

Chronický stres: vliv na gastrointestinální systém

Reakce na akutní, krátkodobý stres patří k základním adaptačním mechanismům, jimiž je lidský organismus vybaven, a umožňuje jeho přežití v náročných situacích. Umožňuje nastavit homeostázu na úroveň, jež umožňuje zvládnutí náročných situací. Na rozdíl od akutního stresu představuje dlouhodobý stres významný faktor pro vznik řady závažných patologických stavů, ohrožujících různé systémy. Mezi tyto systémy ohrožené chronickým stresem patří i gastrointestinální trakt (GIT). Působení stresu na GIT je v posledních desetiletích předmětem podrobného výzkumu, který se soustředí na různé problémy, například mechanismy zahrnuté ve funkci osy mozek-střevo, modulaci viscerální aktivity či roli stresu na funkční a organická střevní onemocnění

Osa mozek-střevo

Stres ovlivňuje řadu fyziologických funkcí GIT včetně žaludeční sekrece, střevní motility a senzitivity, krevního průtoku, permeability a bariérové funkce střevní sliznice, ale (mj. prostřednictvím vlivu na střevní mikrobiotu) i imunitní systém. GIT je bohatě inervován. Nervový systém střeva (ENS, enteric nervous system) se skládá z přibližně 100 milionů neuronů, což je počet téměř srovnatelný s míchou. Jsou to sensorické, motorické a spojovací neurony. CNS a ENS jsou oboustranně propojeny vegetativními nervy a oba systémy tvoří tzv. osu mozek-střevo (brain-gut axis, BGA). Jako „centrální stresový okruh“ je označována neuronová síť tvořená mozkovými strukturami, které zabezpečují reakci na stres. Patří k nim laterální a mediální prefrontální struktury mozkové kůry, napojené mj. na amygdalu a hypothalamus. Odtud vede napojení na další struktury, jako jsou pontomedulární jádra a hypofýza. Výstup tohoto stresového okruhu se označuje jako „emoční motorický systém“ a zahrnuje neurotransmitery autonomního nervového systému – noradrenalin a adrenalin, osu HPA (hypothalamus-hypofýza-nadledvinky) a modulaci bolesti. Celý okruh je zpětnovazebně regulován serotoninergními neurony (z raphe nuclei) a noradrenergními neurony (z locus coeruleus). Důležitým regulačním mediátorem centrální reakce na stres je corticotropin-releasing factor (CRF).

Chronický nebo mimořádně silný stres ovlivňuje centrální stresový okruh a vede k dysregulaci BGA (osy mozek-střevo), zvyšuje produkci CRF a centrální noradrenergní aktivitu a senzitivitu. Dochází k down-regulaci centrálních glukokortikoidních receptorů. Mohou se objevit sekundární změny v imunitních buňkách ve střevě a v ENS. Významnou roli v stresové paměti hraje hipokampus. Závažné a dlouhodobé stresory často předcházejí vzniku poruch v oblasti GIT. Tyto stresující faktory v životě pacienta je možno zjistit např. pomocí strukturovaného dotazníku „Life Events and Difficulties Schedule“. Právě na základě tohoto dotazníku byla v řadě studií zjišťována souvislost mezi stresem o poruchami v oblasti GIT.¹⁻³



