

Received: 2007.07.16  
Accepted: 2007.10.30  
Published: 2007.11.20

## Molekularne podstawy zaburzeń psychicznych wywołanych stresem

### Molecular basis of stress-evoked psychiatric disturbances

**Beata Beszczyńska**

Zakład Fizjologii Zwierząt, Instytut Biologii Ogólnej i Molekularnej, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

#### Streszczenie

Stres rozumiany jako konieczność zmierzenia się z wymaganiami stawianymi przez warunki środowiskowe pociąga za sobą aktywację układów neuronalnych i neurohormonalnych. Do najważniejszych należą ośrodkowe drogi monoaminergiczne (noradrenergiczna, dopaminergiczna, serotonergiczna), układ limbiczny, układ współczulno-nadnerczowy, oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa, a także układ immunologiczny. Stopień pobudzenia tych układów decyduje o intensywności reakcji stresowej, a także konsekwencjach, jakie dla organizmu niesie ekspozycja na warunki stresowe. Stres chroniczny uważany jest za najbardziej szkodliwy, jednak jednorazowa ekspozycja na bodziec traumatyczny także powoduje głębokie zmiany w funkcjonowaniu omawianych układów. Zakłócenia reakcji neurohormonalnych spowodowane ekspozycją na stres mogą się utrzymywać przez wiele lat po zadziałaniu bodźca i stanowią podstawę rozwoju zaburzeń psychicznych, takich jak zespół stresu pourazowego. Zespół ten jest diagnozowany u weteranów i cywilnych ofiar działań wojennych, a także ofiar wypadków komunikacyjnych, gwałtów i napadów rabunkowych. Objawy charakterystyczne dla zespołu stresu pourazowego obejmują niekontrolowane nawracanie wspomnień o sytuacji traumatycznej, zaburzenia postrzegania, zmiany wzorca snu, napady lęku i depresję, a ich przyczyną są wywołane ekspozycją na stres zaburzenia funkcjonowania ośrodkowych układów monoaminergicznych, układu limbicznego i współczulno-nadnerczowego oraz osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej.

W pracy przedstawiono krótki przegląd układów neuronalnych i neurohormonalnych uczestniczących w reakcji na stres, a także analizę wpływu stresu na funkcjonowanie układu immunologicznego. Omówiono zmiany aktywności nerwowej i hormonalnej w warunkach stresu oraz scharakteryzowano molekularne podstawy rozwoju zespołu stresu pourazowego.

**Słowa kluczowe:**

**noradrenalina • kortykoliberyna • zespół stresu pourazowego**

#### Summary

Stress, defined as coping with environmental challenges, involves the activation of the neuronal and neurohormonal systems. Central monoaminergic (noradrenergic, dopaminergic, serotonergic) neural networks, limbic structures, the sympathoadrenal system, the hypothalamo-pituitary-adrenal axis, and the immune system are considered the most important stress pathways. Their activation determines stress reactivity and pathological consequences on exposure to situations of distress. Both trauma and long-term stress can cause alterations in the activities of neuroanatomical structures and neural networks within the central nervous system. These neurohormonal changes are associated with post-traumatic stress disorder (PTSD), a disturbance thought to be one of the most serious psychiatric illnesses. PTSD may develop in individuals after exposure to a traumatic event (war, violence, accident) and is manifested by various symptoms, such as re-experiencing, flashbacks, intrusive thoughts, impaired memory of the event, sleep disorders,

nightmares, panic attacks, and depression. In this review the neurohormonal changes associated with experiencing stress are presented to highlight the molecular and hormonal basis of PTSD.

**Key words:** noradrenaline • corticoliberine • post-traumatic stress disorder

**Full-text PDF:** [http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol\\_61/11510.pdf](http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_61/11510.pdf)

**Word count:** 6751

**Tables:** –

**Figures:** –

**References:** 79

**Adres autorki:** dr Beata Beszczyńska, Zakład Fizjologii Zwierząt, Instytut Biologii Ogólnej i Molekularnej, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń; e-mail: beszcz@biol.uni.torun.pl

**Wykaz skrótów:** **A** – adrenalina (adrenaline); **ACTH** – hormon adrenokortykotropowy (adrenocorticotropin hormone); **CRH** – kortykoliberyna (corticoliberin); **HPA** – oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa (hypothalamo-pituitary-adrenal axis); **IL** – interleukina (interleukin); **INT** – interferon (interferon); **NLC** – jądro miejsca sinawego (nucleus locus coeruleus); **NA** – noradrenalina (noradrenaline); **POMC** – pro-opio-melanokortyna (pro-opio-melanocortine); **PTSD** – zespół stresu pourazowego (post-traumatic stress disorder); **SAS** – układ współczulno-nadnerczowy (sympatho-adrenal system); **TNF** – czynnik martwicy nowotworów (tumor necrosis factor).

## WSTĘP

Stres definiowany jest jako konieczność zmierzenia się z wyzwaniami wynikającymi ze zmian cech fizykochemicznych środowiska, w którym przebywa dany organizm lub zmian zachodzących w środowisku wewnętrznym organizmu, zwanych zaburzeniami homeostazy. Osobną grupę bodźców stresotwórczych stanowią wyzwania związane z funkcjonowaniem w określonych warunkach społecznych. W tym kontekście nie ma zasadniczego znaczenia, czy rozważać będziemy przebieg reakcji na stres u zwierząt czy u ludzi – w świecie ludzi łatwo można znaleźć analogie łączące je ze światem zwierząt.

W nowoczesnym społeczeństwie stres socjalny odpowiada za większość dolegliwości i chorób, których źródła współczesna medycyna upatruje w nadmiernym obciążeniu organizmu. Stres ten wynika z zależności między indywidualnymi predyspozycjami człowieka a miejscem zajmowanym w hierarchii społecznej. Zrozumienie mechanizmów, które leżą u podstaw zaburzeń spowodowanych przez stres stanowi podstawę rozwoju terapii i zapobiegania występowaniu depresji, nadciśnienia, chorób serca, dolegliwości ze strony układu pokarmowego, autoagresji i wielu innych.

Badania poświęcone neuronalnym przyczynom zaburzeń związanych ze stresem są bardzo aktywnie prowadzone od kilku dekad. Zidentyfikowano wiele czynników genetycznych i hormonalnych, które mogą uczestniczyć w psychopatologii stresu. Wielu badaczy wykorzystuje modele zwierzęce do badania interakcji między genami i czynnikami środowiskowymi, które mogą być przyczyną zaburzeń stresowych.

## STRES A REAKCJE NEUROHORMONALNE

Adaptacja do stresu uznawana jest za proces dynamiczny, koordynowany przez struktury ośrodkowego układu nerwo-

wego. W proces ten włączone jest postrzeganie informacji dopływających z receptorów, integrowanie ich z wcześniejszymi doświadczeniami, neuronalne i neurohormonalne dostosowywanie się do aktualnych wymagań, inicjowanie reakcji behawioralnej, uruchamianie dróg neuronalnych odpowiadających za wzrost pobudzenia emocjonalnego, natężenie uwagi i właściwą reaktywność, a także wygaszenie zachowań, które w obliczu stresu nie mają znaczenia adaptacyjnego, takich jak jedzenie, sen czy zachowania seksualne [70]. Uważa się, że ten ciąg przemian jest charakterystyczny dla pobudzenia stresowego. W przypadku ludzi adaptacja jest rozumiana jako dostosowywanie się jednostki do zmian psychospołecznych, zwłaszcza tych, które mają znaczące implikacje emocjonalne. Jednakże permanentne utrzymywanie się tego typu pobudzenia lub też kumulowanie się skutków kolejno po sobie następujących epizodów stresowych może prowadzić do nadreaktywności układów neurohormonalnych odpowiadających za reakcje na stres. Co więcej, stres psychosocjalny jest postrzegany jako wyzwalacz wielu schorzeń psychiatrycznych, takich jak depresja i zaburzenia lękowe [71].

Zasadniczym elementem adaptacyjnych reakcji na stres jest pobudzenie układu współczulno-nadnerczowego (sympatho-adrenal system - SAS) z jego częścią adrenergiczną i noradrenergiczną oraz osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (hypothalamo-pituitary adrenal axis - HPA) funkcjonującej w ścisłym powiązaniu z ośrodkowym układem limbicznym.

Pobudzenie układu współczulno-nadnerczowego pociąga za sobą wzrost wytwarzania adrenaliny i noradrenaliny, co jest regulowane przez pobudzenie jądra miejsca sinawego (nucleus locus coeruleus - NLC) w ośrodkowym układzie nerwowym i aktywację współczulnej części układu autonomicznego. Pobudzenie układu limbicznego i osi HPA wiąże się z aktywacją ciała migdałowatego i hipokampa,

a także struktur nerwowych, które otrzymują impulsację od neuronów wchodzących w skład osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej. Oba układy neuronalne ściśle z sobą współpracują, co oznacza, że aktywacja jednego z nich pociąga za sobą następczy wzrost aktywności drugiego. Obwody neuronalne reagujące na stres przenikają ponadto w inne obszary mózgu zaangażowane w analizę i odzyskiwanie informacji (przypominanie), ocenę ryzyka, generowanie emocji, opracowywanie strategii i wypracowywanie reakcji adaptacyjnych adekwatnych do sytuacji.

### UKŁAD WSPÓŁCZULNO-NADNERCZOWY

Nadrzędnym ośrodkiem nerwowym kontrolującym aktywność ośrodkowego układu noradrenergicznego jest jądro miejsca sinawego znajdujące się w obrębie pnia mózgu. Neurony tej struktury wysyłają drogi projekcyjne do ciała migdałowatego, hipokampa, i podwzgórzowego jądra przykomorowego [16,74]. Liczba neuronów tworzących NLC jest stosunkowo niewielka, ich wypustki są jednak bardzo rozgałęzione i obejmują dużą część ośrodkowego układu nerwowego. Aktywacja NLC prowadzi do wzrostu wydzielania noradrenaliny (NA) w wielu strukturach nerwowych, czego konsekwencją jest wywołanie stanu wzmożonego pobudzenia charakterystycznego dla reakcji stresowych [51]. Przedłużone pobudzenie tego układu prowadzi do podwyższenia syntezy NA, co ma skompenzować straty neuroprzekaźnika wydzielanego do przestrzeni międzykomórkowych. Zawartość NA w mózgu nigdy nie spada poniżej wartości kontrolnej, a w stanie stresu może nawet nieco wzrosnąć [1].

