

Journal Pre-proof

Stress and pathophysiological mechanisms for the development of psychosomatic disease

Ioannis Tollos, Angeliki Theodorakopoulou, Georgios N. Christodoulou

DOI: <https://doi.org/10.22365/jpsych.2021.023>

To appear in: Psychiatriki Journal

Received date: 30 March 2020

Accepted date: 28 July 2020

Please cite this article as: Ioannis Tollos, Angeliki Theodorakopoulou, Georgios N. Christodoulou, Stress and pathophysiological mechanisms for the development of psychosomatic disease, Psychiatriki (2021), doi: <https://doi.org/10.22365/jpsych.2021.023>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published during the production process, errors, may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Στρες και παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί ανάπτυξης ψυχοσωματικής νόσου

Ιωάννης Τόλλος,¹ Αγγελική Θεοδωρακοπούλου,² Γεώργιος Ν. Χριστοδούλου,^{3,4}

¹Β' Ψυχιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, ΠΓΝ «Αττικόν»

²Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Αττικής «Δρομοκαΐτειο»

³Ελληνική Ψυχιατρική Εταιρεία

⁴Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΡΘΡΟΥ: Παραλήφθηκε 30 Μαρτίου 2020 / Αναθεωρήθηκε 27 Ιουλίου 2020 / Δημοσιεύθηκε Διαδικτυακά 28 Μαΐου 2021

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Με βάση το βιοψυχοκοινωνικό μοντέλο, νόσος νοείται η δυσλειτουργική συνισταμένη ποικίλων πεδίων της ανθρώπινης λειτουργίας (βιολογικό, ψυχολογικό, συμπεριφορικό, κοινωνικοοικονομικό). Το παρόν άρθρο επισκοπεί το ψυχοβιολογικό πεδίο της ψυχοσωματικής έρευνας, και συγκεκριμένα την επίδραση του στρες στον οργανισμό. Εξελικτικά, ο οργανισμός στην αναμέτρησή του με τα εκάστοτε στρεσογόνα ερεθίσματα έχει αναπτύξει βιολογικούς μηχανισμούς διατήρησης της ομοιοστασίας του, σε μια διαδικασία που καλείται αλλόσταση (allostasis). Η απάντηση στο ήπιο – βραχυχρόνιο στρες επάγει ενεργοποίηση του άξονα Υποθαλάμου – Υπόφυσης – Επινεφριδίων, του Συμπαθητικού Συστήματος και του Ανοσολογικού συστήματος, διεργασία η οποία αποδεικνύεται ευεργετική για τον οργανισμό. Αντίθετα, η έκθεση σε τραυματικό ή χρόνια στρες, με επακόλουθη υπερενεργοποίηση των αλλοστατικών μηχανισμών του οργανισμού, φθείρει την ομοιοστατική του ικανότητα και εκκινεί παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς ανάπτυξης σωματικής και ψυχικής νόσου. Η ανωτέρω διαδικασία καλείται αλλοστατικό φορτίο (allostatic load) ή, στην πιο σοβαρή της μορφή, αλλοστατική υπερφόρτωση (allostatic overload). Πιο συγκεκριμένα, η βίωση τραυματικού στρες, τόσο στην παιδική ηλικία όσο και μετά την ενηλικίωση, επάγει απορρύθμιση νευροενδοκρινικών οδών στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) αλλά και ανοσολογική δυσλειτουργία και συσχετίζεται με συχνότερη ανάπτυξη ψυχιατρικής και σωματικής παθολογίας, μάλιστα με δόσοξεαρτώμενο τρόπο. Από την άλλη πλευρά, η έκθεση σε χρόνια επαναλαμβανόμενο στρες επάγει νευροβιολογικές αλλοιώσεις στο επίπεδο του ΚΝΣ οι οποίες υπονομεύουν την ίδια την ικανότητα απόκρισης του οργανισμού στο στρες. Παράλληλα, το χρόνια στρες έχει συσχετισθεί με αυξημένη νοσηρότητα από μείζονες παθολογικές διαταραχές, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο και η καρδιαγγειακή νόσος, μέσω ποικίλων παθογενετικών οδών. Τέλος, το χρόνια στρες προκαλεί δυσλειτουργία των ανοσοπροστατευτικών μηχανισμών του οργανισμού, ενώ σε κυτταρικό επίπεδο, ευοδώνει το οξειδωτικό στρες και την κυτταρική απόπτωση. Ανεξάρτητα όμως από την ποσότητα και την ποιότητα των στρεσογόνων ερεθισμάτων, έχει επισημανθεί ότι ιδιοπροσωπικά χαρακτηριστικά του ατόμου συμβάλλουν επίσης στην ευαλωτότητα στο στρες. Ως ψυχίατροι οφείλουμε να επιμένουμε στην επιστημονική τεκμηρίωση του βιοψυχοκοινωνικού μοντέλου, ώστε να ευαισθητοποιούμε και την λοιπή ιατρική κοινότητα, με γνώμονα την αρτιότερη παροχή φροντίδας στους ασθενείς.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: βιοψυχοκοινωνικό μοντέλο, αλλόσταση, αλλοστατικό φορτίο, τραύμα, χρόνια στρες, ψυχοσωματική νόσος

Επιμελητής συγγραφέας: Ιωάννης Τόλλος, Β' Ψυχιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο "ΑΤΤΙΚΟΝ", Ρίμνι 1, 12462, Χαϊδάρι, Αθήνα- Ελλάδα. Email: iw_toll@yahoo.gr

