

# Všeobecný (generalizovaný) adaptační syndrom (GAS)

Definice stresu a GAS

Fáze stresové reakce

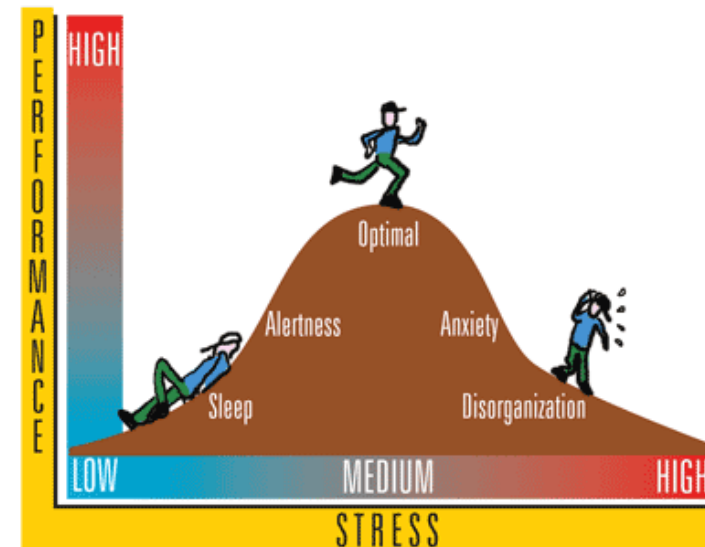
Konsekvence GAS



# Definice stresu a GAS

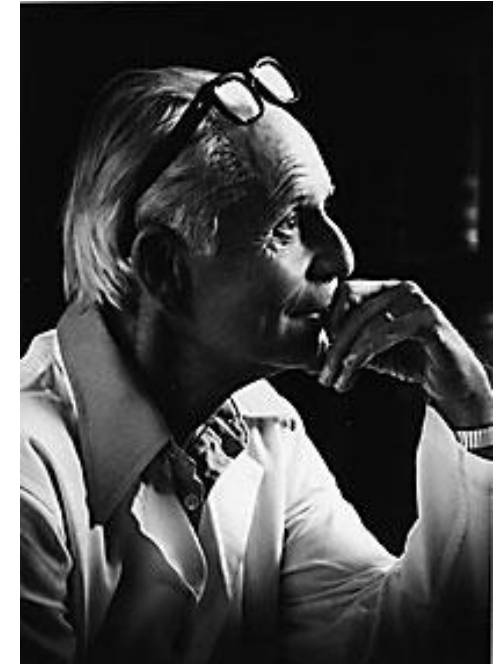
- GAS je termín popisující sumu krátkodobých a dlouhodobých reakcí a adaptací organismu na stres s cílem **obnovit homeostázu**, které, bez ohledu na povahu stresu, mají značně **uniformní charakter**
- stres
  - suma biologických reakcí na stimuly nebo události, které hodnotíme jako ohrožující nebo stimulační (= stresory) a které mají tendenci porušit homeostázu
    - "pozitivní" stres (eustres) – omezené trvání, pomáhá překonat každodenní zátěžové situace a docílit překonání překážek a dosažení cílů → stimulace **výkonnosti**, která vede k následnému **uspokojení**
      - ztráta nebo porucha schopnosti reagovat na stres v důsledku poruchy zúčastněných systémů (např. Addisonova choroba) jsou život ohrožující
    - "negativní" stres (distres) - pokud je kompenzace nedostatečná, nepřiměřená nebo stresor působí příliš dlouho, pak reakce vede k rozvoji **poruch**
- stresor
  - jakýkoliv faktor narušující homeostázu
    - typy: fyzický (obj.), mentální, emoční
    - zdroj: externí nebo interní

Stress Performance Connection



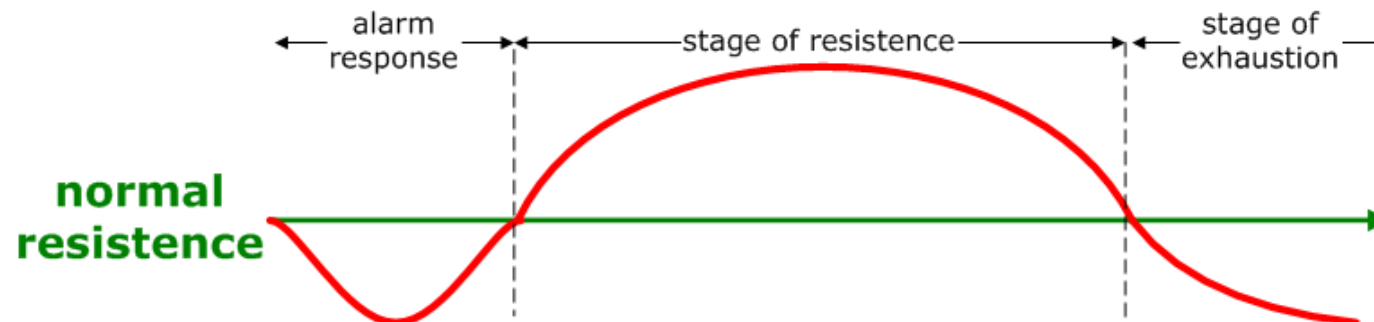
# Pojem GAS zavedl Hans Selye

- lékař maďarského původu (1907-1982), studoval v Praze, 1939 emigroval do Kanady
  - původně hledal nový hormone (aplikoval pokusným zvířatům extrakt z ovárií, pozoroval hypertrofii adrenálního kortexu, involuci imunitního systému a hemoragické ulcerace žaludku, nicméně stejná odpověď se dostavila po aplikaci mnoha jiných látek → popsal tuto stereotypickou reakci jako stresovou neboli GAS
    - napsal > 30 knih a > 1,500 vědeckých článků o stresu a souvisejících problémech, vč. *Stress without Distress* (1974) a *The Stress of Life* (1956)
- Nature 138, 32, 1936: **GAS sestává ze třech stádií resp. cest jak se vyrovnat se stresem**
  - (1) všeobecný – není způsoben jediným specifických činitelem, ale jakýmkoliv inzultem, který má schopnost narušit homeostázu
  - (2) adaptační – stimuluje obranyschopnost
  - (3) syndrom – jednotl. manifestace jsou koordinovány a značně na sobě navzájem závisí
- GAS zahrnuje 2 hl. regulační systémy
  - autonomní nervový systém (ANS), zejm. sympatikus
  - endokrinní systém hypothalamo-hypofyzární-adrenální (HPA) osa
- 3 postupná stádia rozvoje syndromu
  - **poplachová (alarmová) reakce** (popsána již Walterm B. Cannonem v r. 1914 a 1935)
  - **stádium resistance**
  - **stádium vyčerpání**
- objevnost Selyho práce spočívala v rozpoznání jednotné, efektivní a koordinované reakce organismu na spektrum inzultů narušujících homeostázu
  - Claude Bernard: charakterizoval řadu **specifických regulačních mechanismů** k udržení homeostázy
  - Hans Selye: stereotypní **nespecifická reakce** k udržení klíčových homeostatických parametrů v rozmezí slučitelném se životem

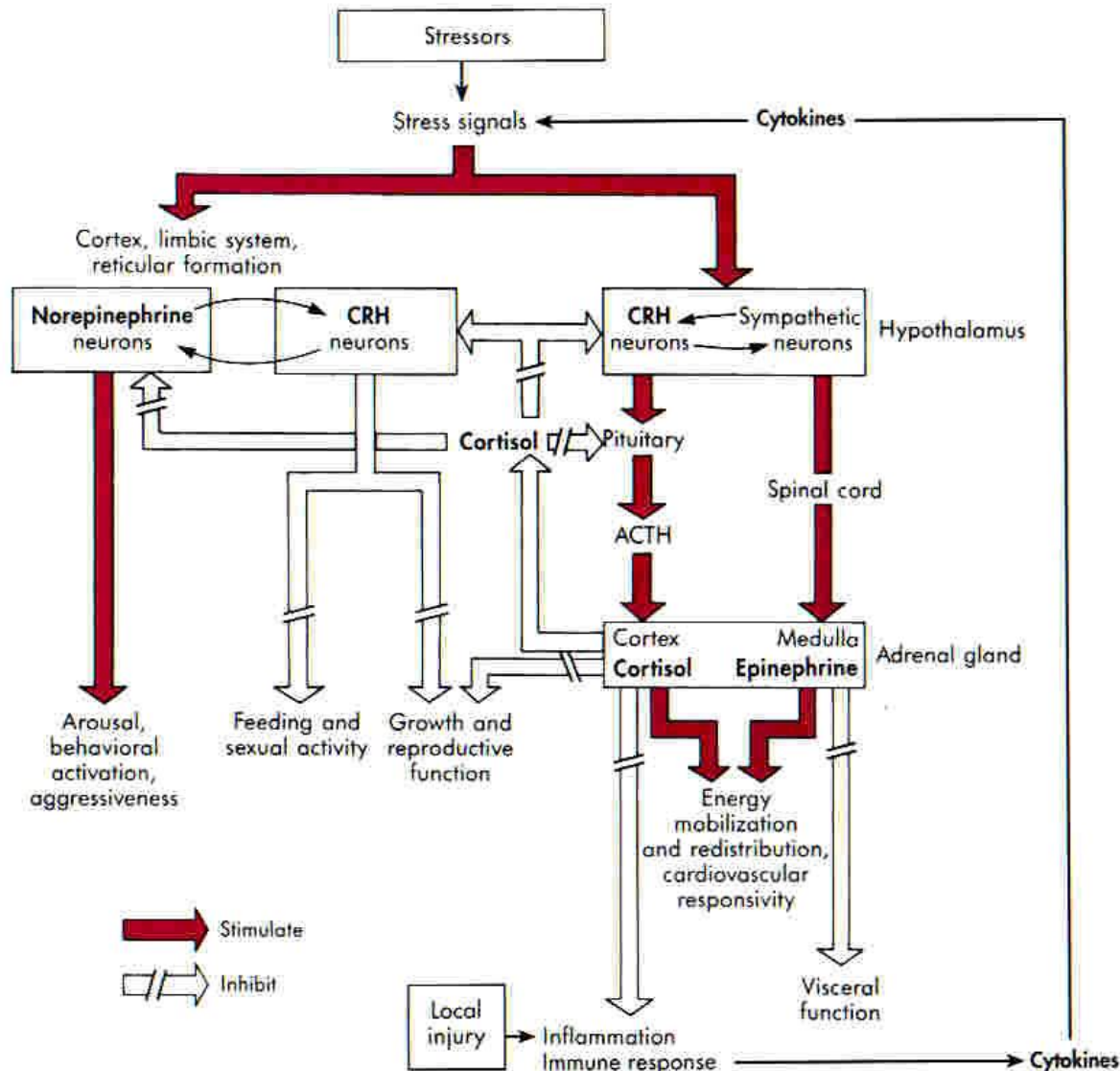


# Stádia stresu & jejich účel

- **(1) alarmová reakce (AR)**
  - "fright → fight or flight" (F&F neboli Cannonova emergentní reakce)
  - **rezistence** organismu k fyzickému poškození přechodně **klesá** s cílem přeorganizovat priority pro vyrovnání se se stresorem
    - spotřeba energie z dostupných zdrojů (glycogen), redistribuce krve k udržení  $\uparrow$  TK (perif. rezistence),  $\uparrow$  oxygenace bronchodilatací,  $\uparrow$  perfuze svalů, srdce a mozku
    - pokud stresor přestane působit, organismus se rychle vrací k normální úrovni rezistence
- **(2) stádium rezistence**
  - pokud působení stresoru trvá (není možný "fight or flight" v konkrétní psychosociálním prostředí), **rezistence se zvyšuje** nad rámec normy
    - energeticky náročné stádium - nároky hrazeny adipo- a proteo-katabolismem, TK zůstává zvýšen díky  $\uparrow$  resorpci Na
  - toto stádium je příkladem **alostázy** (= dosažení stability změnou, aktivním procesem)
- **(3) stádium vyčerpání**
  - dlouhodobá (týdny - roky) trvajících expozice stresoru (**alostatické přetížení**) snižuje postupně rezistenci díky neschopnosti udržet energetické nároky a v důsledku vedlejších efektů vystupňované stresové reakce → **choroby z maladaptace**
    - extrémní katabolismus, ovšem bez omezení energ. příjmu, imunodeficit, kardiovask. důsledky metabolických změn