W reakcji na chroniczny stres ośrodkowa aktywacja noradrenergiczna jest uzależniona od dostępności efektywnych odpowiedzi na konkretną sytuację [71]. Ekspozycja na czynnik nieoczekiwany i niemożliwy do kontrolowania powoduje dysfunkcję miejsca sinawego, a w konsekwencji obniżenie mózgowej sekrecji NA, co obserwuje się w sytuacji wyuczonej bezradności [60].

Aktywacji układu noradrenergicznego w mózgu towarzyszy zwykle aktywacja współczulnej części autonomicznego układu nerwowego. W połączeniu z jądrem miejsca sinawego boczne podwzgórze uczestniczy w aktywacji katecholaminergicznej, a konsekwencją tego jest wzrost aktywności obwodowych nerwów współczulnych i rdzenia nadnerczy. Zmiany te wiążą się ściśle z reakcjami adaptacyjnymi regulowanymi poprzez aktywację współczulną i aminy katecholowe wydzielane z rdzenia nadnerczy.

### OŚ PODWZGÓRZOWO-PRZYSADKOWO-NADNERCZOWA

System ten otrzymuje informacje o sytuacji stresowej za pośrednictwem jądra przykomorowego podwzgórza [17]. Neurony tej struktury syntetyzują kortykoliberynę (corticoliberin – CRH) – polipeptyd, który pełni funkcję hormonu hipofizjotropowego. CRH służy wraz z krwią do przedniego płata przysadki mózgowej stymulując transkrypcję genu kodującego proopiomelanokortynę (proopiomelanocortin – POMC), która jest prekursorem hormonu adrenokortykotropowego (adrenocorticotrop hormone - ACTH). Inne peptydy podwzgórzowe, takie jak wazopresyna argininowa, są uwalniane synchronicznie, a ich rola polega na wzmocnieniu działania CRH [39]. Wzrost wy-

dzielania ACTH prowadzi do podwyższenia sekrecji hormonów glukokortykoidowych, zwłaszcza kortyzolu i kortykosteronu w komórkach kory nadnerczy [38,59].

W celu utrzymania aktywności glukokortykoidowej na odpowiednim poziomie, oś HPA kontrolowana jest na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego. W ramach tej regulacji wzrost stężenia hormonów powyżej bezpiecznej granicy powoduje hamowanie wydzielania stymulujących hormonów na wyższych piętach HPA.

Hormony steroidowe łączą się z receptorami cytoplazmatycznymi dwojakiego typu: receptor mineralokortykoidowy wykazuje duże powinowactwo do glukokortykoidów i reaguje dzięki temu na fizjologiczne stężenia hormonów; receptor glukokortykoidowy ma małe powinowactwo do wspomnianych hormonów i dlatego jest aktywowany dopiero wtedy, gdy ich stężenie wyraźnie wzrośnie osiągając wartości charakterystyczne dla stresu. Po połączeniu się z cząsteczką hormonu receptory obu typów ulegają przemianom konformacyjnym, które umożliwiają im połączenie się z elementem odpowiedzi hormonalnej na nici DNA. Przemiany te polegają na oddysocjowaniu białek chaperonowych (towarzyszących) i odsłonięciu palców cynkowych łączących receptor z sekwencją palindromową elementu odpowiedzi hormonalnej. Powstały kompleks może regulować transkrypcję wielu genów, zarówno poprzez ich aktywację, jak i dezaktywację. Aktywacja polega na umożliwieniu przyłączenia innego typu kofaktorów do obszaru promotorowego danego genu, a poprzez te zmiany – zainicjowanie transkrypcji [76]. Dezaktywacja genu może być wywołana zarówno bezpośrednio, przez przyłączenie kompleksu hormon-receptor do tzw. negatywnego elementu odpowiedzi hormonalnej, jak dzieje się w przypadku hamowania syntezy POMC i CRH, a także i pośrednio, poprzez oddziaływanie receptorów glukokortykoidowych z innymi czynnikami transkrypcyjnymi. Zablokowanie czynnika transkrypcyjnego przez zaktwowany receptor hamuje w konsekwencji transkrypcję genu, za którego aktywację odpowiada wspomniany czynnik. Tak wygląda regulacja w przypadku genów zawierających miejsce wiążące białko aktywujące 1 (AP-1) w regionie promotorowym [70]. Białko to jest heterodimerem zbudowanym z produktów onkogenów c-fos i c-jun. Heterodimer Fos/Jun wykazuje większą aktywność, jednak mniej aktywny homodimer Jun/Jun także jest zdolny do wiązania się z DNA. Obszar promotorowy genu kodującego CRH zawiera miejsce wiążące białko AP-1, miejsce to położone jest w bezpośrednim sąsiedztwie elementu odpowiedzi hormonalnej glukokortykoidów. Wykazano, że aktywne (połączone z ligandem) receptory glukokortykoidowe mogą obniżyć zdolność wiązania się DNA z kompleksami Fos i Jun, a tym samym hamować syntezę CRH [75]. Aktywność osi HPA może być regulowana za pomocą różnych mechanizmów, co świadczy o tym, że kontrolowanie jej jest istotne dla organizmu.

Ośrodkowy układ nerwowy i oś HPA pozostają w ścisłym związku, a powiązanie to sprawia, że myśli i emocje mogą regulować wydzielanie hormonów stresu [47]. W warunkach stresu chronicznego system ujemnych sprzężeń zwrotnych działających w obrębie HPA okazuje się zawodny. Konsekwencją tego jest wzrost aktywności glukokortykoidowej, a także zmiany psychopatologiczne prowadzą-

ce do rozwoju wielu zaburzeń, takich jak lęk czy depresja. Związek między stresem a depresją wydaje się dobrze udokumentowany, a ogniwem, które łączy oba te stany jest wysoki poziom glukokortykoidów.

## STRES A UKŁAD LIMBICZNY

Informacje o bodźcach docierające ze środowiska zewnętrznego, na drodze do kory mózgowej, przekazywane są do odpowiednich pól czuciowych wzgórza. Stąd sygnały transmitowane są do ciał migdałowatych poprzez bezpośrednie połączenie neuronalne lub pośrednio, poprzez połączenie wzgórze-kora mózgowa-ciała migdałowate. Pierwsze z tych połączeń jest krótszą i szybszą drogą neuronalną, ale ponieważ omija korę mózgową, stanowi tylko wejście pierwotne, a informacje, które płyną tą drogą, nie docierają do świadomości. W połączeniu ze stymulacją noradrenergiczną z miejsca sinawego impulsy te są jednak niezbędne do wywołania pobudzenia emocjonalnego i alarmowego w pierwotnej reakcji na stres. Obie drogi przekazują impulsy do jąder bocznych ciał migdałowatych, skąd informacje płyną do innych struktur, takich jak jądra podstawy przodomózgowia [44].

Hipokamp, inaczej niż ciało migdałowate, nie otrzymuje informacji dotyczących pojedynczych sygnałów sensorycznych, lecz informacje ogólne, osadzone w konkretnym kontekście. Systemy sensoryczne kory nowej otrzymują informacje o bodźcach zewnętrznych i tworzą ich czuciowe reprezentacje. Układ ten przekazuje następnie impulsy do ośrodków kojarzeniowych, takich jak kora przedczołowa i potyliczno-skroniowo-ciemieniowa, a stąd do ośrodków, w których odbywa się integracja czuciowej reprezentacji bodźców. Stamtąd impulsy płyną do hipokampa, gdzie postępuje ich analiza. Hipokamp wysyła następnie informację zwrotną do kory nowej, a także informację pierwotną do ciał migdałowatych i jądra przykomorowego. Wydaje się, że w tych ostatnich strukturach pełni ona funkcję spowalniacza lub wygaszacza reakcji. Ciała migdałowate otrzymują podstawowe informacje czuciowe ze wzgórza, bardziej przetworzone docierają doń szlakiem prowadzącym przez wzgórze i korę, a kompleksowe i zintegrowane, przeanalizowane w konkretnym kontekście – z hipokampa [44]. Hipokamp i związane z nim pola korowe odpowiadają za procesy tworzenia i odzyskiwania informacji z ośrodków korowych i podkorowych. Dzięki temu mechanizmowi impulsy, które płyną z tych „magazyków wspomnień” do hipokampa, działając jako wewnętrzne stresory, mogą prowadzić do wystąpienia reakcji stresowej, której źródłem nie jest bieżąca sytuacja, lecz tylko wspomnienia o zagrożeniu, które wystąpiło w przeszłości. Każdy z nas przechowuje w pamięci wspomnienia o nieprzyjemnych wydarzeniach, które przywołane sprawiają, że pojawiają się u nas reakcje emocjonalne i wegetatywne charakterystyczne dla stanu stresu. Ciała migdałowate włączone są w analizę emocjonalnego znaczenia stresorów zewnętrznych, rozumianych zarówno jako pojedyncze bodźce, jak i rozbudowane sytuacje stresotwórcze, a także uczestniczą w emocjonalnej ocenie bodźców wewnętrznych. Różne wyjścia neuronalne z ciał migdałowatych mogą aktywować odmienne reakcje behawioralne, autonomiczne i neurohormonalne. Projekcje nerwowe biegnące do bocznego podwzgórza pośredniczą w aktywacji współczulnej składowej układu współczulno-nadnerczowego,

projekcje do grzbietowych jąder ruchowych nerwu błędnego aktywują część przywspółczulną układu autonomicznego, projekcje do jądra miejsca sinawego aktywują szlaki noradrenergiczne i dopaminergiczne w ośrodkowym układzie nerwowym, projekcje wysyłane do śródmózgowia odpowiadają za wystąpienie odpowiednich reakcji behawioralnych, a najważniejsze w omawianym kontekście drogi projekcyjne bezpośrednie (do jądra przykomorowego) i pośrednie (do jąder podstawy) uczestniczą w aktywacji reakcji neurohormonalnych charakterystycznych dla danego rodzaju stresu [70].

