

STRES – NEJEN UŽITEČNÝ ZACHRÁNCE, ALE I SEBEVRAŽEDNÁ ZBRAŇ

F. Vožeh^{1,2}

¹ Ústav patologické fyziologie, ² Biomedicínské centrum, LF UK v Plzni

Stres neboli všeobecný adaptační syndrom, jako méně známý název pro často (i širokou veřejností) užívaný termín, je stav, který k životu patří. A jak poznamenal autor tohoto výrazu Hans Selye, „stres je život a život je stres“ (1, 2). Přesto, že dnes víme, že stres je fylogenetickým vývojem vypracovaná reakce vyšších organismů život zachraňující (promptně připravující – zejména ve své úvodní – fázi jedince na útok či na útěk; angl. fight or flight), víme také, že může být i významným patogenetickým činitelem (je-li nadměrný či dlouhodobý). Stresu se nelze vyhnout, protože úporná snaha, za každou cenu tak učinit, by sama o sobě byla stresující. Proto je třeba se smířit s faktem, že určité míře stresu se člověk neubrání, ba naopak nepřekročí-li tato míra jistou mez, je nepochybné, že stres je užitečný. Jde totiž o důležitý mechanismus řady reakcí nezbytných pro přežití jedince v zátěžových situacích. Nejde-li o zátěž nadměrnou a dlouhodobou, může organismus dokonce posílit a zvýšit jeho odolnost. Je dále známo, že když stres vůbec není, je lidmi dokonce vyhledávaný (adrenalinové sporty, krvavé zápasy lidí či zvířat atp.). Přitom práh nebo hranice, za kterou se stává stres škodlivým je zcela individuální. Od zdánlivé či faktické odolnosti některých jedinců vůči němu, až po stále se zvětšující řadu chorob, jejichž patogeneze je – mimo vší pochybnost – ve spojení se stresem. Zároveň je zřejmé, že roli zde hrají jak vlivy vnější, tak i faktory vnitřní tj. vrozené, geneticky podmíněné, související s psychikou člověka, s jeho životním stylem a chováním. Právě tyto faktory hrají dnes roli u většiny chorob, kterým říkáme civilizační nebo též stresové. Patří sem velká škála cévních chorob (hypertenze, ateroskleróza a její důsledky, např. cévní mozková příhoda či srdeční infarkt), ale i nádorové bujení, vředová choroba, bronchiální astma, kde se uplatňují výše zmíněné faktory známé též jako rizikové (např. kouření, nesprávná výživa, alkoholismus, drogy, nedostatek pohybu a další). Ty spolu s narušenou psychikou připravují půdu pro vznik chorob, kterým se také proto říká psychosomatické (dříve kortikoviscerální). Podstatou těchto chorob se zabývá tzv. psychosomatická medicína, která zkoumá zejména vztah mezi emocionálními procesy a některými nemocemi (vředová choroba, astma). Nověji na ni navazuje tzv. behaviorální medicína, která spojuje v širších souvislostech poznatky biomedicínských věd se zkušenostmi psychologickými (zejména o mechanismech chování jedince) s cílem komplexně přistupovat k pacientovi a kauzálně tak ovlivnit léčbu, ale též u těchto chorob i preventivně působit. Co je na základě nejnovějších poznatků nejpřekvapivější, je pak skutečnost, že stresové faktory působí v dědičné informaci epigenetické změny, které

se přenáší na potomstvo s dopadem na jeho zdravotní stav (3, 4). V případě stresu se tedy jedná o problematiku komplexní, od již zmíněných vztahů k psychosomatické a behaviorální medicíně, ale také k imunologii, endokrinologii, (epi)genetice až neurovědám.

V této souvislosti je vhodné zmínit 3 jména mající blízko k historii zkoumání stresu a to i ve vztahu k naší vědě. Prvním je již zmíněný autor termínu stres neboli GAS (General Adaptation Syndrome) Hans Selye, dále pak Josef Charvát a konečně Vratislav Schreiber. Všichni tito pozdější profesori, úspěšně studovali a poté promovali na lékařské fakultě UK v Praze.

Hans Selye (1907–1982) se narodil ve Vídni, žil v Komárně, vystudoval medicínu na německé UK v Praze a byl československým občanem (židovského původu) až do svého odchodu v rámci stipendia do USA v r. 1933, odkud poté přešel natrvalo do Kanady. Jak již bylo uvedeno, první v r. 1936 použil ve vztahu k reakci organismu na zátěž slovo stres (1, 2, 5, 6, 7). Svoji badatelskou práci v oblasti endokrinologie však již zahájil jako student na Ústavu experimentální patologie LF UK v Praze. Jeho poznatky posléze hluboce ovlivnily pojetí zátěže a patogeneze chorob jak v teoretickém, tak klinickém slova smyslu, včetně psychologických věd, které studují vliv tzv. psychobiologického stresu na organismus. Hans Selye vyslovil svoji teorii tzv. všeobecného adaptačního syndromu v Montrealu, kde pracoval na ústavu experimentální fyziologie 2 tamních univerzit v podstatě až do konce svého života.

Josef Charvát (1897–1984), významný internista – endokrinolog, který dále rozvíjel teorii stresu v aplikaci na klinický výzkum. Dlouhá léta vedl interní kliniku a katedru, a byl za své zásluhy jmenován členem vědeckého poradního výboru při Spojených národech a členem pracovní skupiny WHO orientované na úlohu behaviorálních a psychosociálních faktorů ve zdraví a nemoci. Jeho nejznámější práce, ve spolupráci se zahraničními kolegy, z r. 1964 a s názvem „Mentální faktory u kardiovaskulárních chorob“ (8) mu přinesla velký mezinárodní ohlas a uznání stejně, jako řada dalších monografií a prací (9, 10). Jako první tam totiž poukázal na význam psychického stresu při vzniku infarktu myokardu (IM) a ostatních oběhových chorob.

Vratislav Schreiber (1924–2015), v podstatě žák a mladší spolupracovník J. Charváta byl náš přední fyziologicky a patofyziologicky orientovaný endokrinolog. Jako jeden z prvních objevil hypotalamické „releasing“ faktory a kromě jiného se spolupracovníky vydal monografii „Stres“ (11).