Εισαγωγή

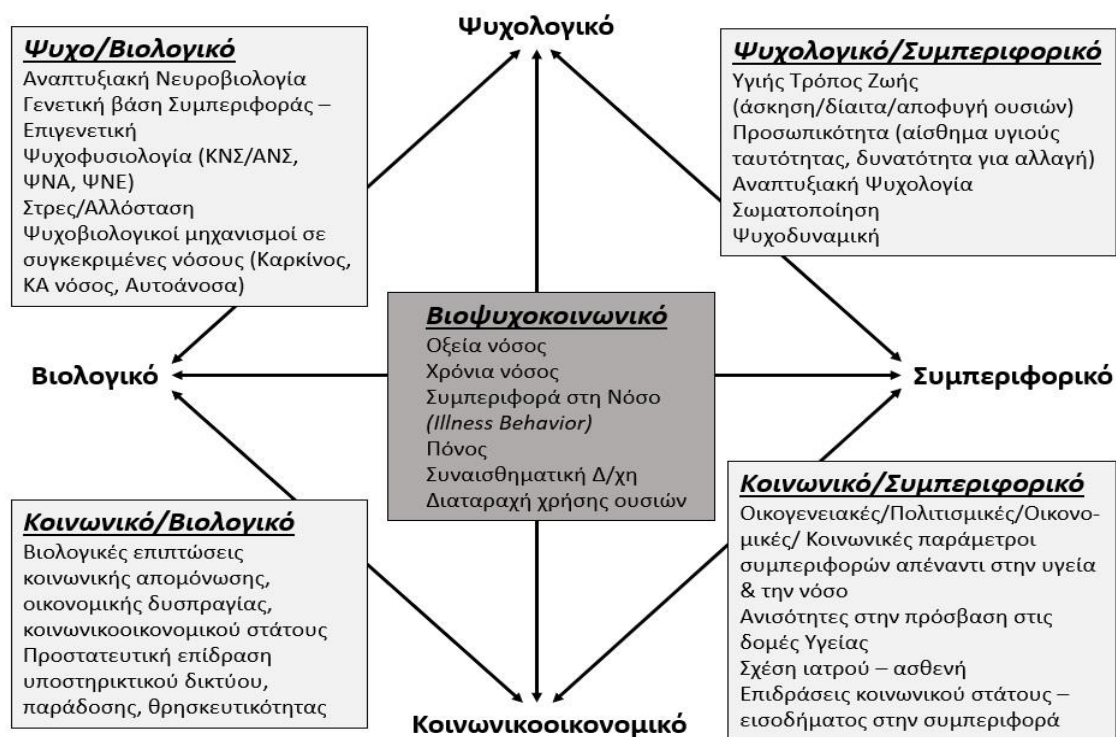
Όταν ο George Engel το 1977 διατύπωνε την έννοια του *βιοψυχοκοινωνικού μοντέλου* στην θεώρηση υγείας και νόσου,¹ προκάλεσε την ιατρική κοινότητα να επαναθεωρήσει το ισχύον μέχρι τότε βιοϊατρικό μοντέλο, σύμφωνα με το οποίο η νόσος αποτελεί γραμμικό αποτέλεσμα μιας αυστηρά βιολογικής δυσλειτουργίας. Ο Engel υποστήριξε ότι ο ανθρώπινος οργανισμός λειτουργεί σε βιολογικό, ψυχολογικό και κοινωνικό επίπεδο ταυτόχρονα και οποιαδήποτε δυσλειτουργία σε καθένα από αυτά τα επίπεδα αλληλεπιδρά με τα υπόλοιπα και μπορεί να οδηγήσει σε νόσο, με έναν πιο σύνθετο, συστημικό τρόπο.² Ως εκ τούτου, η θεραπεία είναι σωστό να συμπεριλαμβάνει και τους τρεις αυτούς τομείς για την βέλτιστη αποτελεσματικότητά της. Σαράντα χρόνια αργότερα, το βιοψυχοκοινωνικό μοντέλο έχει υιοθετηθεί επίσημα από την ιατρική κοινότητα και διδάσκεται στα ιατρικά εκπαιδευτικά προγράμματα παγκοσμίως.³ Μάλιστα ήδη από το 2003 η Αμερικανική Εταιρεία Ιατρικών Ειδικοτήτων έχει προχωρήσει στην θέσπιση εξειδίκευσης «ψυχοσωματικής ιατρικής» στην ειδικότητα της ψυχιατρικής, απευθυνόμενη στους ψυχιάτρους που ενδιαφέρονται για τη σωματική νόσο.²

Στην Ελλάδα οι σχέσεις ψυχής και σώματος και η απαρτίωση των σχέσεων αυτών σε μία ψυχοσωματική ενότητα απασχόλησαν τη φιλοσοφική και ιατρική σκέψη από την αρχαιότητα^{4,5} μέχρι σήμερα.⁶ Ωστόσο, παρά τη γενική αποδοχή της βιοψυχοκοινωνικής θεώρησης στους κόλπους της ιατρικής κοινότητας, η ιατρική πράξη παραμένει εν πολλοίς βιοϊατρική.⁷ Οι βιοψυχοκοινωνικές συνιστώσες της νόσου σπάνια νοούνται ολιστικά στην κλινική πράξη, όπου θεραπεύονται νόσοι και όχι πάσχοντες ασθενείς.⁸ Είναι σημαντικό λοιπόν οι ψυχιάτροι να επιμείνουμε στην επιστημονική τεκμηρίωση του βιοψυχοκοινωνικού μοντέλου και να αναδεικνύουμε συνεχώς με αιτιοπαθογενετικούς όρους τη φύση της νόσου, σε επίπεδο κυττάρου, οργανισμού, συστήματος και κοινωνίας.

Στα πλαίσια αυτού του προσανατολισμού, το παρόν άρθρο σκοπεύει να ανασκοπήσει, εκ νέου, βασικές θεωρήσεις της ψυχοσωματικής ιατρικής και να παρουσιάσει παθοφυσιολογικά μονοπάτια, μέσω των οποίων διαμεσολαβείται η ψυχοσωματική νόσος.

Τα πεδία της ψυχοσωματικής ιατρικής

Η ψυχοσωματική φύση της νόσου εμπεριέχεται σε μία πλειάδα επιστημών, στο κέντρο των οποίων βρίσκεται ο άνθρωπος: ιατρική, βιολογία, ψυχολογία, κοινωνιολογία, οικονομική θεωρία· γεγονός που καθιστά δύσκολο τον ορισμό των επιμέρους πεδίων της Ψυχοσωματικής Ιατρικής.² Σχηματικά όμως θα μπορούσαμε να ορίσουμε αδρά 4 πεδία: το βιολογικό, το ψυχολογικό, το συμπεριφορικό και το κοινωνικοοικονομικό, η αλληλοδιαπλοκή των οποίων μπορεί να δημιουργήσει την απαραίτητη συνθήκη για την πρόκληση νόσου (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Πεδία Ψυχοσωματικής Ιατρικής (διασκευή από Novack et al 2007) ²

ΚΝΣ: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, ΑΝΣ: Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα, ΨΝΑ: Ψυχονευροανοσολογία, ΨΝΕ: Ψυχονευροενδοκρινολογία, ΚΑ: Καρδιαγγειακή

Θα προσεγγίσουμε το ψυχοβιολογικό πεδίο της ψυχοσωματικής έρευνας και συγκεκριμένα τους μηχανισμούς με τους οποίους ο οργανισμός αποκρίνεται στα στρεσογόνα ερεθίσματα, είτε με προσαρμοστικό είτε με δυσπροσαρμοστικό τρόπο.

