

STRES – ZÁTĚŽOVÁ REAKCE – ADAPTAČNÍ SYNDROM

(Text jsou poznámky k přednášce. Účast na přednášce je pro pochopení problematiky nutná)

Homeostáza: Rovnovážný stav udržovaný systémem drobných nápravných opatření

Stres: Situace, kdy je přímo či nepřímo ohrožena existence (míra ohrožení je hodnocena subjektivně)

⇒ systém hotových nápravných opatření – poplachová reakce - stress

Fylogeneticky zděděné zkušenosti

výhodné – předem připravené, rychlé, rezistentní poškození
nevýhodné – stereotypní, nezávislé na typu stresoru

Stresor: 1. vnější stimulus

2. vnitřní stimulus - začne-li některý orgán působit izolovaně tak že vzdoruje integračním funkcím organismu.

Selye 1936

Lidé nemocní – hubnou nechutenství, ztráta ambicí

Biochemický ústav Mc Gill výzkum ovariálních hormonů

Vstříknul extrakty z ovarií myším – snížení tělesné váhy, zvětšení nadledvin, vředy v zažívacím traktu, involuce thymu a uzlin. Myslel, že jde o nový ovarialní hormon, ale zjistil, že podobnou reakci má celá řada dalších látek i relativně netoxických

„Diverse nocuous agens produce rather stereotyped response“

Stress Selye 1946 ale už Cannon (1914) definoval General adaptation syndrome GAS

Koncept – teorie není to něco jako periodická tabulka.

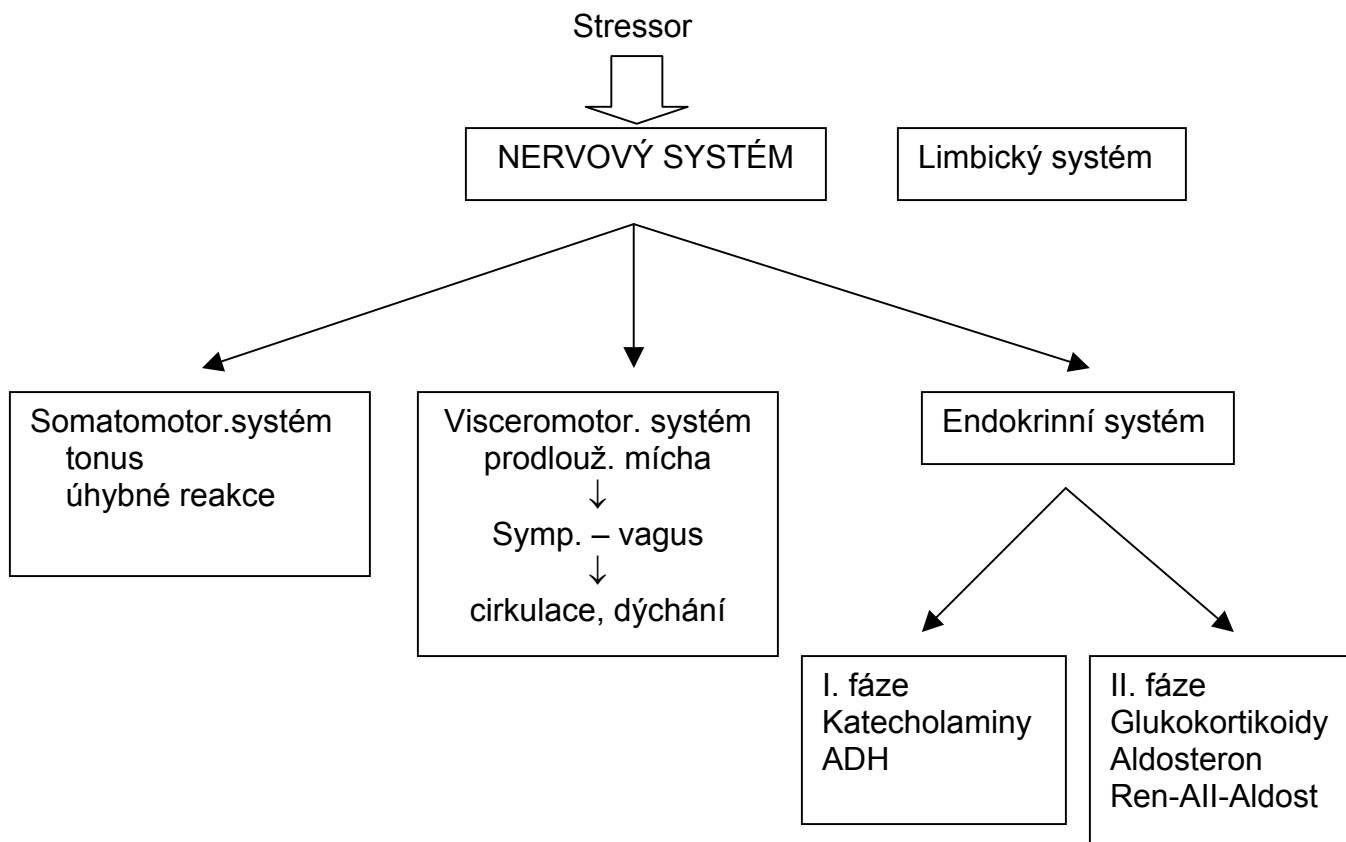
Medicinský význam – chirurgové se začali zabývat metabolismem.

