

# SOUČASNÝ POHLED NA STRES A ENDOKRINNÍ ODPOVĚĚ

prof. MUDr. Vratislav Schreiber, DrSc.

III. Interní klinika I. LF UK a VFN, Praha 2

Základní hormonální reakcí při stresu je aktivace sympatoadrenálního systému s vyplavením adrenalinu a noradrenalinu a aktivace systému proopiomelanocortin (POMC) – CRH – ACTH – kortizol. Vznik ACTH z POMC a tedy vztah k endorfinům je v pozadí návyku na stres. Alkohol vyvolá hormonální reakci, podobnou reakci stresové. Porucha genu pro monoaminoxidázu A (MAOA) je příčinou poruchy metabolismu katecholaminů v mozku a u týraných dětí má vztah k pozdější agresivitě. Látky příbuzné morfinu (a endorfinům) se vojensky zkoušejí jako neletální zbraně (kalmativa). Fentanyl bylo použito při likvidaci teroristického útoku v Moskvě – bez dostatečné premedikace zásahových jednotek a léčby rukojmí antidoty naltrexonem nebo naloxonem. Posttraumatická stresová porucha (PTSD) je častým důsledkem prožitků stresu.

**Klíčová slova:** stres, hormony, psychiatrie násilí.

## CONTEMPORARY VIEWS ON STRESS AND THE ENDOCRINE RESPONSE

The basic hormonal reaction to stress is the activation of the sympatho-adrenal system with release of adrenaline and noradrenaline and the activation of the system proopiomelanocortin (POMC) – CRH – ACTH – cortisol. The production of ACTH from POMC and the relationship to endorphins is the basis of stress addiction. Alcohol produces a hormonal reaction similar to the reaction to stress. Abnormality of the gene for monoaminoxidase A (MAOA) causes a disordered metabolism of catecholamines in the brain and is linked to the violence in later life of maltreated children. Substances related to morphin (and endorphins) are tested as „non-lethal weapons“ (calmatives). Fentanyl was used during the suppression of a terrorist attack in Moscow – without sufficient premedication of the police corps and treatment of the hostages by antidotes naltrexone or naloxone. Posttraumatic stress disorder (PTSD) is a common contemporary result of stress events.

**Key words:** stress, hormones, psychiatry of violence.

## Úvod

Stres je neodvratitelný jev, který podle Charváta (6) nastává v živém systému, když se jeho ustálený stav porušuje tím, „že se přijalo příliš mnoho nebo příliš málo hmoty-energie nebo informací nebo že uvnitř systému zasáhly jiné vlivy, které nutí proměnné, aby překročily meze dovolené variability. Když se tak stane, začnou se mobilizovat homeostatická zařízení, aby se porucha napravila“. Zakladatelem nauky o stresu je maďarsko-německo-kanadský fyziolog Hans Selye (10), (který strávil jistou dobu na německé univerzitě v Praze). Jeho jméno od roku 2004 ponese Univerzita Jánose Selye v Komárně (s maďarským vyučovacím jazykem).

V následujícím přehledu se omezím na základní hormonální reakce při stresu některé moderní aspekty bádání o stresu se zřetelem k psychiatrii.

## Základní neurohumorální reakce při stresu

Neurohumorální stresová reakce má tři fáze (10): poplachovou reakci, fázi adaptace a fázi vyčerpání. Poplachová reakce spočívá v aktivaci sympato-adrenálního systému a objevil ji již začátkem minulého století americký fyziolog W. B. Cannon (1). Zvyšuje se aktivita sympatiku, vyplavují se zvýšenou měrou hormony dřeně nadledvin adrenalin a noradrenalin, stoupá krevní tlak a glykemie

(glykogenolytickým působením adrenalinu v játrech a organismus se tak připravuje na „boj nebo útěk“). V krizových oblastech světa se někdy pulzové frekvence používá jako měřítko akutní stresovanosti a nechybí ani pokusy o tlumení této reakce betablokátory. Jinak se v praxi běžně používá benzodiazepinů, nemá to však trvat déle než týden.

Současně se během poplachové reakce a pak ještě dále a trvaleji zvyšuje aktivita systému CRH-ACTH-kortizol a to dále přispívá k zvýšení dostupnosti energetických rezerv. Reakce systému CRH-ACTH-kortizol je hlavním rysem druhé fáze stresové reakce, fáze adaptace. V té žijí všichni lidé stále a je podmínkou normálního života. Nelze navodit stav úplné eliminace veškerých stresorů, protože už to samo vyvolává stresovou reakci. V tomto smyslu stresově působí běžné události denního života a člověk si je většinou jako stres neuvědomuje, je adaptován.