Αλλόσταση

Η ζωή καθίσταται δυνατή μέσω της διατήρησης φυσιολογικών παραμέτρων του οργανισμού (θερμοκρασία σώματος, ενεργειακό ισοζύγιο, σύνθεση αίματος) στο στενό εκείνο εύρος το οποίο επιτρέπει την εύρυθμη λειτουργία της (ομοιόσταση).⁹ Παρ' όλα αυτά, τα ζώα, ως ανοικτά βιολογικά συστήματα που συνεχώς αλληλεπιδρούν με το περιβάλλον, απειλούνται από τις συνεχώς μεταβαλλόμενες εξωτερικές συνθήκες. Ως εκ τούτου, έχουν αναπτύξει εξελικτικά βιολογικούς μηχανισμούς ώστε να διατηρούν την ομοιόστασή τους μέσω της προσαρμογής, σε μια διαδικασία που καλείται *αλλόσταση (allostasis)*.¹⁰ Η αλλόσταση βασίζεται στην ικανότητα ανίχνευσης περιβαλλοντικών (εξωτερικών) και φυσιολογικών (εντός του οργανισμού) αλλαγών και επακόλουθης ενεργοποίησης εξειδικευμένης προσαρμοστικής απόκρισης.

Προσαρμοστική απόκριση στο στρες

Ως στρες ορίζεται κάθε ερέθισμα το οποίο απειλεί τη σωματική και ψυχολογική ακεραιότητα ενός ατόμου και εγείρει βιολογικές και συμπεριφορικές αποκρίσεις.¹¹ Ο οργανισμός μετέρχεται μία σύνθετη νευροβιολογική απάντηση απέναντι σε κάθε στρεσογόνο ερέθισμα, σκοπός της οποίας είναι η επιβίωση. Η προσαρμοστική απόκριση του οργανισμού στο *ήπιο – βραχυχρόνιο στρες* επιτελείται αδρά σε 3 άξονες.

1. Ενεργοποίηση άξονα υποθαλάμου – υπόφυσης – επινεφριδίων (ΥΥΕ)

Η υπογενείδιος (subgenual) περιοχή του προμετωπιαίου φλοιού (ΠΜΦ) σε συνθήκη ηρεμίας στέλνει ανασταλτικές ώσεις στον παρακοιλιακό (paraventricular) πυρήνα του υποθαλάμου και αναστέλλει την ενεργοποίηση του άξονα ΥΥΕ.¹² Κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής απόκρισης στο στρες, ο υπογενείδιος ΠΜΦ καταστέλλεται, επιτρέποντας έτσι την ενεργοποίηση του άξονα. Παράλληλα, η αμυγδαλή ενεργοποιείται και διεγείρει πλειοτροπικά τον άξονα ΥΥΕ αλλά και το συμπαθητικό σύστημα.¹³ Ο ενεργοποιημένος παρακοιλιακός πυρήνας του υποθαλάμου εκκρίνει στην συναπτική σχισμή των νευρικών του κυττάρων την ουσία κορτικοεκλυτίνη (CRF), η οποία επιτελεί πλειάδα δράσεων τόσο στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ), όσο και στην περιφέρεια. Αρχικά, ενεργοποιεί την υπόφυση και επακόλουθα τα επινεφρίδια στην έκλυση κορτιζόλης και κατεχολαμινών. Ενεργοποιεί τον υπομέλανα τόπο (locus coeruleus) ώστε να επιτευχθεί εγρήγορση. Αναστέλλει τους άξονες των υπόλοιπων ορμονών της πρόσθιας υπόφυσης, πλην της προλακτίνης (δηλαδή τον θυρεοειδικό, γοναδοτροπικό και αυξητικό άξονα) ούτως ώστε να προσπορισθεί ενέργεια για τις άμεσες ανάγκες του οργανισμού. Αναστέλλει τις νευροφυτικές λειτουργίες της πέψης και του ύπνου και τέλος ενεργοποιεί το εγγενές σύστημα ανοσίας.¹⁴

Από το περιφερικό σκέλος του άξονα ΥΥΕ, η κορτιζόλη έχει ρόλο – κλειδί στην απόκριση του στρες.¹⁵ Ενεργοποιεί την αμυγδαλή ώστε να ευοδοθεί το άγχος, η επαγρύπνηση και οι μαθημένες συναισθηματικές αποκρίσεις. Αυξάνει την συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και την ευαισθησία των β-αδρενεργικών υποδοχέων, ενώ παράλληλα προκαλεί ήπια και βραχεία αντίσταση στην ινσουλίνη ώστε να διατηρηθούν αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, έτοιμα να χρησιμοποιηθούν στις αυξημένες ανάγκες του οργανισμού κατά την διάρκεια του στρες. Η κορτιζόλη επίσης ενεργοποιεί το σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης, καθώς και την ενδοθηλίνη, οδηγώντας σε αύξηση της πίεσης του αίματος ώστε αυτή να διατηρηθεί σε ενδεχόμενη απώλεια αίματος. Τέλος, αναστέλλει και αυτή, όπως και η κορτικοεκλυτίνη (CRF), τους θυρεοειδικό/γοναδοτροπικό/αυξητικό άξονες στην περιφέρεια.

2. Ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος

Ο υπομέλας τόπος (locus coeruleus) είναι η περιοχή στην οποία εδράζονται οι νοραδρενεργικοί νευρώνες στο ΚΝΣ και προβάλλουν σχεδόν σε όλες τις περιοχές του εγκεφάλου. Σε συνθήκη στρες αυξάνεται άμεσα, εντός δευτερολέπτων, η έκκριση νοραδρεναλίνης από τους νοραδρενεργικούς νευρώνες του υπομέλανος τόπου, λειτουργώντας εν είδει συναγερού για τον οργανισμό.¹³ Η νοραδρεναλίνη αυξάνει πλειοτροπικά την ενεργοποίηση του άξονα ΥΥΕ, ενεργοποιεί ευθέως την αμυγδαλή στην έκλυση άγχους, ευοδώνει την επανάκτηση των αρνητικών αποθηκευμένων εμπειριών και διαμεσολαβεί την ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος μέσω της έκκρισης κατεχολαμινών από τον μυελό των επινεφριδίων. Οι κατεχολαμίνες επιδρούν σε περιφερικά όργανα – στόχους με αποτέλεσμα θετική χρονότροπη και ινότροπη δράση στο μυοκάρδιο, βρογχοδιαστολή, αγγειοδιαστολή, αναστολή περισταλσης του γαστρεντερικού σωλήνα καθώς και αύξηση της έκκρισης ρενίνης από τα νεφρά, δράσεις οι οποίες ευνοούν την επιβίωση σε καταστάσεις μάχης ή φυγής.