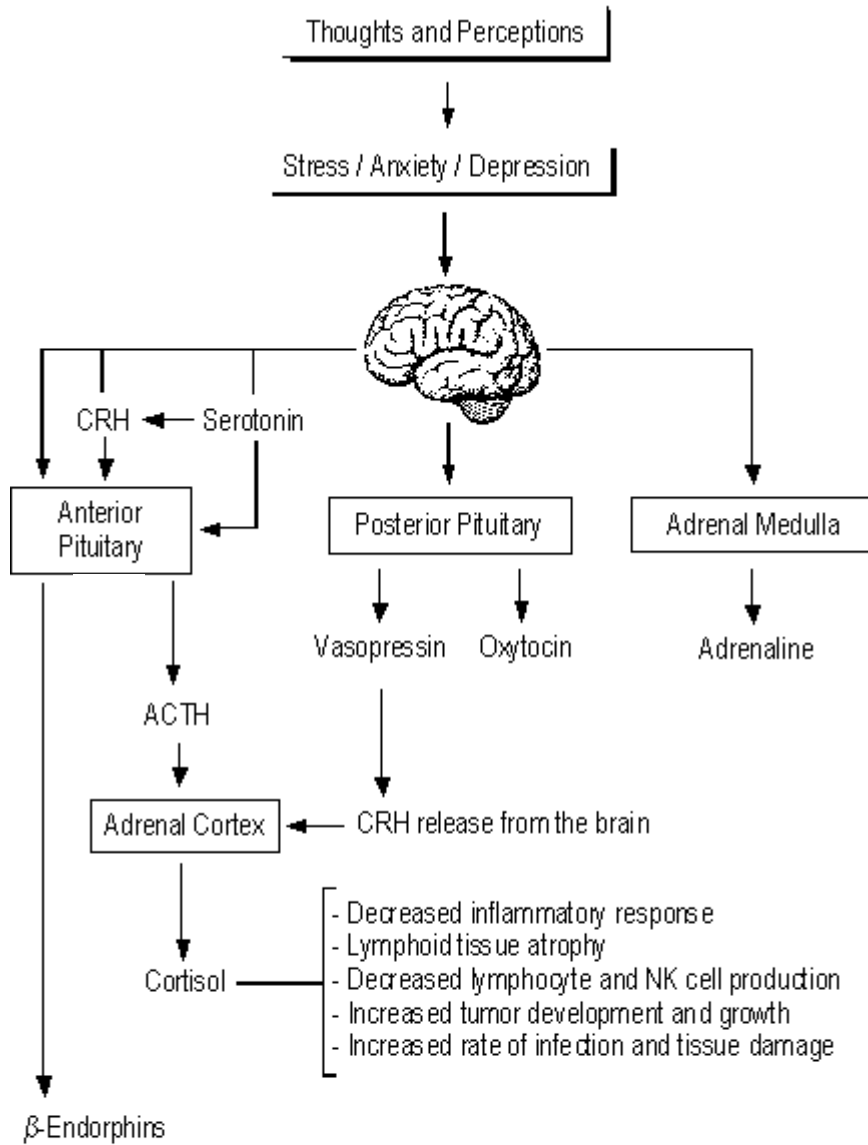
Emoční stav moduluje vznik nemocí

1. Poplachová reakce – iniciální okamžitá reakce na stressor (fight – flight reaction popsaná dříve Cannonem)
2. Stadiem adaptace (resistence). Organismus nemůže zůstat v prvním stádiu. Musí se buď adaptovat nebo zajít. Adaptuje – li se na stres vzniká nová kvalita a obdobný stress pak může snáze tolerovat
3. Stadium exhausce: Energetické zdroje adaptace jsou limitovány.