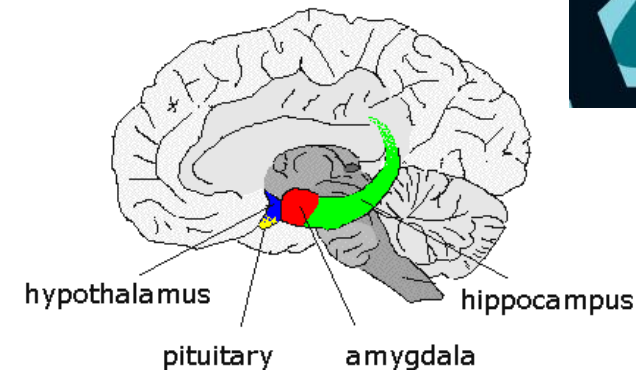
# (1) Poplachová (alarmová) reakce (AR)



- adaptivní, pomáhá přežití alterací metabolismu, kardiovaskulárních & respiračních funkcí, poklesem vnímání bolesti (analgesie) a zároveň inhibicí procesů snižujících šanci na přežití jako sexuální chování a chování spojené s příjmem a zpracováním potravy
  - **metabolické změny** → zvýšení glykemie pomocí katecholaminů (KAT) a glukokortikoidů (GK)
    - ↓ insulinem-stimulovaný příjem Glc
    - ↓ syntéza proteinů, MK a glycogenu
    - ↑ lipolýza a proteolýza (vč. částí imunitního systému, který je "obětován" s cílem uvolnit AK
    - ↑ glykogenolýza (KAT) - krátkodobý efekt na glykemii
    - ↑ gluconeogeneza (GK) - dlouhodobý efekt na glykemii
  - **kardiovaskulární a respirační změny** → dodávka Glc a O<sub>2</sub> svalům, srdci a mozku (KAT, GK a ADH)
    - uvolnění ADH napomáhá, kromě působení GK přes retenci Na v ledvině, ↑ cirkulující objem
  - **stresem-indukovaná analgezie (SIA)** → pokles percepce bolesti 2 způsoby
    - opiáty-dependentní SIA: enkefaliny a β-endorfiny
    - opiáty-independentní SIA: glutamát
  - **kognitivní a emoční změny**
    - ↑ motivace, bdělost, pozornost, anxiозita zvýšeným uvolňováním noradrenalinu (NA) v CNS

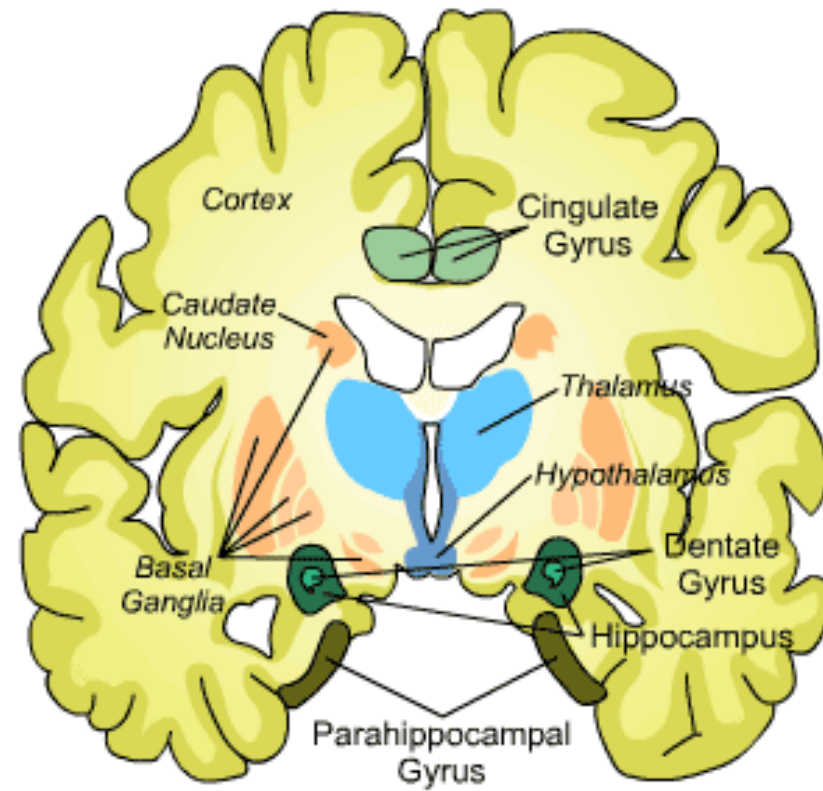
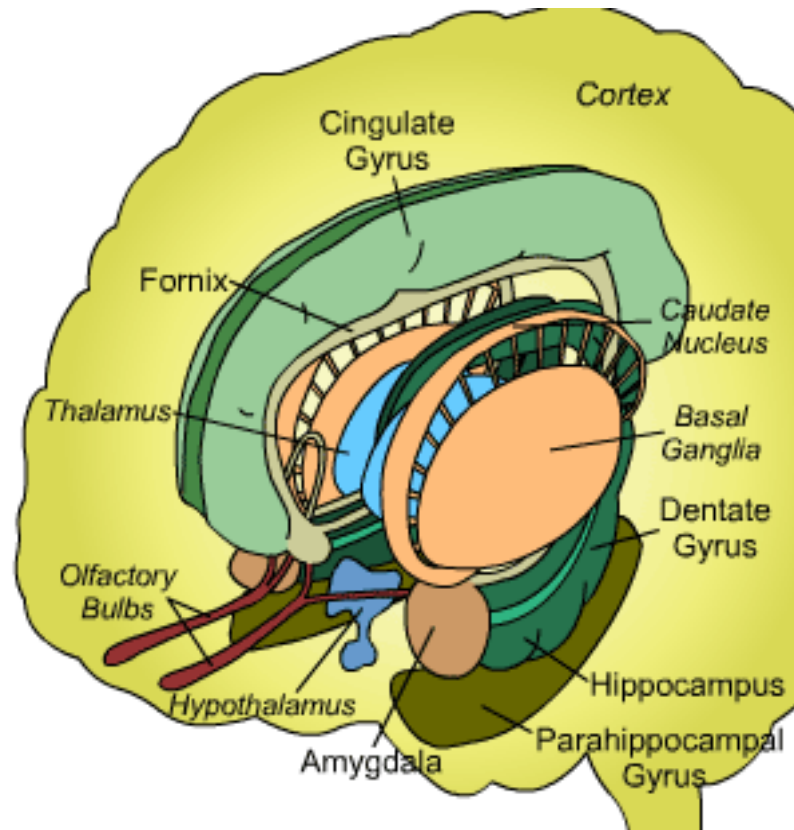
# Analýza situace v CNS

- (1) analýza potenciálně ohrožujících situací
  - nadřazené kognitivní oblasti – **prefrontální kortex**
    - hl. spojení se stresovými podkorovými centry - amygdala a locus coeruleus (LC)
    - nicméně umožňuje vědomou modifikaci automatické odpovědi a kontrolu nad stresem a anxiétou!
      - proces extinkce = stimulace aktivující strach opakovaním postupně ztrácí efekt
      - hl. oblast expertní analýzy nebezpečí = po iniciální automatické emoční reakci je vybráno chování, které je na základě dosavadních zkušeností nejlepší (při poškození frontálního kortexu - "frontální syndrom" není možné plánovat ani nejjednodušší úkoly)
- (2) autonomní a neuroendokrinní reakce
  - limbický systém
    - **hippocampus**
      - paměť (zapamatování a vzpomínání), spoje s amygdalou a hypothalamem
      - zdroj emocí spojených s konkrétními vzpomínkami
      - analýza kontextu situace
    - **amygdala**
      - zásadní pro dekodování emocí a informací o ohrožení
      - spoje ze sensorického thalamu a prim. sensorických kortexů
  - **thalamus**
    - odbočka sensorických informací do amygdaly
  - **hypothalamus**
    - aktivován strukturami limbického systému
    - kontroluje aktivitu hypofýzy a ANS (přes LC)
  - **mozkový kmen**
    - pons
      - **locus coeruleus** (LC) – aferentace z hypothalamu, kontrola aktivity SNS a dalších částí CNS dodávkou NA → vzestup kognitivních funkcí (prefrontální kortex), motivace, aktivita HPA osy (↑ CRH), SNS aktivace
    - medulla oblongata – n. tractus solitarii