3. Ανοσολογική Ενεργοποίηση

Ένα συμφύες στοιχείο της φυσιολογικής απόκρισης στο οξύ – βραχυχρόνιο στρες είναι η ανοσολογική ενεργοποίηση του οργανισμού, ώστε σε περίπτωση τραυματισμού ή λοίμωξης το ανοσολογικό σύστημα να αποκαταστήσει άμεσα τη βλάβη.¹⁶ Μελέτες σε ζώα¹⁷ αλλά και ανθρώπους¹⁸ έχουν καταδείξει ότι μετά από έκθεση σε οξύ – βραχυχρόνιο στρες ενισχύεται η κυτταρική ανοσία μέσω ταχύτερης ωρίμανσης και αύξησης της συγκέντρωσης των κυκλοφορούντων ανοσολογικών κυττάρων (λευκοκύτταρα, δενδριτικά κύτταρα, μακροφάγα

και Τ-λεμφοκύτταρα) αλλά και μέσω αυξημένης γονιδιακής έκφρασης των προφλεγμονωδών κυτοκινών ιντερλευκίνης-1α (IL-1α), ιντερλευκίνης-1β (IL-1β), ιντερλευκίνης-6 (IL-6), του παράγοντα-νέκρωσης-όγκου (TNF), και της ιντερφερόνης-γ (IFN-γ). Οι κυτοκίνες αυτές, εκτός της προφλεγμονώδους δράσης τους, ενεργοποιούν πλειοτροπικά τον άξονα ΥΥΕ και το συμπαθητικό σύστημα, ευοδώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, ενεργοποιούν συστατικά του συμπληρώματος καθώς επίσης και πήκτικους παράγοντες.¹³ Έχει καταδειχθεί επίσης ότι το οξύ – βραχυχρόνιο στρες ενισχύει την επίκτητη ανοσολογική απόκριση του οργανισμού,¹⁹ καθώς και αντι-ογκογόνες ανοσολογικές αποκρίσεις του οργανισμού.²⁰

Αλλοστατικό Φορτίο

Περιγράψαμε αδρά τη φυσιολογία του στρες, όταν ο οργανισμός προσαρμόζεται σε αυτό. Τί συμβαίνει όμως όταν το στρες, ποιοτικά ή ποσοτικά, ξεπερνά την ικανότητα του οργανισμού να ανταπεξέλθει σε αυτό; Όταν ο οργανισμός δεν δύναται πλέον να «μεταβολίσει» τα στρεσογόνα ερεθίσματα;

Τα αλλοστατικά συστήματα που ως τώρα προστάτευαν δυναμικά τον οργανισμό από το ήπιο διαχειρίσιμο στρες, υπό το καθεστώς χρόνιου ή υπεροξέος στρες υπερενεργοποιούνται με καταστροφικές επιπτώσεις για την φυσιολογία του οργανισμού εν συνόλω. Οι σωρευτικές επιπτώσεις των μη διαχειρίσιμων στρεσογόνων ερεθισμάτων καλούνται *αλλοστατικό φορτίο (allostatic load)*, ή στην πιο σοβαρή τους μορφή *αλλοστατική υπερφόρτωση (allostatic overload)*.²¹

Έχει καταδειχτεί ότι το αλλοστατικό φορτίο μπορεί να εκδηλωθεί με τέσσερα διαφορετικά παθοφυσιολογικά προφίλ²² (Εικόνα 2): την *επαναλαμβανόμενα ενεργοποιημένη απόκριση (repeatedly activated response)*, όπου επισυμβαίνουν επαναλαμβανόμενα στρεσογόνα ερεθίσματα, την *δυσπροσαρμοστική επαναλαμβανόμενη απόκριση (nonhabituating response)*, όπου ο οργανισμός αποτυγχάνει να απαντήσει επαρκώς σε ένα επαναλαμβανόμενο στρεσογόνο ερέθισμα, την *επιμένουσα απόκριση (prolonged response)*, όπου ο οργανισμός αποτυγχάνει να καταστείλει την ορμονική απάντηση στο στρες, και τέλος την *ανεπαρκή απόκριση (inadequate response)*, όπου ο οργανισμός ανεπαρκεί συνολικά να μεθοδεύσει απάντηση στο στρες.



Εικόνα 2. Αλλόσταση, αλλοστατικά προφίλ και αλλοστατικό φορτίο (διασκευή από Juster et al 2016)²²

Το αλλοστατικό φορτίο αποτελεί την τελική συνισταμένη μιας πληθώρας στρεσογόνων συνιστωσών, οι οποίες σταδιακά φθείρουν τον οργανισμό και τον οδηγούν στην εκδήλωση ψυχοσωματικής νόσου. Στις επόμενες παραγράφους, θα εξετάσουμε τα παθοφυσιολογικά μονοπάτια με τα οποία διαμεσολαβείται η νόσος μετά από έκθεση σε υψηλής έντασης στρες (τραύμα) και μετά από έκθεση σε χρόνια στρες.

Τραύμα

Το παιδικό τραύμα (ΠΤ), είτε με τη μορφή σεξουαλικής/φυσικής/λεκτικής κακοποίησης, είτε με τη μορφή συναισθηματικής παραμέλησης, έχει συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα εκδήλωσης τόσο ψυχιατρικής όσο και σωματικής παθολογίας και μάλιστα με δοσοεξαρτώμενο τρόπο.²³ Σε παθοφυσιολογικό επίπεδο, το ΠΤ επάγει διαταραχές στον άξονα ΥΥΕ, και συγκεκριμένα συσχετίζεται τόσο με υπερενεργοποίηση του άξονα²⁴ όσο και με καταστολή του.²⁵ Επιπλέον, το ΠΤ έχει συσχετιστεί γραμμικά με μειωμένη συγκέντρωση ωκυτοκίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό,²⁶ μιας ορμόνης η οποία ευοδώνει τους κοινωνικούς δεσμούς, την οικειότητα, την εμπιστοσύνη και τη μητρική φροντίδα. Παράλληλα, το ΠΤ συσχετίζεται με καταστολή του θυρεοειδικού – γοναδοτροπικού – αυξητικού άξονα, με εκδήλωση αντίστοιχης κλινικής συμπτωματολογίας.²³ Επιπρόσθετα, σχετίζεται με ανάπτυξη λανθάνουσας φλεγμονής στον οργανισμό, η οποία ενέχεται στην παθοφυσιολογία πληθώρας σωματικών νοσημάτων, μέσω σημαντικής αύξησης ιντερλευκίνης-6 (IL-6), αλλά και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP).²⁷ Τέλος, το ΠΤ έχει συσχετισθεί με βράχυνση των τελομερών, μια διαδικασία η οποία σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα προϊούσης της ηλικίας.²³