Stressor → NS

1. specifický efekt (taktilní, olfaktorický)
2. Nespecifický – společný všem stresům (nespecifický aferentační systém)





- Decreased immune function
- Decreased NK cell activity
- Increased tumor development
- Decreased testosterone production
- Increased analgesic effects

EFEKTORY:

LIMBICKÝ SYSTÉM

1. Somatomorický systém: změna svalového tonu, úhybné a obranné automatismy.
2. Visceromotorický, endokrinní

hypothalamus → oblongata → sympatikus X

Katecholaminy

stimulace nervy

locus coeruleus → symparikus → katecholaminy

Z nadledvinek. Sympatektomie neovlivňuje reakci na stress, adrenalectomie ano.
Sekrece noradrenalinu a jeho přeměna na adrenalin

- a) Cirkulace: redistribuce průtoku krve, síla kontrakce
- b) glykogen → glukosa – adenylcykláza
- c) vyplavení mastných kyselin (zdroj energie pro myokard) – adenocykláza

k vyplavení katecholaminů stačí již očekávání stresu

Sekrece ADH – drážděním paraventriculárních a supraoptických jader hypothalamu
→ zvýšení objemu ECT pro nadcházející zátěž

Zásoby glykogenu však nejsou veliké a brzy se vyčerpají
Navíc poplachová reakce musí fungovat i u zvířat vyhublých a hladových, která neměla skoro žádné zásoby glykogenu

Druhá – pomalejší cesta (II. fáze)
zejména navodit tvorbu cukrů z aminokyselin

Stimulace

**CRH → Hypothalamohypofysární systém → ACTH
gonadotrofiny**

ACTH → kortizol (krysa – kortikosteron)

Obecně kombinovaný metabolický účinek, ale proteokatabolicky

Involuce lymfatické tkáně,

tlumení zánětů

v součinnosti s katecholaminy tlumí mitotickou aktivitu

zvyšuje krevní srážlivost (Canon 1914)

oxytocin, vasopresin

Při účasti hormonů lze nalézt fylogentickou posloupnost: Nejdříve vývojově nejstarší neurohormony.

Jaká je vztah mezi první (katecholaminy) a druhou (glukokortikoidy) složkou?

To že se kortizol uvolňuje až po sekreci katecholaminů se zdá být výhodné?

Při adrenalectomii je normální hladina katecholaminů (stačí sympatická nervová zakončení). Stress ale adrenalectomované zvíře nepřežije nepodají li se kortikoidy

Kortikoidy brání nějakému zhoubnému účinku katecholaminů?

Frankenhauser

Studenti – zhasínat světla, dvě skupiny vyšetřovaných:

A. diktovaná frekvence – stres

B. mohli ovlivnit frekvenci – kompetice bez stresu

Obě skupiny ↑ katecholaminů

Jen skupina A ↑ kortikoidů, ve skupině B se kortikoidy snižovaly, když je to začalo bavit

aktivace aldosteronu (↑ ECT ale i Na^+)