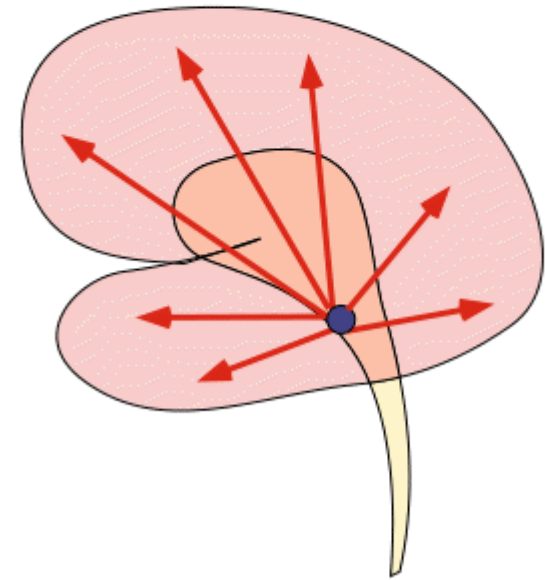
# Limbecký systém



# Různá povaha stresorů vs. uniformní reakce

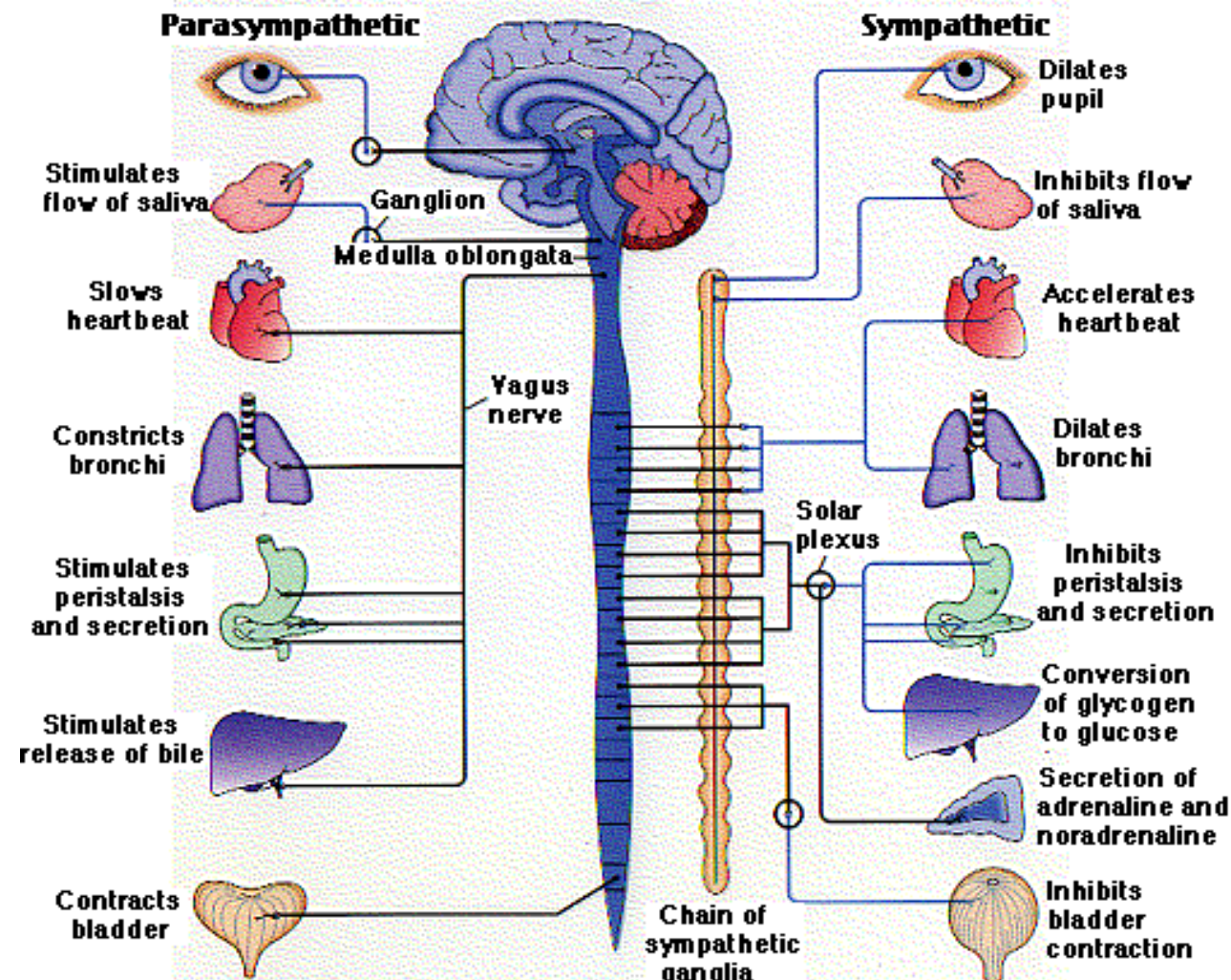
- stresová reakce může být iniciována nejrůznějšími stresory:
  - skutečné
    - externí (viděné, slyšené, ...)
      - z prim. sensorického kortexu cestou prefrontálního kortexu
    - interní (detekované/kvantifikované)
      - z jednotl. hypothalamických center, somatická a autonomní aferentace
  - zdánlivé
    - emoční (amygdala)
    - paměť (hippocampus)
- bez ohledu na iniciální stresor, reakce probíhá uniformně preformovanými drahami zahrnující limbický systém →
  - (a) LC - SNS – dřeň nadledvin – KAT
  - (b) hypothalamus – HPA – kortizol
  - (c) CNS funkce (motorika, kognitivní f., chování)

**LOCUS CERULEUS**  
NE FOR ALL MY FRIENDS



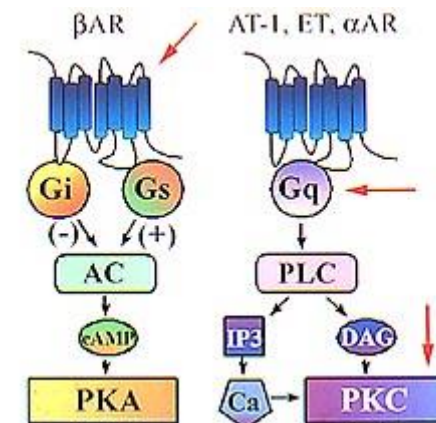
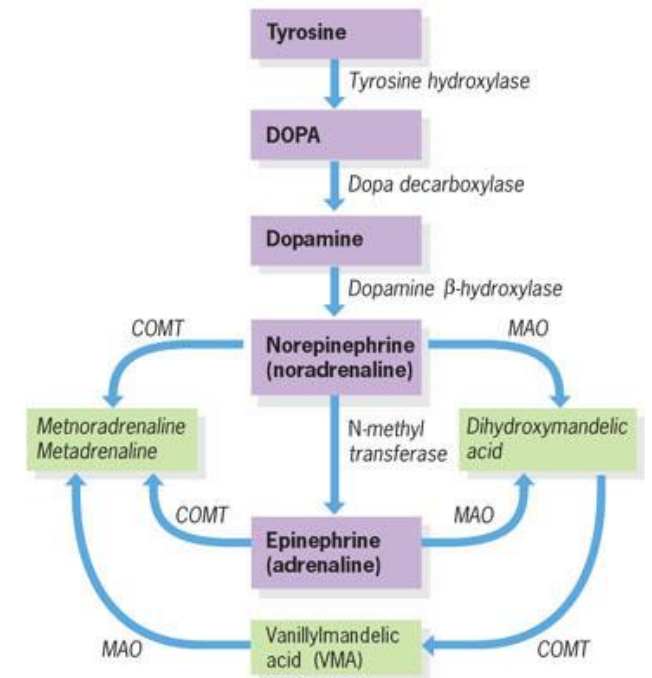


# (1a) AR – autonomní nervový systém

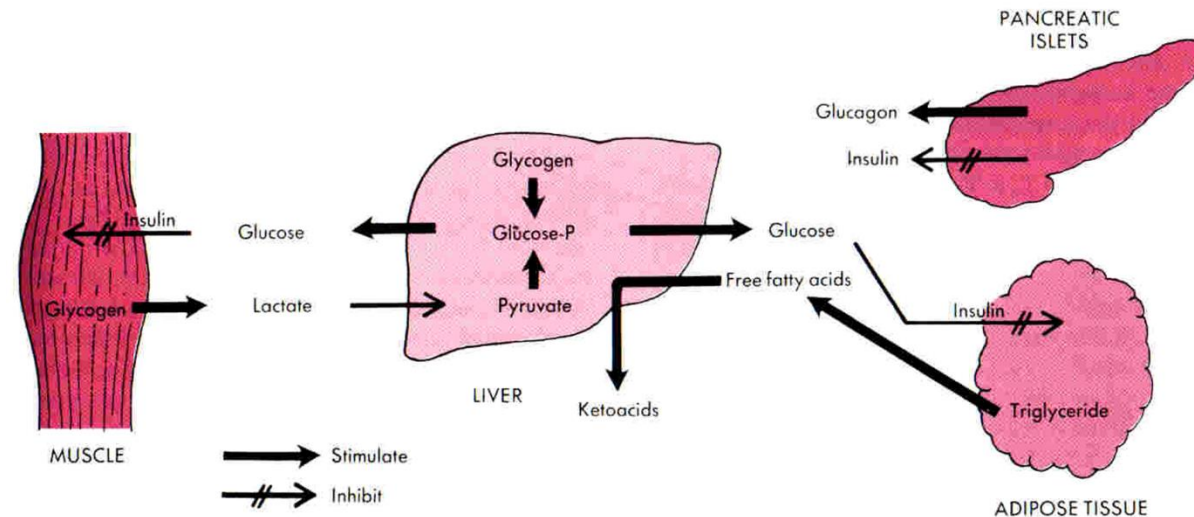
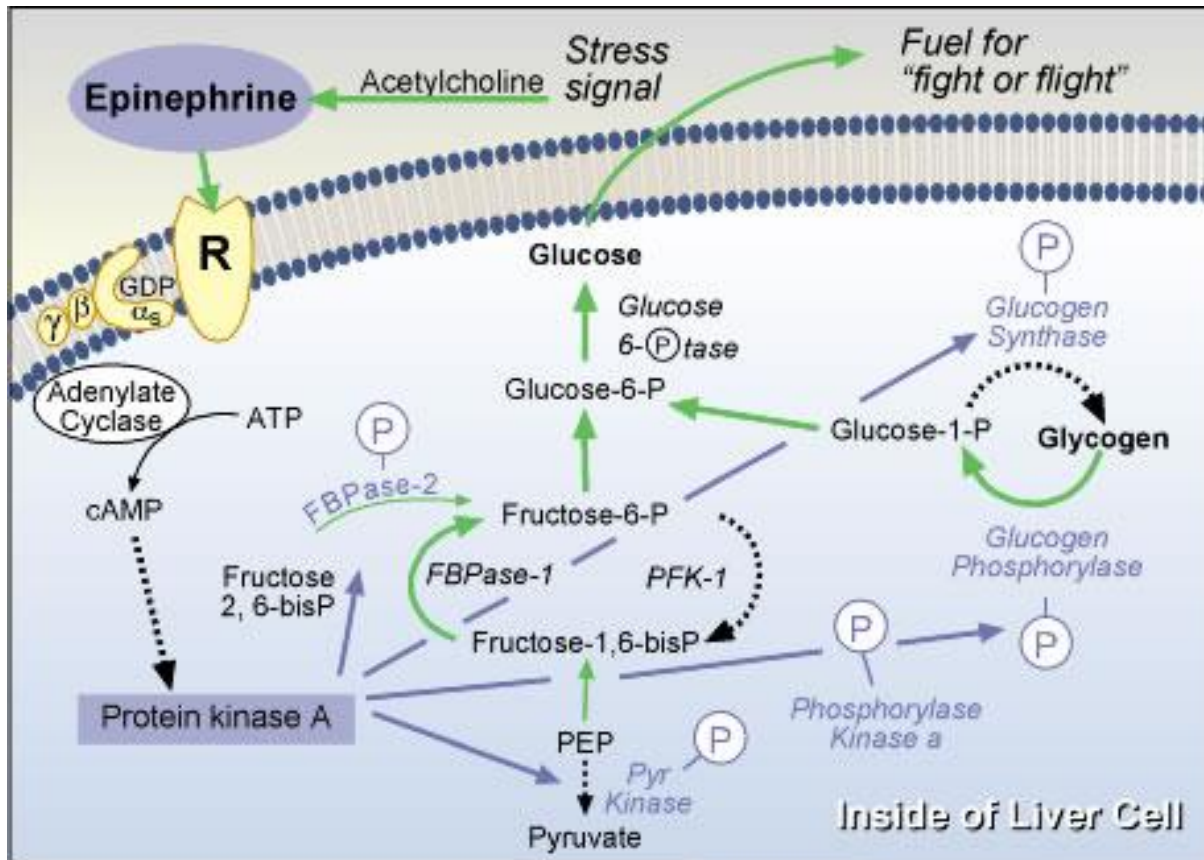


# SNS → dřeň nadledvin → KAT

- dřeň nadledviny funguje jako stres-responzivní rezervoár KAT jehož aktivita je modulována SNS (limbický systém + LC), hypothalamem (CRH), hypofýzou (ACTH) a kortizolem
- produkuje
  - 80% adrenalinu (hl. F&F mediátor)
  - 20% noradrenalinu
- KAT cirkulují ve vazbě na albumin, rychlá degradace v játrech → krátkodobě působící regulátory
- syntéza KAT a metabolismus
  - rychlost limitujícím enzymem je tyrosinhydroxyláza
    - vrozené defekty syntézy (enzymy)
    - nadprodukce buňkami feochromocytomu
- efekty
  - ↓ GIT sekrece, motility, digesce
  - ↓ salivace
  - ↑ srd. frekvence, rychlosti vedení a kontraktility
  - ↑ respirace & bronchodilatace
  - redistribuce krve ze splachniku a kůže do svalů a mozku a srdce
  - ↑ aktivity, bdělost, pozornost
  - metabolické efekty (↑ Glc a VMK)
- adrenergní receptory a přísl. signální kaskády
  - receptory s G-proteiny
    - α (1 a 2) - PLC/IP3/DAG
    - β (1 - 3) - cAMP/PKA