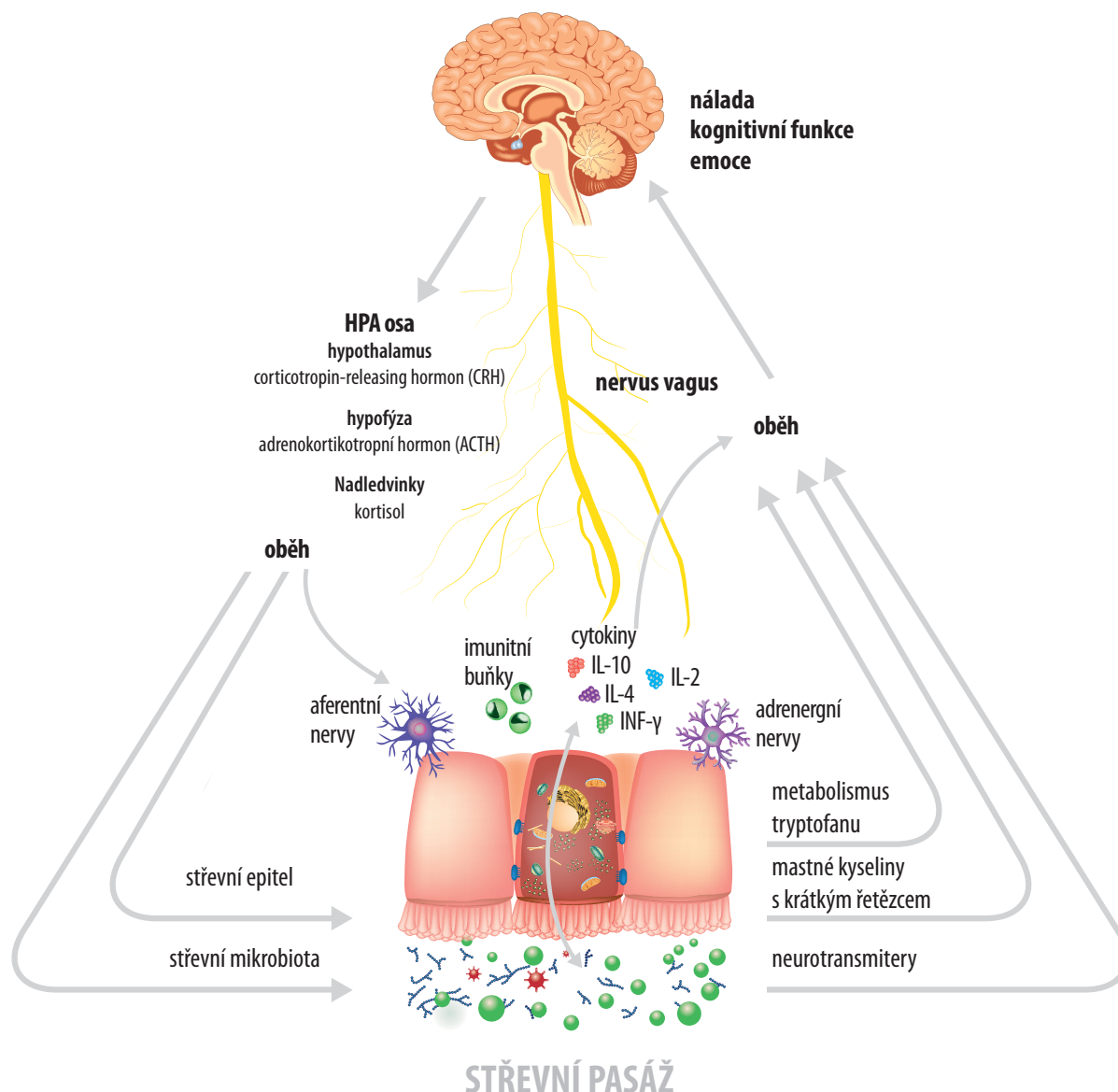
Stres a gastroezofageální reflux

Pocit pálení žáhy, související s gastroezofageální refluxem (GERD) žaludeční šťávy, je významně zesilován stresem. 64 % pacientů s GERD v jedné ze studií udávalo zhoršení symptomů vlivem stresu. Snížení stresové zátěže vedlo u nich ke zmírnění příznaků. Závislost mezi stresovou zátěží a zhoršením příznaků u pacientů s GERD je ovšem individuální, záleží na pacientově citlivosti na stres. Mechanismů zhoršování příznaků GERD během stresové zátěže je pravděpodobně více, svou roli může hrát zpomalení vyprazdňování žaludku a snížení tonu dolního jícnového svěrače, především však individuálně nastavené zvyšování chemosenzitivity jícnu vlivem stresu a tím i vnímání podráždění jícnové sliznice.¹

Souvislost mezi stresem a vznikem žaludeční/duodenální vředové choroby byla zpozorována již před dlouhou dobou. Byl opakovaně zaznamenáván vyšší výskyt této nemoci mezi osobami, jejichž zaměstnání je spojeno s vysokou mírou odpovědnosti.

Stres a funkční dyspepsie

Podle některých studií je významným etiologickým faktorem vzniku funkční dyspepsie psychický dlouhodobý stres, a především jeho subjektivní vnímání. Nepříjemné pocity bezprostředně po jídle („postprandiální distres“), způsobené poruchou adaptace žaludku na příjem stravy, pravděpodobně souvisí s chronickou inhibicí vagu (parasympatiku), způsobenou dlouhodobým stresem. Ve vzniku tohoto stavu hraje roli zvýšená stresová sekrece CRF a její vliv na specifické CRF-R2 receptory v dorzálním vagálním jádru během stresu, což má za následek snížený tonus vagu v žaludku.¹



Obrázek 1: Schéma vzájemných vztahů mezi centrálním nervovým systémem, vegetativním, oběhovým a gastrointestinálním systémem.