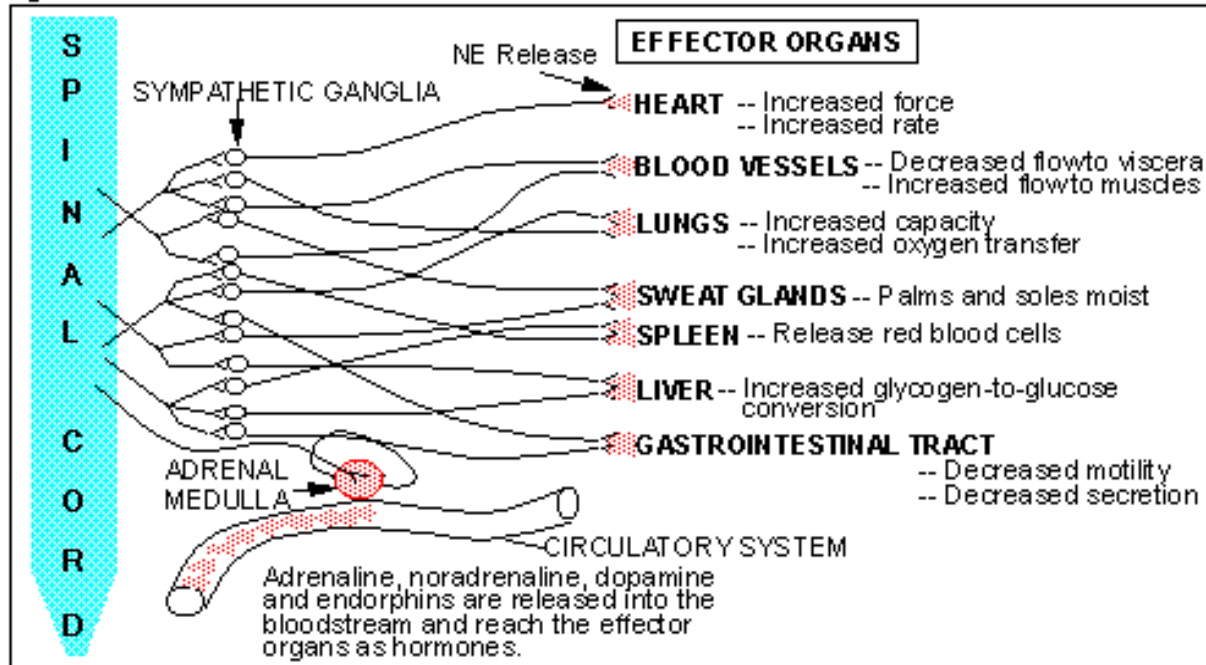
aktivace renin angiotensin

uvolnění vasopresinu

KATECHOLAMINY

Figure 4 - 3

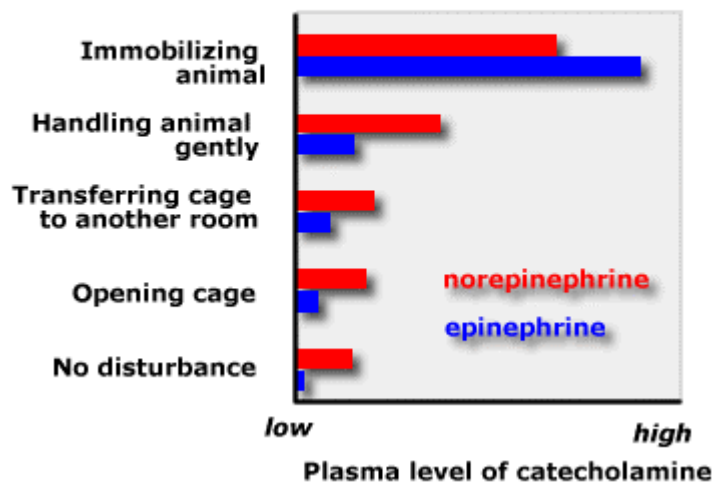
Hamilton - Timmons



Ze. <http://www.rci.rutgers.edu/>

Uvolnění katecholaminů při stresu potkana

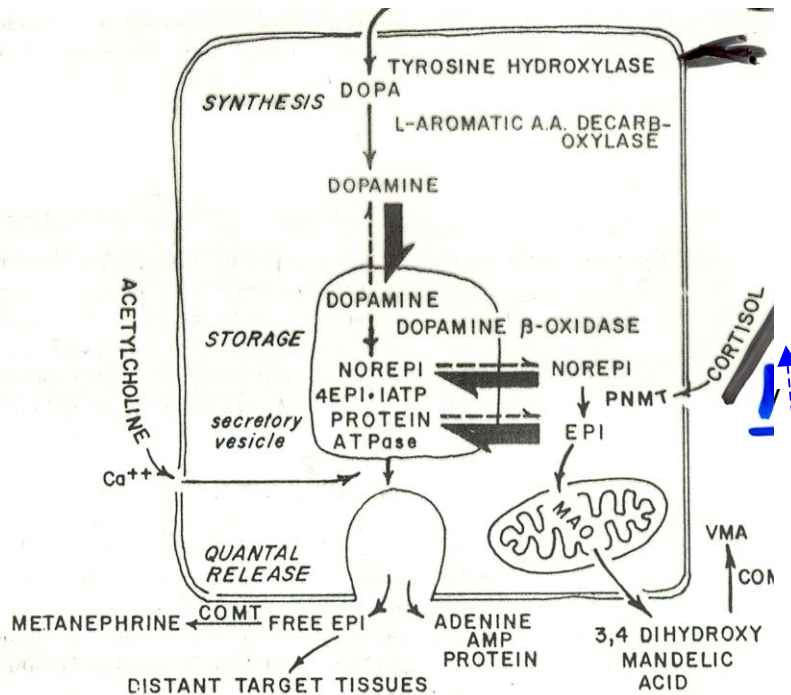
Minor environmental disturbance increases plasma catecholamine levels



ze <http://salmon.psy.plym.ac.uk/>

u člověka až 5 násobek klidové hladiny

Nadledviny: 90% adrenalin, zbytek noradrenalin, dopamin ?



Tyrosin → dopa - rate limiting - tyrosin hydroxylasa
ta je inhibována katecholaminy – tedy intracelulární feedback

dopa → dopamin

adrenalin –metylací noradrenalinu.- FEMT (PNMT na obrázku) fenyletanol-N-methyltransferasa – v mozku a v dřeni nadledvin
tvorbu adrenalinu facilitují kortikoidy – FEMT je indukována kortikoidy

Ty jsou jen v nadledvině a proto se adrenalin tv tvoří jen v nadledvině.

po adrenalectomii se plasmatický NA nemění, ale A klesá prakticky k 0

Katecholaminy jsou uchovány ve vesicles tam se dostávají ATP dependentním procesem

Odtud se uvolní v kvantech Ach → Ca²⁺

katecholaminy mají poločas asi 2 min – metylovány a hydroxylovány na vanilmandlovou kyselinu (do moče)