## DROGI SEROTONINERGICZNE

Serotonina uczestniczy w stresowej aktywacji osi HPA. Komórki należące do układu serotonergicznego położone są głównie w jądrach szwu (nuclei raphe) i wysyłają aksony do układu limbicznego i kory nowej. Szlak nerwowy łączący grzbietowe jądro szwu z przodomózgowiem unerwia ciała migdałowate i jądro łukowate rdzenia przedłużonego. Układ ten uczestniczy w wywoływaniu lęku antycypacyjnego [70]. W sytuacji alarmowej tego typu pobudzenie ma duże znaczenie adaptacyjne i stanowi informację dla układu limbicznego, że zaistniała sytuacja lub działający bodziec jest związany z nieprzyjemnymi doświadczeniami. Wzrost aktywności w obrębie opisanych struktur może także kontrolować emocjonalną reakcję na sytuację stresotwórczą. Nadmierna aktywacja traktu łączącego grzbietowe jądro szwu z przodomózgowiem jest związana z występowaniem fobii i ogólnymi zaburzeniami lękowymi [23]. Trakt, który łączy środkowe jądro szwu z przodomózgowiem unerwia komplementarne struktury, przede wszystkim hipokamp. Aktywacja tej drogi może odpowiadać za wystąpienie tolerancji na bodźce, których nie można unikać. W konsekwencji, ostre reakcje unikania mogą być w końcu zniwelowane częstym powtarzaniem stymulacji, która je wywołuje [41]. Jest to związane ze sprawowaniem neutralizującej kontroli nad negatywnymi doświadczeniami emocjonalnymi przez wywoływanie relaksacji, satysfakcji i beczynności. Nadmierne pobudzenie tego układu skutkuje wyuczoną becznością, a jej konsekwencją jest depresja. Dodatkowo, włókna serotonergiczne unerwiają neurony syntetyzujące CRH w jądrze przykomorowym. Neurony serotonergiczne sprawują kontrolę nad osią HPA i układem współczulno-nadnerczowym, a glukokortykoidy i aminy katecholowe wydzielane w stanie stresu mogą zwrotnie kontrolować ich aktywność.

## DROGI DOPAMINERGICZNE

Dopamina uczestniczy w regulacji aktywności osi HPA. Wykazano, że układ dopaminergiczny sprawuje pozytywną kontrolę nad osią HPA i układem SAS, a glukokortykoidy i aminy katecholowe mogą zwrotnie kontrolować jego funkcjonowanie. Układ dopaminergiczny jest podzielony na podsystemy, takie jak układ mezolimbiczny i układ mezokortykalny, które są włączone w regulację procesów adaptacyjnych. W stanie stresu oba systemy są aktywowane przez jądro miejsca sinawego i neurony katecholaminergiczne. Układ mezolimbiczny włączony jest w analizowanie i wzmacnianie bodźców nagradzających, a także w motywowanie reakcji behawioralnych. Wydaje się, że uczestniczy także w aktywacji zachowań ukierunkowanych na osiągnięcie celu, a jego zahamowanie prowadzi

do emocjonalnego zobojętnienia i utraty inicjatywy. Układ ten jest bardzo wrażliwy na stres.

Neurony układu mezoaktywnego wysyłają aksony do kory czołowej, która odpowiada za funkcje kognitywne, takie jak osądzenie sytuacji i planowanie reakcji behawioralnej, a także do kory przedczołowej odpowiedzialnej za przewidywanie i ogniskowanie uwagi. Sugerowano, że doświadczanie sytuacji stresotwórczych zmienia metabolizm dopaminy i jej uwalnianie w układzie mezoaktywnym. Co więcej, powtarzająca się ekspozycja na stres może zmniejszać zdolność do reagowania na kolejne bodźce stresowe, prowadząc do zaburzeń funkcjonowania układu mezoaktywnego. Ekspozycja na pojedynczy nieoczekiwany i niekontrolowany bodziec awersyjny prowadzi do zahamowania uwalniania dopaminy i zakłócenia reakcji na bodźce nagradzające i awersyjne [15]. Wpływ stresu na układ mezoaktywny może się różnić w zależności od stopnia kontroli, jaką sprawujemy nad sytuacją, predyspozycji genetycznych i wcześniej zgromadzonych doświadczeń.

### STRES A UKŁAD IMMUNOLOGICZNY

Glukokortykoidy stanowią ogniwo łączące stymulację stresową ze zmianami aktywności układu odpornościowego. Wydzielanie hormonów z kory nadnerczy rośnie w odpowiedzi na procesy zapalne. Pobudzony układ immunologiczny może syntetyzować cząsteczki przypominające ACTH, choć wydaje się, że ich aktywność nie jest wystarczająca do wywołania reakcji biologicznej [75]. Cytokiny wydzielane przez komórki układu odpornościowego mogą bezpośrednio stymulować oś HPA. IL-1 stymuluje wydzielanie CRH z podwzgórza i może bezpośrednio zwiększyć sekrecję ACTH z przysadki mózgowej. Także inne cytokiny, takie jak IL-2, -6, TNF- $\alpha$  i IFN mogą bezpośrednio stymulować oś HPA, choć działanie żadnej z tych substancji nie jest tak silne jak IL-1 [62,75].

Zdaniem niektórych autorów wzrost stężenia glukokortykoidów ma chronić organizm przed uszkodzeniami wywołanymi aktywacją funkcji immunologicznych. Zmiany stężenia glukokortykoidów, zarówno te obserwowane w cyklu dobowym, jak i wywołane stymulacją stresową, są związane ze zmianami poziomu cytokin i leukocytów [24,25,26]. Glukokortykoidy tłumią ekspresję cytokin prozapalnych: IL-1, -2, -6, -8, -11, -12, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  i GM-CSF, natomiast stymulują wytwarzanie cytokin przeciwzapalnych: IL-4 i IL-10 [75]. Zmniejszenie stężenia cytokin prozapalnych jest osiągane albo przez stłumienie transkrypcji albo destabilizowanie mRNA.

Stłumienie ekspresji cytokin prozapalnych pod wpływem glukokortykoidów może stanowić przykład działania ochronnego hormonów. Zdaniem niektórych autorów istnieje ścisły związek pomiędzy cytokinami prozapalnymi, stanami depresyjnymi i wywołanymi przez stres zaburzeniami ze strony układu sercowo-naczyniowego. Podczas depresji rośnie wydzielanie czynnika martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ ), interleukiny 1 $\beta$  i interferonu [66]. Wymienione cytokiny wywołują zmiany zachowania charakterystyczne dla depresji [18,58,77]. Podanie egzogennej TNF- $\alpha$  powoduje u ludzi wystąpienie zmęczenia, smutku, stanów letargicznych i anoreksji [68]. Podobne zmiany zachowania towarzyszą podaniu interleukiny 1 $\beta$ , która powoduje

zaburzenia psychomotoryczne, zanik apetytu, zaburzenia snu i apatię [21].

Uszkodzenie mięśnia sercowego wywołane przez chroniczny stres jest skutkiem zaburzeń hormonalnych, zakłócenia funkcjonowania układu renina-angiotensyna, a także układu odpornościowego. Podczas zawału serca do krwi wydzielane są TNF- $\alpha$ , interleukina 1 $\beta$  i interleukina 6 [22,28,40]. Rosnący poziom cytokin prozapalnych, zwłaszcza TNF- $\alpha$ , towarzyszy także niewydolności lewokomorowej, kardiomiopatii i obrzękowi płuc. Wspomniany czynnik humoralny związany jest prawdopodobnie z występowaniem zachowań charakterystycznych dla stanów depresyjnych towarzyszących zaburzeniom pracy serca. Uszkodzenie serca wywołane doświadczalnie podwiązaniem tętnicy wieńcowej prowadzi u szczurów do wystąpienia anhedonii, a związanie TNF- $\alpha$ , znajdującego się we krwi, za pomocą jego rozpuszczalnego receptora zapobiega wystąpieniu takich zaburzeń zachowania [34]. Wydaje się, że opisane zależności mogą stanowić ogniwo łączące choroby układu sercowo-naczyniowego z depresją.

Stres moduluje aktywność układu immunologicznego. Ekspozycja na endotoksyny, antygeny i wywołujące infekcje mikroorganizmy prowadzi do aktywacji układu immunologicznego, której towarzyszy wzrost aktywności kory nadnerczy. Podobną reakcję mogą wywołać czynniki nieinfekcyjne. Stresory psychologiczne, takie jak stres otwartego pola czy stres unikania wywołują wydzielanie cytokin zanim jeszcze dojdzie do wzrostu uwalniania glukokortykoidów. Gwałtowna aktywacja układu odpornościowego jest prawdopodobnie uogólnioną odpowiedzią na wiele stresorów.

Funkcje układu immunologicznego mogą być modyfikowane także przez aminy katecholowe. W tym przypadku oddziaływanie to jest krótkie, bowiem dezaktywacja amin katecholowych wydzielonych do krwi postępuje bardzo szybko.

Leukocyty wyposażone są w receptory adrenergiczne. Ich liczba i rozmieszczenie są niezależne od wieku i płci, choć różnią się w różnych typach komórek. Najwięcej receptorów adrenergicznych znajduje się na powierzchni neutrofilów i komórek NK, limfocyty B i CD8 zawierają ich więcej niż limfocyty CD4 [19,20,43]. Rosnące wydzielanie amin katecholowych prowadzi do wzrostu gęstości receptorów  $\beta$ -adrenergicznych na powierzchni komórek układu odpornościowego. Nie można wykluczyć, że pod wpływem stymulacji adrenergicznej do krwiobiegu dostają się komórki charakteryzujące się dużą gęstością  $\beta$ -receptorów. Zjawisko to nie jest trwałe i zanika po około godzinie [14,29].

Zarówno adrenalina, jak i noradrenalina modyfikują układ białek adhezyjnych na powierzchni leukocytów i komórek śródbłonna. Pod wpływem stymulacji adrenergicznej maleje liczba komórek odpornościowych przylegających do komórek śródbłonna, rośnie natomiast ich liczba w osoczu. Działanie noradrenaliny jest słabsze, a wynika to prawdopodobnie z mniejszego powinowactwa noradrenaliny do receptorów  $\beta$ -adrenergicznych [13].

### OCENA ZAGROŻENIA I RADZENIE SOBIE ZE STRESEM

Adaptacyjna reakcja na stres jest regulowana głównie przez aktywację nerwowych szlaków katecholaminergicznych,

a także układu limbicznego i osi HPA. Konsekwencją tego jest wzrost osoczowego stężenia A, NA, ACTH i glukokortykoidów. Jakość reakcji adaptacyjnej zależy od cech bodźca stresotwórczego, jego subiektywnej oceny, a także wyboru strategii postępowania.

Opisano dwa główne sposoby radzenia sobie ze stresem. Pierwszy z nich jest sposobem aktywnym połączonym z występowaniem reakcji obronnych, z wysiłkiem ukierunkowanym na wyjście z sytuacji, walką o zachowanie kontroli i charakteryzuje się aktywacją układu SAS. Przedłużona aktywacja współczulna prowadzi do rozwoju zaburzeń somatycznych występujących w obrębie układu sercowo-naczyniowego, takich jak choroba wieńcowa, arytmia i zawał serca. U zdrowego człowieka ryzyko powstania uszkodzeń w obrębie układu sercowo-naczyniowego pod wpływem ostrego stresu jest, mimo intensywnej aktywacji współczulnej, minimalne. Stres taki może jednak doprowadzić do ujawnienia się utajonej dysfunkcji układu sercowo-naczyniowego [27,35].