DEFINICE STRESU, EUSTRES, DISTRES

Stresem se rozumí soubor reakcí organismu na vnitřní nebo zevní změny narušující normální „klidový“ chod funkcí jedince nebo dokonce ohrožující jeho existenci. Tyto reakce jsou stereotypní, pro každého jedince zcela typické, a jejich průběh tedy v podstatě nezávisí na charakteru vlivů, které je vyvolaly. Působící vlivy se označují jako zátěžové, stresové, stresory nebo prostě jako stres. Jde vlastně o nastartování mechanismů, které mají takto narušenou homeostázu obnovit. Z důvodu upřesnění zejména míry stresu, doplňuje se výše uvedená definice ještě tím, že stresové jsou všechny vlivy, které vedou ke zvýšení sekrece

ACTH u normálních jedinců. Podle této koncepce je pak i výhoda jednoznačné diagnózy stresu podle výše hladiny ACTH a následně kortizolu (tzv. stresového hormonu) v krvi. Pak ovšem jsou stresem i příhody příjemné (např. výhra v loterii, adrenalinové sporty), a to dokonce s pozitivním vlivem na organismus. Z toho důvodu vznikl návrh označovat tento stres jako eustres (z řeckého eu – radostný, dobrý) a z negativních vlivů jako distres. Rozumná hladina eustresu (např. mírný, optimální stres) může podstatně zvyšovat výkon, nadměrný eustres (např. extrémně velké radostné vzrušení), však se může projevit až jako distres. Přitom účinek distresu (u člověka jde zejména o psychosociální také zvaný jako psychobiologický stres) na výkon je zhoubný (12, 13).

STRESORY

Již H. Selye předpokládal, že působení stresorů vyvolává společnou neurohumorální odpověď, představovanou zvýšenou sekrecí ACTH a na ni navazující sekrecí kortikoidů.

Výzkumy posledních desetiletí ukázaly, že nejde jen o ACTH, ale o komplexní odpověď mnoha hormonů a peptidů hypofýzy spolu s reakcí CNS. Přitom stresor ať fyzický nebo psychický je v těsné vazbě k osobě příjemce, struktuře osobnosti a reakce organismu pak probíhá uniformně, podle jeho vlastního vzorce.

Projevy psychické a fyzické jsou ve stresu reciproční. Často je působení psychického stresoru provázeno fyzickou reakcí a naopak, působení fyzických stresorů vyvolává psychickou odpověď. Závisí zde na celkovém stavu organismu v době působení stresorů. Roli zde hrají: věk, choroby, cirkadiální rytmy, spánek a bdění, práh bolesti atd.

DRUHY STRESORŮ

1. Biologické vlivy
2. Vlivy prostředí
3. Životní situace
4. Chování – životní styl
5. Rozumové, poznávací a myšlenkové aktivity

Ad 1: Biologické v. (postihující stav organismu), kdy příkladem jsou onemocnění a fyzické vyčerpání, nadměrná tělesná zátěž různého původu, hlad, žízeň apod.

Ad 2: Vlivy prostředí se uplatňují z okolí, kde se daná osoba nachází a jsou to např. hluk; přeplněné místnosti či dopravní prostředky; jinými slovy „tlačence“ různého druhu. Patří sem ale i materiální nouze, neboli bída a přírodní katastrofy, v mírnějším i povětrnostní vlivy.

Ad 3: Životní situace – uplatňují se tehdy, mají-li vliv na psychiku primárně větší než na fyzično. Příkladem je smrt životního partnera či jiné blízké osoby (na žebříčku síly stresorů – 1. místo). Patří sem však také ztráta zaměstnání nebo i např. nucený pobyt v nepřátelském prostředí.

Ad 4: Chování, resp. životní styl, kam spadá např. kouření, ale i nevhodná skladba stravy či nedostatek spánku.

Ad 5: Rozumové, poznávací a myšlenkové aktivity – stručně řečeno děje, spojené se stavem vypjaté psychiky mohou být příčinou stresu. Jde např. o různé testy a zkoušky (např. ve škole), ale též o sportovní hry a významné akce v psychicky náročných, zejména individuálních sportech (tenis, krasobruslení apod.), kdy roli hraje nejen časový faktor, ale též úspěch či neúspěch s různými důsledky (14, 15).

FÁZE STRESOVÉ REAKCE

Fáze poplachová (angl. alarm reaction)

- okamžitá reakce na působení stresoru, kdy hypotalamus dostává signály z ostatních částí mozku:
 - a) prostřednictvím CRF (kortikoliberinu) je aktivována osa HPA (hypotalamus – hypofýza – nadledviny) a nastartována sekrece ACTH a glukokortikoidů;
 - b) současně z retikulární formace hypotalamu je aktivován SAS (sympatoadrenální systém) s vyplavením katecholaminů z dřeně nadledvin.

Fáze rezistence (stage of resistance)

- období, kdy je adaptace na stres maximální; zvýšená aktivita systému ACTH ve spolupráci s kůrou nadledvin je plně rozvinutá, ale stále má ještě rezervy. Tato fáze vzniká při delším nebo opakovaném působení stresu, pokud jeho intenzita není příliš vysoká a nedochází k přechodu do 3. fáze. V průběhu této fáze může být však snížena odolnost vůči jiným vlivům (např. infekci).

Fáze vyčerpání (stage of exhaustion)

- vzniká, když rezistence vůči stresu je nedostatečná nebo se ztrácí. To může být způsobeno nadměrnou intenzitou stresu (pak tato fáze navazuje na poplachovou reakci přímo), příliš dlouhým působením stresu a vyčerpáním rezerv organismu, poruchou adaptačních reakcí (např. změnami sekrece v systému hypofýza – kůra nadledvin) anebo abnormálními adaptačními reakcemi. Tehdy se hovoří o nemocích z adaptace. Fáze vyčerpání může vést někdy rychleji (vzácně i zcela akutně) – jindy pomaleji (často u dlouhodobého působení stresu – chronický stres), ke smrti (IM).

Podle řady autorů však negativní důsledky stresu (stresové nemoci) vyplývají i z normálních stresových reakcí ve fázi rezistence. Jde zejména o aktivace SAS a HPA a jejich metabolické důsledky. Ty jsou sice nezbytné pro zvládnutí zátěžové situace (ohrožení), ale dlouhodobě organismus poškozují (16, 17, 18, 19, 20).

SCHÉMA STRESOVÉ REAKCE

Na rozvoji stresové reakce se významně podílejí vlivy **nervové a hormonální**.

Nervové mechanismy stresu se pak ještě dělí na **neuroendokrinní a neurogenní**.