Αλλά και στην ενήλικη ζωή η έκθεση σε τραυματικό στρες έχει συσχετισθεί με ανάπτυξη παθολογίας. Στο επίπεδο του ΚΝΣ, μπορεί να πυροδοτήσει έναν φαύλο κύκλο ευαισθητοποίησης (sensitization) των μηχανισμών απόκρισης στο στρες, με επακόλουθη εκδήλωση ψυχιατρικής παθολογίας (διαταραχή μετατραυματικού στρες,²⁸ μείζων καταθλιπτική διαταραχή¹³), αλλά και σωματικής παθολογίας (ινομυαλγία, σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου, χρόνια κόπωση).²⁸ Στο επίπεδο του ανοσολογικού συστήματος, η έκθεση σε τραυματικό στρες έχει συσχετισθεί με χαμηλό λόγο CD4/CD8 T-λεμφοκυττάρων, αυξημένο αριθμό γηρασμένων T-λεμφοκυττάρων, αυξημένα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτοκινών, παράγοντα-νέκρωσης-όγκου-α (TNFα), της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) και της ιντερλευκίνης-1β (IL-1β) καθώς και της C-αντιδρώσας-πρωτεΐνης (CRP), αλλά και με δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων.²⁹ Τα παραπάνω αποτελούν δείκτες ανοσολογικής δυσλειτουργίας και φλεγμονής, διεργασιών οι οποίες σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα. Άλλωστε, αξίζει να αναφερθεί ότι επιδημιολογικά δεδομένα συνδέουν τη διαταραχή μετατραυματικού στρες – μια διαταραχή που προϋποθέτει έκθεση σε οξύ τραυματικό γεγονός, αλλά και συχνή αναβίωσή του – με εκδήλωση αρτηριακής υπέρτασης, στεφανιαίας νόσου, υπερλιπιδαιμίας, παχυσαρκίας και μεταβολικού συνδρόμου.²⁸

Χρόνιο Στρες

Ως χρόνιο στρες ορίζεται η έκθεση σε στρεσογόνο ερέθισμα για αρκετές ώρες μέσα στην ημέρα, και με διάρκεια εβδομάδων ή μηνών.¹⁶ Το αλλοστατικό φορτίο είναι ιδιαίτερα επιβαρυντικό στους ανθρώπους που υφίστανται χρόνιο στρες, με πολυεπίπεδη φθορά των αλλοστατικών μηχανισμών του οργανισμού.

Σε νευροβιολογικό επίπεδο, το χρόνιο στρες επάγει χρόνια έκθεση του εγκεφάλου στα γλυκοκορτικοειδή, καθώς η κορτιζόλη, η οποία παράγεται στην περιφέρεια, διαπερνά εύκολα τον Αιματοεγκεφαλικό φραγμό, και προσδένεται στους γλυκοκορτικοειδικούς υποδοχείς στον προμετωπιαίο φλοιό, τον ιππόκαμπο και την αμυγδαλή, επηρεάζοντας την νευρονική τους αρχιτεκτονική και την ικανότητα απόκρισης στο στρες καθ' εαυτήν, καθώς οι δομές αυτές την μεθοδεύουν.³⁰ Πιο συγκεκριμένα, στον ιππόκαμπο παρατηρείται δένδριτική συρρίκνωση (shrinkage), απώλεια νευραξόνων, μειωμένη νευρογένεση στην περιοχή της οδοντωτής έλικας (dentate gyrus), και τελικά συνολική απομείωση του όγκου του¹. Στην αμυγδαλή, παρατηρείται αύξηση των δένδριτών του έσω-βασικού (basolateral) πυρήνα, με παράλληλη απώλεια νευραξόνων στον μέσο (medial) πυρήνα, αλλαγές οι οποίες μεταφράζονται σε αυξημένο άγχος και συμπεριφορές που προσομοιάζουν σε Διαταραχή

Μετατραυματικού Στρες.³¹ Τέλος, το χρόνιο στρες επάγει συρρίκνωση δενδριτών στον μέσο (medial) προμετωπιαίο φλοιό, αλλά και επέκταση των δενδριτών των πρόσθιων-κογχικών (orbitofrontal) φλοιωδών νευρώνων, αλλαγές που αντανακλώνται σε γνωσιακή δυσκαμψία (cognitive rigidity), διαταραχή μνήμης, διαταραχή του κιρκάδιου ρυθμού και δυσλειτουργία στην ρύθμιση του συναισθήματος.³¹

Η ύπαρξη χρόνιου στρες έχει συσχετισθεί επιδημιολογικά με συχνότερη εμφάνιση μειζόνων παθολογικών αιτιών νοσηρότητας και θνητότητας, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο,³² χωρίς να έχουν προσδιοριστεί οι ακριβείς παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που διαμεσολαβούνται. Θα μπορούσαμε, ωστόσο, να επισημάνουμε πιθανές παθογενετικές οδούς.

Η χρόνια ενεργοποίηση του άξονα ΥΓΕ επάγει χρόνια υπερκορτιζολαιμία.³³ Η κορτιζόλη αυξάνει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης, μειώνει την πρόσληψή της από τους σκελετικούς μύες, ενώ, όσον αφορά την ινσουλίνη, μειώνει την ευαισθησία των κυττάρων σε αυτήν και, συνεργιστικά με τις κατεχολαμίνες, αναστέλλει την έκκρισή της από τα β-παγκρεατικά κύτταρα. Ως εκ τούτου, σε καθεστώς υπερκορτιζολαιμίας, ο οργανισμός τίθεται σε υπεργλυκαιμική κατάσταση, η οποία προσομοιάζει με αυτήν του σακχαρώδη διαβήτη.³³ Παράλληλα, η κορτιζόλη επάγει συσσώρευση σπλαγχνικού λίπους, μέσω αυξημένης σύνθεσης της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (lipoprotein lipase – LPL) στην επιφάνεια του λιποκυττάρου, η οποία αυξάνει την πρόσληψη λιπαρών οξέων και την αποθήκευσή τους ως τριγλυκεριδίων στο λιπώδη ιστό. Η ύπαρξη σπλαγχνικής παχυσαρκίας συσχετίζεται με ανάπτυξη συστηματικής λανθάνουσας φλεγμονής στον οργανισμό, και επιπρόσθετα έχει αναγνωριστεί ως παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου.³⁴

Η χρόνια έκθεση σε στρες έχει συσχετισθεί επιδημιολογικά με την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου *per se*.³⁵ Η χρόνια ενεργοποίηση του άξονα ΥΓΕ και του Συμπαθητικού Συστήματος προκαλεί συνακόλουθη χρόνια ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης, το οποίο, με την σειρά του, επάγει ενδοθηλιακή ενεργοποίηση και προσέλκυση χημειοτακτικών παραγόντων συγκόλλησης στο ενδοθηλιακό τοίχωμα· μία διαδικασία της οποίας το τελικό προϊόν είναι η δημιουργία αθηρωματικής πλάκας στις μεσαίου και μεγάλου μεγέθους αρτηρίες (αθηροσκληρυνση).³⁵ Επιπρόσθετα, η έκθεση σε χρόνιο στρες συνδέεται παθοφυσιολογικά με χρόνια, χαμηλής έντασης, φλεγμονώδη αντίδραση, η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) και του παράγοντα-νέκρωσης-όγκου-α (TNF-α). Η ύπαρξη λανθάνουσας φλεγμονής στον οργανισμό επιβαρύνει περαιτέρω την καρδιακή λειτουργία, ενισχύοντας την αθηροσκληρυνση και αυξάνοντας χρονίως τον καρδιακό ρυθμό και την αρτηριακή πίεση.³⁶ Τέλος, πειραματικές μελέτες σε ζώα έχουν καταδείξει ότι η αυξημένη συγκέντρωση κατεχολαμινών στην κυκλοφορία επάγει υπερτροφία και απόπτωση των καρδιακών μυοκυττάρων, καθώς και αυξημένη εναπόθεση ινώδους ιστού στο μυοκάρδιο, με τελικό αποτέλεσμα την καρδιακή ανεπάρκεια.³⁷

