

Neurološke osnove stresa i rizik razvoja moždanog udara

S. Šupe, Z. Poljaković, Lj. Kondić¹, L. Unušić, D. Alvir

SAŽETAK - Neurovaskularne bolesti i moždani udar (MU) kao njihov terminalni stadij, treći su uzrok pobola i smrtnosti suvremene populacije, vodeći uzrok invaliditeta i najčešći uzrok bolničkog liječenja, što ih čini predmetom interesa tisuća stručnjaka, kako s medicinskog tako i sa socio-ekonomskog aspekta. Niz istraživanja i suvremenih studija uz postojeće rizične čimbenike involvirane u nastanak MU upućuju na izrazitu povezanost stresa, posebno psihološki uzrokovanog stresa vezanog uz posao i nepovoljne socijalne uvjete s povećanjem rizika nastanka MU zbog nemogućnosti adekvatne prilagodbe na stresne situacije. Izloženost dugotrajnim, kroničnim stresorima te odgađanje ili potiskivanje fizičke reakcije na njih, lomi homeostatske mehanizme i moć čovjekove prilagodbe. Kod dugotrajne izloženosti stresu, uz fiziološki, psihološki i bihevioralni odgovor organizma, destruktivna snaga stresnih reakcija prenosi se na somatsku razinu promjenama neurotransmitterskog, hormonalnog i imunološkog odgovora s promjenom funkcije niza tkiva i organadovodeći do „degenerativne kaskade“ i nastanka morfoloških promjena, koje u konačnici dovode do povećanog rizika nastanka neurovaskularnih bolesti i MU.

Ključne riječi: moždani udar, stres

UVOD

Psihofizički integritet čovjeka je rezultanta sinkrone interakcije i ekvilibrija između neuralnog, hormonalnog i imunološkog sustava organizma, a homeostazom nazivamo stanje unutarnje dinamičke ravnoteže između stimulirajućih i smirujućih neurokemijskih potencijala neophodnih za održavanje života. Alostazom se definira adaptivna sposobnost organizma da pojačava odnosno smiruje pojedine vitalne funkcije kao odgovor na različite vanjske i

unutarnje zahtjeve, prilagođavajući se novonastalim uvjetima (1). Alostaza je mogućnost postizanja stabilnosti putem stalnih promjena, a njezini primarni sustavi su hipotalamo-hipofizo-adrenalna osovina (HHA-osovina), simpatikoadrenalni te imunološki sustav. Kod zdravog čovjeka fiziološki

Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za neurologiju, Zagreb, Hrvatska

¹Poliklinika za rehabilitaciju slušanja i govora SUVAG, Zagreb, Hrvatska

se mehanizmi lako i brzo prilagođavaju promjenama te "uključuju" i "isključuju" sinkronizirajući odgovor prema zahtjevima okoline. Slijedom navedenog, stres možemo definirati kao stanje unutarnje neravnoteže i narušene homeostaze organizma, odnosno ekstremno fiziološko i emocionalno uzbuđenje koje osoba doživljava u prijetećoj situaciji i njen odgovor na tu neočekivanu promjenu i opasnost. Stres bi po Selyeu bio „nespecifičan biološki odgovor (fizički i psihički) na svaki neobičajeni zahtjev koji nadilazi adaptivne sposobnosti organizma“ (2). Stres je individualna reakcija na stresor, rezultanta je interakcije okoline i njenih zahtjeva te osobe s njenim vlastitim sposobnostima, mogućnostima i ograničenjima.

Stres je „ekstremno fiziološko i emocionalno uzbuđenje koje osoba doživljava sa prijetećom situacijom“ i predstavlja mehanizam preživljavanja koji omogućuje organizmu brzu reakciju i oslobađanje dodatne energije za suočavanje s opasnošću ili za bijeg.

Reakcija na stres je i sastavni dio alostaze, jer svojim fiziološkim i bihevioralnim odgovorom omogućava preživljavanje u iznenadnoj opasnosti, a njezini glavni medijatori su isti oni koji sudjeluju u održavanju dnevnih ciklusa aktivnosti i mirovanja – HHA-os i simpatikoadrenalni sustav. Ona je korisna, poželjna i neophodna adaptivna reakcija koja ima za cilj izvući organizam iz stanja stresa i ponovo uspostaviti homeostazu.

Stresor, odnosno štetni agens ili podražaj koji uzrokuje stres, može biti fizički (izloženost buci, hladnoći, ekstremnom naporu, traumi, senzornoj deprivaciji), psihički (strah, tjeskoba, krivnja, tuga, „mobbing“, frustracije) ili socijalni (gubitak posla, rat, velike ekonomske krize, rastava). Epidemijom XXI. stoljeća može se smatrati psihološki stres s pogubnim posljedicama na kardiovaskularni i neurovaskularni sustav, uz povećanje rizika nastanka kardijalnog infarkta i moždanog udara (3,4).