Fáze vyčerpání nastává – a je spojena se zhroucením homeostatických mechanismů čelení stresu – když aktivace systému CRH-ACTH-kortizol nestačí. U člověka je to vzácné a nastává to jen za extrémních situací, ale může to nastat u nemocných s nedostatečností kůry nadledvin (Addisonova nemoc) nebo po dlouhodobé léčbě syntetickými kortikoidy (prednizonem, dexametazonem) a náhlém vysazení těchto léků, například při těžkém úrazu nemocného léčeného pro zánětlivé nebo nádorové

onemocnění kortikoidy. Za těchto podmínek je totiž zpětnou vazbou inhibována sekrece CRH-ACTH-kortizolu, nadledvinová kůra atrofuje a není schopna zátěžové hypersekrece kortizolu. To má dva praktické aspekty: jednak to vysvětluje bažení po kortikoidech u nemocných, kteří je pro základní nemoc již nepotřebují, tedy kortikoidové euforie resp. dysforie po jejich vysazení, jednak to může vést k náhlé smrti nebo cirkulačnímu selhání a šoku při stresu (třeba extrakci zubu) u takových pacientů. A tak klasická Selyeho koncepce stresu, dnes už jen málo citovaná, se stále znovu uplatňuje. Tato koncepce nepřinesla Selyemu Nobelovu cenu, ač by si to byla zasloužila. To proto, že po emigraci do Kanady před nacistickou okupací se Selye svůj výzkum pokoušel komercializovat.

Sem patří i posttraumatická stresová porucha (PTSD), která je vysloveně jen psychiatrickou diagnózou, ale podle některých nálezů má hormonální podklad: přisuzuje se dlouhodobě zvýšeným hladinám kortizolu při silném stresu a mluví se o neurotoxickém působení kortikoidů (4, 5, 8).

Pacienti s hypokortizolismem se ovšem mohou prezentovat jako únavový syndrom, neurastenie nebo „exhaustivní syndrom“.

## Hormonální aspekty návyku na stres

I když Nešpor (7) ve svém přehledu vysloveně závislost na stresu neuvádí, uvádí pato-

logické hráčství, workoholismus, kleptomanie a ovšem alkoholismus. Alkohol je běžnou součástí samoléčby stresu (distresu i eustresu, tedy stresu nepříjemného i příjemného, jako je svatba nebo narození potomka), a jak už víme, alkohol sám vyvolává hormonální stresovou reakci, někdy až do formy alkoholického pseudocushingova syndromu (13). Kromě toho ovšem známe „adrenalinové sporty“ (např. bungee-jumping), hraniční lidské výkony (15) a hlavně návyk na stres z extrémní námahy u sportovců, zejména běžců na dlouhé tratě. Jádrem věci je patrně v tom, že klíčový stresový hormon ACTH vzniká z prekurzoru proopiome-lanokortinu (POMC) a jiné štěpy této molekuly mají euforigenní účinek, jsou „endogenními morfiny“, opioidními peptidy, endorfiny. Tak se uvádí právě zvýšená hladina beta-endorfinu při běhu na dlouhé tratě (13). Sportovní lékaři vědí, že běžci na dlouhé tratě pocítují euforii a naopak při nuceném přerušení tréninku (například pro úraz) pocítují rozladu, dysforii a mají sklon k depresi. Je to patrně tím, že při úsilovném tréninku a závodění přivykli vyšším hladinám endogenních opioidů a po „vysazení“ mají abstinenci příznaky. Počet receptorů pro endogenní euforigeny se jim při vyšších hladinách zvýšil a nyní trpí jejich nenasyceností specifickými ligandy.

Již zmíněný vztah mezi stresem a alkoholem má ještě jeden aspekt: metabolit alkoholu acetaldehyd kondenzací s dopaminem vytváří endogenní alkaloid salsolinol (13), na který vzniká návyk morfinového a tedy i endorfinového typu. V novějších přehledech zprávy o salsolinolu nenacházím, i když se lisuridu (dopaminového agonisty) občas užívá k léčbě alkoholického abstinenciálního syndromu.