Μία ακόμη παθοφυσιολογική επίπτωση του χρόνιου στρες στον οργανισμό είναι η ανοσολογική δυσλειτουργία.¹⁶ Μελέτες σε ανθρώπους και ζώα έχουν καταδείξει ότι το χρόνιο στρες καταστέλλει μια σειρά από ανοσο-προστατευτικούς μηχανισμούς, όπως την μεταφορά των λευκοκυττάρων από την κυκλοφορία στα εκάστοτε σημεία φλεγμονής, τον πολλαπλασιασμό των λευκοκυττάρων, την λειτουργία των κυττάρων-φυσικών-φονέων (NK cells), την παραγωγή αντισωμάτων, την αντιϊκή λειτουργία των Τ-λεμφοκυττάρων, την αντίδραση έναντι δερματικού μοσχεύματος και την αντιμυκοβακτηριακή λειτουργία των μακροφάγων.¹⁶ Ακόμη, υπάρχουν ενδείξεις ότι το χρόνιο στρες επιταχύνει την ανοσογήρανση (immunosenescence) – μια διαδικασία η οποία χαρακτηρίζεται από ανικανότητα μεθόδευσης επαρκούς ανοσολογικής απόκρισης στα εκάστοτε ερεθίσματα.³⁸ Η ανοσογήρανση, σε καθεστώς χρόνιου στρες, επιτελείται μέσω βράχυνσης των τελομερών στα κυκλοφορούντα λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα, λόγω καταστολής του ενζύμου τελομεράση.³⁹ Η ανοσολογική δυσλειτουργία μπορεί να λάβει, κλινικά, μορφή μέσω

καθυστερημένης ιστικής επούλωσης, πτωχής αντίδρασης σε εμβολιασμό, αλλά και αυξημένης ευαλωτότητας σε λοιμώξεις.⁴⁰

Σε κυτταρικό επίπεδο, έχει διατυπωθεί η θεωρία⁴¹ ότι οι δυσμενείς επιπτώσεις του χρόνιου στρες επιτελούνται μέσω οξειδωτικού στρες (oxidative stress), το οποίο ενέχεται στην παθοφυσιολογία πληθώρας παθολογικών καταστάσεων.⁴² Τα γλυκοκορτικοειδή αυξάνουν την εντερική διαπερατότητα, με αποτέλεσμα μετακίνηση του λιποπολυσακχαρίτη (LPS) – μακρομορίου της επιφάνειας των Gram (-) βακτηρίων – από τον εντερικό αυλό στην κυκλοφορία.⁴³ Ο λιποπολυσακχαρίτης έχει συσχετισθεί με οξειδωτικό στρες των κυττάρων⁴⁴. Επιπλέον, τα γλυκοκορτικοειδή αυξάνουν την σύνθεση κηραμιδίου (ceramide), ενός σφιγγολιπιδίου που αναστέλλει την δράση της ινσουλίνης στο κύτταρο, και επάγει οξειδωτικό στρες.⁴⁵ Η χρόνια υπερκορτιζολαιμία έχει συσχετισθεί, επίσης, με κατάτμηση των μιτοχονδρίων, αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου, και κατ' επέκταση οξειδωτικό στρες και κυτταρική απόπτωση, σε μια διεργασία που αποκαλείται μιτοχονδριακό αλλοστατικό φορτίο.²²

Συμπέρασμα

Το στρες μπορεί να καταστεί ευεργετικό ή καταστροφικό για τον οργανισμό⁴⁶. Συνολικά, το ήπιο – βραχυχρόνιο στρες διαθέτει ευεργετικές ιδιότητες, ενώ το τραυματικό ή χρόνιο στρες επάγει δυνητικά επιβλαβείς επιπτώσεις.¹⁶ Ανεξάρτητα, όμως, από την ποιότητα και την ποσότητα του στρεσογόνου ερεθίσματος, έχουν διαπιστωθεί ιδιοπροσωπικά χαρακτηριστικά του κάθε ατόμου, τα οποία επηρεάζουν την ευαλωτότητά του στα στρεσογόνα ερεθίσματα. Πιο συγκεκριμένα, η γενετική προδιάθεση,²³ η αναπτυξιακή περίοδος κατά την οποία επισυμβαίνει τραυματικό γεγονός,⁴⁷ δυσπροσαρμοστικά χαρακτηριστικά προσωπικότητας, η υιοθέτηση ανθυγιεινού τρόπου ζωής,³⁰ η χαμηλή αντιστοιχία εισοδήματος σε σχέση με τις ανάγκες (income-to-needs ratio), το πτωχό κοινωνικό δίκτυο, η διαβίωση σε μεγάλα αστικά κέντρα και οι οικογενειακές δυσκολίες⁴⁸ είναι κάποιοι από τους παράγοντες που δυσχεραίνουν την ικανότητα του οργανισμού να απαντήσει επαρκώς στα στρεσογόνα ερεθίσματα, και η ενδελεχέστερη ανάλυσή τους θα ξεπερνούσε τις δυνατότητες του παρόντος άρθρου. Αναμφίβολα, οι παράγοντες αυτοί αλληλεπιδρούν μεταξύ τους με μη γραμμικό τρόπο,²² στην βάση του βιοψυχοκοινωνικού μοντέλου (Εικόνα 1). Η καλή γνώση, ιδιαίτερα από τους ψυχιάτρους, των παθοφυσιολογικών μηχανισμών ανάπτυξης ψυχοσωματικής νόσου είναι ιδιαίτερα σημαντική στην εκ νέου ευαισθητοποίηση της ιατρικής κοινότητας για την σημασία του βιοψυχοκοινωνικού μοντέλου, τόσο για την αρτιότερη παροχή φροντίδας στους ασθενείς, όσο και για την ανάπτυξη σύντονων θεραπευτικών επιλογών, οι οποίες θα εμφορούνται από μία ολιστικότερη, σε σχέση με την ισχύουσα, προσέγγιση της υγείας και της νόσου.

