

Všeobecný (generalizovaný) adaptační syndrom (GAS)

Definice stresu a GAS

Fáze stresové reakce

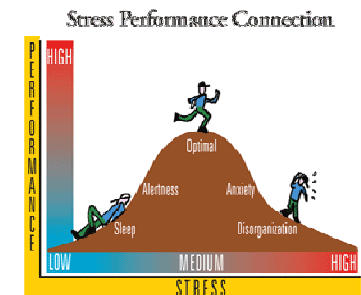
Konsekvence GAS



1

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 reakce vede k rozvoji **poruch**
- stresor
 - jákykoliv faktor narušující homeostázu
 - typy: fyzický (obj.), mentální, emoční
 - zdroj: externí nebo interní



2

Pojem GAS zavedl Hans Selye

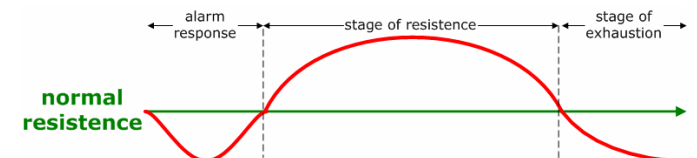
- lékař maďarského původu (1907-1982), studoval v Praze, 1939 emigroval do Kanady
 - původně hledal nový hormone (aplikoval pokusným zvířatům extrakt z ovárií, pozoroval hypertrofii adrenálního cortexu, involuci imunitního systému a hemoragické ulcerace žaludku, nicméně stejná odpověď se dostavila po 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 specifickým činitelem, ale jakýmkoliv inzultem, který má schopnost narušit homeostázu
 - (2) adaptační – stimuluje obrannou schopnost
 - (3) syndrom – jednotl. manifestace jsou koordinovány a značně na sobě navzájem závislí
- 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 Walterem B. Cannonem v r. 1914 a 1935)
 - stádium resistance**
 - stádium vyčerpání**
- objevnost Selyeho 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



3

Stádia stresu & jejich účel

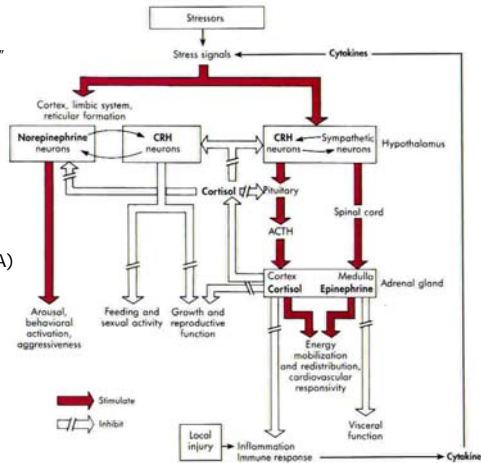
- (1) **alarmová reakce (AR)**
 - “fright → fight or flight” (F&F neboli Cannonova emergentní reakce)
 - resistence** organismu k fyzickému poškození přechodně **klesá** s cílem přeorganizovat priority pro vyrovnání se se stresorem
 - spotřeba energie z dostupných zdrojů (glycogen), redistribuce krve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



4

(1) Poplachová (alarmová) reakce (AR)

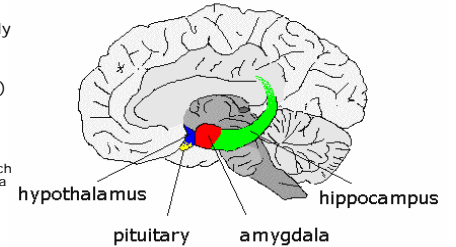
- adaptivní, pomáhá přežít alteraci metabolismu, kardiovaskulárních & respiračních funkcí, poklesem vnímání bolesti (analgesie) a zároveň inhibicí procesů snižujících šanci na přežití jako sexuální chování a chování spojené s příjmem a zpracováním potravy
 - metabolické změny** → zvýšení glykemie pomocí katecholaminů (KAT) a glukokortikoidů (GK)
 - ↓ insulinem-stimulovaný příjem Glc
 - ↓ syntéza proteinů, MK a glycogenu
 - ↑ lipolýza a proteolýza (vč. části imunitního systému, který je "obětován" s cílem uvolnit AK
 - ↑ glykogenolýza (KAT) – krátkodobý efekt na glykémii
 - ↑ gluconeogeneza (GK) - dlouhodobý efekt na glykémii
 - kardiovaskulární a respirační změny** → dodávka Glc a O₂ 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
 - opiát-dependentní SIA: enkefaliny a β-endorfiny
 - opiát-independentní SIA: glutamát
 - kognitivní a emoční změny**
 - ↑ motivace, bdělost, pozornost, anxióza zvýšeným uvolňováním noradrenalinu (NA) v CNS