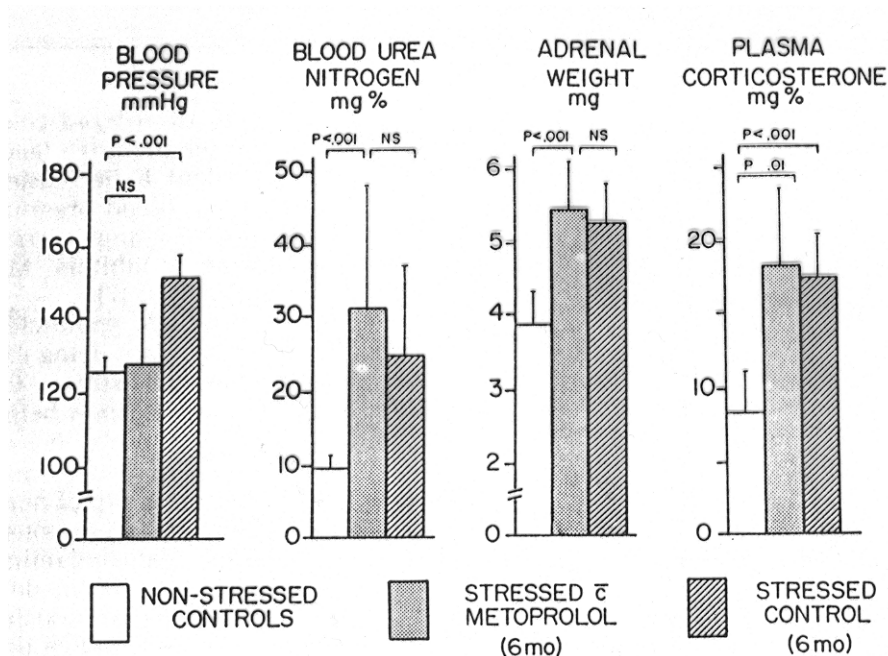
Buňky dřeně produkující adrenalin též produkují opioidy – preproenkefalin → metenkefalin (neprocházejí ale do mozku takže to není opíjení stresem)

jako noradrenergní nervy
 + glykogenolýza
 mobilizace FFA
 ↑ laktátu v plasmě
 stimulace metabolismu

ÚČINKY KATECHOLAMINŮ

- α
 - α₁ vasokonstrikce, glykogenolýza (DAG → ↑ Ca²⁺)
 - α₂ VSM relaxace (GI), vasokonstrikce (někde), inhibice lipolysy, ↑ renin, agregace destiček, ↑ sekrece insulinu (↓ cAMP)
- β
 - β₁ srdce – vodivost, frekvence, stimulace lipolýzy (↑ cAMP)
 - β₂ vasodilatace, bronchodilatace, dilatace GI, glykogenolýza, ↑ insulin, ↑ glukagon, renin (↑ cAMP)
 - β₃

Jaký význam má stimulace β receptorů?



(Metoprolol je blokátor β receptorů)