Βιβλιογραφία

1. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science* 1977, 196:129-136, doi: 10.1126/science.847460
2. Novack DH, Cameron O, Epel E, Ader R, Waldstein SR, Levenstein S et al. Psychosomatic Medicine: The Scientific Foundation of the Biopsychosocial Model. *Acad Psychiatry* 2007, 31:388-401, doi: 10.1176/appi.ap.31.5.388
3. Bolton D, Gillett G. The Biopsychosocial Model 40 Years On. In: *The Biopsychosocial Model of Health and Disease: New Philosophical and Scientific Developments*. Palgrave Pivot, Cham, 2019, doi: 10.1007/978-3-030-11899-0_1
4. Christodoulou GN. *Psychosomatic Medicine*. Plenum Press, New York and London, 1987
5. Christodoulou N. Psychosomatic Medicine in Ancient Greece: An overview. In: Hoyle Leigh (ed) *Global Psychosomatic Medicine and Consultation – Liaison Psychiatry: Theory, Research, Education and Practice*. Springer, Switzerland, 2019

6. Moussas G., Karkanias A., Christodoulou GN. Psychosomatic Medicine in Modern Greece. In: Hoyle Leigh (ed) *Global Psychosomatic Medicine and Consultation – Liaison Psychiatry: Theory, Research, Education and Practice*. Springer, Switzerland, 2019
7. Waldstein SR, Neumann SA, Drossman DA, Novack DH. Teaching psychosomatic (biopsychosocial) medicine in United States medical schools: survey findings. *Psychosom Med* 2001, 63:335-343, doi: 10.1097/00006842-200105000-00001
8. Kusnanto H, Agustian D, Hilmanto D. Biopsychosocial model of illnesses in primary care: A hermeneutic literature review. *J Family Med Prim Care* 2018, 7:497–500, doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_145_17
9. Danese A, McEwen BS. Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. *Physiol Behav* 2012, 106:29-39, doi: 10.1016/j.physbeh.2011.08.019
10. Sterling P, Eyer J. Allostasis: A new paradigm to explain arousal pathology. In: S. Fisher & J. Reason (Eds.), *Handbook of life stress, cognition and health*. New York, Wiley, 1988
11. McEwen BS, Seeman T. Protective and damaging effects of mediators of stress: Elaborating and testing the concepts of allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci* 1999, 896:30–47, doi: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb08103.x
12. Diorio D, Viau V, Meaney MJ. The role of the medial prefrontal cortex (cingulate gyrus) in the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *J Neurosci* 1993, 13:3839–3847, doi: 10.1523/JNEUROSCI.13-09-03839.1993
13. Gold PW. The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness. *Mol Psychiatry* 2015, 20:32-47, doi: 10.1038/mp.2014.163
14. Karalis K, Sano H, Redwine J, Listwak S, Wilder RL, Chrousos GP. Autocrine or paracrine inflammatory actions of corticotropin-releasing hormone in vitro. *Science* 1991, 254:421–423, doi: 10.1126/science.1925600
15. Makino S, Gold PW, Schulkin J. Effects of corticosterone on CRH mRNA and content in the bed nucleus of the stria terminalis; comparison with the effects in the central nucleus of the amygdala and the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Brain Res* 1994, 42:25–28, doi: 10.1016/0006-8993(94)90961-x
16. Dhabhar FS. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunol Res* 2014, 58:193–210, doi: 10.1007/s12026-014-8517-0
17. Viswanathan K, Daugherty C, Dhabhar FS. Stress as an endogenous adjuvant: augmentation of the immunization phase of cell-mediated immunity. *Int Immunol* 2005, 17:1059–1069, doi: 10.1093/intimm/dxh286
18. Bosch JA, Berntson GG, Cacioppo JT, Dhabhar FS, MaruchaPT. Acute stress evokes selective mobilization of T cells that differ in chemokine receptor expression: a potential pathway linking immunologic reactivity to cardiovascular disease. *Brain Behav Immun* 2003, 17:251–259, doi: 10.1016/s0889-1591(03)00054-0
19. Dhabhar FS, McEwen BS. Stress-induced enhancement of antigen-specific cell-mediated immunity. *J Immunol* 1996, 156:2608–2615, PMID: 8786326
20. Dhabhar FS, Saul AN, Daugherty C, Holmes TH, Bouley DM, Oberyszyn TM. Short-term stress enhances cellular immunity and increases early resistance to squamous cell carcinoma. *Brain Behav Immun* 2010, 24:127–137, doi: 10.1016/j.bbi.2009.09.004
21. 1 McEwen BS. Physiology and Neurobiology of Stress and Adaptation: Central Role of the Brain. *Physiol Rev* 2007, 87:873-904, doi: 10.1152/physrev.00041.2006
22. Juster RP, Russell JJ, Almeida D, Picard M. Allostatic load and comorbidities: A mitochondrial, epigenetic, and evolutionary perspective. *Dev Psychopathol* 2016, 28:1117-1146, doi: 10.1017/S0954579416000730
23. Nemeroff CB. Paradise Lost: The Neurobiological and Clinical Consequences of Child Abuse and Neglect. *Neuron* 2016, 89:892-909, doi: 10.1016/j.neuron.2016.01.019