Postoji nekoliko tipova stresa koji se po trajanju i učestalosti dijele na:

- a) *Akutni stres* - najčešći oblik koji proizlazi iz pritisaka i zahtjeva iz neposredne prošlosti, aktualnih zahtjeva okoline te pritisaka i očekivanja od skore budućnosti. Rezultira fiziološkom reakcijom „borbe ili bijega“ kada se tijelo dovodi u stanje uzbune i pripravnosti da reagira ili se adaptira na iznenadnu promjenu i opasnost.
- b) *Epizodički akutni stres* - nastaje među osobama koje često proživljavaju i perpetuiraju akutne stresne situacije, čiji su životi tako nesređeni da

se ne znaju organizirati između vlastitih ciljeva i mogućnosti, često katastrofičnih pogleda na život

- c) *Kronični stres* - izloženost stresnim i iscrpljujućim situacijama tijekom dužeg razdoblja, osobito na poslu ili obiteljskom miljeu. Često je povezan s lošim socioekonomskim statusom, društvenom izolacijom, nemogućnošću kontroliranja i utjecanja na događaje, padom samopouzdanja, suicidalnim mislima
- d) *Postrautmatički stresni poremećaj – PTSP* - nastaje u situacijama izloženosti ekstremnom akutnom stresu koji reverberira godinama s permanentnom repetitivnom traumatskih iskustava - stresor perzistira unutar organizma

NEUROTRANSMITERI U STRESU

U stresu je angažiran čitav niz neurotransmitera i hormona, preko ascedentnog monoaminergičkog sustava te preko hipotalamo-hipofizarno-adrenalne osovine (HHA-os). Ekscitatorni neurotransmiteri stresa koji su odgovorni za dobro osjećanje i motivaciju su kateholamini (adrenalin, noradrenalin), dopamin, serotonin, glutamat, endogeni opioidi, dok je glavni inhibitorni neurotransmiter GABA koja inhibira HHA-os. Noradrenalin (NA) se luči u lokusu ceruleus te u nadbubrežnoj žlijezdi, a utječe na kardiovaskularnu aktivaciju, davanje elana, volje, motivacije, fokusirane pažnje. Započinje niz metaboličkih procesa u akutnom stresu koji omogućavaju veću raspoloživost energije vitalnim organima da izdrže neposrednu opasnost, organizam „izgara“. Pad razine NA u kroničnom stresu dovodi do umora, tromosti, pasivnosti te niza tjelesnih simptoma vezanih za poremećaj simpatičkog sustava. Važna je uloga tzv. „*pacemaker*“ neurona u *n. raphe dorsalis* u organizaciji odgovora na akutni stres, posebno u hemodinamskim promjenama i ascedentnom odgovoru u akutnom stresu (4). Dopamin (DA) daje nigrostrijatalne projekcije od supstantije nigre do strijatuma uključene u motoričke aktivnosti, mezokortikalne projekcije od ventralnog strijatuma i n. akumbensa do prefrontalnog korteksa, amigdala, hipokampus, koje su povezane s pažnjom, memorijom, kondicioniranjem i motivacijom, dok su treće, hipotalamo-hipofizarne projekcije povezane s endorfinima u kontroli boli. Pad koncentracije DA u stresu dovodi do smanjenja ugođe, poremećaja koncentracije, sniženja praga reakcije na bol, pada motivacije, motiliteta. Uz navedeno, dolazi do pojave psihotičkih simptoma s paranoidnim idejama, osje-

ćajem progonjenosti, sumnjičavosti. Serotonin (5-HT) „hormon sreće“ odgovoran je za osjećaj ugođe, sreće, spokoja, zaštićenosti. Distribucija serotoninergičkog sustava je vrlo slična distribuciji noradrenergičkog sustava. Serotonin je odgovoran za niz psihičkih simptoma (intruzivne misli, strah, afektivna otupjelost, izbjegavajuće ponašanje), a pad njegove koncentracije dovodi do iritabilnosti, agresivnosti, nesanice, depresivnosti, umora, impulzivnosti, suicidalnosti. Acetilkinolin (Ach) ima vodeću ulogu u procesu pamćenja, rasprostranjen je u korteksu i hipokampusu. Pad njegove koncentracije dovodi do autonomne disfunkcije, noćnih mora, sindroma demencije. Endogeni opiodi (endorfini) su uključeni u poticanje motivacije, ushita, odgovorni su za reaktivnost na bolne senzacije (oslobađanjem opioda u amigdalama nastaje stresom uzrokovana analgezija), dok pad razine rezultira emocionalnom otupjelošću, gubitkom motivacije, nižim pragom osjetljivosti za bol. Glutamat je glavni ekscitatorni neurotransmiter, proizvode ga neuroni u korteksu i hipokampusu, uključen je u brzu „point-to-point“ neurotransmisiju, potiče tzv. radnu memoriju. Disfunkcija u prometu glutamata u podlozi je mehanizma disocijacije u stresu te može biti uzrok disocijativne amnezije zbog hipokampalne disfunkcije. GABA je glavni inhibitorni neurotransmiter, široko je rasprostranjen u obrambenom sustavu, interneuronima i drugim inhibitornim projekcijama te tonički inhibira obrambeni sustav. Stres oštećuje GABA-ergičku inhibiciju reduciranjem broja receptora i smanjenjem njihove osjetljivosti, dok benzodiazepini, alkohol i neurosteroidi, koji su GABA agonisti, moduliraju aktivnost GABA-receptora izazivajući anksiolizu, sedaciju, amneziju te inhibiciju HHA-osi (5,6).