Neuroendokrinní mechanismy

Týkají se především hypotalamu, kde jsou:

- a) Klasické neurony, jejichž jak sekreční, tak elektrická aktivita je modifikována prostřednictvím různých neurotransmiterů (noradrenalin, acetylcholin, dopamin, serotonin, GABA, histamin), které působí na příslušné buněčné receptory a přes ně ovlivňují jejich činnost. Přestože je tento způsob regulace víceméně lokální záležitost, je zde nepochybné napojení i na níže uvedené mechanismy neurogenní.
- b) Neurosekreční bb. – poněkud odlišné od klasických neuronů (obsahují např. větší vezikuly) a jsou nadány schopností tzv. neurosekrece (neurokrinie). V tomto případě část jejich produktů, hormonů (přesněji neurohormonů) putuje do krve a jejím prostřednictvím působí na příslušné receptory v různých periferních orgánech a tkáních.

Zároveň ale tyto neurohormony působí i na receptory nervových buněk, kde také působí jako modulatory jejich citlivosti. Situace je v tomto směru ještě složitější v tom, že různé neuropeptidy a neurotransmitery se nacházejí kromě CNS i v periferních orgánech (trávicí trakt, endokrinní systém, imunitní systém). Ty proto, takto zpětnovazebně, mohou ovlivňovat – přes příslušné receptory CNS.

Neurogenní mechanismy

Jsou zabezpečovány především rolí retikulární formace (SAS, centra autonomního nervstva) a limbického systému, které s již zmíněným hypotalamem představují fylogeneticky staré struktury CNS. Jejich úkolem je především uchování jedince a rodu a tomu jsou podřízeny všechny hormonální i neurální reakce.

Dále je do hry, a to zejména u člověka, zapojena i mozková kůra, která zasahuje do stresové reakce prostřednictvím svých receptorových oblastí, ale uplatňuje se zde také integrační činnost, vliv VNČ, řečové i sociální vlivy. Účastní se zde tedy též emoce i další psychické vlivy.

HORMONÁLNÍ (HUMORÁLNÍ) MECHANISMY STRESU

Hlavními humorálními mechanismy je aktivace osy:

- I. hypotalamus – SAS – dřev nadledvin s výsledkem sekrece katecholaminů;
- II. hypotalamus – CRH – adenohipofýza – ACTH – kůra nadledvin a sekrece glukokortikoidů a mineralokortikoidů.

K tomu pak přistupuje řada přídatných reakcí, z nichž nejkonstantnější je aktivace sekrece vasopresinu, prolaktinu a somatotropinu, variabilní změny TSH a většinou útlum sekrece gonadotropinů. Později poznanými a velmi významnými faktory humorální reakce na stres je sekrece dalších fragmentů proopiomelanokortinu, kam kromě ACTH ještě patří: α , β MSH (melanocyty stimulující hormon) a β endorfin. Zvyšuje se i tvorba enkefalinů, které vznikají z proenkefalinu. Z dalších působků je možné ještě zmínit hypofyzární β LTH (lipotropní hormon), dále pak glukagon (pankreas) a pak vlivem STH (v játrech vznikající

IGF-1 (dříve somatomedin). Za zmínku dále stojí zvýšená produkce gastrinu, pokles produkce T_3 a vzestup reverzního T_3 (trijod-tyroninu).

Katecholaminy (adrenalin a noradrenalin) jsou v časovém sledu první produkované hormony – vyplavené vlivem aktivace SAS z dřeně nadledvin do oběhu a jejich účinek je okamžitý.

Mají výrazný metabolický efekt zejména hyperglykemizující (v důsledku glykogenolytického působení, stimulace resorpce glukózy ze střeva a inhibice insulinu) a pak i lipolytický.

Sekreci katecholaminů navozují situace, které vyžadují okamžité maximální nasazení, včetně mobilizace energetických zdrojů pro mimořádné, byť krátkodobé vypětí, jakým je útek před nepřítelem nebo boj o život či o zdolání kořisti. Základní emoce vyvolávající sekreci katecholaminů jsou tedy strach nebo vztek. V takové situaci je během několika sekund přiveden do pohotovosti kardiovaskulární aparát, ale i další funkce (21, 22).

Reakce těla vyvolané hypersekrecí katecholaminů v 1. fázi stresu

- 1) Vzestup arteriálního tlaku krve.
- 2) Zvýšený průtok krve pracujícími svaly včetně srdce a mozku, a na druhé straně omezení průtoku krve orgány, jejichž činnost není nezbytná pro rychlou motorickou aktivitu (gastrointestinální trakt, ledviny).
- 3) Zvýšení celulárního metabolismu těla obecně.
- 4) Vzestup hladiny glukózy a volných mastných kyselin v krvi, jako zdroje energie pro myokard.
- 5) Zvýšený stupeň glykolýzy v játrech a ve svalech nezávisle na insulinu.
- 6) Zvýšení síly a výkonu svalů (včetně srdce).
- 7) Zvýšení mentální aktivity – jejímž předpokladem je přednostní dodávka glukózy do mozku.
- 8) Změny krevní srážlivosti; spíše ve smyslu zvýšení navozeného prostaglandiny. Fibrinolýzu pak zajišťují katecholaminy.

Cílem výše uvedeného je v první řadě úspěch poplachové reakce (útěk; útok), jak již bylo řečeno. Faktem ale je, že emoce (vztek, strach) také způsobí vyplavení KCHA, a to i tehdy, nejsou-li následovány fyzickou aktivitou, pro kterou bylo vše chystáno. Bohužel, tak je tomu u dnešního člověka, kterého nazval prof. Schreiber „Homo sedentarius“ (člověk sedavý) spíše pravidlem, než naopak. V takovém případě velice dobře propracovaná reakce, často v těžkých podmínkách život zachraňující, se naopak stává škodlivou a opakuje-li se, dává vznik přinejmenším hypertenzi i jiným nemocím ze stresu (insulin resistantní diabetes aj.).

Zde je třeba uvést, že účinky katecholaminů jsou úzce spjaty s ACTH a glukokortikoidy, neboť stimulují sekreci ACTH, ale naopak i kortizol (glukokortikoid) sekreci katecholaminů (vedle jiných faktorů) též podporuje.

Ve druhém sledu vyplavení hormonů 1. fáze stresu je tedy sekrece glukokortikoidů a mineralokortikoidů vyvolaná nejen aktivací osy HPA, ale i vlivem katecholaminů, které podporují sekreci i dalších zmíněných působků stresové reakce.

