

## 11. kapitola

### PATOFYZIOLÓGIA STRESU

Mariana Brozmanová

Pojem stres sa v modernej spoločnosti oprávnene používa veľmi často, pretože je súčasťou každodenného života miliónov ľudí a negatívne ovplyvňuje kvalitu ich života. Mnoho faktorov pôsobiacich na organizmus človeka z vonkajšieho prostredia považujeme za neškodné alebo pozitívne pôsobiace, podporujúce vývoj jeho schopností a jeho zdravie. Viaceré z takýchto faktorov človek vyhľadáva, pretože ich pôsobenie vyvoláva u neho príjemné pocity – radosť, šťastie, pohodu, úspech, splnenie stanoveného cieľa. Naopak, existuje celý rad faktorov, ktoré z dôvodu ich neadekvátnej kvantity alebo kvality (pre konkrétneho jedinca), pociťuje človek ako nepríjemné a na prekonanie ich negatívneho vplyvu musí intenzívne mobilizovať energetické a intelektuálne rezervy a upravovať svoje správanie sa.

Takéto faktory nazývame **stresory** a reakciu organizmu na ich pôsobenie **stres**. V prvom prípade ide o vznik **eustresu** (dobrý stres) – je to pozitívna kognitívna odpoveď človeka na stresor sprevádzaná stresovou reakciou, ktorá má pozitívne efekty (fyzické aj duševné). Jej vznik závisí hlavne od toho, ako jedinec percipuje aktuálny stresor. Dlhodobé pôsobenie eustresu môže vyústiť do vzniku . V druhom prípade ide o vznik **distresu** (zlý stres) – jeho výsledkom je rad negatívnych dôsledkov pre organizmus.

Problematicku stresu začal po prvýkrát systematicky sledovať americký fyziológ Walter B. Cannon a r. 1915 popísal reakciu „**boj alebo útek**“ (fight or flight). Predmetom jeho štúdia bola hlavne funkcia adrenergného autonómneho nervového systému počas stresu. Na výsledky jeho prác nadviazal Hans Selye, ktorý v roku 1936 popísal **všeobecný adaptačný syndróm** ako nešpecifickú odpoveď organizmu na rôzne záťažové podnety. Na pomenovanie tohto syndrómu začal používať **termín stres** a noxy, ktoré ho vyvolávajú nazval **stresory**.

#### Stresory a stres

Doteraz neexistuje jednotná a všeobecné platná definícia stresu, ale existuje mnoho čiastkových, niekedy subjektívnych definícií. Je to preto, že stres je výsostne subjektívny fenomén. Selye definoval stres ako súbor nešpecifických regulačných mechanizmov a reakcií

organizmu, ktoré nastupujú pri ohrození vnútornej homeostázy pôsobením stresora. Výsledná stresová odpoveď je podmienená integrovanou funkciou centrálného nervového systému, autonómneho nervového systému, endokrinného a imunitného systému.

### Typy stresorov

- **somatické** (fyzikálne - chlad, teplo, hluk, vibrácie, a patologické procesy - hlad, smäd, imobilizácia, krvácanie, zápal, extrémna fyzická námaha, hypoglykémia a iné),
- **psychické** (dočasné napätie, verejné vystúpenie, deprivácia spánku, pracovné preťaženie, strata zamestnania, strach, frustrácia, neistota, strata blízkeho človeka, odchod do dôchodku, napätie v spoločnosti, významná životná udalosť - hlavne negatívna, ale aj pozitívna, bolestná spomienka).

Väčšina somatických stresových podnetov má aj určitú psychickú zložku. Celková odpoveď organizmu na stresory závisí od ich kvality a kvantity, od veku, fyzickej a psychickej odolnosti jedinca, ako aj jeho osobných skúseností, schopností a zdravotného stavu.