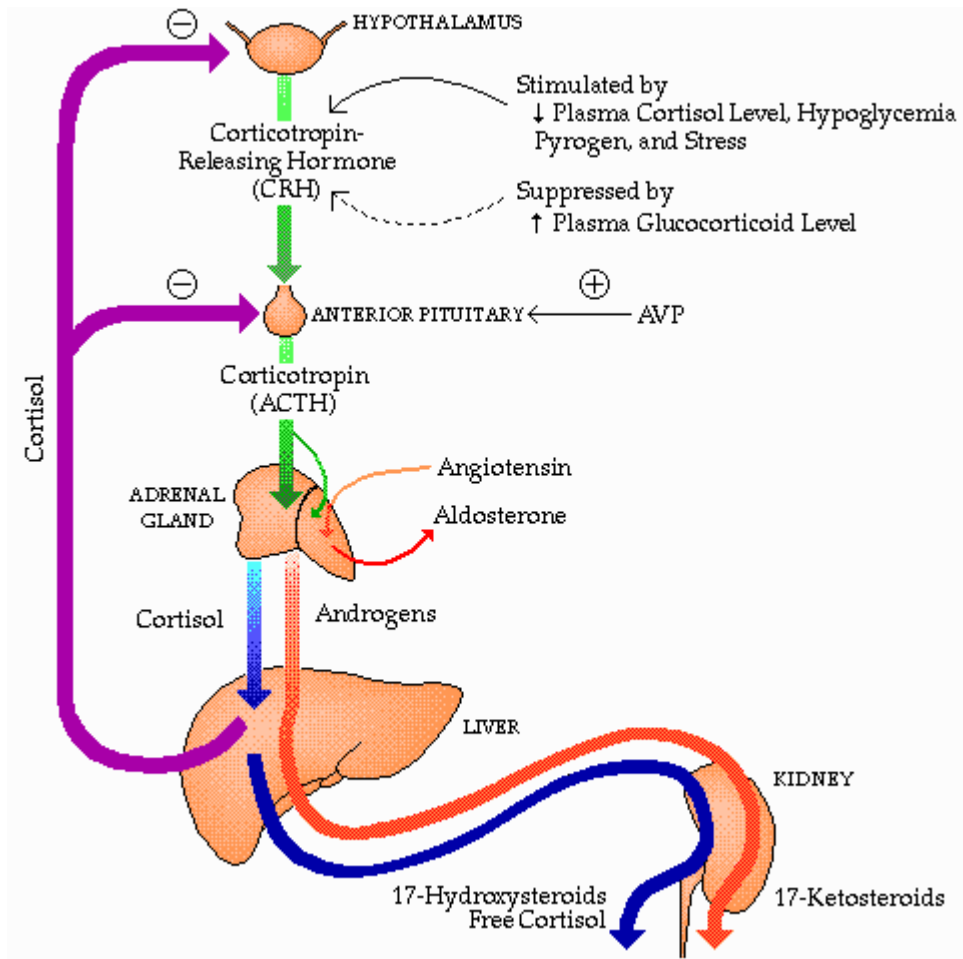


# Metabolické efekty A – glykémie aj.



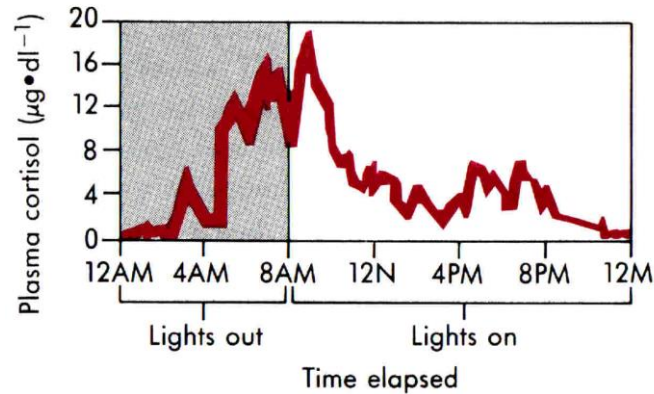


# (1b) AR – humorální odpověď – HPA

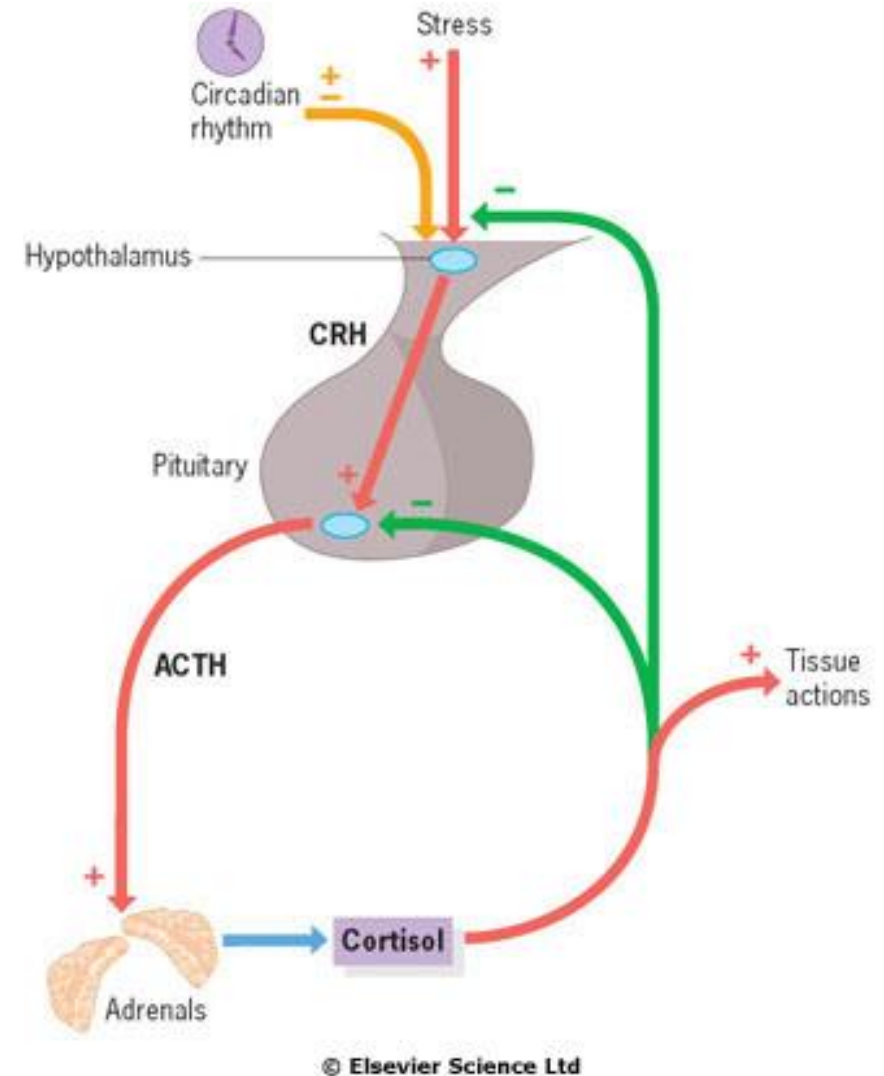


- CRH je produkován v n. paraventricularis (PVN) → dostává se do hypofýzy hypothalamo-hypofyzeálním portálním systémem → stimuluje uvolnění ACTH
  - prekursor proopiomelanocrtin (POMC)
  - ACTH se váže na G-prot. receptor → cAMP
- efekty CRH
  - skrze HPA osu
    - metabolické efekty kortisolu
  - mimo HPA osu
    - v imunitním systému
- poločas kortizolu v cirkulaci ~90min
  - vazba na cortisol-binding globulin (CBG, ~75%) a albumin (~15%)
- periferní tkáňově-specifické modulace dostupnosti kortizolu účinkem enzymů
  - $11\beta$  hydroxysteroid dehydrogenáza typu 1 ( $11\beta$ HSD1)
  - $11\beta$  hydroxysteroid dehydrogenáza typu 2 ( $11\beta$ HSD2)
- patologická odpověď na stres
  - hypokortikalismus (Addisonova choroba)
  - panhypopituitarismus (Sheehanův syndrom)

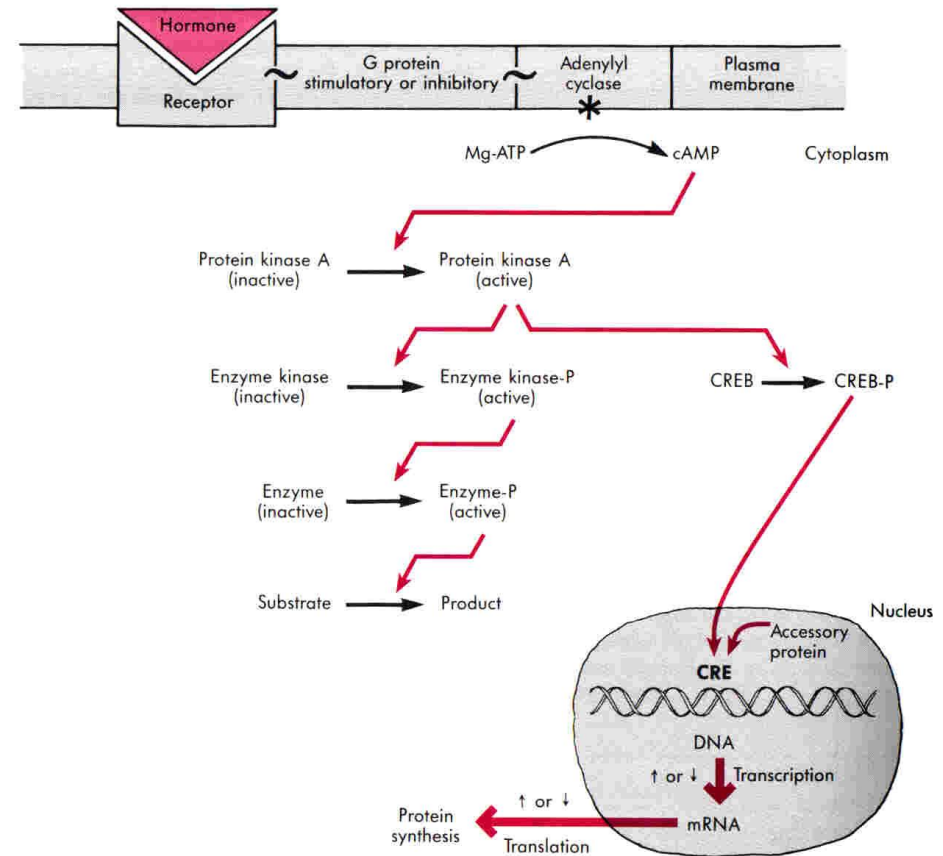
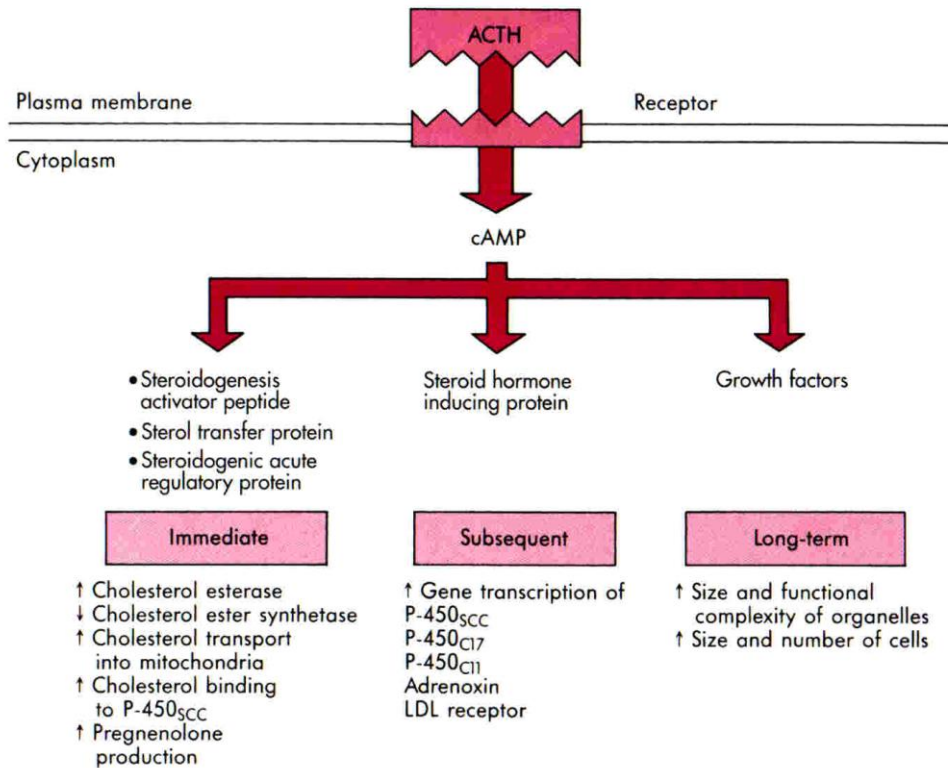
# Regulace produkce kortizolu