V této situaci se uplatňuje tzv. pozitivní zpětná vazba, kdy zvýšená hladina glukokortikoidů netlumí sekreci ACTH a tak se jejich hladina v krvi může dále zvyšovat.

Účinky glukokortikoidů

- 1) Podněcují glukoneogenezi, hyperlipidemii a hypercholesterolemii – jako zdroje další E.
- 2) Zvyšují TK a excitabilitu CNS.
- 3) Mají obecně katabolický účinek na bílkoviny, což zvyšuje koncentraci volných aminokyselin v krvi. Význam tohoto děje je poskytnout dostatečné množství prostředků pro syntézu bílkovin v období po odeznění stresu. Z důvodu udržení pohybové zdatnosti a síly však zpočátku tato glukoneogeneze nepostihuje svaly a nesnižuje tedy pohybovou výkonnost. Ve svalech je naopak prostřednictvím IGF-1 vytvořeného vlivem STH zabezpečena proteosyntéza!
- 4) Snižují množství eozinofilů a také lymfocytů v krvi.
- 5) Počet leukocytů a trombocytů, ale i erytrocytů stoupá.
- 6) Rozpadá se lymfatická tkáň a uvolňují se globuliny.
- 7) Je blokována proliferace fibroblastů, snižuje se proteosyntéza a tvorba protilátek.
- 8) Mají protizánětlivý, ale i protiimunitní účinek.

Ve druhé fázi stresu převládá vliv STH a mineralokortikoidů, které podléhají již vlastní regulaci a jsou důležité pro udržení cirkulace.

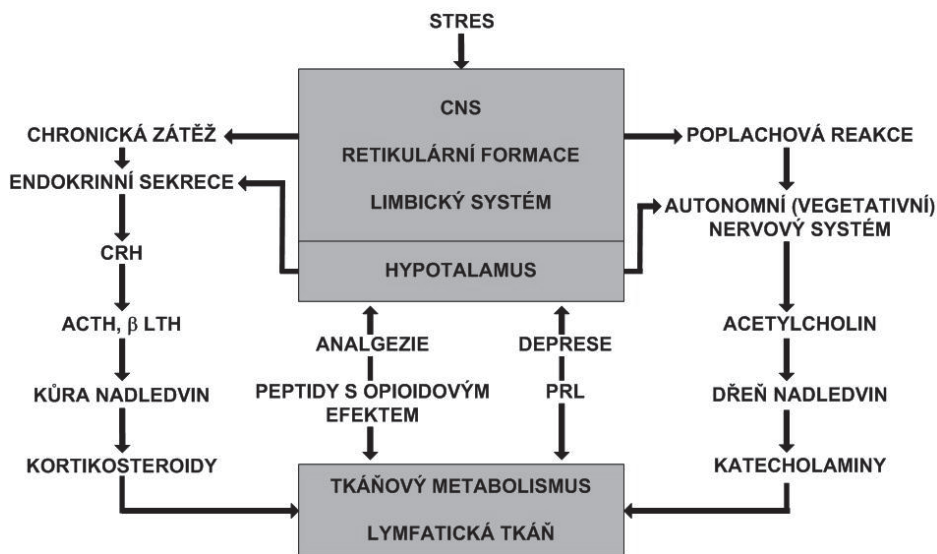
Hladina glukokortikoidů se snižuje a tyto procesy (charakteristické pro déletrvající mírnější stres), tak pomáhají rozvíjet anabolické pochody a normalizují stav organismu (23, 24, 25).

Efekty dalších působků

STH, IGF-1 a také prolaktin (PRL) inaktivují receptory pro insulin a tak je jeho účinek během stresu blokován. Katecholaminy pak nezávisle na insulinu zajišťují transport glukózy přes plasmatickou membránu hlavně ve svalech, kde je tak zajištěna přednostní utilizace.

Katecholaminy též dále stimulují sekreci gastrinu, který stimuluje produkci žaludečních šťáv. K tomu přistupuje i zvýšená apetence (chut' k jídlu) vyvolaná sekrecí β endorfinu (zvyšuje se souběžně s ACTH). Důvodem je zabezpečit přísun energie a to i v případě poranění, protože β endorfin působí analgeticky. Naopak jeho sekrece v situaci, kdy není zdroj potravy dostupný, dovoluje lépe psychicky snášet hladovění i tělesnou námahu.

Udržovaná zvýšená glykemie zajišťuje zvýšenou nabídku glukózy pro mozek, který je na jejím přívodu bezpodmínečně závislý a nereaguje na obsazení receptorů pro inzulin, jako např. nepracující svaly. Není-li organismus v příliš hluboké energetické krizi, glukokortikoidy zajišťují paralelně v játrech z glukózy syntézu glykogenu jako zdroje okamžitě použitelné energie. V případě nové akutní potřeby (útok či útěk) inhibovanou utilizaci glukózy ve svalech zruší nové vyplavení katecholaminů. Běžné zásoby glykogenu vydrží u člověka jen asi 24 h hladovění bez tělesné námahy, jinak podstatně méně. Kortizol stimuluje glukoneogenezi z proteinů sám o sobě, lipolýzu vyvolává svým vlivem na již uvedené hypofyzární lipolytické hormony (ACTH, STH, β LTH, α β MSH, vasopresin, PRL), (obr. 1).



Obr. 1 Mechanismy akutní a chronické stresové reakce

Hladina kortizolu začíná v plasmě stoupat za 5–10 minut; snížené požadavky na energii (v nepracujících tkáních) jsou dále zajišťovány poklesem produkce T_3 (trijod tyroninu) a vzestupem reverzního T_3 (obsadí receptory pro T_3).

Z uvedeného plyne, že celá složitá stresová reakce má z metabolického hlediska jediný úkol – zabezpečit vhodné zdroje při energetickém deficitu, který bývá ve volné přírodě vyvolán intenzivní fyzickou námahou nebo hladověním, ale i např. psychickou tenzí, což bývá dosti častou příčinou obezity u lidí jako důsledek stresu zejména psychobiologického (26, 27).

Stres a patogeneze chorob

Jak již bylo uvedeno, stres je důležitým patogenetickým činitelem u tzv. stresových nemocí. V této souvislosti je třeba zmínit především významnost a důležitost tzv. mentálního, psychologického nebo také psychobiologického či psychosociálního stresu typického pro člověka. Tento typ stresu je dáván do souvislosti s již uvedenými psychosomatickými poruchami a nemocemi. Mentální stres může být akutní nebo chronický a není snadné ho definovat.