### Typy stresov

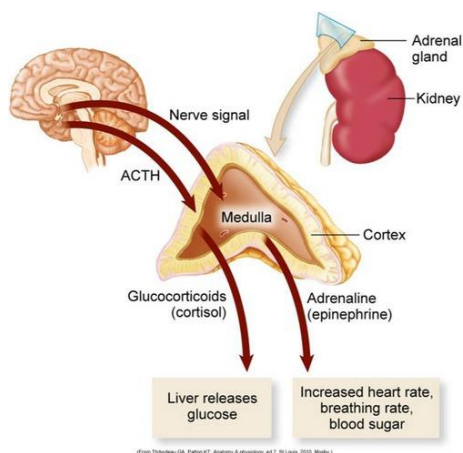
Existuje niekoľko klasifikačných kritérií, podľa ktorých delíme stres na niekoľko typov. Podľa časového kritéria existuje **akútny a chronický stres**. Podľa príčiny, ktorá stres vyvolala môže ísť o stres **somatický a psychogénny**. V predhistorickom období bol človek vystavený hlavne akútnemu a somatickému stresu. Jeho kvalitné fungovanie zabezpečovalo prežitie v podmienkach, keď bol exponovaný mnohým fyzickým ohrozeniam jeho života. V dnešnej dobe je človek exponovaný najmä chronickému, hlavne psychogénnemu stresu, ale organizmus reaguje na takýto stres tak, ako keby bol vystavený vplyvu fyzického stresu.

### Stresová odpoveď

Stresor z vonkajšieho prostredia pôsobí prostredníctvom zmyslových orgánov, stresor z vnútorného prostredia prostredníctvom interoreceptorov. Stresor pochádzajúci z vonkajšieho prostredia je privedený aferentnými nervovými dráhami najskôr do **amygdaly**, čo je štruktúra mozgu podieľajúca sa na emočných procesoch, odkiaľ je, ak je identifikovaná ako nebezpečná, „poslaná“ do **hypotalamu**. **Hypotalamus** je považovaný za riadiace centrum stresovej reakcie. Komunikuje s celým organizmom prostredníctvom **autonómneho nervového systému**.

Pozostáva z dvoch čiastočne antagonistických častí – **sympatika a parasympatika**. Sympatikus funguje v stresovej reakcii organizmu ako „plynový pedál v aute“ – teda spúšťa reakciu „boj alebo útek“ a dodáva organizmu energiu na uskutočnenie uvedených dejov. **Parasympatikus** sa uplatňuje, ak použijeme predchádzajúcu analógiu auta, ako brzda – je aktivovaný keď vplyv stresora pominie a podporuje návrat funkcií aktivovaných sympatikom späť do východiskovej úrovne.

Keď silný vzostup katecholamínov ustáva a vplyv stresora pretrváva, nasleduje ďalšia fáza stresovej reakcie – aktivuje sa os **hypotalamus-hypofýza-nadoblička**. Takto vzniká integrovaná reakcia CNS a endokrinného systému (ES), ktorá zohráva kľúčovú úlohu v prekonávaní záťažových situácií organizmu. Nervový systém koordinuje a kontroluje interakciu medzi jedincom a vonkajším prostredím. Základnou úlohou endokrinného systému je udržať vnútornú homeostázu. Hlavnou úlohou oboch systémov je maximalizovať odpoveď organizmu na stresové stimuly, inými slovami hlavnou úlohou nervových, endokrinných, cirkulačných a metabolických zmien počas akútnej stresovej reakcie je zabezpečenie mobilizácie živín a ich transportu ku tkanivám s prednostným zásobením mozgu, srdca a svalstva a zabezpečiť udržanie objemu telových tekutín, čím sa zabezpečí homeostáza vnútorného prostredia.



**Obr. 1. Poplachová fáza stresu**

Počas poplachovej fázy stresu uvoľnený kortizol sa dostáva do pečene, kde stimuluje produkciu glukózy a adrenalín uvoľnený z drene nadobličiek zvyšuje frekvenciu srdca, frekvenciu dýchania a zvyšuje hladinu glukózy.