Stres, dakle, započinje već u mislima i emocijama kao rezultanta odgovora organizma na stresor, potičući kaskadni slijed biokemijskih, neurotransmiterskih i neurohormonalnih reakcija koje započinju u limbičkom korteksu (amigdala, hipokampus), hipotalamusu, hipofizi s krajnjom rezultantom stimulacije nadbubrežne žlijezde (HHA-os) i pojačanim lučenjem adrenalina. Kod akutne reakcije na stres dolazi do koordiniranog simpatičkog pražnjenja s visceralnom i motornom reakcijom tipa „bijeg ili borba“. Stres prate uglavnom negativni osjećaji (ljutnja, strah, tuga, bijes), koji utječu na tjelesne funkcije putem autonomnog živčanog sustava (primarno uzbuđenje u akutnom stresu preko simpatičkog pražnjenja u fazi „alarma“, uz parasimpatičku „smirujuću“ aktivnost u fazi prestanka opasnosti, koja vraća tijelo u stanje ravnoteže) (7,8).

REAKCIJE NA STRES

Akutni stres rezultira uniformnim fiziološkim odgovorom kojem je cilj trenutno reagirati na prijetecu opasnost putem ascedentnog monoaminergičkog sustava te pripremiti i adaptirati organizam da izdrži ugrožavajuću stresnu situaciju. U procesu adaptacije na stres, aktiviraju se kompleksni ponašajni i kognitivni odgovori i reakcije posredovane neuronalnom mrežom hipokampusa, mediodorsalnog talamusa, ventralnog strijatuma i prefrontalnog korteksa, preko kojih monoaminergički i kolinergički sustav modulira stimulse i odgovore na stres.

Stres reakcijama se nazivaju sve fiziološke i psihološke promjene (biološki odgovor) te promjene u ponašanju (bihevioralni odgovor) koje se zbivaju u organizmu nakon izlaganja stresoru (4,9).

1) Fiziološke reakcije i fizički simptomi akutnog stresa:

- Porast krvnog tlaka
- Porast srčanog ritma, tahiaritmije i palpitacije
- Porast razine glukoze, porast razine kolesterola
- Ubrzano disanje
- Povećani koagulabilitet i viskozitet krvi uz aktivaciju trombocita
- Vegetativne reakcije s hladnim i vlažnim dlanovima, midrijaza
- Vazokonstrikcija površinskih arterija sa ciljem preusmjerenja cirkulacije k najvažnijim mišićima i pojačanom funkcijom vitalnih organa (u situaciji „borbe“ pojačan dotok krvi u gornje ekstremitete, a u reakciji „bijega“ pojačan protok u nogama)
- Sposobnost dilatacije krvnih žila oštećena
- Disfunkcija endotela i zadebljanje stijenki krvnih žila, „thickness“ – nastanak plaka
- Povećana propustnost krvno-moždane barijere za razne supstancije
- Digestija se zaustavlja (konstipacija ili proljev)
- Povećana mišićna napetost (čeljust i potiljak) što dovodi do glavobolje
- Reprodukativni (seksualni) hormoni su suprimirani
- Smanjena je reakcija na bolne podražaje
- Izmijenjen je imunološki odgovor s pojačanom upalnom reakcijom

2) Psihičke reakcije na stres (emocionalne, kognitivne i bihevioralne)

- a) *Emocionalne*: ljutnja, strah, tjeskoba, potištenost, obrambenost, depresija, ogorčenost, nesanica, preosjetljivost, iritabilnost, sin-

drom „burn out”, odgađanje, kriticizam, cinizam, osjećaj bespomoćnosti, beznada, bezvrijednosti, nerazumijevanja od strane okoline, gubitak apetita, prejedanje, gubitak seksualne želje, izoliranje i povlačenje, nesigurnost, nekritičnost

- b) *Kognitivne*: poremećaj pozornosti, koncentracije, memorije, promjene u prosuđivanju i kritičnosti, loša percepcija osobnosti
- c) *Bihevioralne*: ovisnički oblici ponašanja - ekstremno pušenje, povećana konzumacija alkohola, lijekova i droga, povećano uzimanje hrane bogate ugljikohidratima i masnoćama („fast food”), zanemarivanje odgovornosti, površno obavljanje obveza, nemotiviranost za posao, zanemarivanje osobne higijene, onihofagija, fizički inaktivitet i sedentarnost.