5

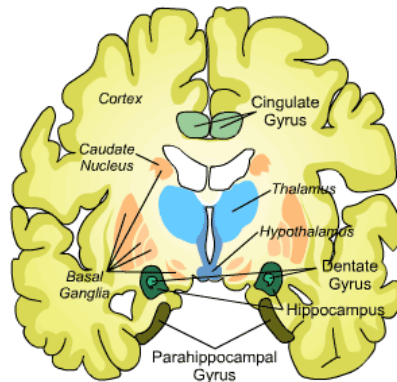
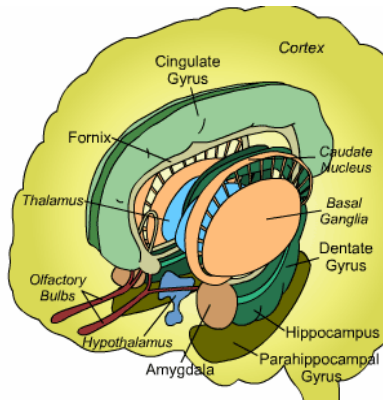
Analýza situace v CNS

- (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 iničiální 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



6

Limbický systém

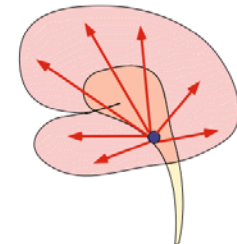


7

Různá povaha stresorů vs. uniformní reakce

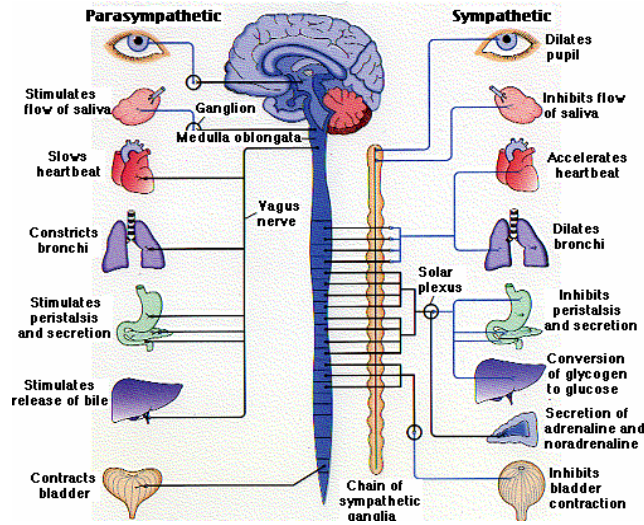
- stresová reakce může být iniciována nejružnějšími stresory:
 - skutečné
 - externí (viděné, slyšené, ...)
 - z prim. sensorického kortexu cestou prefrontálního kortexu
 - interní (detekované/kvantifikované)
 - z jednotl. hypothalamických center, somatická a autonomní aferentace
 - zdánlivé
 - emoční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

LOCUS CERULEUS NE FOR ALL MY FRIENDS



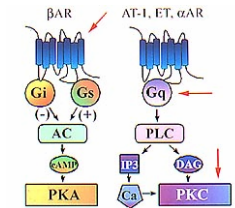
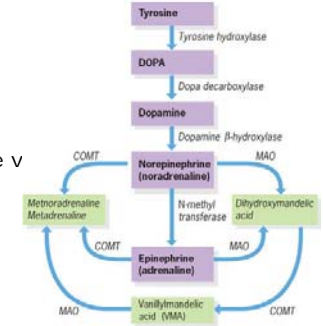
8