Stres a gastroduodenální vředová choroba

Souvislost mezi stresem a vznikem žaludeční/duodenální vředové choroby byla zpozorována již před dlouhou dobou. Byl opakovaně zaznamenán vyšší výskyt této nemoci mezi osobami, jejichž zaměstnání je spojeno s vysokou mírou odpovědnosti. Toto riziko s mírou dlouhodobého stresu stoupá. Například mezi zaměstnanci řízení letového provozu byl výskyt tohoto onemocnění dvakrát vyšší než u civilních pilotů. U amerických veteránů, kteří byli během války ve Vietnamu vězněni, byl výskyt vředové choroby významně vyšší než u nevězňených.⁴ Také u dětí, které prodělávaly opakovanou psychickou traumatizaci, se vyskytovalo toto onemocnění častěji.⁵ Opět, jako u výše zmíněných onemocnění spojených s dlouhodobým stresem, i u vředové choroby záleží na subjektivním prožitku stresových událostí – osoby, které hůře stres snáší, jsou více ohroženy vznikem těchto onemocnění.⁶ Vliv dlouhodobého stresu se může promítnout i zvýšeného rizika této choroby v rámci

celých populačních skupin, např. národů (tzv. sociální stres). Týká se to např. takových celospolečenských událostí, jako je migrace velkých skupin obyvatelstva nebo válečné situace.⁷

Stres a zánětlivá onemocnění střev

Do skupiny zánětlivých onemocnění střev (IBD, inflammatory bowel disease) patří ulcerózní kolitida a Crohnova choroba. Opakovaně byla pozorována souvislost mezi dlouhodobými emočními konflikty (například ve vztahu rodič–dítě) a zvýšenou mírou exacerbací ulcerózní kolitidy. Podobná souvislost byla pozorována i u zvířat držených v zajetí. Změna životního stylu u nomádských národů, které jsou přinuceny změnit životní styl a setrávat v jediné lokalitě, vede u nich ke zvýšenému výskytu ulcerózní kolitidy. Stejný vliv má dlouhodobý stres spojený se zvýšenou náročností života v moderní civilizaci. U pacientů s IBD se vlivem dlouhodobého stresu stav často zhoršuje, objevují se příznaky jako bolest břicha, dysfunkce střev a krvácení. Obdobná souvislost byla pozorována i u pacientů s Crohnovou chorobou.⁸

Stres a bariérová funkce, mikrobiota, infekce

Vrstva epitelových buněk vystylající tenké i tlusté střevo, které jsou na sebe těsně napojeny (tzv. tight junctions), omezuje významně transcelulární a paracelulární průnik molekul. Tento jev se označuje jako bariérová funkce střeva. Studie ukázaly, že stres může výrazně zvýšit permeabilitu střeva a tím ohrozit jeho bariérovou funkci. Na druhé straně bylo ukázáno, že stres snižuje absorpci vody a způsobuje poruchu absorpce některých iontů (sodíku a chloru). Tyto změny v permeabilitě jsou ovlivňovány parasympatikem. Svou roli hraje také CRF secernovaný imunitními buňkami, postganglionálními neurony sympatiku a enterochromafinními buňkami epitelu, jehož působení je zprostředkováno receptory ve střevní stěně.

Zvýšená permeabilita střeva během chronického stresu bývá doprovázena zvýšením počtu a degranulací žírných buněk, zprostředkovaným vlivem CNS. Degranulace mastocytů způsobuje zvýšenou sekrecí do lumina zvýšenou motilitu střeva, vedoucí k příznakům, jako je bolest břicha a průjem. U pacientů s dráždivým tračnickem (IBS, irritable bowel syndrome) se nachází zvýšený počet mastocytů ve střevní sliznici. Vzájemné propojení mezi CNS a žírnými buňkami ve střevě je pravděpodobně rozhodující pro mechanismus exacerbace při psychogenním stresu u pacientů s IBS. Stres zvyšuje střevní permeabilitu, ale také podporuje zánětlivý proces ve střevní stěně prostřednictvím aktivace mastocytů, uvolňováním CRF i dalšími mechanismy. Stresem způsobené změny ve vzájemné komunikaci mezi osou BGA, střevním mikrobiotou a imunitním systémem mohou hrát významnou roli v rozvoji různých intestinálních poruch. Jak ukazují nedávné výzkumy, střevní mikrobiota reaguje na stres, prostřednictvím katecholaminů stres ovlivňuje růst, pohyblivost a další vlastnosti nejen komenzálních, ale i patogenních bakterií, a dlouhodobý stres tak může ovlivnit průběh střevních infekcí.^{1,2,9,10}

Stres a syndrom dráždivého tračnicku

Pro pacienty se syndromem dráždivého tračnicku (IBS, irritable bowel syndrome) je charakteristický výskyt dlouhodobého stresu v průběhu života. Častější výskyt syndromu dráždivého tračnicku je například mezi osobami, které byly v dětství zneužívány, nebo u válečných vězňů. Je pravděpodobně, že stres zvyšuje senzitivitu střeva na různé podněty. Hlavní projevy onemocnění jsou spojeny především se zvýšenou motilitou tlustého střeva. Pokud jde o zprostředkující mechanismy, podle současných názorů v nich hraje roli up-regulace CRF a jeho působení na locus coeruleus.¹¹⁻¹³

Možnosti psychologicky orientované terapie

Vzhledem k roli, již hraje u pacientů s uvedenými problémy chronický psychický stres, buď jako etiologický faktor (u onemocnění funkčního charakteru), nebo faktor zhoršující průběh choroby a kvalitu života pacienta (u onemocnění organického původu), je vhodné do léčby vedle standardní farmakoterapie, specifické pro každé z uvedených onemocnění, zařadit některý z typů psychoterapie. Uvádíme některé možnosti.