Akutní stres je sociální rizikový faktor především pro ty osoby, které již mají kardiovaskulární potíže a také pro ty „adepty“ kardiovaskulárních chorob s tzv. A typem chování (soutěživý, ambiciózní). Zde je za rizikový faktor považována trvalá adrenergní hyperaktivace, jejímž důsledkem je „rychlejší opotřebenání organismu“. V posledních letech je tato koncepce některými autory opouštěna a je nově nahrazována osobností typu D. Ta se sice také vyznačuje tendencí k dosažení co nejvyššího výkonu, ale má i další tzv.

psychosociální charakteristiky. První z nich je převaha negativně laděné afektivity (špatná nálada), předrážděnost, úzkost, sebedoceňování a neprojevoování emocí, ale s trvalou ostražitostí vůči možnému nebezpečí. Z dalších to mohou být trvalé psychické napětí, vyhubavé a nejisté chování. U jedinců s uvedenými osobnostními rysy byly nalezeny vyšší hladiny TNF (tumor nekrotizující faktor – zánětlivý cytokin), kortizolu a též další parametry distresové reakce. Prokazuje se, že i nositelé tohoto typu osobnosti jsou kandidáty především kardiovaskulárních nemocí, ale též dalších zdravotních problémů.

Zejména katecholaminy a jejich akutní vyplavení pak mohou způsobit vznik srdeční ischemie zejména vyvoláním cévního spasmu, někdy i ne příliš aterosklerotických cév. Dále může stejným způsobem vzniknout vážná až letální srdeční arytmie, ale též trombózy v cévním systému vlivem katecholaminů na agregaci destiček. To vše může vysvětlit případy smrti v důsledku akutního stresu (28, 29).

Chronický stres – u lidí s A, resp. D typem chování dává předpoklady vzniku infarktu myokardu, ale též náhlých mozkových příhod z důvodu aterosklerotické obstrukce koronárních cév a cerebrálních arterií. Přestože jde o proces v podstatě multifaktoriální, stres je zde významným podpůrným faktorem. Navíc je podán důkaz o vlivu celulárních a humorálních imunitních mechanismů jako aktivovaných T lymfocytů a antigenně působících buněk v ateromatózních plátech. Opakující se stresy s nadměrnou výživou a sníženou pohyblivostí záhy vedou k hypertenzi z přemíry katecholaminů a glukokortikoidů, a uplatňuje se zde též účinek mineralokortikoidů. K celkovému obrazu vzniku předčasné aterosklerózy, zvláště v oblasti koronárních cév (IM, angina pectoris), pak přispívá vedle hypertenze i hyperlipoproteinemie z působení lipomobilizačních hormonů podporovaných alkoholem, přejídáním a metabolickou hypotyreózou vyvolanou poklesem T_3 . K obrazu dopadu chronického stresu patří dále i inzulin rezistentní diabetes, vyvolaný inhibicí sekrece a funkce insulínu, jak působením STH, glukokortikoidů, tak i neesterifikovaných mastných kyselin – a hyperprodukcí endogenní glukózy, kterou zajišťují glukokortikoidy, katecholaminy a glukagon. Tyto faktory vedou také ke zvýšení krevní srážlivosti a k trombózám. Nadbytek glukokortikoidů podporuje vznik svalové atrofie a předčasné osteoporózy, atrofii lymfatické tkáně a tím oslabení imunologické ochrany proti infekcím a nádorům.

K syndromu patří ale i hyperurikemie z urychlené syntézy a degradace nukleových kyselin. Nadměrná sekrece adrenalinu stimuluje sekreci gastrinu, vzniká hyperacidita a vředová choroba (přispívá zde i spasmus cév na psychosomatickém podkladě). Naopak zvýšená sekrece β endorfinů zvyšuje apetenci a tím přispívá k obezitě, která sama o sobě je doprovázena mírným hyperkortikalismem, insulinorezistentní poruchou glykoregulace, hypertenzí, trombózami, hyperurikemií atd. Trvalá hypersekrece katecholaminů a kortizolu může přispět i k psychické nerovnováze u chronicky stresovaných osob. Naopak poruchy reprodukce, hypogonadismy a poruchy sexuálních funkcí způsobuje pokles sekrece gonadotropních hormonů. Souvislost se stresem však může mít i neplodnost z důvodu „hyperprolaktinémie“, a to z důvodu nadprodukce tohoto stresového hormonu při stres doprovázejících depresích a úzkostech. V neposlední řadě je namísto zmínit negativní vliv chronického stresu na CNS, kterým je úbytek neuronů, které jeho působením odumírají mnohem dříve a rychleji, než je tomu normálně (naopak je prokázáno, že přiměřené tělesné cvičení, které může představovat eustres, novotvorbu, neboli neurogenezi nervových

buněk podporuje). V této souvislosti proto nepřekvapí, že dlouhodobý anebo často opakovaný psychobiologický stres má devastující vliv i na lidskou psychiku. To může být v přímé časové návaznosti na tento stres, ale i s odstupem až několika měsíců od psychicky náročného a vypjatého, až hrozivého zážitku, jak je tomu u posttraumatické stresové poruchy. Děsivé zážitky mohou být různého charakteru: od hrozby újmy na zdraví (přepadení, únosy, znásilnění, mučení, zneužívání dětí, dopravní nehody) až po přírodní katastrofy, jako jsou např. povodně, či zemětřesení. Uvedenou poruchou, která je vlastně psychiatrickou nosologickou jednotkou s mezinárodní zkratkou PTSD (Posttraumatic Stress Disorder), mohou trpět jednak osoby, jež byly přímo postiženy, ale také jejich příbuzní nebo známí, kteří sami vyvázli bez úhony, ale byli například pouze svědky předmětné události.