(1a) AR – autonomní nervový systém

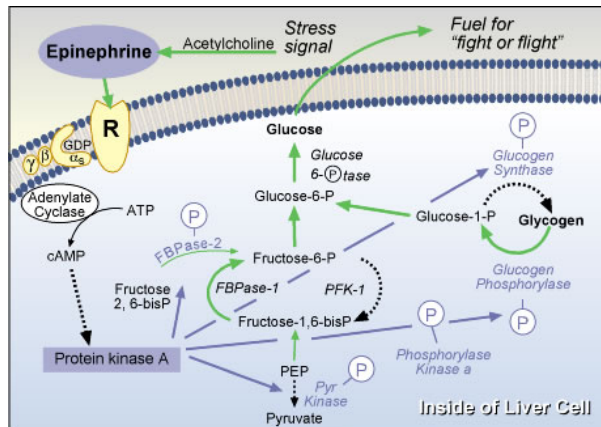


SNS → dřeň nadledvin → KAT

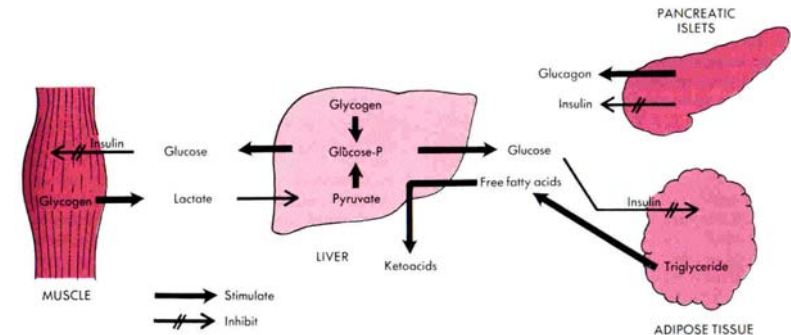
- dřeň nadledviny funguje jako stres-responzivní rezervoár KAT jehož aktivita je modulována SNS (limbický systém + LC), hypothalamem (CRH), hypofýzou (ACTH) a kortizolem
- produkuje
 - 80% adrenalinu (hl. F&F mediátor)
 - 20% noradrenalinu
- KAT cirkulují ve vazbě na albumin, rychlá degradace v játrech → 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 splanchniku 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



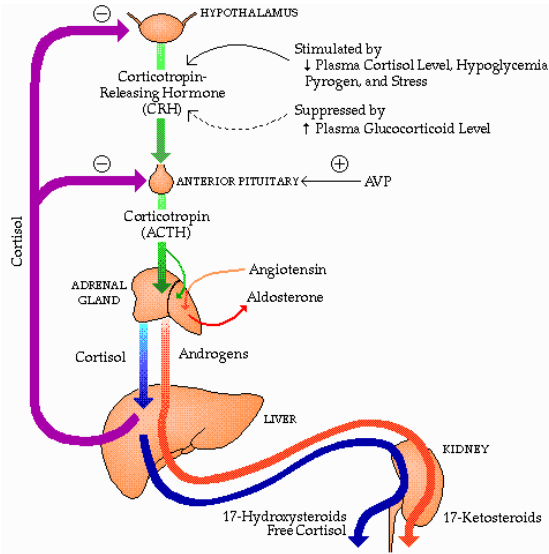
Metabolické efekty A - glykémie



Přehled metabolických efektů A



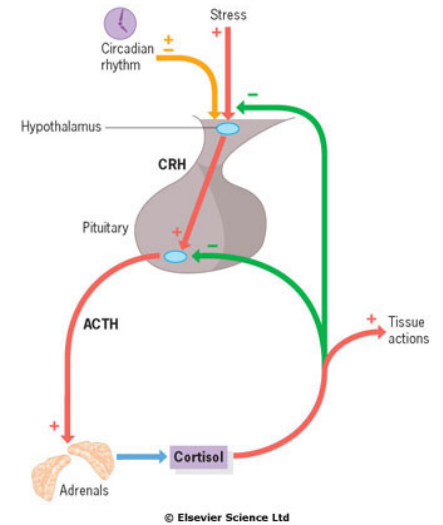
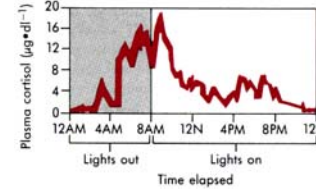
(1b) AR – humorální odpověď – HPA