Pasywny sposób reagowania na stres jest związany z poczuciem klęski, utratą kontroli, niezdolnością do poradzenia sobie, bezradnością i dominującą aktywacją osi HPA [3,69]. Chroniczna aktywacja tej osi spowodowana intensywną lub przedłużoną ekspozycją na stres, w połączeniu z trudnościami z radzeniem sobie w sytuacji stresowej i utratą kontroli może spowodować zaburzenia funkcjonowania ujemnych sprzężeń zwrotnych regulujących aktywność osi HPA. Konsekwencją tego jest długotrwałe utrzymywanie się podwyższonego stężenia glukokortykoidów we krwi.

Ważnym aspektem reakcji adaptacyjnych jest ochrona organizmu przed skutkami przewlekłej aktywacji układów neurohormonalnych odpowiedzialnych za reakcje na stres. Jeśli organizm nie jest zdolny do wygaszenia pobudzenia po zakończeniu ekspozycji na stres lub przewlekle znajduje się w sytuacji stresotwórczej, to konsekwencją tego jest rozwój wielu zaburzeń psychopatologicznych, takich jak depresja i stany lękowe. Zaburzenia te współistnieją ze sobą w obrazie klinicznym zespołu stresu pourazowego znacząco pogarszając komfort życia osób dotkniętych tym syndromem.

### **ZESPÓŁ STRESU POURAZOWEGO**

Zespół stresu pourazowego (post-traumatic stress disorder - PTSD) jest ciężkim zaburzeniem psychicznym, które rozwija się u ludzi po traumatycznych przeżyciach. Wyniki doświadczeń i obserwacji sugerują, że trauma lub stresory, których działanie na organizm utrzymuje się przez dłuższy czas mogą powodować zmiany w funkcjonowaniu struktur neuroanatomicznych, a także zmiany organizacji połączeń neuronalnych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Z rozwojem zaburzeń charakterystycznych dla zespołu PTSD kojarzone są zakłócenia funkcjonowania centralnych, a być może także obwodowych struktur noradrenergicznych. Warto wobec tego zająć się noradrenergicznymi dysfunkcjami, które obserwuje się u osób dotkniętych zespołem PTSD, a także rozważyć rolę tego typu zaburzeń w zainicjowaniu i utrzymaniu objawów charakterystycznych dla tego zespołu.

PTSD to zespół opóźnionych reakcji stresowych, który nawraca wielokrotnie, nawet po upływie długiego cza-

su od doświadczenia traumatycznego. Jest konsekwencją ekspozycji na bodźce traumatyczne o dużym natężeniu, takie jak udział w konflikcie zbrojnym, katastrofa naturalna, występowanie w roli zakładnika, wypadki komunikacyjne, gwałt lub przemoc fizyczna [36,63,78]. Wydaje się interesujące, że zasadnicze znaczenie w wyzwoleniu zespołu PTSD mają bodźce o charakterze psychicznym. Cierpienie fizyczne, mimo że jest istotnym elementem traumatyzującego doświadczenia, wyzwala inne reakcje neurohormonalne [32].

Objawy zespołu PTSD obejmują nawracające wspomnienia (flashbacks), koszmary nocne, poczucie niższej wartości, pobudliwość psychoruchową, zaburzenia snu, poczucie winy, odrętwienie uczuciowe, przesadne unikanie ryzyka, poczucie odmienności. U ofiar występuje odrętwienie emocjonalne w odniesieniu do codziennych wydarzeń oraz uczucie wyobcowania. Cierpienie emocjonalne towarzyszące zespołowi stresu pourazowego może powodować nasilenie różnych zaburzeń, takich jak kłopoty ze snem, poczucie winy związane z tym, że się ocalało, podczas gdy inni zginęli, trudności ze skupieniem uwagi oraz przesadna reakcja podrywania się (startle response) na nieoczekiwane bodźce. Wymienione kliniczne objawy zespołu PTSD określa się jako reakcje warunkowe, wyuczone w kontekście poważnych, zagrażających życiu sytuacji bodźcowych. Reakcje typowe dla stresu pourazowego mogą wystąpić w postaci ostrej - od razu po doświadczeniu traumy - i ustępować powoli w ciągu kolejnych miesięcy. Reakcje takie mogą też utrzymywać się przez miesiące i lata, przechodząc w chroniczny zespół zwany wzorcem zalegającego stresu. Mogą także pojawić się dopiero po upływie miesięcy lub lat - oba wspomniane zespoły wciąż są wykrywane u weteranów II wojny światowej i wojny koreańskiej, mimo że od tamtych wydarzeń minęło ponad pół wieku.

### **MECHANIZMY NORADRENERGICZNE W ZESPOLU PTSD**

W 1941 roku u żołnierzy, u których zaburzenia psychiczne zdawały się korelować z doświadczeniami wojennymi, po raz pierwszy zaobserwowano nadreaktywność układu współczulno-nadnerczowego z całym towarzyszącym jej zespołem objawów: wzrostem częstotliwości skurczów serca i ciśnienia tętniczego krwi, rozdrażnieniem, mdłościami, palpitacjami, zawrotami głowy i omdleniami [9]. Sugerowano już wtedy, że istotą zespołu PTSD jest warunkowa reakcja początkowo wytworzona w zetknięciu z traumatycznym doświadczeniem, a następnie okazywana w sytuacjach, które nie wiążą się bezpośrednio z zagrożeniem, jednak mogą przypominać okoliczności doznania traumy [42]. Badano ciśnienie krwi, puls, EEG płata czołowego, ruchy gałek ocznych, temperaturę, opór elektryczny skóry, które to parametry znajdują się pod kontrolą układu współczulno-nadnerczowego. W testach laboratoryjnych posługiwano się przezroczami (z komentarzem lub bez), ukazującymi sceny podobne do wydarzenia traumatyzującego lub skłaniano badanych do czytania opisów wydarzeń przypominających im tragiczne przeżycia. Wyniki porównywano z uzyskanymi w grupie kontrolnej lub u tych samych osób bez stymulacji stresowej [9,10].

Wydaje się, że część zmian zaobserwowanych w tych wczesnych badaniach mogła być spowodowana stresem

antycypacji – pacjenci zdawali sobie sprawę, że za chwilę będą musieli oglądać sceny, które są dla nich trudne do zaakceptowania. Zastrzeżenie to dotyczy zmian pulsu i ciśnienia tętniczego. Obecnie powtarza się tamte doświadczenia w wersji zmodyfikowanej tak, by uniknąć stresu antycypacji.

Wspólnym objawem występującym u wszystkich pacjentów jest wzrost reaktywności na traumatyczne wspomnienia. U weteranów z Wietnamu cierpiących na zespół PTSD stwierdzono wzrost częstotliwości skurczów serca w reakcji na odtwarzany z taśmy odgłos strzału, podczas gdy testom arytmetycznym nie towarzyszyły zmiany parametrów sercowo-naczyniowych. Badania przeprowadzone na zwierzętach sugerują, że reakcja startowa w odpowiedzi na nieoczekiwany bodziec akustyczny jest następstwem pobudzenia receptorów CRH<sub>1</sub> i CRH<sub>2</sub> [59,69]. Jeśli tak, to CRH wywiera działanie lękotwórcze poprzez oba typy receptorów.

Reakcja sercowo-naczyniowa na wojenne dźwięki i obrazy była silniejsza u weteranów z zespołem PTSD niż u ich zdrowych kolegów. Pacjenci ci reagowali także pobudzeniem stresowym słuchając tekstów opisujących wydarzenia, których byli świadkami [5,6,7]. Te same objawy stwierdzono u weteranów II wojny światowej i wojny koreańskiej, a także u osób cywilnych, które doświadczyły silnego stresu [52,65].

Neurobiologia zaburzeń związanych z zespołem PTSD nie została do końca zbadana, wydaje się jednak, że istotną rolę odgrywają tu zmiany funkcjonowania układu katecholaminergicznego wywołane przez traumę. W kontekście regulacji reakcji na stres, a także związanych z tym reakcji lękowych, szczególnie istotną jest aktywność neuronów noradrenergicznych jądra miejsca sinawego, jak i projekcje wysyłane z tej struktury do podwzgórza, ciał migdałowatych i innych struktur układu limbicznego oraz kory przedczołowej. Wpływ neuronów znajdujących się w jądrze miejsca sinawego na funkcjonowanie mózgu jest bardzo wyraźny. Neurony te mogą kontrolować zarówno procesy postrzegania, jak i wpływać na modyfikację zachowań w obliczu stresu [51]. W licznych badaniach doświadczalnych udowodniono znaczenie NA w regulacji natężenia uwagi, pamięci i pobudzenia nerwowego [12,67]. Sugerowano, że zmienione funkcjonowanie i reaktywność neuronów noradrenergicznych może odpowiadać za nadpobudliwość i powtarzanie się doznań związanych z zespołem PTSD. W wielu doświadczeniach potwierdzono sugestie, że układ noradrenergiczny u pacjentów z tym zespołem jest nadaktywny, przy czym dotyczy to zarówno struktur ośrodkowych, jak i obwodowych [51]. Analizując funkcje noradrenergiczne poprzez pomiary obwodowego poziomu NA lub poziomu markerów układu autonomicznego należy pamiętać, że stopień, w jakim obwodowe zmiany aktywności noradrenergicznej odbijają to, co dzieje się w strukturach ośrodkowych jest zależny od wielu czynników. Istotne jest to, czy układ obwodowy i ośrodkowy podlegają koaktywacji, czy uwalniana ośrodkowo NA jest regulatorem „wypływu” współczulnego, innymi słowy czy pobudza obwodowe neurony współczulne, a także to, jakie są interakcje między obwodowym i ośrodkowym układem nerwowym. W badaniach tego typu warto także zwrócić uwagę, czy nadaktywność układu noradrenergicznego nie

współistnieje z innymi schorzeniami (np. nadciśnienie czy cukrzyca), na które mogą uskarżać się pacjenci.