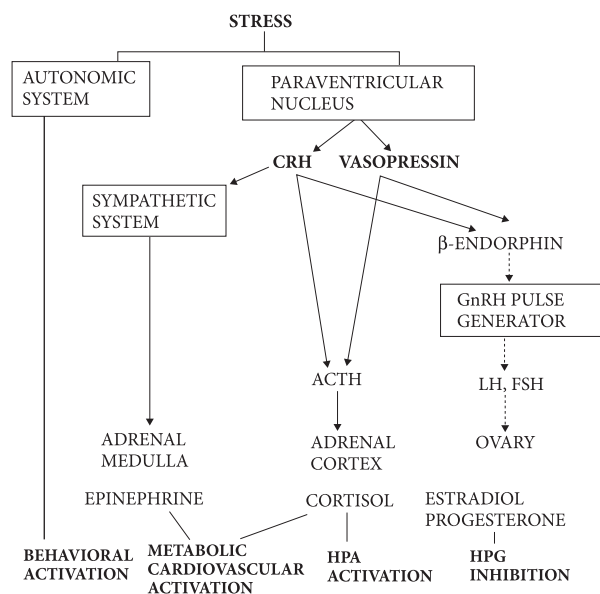
PATOFIZIOLOGIJA I NEUROLOŠKE OSNOVE STRESA

Po Selyevom modelu općeg adaptacijskog sindroma u akutnoj reakciji na stres, nakon inicijalne faze alarma s promptnom reakcijom uzbuje tipa „fight or flight“ putem ascendentnog monoaminergičkog i kolinergičkog sustava u kojoj organizam „izgara“, slijedi faza adaptacije na stres s dugotrajnom reakcijom putem HHA-osi. U prvoj fazi adaptacije, fazi otpora, uključuju se kompleksni emocionalni, kognitivni i bihevioralni odgovori posredovani neuronskom mrežom hipokampusa, mediolateralnog talamusa, strijatuma, prefrontalnog korteksa, limbičkog sustava. Kateholamini stvoreni tijekom faze „alarma“ stimuliraju hipotalamus na sekreciju CRF, vazopresina i drugih neuropeptida, koji stimuliraju hipofizu na lučenje prolaktina i ACTH. ACTH potiče suprarenalnu žlijezdu na sekreciju antistresnog steroidnog hormona kortizola, koji „feed-back“ inhibicijom inhibira kateholamine i sve neurohormone HHA-osi preko glukokortikoidnih receptora, preuzimajući tako „zaštitnu“ funkciju i smirivanje organizma vraćanjem pobuđenih funkcija u normalu (4). Sekrecija glukokortikoida tijekom akutnog stresa je adaptivna reakcija organizma. Steroidni hormoni potiču glikogenolizu, lipolizu, proteolizu i glukoneogenezu (mobiliziraju energetske molekule iz njihovih skladišta) te blokiraju uskladištenje energije u tkiva koja trenutno nemaju povećane energetske potrebe, povećavajući zajedno s kateholaminima srčano-krvožilni tonus čime pospješuju dostavu energije aktiviranim mišićima (u situacijama pri-

preme za „borbu“ mišićima ruku, a u situaciji „bije-ga“ mišićima donjih ekstremiteta).

Glukokortikoidi inhibiraju dugoročni anabolizam (to bi u hitnom stanju bila rasipnost!), uključujući i procese rasta, zarastanja tkiva i seksualne funkcije vezane uz razmnožavanje, te preuzimaju ključnu ulogu u održavanju imunološkog odgovora. Glukokortikoidi, dakle, sudjeluju u održavanju alostaze osiguravajući dostupnost energetskim rezervama organizma i potičući prehranu stanica. Njihova pretjerana aktivnost, zbog opetovane aktivacije HHA-osi, dovodi do porasta razine inzulina te pojačanog odlaganja masti (stanje alostatskog opterećenja). Navedenim promjenama se pospješuje proces razvoja ateroskleroze i hipertenzije, čime organizam čine podložnijim nastanku infarkta miokarda i moždanog udara (5,10).