- CRH je produkován v n. paraventricularis (PVN) → dostává se do hypofýzy hypothalamo-hypofýzeálním portálním systémem → stimuluje uvolnění ACTH
 - prekursor proopiomelanocrtin (POMC)
 - ACTH se váže na G-prot. receptor → cAMP
- efekty CRH
 - skrže 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 modulační dostupnosti kortisolu účinkem enzymů
 - 11 β hydroxysteroid dehydrogenáza typu 1 (11 β HSD1)
 - 11 β hydroxysteroid dehydrogenáza typu 2 (11 β HSD2)
- patologická odpověď na stres
 - hypokortikalismus (Addisonova choroba)
 - panhypopituitarismus (Sheehanův syndrom)

13

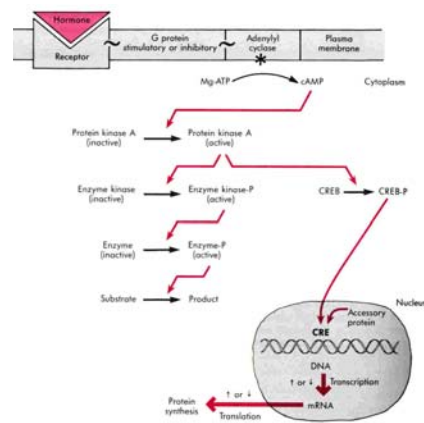
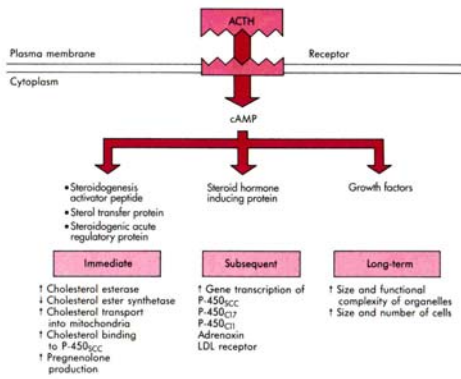
Regulace produkce kortisolu



- produkcí kortizolu ovlivňuje
 - (1) diurnální rytmus (melatonin)
 - (2) negativní zpětná vazba
 - kortisol → ACTH a CRH
 - substráty (Glc) → insulin → 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

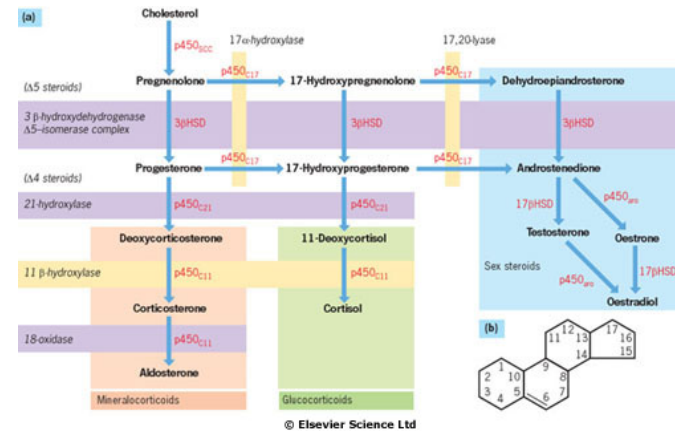
14

Působení ACTH



15

Biosyntéza steroidů

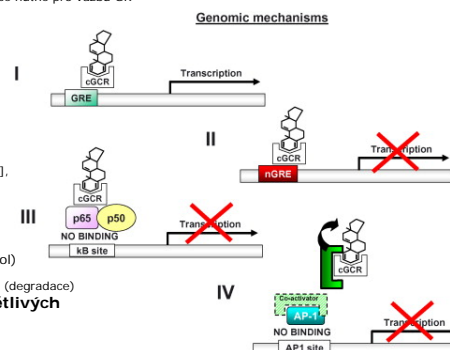
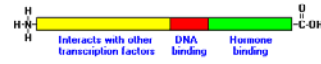