Hipoteza, że to właśnie NA odpowiada za nadpobudliwość i powtarzanie się objawów związanych z zespołem PTSD jest poglądem szeroko rozpowszechnionym. Rosnąca aktywność noradrenergiczna w strukturach mózgowych odpowiedzialnych za pamięć i warunkowanie lękowe jest wiązana z rozwojem i utrzymywaniem się tego zespołu [31]. Jednak, o ile wzrost aktywności noradrenergicznej może bezpośrednio odpowiadać za nadpobudliwość i nawracanie objawów zespołu PTSD, to rozregulowany układ sprzężeń zwrotnych, które łączą oś HPA i ciało migdałowate z jądrem miejsca sinawego może wyjaśnić, dlaczego nie dochodzi do wygaszania aktywności neuronów noradrenergicznych. W tym kontekście rozważa się także rolę glukokortykoidów, CRH i opioidów endogennych [45,54,62,73].

Wzrost aktywności obwodowych neuronów współczulnych u pacjentów z zespołem PTSD jest dobrze udokumentowany. U osób tych stwierdzono zmiany ciśnienia krwi, częstości skurczów serca, oporu elektrycznego skóry w porównaniu zarówno ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej, jak i z pacjentami psychiatrycznymi hospitalizowanymi z powodu innych zaburzeń. W takich samych porównaniach wykazano u pacjentów z zespołem PTSD wzrost ekskrecji z moczem zarówno A, jak i NA [6,48,49,55]. Choć trudno jednoznacznie ocenić, czy zespół PTSD wiąże się ze wzrostem spoczynkowej aktywności układu współczulno-nadnerczowego, to wydaje się pewne, że pacjenci z tym syndromem wykazują podwyższoną reaktywność w stanie stresu.

Pacjenci z zespołem PTSD reagują wzrostem osocznego poziomu NA na bodziec stresowy aplikowany w kontrolowanych warunkach laboratoryjnych. Właśnie ta wzmożona obwodowa aktywność noradrenergiczna w reakcji na stres odpowiada za wzrost stężenia NA w moczu tych chorych. Jednak wykazano, że u tych pacjentów poziom NA w płynie mózgowo-rdzeniowym w warunkach spoczynkowych jest podwyższony w porównaniu z grupą kontrolną, a w osoczu krwi u obu grup nie zaobserwowano takiej zależności [29]. Co więcej, wydaje się, że poziom NA w płynie mózgowo-rdzeniowym jest skorelowany z ostrością objawów PTSD, natomiast stężenie NA w osoczu nie wykazuje takiego związku.

U pacjentów z zespołem PTSD badano także liczbę i funkcjonowanie receptorów noradrenergicznych w płytkach krwi. Osoby z syndromem charakteryzowały się zmniejszoną liczbą receptorów  $\alpha_2$  [52]; wydaje się możliwe, że jest to skutkiem internalizacji receptorów w reakcji na chronicznie podwyższone stężenie NA. Jednak nie jest to zgodne z wynikami, które świadczą o tym, że spoczynkowy poziom NA we krwi osób z tym zespołem nie odbiega od normy, a rośnie tylko w warunkach stresu. Możliwe także, że PTSD powoduje spadek powinowactwa receptorów do agonisty, nie wpływając przy tym na ich liczbę, co do pewnego stopnia może tłumaczyć tę sprzeczność.

Badania przeprowadzone z użyciem johimbiny, antagonisty autoreceptorów  $\alpha_2$ , wykazały, że 70% pacjentów z PTSD reaguje na ten środek atakami paniki, co sugeruje, że dochodzi u nich do podwyższonej wrażliwości na stymula-

cję  $\alpha_2$  [67]. Pozytrona tomografia emisyjna pozwoliła wykazać, że większe dawki johimbiny zmniejszają przepływ krwi i spowalniają metabolizm glukozy w ośrodkach mózgowych unerwionych przez aksony neuronów noradrenergicznych, takich jak kora skroniowa, potyliczna, czołowa, podczas gdy małe dawki nie wywierają takiego skutku [11]. Wydaje się, że wspomniane zmiany są konsekwencją wywołanego przez NA obniżenia metabolizmu mózgowego, a ten z kolei związany jest z natężeniem objawów, takich jak spowodowane przez johimbine napady lęku i symptomy przypominające zespół PTSD. Sugestię tę potwierdzają wyniki innych badań, w których wykazano, że wysoki poziom NA może obniżyć aktywność kory przedczołowej prowadząc do wykształcenia nawykowego reagowania na bodźce, co znajduje się pod kontrolą niższych pięter mózgu, podczas gdy uwaga skupiona jest na bodźcach uznanych za zagrażające [2]. Taki sposób reagowania prowadzi do nadpobudliwości i nadwrażliwości obserwowanych u pacjentów z zespołem PTSD. Podwyższona aktywność noradrenergiczna w obrębie kory przedczołowej może także odpowiadać za pojawianie się natrętnych myśli i wspomnień charakterystycznych dla tego zespołu zaburzeń. Co ważniejsze, spadek aktywności kory przedczołowej wywołany przez NA może uczestniczyć w procesie warunkowania lękowego, którym steruje ciało migdałowate [51].

#### **ROLA NORADRENALINY W ZMIANACH ZACHOWANIA OBSERWOWANYCH W PTSD**

Rosnąca aktywność bioelektryczna komórek noradrenergicznych jądra miejsca sinawego powoduje wzrost natężenia uwagi i czujności, podczas gdy spadek aktywności związany jest z sennością i snem wolnofalowym [4]. Zaobserwowano, że NA ogranicza postsynaptyczną aktywność w neuronach docelowych, czego konsekwencją jest rosnąca reaktywność na bodźce pobudzające i hamujące. Można to zaobserwować tylko wtedy, gdy NA osiągnie odpowiedni poziom. Wzrost stężenia NA obserwowano podczas epizodów stresu ostrego i chronicznego w ciele migdałowatym, podwzgórzu, wzgórzu, prążkowie i korze przedczołowej. Bodźce zagrażające, a także bezpośrednia stymulacja jądra miejsca sinawego wywołują u zwierząt doświadczalnych reakcje lękowe związane z podwyższoną czujnością, podczas gdy zastosowanie antagonistów receptorów noradrenergicznych lub usunięcie miejsca sinawego tłumi zachowania lękowe [72]. Co ciekawe, badania przeprowadzone u szczurów i małp wykazały, że funkcje kognitywne w obrębie kory przedczołowej, a więc w obszarze włączonym w procesy sterowania natężeniem uwagi, planowania i organizacji zachowania, zyskują na sprawności w obliczu umiarkowanego wzrostu wydzielania NA. Jest to prawdopodobnie zależne od postsynaptycznych receptorów  $\alpha_{2a}$ , co potwierdza przypuszczenie, że wspomniany typ receptorów hamuje w korze przedczołowej te procesy, które nie są adekwatne do sytuacji blokując przetwarzanie impulsów niezwiązanych bezpośrednio z sytuacją stresową. Zgodnie z tym założeniem bodźce pobudzające mogą wybiórczo sterować procesami postsynaptycznymi podnosząc wpływ noradrenaliny z jądra miejsca sinawego, a przez to wzmacniać natężenie uwagi. Jednak, w sytuacji ekstremalnie stresowej, kiedy poziom NA jest bardzo wysoki, dochodzi także do wiązania się NA z postsynaptycznymi receptorami  $\alpha_1$ , co powoduje wygaszenie aktywności

kory przedczołowej. Sugerowano, że taki sposób aktywacji przełącza organizm na instynktowny tryb reagowania, co może mieć duże znaczenie dla przetrwania w niekorzystnych, zagrażających życiu warunkach [2].

U pacjentów z zespołem PTSD obserwuje się także zaburzenia snu. Osoby takie wykazują skrócenie czasu snu, wzrost aktywności ruchów gałek ocznych w fazie REM i rosnącą liczbę wybudzeń śródśennych [50,61]. Wykazano, że prazosyna, antagonistą receptorów adrenergicznych  $\alpha_1$ , jest skutecznym lekiem niwelującym koszmary senne, które często zdarzają się u tych pacjentów [58]. O ile wydaje się, że rola NA w pobudzeniu i regulacji snu jest oczywista, o tyle niewiele wiadomo o jej wpływie na objawy nadpobudliwości, takie jak osłabiona koncentracja i drażliwość. Zrozumienie biologicznych mechanizmów, które wiążą się z regulacją tych zachowań wymaga dalszych badań.

Wiadomo, że NA włączona jest w procesy konsolidacji pamięci, a nadaktywność noradrenergiczna może odpowiadać za powstawanie natrętnych i zabarwionych emocjonalnie wspomnień związanych z doznaną traumą. Umiarkowany wzrost stężenia NA sprzyja konsolidacji pamięci, podczas gdy jej wysokie stężenie hamuje ten proces [2]. Konsolidacji pamięci związanej z pobudzeniem nerwowym zapobiega propranolol, popularny antagonistą receptorów  $\beta$ -adrenergicznych. Lek ten używany jest w terapii po zawale mięśnia sercowego, ponieważ zmniejsza wrażliwość komórek na aminy katecholowe, jego wpływ na pamięć jest przykładem działania obwodowego. Propranolol podany bezpośrednio po zadziałaniu traumatycznego bodźca, który mógłby wywołać zespół PTSD, znacznie ogranicza jego wpływ na ośrodkowy układ nerwowy, zapobiegając niektórym objawom [56]. Działające ośrodkowo leki o charakterze antagonistów receptorów  $\beta$  mogą blokować powstawanie wspomnień wywołanych bodźcami o zabarwieniu emocjonalnym. Ponieważ wykazano, że wzrost wpływu noradrenergicznego spowodowany przez johimbine wzmacnia zapamiętywanie wydarzeń zarówno emocjonalnie pobudzających, jak i neutralnych, wydaje się, że NA poprawia zapamiętywanie także w sytuacji, która nie jest związana z pobudzeniem emocjonalnym. Wykazano korelację między stężeniem metabolitów NA a rosnącym zapamiętywaniem emocjonalnie zabarwionych epizodów, które prezentowano badanym [66]. Ponieważ aktywność noradrenergiczna u pacjentów z PTSD jest wyższa podczas działania bodźca emocjonalnego i stresowego, kodowanie wspomnień u tych osób jest wydajniejsze, co z kolei może sprawić, że rozwiną się u nich i będą utrzymywały natrętne myśli i wspomnienia. Potwierdzono to wykazując, że johimbina aplikowana w sytuacji stresotwórczej powoduje powstawanie natrętnych wspomnień [67]. Wykazano także, że ekskrecja NA z moczem jest dodatnio skorelowana z intensywnością wspomnień o traumatycznym zdarzeniu. Wydaje się oczywiste, że trauma stanowi rodzaj stresu, który podwyższa wydzielanie NA z neuronów noradrenergicznych [51].