Spora reakcija HHA-osi ima, dakle, za cilj ugasiti simpatičku aktivaciju potaknutu stresom čim prođe neposredna opasnost adaptacijom na stres, uz postupno smirivanje i vraćanje pobuđenih funkcija u normalu. Uz to dolazi i do takozvane „sintoksične“ reakcije sučeljavanjem sa stresorom i pokušajem uspostave modela koegzistencije.



Sl. 1. Shematski prikaz centralnog odgovora na stres kao rezultante aktivacije HHA-osi uz supresiju HH-ovarijske osovine (Ferin M. Stress and reproductive cycle. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 1768-74.)

Druga faza adaptacije ili faza iscrpljenosti u kojoj dolazi do trajnog oštećenja homeostatskih mehanizama, nastaje u slučajevima kada je stresor prejak, opetovan ili ako stres predugo traje. Visoka razina i dugotrajna kontinuirana sekrecija kortizola dovodi do tzv. „degenerativne kaskade“ s

oštećenjem neurona i atrofijom u području hipokampusa što rezultira gubitkom pamćenja i razvojem sindroma demencije. Hipersenzitivnost glukokortikoidnih receptora dovodi do pojačane „*feed-back*“ inhibicije kortizola (11). Kao posljedica pada koncentracije kortizola izostaje inhibicija simpatičke aktivnosti što dovodi do perzistencije kroničnog stresa, nastankom „*burn-out*“ reakcija, niza psihosomatskih bolesti te posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP). U bolesnika s PTSP-om burnije su i vegetativne reakcije (poremećaj spavanja, povećana frekvencija srca, porast tlaka, poremećaj apetita, pojačan motilitet crijeva), pojačan je prolaktinski odgovor na stres (spolna disfunkcija, izostanak menstruacije, impotencija) te u konačnici nema oporavka i povratka na stanje prije stresa, „*stresor*“ perpetuira kroz tzv. „*flash-back*“. Neki tjelesni sustavi doživljavaju „*tkivno iscrpljenje*“ koje nastaje u situacijama prevelikog oslobađanja neurotransmitera iz jedne stanice, tako da prihvatna stanica nema dostatno receptora za vezivanje oslobođenih neurotransmitera. Obje stanice kompenziraju novonastalo stanje smanjenjem lučenja i smanjenjem prihvatanja tog neurotransmitera. To se u organizmu reflektira na način da se neki organski sustavi „*zakoče*“ u „*on*“ poziciji npr. kontinuiranog otpuštanja dodatnog šećera i masnoća u krvotok uz porast krvnog tlaka, potencirajući time nastanak arterijske hipertenzije, dijabetesa, hiperlipoproteinemije, a time i razvoja ateroskleroze. Neki se pak tjelesni sustavi „*zakoče*“ u „*off*“ poziciji što dovodi do npr. kontinuiranog suprimiranja seksualnih hormona sa smanjenjem libida, izostankom menstruacije ili pak do pada imunološkog odgovora i veće podložnosti infekcijama. Neki organski sustavi kontinuirano fluktuiraju između „*on*“ i „*off*“ pozicija rezultirajući iregularnim srčanim ritmom, izmjenom proljeva i zatvora i sl. (4,11). Dugotrajna i kronična aktivacija HHA-osi može dovesti do pseudo-Cushingova sindroma sa centralno uzrokovanom pretilošću, dijabetesom, povišenim krvnim tlakom (permissivni učinak kortizola na kardiovaskularnu akciju simpatikomimetskih amina), dok je metabolički X sindrom ekstremni oblik toga stanja s inzulinskom rezistencijom i akceleriranim razvojem ateroskleroze.

Iz navedenog je razvidno da izloženost dugotrajnim, kroničnim stresorima te odgađanje ili potiskivanje fizičke reakcije na njih slama homeostatske mehanizme i moć prilagodbe organizma. Naime, kod dugotrajne izloženosti stresu, uz fiziološki, psihološki i bihevioralni odgovor organizma, destruktivna snaga stresa se prenosi na psihosomatsku razinu pokrećući somatski odgovor na stres

promjenama neurotransmiterskog, neurohormonalnog i imunološkog sustava. To dovodi do promjena funkcije niza organa i organskih sustava kako je naprijed navedeno, što u konačnici rezultira bolešću (12).

Za razliku od naših predaka u kojih je stres i osjećaj ugroze bio primarno tjelesne prirode, stres populacije XXI. stoljeća je pretežno psihološki (mentalni i emocionalni). Tako u današnjeg čovjeka, potiskivanje fizičke, tjelesne reakcije koja se javlja kao odgovor na suvremene životne, poglavito mentalne, emocionalne i socijalne izazove (osobito na radnom mjestu), a koje je istovrsno reakcijama na osjećaj tjelesne ugroze u pračovjeka, dovodi do epidemije kardiovaskularnih i neurovaskularnih bolesti i povećanog rizika za razvoj moždanog udara (13).