Není i kleptomanie (s libým strachem-stresem z ochranky a ostudy) návykem na stres?

Trapné je, když kleptomanií trpí policista. Ale i u něj to může být samoléčba abstinenciálního syndromu – poklesu hladiny endorfinů – když zrovna nemá dostatek svého pracovního stresu z nebezpečného boje se zločinem. Vždyť i normální lidé mají sklon vyhledávat stres ať už v podobě filmových hororů nebo přihlížením dopravním nehodám, požárům a katastrofám.

Protože kleptomanickým bažením po stresu trpí častěji ženy, je možné, že i ony mají návyk, odreagovávají si stres z nudy.

Nebudu se zde zabývat veškerými stresory, fyzikálními, chemickými i mentálními, jejichž přehled byl podán dříve (14), ale zaměřím se na stres v moderním světě nejvýznamnější (vedle nezaměstnanosti a emoční deprivace), to jest násilí a jeho hormonální aspekty. Násilí (války, genocida, vynucené uprchlictví a dislokace celých populací, týrání dětí, dětská prostituce, násilím vynucená prostituce vůbec

ale také násilí ekonomické a násilí z politické nesvobody) se lidstvo ani v třetím tisíciletí nezabavilo. Nesplnila se naděje českého botanika a filozofa Bohumila Němce, že „druhá polovina 20. století by měla vynalézt prostředek proti válce“.

### Hormonální aspekty násilí

Vztah hormonů k agresivitě je znám odedávna – vzpomeňme jen na kastraci býků (3). Také při pubertě u chlapců se zvýšením hladiny testosteronu se objevuje sklon k agresivitě. Též se dlouho uvažovalo o důsledcích anomálního chromozomového vzorce XYY („supermale“) pro vznik agresivity resp. zločinnosti. Nakonec i násilnost žen kolísá s fázemi menstruačního cyklu, tedy s hladinami pohlavních hormonů. Některé deriváty pohlavních hormonů mají vliv na náladu, chování a duševní pohodu (16).

Výrazný pokrok v chápání, jak se lidské neurohormony mohou podílet na násilném chování, znamenají práce Stockstada (18) a Caspiho, et al. (2). Týkají se násilnosti kdysi týraných dětí. Z některých dětí, vystavených fyzickému, sexuálnímu nebo psychickému týrání se v dospívání a v dospělosti stanou násilníci, z jiných nikoliv. Jeden lidský gen predisponuje týrané děti k tomu, aby se v dospělosti staly násilníky. Je to gen pro monoaminooxidázu A (MAOA), enzym navozující v mozku metabolismus neurohormonů, zejména noradrenalinu. MAOA tak udržuje normální funkci nervových spojení. Studie na zvířatech ukázaly, že vyřazení („knockout“) tohoto genu vyvolává agresivitu. Už v roce 1993 byla popsána rodina s dědičným defektem genu pro MAOA a v jejich mozcích žádná MAOA nebyla: všichni příslušníci rodiny měli sklon k impulzivnímu agresivnímu chování. Už v roce 1972 začala na Novém Zélandu studie, ve které bylo 1037 dětí dlouhodobě sledováno od narození. Podle očekávání se ukázalo, že týraní chlapci měli v dospívání vyšší sklon k asociálnímu chování. Ale až nyní se ukázalo (2), že to byli ti chlapci, u kterých byl narušen gen pro MAOA, měli jeho abnormální alelu. Jakkoli i pak je chromozom Y hlavním „markerem“ potenciální agresivity, hlavní roli hrají psychosociální vlivy v rodině, kde děti vyrůstají – tedy týrání, sexuální zneužívání a emoční deprivace. Má to i vliv na legální a právní důsledky. Když by šikovný právník u pachatele trestného činu prokázal genetickou poruchu, tedy vadnou alelu genu pro MAOA, znamenalo by to pro soudce něco podobného, jako důkaz nepřičetnosti.

Tyto objevy mohou mít i nedozírné společenské důsledky. 85% chlapců s vadnou alelou pro MAOA pozdějijevilo známky antisociálního chování. Z toho by ovšem plynulo, že v zájmu společnosti i jich samých (aby se

nedostali do vězení za násilné trestné činy a do neodvratného cyklu kriminality) by bylo záhodno nějak je preventivně léčit. Problém je v tom, jak postižené geneticky vybírat i jak je léčit. Jak poruchu v metabolismu neurohormonů v mozku substitučně napravovat a později snad i jak vadnou alelu genu pro MAOA napravit nebo nahradit.