U pacjentów wykazujących objawy zespołu PTSD traumatyczne doświadczenia wiążą się na ogół z dużą liczbą sygnałów i bodźców dopływających do środowiska. Bodźce te są zapamiętywane i kojarzone z sygnałami, które co prawda nie miały bezpośredniego związku z doznany urazem, jednak towarzyszyły sytuacji stresotwórczej. Ekspozycja



pacjenta na któryś z takich nieszkodliwych w gruncie rzeczy sygnałów powoduje wystąpienie silnej reakcji stresowej. Zjawisko to nosi nazwę warunkowania lękowego. Wydaje się, że ciało migdałowate włączone jest w regulację zachowań awersyjnych, dzięki koordynowaniu sygnałów docierających do niego ze wzgórza, hipokampa i kory przedczołowej. Wysyłając impulsację zwrotną do tych samych struktur ciało migdałowate koordynuje logicznie zaplanowane zachowania obronne. W tym procesie uczestniczy także jądro środkowe ciała migdałowatego, jednak jego rola polega przede wszystkim na uruchamianiu prostych reakcji awersyjnych o charakterze automatycznym. Ośrodki mózgowie, które doświadczają tej impulsacji to okołowodociągowa istota szara, *nucleus parabrachialis*, podwzgórze, jądro miejsca sinawego, przodomózgowie i przegroda. Wykazano, że rosnący wypływ noradrenergiczny z miejsca sinawego może odgrywać istotną rolę w ekspresji lęku będącego skutkiem wcześniejszego warunkowania. Iniekcja klonidyny, agonisty noradrenergicznych receptorów  $\alpha_2$ , która obniża wydzielanie NA poprzez aktywację receptorów presynaptycznych, do obu ciał migdałowatych blokuje wystąpienie i ekspresję lęku będącego skutkiem warunkowania. Noradrenergiczny wypływ w obrębie ciała migdałowatego odgrywa zasadniczą rolę w rozwoju i nawracaniu objawów lękowych u pacjentów z zespołem PTSD. Nie jest do końca pewne, czy taki wzrost aktywności noradrenergicznej poprzedza traumę, czy też jest jej skutkiem. Rosnący wypływ noradrenergiczny w ciele migdałowatym po traumatycznym doświadczeniu może powodować wystąpienie reakcji warunkowych na prezentację jakiegokolwiek, nawet niegroźnego, bodźca związanego z sytuacją stresotwórczą [64].

Innym regionem mózgu, który może być zaangażowany w występowanie reakcji lękowych jest pośrednia kora przedczołowa. NA znana jest z obniżania metabolizmu glukozy w obrębie tej struktury, co sugeruje spadek aktywności tego obszaru korowego podczas ekspozycji na stres. Ponieważ wspomniany ośrodek nerwowy wpływa hamująco na ciało migdałowate, spadek jego aktywności w stanie stresu ułatwia pojawienie się reakcji lękowej sterowanej przez *amygdala* [51].

#### ZMIANY AKTYWNOŚCI OSI HPA W ZESPOLE STRESU POURAZOWEGO

Charakterystycznym objawem zespołu stresu pourazowego są zaburzenia regulacji osi HPA [37,46], choć nie u wszystkich pacjentów przebiegają one jednakowo. Niektórzy autorzy sugerują, że wzrost stężenia kortyzolu w ślinie występuje tylko u osób, u których zespołowi stresu pourazowego towarzyszy depresja [79]. Wydaje się także, że intensywność stymulacji glukokortykoidowej u pacjentów z zespołem PTSD jest zależna od wieku. U starszych pacjentów zmniejszenie wydzielania kortyzolu i spadek gęstości limfocytarnych receptorów glukokortykoidowych pod wpływem deksametazonu zaznacza się wyraźniej niż u osób młodych [78].

Interakcje między osią HPA i ośrodkowym układem noradrenergicznym są dobrze udokumentowane. Oba układy neurohormonalne aktywowane są przez bodźce stresotwórcze, jednak o ile reakcja układu noradrenergicznego pojawia się natychmiast, o tyle reakcja osi HPA jest odsunięta w czasie i pojawia się w kilka minut lub nawet jeszcze później po zadziałaniu bodźca.

Natura związku między dwoma wspomnianymi układami była już omawiana. Warto przypomnieć, że NA wydzielana z projekcji biegnących do jądra przykomorowego z neuronów A2 powoduje wzrost wydzielania CRH i wazopresyny argininowej, a oba te hormony powodują uruchomienie kaskady reakcji prowadzących do zwiększenia sekrecji glukokortykoidów z kory nadnerczy [39].

Nie ulega wątpliwości, że u pacjentów z PTSD dochodzi do zwiększonej sekrecji CRH, jednak nie wiadomo, jaka jest przyczyna tej zmiany i czy może być ona związana z dysfunkcją układu noradrenergicznego. Podwyższony poziom CRH w płynie mózgowo-rdzeniowym obserwowano u weteranów wojny wietnamskiej wykazujących objawy zespołu PTSD [42,48]. Możliwe, że rosnące wydzielanie CRH jest następstwem zmian zachodzących w podwzgórzu, nie można jednak wykluczyć, że CRH w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z tym zespołem pochodzi ze źródeł znajdujących się poza podwzgórzem [11,30]. Miejsce sinawe unerwione jest przez neurony zawierające CRH, które docierają do niego z jąder podstawy. Antagoniści CRH blokują wywołaną przez stres aktywację jądra miejsca sinawego i obecnie znajdują zastosowanie w terapii zaburzeń lękowych u pacjentów z zespołem PTSD [1].

W prawidłowych warunkach wytwarzanie CRH w podwzgórzu jest blokowane w wyniku ujemnego sprzężenia zwrotnego przez obwodowe glukokortykoidy. Jednak adrenalectomia, która podwyższa ekspresję CRH w jądrze przykomorowym, hamuje jednocześnie jego syntezę w ciele migdałowatym. Glukokortykoidy mogą wpływać hamująco na wydzielanie kortykoliberyny w obrębie HPA jednocześnie aktywując syntezę CRH w innych regionach mózgu. Znajdujące się pod kontrolą CRH interakcje pomiędzy ciałem migdałowatym a jądrem miejsca sinawego mogą uczestniczyć w inicjowaniu reakcji adaptowania się do bodźca i uczenia się zachowań związanych z daną sytuacją.

Zaburzenia noradrenergiczne u pacjentów z zespołem PTSD mogą być wynikiem regulacji zarówno pośrednich, jak i bezpośrednich.

Ośrodkowa aktywność noradrenergiczna może być regulowana za pośrednictwem mechanizmów serotonergicznnych. Neurony wydzielające serotoninę gęsto unerwiają NLC, a zatem zmienione działanie układu serotonergicznego może rzutować na funkcje jądra miejsca sinawego. Układ noradrenergiczny i serotonergiczny powiązane są jednak tak ściśle, że trudno zdecydować, co stanowi skutek, a co przyczynę [46].

Uwalnianie CRH z zakończeń nerwowych w obrębie NLC stymuluje sekrecję NA. Zarówno stres chroniczny, jak i podawanie egzogennej CRH powoduje u szczurów wzrost zawartości hydroksylazy tyrozynowej w NLC. Enzym ten odpowiada za syntezę NA. U szczurów eksponowanych na chroniczny stres zawartość NA rośnie także w hipokampie. Wyniki te niewiele mówią o tym, jak u osobnika dochodzi do rozwinięcia się zespołu PTSD, jednak wyjaśniają, dlaczego symptomy tego zespołu utrzymują się tak długo. Chronicznie podwyższony poziom CRH poza podwzgórzem sprzyja utrzymaniu nadaktywności noradrenergicznej [30]. Rosnąca impulsacja noradrenergiczna

w przodomózgowiu i korze inicjuje reakcje adaptacyjne w odpowiedzi na bodźce środowiskowe. U osoby cierpiącej na PTSD ekspozycja w przyszłości na bodziec środowiskowy związany z doznaną traumą wywołuje wyuczoną reakcję lękową prowadzącą do zwiększenia wpływu NA we wszystkich strukturach mózgowych związanych z reakcją na stres [6,10,31].

CRH i opioidy endogenne mogą współpracować w regulowaniu aktywności jądra miejsca sinawego podczas stresu. Wyniki dotyczące poziomu  $\beta$ -endorfin są natomiast sprzeczne. Wspomniana teoria zakłada, że opioidy mogą regulować reakcje adaptacyjne w stanie stresu. Wykazano, że u dzieci, które zostały hospitalizowane z powodu ciężkich oparzeń, duże dawki morfiny ograniczały wystąpienie zespołu PTSD. Może to być związane z tłumieniem wzrostu aktywności noradrenergicznej przez morfinę, a może być także spowodowane jej silnym działaniem przeciwbólowym. Badania takie należy jednak powtórzyć z użyciem innych środków blokujących transmisję noradrenergiczną, takich jak klonidyna i propranolol, a także z zastosowaniem innych środków przeciwbólowych [45,73].

Najciekawsze pytanie dotyczy problemu, dlaczego u jednych ludzi rozwija się zespół PTSD, a inni z poważnych opresji wychodzą w zasadzie bez szwanku lub z innego typu zaburzeniami psychiatrycznymi, takimi jak depresja, uzależnienie czy choroby psychosomatyczne. Wydaje się, że zasadnicze znaczenie dla rozwoju zespołu PTSD ma NA. Bierze ona udział w tworzeniu nawracających wspomnień, zaburzeniach snu, koszmarach sennych, nadpobudliwości i nadwrażliwości. Nie można wykluczyć, że do wykształcenia tego zespołu PTSD dochodzi u osób, które zostały wcześniej niejako uwrażliwione przez ekspozycję na stres ostry lub chroniczny. Możliwe także, że osoby takie mają genetyczne predyspozycje do tego typu zaburzeń; u osób takich kaskada reakcji spowodowanych stresem i mechanizmy homeostatyczne, których zadanie polega na przywróceniu stanu wyjściowego są labilne i podatne na zaburzenia. Nadreaktywność transmisji noradrenergicznej lub kortykoliberynowej może uruchomić kaskadę wielosygnałowych zmian prowadzących do warunkowania lękowego i powstania natrętnych wspomnień, co bardzo zwiększa ryzyko wystąpienia PTSD.