Diagnózu PTSD určuje psychiatr na základě anamnézy a přítomnosti typických příznaků (pocity opětného prožívání traumatu často spojené s bušením srdce a pocením, děsivé sny a myšlenky, citová otupělost, pociny viny, deprese, strach, ztráta zájmu o předchozí záliby, pocit napětí a poruchy spánku, proměnlivé nálady a výbuchy vzteku). Prvořadou metodou léčby PTSD je psychoterapie v řádu týdnů až měsíců, přičemž nemalou roli zde hraje podpora ze strany rodiny a přátel postižených. Často je potřebná přídatná medikace. Základní skupinou léků pro léčbu PTSD jsou antidepresiva ze skupiny SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu). Ta mnohdy nachází uplatnění i při snaze předejít rozvinutí PTSD. Alternativní volbou při dominujícím nadměrném vybuzení jsou tymopropylaktika nebo tricyklická antidepresiva či přidání nízkých dávek antipsychotik. I při farmakoterapii je však vždy na místě psychoterapie, protože pacient traumatickou událost a její důsledky racionálně zpracovat potřebuje. Proč PTSD někoho potká a někoho ne, není dosud úplně jasné. V současné době se proto vědci zaměřují i na studium genetické informace u lidí trpících touto poruchou s cílem případně ji moci ovlivnit. Určitým vodítkem zde mohou být nálezy, které ukazují, že v míře odolnosti vůči stresu jsou jednoznačně vulnerabilnější homozygoti s krátkou alelou genu pro transport serotoninu ve srovnání s heterozygoty; nejodolnější pak homozygoti s dlouhou alelou tohoto genu (30–40).

Lze se vyhnout stresu?

Zcela se vyhnout stresu nelze, dokonce, jak již uvedeno, je někdy vědomě vyhledáván: buď diváky např. při sportovních utkáních, nebo přímo aktéry (sporty, sauna, ale i studená sprcha atd.). Vyhýbání se stresům by bylo i neuvážené, protože by celý regulační systém atrofoval a při prvním nevyhnutelném nárazu bychom zahynuli (tak je tomu např. u neléčené Addisonovy choroby). Abychom se ale vyhnuli nepřímým vlivům stresu v civilizovaném prostředí, musíme se vrátit ke způsobu života, který odpovídá jak z hlediska výživy, tak i tělesného pohybu zakódované regulaci metabolismu. Zde pak je naděje na správné fungování tělesných funkcí včetně spánku a bdění, tím i možnost správné regulace orgánů a soustav zapojených do stresové reakce. Stres je totiž příčinou i špatného spánku, což se projeví nedostatkem regenerace organismu; a to je samo o sobě stresující záležitost a stává se z toho začarovaný kruh. Problémem totiž je, že dnešní, převážně málo pohyblivý člověk („homo sedentarius“) si vytvořil v podstatě z užitečné stresové reakce sebevražednou zbraň a to neadekvátní životosprávou. A to přestože jde o ochranný regulační pochod, který během vývoje umožnil živočichům přežít třeba i silnější nepřátele či radikální změny

životního prostředí. Proto úprava životosprávy, životního stylu a nevyhýbání se stresu, ale též nevystavování se trvalému stresu je základem zdraví. Namísto je naopak buď vyhýbání se psychickému stresu, nebo ještě lépe zdolávat ho fyzickou aktivitou, čímž se využijí zmíněné mechanismy, které pak nemohou škodit.

Zvládání stresu

Lidé tedy potřebují určitou úroveň stresu, aby si posilovali adaptační mechanismy ke svému prospěchu. Nicméně, všeho moc škodí a o stresu to platí dvojnásob. Proto nejen lidé, ale i medicína (behaviorální) hledá cesty jak se lépe se stresem v životě vypořádat. Je známo, že pro schopnost organismu vyrovnat se se stresem (a to i s jeho psychickou komponentou) je důležitá dostatečná přítomnost vitaminů a minerálů. Citován je především vitamin C, komplex vitaminů B a z iontů na prvním místě Mg^{2+} . Ten je dokonce nazýván protistresovým iontem, důležitým pro správnou funkci mozku, ale i jiných tkání a orgánů zejména během stresu. Jedním z nejbohatších přírodních zdrojů Mg jsou banány, kterým se proto někdy říká „hořčiková bomba“.

Také dobrá tělesná zdatnost a tedy pravidelná fyzická aktivita mají příznivý psychický dopad na vyrovnání se se stresem. Tedy dobrá trénovanost, ale i již zmíněný dostatek spánku jsou pro to nutným předpokladem. Trvalý nedostatek spánku je totiž jednou z nejčastějších forem chronického stresu dnešních lidí. Vedle toho jsou dobrým prostředkem ke zvládnutí stresu také různé relaxační a meditační techniky. Spolu s tím může být stres také zredukován racionální úvahou o faktorech, které ho vyvolávají a změnou postoje k nim. V neposlední řadě je třeba uvést důležitou roli životosprávy. Znamená to mít správné stravovací návyky a s tím spojenou hodnotnou výživu. Jde o již zmíněný dostatečný přísun minerálů a vitaminů – především z přirozených zdrojů – a to splňuje správně energeticky a biologicky vyvážená strava (41, 42).

Stres a drogy

Je nepochybný vztah narkomanie a stresu. Mnozí lidé trpící stresem se stávají narkomany, protože nezvládají své stresové reakce. Mezi nejrozšířenější patří kouření či černá káva a pak samozřejmě alkohol. Zvláště kouření je za této situace nepříhodné, protože vyvolává další sekreci katecholaminů. Černá káva, jinak v podstatě při mírném požívání neškodná, za stresu prodlužuje lipolytický efekt cAMP, protože kofein inhibuje fosfodiesterázu. Podobně je tomu s alkoholem, který výrazně stimuluje syntézu kortizolu, podporuje jaterní lipogenezi a zvyšuje hladinu triacylglyceridů v séru. Podstatou užívání drog je totiž vědomé či nevědomé vyznávání hedonismu. Hedonismus (odvozen od řec. hédoné – potěšení) spočívá v přesvědčení, že potěšení a pocit blaha je nejvyšším dobrem, tedy hlavním cílem člověka a na tom je založeno i jeho chování. V mozku existuje nespecifický systém příjemné odměny a právě potřeba jej neoprávněně posilovat vede k návyku na drogy. Spojitost narkomanie a stresu je už dávno zřejmá i z toho, že někteří vytrvalostní sportovci mají pocit blaha ze svého běhu, kdy aktivují tento svůj opioidní systém odměny. V průběhu tohoto fyzického výkonu se ve zvýšené míře uvolňují endorfiny, endogenní opioidní peptidy a ty pak zaslouženě navozují pocit příjemné spokojenosti. Tento blahodárny tzv. „endogenní morfinismus“ je také podstatou odůvodněných doporučení