### Použití neurofarmak a neurohormonů jako chemických zbraní

Odedávna lidstvo touží po nějakých látkách, působících na emoce – vzpomeňme jen nápoje lásky. Media jsou zaplavena inzeráty na uklidňující prostředky. Farmaceutický průmysl dává na trh léky se sugestivními názvy – Librium, Valium. Když lidem hrozí agrese nebo je násilí již v běhu, proč by se nedalo agresora nějak zklidnit, z medicínského hlediska vlastně vyléčit jeho sklon k násilí.

Že to není pouhá science fiction, jsme zažili nedávno při teroristickém útoku na divadlo v Moskvě. Protiteroristická jednotka tam použila k uspání teroristů (ale i rukojmí) fentanyl, což je sublimující (do plynné fáze přecházející) opiat, využívaný i v chirurgické anestezii. Jeden z firemních názvů je „Sublimaze“. Tyto látky působí v mozku na opioidní receptory, receptory pro endogenní morfiny, endorfiny. Zásahová jednotka resp. její elitní část se proti fentanyl bránila předem užitým receptorovým antagonistou, naltrexonem. Naneštěstí naltrexon nedostali všichni zasahující a už vůbec ne rukojmí, takže jich přes sto zemřelo na útlum dechového centra a udušení. Ani ventilátory pro postižené nebyly připraveny.

Byl by to vlastně ideální prostředek proti teroristům, držícím rukojmí. Třeba i v kabinách letadel, ve školách a v bankách, kdyby ovšem naltrexonu byl dostatek pro všechny postižené. Není to vůbec vyloučeno – tato antidota jsou v anesteziologii a při předávkování morfinu běžně užívána a u nás je k dispozici Naloxon POLFA, jehož deset ampulí stojí jen kolem 200 Kč.

Nebyla to jen nějaká extravagance ruských protiteroristických sil. O takovém postupu jako bojovém nebo proteroristickém prostředku se již bádá ve Spojených Státech (17). Mají tzv. „Joint non-lethal weapons program“, na který v roce 1997 vynaložili 14 milionů dolarů a v roce 2001 26 milionů. Dokonce je pro takové nesmrtící chemické zbraně zaveden název „calmatives“, zklidňovadla, kalmativa. V době konfliktu v bývalé Jugoslávii se uvažovalo o sprejování diazepamem. Kritici ovšem tvrdí, že to odporuje mezinárodnímu zákazu chemických zbraní. Je však lépe nepříteli (nebo běsnící dav) uspat nebo postřílet? V Moskvě se ovšem teroristům dostalo obého,

protože měli těla obalena výbušninami. Je to asi poprvé, co se hormony (resp. agonisté hormonálních receptorů v mozku) staly zbraní v boji proti novodobému intenzivnímu stresu, terorizmu.

### Posttraumatická stresová porucha (PTSD)

PTSD (post-traumatic stress disorder) je jednou z častých současných – byť je trochu vágně definovaných – psychiatrických diagnóz. Komplex psychických, neurovegetativních i somatických potíží, původně zvaný post-vietnamský syndrom, protože postihoval vojáky vrávající se z vietnamské války, byl přejmenován na PTSD poté, co se zjistilo, že postihuje oběti znásilnění, přežívající po katastrofách, zachráněné požárech a ztroskotáních a nepochybně také proto, aby se v USA trauma z vietnamské války nepřipomínalo. Velikého rozšíření PTSD doznala za války v bývalé Jugoslávii (9) a pak ovšem po teroristickém útoku na mrakodrapy v New Yorku. Sklon k depresi, nevěle, poruchy spánku, nutkavé vrácení se k hrůzným zážitkům („flash-back“), izolace od okolí a vůbec narušení sociálních vztahů jsou hlavními rysy (19). Hormální aspekty PTSD nejsou mnoho známy, vyskytuje se ovšem hyperkortizolismus jako při jiných chronických stresových reakcích a v počáteční fázi je běžná aktivace sympatoadrenálního systému s tachykardií. Uvažuje se o vhodnosti podávání betablokátorů po intenzivních stresových zážitcích, jinak se za těchto okolností zkouší benzodiazepiny, pokud možno jen krátkodobě. O dlouhodobé hormonální nebo antihormonální léčbě PTSD jsem nenašel zpráv, běžně ordinovaná antidepressiva ovšem v mozku také působí přes neurohormonální systémy noradrenalinové a serotoninové.