24. Pesonen AK, Raikkonen K, Feldt K, Heinonen K, Osmond C, Phillips DI, et al. Childhood separation experience predicts HPA axis hormonal responses in late adulthood: a natural experiment of World War II. *Psychoneuroendocrinology* 2010, 35:758–767, doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.10.017
25. Carpenter LL, Tyrka AR, Ross NS, Khoury L, Anderson GM, Price LH. Effect of childhood emotional abuse and age on cortisol responsivity in adulthood. *Biol Psychiatry* 2009, 66:69–75, doi: 10.1016/j.biopsych.2009.02.030
26. Heim C, Young LJ, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB. Lower CSF oxytocin concentrations in women with a history of childhood abuse. *Mol Psychiatry* 2009, 14:954–958, doi: 10.1038/mp.2008.112
27. Danese A, Moffitt TE, Pariante CM, Ambler A, Poulton R, Caspi A. Elevated inflammation levels in depressed adults with a history of childhood maltreatment. *Arch Gen Psychiatry* 2008, 65:409–415, doi: 10.1001/archpsyc.65.4.409
28. McFarlane AC. The long-term costs of traumatic stress: intertwined physical and psychological consequences. *World Psychiatry* 2010, 9:3-10, doi: 10.1002/j.2051-5545.2010.tb00254.x
29. Wolf EJ, Morrison FG. Traumatic Stress and Accelerated Cellular Aging: From Epigenetics to Cardiometabolic Disease. *Curr Psychiatry Rep* 2017, 19:75, doi: 10.1007/s11920-017-0823-5
30. Lupien S, Juster RP, Raymond C, Marin MF. The Effects of Chronic Stress on the Human Brain: From Neurotoxicity, to Vulnerability, to Opportunity. *Front Neuroendocrinol* 2018, 49:91-105, doi: 10.1016/j.yfrne.2018.02.001
31. McEwen B, Bowles N, Gray J, Hill M, Hunter R, Karatsoreos I, et al. Mechanisms of stress in the brain. *Nat Neurosci* 2015, 18:1353-63. doi: 10.1038/nn.4086
32. Sinha R, Jastreboff A. Stress as a common risk factor for obesity and addiction. *Biol Psychiatry* 2013, 73:827–835, doi: 10.1016/j.biopsych.2013.01.032
33. Picard M, Juster RP, McEwen BS. Mitochondrial allostatic load puts the ‘gluc’ back in glucocorticoids. *Nat Rev Endocrinol* 2014, 10:303-10, doi: 10.1038/nrendo.2014.22
34. Shively C, Register T, Clarkson T. Social Stress, Visceral Obesity, and Coronary Artery Atherosclerosis: Product of a Primate Adaptation. *Am J Primatol* 2009, 71:742–751, doi: 10.1002/ajp.20706
35. Lagrauw HM, Kuiper J, Bot I. Acute and chronic psychological stress as risk factors for cardiovascular disease: Insights gained from epidemiological, clinical and experimental studies. *Brain Behav Immun* 2015, 50:18-30, doi: 10.1016/j.bbi.2015.08.007
36. Harrison N, Cooper E, Voon V, Miles K, Critchley HD. Central autonomic network mediates cardiovascular responses to acute inflammation: Relevance to increased cardiovascular risk in depression? *Brain Behav Immun* 2013, 31:189-196, doi: 10.1016/j.bbi.2013.02.001
37. Liu W, Wang X, Mei Z, Gong J, Gao X, Zhao Y, et al. Chronic stress promotes the progression of pressure overload-induced cardiac dysfunction through inducing more apoptosis and fibrosis. *Physiol Res* 2015, 64:325-334, PMID: 25536317
38. de Punder K, Heim C, Wadhwa PD, Entringer S. Stress and immunosenescence: The role of telomerase. *Psychoneuroendocrinology* 2019, 101:87-100, doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.10.019
39. Epel E, Blackburn EH, Lin J, Dhabhar FS, Adler NE, Morrow JD, Cawthon RM. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci* 2004, 101:17312-5, doi: 10.1073/pnas.0407162101
40. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol* 2005, 5:243–251, doi: 10.1038/nri1571

41. Onyango AN. Cellular Stresses and Stress Responses in the Pathogenesis of Insulin Resistance. *Oxid Med Cell Longev* 2018, 2018:4321714, doi: 10.1155/2018/4321714
42. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev* 2017, 2017:8416763, doi: 10.1155/2017/8416763
43. Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G, Hyland NP. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci* 2015, 9:392, doi: 10.3389/fncel.2015.00392
44. de Punder K, Pruijboom L. Stress induces endotoxemia and low-grade inflammation by increasing barrier permeability. *Front Immunol* 2015, 6:223, doi: 10.3389/fimmu.2015.00223
45. Holland WL, Brozinick JT, Wang LP, Hawkins ED, Sargent KM, Liu Y, et al. Inhibition of ceramide synthesis ameliorates glucocorticoid-, saturated-fat, and obesity-induced insulin resistance. *Cell Metabolism* 2007, 7:167–179, doi: 10.1016/j.cmet.2007.01.002
46. McEwen BS. In pursuit of resilience: stress, epigenetics, and brain plasticity. *Ann N Y Acad Sci* 2016, 1373:56-64, doi: 10.1111/nyas.13020
47. Lupien S, McEwen BS, Gunnar M, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behavior and cognition. *Nat Rev Neurosci* 2009, 10:434-445, doi: 10.1038/nrn2639
48. Evans GW. A multimethodological analysis of cumulative risk and allostatic load among rural children. *Dev Psychol* 2003, 39:924-933, doi: 10.1037/0012-1649.39.5.924

Journal Pre-proof

REVIEW

Stress and pathophysiological mechanisms for the development of psychosomatic disease

Ioannis Tollos¹, Angeliki Theodorakopoulou², Georgios N. Christodoulou³

¹Second Department of Psychiatry, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

²Dromokaiteio Mental Hospital, Athens, Greece

³Hellenic Psychiatric Association

⁴Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

ARTICLE HISTORY: Received 30 March 2020 / Revised 27 July 2020 / Published Online 28 May 2021

ABSTRACT

According to the biopsychosocial model, disease is the dysfunctional resultant of various fields of human function (biological, psychological, behavioral, socioeconomic). This article deals with the psycho-biological field of Psychosomatic research, namely, the effect of stress on the body. The human organism, in the prospect of evolution, has developed biological mechanisms for maintaining its homeostasis (ομοιόσταση), in its interchange with the stressor stimuli. This process is called allostasis. The response to mild – short-term stress induces activation of the hypothalamic – pituitary – adrenal axis, the sympathetic system and the immune system; a process that proves beneficial to the body. On the contrary, exposure to traumatic or chronic stress, with subsequent overactivation of the body's allostatic mechanisms, wears out its homeostatic ability and initiates pathophysiological mechanisms that pave the way for the development of physical and mental illness. The above procedure is called allostatic load or, in its most severe form, allostatic overload. More specifically, the experience of traumatic stress, either in childhood or in adulthood, induces dysregulation of neuroendocrine pathways in the Central Neural System (CNS), as well as immune dysfunction, and is associated with more frequent development of psychiatric and medical pathology, in a dose-dependent way. On the other hand, exposure to chronic repetitive stress induces neurobiological lesions at the level of the CNS, which undermine the body's very ability to respond to stress. At the same time, chronic stress has been associated with increased morbidity from major medical disorders, such as diabetes mellitus, obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease, through a variety of pathophysiological pathways. Finally, chronic stress causes dysfunction of the body's immuno-protective mechanisms, while at a cellular level, it induces oxidative stress and cellular apoptosis. However, regardless of the quantity and quality of the stressor stimuli, it has also emerged that the individual's personal characteristics judge the vulnerability to stress, too. Psychiatrists must insist on the scientific documentation of the biopsychosocial model, so that they can raise awareness amongst the medical community, aiming at a holistic care of the patients.

KEYWORDS: *biopsychosocial model, allostasis, allostatic load, trauma, chronic stress, psychosomatic disease*

Corresponding Author: Ioannis Tollos, Psychiatric clinic, 2nd Department of Psychiatry, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, "ATTIKON" University Hospital, Rimini 1, 12462, Chaidari, Athens, Greece, Email: iw_toll@yahoo.gr

Journal Pre-proof