využít ke zvýšené odolnosti vůči stresu pravidelný aktivní tělesný pohyb, nejlépe sport. Ten vede k dobré fyzické kondici s pocitem tělesné pohody a jde ruku v ruce s vyrovnanou psychikou. Poněkud problematické je navozování stresových reakcí sklonem některých lidí přihlížet k neštěstí jiných (např. povodňoví turisté, davové přihlížení popravám), ale i vyhledávání stresu v kaskadérství nebo v sexu, což jsou známé fenomény z repertoáru aktivit moderního člověka. Když to vše k blahu nestačí, člověk si svůj hédonický systém mozku začne posilovat drogami a dostává se do spirály neštěstí. Hlavní roli zde hraje mezolimbický dopaminergní systém, kde dopamin hraje roli zprostředkovatele při aktivaci nejen užitečných systémů uchovávajících život (příjem potravy), ale i pocitů blaha (sex, ale i drogy – včetně kouření). Je zajímavé, že právě u kouření, kde k uvolnění dopaminu s následným pocitem uspokojení dochází již po několika vdechnutích cigaretového kouře, k intenzivnějším pocitům blaha nedochází a další vdechování stovek škodlivin už je pouze důsledkem jakéhosi dalšího návyku na tento akt, ale bez pokračující účasti mediátorů „dobré nálady“ (43–48).

SOUHRN

Stres neboli všeobecný adaptační syndrom, je stav, který k životu patří. A jak poznal autor tohoto výrazu Hans Selye, „stres je život a život je stres“. Je to fylogenetickým vývojem vypracovaná a život zachraňující reakce vyšších organismů. V podstatě jde o komplexní adaptační mechanismy mnoha systémů těla, které – zejména ve své úvodní promptní fázi – připraví jedince na útok či na útek. Je to tedy reakce umožňující živočichům přežít ať již v boji s protivníkem, s živými zdroji potravy, anebo před silnějšími soupeři utéci. Na rozdíl od většiny příslušníků živočišné říše, vedle tohoto život zachraňujícího účelu, pouze u člověka je tomu ještě jinak. Důvod je ten, že zejména moderní člověk, je vystaven, kromě především fyzicky náročných situací také tzv. psychobiologickému stresu. Zde se mechanismy připravující organismus zejména na vysoký tělesný výkon nemohou uplatnit a při takto opakovaných stavech začnou organismu škodit. Vznikají tak různé, stresem podmíněné patologické stavy, zvané stresové nemoci. Člověk si tak z všeobecně a po tisíciletí dokonale precizované užitečné reakce vytvořil sebevražednou zbraň. Tato práce pojednává o mechanismech stresové reakce, jejích dopadech na zdraví i možnostech jak se negativním dopadům stresu bránit.

Stress – not only a helpful savior, but also a suicide weapon

SUMMARY

Stress, or general adaptation syndrome, is a state that belongs to the life. And as the author of this term, Hans Selye said, “stress is life and life is stress”. It was phylogenetically developed as a life-saving reaction of higher organisms. Essentially, these are complex adaptive mechanisms of many body systems that, in particular, in their initial prompt

phase, prepare individuals for “fight or flight”. It is a reaction that allows the animals to survive either in the struggle with the adversary, with living resources of the food, or to escape from the stronger rivals. Unlike most members of the animal kingdom, besides this life-saving purpose, only in man is the situation different. The reason is that, in particular, a modern person is exposed, in addition to physically challenging situations, also to psychobiological stress. In this way, the mechanisms that prepare the body especially for high physical performance, can not be successfully used and, in such repeated states, will damage the organism. This creates a variety of stress-related pathological conditions, called stress diseases. Thus, man as only living creature from such a well-defined and helpful response created a suicide weapon. This paper deals with the mechanisms of stress response, its health impacts and the possibilities of preventing the negative effects of stress.

PODĚKOVÁNÍ

Studie byla financována z Národního programu udržitelnosti I (NPU I) č. LO1503 poskytovaného Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy a Programem rozvoje vědních oborů Karlovy Univerzity (Progres – projekt Q39). Paní ing. Zuzaně Petránkové, Ph.D., náleží poděkování za pomoc při vyhotovení obrázku.

LITERATURA

1. Selye H.: A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature (Lond)* 138, 1936: 32. – 2. Selye H.: Thymus and adrenals in the response of the organism to injuries and intoxication. *Brit. J. Exp. Path.* 17, 1936: 234–48. – 3. Petr J.: Jak předávají otcové svá traumata potomkům? *Vesmír* 93, 2014: 332–333. – 4. Rodgers A. B., Morgan C. P., Leu N. A. et al.: Transgenerational epigenetic programming via sperm microRNA recapitulates effects of paternal stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 112, 2015: 13699–13704. – 5. Selye H.: Morphological changes in the fowl following chronic overdosage with various steroids. *J. Morph.* 73, 1943: 401–21. – 6. Selye H.: The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J. Clin. Endocrinol.* 6, 1946: 117–230. – 7. Selye H.: Stress and disease. *Science* 122, 1955: 625–31. – 8. Charvát J., Dell P., Folkov B.: Mental Factors and Cardiovascular Diseases. *Cardiologia* 44, 1964: 124–141. – 9. Charvát J.: Život, adaptace a stres, Praha, Avicenum, 1973. – 10. Charvát J.: Civilizační stres 370–375 (in Vratislav Schreiber a spol., *Stres*, Avicenum 1985). – 11. Schreiber V. a spol.: *Stres, eustres a distres*. *Interní Med.* 10, 2008: 188–192. – 12. Večeřová – Procházková A., Honzák R.: *Stres, eustres a distres*. *Interní Med.* 10, 2008: 188–192. – 13. Rom O., Reznik A. Z.: The Stress Reaction: a historical perspective. *Adv. Exp. Med. Biol.* 905, 2015: 1–4. – 14. Pacak K., Palkovits M., Kvetnansky R. et al.: Effects of various stressors on in vivo norepinephrine release in the hypothalamic paraventricular nucleus and on the pituitary-adrenocortical axis. *Ann. N Y Acad. Sci.* 771, 1995: 115–130. – 15. Giordini P., Giosia P., Petrarca M. et al.: Climate Changes and Human Health: a review of the Effect of Environmental Stressors on Cardiovascular Diseases across Epidemiology and Biological Mechanisms. *Curr. Pharm. Des.* 2017 Mar 17. doi: 10.2174/1381612823666170317143248. – 16. Novais A., Monteiro S., Roque S. et al.: How age, sex and genotype shape the stress response. *Neurobiol. Stress.* 6, 2016: 44–56. – 17. Tsigos C., Chrousos G. P.: Stress, obesity, and the metabolic syndrome: Soul and Metabolism. *Ann. NY Acad. Sci.* 1083, 2006: xi–xiii. – 18. Kyrou I., Chrousos G., Tsigos C.: Stress, visceral obesity, and metabolic complications. *Ann. NY Acad. Sci.* 1083, 2006: 77–110. – 19. Slavich G. M.: Life Stress and Health: a review of conceptual issues and recent findings. *Teach. Psychol.* 43, 2016: 346–355. – 20. Jašarević E., Rodgers A. B., Bale T. L.: A novel role for maternal stress and microbial transmission in early life programming and neurodevelopment. *Neurobiol. Stress.*