- p450 enzymy jsou lokalizovány v mitochondriích, každá katalyzuje několik kroků
- 3 β HSD (hydroxysteroid dehydrogenáza) je lokalizována v cytoplazmě ve vazbě na endoplasmatické retikulum
- 17 β HSD a p450aro jsou exprimovány zejm. v gonádách

16

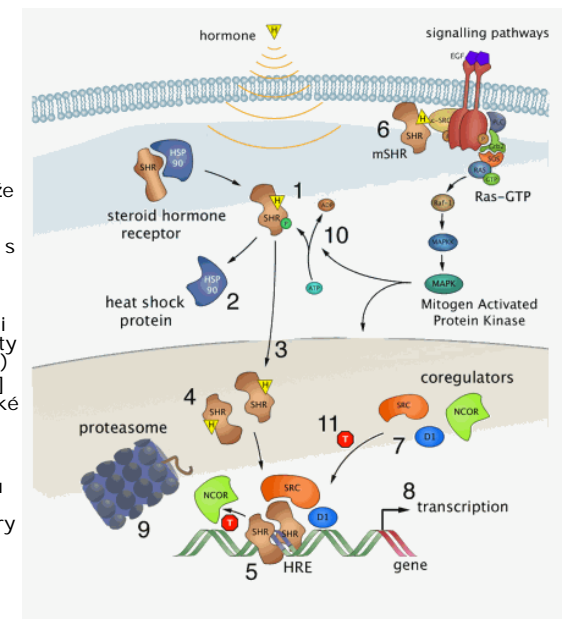
Účinek GK – genomické efekty

- 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 transaktivizační 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
 - zvysuje 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 (promotory genů) → transkripce [1]
 - (2) **transreprese** = vazba na negativní GRE (nGRE) [III], interakce s jinými TF [III] nebo jejich koaktivátory [IV]
 - represe transkripce nebo blokáda působení TF (např. AP-1, NFκB, ...)
 - sled události po vazbě GK an receptory trvá min. **20-30min – pozdní efekty** ve srovnání s peptidovými hormony nebo non-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-dependétní nukleární transkripční faktory
- GK vstupují do buněk pasivní difúzí, 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 Elementy (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]