- produkci kortizolu ovlivňuje
  - (1) diurnální rytmus (melatonin)
  - (2) negativní zpětná vazba
    - kortisol  $\rightarrow$  ACTH a CRH
    - substráty (Glc)  $\rightarrow$  insulin  $\rightarrow$  HPA
  - **(3) stres**
- GK se účastní všech 3 stádií GAS
  - ER je spojena s krátkodobou aktivací HPA
  - setrvalejší aktivace HPA je podstatou stádia rezistence
  - dlouhodobé působení stresorů a tím HPA vede k stádiu vyčerpání

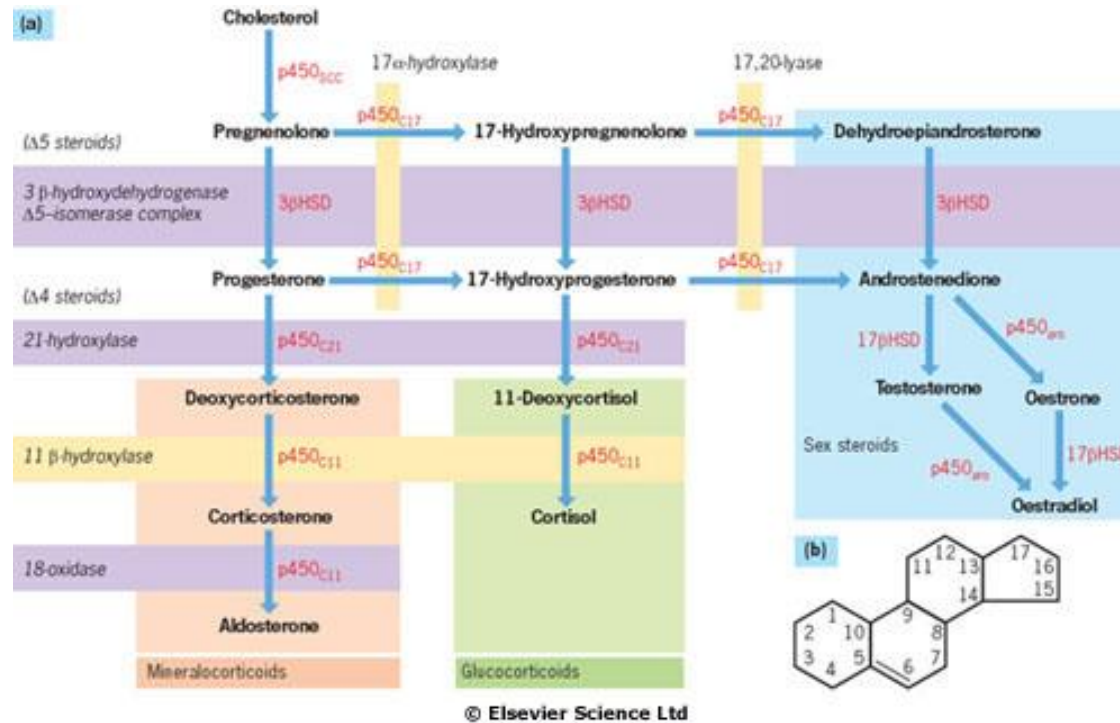


# Působení ACTH





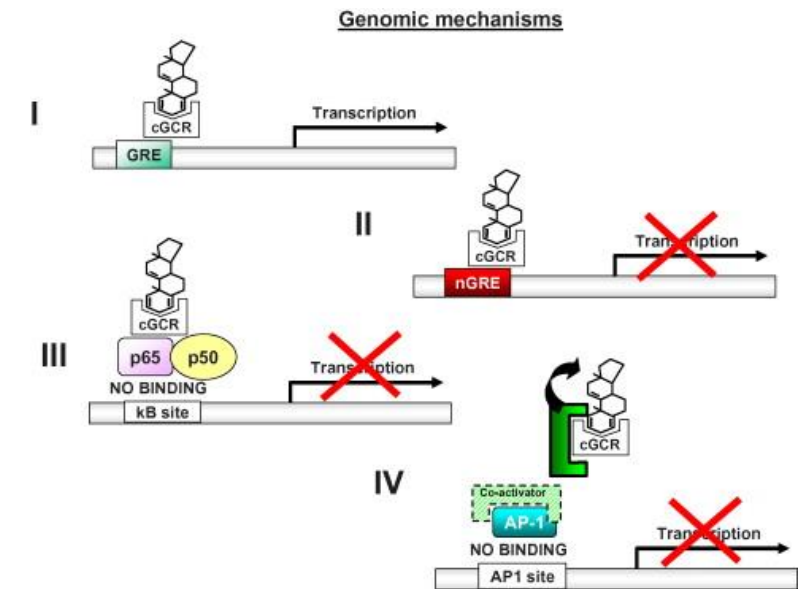
# Biosyntéza steroidů



- $p450$  enzymy jsou lokalizovány v mitochondriích, každá katalyzuje několik kroků
- $3\beta$ HSD (hydroxysteroid dehydrogenáza) je lokalizována v cytoplasmě ve vazbě na endoplasmatické retikulum
- $17\beta$ HSD a  $p450_{aro}$  jsou exprimovány zejm. v gonádách

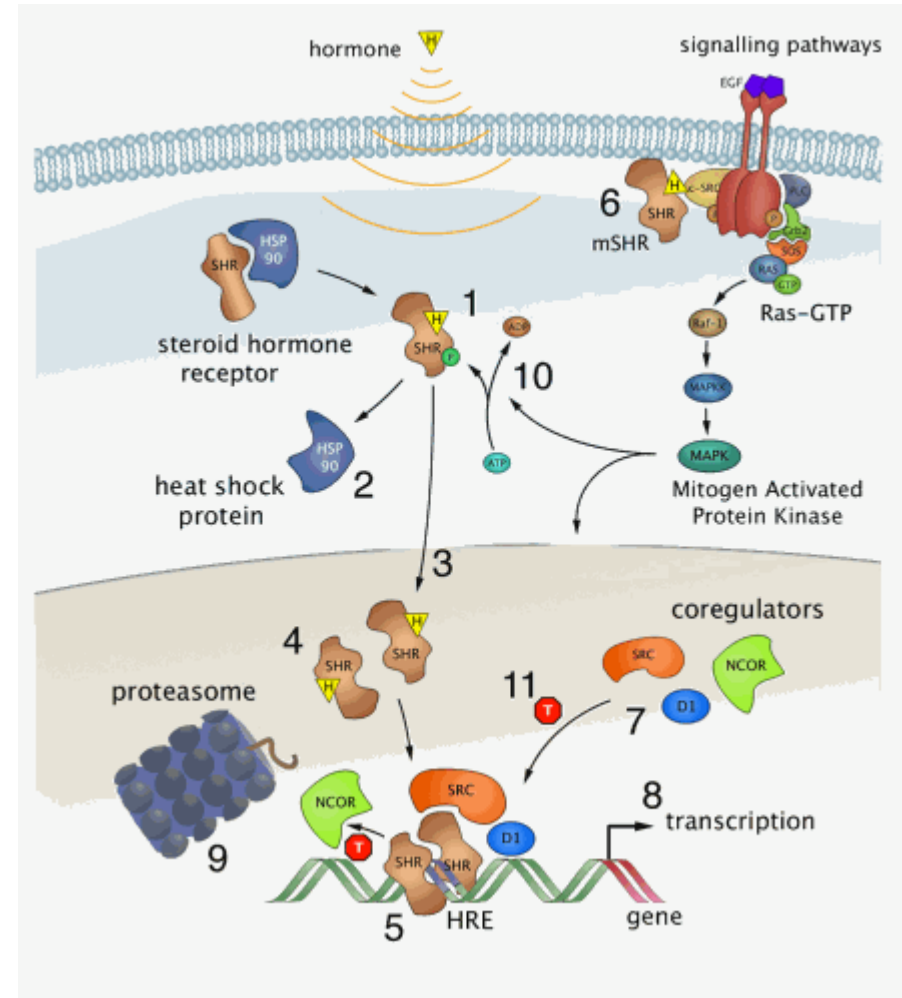
# Účinek GK – genomické efekty

- receptor pro GK (GR) existuje ve dvou isoformách
  - cytoplasmatický (cGR)
  - membránový (mGR)
- GK mají tedy několik způsobů působení
  - **genomické** – prostřednictvím cGR po vazbě na responsive elements (GREs)
  - **non-genomické** – prostřednictvím cGR, mGR a nespecifických efektů volných GK
- **(A) genomické efekty** – cestou cGR – **většina metabolických účinků GK je realizována genomicky**
  - ~ 20-30% všech genů jsou GK-responsivní, GK jsou tudíž nepostradatelné pro život
    - GR knock-out zvířata nejsou viabilní!!
  - cGR má 3 domény: N-terminální transaktivací doména / DNA-vazebná doména / ligand-vazebná doména
  - po syntéze je GR lokalizován v cytoplasmě v komplexech s molekulárními chaperony
    - Hsp-70 – nově syntetizovaný GR, napomáhá foldingu nascentních GR
    - Hsp-90 – napomáhá další maturaci a dosažení konformace nutné pro vazbu GK
  - funkce komplexů GR/Hsp/další proteiny
    - chrání GR před degradací proteasomem
    - zvyšuje afinitu GR ke GK (~100x)
    - inaktivuje ostatní proteiny komplexu (např. MAPK)
  - aktivace receptoru
    - po vazbě GK v cytoplasmě nastává konformační změna a uvolnění z inhibičního komplexu s Hsp → translokace do jádra a homodimerisace
  - efekty:
    - (1) **transaktivace** = vazba na GRE
      - krátké specifické sekvence DNA (promotery genů) → transkripce [I]
    - (2) **transreprese** = vazba na negativní GRE (nGRE) [II], interakce s jinými TF [III] nebo jejich koaktivátory [IV]
      - represe transkripce nebo blokáda působení TF (např. AP-1, NFkB, ...)
  - sled událostí po vazbě GK an receptory trvá min. **20-30min – pozdní efekty** ve srovnání s peptidovými genomickými účinky GK
  - afinita steroidních receptorů (pro GK, aldosteron, estradiol) není specifická!!
    - např. GK se pohotově váží MR v mozku, v ledvině ale ne (degradace)
- **(B) non-genomické efekty** – celá řada protizánětlivých a imunosupresivních účinků GK



# Signální kaskáda receptorů steroidních hormonů

- GR fungují jako hormon- dependentní nukleární transkripční faktory
- GK vstupují do buněk pasivní difuzí, váží se na receptor [1], který je následně uvolněn z komplexu s heat shock proteiny [2] a translokován do jádra [3]
- zde receptor dimerizuje [4], váže se na specifické sekvence DNA [5] zvané Hormone Responsive Elements (HRE) a ve spolupráci s ko-regulátory [7] zahajuje transkripci genů
- poslední krok může být modulován některými signálními kaskádami [10] nebo antagonisty receptoru (např. tamoxifen [11])
- následná genová transkripce [8] je charakteristická pro genomické efekty GK
- působení je ukončeno proteasomální degradací [9],
- jiné, non-genomické efekty jsou zprostředkovány např. membránově vázanými receptory [6]