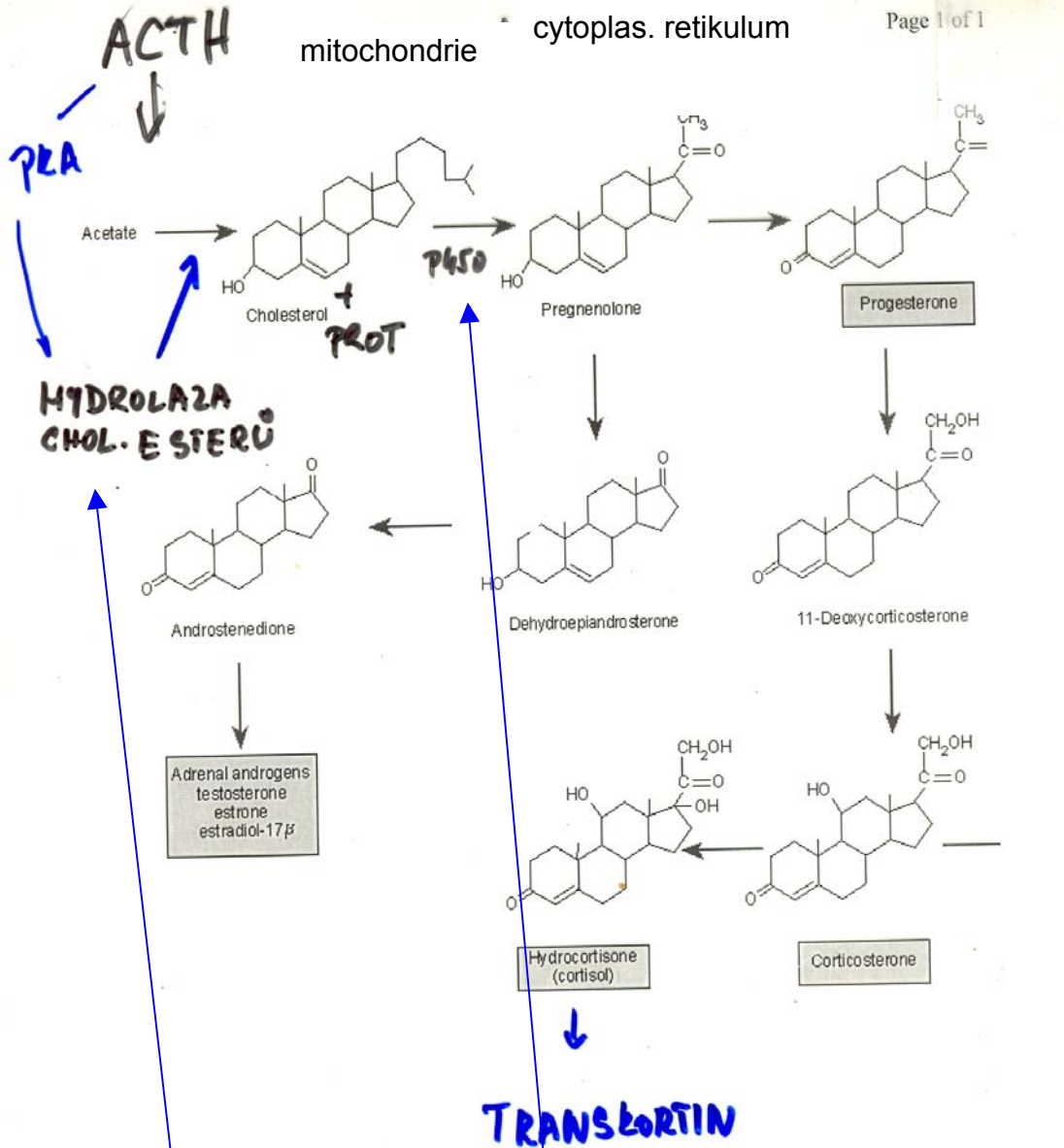
Glykogenolýza β_2 \uparrow cAMP \rightarrow fosforilasa
 α přes \uparrow intracelulárního Ca^{2+}

β \uparrow insulinu a glukagonu

kalorigenní účinek katecholaminů

zvýšení vigility působením katecholaminů

GLUKOKORTIKOIDY



cholesterol z LDL v krvi v adrenokortikálních buňkách je mnoho LDL receptorů
 hydrolasa cholesterol esterů → volný cholesterol → do mitochondrií s proteinovým
 nosičem tam na pregnenolon cytochromem P450
 pregnenolon do cytoplasmatického retikula
 u lidí kortisol : kortikosteron 7:1

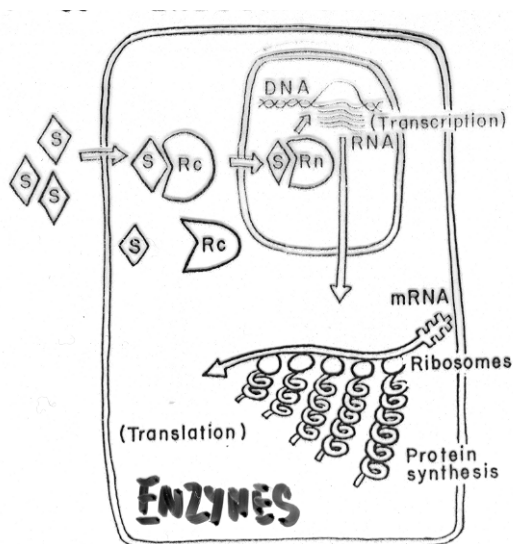
Transport

kortizol se váže na transkortin (CBP) ten pak krevní zásobárna hormonu.

Metabolismus : v játrech metabolity se konjugují s kyselinou glukuronovou

Účinky

Mechanismus: vazbou na glukokortikoidové receptory, které pak transkripci určitých segmentů DNA → mRNA → enzymy



Steroid (S) volně difunduje do buňky a tam je vázán proteinem cytoplasmatického receptoru (Rc). Komplex steroid – receptor přejde do jádra, kde se receptor modifikuje (Rn). Komplex pak působí transkripci DNA a syntézu RNA

