγει επίσης CRH. Επιπλέον, αναστέλλει άμεσα την έκκριση της υποφυσιακής γοναδοτροπίνης, της αυξητικής ορμόνης (GH) και της θυρεοτροπίνης, ενώ καθιστά τους ιστούς-στόχους των στεροειδών του φύλου και των αυξητικών παραγόντων ανθεκτικούς στις ορμόνες αυτές. Ταυτόχρονα, καταστέλλει την 5΄-δεϊωδινάση, η οποία μετατρέπει τη σχετικώς αδρανή τετραϊωδοθυρονίνη (T4) σε δραστική τριϊωδοθυρονίνη (T3). Έτσι συνεισφέρει στην καταστολή της αναπαραγωγής, της αύξησης και των καύσεων. Ακόμα, έχει άμεση (αλλά και μέσω ινσουλίνης) επίδραση στον λιπώδη ιστό, προάγοντας τελικά τη σπλαχνική εναπόθεση λίπους, την αντοχή στην ινσουλίνη, τη δυσλιπιδαιμία και την υπέρταση (μεταβολικό σύνδρομο X). Επιπλέον, έχει άμεση επίδραση στα οστά, προκαλώντας οστεοπόρωση. Η CRH μέσω της κορτιζόλης και των κατεχολαμινών, αναστέλλει κεντρικά τη φλεγμονώδη αντίδραση, ενώ εκκρινόμενη άμεσα από τα περιφερικά νεύρα, διεγείρει τη φλεγμονή.

Η ανταλαρμίνη, ένας ανταγωνιστής του υποδοχέα της CRH τύπου 1, εκτός από την πρόκληση αναστολής όλων των φαινομένων που επάγονται από το στρες, καταστέλλει και τη φλεγμονή. Η χρόνια χορήγηση ανταλαρμίνης δεν συνοδεύεται από επινεφριδική ανεπάρκεια. Από τα στοιχεία αυτά προκύπτει ότι τέτοιου τύπου ανταγωνιστές μπορεί να είναι χρήσιμοι για τον άνθρωπο σε

αλλοστατικές παθολογικές καταστάσεις (όπως η μελαγχολική κατάθλιψη), οι οποίες συνδέονται με τη χρόνια υπερδραστηριότητα του συστήματος του στρες σε συνδυασμό με τις αναμενόμενες μεταβολές της συμπεριφοράς, της νευροενδοκρινικής λειτουργίας, του μεταβολισμού και της ανοσίας. Αντίστροφα, χρειάζονται διεγέρτες της έκκρισης ή αγωνιστές δράσης της CRH, προκειμένου να αντιμετωπιστεί θεραπευτικά η άτυπη κατάθλιψη, η κατάθλιψη που παρουσιάζεται μετά τον τοκετό και τα σύνδρομα μυαλγίας/χρόνιας κόπωσης, καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από χαμηλού βαθμού δραστηριότητα του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και του συστήματος LC/NE, κόπωση, καταθλιπτική συμπτωματολογία, υπεραλγησία και αυξημένη ανοσιακή/φλεγμονώδη απόκριση στα ερεθίσματα.