# Metabolické efekty GK – zvýšený obrat volných a skladovaných substrátů

Tkáň/orgán	Fyziologické efekty	Důsledky nadprodukce
Játra	↑ <b>Jaterní glukoneogeneze (↑ Glc)</b> (stimulace klíč. enzymů – pyruvátkarboxyláza, PEPCK, G6Páza)	porucha glukózové tolerance/diabetes mellitus
	<b>jaterní lipogeneze (↑ MK a VLDL)</b> (stimulace klíč. enzymů acetyl-CoA-karboxyláza a syntetáza MK)	steatóza/steatohepatitida
Tuková tkáň	↑ <b>lipolýza v subkutánní tuk. tkáni (↑ VMK)</b> (aktivace HSL a inhibice LPL)	insulinová rezistence ve svalu (kompetice VMK s Glc o oxidaci)
	↓ <b>vychytávání Glc</b> (down-regulace IRS, inhibice PI3K, Glut4 translokce aj.)	insulinová rezistence v důsledku interference s post-receptorovou signalizací v insulinu
	↑ <b>diferenciace adipocytů viscerální tuk. tkáně</b> (exprese GR a 11βHSD1 je rozdílná v podkožní a viscerální tuk. tkáni)	trunkální (abdominální) obezita, metabolický syndrom
Kosterní sval	↓ <b>vychytávání Glc</b> (down-regulace IRS, inhibice PI3K, Glut4 translokce aj.)	insulinová rezistence v důsledku interference s post-receptorovou signalizací v insulinu
	↑ <b>proteolýza, ↓ proteosyntéza (↑ AK)</b> (protisměrný efekt k IGF, aktivace ubiquitin/proteasom degradace, ↑ myostatin a glutamin syntetáza)	svalová atrofie, slabost, steroidní myopatie
Pankreas (β bb.)	↓ <b>sekrece insulinu</b> (suprese GLUT2 a K <sup>+</sup> kanálů, apoptóza)	porucha glukózové tolerance/diabetes mellitus

# Periferní modulace dodávky GK

- prostřednictvím enzymů katalyzujících konverzi aktivní a neaktivní formy GK

- (a) 11 $\beta$  hydroxysteroid dehydrogenáza typu 1 (11 $\beta$ HSD1)**

- působí jako reduktáza, regeneruje kortisol z kortisonu  $\rightarrow$   $\uparrow$  intracelulární koncentraci kortisolu
  - zejm. v játrech a tukové tkáni
    - exprese 11 $\beta$ HSD1 je vyšší v ve viscerálním než podkožním tuku  $\rightarrow$  viscerální tuk je tedy flexibilnějším poolém energie, ale zase je citlivěji suprimovatelná (což hraje roli v rozvoji abdominální obezity u Cushingova syndromu)

- ko-lokalizována s GR (v játrech a tuk. tkáni) a tak lokálně amplifikuje efekt kortizolu

- 11 $\beta$ HSD1 overexprese u myši vede k obezitě, zatímco 11 $\beta$ HSD1 knock-out myši jsou rezistentní k obezitě i při přejídání
- tkáňově-specifické inhibitory 11 $\beta$ HSD1 by mohly být terapeuticky využitelné u metabolického syndromu a obezity

- patologie spojené s 11 $\beta$ HSD1

- Cushingův syndrom – vyšší exprese 11 $\beta$ HSD1 ve visc. tuku, ale zároveň vyšší suprese GK vede k převaze lipolýzy v podkožním tuku a jeho kumulaci ve viscerálním
- kongenitální deficit 11 $\beta$ HSD1 (apparent cortisol reductase deficiency)  $\rightarrow$  kompenzatorní aktivace HPA osy  $\rightarrow$  nadbytek adrenálních androgenů  $\rightarrow$  oligomenorhea, hirsutismus u žen
- overexprese 11 $\beta$ HSD1 v subkutánním tuku (kongenitální nebo získaná) vede k lipodystrofii
- deficit 11 $\beta$ HSD1 hraje roli v patogenezi syndromu polycystických ovarií (PCOS)  $\rightarrow$  kompenzatorní aktivace HPA osy  $\rightarrow$  hyperandrogenismus  $\rightarrow$  oligomenorhea, hirsutismus, cystická ovaria

- regulace: hladovění, kortisol, další hormony

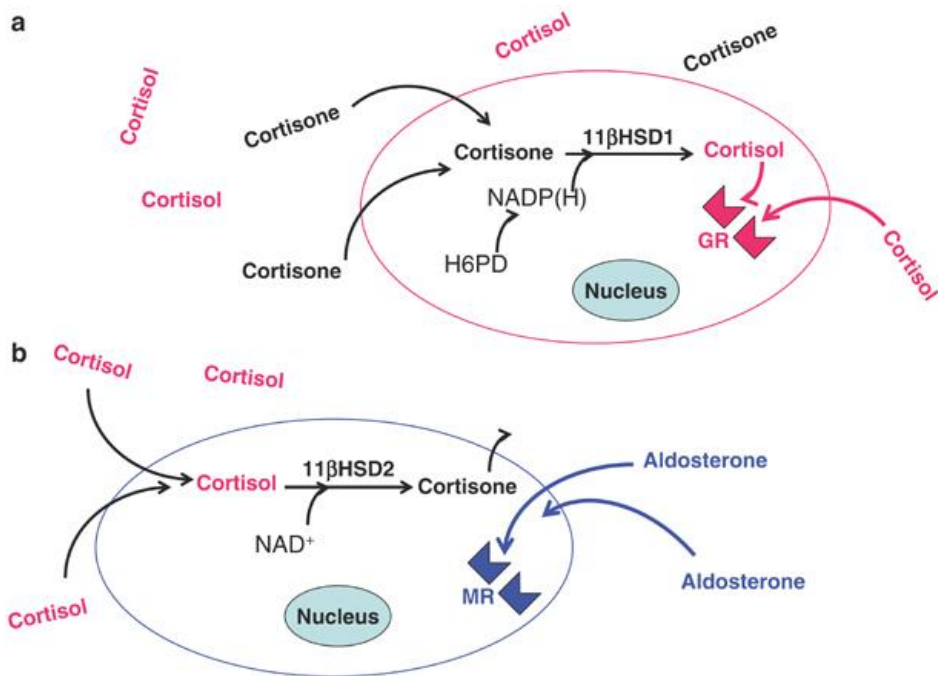
- (b) 11 $\beta$  hydroxysteroid dehydrogenáza typu 2 (11 $\beta$ HSD2)**

- působí jako dehydrogenáza, degraduje kortisol na kortison  $\rightarrow$   $\downarrow$  intracel. koncentraci kortisolu

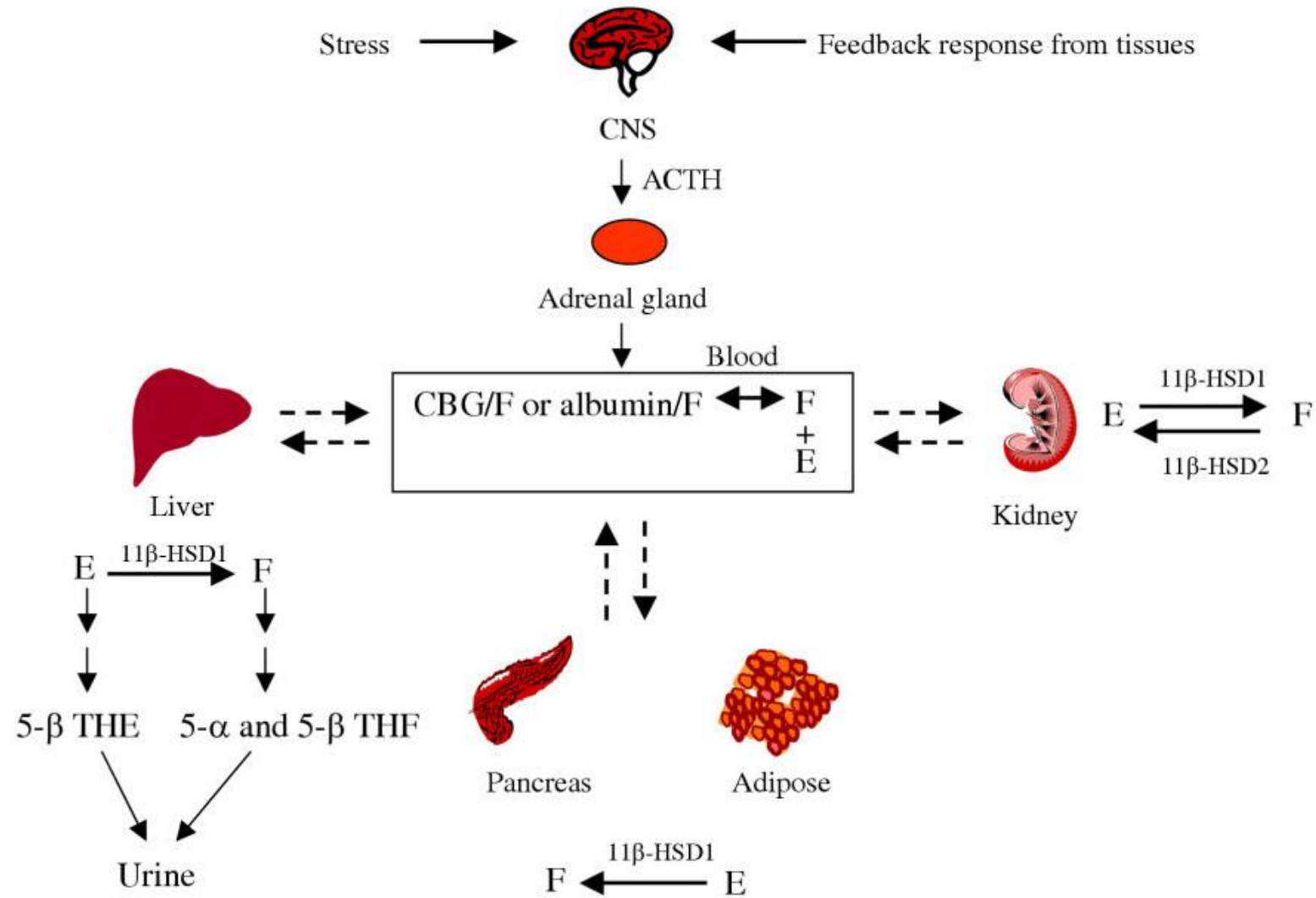
- zejm. v ledvině = degradací kortisolu umožňuje tkáňově specificky preferenční působení aldosteronu na MR i přesto, že konc. plazm. kortisolu  $\gg$  aldosteronu

- patologie spojené s 11 $\beta$ HSD2

- kongenitální deficit 11 $\beta$ HSD2 (apparent mineralocorticoid excess)  $\rightarrow$  monogenní forma hypertenze
- 11 $\beta$ HSD2 je exprimována v placentě (udržuje nižší hladiny kortisolu ve fetální cirkulaci) – deficit napomáhá některým těhotenským komplikacím (preeclampsie, IUGR, ...) a možná hraje roli při tzv. "fetálním či metabolickém programování"