## PODSUMOWANIE

Źródłem stresu, którego doznajemy we współczesnym świecie są najczęściej zaburzone stosunki społeczne lub trudne do spełnienia wymagania wpływające z funkcjonowania w społeczeństwie. Osobną grupę bodźców wywołujących reakcje stresowe stanowią wydarzenia traumatyczne. Niezależnie od przyczyny, która spowodowała wystąpienie stresu, organizm reaguje zwiększeniem aktywności układów neurohormonalnych, od których sprawności zależy przetrwanie w niesprzyjających warunkach. Reakcje adaptacyjne kontrolowane przez układ SAS i oś HPA umożliwiają dostosowanie się do zwiększonych wymagań stawianych przez stresory środowiskowe i endogenne. W warunkach stresu aktywowane są także ośrodkowe układy monoaminergiczne i układ limbiczny. Hormony stresu uważane są za aktywatory reakcji fizjologicznych, mogą jednak powodować także ich wygaszanie. Klasycznym

przykładem jest tłumienie przewodzenia impulsów w obrębie neuronów. Efekt ten wywołany jest przez glukokortykoidy w stanie silnego stresu, a warunkiem wystąpienia takiej reakcji jest bardzo wysokie stężenie tych hormonów. Innym przykładem działania ochronnego wywieranego przez hormony stresu jest tłumienie ekspresji cytokin prozapalnych. Przeciwwapalne działanie glukokortykoidów zabezpiecza organizm przed skutkami nadmiernej aktywacji immunologicznej. Wzrost aktywności układu odpornościowego obserwowany jest u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi. Wydzielanie czynników prozapalnych rośnie w stanach depresyjnych, a podanie egzogenego TNF- $\alpha$  i interleukiny 1 $\beta$  powoduje zmiany zachowania i zaburzenia psychomotoryczne podobne do obserwowanych w stanie depresji.

Aktywacja układu SAS i osi HPA w stanie stresu ma charakter przystosowawczy, jeśli jednak jest zbyt silna lub utrzymuje się zbyt długo może się stać przyczyną poważnych dolegliwości o charakterze zarówno somatycznym, jak i psychicznym. Klasycznym przykładem tego zjawiska jest zespół stresu pourazowego.

Zespół ten jest ciężkim zaburzeniem psychicznym występującym u osób, które padły ofiarą traumatycznych wydarzeń. Na podstawie dostępnych dzisiaj informacji nie sposób określić jaka jest bepośrednia przyczyna rozwoju wspomnianego syndromu. Nie wydaje się, aby jego wystąpienie związane było z natężeniem bodźca stresotwórczego. Za taką interpretacją przemawia to, że PTSD może się pojawić u osoby narażonej na stres o stosunkowo niewielkim nasileniu - taka reakcja często występuje u świadków dramatycznych wydarzeń, którzy nie zostali bezpośrednio dotknięci ich skutkami. Jednak u niektórych ofiar napadów i uczestników działań wojennych stres pourazowy nie rozwija się. Wydaje się, że wystąpienie PTSD może być uwarunkowane genetycznie lub dotyczyć osób, które przez wcześniejszą ekspozycję na stres innego typu zostały niejako uwrażliwione na stymulację związaną z bodźcem traumatycznym. Badania nad tym ostatnim problemem utrudnione są względami etycznymi.

Wiele objawów charakterystycznych dla PTSD uwarunkowanych jest zaburzeniami przekątnictwa monoaminergicznego. Syndrom ten związany jest przede wszystkim ze zmianami ośrodkowej aktywności noradrenergicznej. Stosowanie środków farmakologicznych współpracujących z ośrodkowym układem noradrenergicznym może wygaszać lub nasilać objawy charakterystyczne dla PTSD. Do leków takich należą propranolol, prazosyna i johimbina. Wydaje się, że leki działające na inne układy neurohormonalne, np. morfina oddziałująca na układ opioidowy, mogą być przydatne w zapobieganiu PTSD, jednak efekt ten może być związany z ich silnie przeciwbólowym działaniem.

Badania nad zespołem stresu pourazowego prowadzone są w wielu ośrodkach naukowych. Tak duże zainteresowanie tym problemem można przypisać temu, że w niesprzyjających okolicznościach każdy może paść ofiarą PTSD. Objawy towarzyszące temu syndromowi mogą skutecznie zdeorganizować życie pacjenta, a leczenie jest długotrwałe, kosztowne i bardzo często nie przynosi zamierzonych efektów.

## PIŚMIENICTWO

- [1] Abercrombie E.D., Keller R.W.Jr, Zigmond M.J.: Characterization of hippocampal norepinephrine release as measured by microdialysis perfusion: pharmacological and behavioral studies. *Neuroscience*, 1988; 27: 897–904
- [2] Arnsten A.F.: Catecholamine regulation of the prefrontal cortex. *J. Psychopharmacol.*, 1997; 11: 151–162
- [3] Bakshi V.P., Kalin N.H.: Corticotropin-releasing hormone and animal models of anxiety: gene-environment interactions. *Biol. Psychiatry*, 2000; 48: 1175–1198
- [4] Berridge C.W., Foote S.L.: Enhancement of behavioral and electroencephalographic indices of waking following stimulation of noradrenergic  $\beta$ -receptors within the medial septal region of the basal forebrain. *J. Neurosci.*, 1996; 16: 6999–7009
- [5] Blanchard E.B., Kolb L.C., Gerardi R.J., Ryan P., Pallmeyer T.P.: Cardiac response to relevant stimuli as an adjunctive tool for diagnostic post-traumatic stress disorder in Vietnam veterans. *Behav. Ther.*, 1986; 17: 592–606
- [6] Blanchard E.B., Kolb L.C., Prins A., Gates S., McCoy G.C.: Changes in plasma norepinephrine to combat-related stimuli among Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1991; 179: 371–373
- [7] Blanchard R.J., Taukulis H.K., Rodgers R.J., Magee L.K., Blanchard D.C.: Yohimbine potentiates active defensive responses to threatening stimuli in Swiss-Webster mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1993; 44: 673–681
- [8] Bremner J.D.: Does stress damage the brain? *Biol. Psychiatry*, 1999; 45: 797–805
- [9] Bremner J.D., Krystal J.H., Southwick S.M., Charney D.S.: Noradrenergic mechanisms in stress and anxiety: I. Preclinical studies. *Synapse*, 1996; 23: 28–38
- [10] Bremner J.D., Krystal J.H., Southwick S.M., Charney D.S.: Noradrenergic mechanisms in stress and anxiety: II. Clinical studies. *Synapse*, 1996; 23: 39–51
- [11] Bremner J.D., Licinio J., Darnell A., Krystal J.H., Owens M.J., Southwick S.M., Nemeroff C.B., Charney D.S.: Elevated CSF corticotropin-releasing factor concentrations in posttraumatic stress disorder. *Am. J. Psychiatry*, 1997; 154: 624–629
- [12] Bremner J.D., Staib Ng C.K., Markey J., Duncan J., Zubal G., Krystal J.H., Mazza S., Rich D., Southwick S.M., Capelli S., Seibyl J.P., Dey H., Soufer R., Charney D.S., Innis R.B.: PET measurement of cerebral metabolism following a noradrenergic challenge in patients with posttraumatic stress disorder and in healthy subjects. *J. Nucl. Med.*, 1993; 34: 205P–206P
- [13] Brenner I., Shek P.N., Zamecnik J., Shephard R.J.: Stress hormones and the immunological responses to heat and exercise. *Int. J. Sports Med.*, 1998; 19: 130–143
- [14] Brodde O.E., Daul A., O'Hara N.:  $\beta$ -adrenoceptor changes in human lymphocytes, induced by dynamic exercise. *Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol.*, 1984; 325: 190–192
- [15] Cabib S., Puglisi-Allegra S.: Different effects of repeated stressful experiences on mesocortical and mesolimbic dopamine metabolism. *Neuroscience*, 1996; 73: 375–380
- [16] Charney D.S., Bremner J.D., Redmond D.E.: Noradrenergic neural substrates for anxiety and fear. W: *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. Red.: F.E. Bloom, D.J. Kupfer, Raven Press, New York, 1995, 387–395
- [17] Chrousos G.P., Gold P.W.: The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA*, 1992; 267: 1244–1252
- [18] Connor T.J., Leonard B.E.: Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders. *Life Sci.*, 1998; 62: 583–606
- [19] Crary B., Borysenko M., Sutherland D.C., Kutz I., Borysenko J.Z., Benson H.: Decrease in mitogen responsiveness of mononuclear cells from peripheral blood after epinephrine administration in humans. *J. Immunol.*, 1983; 130: 694–697
- [20] Crary B., Hauser S.L., Borysenko M., Kutz I., Hoban C., Ault K.A., Weiner H.L., Benson H.: Epinephrine-induced changes in the distribution of lymphocyte subsets in peripheral blood of humans. *J. Immunol.*, 1983; 131: 1178–1181
- [21] Cunningham E.T.Jr, De Souza E.B.: Interleukin 1 receptors in the brain and endocrine tissues. *Immunol. Today*, 1993; 14: 171–176
- [22] Das U.N.: Free radicals, cytokines and nitric oxide in cardiac failure and myocardial infarction. *Mol. Cell. Biochem.*, 2000; 215: 145–152
- [23] Deakin J.F.W.: Distinct roles of 5HT subsystems in panic, anxiety and depression. W: *Biological Psychiatry*, t. 1., red. G. Racagni, N. Brunello, T. Fokuda, Elsevier, Amsterdam 1991, 305–307
- [24] DeRijk R., Sternberg E.M.: Corticosteroid resistance and disease. *Ann. Med.*, 1997; 29: 79–82
- [25] DeRijk R.H., Petrides J., Deuster P., Gold P.W., Sternberg E.M.: Changes in corticosteroid sensitivity of peripheral blood lymphocytes after strenuous exercise in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996; 81: 228–235
- [26] Deuster P.A., Zelazowska E.B., Singh A., Sternberg E.M.: Expression of lymphocyte subsets after exercise and dexamethasone in high and low stress responders. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1999; 31: 1799–1806
- [27] Esler M.D.: Mental stress, panic disorder and the heart. *Stress Med.*, 1998; 14: 237–243
- [28] Ferrari R.: The role of TNF in cardiovascular disease. *Pharmacol. Res.*, 1999; 40: 97–105
- [29] Frey M.J., Mancini D., Fischberg D., Wilson J.R., Molinoff P.B.: Effect of exercise duration on density and coupling of  $\beta$ -adrenergic receptors on human mononuclear cells. *J. Appl. Physiol.*, 1989; 66: 1494–1500
- [30] Geraciotti T.D.Jr, Baker D.G., Ekhaton N.N., West S.A., Hill K.K., Bruce A.B., Schmidt D., Rounds-Kugler B., Yehuda R., Keck P.E.Jr, Kaskow J.W.: CSF norepinephrine concentrations in posttraumatic stress disorder. *Am. J. Psychiatry*, 2001; 158: 1227–1230
- [31] Gil S., Caspi Y., Ben-Ari I.Z., Koren D., Klein E.: Does memory of a traumatic event increase the risk for posttraumatic stress disorder in patients with traumatic brain injury? A prospective study. *Am. J. Psychiatry*, 2005; 162: 963–969
- [32] Gözil R., Evrenkaya T., Keskil Z., Calgüner E., Keskil S.: Effects of trauma and pain on the acute anterior pituitary hormonal response. *Neuropeptides*, 2002; 36: 46–49
- [33] Grippo A.J., Francis J., Beltz T.G., Felder R.B., Johnson A.K.: Neuroendocrine and cytokine profile of chronic mild stress-induced anhedonia. *Physiol. Behav.*, 2005; 84: 697–706
- [34] Grippo A.J., Francis J., Weiss R.M., Felder R.B., Johnson A.K.: Cytokine mediation of experimental heart failure-induced anhedonia. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2003; 284: R666–R673
- [35] Grippo A.J., Moffitt J.A., Johnson A.K.: Cardiovascular alterations and autonomic imbalance in an experimental model of depression. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2002; 282: R1333–R1341
- [36] Hagengimana A., Hinton D., Bird B., Pollack M., Pitman R.K.: Somatic panic-attack equivalents in a community sample of Rwandan widows who survived the 1994 genocide. *Psychiatry Res.*, 2003; 117: 1–9
- [37] Heim C., Newport D.J., Bonsall R., Miller A.H., Nemeroff C.B.: Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *Am. J. Psychiatry*, 2001; 158: 575–581
- [38] Heinrichs S.C., De Souza E.B.: Corticotropin-releasing factor antagonists, binding protein and receptors: implications for central nervous system. *Baillieres Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999; 13: 541–554
- [39] Itoi K., Jiang Y-Q., Watson S.J.: Regulatory mechanisms of corticotropin-releasing hormone and vasopressin gene expression in the hypothalamus. *J. Neuroendocrinol.*, 2004; 16: 348–355
- [40] Kapadia S., Dibbs Z., Kurrelmeyer K., Karla D., Seta Y., Wang F., Bozkurt B., Oral H., Sivasubramanian N., Mann D.L.: The role of cytokines in the failing human heart. *Cardiol. Clin.*, 1998; 16: 645–656
- [41] Kennett G.A., Dickinson S.L., Curzon G.: Enhancement of some 5-HT-dependent behavioural responses following repeated immobilization in rats. *Brain Res.*, 1985; 330: 253–263
- [42] Kolb L.C.: The post-traumatic stress disorders of combat: a subgroup with a conditioned emotional response. *Mil. Med.*, 1984; 3: 237–243
- [43] Landmann R.M., Müller F.B., Perini C.H., Wesp M., Erne P., Bühler F.R.: Changes of immunoregulatory cells induced by psychological and physical stress: relationship to plasma catecholamines. *Clin. Exp. Immunol.*, 1984; 58: 127–135
- [44] LeDoux J.E.: Brain mechanisms of emotion and emotional learning. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 1992; 2: 191–197