MOŽDANI UDAR I STRES

Visoka prevalencija i incidencija neurovaskularnih bolesti mogu se smatrati epidemijom suvremene populacije. Moždani udar (MU), kao njihov terminalni stadij, treći je uzrok pobola i smrtnosti, vodeći uzrok invaliditeta i najčešći uzrok bolničkog liječenja. To ga čini predmetom interesa stručnjaka s različitih područja, kako s medicinskog (preventivnog, terapijskog i dijagnostičkog) tako i sa socijalnog i ekonomskog aspekta (9,14). Akutni moždani udar je naglo nastali fokalni poremećaj moždane funkcije uzrokovan poremećajem cerebralne cirkulacije ili stanja u kojima protok krvi nije dovoljan da zadovolji metaboličke potrebe neurona za glukozom i kisikom, što dovodi do njihova oštećenja i razvoja neurološkog deficita. Klasična je podjela moždanog udara na ishemijski (85%) i hemoragijski (intracerebralno krvarenje 10%, subarahnoidno krvarenje 5%), uz niz podtipova, slijedeći suvremene klasifikacije moždanog udara, poput kriterija TOAST. Poznat je čitav niz rizičnih čimbenika involviranih u nastanak MU, a koji podrazumijevaju biološke, patološke i sociohigijenske pojave koje dovode do promjena na stijenkama krvnih žila, uz razvoj patofizioloških mehanizama odgovornih za nastanak MU. Uz nepromjenjive rizične čimbenike na koje se ne može utjecati (dob, spol, rasna pripadnost, genetski čimbenici, obiteljska anamneza, ranije preboljeli MU ili TIA), čitav je niz promjenjivih rizičnih čimbenika. Među njima su ateroskleroza kao vodeći rizični čimbenik, potom arterijska hipertenzija, dijabetes, hiperlipoproteinemija, kardijalne bolesti, poremećaj srčanog ritma, koagulopatije, ateromatoza karotidnih arterija, pretilost,

hiperuricemija, homocisteinemija, upalne promjene, hormonska terapija te rizični čimbenici vezani uz stil življenja: pušenje, konzumiranje alkohola, droga, sedentarnost, smanjena fizička aktivnost, stres (3,15,16).

Niz suvremenih studija ukazuje na izrazitu povezanost stresa, osobito psihološkog stresa vezanog uz posao i uz nepovoljne socioekonomske uvjete s povećanjem rizika nastanka MU zbog nemogućnosti adekvatne prilagodbe na aktualne stresne situacije (8). Još prije 10-tak godina Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) proglasila je stres na poslu svjetskom epidemijom, a zbog produblivanja globalne krize, nezaposlenosti i socijalne neizvjesnosti u uvjetima današnje recesije, stres vezan uz posao dodatno se i povećao. Prema nekim studijama 50-60% svih izgubljenih radnih dana nastaje kao posljedica stresa na radnom mjestu, a stres je istodobno „krivac“ i za preko 5 milijuna nesreća godišnje na radnom mjestu. Uz „*mobbing*“ kojim se determinira psihoteror i zlostavljanje na radnom mjestu zbog loših međuljudskih odnosa, prolongirani stres dovodi do sindroma „*burn out*“ s razvojem potpune emocionalne iscrpljenosti i podložnosti razvoju niza kroničnih zdravstvenih tegoba, koje povećavaju rizik razvoja moždanog udara (9,13). Najnovija studija objavljena koncem 2009 god. koja je provedena na 6.553 japanskih radnika (3.190 muškaraca i 3.363 žena) ukazala je na dvostruko veći rizik nastanka MU među radnicima izloženijim stresnijim poslovima u odnosu na one s manjom odgovornošću i manjim stresom na radom mjestu, uz povećani rizik fatalnog ishoda pretrpljenog MU (17).

Razvidan je i porast udjela sve mlađe i radno aktivne populacije s nastankom MU kao posljedice stresom inducirane patofiziološke kaskade. Iako još nije s potpunom sigurnošću izdvojen kao nezavisan rizični čimbenik za MU, stres je usko povezan s nizom dokazanih RČ čimbenika odgovornih za nastanak MU. Kao što je već navedeno, kod dugotrajne izloženosti stresu, destruktivna snaga stresnih reakcija prenosi se na somatsku razinu promjenama neurotransmiterskog, hormonalnog i imunološkog odgovora s promjenom funkcija niza tkiva i organa dovodeći do „degenerativne kaskade“ s razvojem morfoloških promjena od stanica do organskih sustava (9,11).