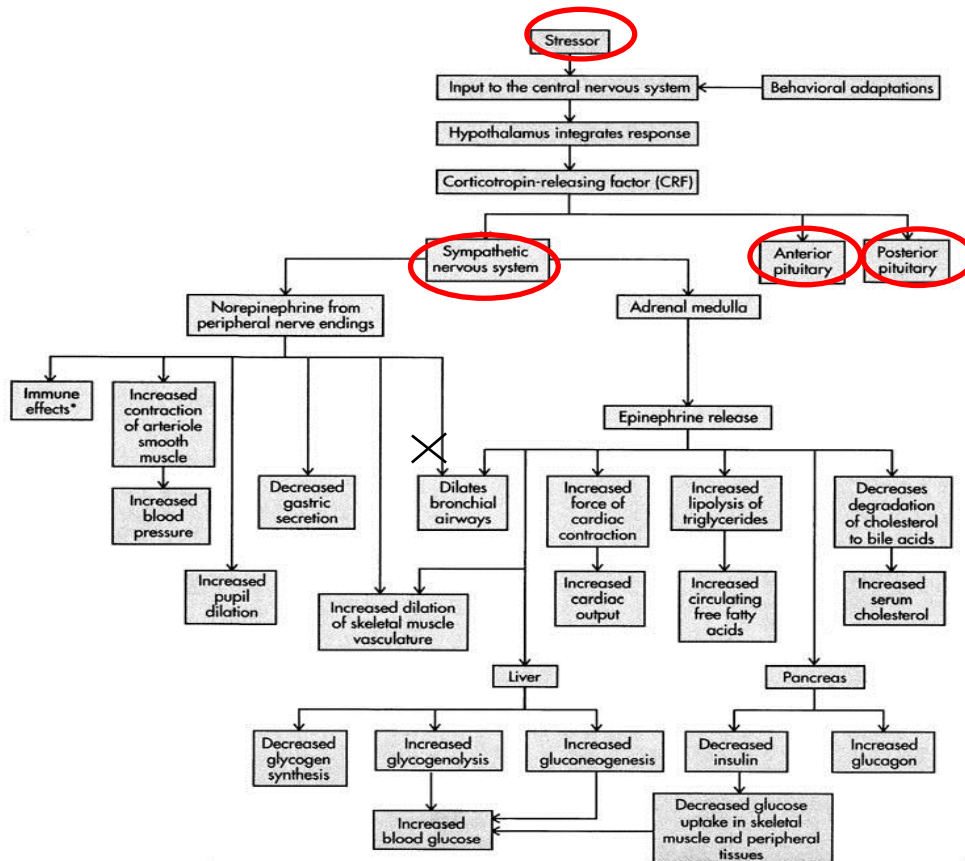
## Neuroendokrinná stresová odpoveď

V priebehu **poplachovej fázy** je aktivovaný **sympatikový-adrenomedulárny systém**, produkty ktorého – katecholamíny (noradrenalín uvoľňovaný hlavne z periférnych nervových zakončení a adrenalín, uvoľňovaný hlavne z drene nadobličiek), sú jeho najvýznamnejšími neurotransmitermi. Hladina katecholamínov sa zvyšuje nielen v periférnych tkanivách, ale aj v CNS. Väčšina buniek obsahuje adrenergne receptory, na ktoré sa tieto katecholamíny viažu a vyvolávajú v nich zmeny funkcie. Zvýšená hladina adrenalínu v centrálnych štruktúrach má za následok stimuláciu neurónov paraventriculárneho jadra hypotalamu s následným uvoľnením kortikoliberínu (CRH - Corticotropin Releasing Hormone), ktorý sa prostredníctvom hypotalamo-hypofyzárneho portálneho cievneho riečiska dostáva do adenohipofýzy, kde indukuje vylučovanie proopiomelanokortínu (prekurzora ACTH), ktorého jeden z aktívnych fragmentov je adrenokortikotropný hormón (ACTH). Cirkulujúci ACTH sa viaže na membránové receptory buniek kôry nadobličiek a vyvolá produkciu glukokortikoidov, u človeka kortizolu).