- [45] Lu L., Shepard J.D., Hall F.S., Shaham Y.: Effect of environmental stressors on opiate and psychostimulant reinforcement, reinstatement and discrimination in rats: a review. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2003; 27: 457–491
- [46] Maes M., Lin A.H., Verkerk R., Delmeire L., Van Gastel A., Van der Planken M., Scharpe S.: Serotonergic and noradrenergic markers of posttraumatic stress disorder with and without major depression. *Neuropsychopharmacology*, 1999; 20: 188–197
- [47] McEwen B.S., Brinton R.E.: Neuroendocrine aspects of adaptation. *Prog. Brain Res.*, 1987; 72: 11–26
- [48] McFall M.E., Murburg M.M., Ko G.N., Veith R.C.: Autonomic responses to stress in Vietnam combat veterans with posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry*, 1990; 27: 1165–1175
- [49] McFall M.E., Veith R.C., Murburg M.M.: Basal sympathoadrenal function in posttraumatic distress disorder. *Biol. Psychiatry*, 1992; 31: 1050–1056
- [50] Mellman T.A., Kulick-Bell R., Ashlock L.E., Nolan B.: Sleep events among veterans with combat-related posttraumatic stress disorder. *Am. J. Psychiatry*, 1995; 152: 110–115
- [51] O'Donnell T., Hegadoren K.M., Coupland N.C.: Noradrenergic mechanisms in the pathophysiology of post-traumatic stress disorder. *Neuropsychobiology*, 2004; 50: 273–283
- [52] Orr S.P., Pitman R.K., Lasko N.B., Herz L.R.: Psychophysiological assessment of posttraumatic stress disorder imagery in World War II and Korean combat veterans. *J. Abnorm. Psychol.*, 1993; 102: 152–159
- [53] Perry B.D., Giller E.L.Jr, Southwick S.M.: Altered platelet alpha-2 adrenergic binding sites in posttraumatic stress disorder. *Am. J. Psychiatry*, 1987; 144: 1511–1512
- [54] Pisu M.G., Serra M.: Neurosteroids and neuroactive drugs in mental disorders. *Life Sci.*, 2004; 74: 3181–3197
- [55] Pitman R.K., Orr S.P., Forgue D.F., Altman B., de Jong J.B., Herz L.R.: Psychophysiological responses to combat imagery of Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder versus other anxiety disorders. *J. Abnorm. Psychol.*, 1990; 99: 49–54
- [56] Pitman R.K., Sanders K.M., Zusman R.M., Healy A.R., Cheema F., Lasko N.B., Cahill L., Orr S.P.: Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biol. Psychiatry*, 2002; 51: 189–192
- [57] Pollak Y., Yirmiya R.: Cytokine-induced changes in mood and behaviour: implications for 'depression due to a general medical condition', immunotherapy and antidepressive treatment. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 2002; 5: 389–399
- [58] Raskind M.A., Peskind E.R., Hoff D.J., Hart K.L., Holmes H.A., Warren D., Shofer J., O'Connell J., Taylor F., Gross C., Rohde K., McFall M.E.: A parallel group placebo controlled study of prazosin for trauma nightmares and sleep disturbance in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 2007; 61: 928–934
- [59] Risbrough V.B., Hauger R.L., Pellemounter M.A., Geyer M.A.: Role of corticotropin releasing factor (CRF) receptors 1 and 2 in CRF-potentiated acoustic startle in mice. *Psychopharmacology*, 2003; 170: 178–187
- [60] Robbins T.W., Everitt B.J.: Central norepinephrine neurons and behavior. W: *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. red.: F.E. Bloom, D.J. Kupfer, Raven Press, New York 1995, 363–372
- [61] Ross R.J., Ball W.A., Sanford L.D., Morrison A.R., Dinges D.F., Silver S.M., Kribbs N.B., Mulvaney F.D., Gehrman P.R., McGinnis D.E.: Rapid eye movement sleep changes during the adaptation night in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry*, 1999; 45: 938–941
- [62] Sapolsky R.M., Romero L.M., Munck A.U.: How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr. Rev.*, 2000; 21: 55–89
- [63] Schlenger W.E., Caddell J.M., Ebert L., Jordan B.K., Rourke K.M., Wilson D., Thalji L., Dennis J.M., Fairbank J.A., Kulka R.A.: Psychological reactions to terrorist attacks: findings from the National Study of American's Reactions to September 11. *JAMA*, 2002; 288: 581–588
- [64] Schulz B., Fendt M., Schnitzler H.U.: Clonidine injections into the lateral nucleus of the amygdala block acquisition and expression of fear-potentiated startle. *Eur. J. Neurosci.*, 2002; 15: 151–157
- [65] Shalev A.Y., Orr S.P., Peri T., Schreiber S., Pitman R.K.: Physiologic responses to loud tones in Israeli patients with posttraumatic stress disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1992; 49: 870–875
- [66] Smith R.S.: The macrophage theory of depression. *Med. Hypotheses*, 1991; 35: 298–306
- [67] Southwick S.M., Bremner J.D., Rasmusson A., Morgan C.A. III, Arnsten A., Charney D.S.: Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry*, 1999; 46: 1192–1204
- [68] Spriggs D.R., Sherman M.L., Michie H., Arthur K.A., Imamura K., Wilmore D., Frei E. III, Kufe D.W.: Recombinant human necrosis factor administered as a 24-hour intravenous infusion. A phase I and pharmacologic study. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1988; 80: 1039–1044
- [69] Steckler T., Holsboer F.: Corticotropin-releasing hormone receptor subtypes and emotion. *Biol. Psychiatry*, 1999; 46: 1480–1508
- [70] Tafet G.E., Bernardini R.: Psychoneuroendocrinological links between chronic stress and depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2003; 27: 893–903
- [71] Tamashiro K.L., Nguyen M.M., Sakai R.R.: Social stress: from rodents to primates. *Front. Neuroendocrinol.*, 2005; 26: 27–40
- [72] Tanaka M., Yoshida M., Emoto H., Ishii H.: Noradrenergic systems in the hypothalamus, amygdala and locus coeruleus are involved in the provocation of anxiety: basic studies. *Eur. J. Pharmacol.*, 2000; 405: 397–406
- [73] Vaccarino A.L., Kastin A.J.: Endogenous opiates: 2000. *Peptides*, 2001; 22: 2257–2328
- [74] Valentino R.J., Foote S.L., Page M.E.: The locus coeruleus as a site for integrating corticotropin-releasing factor and noradrenergic mediation of stress responses. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1993; 697: 173–188
- [75] Webster J.I., Tonelli L., Sternberg E.M.: Neuroendocrine regulation of immunity. *Annu. Rev. Immunol.*, 2002; 20: 125–163
- [76] Wehling M.: Specific, nongenomic actions of steroid hormones. *Annu. Rev. Physiol.*, 1997; 59: 365–393
- [77] Wichers M., Maes M.: The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 2002; 5: 375–388
- [78] Yehuda R., Halligan S.L., Grossman R, Golier J.A., Wong C.: The cortisol and glucocorticoid receptor response to low dose dexamethasone administration in aging combat veterans and Holocaust survivors with and without posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry*, 2002; 52: 393–403
- [79] Young E.A., Breslau N.: Saliva cortisol in posttraumatic stress disorder: a community epidemiologic study. *Biol. Psychiatry*, 2004; 56: 205–209