Účinky na intermediální metabolismus

mobilizují AMK z proteinů kosterního svalu

proteokatabolismus → ↑ syntézy glykogenu v játrech

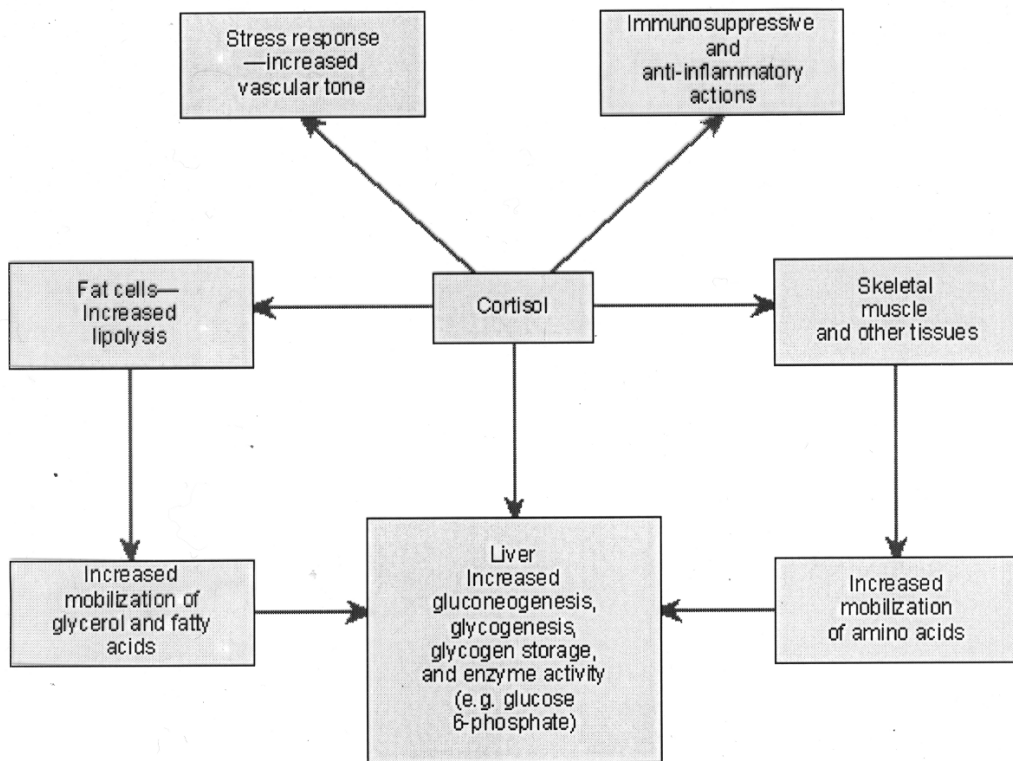
zvýšení přeměny pyruvát → glykogen

inhibice uvolnění glu z jaterních buněk

↑ glu-6-fosfatasy → ↑ glykemie

antiinsulinový účinek – mimo mozek a srdce – takže „šetří glu

pro ně“



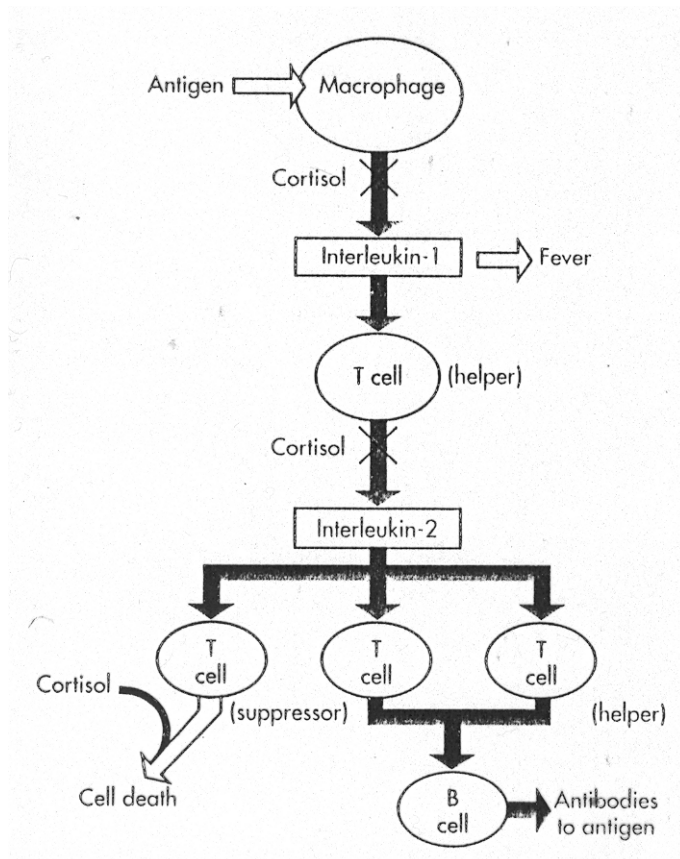
Permisivní účinek glukokortikoidů

pro řadu metabolických reakcí musí být malá koncentrace přítomna i když reakci nevyvolávají (kalorigenní účinek katecholaminů)

lipolytické účinky katecholaminů

cévní reaktivita – nejsou – li cévy nereagují na katecholaminy.