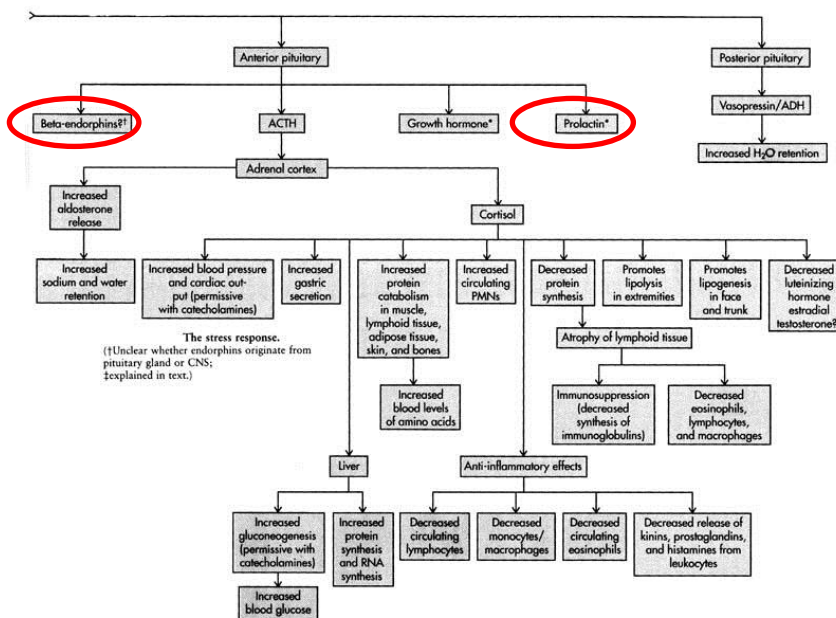
## Sympatikový nervový systém (SNS)

Katecholamíny uvoľnené aktivitou SNS pôsobia prostredníctvom stimulácie alfa a beta adrenergnych receptorov. Spôsobujú konstrikciju hladkých svalov ciev artériového systému všeobecne (ale dilatáciu svalových artérií), čím zvyšuje periférnu rezistenciu a zvyšuje krvný tlak. Majú, naopak, relaxačný účinok na hladké svaly dýchacích ciest, stimulujú dýchanie, vyvolávajú mydriázu, výrazne ovplyvňujú činnosť srdca – zvyšujú jeho minútový objem prostredníctvom zvýšenia kontrakility a frekvencie. Stimulujú glykogenolýzu a tým zvyšujú produkciu glukózy, stimulujú lipolýzu a uvoľňovanie mastných kyselín z tukového tkaniva, čo vedie k zvýšenej hladine cirkulujúcich voľných mastných kyselín, čo je ďalší významný zdroj energie. Znižujú sekréciu inzulínu, zvyšujú hladinu glukagónu a zabraňujú vychytávaniu glukózy kostrovým svalstvom a periférnymi tkanivami (Obr. 2)

Obr. 2 Neuroendokrinná odpoveď počas stresu (1. časť)



Obr. 3 Neuroendokrinná odpoveď počas stresu (2. časť)



V živočíšnej ríši je celkom bežný typ poplachovej fázy stresovej reakcie, ktorý sa nazýva „**Freeze or Feigned Death**“, čo môže v slovenčine znieť ako „hrať mŕtveho chrobáka“. Môže to byť aj forma adaptačnej/poplachovej reakcie u človeka, ktorý sa nemôže stresovej situácii vyhnúť alebo ju víťazne prekonať.