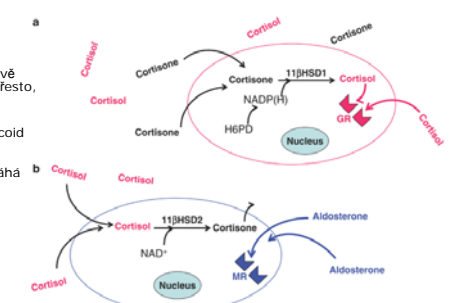


Metabolické efekty GK – zvýšený obrat volných a skladovaných substrátů

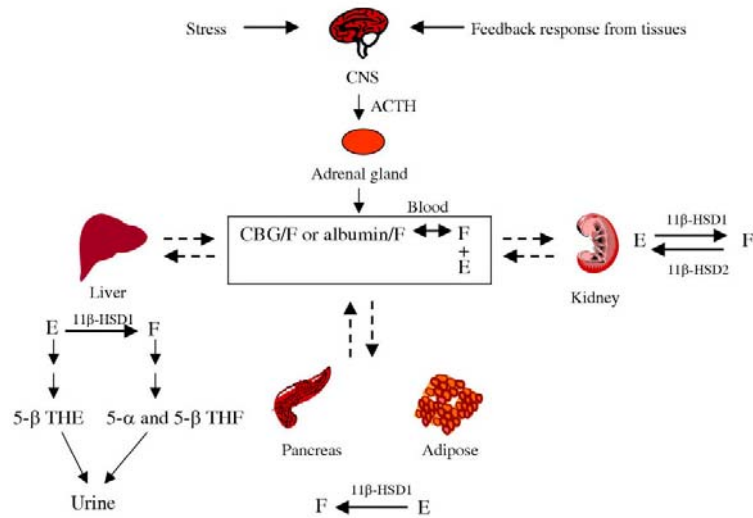
Tkáň/orgán	Fyziologické efekty	Důsledky nadprodukce
Játra	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Jaterní glukoneogeneze (↑ Glc) (stimulace klíč. enzymů – pyruvátkarboxyláza, PEPCK, G6Páza) ↑ jaterní lipogeneze (↑ MK a VLDL) (stimulace klíč. enzymů acetyl-CoA-karboxyláza a syntetáza MK) 	<ul style="list-style-type: none"> porucha glukózové tolerance/diabetes mellitus steatóza/steatohepatitida
Tuková tkáň	<ul style="list-style-type: none"> ↑ lipolýza v subkutánní tuk. tkáni (↑ VMK) (aktivace HSL a inhibice LPL) ↓ vychytávání Glc (down-regulace IRS, inhibice PI3K, Glut4 translokace aj.) ↑ diferenciace adipocytů viscerální tuk. tkáně (exprese GR a 11βHSD1 je rozdílná v podkožní a viscerální tuk. tkáni) 	<ul style="list-style-type: none"> insulinová rezistence ve svalu (kompetice VMK s Glc o oxidaci) insulinová rezistence v důsledku interference s post-receptorovou signalizací v insulinu trunkální (abdominální) obezita, metabolický syndrom
Kosterní sval	<ul style="list-style-type: none"> ↓ vychytávání Glc (down-regulace IRS, inhibice PI3K, Glut4 translokace aj.) ↑ proteolýza, ↓ proteosyntáza (↑ AK) (protisměrný efekt k IGF, aktivace ubiquitin/proteasom degradace, ↑ myostatin a glutamin syntetáza) 	<ul style="list-style-type: none"> insulinová rezistence v důsledku interference s post-receptorovou signalizací v insulinu svalová atrofie, slabost, steroidní myopatie
Pankreas (β bb.)	<ul style="list-style-type: none"> ↓ sekrece insulinu (suprese GLUT2 a K⁺ kanálů, apoptóza) 	<ul style="list-style-type: none"> porucha glukózové tolerance/diabetes mellitus

Periferní modulace dodávky GK

- prostřednictvím enzymů katalyzujících konverzi aktivní a neaktivní formy GK
- (a) 11β hydroxysteroid dehydrogenáza typu 1 (11βHSD1)**
 - působí jako reduktáza, regeneruje kortisol z kortisonu → ↑ intracelulární koncentraci kortizolu
 - zejm. v játrech a tukové tkáni
 - exprese 11βHSD1 je vyšší v ve viscerálním než podkožním tuku → viscerální tuk je tedy flexibilnějším pootelem energie, ale zase je citlivější 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
 - 11βHSD1 overexprese u myši vede k obezitě, zatímco 11βHSD1 knock-out myši jsou rezistentní k obezitě i při přejídání
 - tkáňově-specifické inhibitory 11βHSD1 by mohly být terapeuticky využitelné u metabolického syndromu a obezity
 - patologie spojené s 11βHSD1
 - Cushingův syndrom – vyšší exprese 11βHSD1 ve visc. tuku, ale zároveň vyšší suprese GK vede k převaze lipolýzy v podkožním tuku a jeho kumulaci ve viscerálním
 - kongenitální deficit 11βHSD1 (apparent cortison reductase deficiency) → kompenzatorní aktivace HPA osy → nadbytek adrenálních androgenů → oligomenorea, hirsutismus u žen
 - overexprese 11βHSD1 v subkutánním tuku (kongenitální nebo získaná) vede k lipodystrofii
 - deficit 11βHSD1 hraje roli v patogenezi syndromu polycystických ovarií (PCOS) → kompenzatorní aktivace HPA osy → hyperandrogenizmus → oligomenorea, hirsutismus, cystická ovaria
 - regulace: hladovění, kortisol, další hormony
- (b) 11β hydroxysteroid dehydrogenáza typu 2 (11βHSD2)**
 - působí jako dehydrogenáza, degraduje kortisol na kortison → ↓ intracel. koncentraci kortizolu
 - zejm. v ledvině = degradaci kortizolu umožňuje tkáňově specificky preferenční působení aldosteronu na MR i přesto, že konc. kortizolu >>> aldosteronu
 - patologie spojené s 11βHSD2
 - kongenitální deficit 11βHSD2 (apparent mineralocorticoid excess) → monogenní forma hypertenze
 - 11βHSD1 je exprimována v placentě (udržuje nižší hladiny kortizolu ve fetální cirkulaci) – deficit napomáhá některým těhotenským komplikacím (preeclampsie, IUGR, ...) a možná hraje roli při tzv. "fetálním či metabolickém programování"