Kognitivní behaviorální terapie může pacientovi pomoci rozpoznat roli stresu a jeho postojů při vzniku a zhoršování potíží a může mu ukázat, jak získat větší kontrolu nad vlastním myšlením, a pomoci mu k adekvátnímu vnímání jeho situace. Dynamická psychoterapie je založena na myšlence, že významná část pacientova distresu je způsobena jeho vnímáním problémů v mezilidských vztazích. Účinnost tohoto přístupu byla ověřena ve studiích. Například Guthrie se spoluautory hodnotili účinnost interperso-

nální psychoterapie u pacientů s IBD, u nichž předtím některé léčebné přístupy selhaly. Studie ukázala, že ve srovnání s pacienty v kontrolní skupině se potíže u nemocných, kteří prošli psychoterapií, signifikantně zmírnily. Tento rozdíl trval i po roce od ukončení základní studie. Do oblasti tzv. relaxační terapie patří řada metod, jež jsou zaměřeny na fyziologické následky stresu a úzkosti. I tyto přístupy mohou být u pacientů s uvedeným typem chorob užitečné, často bývají kombinovány s CBT.¹⁴

Závěr

Souvislosti mezi chronickým stresem a funkcí zažívacího systému jsou v současnosti obecně uznávány a jsou předmětem detailního výzkumu. Role dlouhodobého stresu je významná nejen při vzniku řady gastrointestinálních onemocnění, ale i při zhoršování stavu pacientů s organickými chorobami zažívacího traktu. Ve zprostředkování vlivu stresu na GIT hraje důležitou roli nervový a endokrinní systém i některé složky imunitního systému. Ukazuje se, že v minulosti definované hranice mezi „funkčními“ a „organickými“ chorobami GIT nejsou tak ostré, jak se zdálo. Proto by snaha o zvládnutí a odstranění dlouhodobého stresu měla být součástí komplexní léčby těchto onemocnění.

Literatura

1. Bhatia V, Tandon RK. Stress and the gastrointestinal tract. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2005;20:332–339.
2. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: Pythophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol* 2011;62:591–599.
3. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 306–314.
4. Goulston KJ, Dent OF, Chapuis PH et al. Gastrointestinal morbidity among World War II prisoners of war: 40 years on. *Med. J. Aust.* 1985;143:6–10.
5. Christodoulou GN, Gargoulas A, Papaloukas A, Marinopoulou A, Rabavilas AD. Peptic ulcer in childhood: psychological factors. *Psychother. Psychosom* 1979;32:297–301.
6. Feldman M, Walker P, Green JL, Weingarden K. Life events stress and psychosocial factors in men with peptic ulcer disease. A multidimensional case controlled study. *Gastroenterology* 1986;91:1370–9.
7. Ellard K, Bearpaire J, Jones M, Piper D, Tennant C. Acute and chronic stress in duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1990;99:1628–32. Duffy LC, Zielesny MA, Marshall JR et al. Relevance of major stress events as an indicator of disease activity prevalence in inflammatory bowel disease. *Behav. Med.* 1991;17:101–10.
8. Garrett VD, Brantley PJ, Jones GH, McKnight GT. The relation between daily stress and Crohns disease. *J Behav Med* 1991;14:87–96.
9. Lyte M, Vulchanova L, Brown DR. Stress at the intestinal surface: catecholamines and mucosa-bacteria interactions. *Cell Tissue Res* 2011;343:23–32.
10. Levenstein S, Prantera C, Varvo V et al. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1213–20.
11. Drossman DA, Li Z, Leserman J, Toomey TC, et al. Health status by gastrointestinal diagnosis and abuse history. *Gastroenterology* 1996;110:999–1007.
12. Gordon JM, Verne GN, Bridgewater L, Sninsky CA. Diarrhoea in Persian Gulf War veterans: is this irritable bowel syndrome? *Gastroenterology* 1997;112:A738.
13. Tache Y, Martinez V, Million M, Wang L. Stress related alteration of gut motor function: role of brain corticotropin-releasing factor receptors. *Am J Physiol. Gastrointest Liver Physiol* 2001;280: G173–G177.
14. Guthrie E, Creed F, Dawson D, Tomenson B. A randomized controlled trial of psychotherapy in patients with refractory irritable bowel syndrome. *Br J Psychiatry* 1993;163:315–21.

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.,