# Shrnutí – kinetika GK





# (2) Stádium rezistence

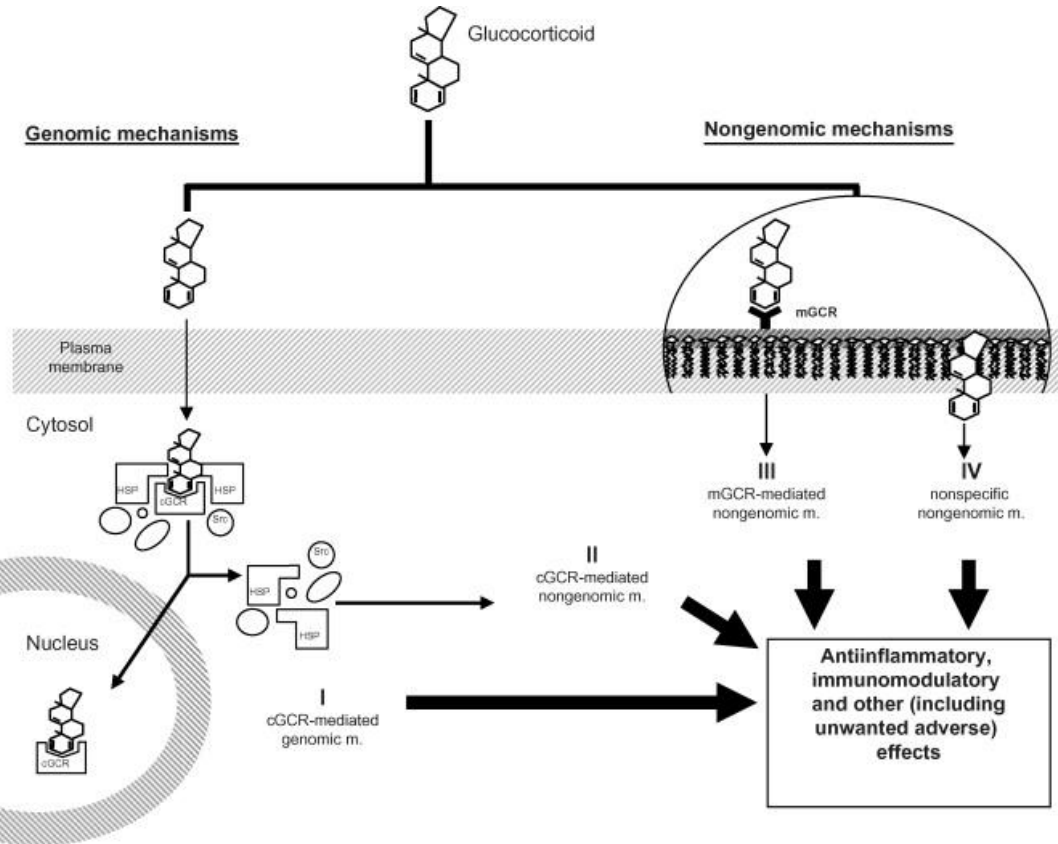
- pokud stres trvá (dlouho po bezprostřední F&F reakci), typicky v nižší intenzitě ale zato dlouho, zvýšené energetické nároky jsou kryty metabolicky zvýšením dostupnosti Glc a VMK
  - především regulací jaterní glukoneogeneze a lipolýzy v tukové tkáni
- kromě toho jsou "šance na přežití" optimalizovány změnami **imunitních funkcí**
  - suprese adaptivní (specifické) imunity
  - aktivace některých složek vrozené (nespecifické) imunity za souč. suprese jiných
- konečně se plně projevuje celá řada **ne-metabolických/ne-imunologických efektů** GK (Tab.) které jsou výhodné krátkodobě, ale škodlivé dlouhodobě



Tkáň/orgán	Fyziologický efekt	Důsledek nadprodukce
Kost a pojivo	↓ činnost osteoblastů a tvorba kosti vs. ↑ činnost osteoklastů and resorpce kosti	osteoporóza
	↓ syntéza kolagenu a ↑ proteolýza	osteoporóza, špatné hojení ran, snadná tvorba modřin, ztenčení kůže
GIT	↓ absorpce kalcia	osteoporóza
	↑ Sekrece žal. šťávy, ↓ tvorba hlenu	stresové vředy
Ledvina	↑ retence Na (GK-activated kinase, zvýš. tvorba Na-kanálů a angiotensinogenu v játrech)	hypertenze, hypokalemie
Kostní drěň	↑ maturace erytrocytů a PMN	polyglobulie, granulocytóza
Reprodukční systém	suprese produkce estradiolu a testosteronu	oligomenorhea, infertilita
CNS	GR exprimovány v hippocampu → genomické a non-genomické účinky (↑ glutamate, Ca, serotonin, opiáty, NE z LC)	post-traumatic stress disorder, "burn-out", deprese, úzkostná porucha
Fetální a neonatální vývoj	surfaktant a maturit plic; indukce fetálních jaterních a gastrointestinálních enzymů	nezralost plic u nedonošených

# Mechanismus působení GK na imunitní systém

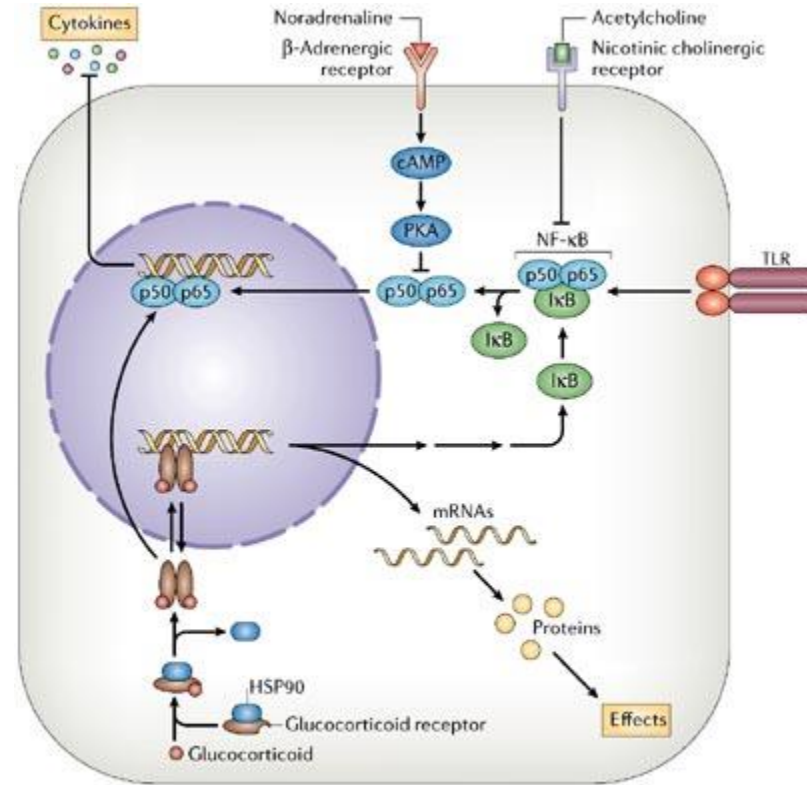
- genomické efekty [I]
  - transaktivace a transreprese celé řady proteinů zúčastněných v imunitních reakcích
- non-genomické efekty
  - sekvestrace proteinů cGR [II]
    - např. kináz (MAPK) → blokáda jejich působení
  - mGR [III] - multi-proteinové komplexy s jinými membránovými receptory → blokáda působení
    - např. růstové faktory
    - alternativně, indukce apoptózy
  - přímá interakce GK s buněčnými membránami [IV] → interkalace do membrány → stabilizace
    - inhibice Na/Ca výměníku
    - "proton leak" v mitochondriích → pokles ATP
      - ↓ATP-dependenčních procesů v imunitním systému (cytokineze, migrace, fagocytóza, prezentace antigenu, syntéza protilátek, cytotoxicita, ...)



# GK a imunitní systém

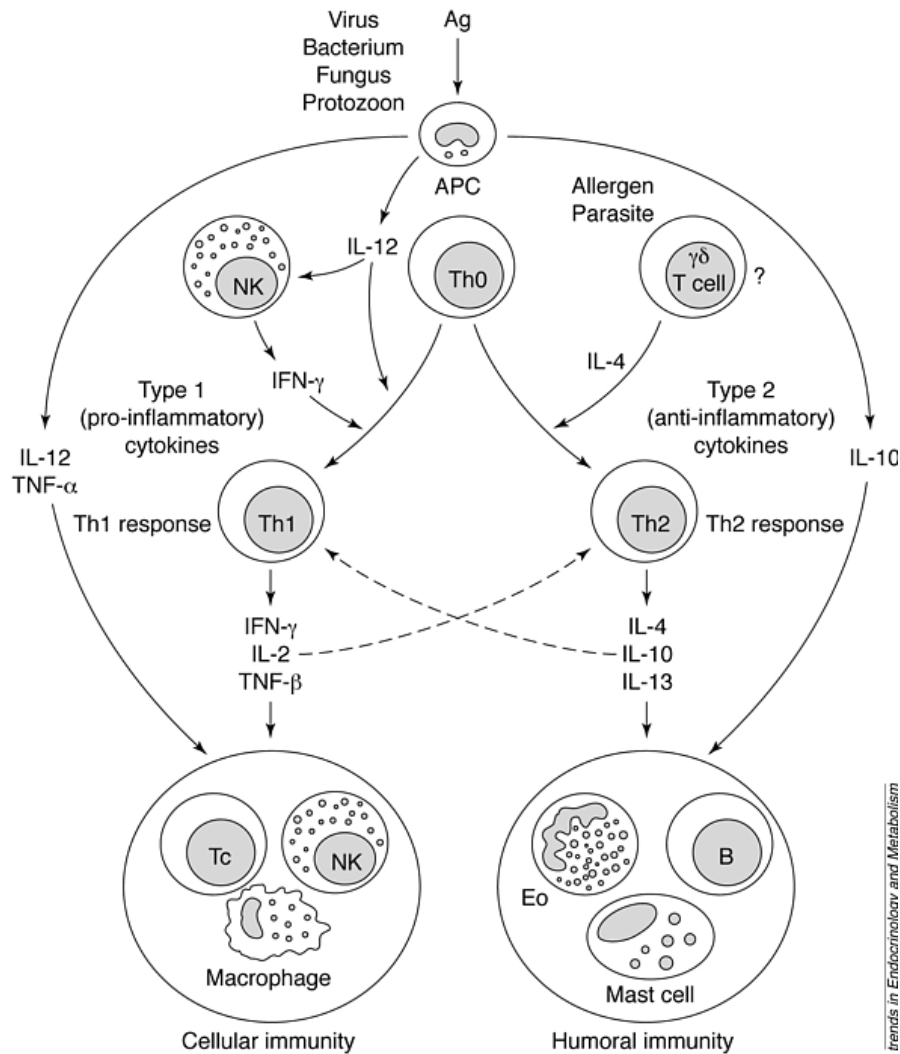
Efekt GK na buňky imunitního systému	
Monocyty / makrofágy	↓ počet cirkulujících bb. (↓ myelopoéza, ↓ uvolňování)
	↓ exprese MHC-II molekul a Fc receptorů
	↓ syntéza pro-zánětlivých cytokinů (např. IL-1, -2, -6, TNF $\alpha$ ) a prostaglandinů
T lymfocyty	↓ počet cirkulujících bb. (apoptóza, redistribuce)
	↓ produkce a účinek IL-2
Granulocyty	↑ počet cirkulujících neutrofilů
	↓ počet cirkulujících bazofilů a eosinofilů
Endotelové bb.	↓ cévní permeabilita
	↓ exprese of adhesivních molekul
	↓ produkce IL-1 a prostaglandinů
Fibroblasts	↓ proliferace
	↓ produkce fibronektinu a prostaglandinů