U stresu, djelovanjem navedenih sustava dolazi do porasta krvnog tlaka, porasta glukoze u krvi, porasta kolesterola, povećane hemokonzentracije i viskoziteta s promjenama koagulabiliteta krvi uz aktivaciju trombocita, što sve zajedno dovodi do povećanog rizika nastanka ateroskleroze te posli-

jedičnih aterotrombotskih incidenata. Neka istraživanja upućuju da kronični disfunkcionalni odgovor na stres može uključivati glavobolju migrenskog tipa, arterijsku hipertenziju i sistemsku aktivaciju trombocita (hiperkoagulabilno stanje). Ta tri stanja tvore abnormalnu fiziološku trijadu koja opstoji kao zaseban entitet i može doprinijeti nastanku akutnog MU (4). Čest je poremećaj srčanog ritma uz povećanje proaritmogenog potencijala u stresu s povećanjem rizika od tromboembolijskih incidenata. Zbog prolongirane konstrikcije unutarnje stijenke arterija s oštećenjem dilatacije krvnih žila dolazi do disfunkcije endotela, što doprinosi postupnom zadebljanju stijenki arterija („*tickness*“) te nastanku i povećanoj vulnerabilnosti aterosklerotskog plaka s povećanim potencijalom za razvoj tromboza i tromboembolijskih incidenata, koji su najčešći uzrok moždanog infarkta. Povećava se propusnost krvno-moždane barijere za niz tvari, poremećen je imunološki odgovor organizma sa sklonošću upalnim reakcijama (važna uloga u nastanku plaka). Stresom uzrokovane promjene ponašanja dovode do raznih oblika ovisničkog ponašanja (pušenje, alkohol, droge) uz neredovitu i neadekvatnu prehranu sa sklonošću konzumiranja hrane bogate mastima i ugljikohidratima („*fast food*“). To uz sedentarnost i nedostatnu fizičku aktivnost također doprinosi povećanju rizika od nastanka MU (6). Jednako je tako povećan rizik nastanka MU s fatalnim ishodom ili lošiji ishod oporavka nakon MU u pacijenata koji su proživljavali psihološki stresne situacije u odnosu na one koji su navodili stanje s manjom ekspozicijom stresu ili manjim osobnim doživljajem stresa, kao što je to 2003. god. pokazala *Copenhagen City Heart Study* te potvrdila najnovija SAHL-SIS studija Švedana objavljena 2009. godine (18). Studija je ukazala na psihološki stres i osobni doživljaj psihološkog stresa kao nezavisan rizični čimbenik u nastanku ishemičkog MU, posebno moždanog udara u opskrbnim područjima velikih krvnih žila (LVD), malih krvnih žila (SVD) i kriptogenog tipa MU po kriterijima TOAST (19,20). Uz kompleksne učinke psihološkog stresa na povećanje rizika nastanka MU putem rizičnog ponašanja (pušenja, sedentarnosti, socioekonomskog učinka na tip prehrane) uz perzistirajuću aktivaciju simpatičkog živčanog sustava i HHA osi s posljedničnim porastom tlaka, hormonskim i metaboličkim promjenama, istaknut je i direktni učinak psihološkog stresa na funkciju endotela, inflamaciju, ateroskleroze i hemostazu (21). Studija provedena na području Hrvatske među ratnim stradalnicima u prognaničkim centrima o utjecaju psiholoških i socioekonomskih čimbenika na porast rizika za razvoj MU, ukazala je na značajno

veći udio arterijske hipertenzije, hiperlipoproteinemije, pretilosti, posebno u mlađoj dobnoj skupini uz porast ukupnog rizika za MU u odnosu na kontrolnu skupinu koja nije prošla psihološku torturu (22).

Istraživanje koje su proveli istraživači na *University of Cambridge* 2007. god. nakon praćenja preko 20 000 ispitanika tijekom 7 godina s oko 100 000 stresnih događaja, među kojima ih je 452 doživjelo MU, ukazuje na to da je rizik razvoja MU bio za 24% niži među onima koji su se bolje nosili sa stresom i problemima. Zaključak istraživača nakon provedenog istraživanja je bio da „navedeni rezultati ukazuju na mogućnost da se poboljšanjem sposobnosti adekvatnog reagiranja u stresnim situacijama, može poboljšati vaskularno zdravlje populacije“ (13,14). Rezultati navedenih studija, a posebno studije japanskih istraživača provedene 2009. god., ukazuju na neophodnost dodatnih istraživanja kako bi se psihološki stres kojemu je suvremeni čovjek osobito izložen, razmotrio kao nezavisan rizični čimbenik u nastanku moždanog udara te preporučilo provođenje adekvatnih mjera edukacije populacije sa ciljem njegove prevencije.