1, 2015: 81–88. – 21. Friedman E. M., Irwin M. R.: A Role for CRH and the Sympathetic Nervous System in Stress-Induced Immunosuppression. *Ann. NY Acad. Sci.* 771, 1995: 396–418. – 22. Tentolouris S., Liatis S., Katsilambros N.: Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann. NY Acad. Sci.* 1083, 2006: 129–152. – 23. Reul J. M., Collins A., Saliba R. S. et al.: Glucocorticoids, epigenetic control and stress resilience. *Neurobiol. Stress* 1, 2014: 44–59. – 24. Nasca C., Bigio B., Zelli D.: Mind the gap: glucocorticoids modulate hippocampal glutamate tone underlying individual differences in stress susceptibility. *Mol. Psychiatry* 20, 2015: 755–63. – 25. Rosmond R., Radulovic V., Holm G.: A Brief Update of glucocorticoid receptor variants and obesity risk. *Ann. NY Acad. Sci.* 1083, 2006: 153–164. – 26. Rivier C.: Luteinizing-hormone-releasing hormone, gonadotropins, and gonadal steroids in stress. *Ann. NY Acad. Sci.* 771, 1995: 187–191. – 27. Fedorova Y. N., Sarafian V. S.: Psychological stress – cellular and molecular mechanisms. *Folia Medica.* 54, 2012: 5–13. – 28. Pasquali R., Vicennati V., Cacciari M. et al.: The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity in Obesity and the Metabolic Syndrome. *Ann. NY Acad. Sci.* 1083, 2006: 111–128. – 29. Kopin I. J.: Definitions of Stress and Sympathetic Neuronal Responses. *Ann. NY Acad. Sci.* 771, 1995: 19–30. – 30. Pike J. L., Smith T. L., Hauger R. L. et al.: Chronic life stress alters sympathetic, neuroendocrine, and immune responsiveness to an acute psychological stressor in humans. *Psychosom. Med.* 59, 1997: 447–57. – 31. Aguilera G.: Regulation of pituitary ACTH secretion during chronic stress. *Front. Neuroendocrinol.* 15, 1994: 321–50. – 32. Pike J. L., Smith T. L., Hauger R. L. et al.: Chronic life stress alters sympathetic, neuroendocrine, and immune responsiveness to an acute psychological stressor in humans. *Psychosom. Med.* 59, 1997: 447–57. – 33. Mastorakos G., Chrousos G. P.: Effects of the immune/inflammatory reaction on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Ann. NY Acad. Sci.* 771, 1995: 438–444. – 34. Armsten A. F., Raskind M. A., Taylor F. B. et al.: The effects of stress exposure on prefrontal cortex: Translating basic research into successful treatments for posttraumatic stress disorder. *Neurobiol. Stress* 1, 2015: 89–99. – 35. Rodgers A. B., Bale T. L.: Germ cell origins of posttraumatic stress disorder risk: The transgenerational impact of parental stress experience. *Biol. Psychiatry* 78, 2015: 307–14. – 36. Rodgers A. B., Morgan C. P., Bronson S. L. et al.: Paternal stress exposure alters sperm microRNA content and reprograms offspring HPA stress axis regulation. *J. Neurosci.* 33, 2013: 9003–90012. – 37. Tsiotra P. C., Tsigos C.: Stress, the Endoplasmic Reticulum, and Insulin Resistance. *Ann. NY Acad. Sci.* 1083, 2006: 63–76. – 38. Enman N. M., Sabban E. L., McGonigle P. et al.: Targeting the neuropeptide Y in stress-related psychiatric disorders. *Neurobiology of Stress.* 1, 2015: 33–43. – 39. Slavich G. M., Irwin M. R.: From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychol. Bull.* 14, 2014: 774–815. – 40. Hawkins E. J., Malte C. A., Grossbard J. R.: Prevalence and trends of concurrent opioid analgesic and benzodiazepine use among veterans affairs patients with post-traumatic stress disorder. *Pain Med.* 16, 2015: 1943–1954. – 41. Buguet A., Cespuglio R., Radomski M. W.: Sleep and stress in man: an approach through exercise and exposure to extreme environments. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 76, 1998: 553–561. – 42. Tsatsoulis A., Fountoulakis S.: The protective role of exercise on stress system dysregulation and comorbidities. *Ann. NY Acad. Sci.* 1083, 2006: 196–213. – 43. Gisquet-Verrier P., Tolédano D., Le Dorze C.: Common physiological basis for post-traumatic stress disorder and dependence to drugs of abuse: Implications for new therapeutic approaches. *Thérapie.* 2016 Sep 15. pii: S0040–5957(16)31176–3. doi: 10.1016/j. – 44. Mac Nicol B., *Can J.*: The biology of addiction. *Can. J. Anaesth.* 64, 2017: 141–148. – 45. Ghitza U. E.: Overlapping Mechanisms of Stress-Induced Relapse to Opioid Use Disorder and Chronic Pain: Clinical Implications. *Front. Psychiatry.* 2016 May 2. 7: 80. doi: 10.3389/fpsy.2016.00080. – 46. Lemieux A., al' Absi M.: Stress psychobiology in the context of addiction medicine: from drugs of abuse to behavioral addictions. *Prog. Brain Res.* 223, 2016: 43–62. – 47. Mantsch J. R., Baker D. A., Funk D. et al.: Stress-Induced Reinstatement of Drug Seeking: 20 Years of Progress. *Neuropsychopharmacology* 41, 2016: 335–56. – 48. Hawkins E. J., Malte C. A., Grossbard J. R. et al.: Prevalence and trends of concurrent opioid analgesic and benzodiazepine use among veterans affairs patients with posttraumatic stress disorder, 2003–2011. *Pain. Med.* 16, 2015: 1943–1954.

Adresa autora: F. V., alej Svobody 1655/76, 323 00 Plzeň