## 2. Úloha adenohipofýzy v stresovej odpovedi

V stresovej odpovedi sa z adenohipofýzy uvoľňuje adrenokortikotropný hormón (ACTH), beta endorfíny, rastový hormón a prolaktín. **ACTH** sa viaže na membránové receptory kôry nadobličky a zvyšuje ich aktivitu. Na stimuluje uvoľnenie mineralokortikoidov - aldosterónu, ktorý zvyšuje retenciu sodíka a vody v obličkách. ACTH stimuluje uvoľnenie **glukokortikoidov**, hlavne **kortizolu**. Účinky glukokortikoidov, ktoré dominujú hlavne v druhej fáze stresu, fáze rezistencie, majú mnohostranný účinok. Kortizol zvyšuje krvný tlak a srdcový výdaj s permissívnym účinkom katecholamínov. Primárnym účinkom kortizolu je stimulácia glukoneogenézy (tvorba glykogénu z aminokyselín a voľných mastných kyselín v pečeni). Kortizol prispieva k zvýšeniu hladiny glukózy s podporným účinkom adrenalínu, glukagónu a somatotropného rastového hormónu. Kortizol ovplyvňuje aj metabolizmus proteínov, zvyšuje syntézu proteínov v pečeni a na druhej strane má katabolický účinok vo svaloch, lymfoidnom tkanive, koži a kostiach. Tento katabolický proces vedie k negatívnej dusíkovej bilancii so zvýšenou hladinou cirkulujúcich aminokyselín. Kortizol má imunosupresívny efekt, potláča syntézu proteínov, vrátane imunoglobulínov, ďalej redukuje populáciu eozinofilov, lymfocytov a makrofágov, inhibuje uvoľnenie kinínov, prostaglandínov a histamínu z leukocytov, teda uplatňuje sa v mechanizme inhibície imunitného systému. V GITe kortizol stimuluje žalúdočnú sekréciu. Kortizol má vplyv na lipolýzu tukového tkaniva končatín a podporuje lipogenézu v tvárovej časti (mesiačikovitá tvár) a v oblasti trupu. Kortizol má supresívny účinok na hormóny štítnej žľazy, luteinizačný hormón, estradiol a testosterón.

Ďalšie hormóny uvoľnené počas stresu sú **beta endorfíny**, ktoré patria do skupiny endogénnych opiátov, majú protektívny účinok, zvyšujú prah bolesti, majú analgetický účinok a zároveň stimulujú pozitívne myslenie až eufóriu. **Glukagon**, hormón energetického nedostatku, antagonist inzulínu, zvyšuje glukoneogenézu a glykogenolýzu. **Somatotropný hormón (STH)** zvyšuje proteosyntézu a transport aminokyselín do svalov, čím chráni svaly pred katabolizmom. **Prolaktín** má podobné účinky ako STH, avšak má antigonadotropné pôsobenie. Najnovšie

poznatky ukázali, že prolaktín stimuluje syntézu a uvoľnenie imunomodulačných cytokínov a lymfocyty aktivujúcich faktorov (IL-1) makrofágmi v peritoneu, preto má imunoprotektívny význam počas stresu (Obr. 3).

### 3. Neurohypofýza v stresovej odpovedi

Súbežne s aktiváciou vyššie uvedených hormónov počas stresu, kortikoliberín stimuluje aj uvoľnenie antidiureticého hormónu (**ADH**) z neurohypofýzy, ktorý zvyšuje reabsorbciu vody v tubuloch obličiek. ADH alebo vazopresín podporuje vazokonstričný účinok (Obr. 3).

#### Regulácia intenzity stresovej reakcie

Aj pri regulácii intenzity stresovej reakcie sa uplatňuje **všeobecný fyziologický princíp antagonistickej regulácie funkcií**. Teda aj intenzita stresovej reakcie musí mať svoj horný limit. Sila stresovej reakcie reprezentovaná aktivitou osi hypotalamus-hypofýza-nadoblička je regulovaná **nervovými a hormonálnymi mechanizmami**, ktoré môžeme nazvať „**antistresový systém**“. Tento systém je aktivovaný súčasne s aktiváciou stresového systému a výsledkom tohto antagonizmu je udržanie hladiny glukokortikoidov v tolerovateľnej výške. Antistresový systém pozostáva najmä z týchto troch negatívnych spätných väzieb:

- a) inhibícia aktivity adenohipofýzy, hypotalamu a hypokampu zvýšenou hladinou glukokortikoidov v sére,
- b) inhibícia hypotalamu zvýšenou hladinou CRH v sére
- c) inhibícia hypotalamu priamym vplyvom CRH.