LITERATURA

1. Sterling P, Eyer J: Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. U: Fisher S, Reason JT, ur. *Handbook of Life Stress, Cognition, and Health*. Chichester: Wiley, 1988, 750.
2. Selye H. Confusion and controversy in the stress field. *J Hum Stress* 1975; 2: 37-44.
3. Boden-Albala B, Litwak E, Elkind MS i sur. Social isolation and outcomes post stroke. *Neurology* 2005; 64: 1888-92.
4. McEwen BS. Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 840: 33-44.
5. Eggers AE. A chronic dysfunctional stress response can cause stroke by stimulation platelet activation, migraine and hypertension. *Med Hypotheses* 2005; 65: 542-5.
6. Goetzel RZ, Anderson DR, Whitmer RW, Ozminkowski RJ, Dunn RL, Wasserman J. The relationship between modifiable health risks and health care expenditures: an analysis of the multi-employer HERO health risk and cost database. *J Occup Environ Med* 1998; 40: 843-54.
7. May M, McCarron P, Stansfeld S i sur. Does psychological distress predict the risk of ischemic stroke and transient ischemic attack? The Caerphilly Study. *Stroke* 2002; 33: 7-12.
8. Surtees PG, Wainwright NV, Luben RN i sur. Psychological distress, major depressive disorder, and risk of stroke. *Neurology* 2008;70: 788-94.
9. Surtees PG, Wainwright NW, Luben RL i sur. Adaptation to social adversity is associated with stroke incidence: evidence from the EPIC-Norfolk prospective cohort study. *Stroke* 2007; 38: 1447-53.
10. Hamer M, Molloy GJ, Stamatakis E. Psychological distress as a risk factor for cardiovascular events: pathophysiological and behavioral mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 2156-62.
11. McDonald R, Craig LA, Hong N. Enhanced cell death in hippocampus and emergence of cognitive impairments following a localized mini-stroke in hippocampus if preceded by a previous episode of acute stress. *Eur J Neurosci* 2008; 27: 2197-09.
12. Lyford J. Psychological stress may influence stroke risk. *BMC Med* 2009; 7: 53.
13. Nielsen NR., Kristensen TS, Schnohr P i sur. Perceived stress and cause-specific mortality among men and women: results from a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 481-91.
14. Savadi-Oskouei D, Sadeghi-Bazargani H, Mohammadzadeh L. Can experiencing stressful life events be a risk factor of stroke? *J Med Sci* 2009; 9: 280-83.
15. Öhlin B, Nilsson PM, Nilsson JA, Berglund G. Chronic psychosocial stress predicts long-term cardiovascular morbidity and mortality in middle-aged men. *Eur Heart J* 2004; 25: 867-73.
16. Poynter B, Shuman M, Diaz-Granados N i sur. Sex differences in the prevalence of post-stroke depression: a systematic review. *Psychosomatics* 2009; 50: 563-9.
17. Simons LA, McCallum J, Friedlander Y i sur. Risk factors for ischemic stroke: Dubbo study of the elderly. *Stroke* 1998; 29: 1341-46.
18. Tsutsumi K, Kayaba K, Ishikawa S. Prospective study on occupational stress and risk of stroke. *Arch Intern Med* 2009; 169: 56-61.
19. Truelsen T, Nielsen N, Boysen G i sur. Copenhagen City Heart Study : Self-reported stress and risk of stroke. *Stroke* 2003; 34: 856-86.
20. Jood K, Redfors P, Rosengren A i sur. Self-perceived psychological stress and ischemic stroke: a case-control study. *BMC Med* 2009, 7: 53.
21. Medin J, Nordlund A, Ekberg K. Sick-leave, disability pension and health-care-seeking be-

haviour prior to stroke, among people aged 30-65: a case control study. *Brain Injury* 2007; 21: 457-63.

22. Kadoić D, Demarin V, Kadoić M i sur. Influence of prolonged stress on risk factors for cerebrovascular disease. *Coll Antropol* 1999; 23: 213-19.

Adresa za dopisivanje: Prim. dr. sc. Svjetlana Šupe, dr. med. Klinika za neurologiju KBC-a Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb; e-pošta: ssupe2@hotmail.com

Neurological basis of stress and stroke risk

ABSTRACT – Neurovascular diseases and stroke as their terminal stage currently are the third cause of mortality and morbidity in the population and the leading cause of disability and hospitalization. That is the reason for the great interest of thousands of experts in the research in all related fields, from medical and social to economic aspects of stroke. Recent studies show that besides common stroke risk factors there is strong association between stress, psychological stress in particular, and an increased stroke risk in terms of maladaptation to stressful situations. Exposure to permanent, chronic stressors and suspended or delayed physical reactions may break homeostatic mechanisms and power of adaptation and stress managing. After physiological, psychological and behavioral response of the body to prolonged and chronic stress, destructive power of stress reactions translates to the somatic level by changing the neurotransmitter, hormonal and immune responses, modifying and impairing organ functions. Eventually, this leads to a “degenerative cascade” and morphological changes, thus additionally elevating the risk of stroke.

Key words: stress, stroke risk