Shrnutí – kinetika GK



21

(2) Stádium rezistence

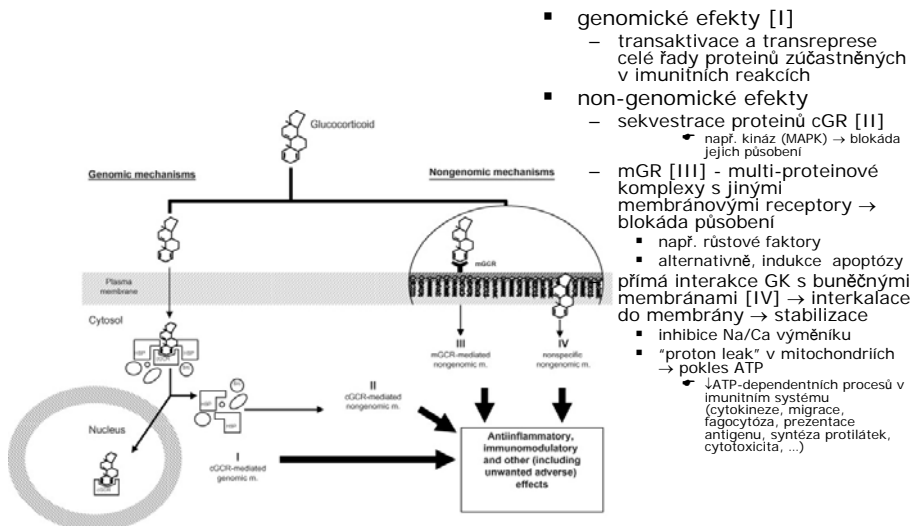
- pokud stres trvá (dlouho po bezprostřední F&F reakci), typicky v nižší intenzitě ale zato dlouho, zvýšené energetické nároky jsou kryty metabolicky zvýšením dostupnosti Glc a VMK
 - především regulací jaterní glukoneogeneze a lipolýzy v tukové tkáni
- kromě toho jsou "šance na přežití" optimalizovány změnami **imunitních funkcí**
 - supprese 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 ↓ syntéza kolagenu a ↑ proteolýza	osteoporóza osteoporóza, špatné hojení ran, snadná tvorba modřin, ztenčení kůže
GIT	↓ absorpce kalcia ↑ Sekrece žal. šťávy, ↓ tvorba hlenu	osteoporóza stresové vředy
Ledvina	↑ retence Na (GK-activated kináze, zvyš. tvorba Na-kanálů a angiotensinogenu v játrech)	hypertenze, hypokalemie
Kostní dřeň	↑ 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