#### Stres a allostáza

**Allostáza** je termín, ktorý bol uvedený do poznatkov o strese r. 1988 a znamená adaptačnú zmenu (úpravu) stresovej situácie tak, aby bol dosiahnutý stabilizovaný stav organizmu. Termín allostáza teda charakterizuje proces, ktorým sa udržiava stabilita vnútorného prostredia organizmu cestou jeho zmeny (prispôsobenia sa, adaptácie). Je to základný proces, ktorým sa organizmus aktívne prispôsobuje aktuálne existujúcim, v budúcnosti predpokladaným alebo nepredpokladaným dejom. Ide v podstate o fázu rezistencie vo vývoji stresu pomenovanú novým termínom. Allostáza znamená, že organizmus je adaptovaný na záťaž, dokáže v tejto záťaži normálne fungovať bez vzniku významných poškodení svojich orgánov a systémov.



**Allostatické pret'aženie** znamená, že adaptácia na danú záťaž nie je ďalej možná bez výrazného poškodenia orgánov a systémov organizmu. Výsledkom je vznik významných patofyziologických zmien v organizme vyúsťujúcich do chorôb.

### Stres ako rizikový faktor rozvoja niektorých ochorení

Hlavnou úlohou stresovej odpovede počas akútnej fázy je zvýšiť pohotovosť organizmu, zvýšiť jeho pripravenosť na fyzickú aktivitu, aktivovať obranné mechanizmy a zabezpečiť vhodné zdroje pri vzniku energetického deficitu, ktorý vzniká u zvierat vo voľnej prírode pri intenzívnej námahe a počas hladovania.

Človek vo vyspelej spoločnosti je najčastejšie vystavený **chronickému psychickému stresu**. S ním sú spojené pretrvávajúce vysoké hladiny hormónov, glukózy a lipidov v krvi, je často sprevádzaný nesprávnym životným štýlom (nedostatočná fyzická aktivita, nedostatok spánku, nadmerný príjem alkoholu a fajčenie). Tieto faktory majú za následok progresívny rozpad obranných a kompenzačných adaptačných mechanizmov, čo vyúsťuje do vzniku celej plejády tzv. civilizačných ochorení. Niektoré z nich sú uvedené v nasledujúcej časti tejto kapitoly.

### Kardiovaskulárne ochorenia

K nim patria napr. ischemická choroba srdca, systémová hypertenzia, dysrytmie a niektoré ďalšie.

Na mechanizme ich vzniku sa podieľajú jednak zvýšené hladiny katecholamínov, ktoré zvyšujú inotropný a chronotropný vplyv na srdce, zvyšujú spotrebu kyslíka v myokarde, spôsobujú aj poškodenie relaxácie kardiomyocytov a spazmy koronárnych tepien. Z dôvodu zvýšenej lipémie a poškodenia endotelu vzniká je zvýšené riziko predčasnej aterosklerózy. Katecholamíny zvyšujú aj riziko vzniku trombózy. Na vzniku systémovej hypertenzie vplyvom chronického stresu sa okrem katecholamínov podieľajú aj glukokortikoidy (cca 10% ich účinku je mineralokortikoidný) retenciou sodíka a vody účinkom aldosterónu. Dlhodrvajúci stres vedie k poškodeniu arteriálneho endotelu a predstavuje významný faktor urýchleného rozvoja aterosklerózy. Stresová aktivácia sympatika vedie k hemokoncentracii (stresová polyglobúlia) – vysoký hematokrit je nezávislý rizikový faktor ICHS a mozgovej ischemie. Psychosociálny stres môže byť spúšťačom infarktu myokardu u pacientov s ICHS. U vnímavých jedincov stresová hyperfágia (beta endorfíny, enkefalíny) zvyšuje riziko vzniku obezity a sekundárne ICHS.