### Závěr

Akutní stresová reakce (poplachová reakce, reakce boje nebo útěku) je charakterizovaná aktivací sympatoadrenálního systému a při předcházení jejím zdravotním důsledkům se zkoušejí betablokátory a krátkodobé benzodiazepiny. Stresová fáze adaptace s aktivací systému POMC-CRH- $\text{ACTH}$ -kortizol je normálním lidským stavem a nevyžaduje léčby kromě případů nedostatečnosti kůry nadledvin. Hypokortizolemií nemocní se mohou prezentovat jako únavový syndrom, neurastenie nebo „exhaustce“: rozpoznání hypokortizolismu může zachránit život nemocného. To proto, že takoví pacienti snadno upadnou do šoku po běžném stresu, například vytržení zubu. Se skutečnou třetí fází stresového syndromu, fází vyčerpání s cirkulačním selháním a rozpadem homeostázy se lékař setkává jen za krajních situací. Kortizol nebo jeho syntetické deriváty (prednizon, dexametazon), pak ovšem zachraňují život. V době násilí, genocid a terorismu ovšem stresu přibývá a odhaduje se, že v posttraumatické stresové poruše žijí desítky procent obyvatel postižených oblastí, včetně New Yorku. Součástí chronických stresových reakcí jsou poruchy spánku a stále se hledají nová hypnotika bez rizika tolerance a návyku. Kromě návykových benzodiazepinů a novějších, snad méně návykových zolpidemu a zopiclonu se tu nabízí clomethiazol, neboť se ukazuje jeho účinnost při léčbě abstinenčního syndromu alkoholiků a dokonce i deliria tremens.

### Literatura

1. Cannon W.B The emergency function of the adrenal medulla in pain and the maior emotions. Am. J. Physiol. 1914; 33: 356–372.
2. Caspi A, a sp. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children 2002, Science 297: 851.
3. Donovan BT. Humors, hiormones and the mind. 1988, London, Stockton 291s.
4. Horáček J, H schl C. Psychoneuroendokrinologie. V: H schl C, Libiger J, Švestka J. Psychiatrie 2002, Tígis, Praha 895 s.
5. H schl C, Libiger J, Švestka J. Psychiatrie 2002, Tígus, Praha 895 s.
6. Charvát J. Život, adaptace a stres. Praha, Státní zdrav. nakl, 3 vyd. 1973; 158 s.
7. Nešpor K. Návykové nemoci. V: H schl C, Libiger J, Švestka J. Psychiatrie 2002. Tígis, Praha.
8. Praško J. Reakce na závažný stres a poruchy přizpůsobení. V: H schl C, Libiger J, Svestka J. Psychiatrie 2002, Tígis, Praha 895 s.
9. Roberts Hannah: Assistance for Serbs and Romas from Kosovo. 2000, Science 290: 503.

10. Selye H. Stress. Montreal 1950, Acta Inc.
11. Schreiber V. Hormony a lidská mysl. 2003, Praha, Tigris v tisku.
12. Schreiber V. Lidský stres. Praha 2000, 2 vyd., Academia 106 s.
13. Schreiber V, Stárka L. Alkoholový stres. V: Schreiber V (ed.) Stres. Patofyziologie, endokrinologie, klinika. Praha 1985, Avicenum 383 s.
14. Schreiber V, (ed.) Stres. Patofyziologie, endokrinologie, klinika. Praha 1985, Avicenum 383 s.
15. Stárka L. Hraniční lidské výkony. V: Schreiber V. (ed.) Stres. Patofyziologie, endokrinologie, klinika. Praha 1985, Avicenum 383 s.
16. Stárka L, Bičíková M, Hill M. Neurosteroidy a stres. V: Raboch J, Doubek P, Zrzavá I. Psychiatrie v medicíně a medicína v psychiatrii. 2002, Galén Praha.
17. Stone A. U.S. research on sedatives in control set off alarms. 2002, Science 297: 764.
18. Stockstad E. Violent effects of abuse tied to a gene. 2002; Science 297: 752
19. Yehuda Rachel: Post-traumatic stress disorder. 2002, The New Engl. J. Med. 346: 108.