# Příklad mnohočetného působení GK na imunitu

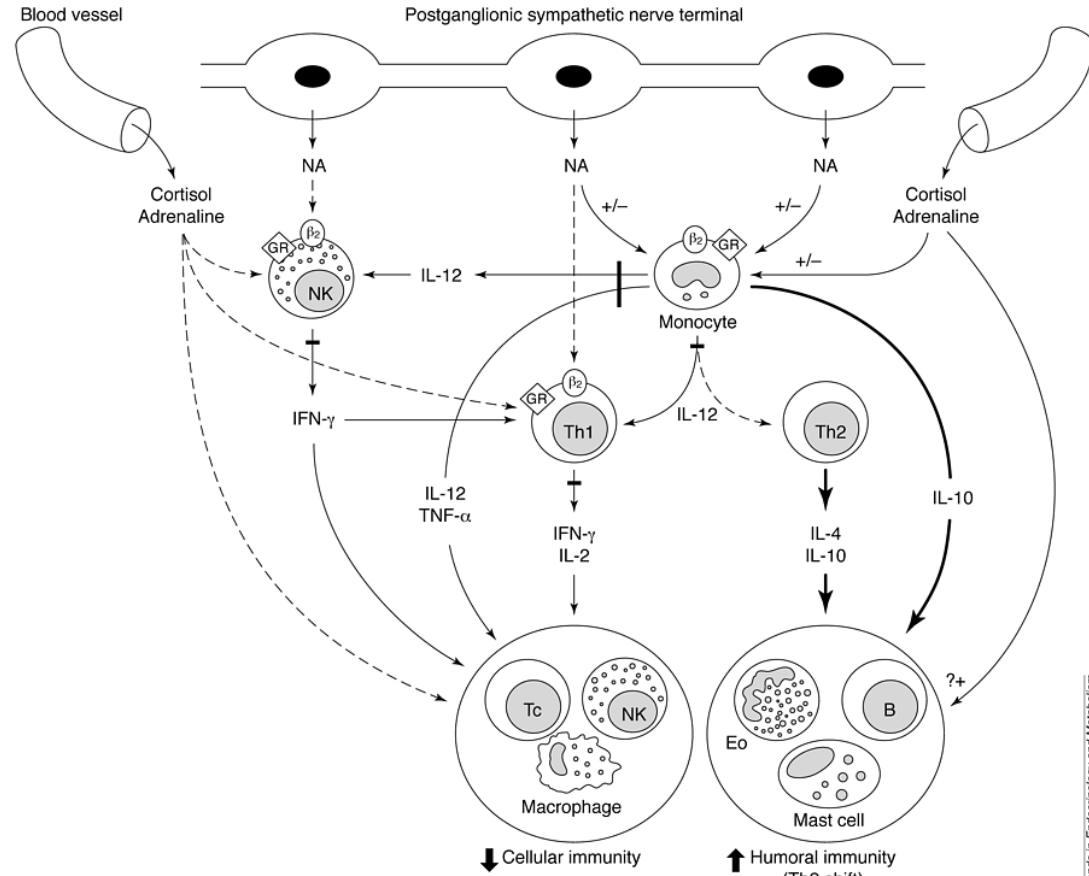


Copyright © 2006 Nature Publishing Group  
Nature Reviews | Immunology

# Rovnováha Th1/Th2 imunitních odpovědí - Th2 posun jako důsledek stresu



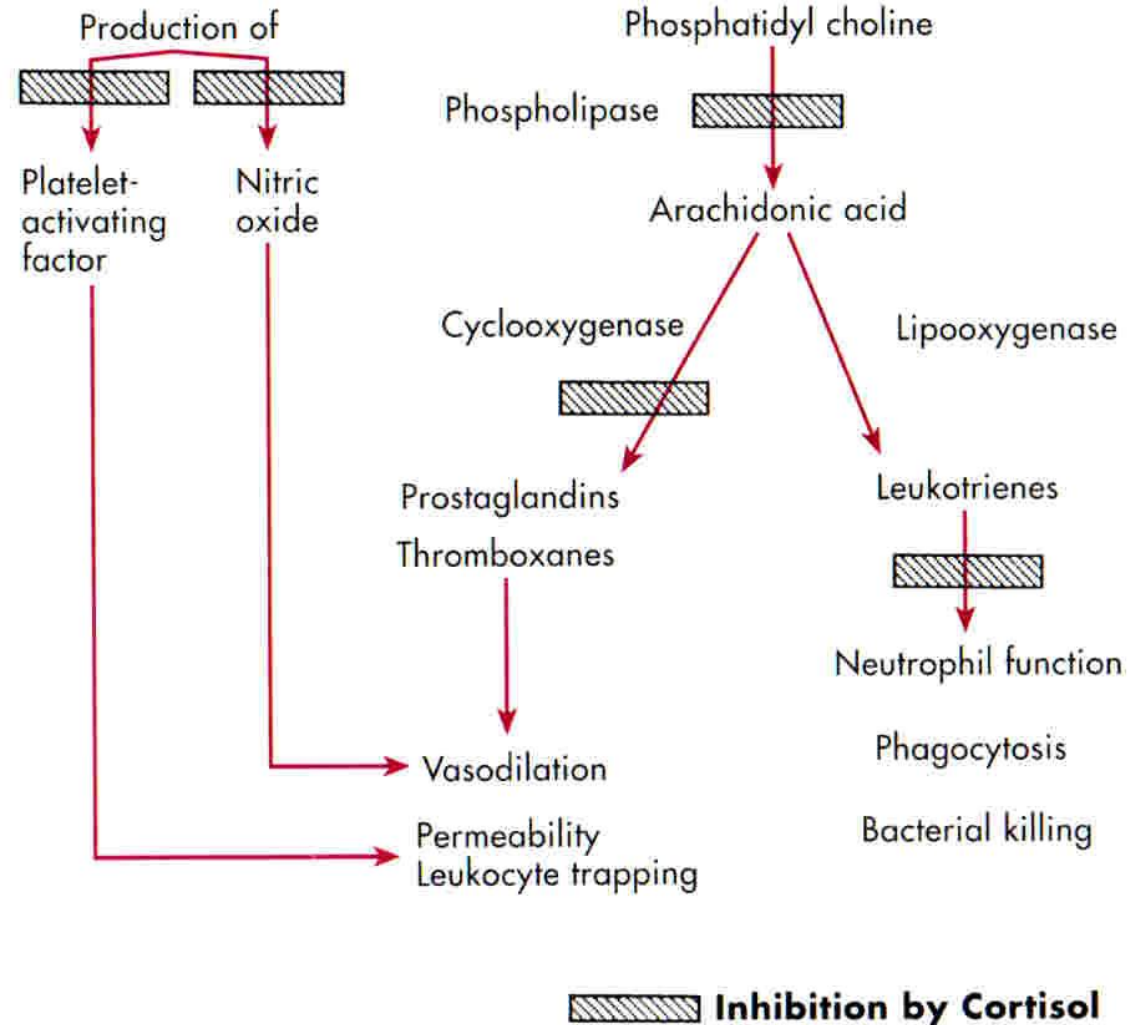
trends in Endocrinology and Metabolism



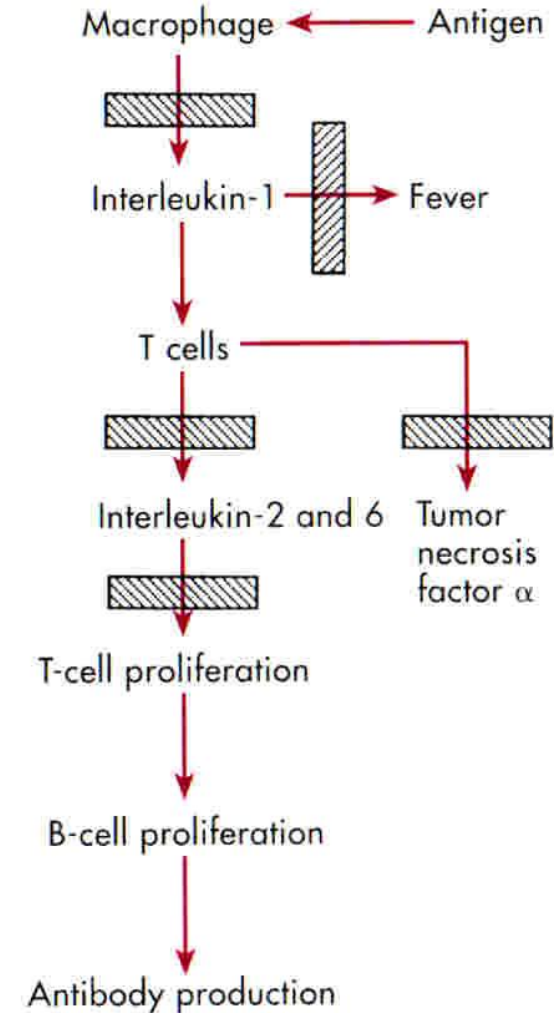
trends in Endocrinology and Metabolism

# Shrnutí – efekt GK na imunitu

## Inflammatory response



## Immune response





# (3) Stádium vyčerpání ("wear and tear")

- příklady klinicky významných důsledků:
  - stres je jednou z nedědičných komponent metabolického syndromu
    - následné kardiovaskulární postižení
  - GIT
    - peptické ulcerace, dráždivý tračník, průjmy, ulcerativní kolitida
  - genitourinární systém
    - impotence, frigidita, inkontinence
  - kůže
    - ekzém, akne, zhoršené hojení
  - bolesti hlavy a zad
    - tenzní cefalea, vertebrogenní algický syndrom, ...
  - imunitní systém
    - imunosuprese a násl. paradoxní chron. infekce a autoimunity
  - CNS
    - únava, letargie, přejídání, deprese, nespavost, úzkost
  - nesprávná technika relaxace
    - dlouhodobě lze stres tolerovat pouze intermitentně, periody zátěže střídané periodami relaxace!
    - vyšší incidence nemocí během dovolených
    - vysoká incidence úmrtí v prvních letech odchodu do důchodu po odchodu ze stresujícího zaměstnání



# Subjektivní a fylogenetické rozdíly v odpovědi na stres

- “flourish or perish” – značné interindividuální rozdíly v intenzitě odpovědi konkrétní osoby na stres v důsledku celé řady faktorů
  - prenatalní stres = fetální programování
  - zkušenosti v časně fázi života
    - postnatal handling and mother care, mother separation, ...
      - např. u pokusných zvířat (hlodavců) – mateřská péče (olizování a čištění) vede k rozvoji explorativního, zvědavého a méně emocionálního chování u potomků = **neofilní** (↓ HPA aktivita) spolu s dlouhověkostí a nižší mortalitou
      - špatná mateřská péče nebo separace vede k rozvoji bojácného, emotivního a anxiózního chování potomků = **neofobické** s nižším dožíváním
        - na druhou stranu, bez ohledu na stresové působení, zneužívání potomků (hrubé zacházení matkou) navozuje závislost a ne odpor → chování, které zvyšuje šance na přežití protože zajišťuje pokračující přísun potravy (u člověka mnohem komplexnější souvislosti!)
  - zkušenosti nabité během dospělosti
    - škola, práce, rodina, interpersonální vztahy spánková deprivace, ...
  - pohlavní rozdíly
  - genetické faktory - sensitivity to stress/reward mediators
    - polymorfismus např. v genu pro serotoninový transportér, brain-derived neurotrophic factor, GR, MR, ...
- stres hraje různou roli u různých druhů podle charakteristických typů sociálního chování, prostředí atd.
  - příklad: dominantní a subdominantní primáti (samci)
    - ve stabilních podmínkách (bez teritoriálního ohrožení), dominantní samci mají nižší hladiny GK než subdominantní
    - v nestabilních podmínkách se situace obrátí, resp. vyrovnává
      - “síla osobnosti” dominantních samců koreluje s hladinami GK v klidových podmínkách
- člověk je ve srovnání s jinými druhy zvyklý a přizpůsobený k adaptaci na dlouhodobý stres hyperaktivitou některých systémů (selekční výhoda)
  - dnes bohužel nevýhoda



# STRESS REDUCTION METHODS



© 1997 Nursing Education Consultants