## Svalové poruchy

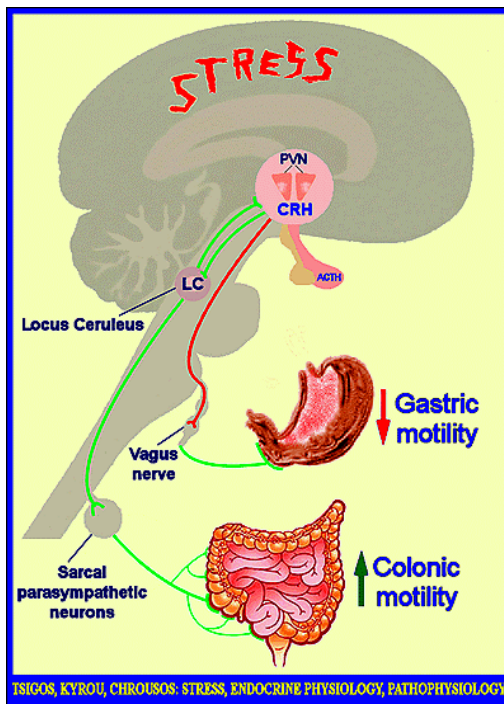
V dôsledku chronického stresu vzniká zvýšené napätie kostrových svalov (napr. svalov šije, chrbta) v dôsledku čoho sa zhorčuje prekrvenie týchto svalových skupín prejavujúce sa ich stuhnutosťou až ischemickou bolesťou.

## Poruchy imunity

Chronický stres negatívne vplyva na funkciu imunitného systému. Vzniká jeho dysfunkcia prejavujúca sa napr. opakovanými alebo chronickými infekciami dýchacích ciest, urogenitálneho systému a kože, ekzémami, alergickými ochoreniami, autoimunitnými chorobami, nehojacimi sa ranami, infekčnými postoperačnými komplikáciami.

Základom týchto porúch je imunosupresia a imunodeficiencia vyvolaná pôsobením kortizolu.

## Gastrointestinálne poruchy



Obr. 4 Vplyv stresu na GIT

Stres vyvoláva v GIT-e krátkodobé aj dlhodobé zmeny funkcie. Expozícia stresorom vedie k poruche interakcie medzi mozgom a GIT-om ("brain-gut axis"), výsledkom ktorej je rad patologických zmien v GIT-e, ako sú napr. zápalové ochorenia čreva, syndróm dráždivého tračníka, peptický vred, refluxná choroba pažeráka a ďalšie. Znižuje sa motilita žalúdka, v dôsledku čoho sa spomaľuje jeho vyprázdňovanie, a naopak – zvyšuje sa motilita hrubého čreva (Obr. 4).

Mentálny stres mení intenzitu sekrécie HCL v závislosti od typu osobnosti človeka - cholerici reagujú zvýšením a flegmatici znížením tvorby HCL. Stres znižuje tvorbu žalúdočného hlienu, ktorý chráni sliznicu pred natrávením kyselinou a pepsínom. Pôsobením stresu sa zvyšuje

permeabilita GIT-u a znižuje sa regeneratívna kapacita sliznice GIT-u. Znižuje sa tiež prietok krvi v cievach steny a negatívne je ovplyvnená aj mikrobiálna flóra GIT-u. Väčšina týchto dysfunkcií je podmienená aktiváciou mastocytov, ktoré sú dôležitým efektorom osy „mozog – GIT“. Mastocyty prenášajú stresový signál do GIT-u tak, že spúšťajú tvorbu radu neurotransmitterov a pro-zápalových cytokínov.