22

Mechanismus působení GK na imunitní systém



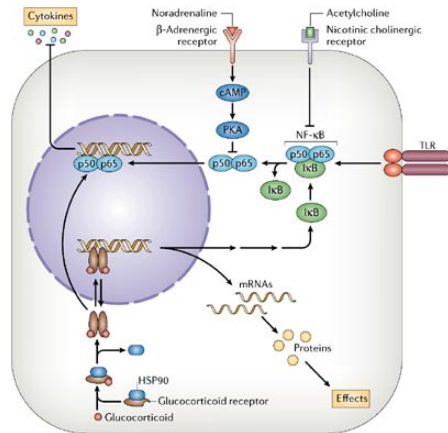
- genomické efekty [I]
 - transaktivace a transreprese celé řady proteinů zúčastněných v imunitních reakcích
- non-genomické efekty
 - sekvestrace proteinů cGR [II]
 - např. kináz (MAPK) → blokáda jejich působení
 - mGR [III] - multi-proteinové komplexy s jinými membránovými receptory → blokáda působení
 - 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-dependentních 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, TNFα) 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 adhezních molekul ↓ produkce IL-1 a prostaglandinů
Fibroblasts	↓ proliferace ↓ produkce fibronektinu a prostaglandinů

24

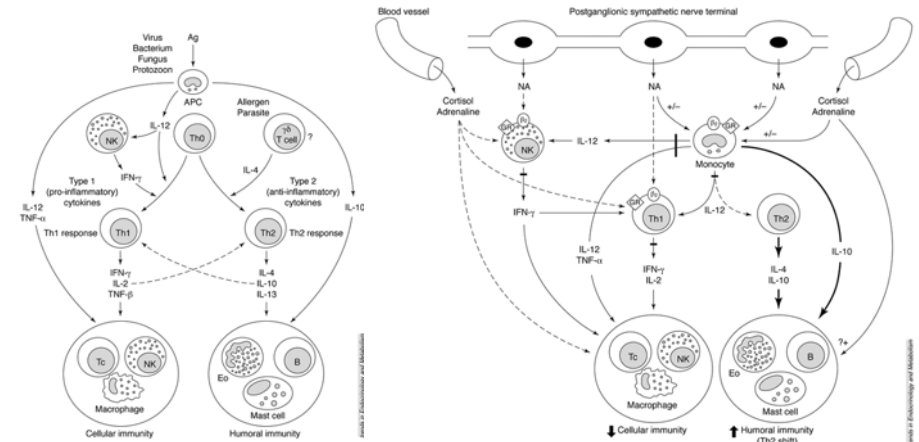
Příklad mnohočetného působení GK na imunitu



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Immunology

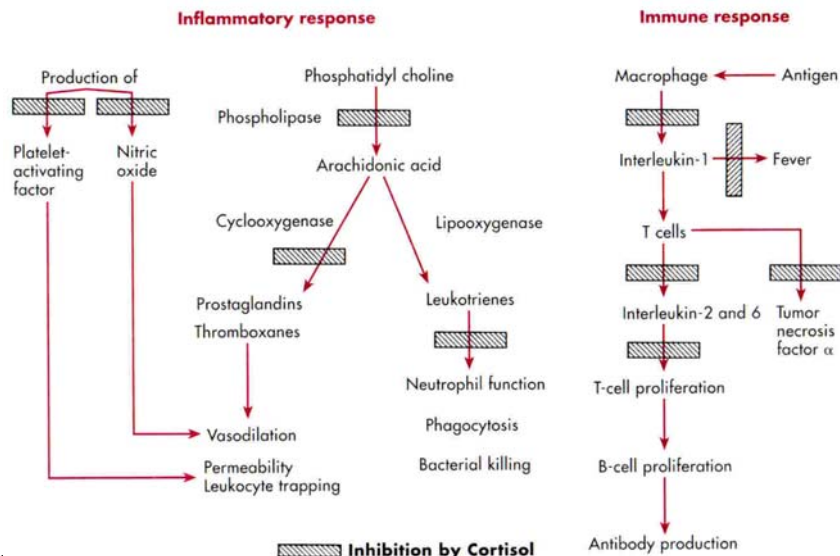
25

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



26

Shrnutí – efekt GK na imunitu



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

- příklady klinicky významných důsledků:
 - stres je jednou z nedědičných komponent metabolického syndromu
 - následně 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 následně 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



28

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 nabitě 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