### Poruchy funkcie gonád

Dysfunkcia gonád je výsledkom vplyvu stresu na os hypothalamus-hypofýza-nadoblička. Všeobecne platí, že aktivácia tejto osi inhibuje reprodukčný systém človeka. U mužov má najmä chronický stres negatívny vplyv na spermatogézu, dochádza k zníženiu, a v najzávažnejších prípadoch až k zastaveniu spermiogenézy (hypogonadotrofný hypogonadizmus). U žien vzniká vplyvom stresu amenorea (funkčná hypothalamická amenorea), infertility, predčasný pôrod a iné zmeny funkcie.

### Ochorenia endokrinného systému

K ďalším poruchám funkcie endokrinného systému, ktoré môžu byť indukované chronickým stresom, patria napr. diabetes mellitus – typ 2 ako aj obezita (patogézu pozri v príslušných kapitolách tejto učebnice).

### Poruchy CNS

Stres má na mozog **pozitívne aj negatívne účinky**. Pri **akútnom strese** (miernej intenzity) sa mierne zvýši hladina glukokortikoidov v sére a tieto sa viažu najmä na typ-1 kortikosteroidných receptorov (najmä v hypokampe), čo vedie **posilneniu dlhotrvajúcej potenciácie synaptického prenosu** (long-term potentiation -LLP) s rezultom **konsolidácie pamäte**. Pri **chronickom** (najmä mentálnom) **strese** je hladina glukokortikoidov výrazne zvýšená a glukokortikoidy sa viažu najmä na typ-2 kortikosteroidných receptorov v hypokampe, čo vedie k **inhibícii LLP a poškodeniu pamäte** (LLP sa považuje za jeden z hlavných mechanizmov, ktoré sú základom učenia sa a pamäte). Teda chronickým mentálnym stresom je **ohrozený hlavne hypokampus** – mozgová štruktúra zodpovedná za učenie sa a pamäť, pretože na jeho bunkách sa nachádza veľké množstvo kortikoidných (glukokortikoidových) receptorov,

na ktoré sa viažu glukokortikoidy. **Glukokortikoidy vo vyššej koncentrácii sú pre tieto nervové bunky „toxické“ a spôsobujú ich zánik.**

Chronický stres ovplyvňuje vznik/intenzitu strát kognitívnych funkcií u ľudí trpiacich takými chorobami, ako sú: Cushingov syndróm, postraumatické stresové poruchy, hypotyreóza, Alzheimerova choroba a depresia (ďalšie informácie na adrese: [www.hindawi.com/journals/isrn/2013/806104/](http://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/806104/)).

## KAZUISTIKA

### Kazuistika 1

Absolventka vysokej školy submisívnej povahy má prvé verejné vystúpenie s odbornou prednáškou na konferencii. Na prednášku sa podoivo pripravovala, ale tesne pred vystúpením pociťuje úzkosť a strach. Ráno mala hnačku, často chodila močiť, nemala chuť na jedlo. Počas prednášky bola stuhnutá, srdce jej búšilo, ruky mala studené, intenzívne sa potila, ruky a hlas sa jej triasli, niekoľkokrát sa pri prezentácii „zasekla“, mala sucho v ústach, nevedela si spomenúť na text a po skončení prednášky si vôbec nepamätala na diskusiu.

Absolventka vysokej školy má už dlhšiu dobu problém s trávením, bolesti žalúdka a taktiež má kožné problémy – akné, ktoré sú pre ňu veľkým hendikepom.

### Otázky a úlohy

- 1) Popíšte všetky symptómy a príznaky, ktoré sa u pacientky zistili.
- 2) Vysvetlite patomechanizmus jej stresového stavu.
- 3) Počas stresového preťaženia sa u absolventky objavuje triaška, porucha koncentrácie, porucha reči a porucha pamäte. Vysvetlite mechanizmus týchto príznakov.
- 4) Akými ďalšími symptómami a ochoreniami je ohrozená absolventka?
- 5) Častou funkčnou poruchou pri akútnom strese je hyperventilačný syndróm s bolesťou na hrudníku. Popíšte mechanizmus tohto syndrómu a vplyv na poruchu acidobázickej rovnováhy s dôsledkami.