Inhibují lymfocytární mitotickou aktivitu (inhibice IL-2 v T lymfocytech a tím zastavují jejich proliferaci)



Protizánětlivé účinky

inhibice fosfolipazy A2 a tím ↓ prostacyklinu.

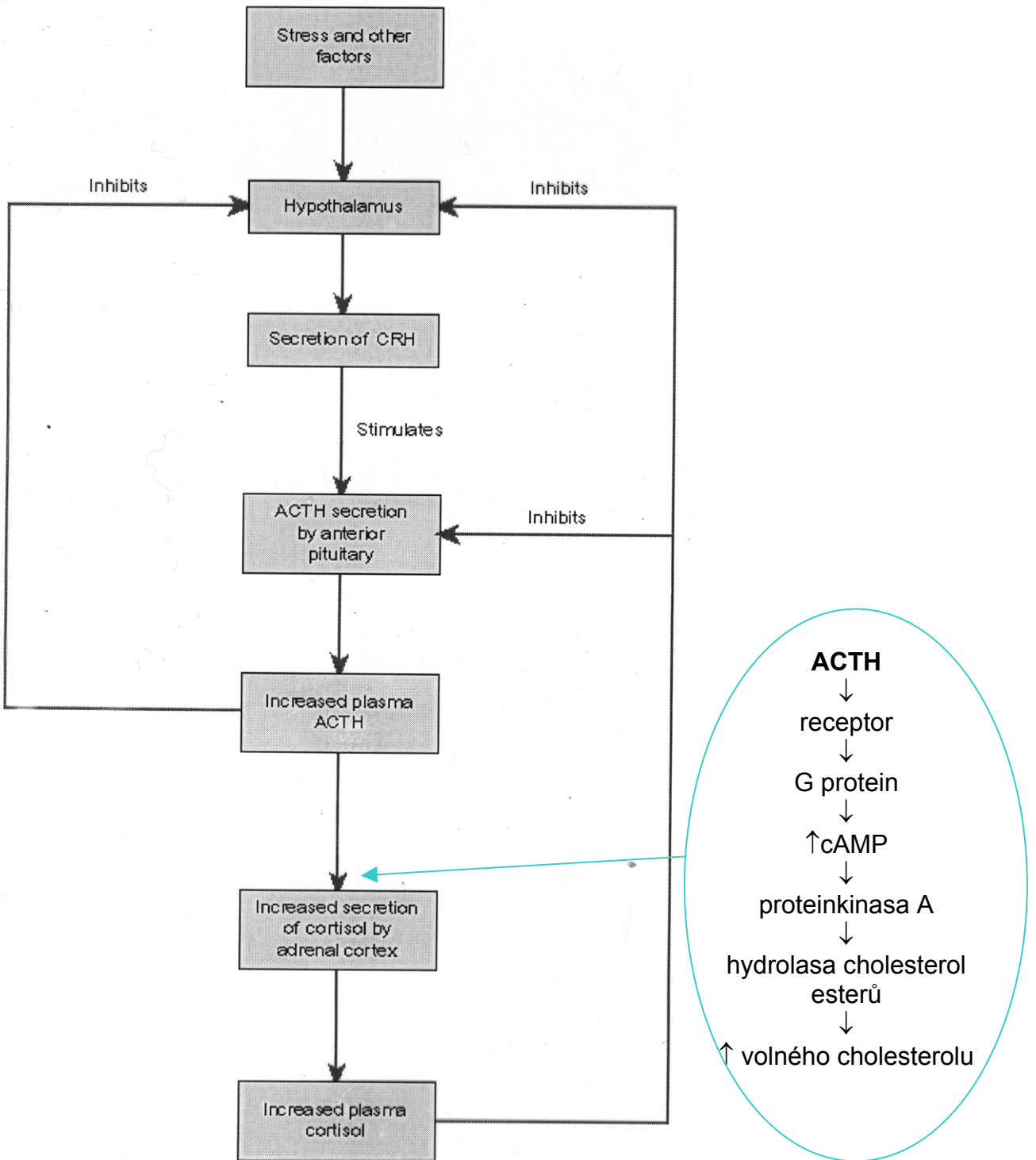
Regulace

ACTH na receptory na plasmatické membráně adrenokortikálních buněk

G protein → adenylátcyklasa → ↑ cAMP → proteinkinasa A

ta aktivuje hydrolasu cholesterol esterů a ↑ se hladina volného cholesterolu

Angiotensin – v zona glomerulosa G protein fosfolipasu → C proteinkinasu C to stimuluje konverzi cholesterolu na pregnenolon.

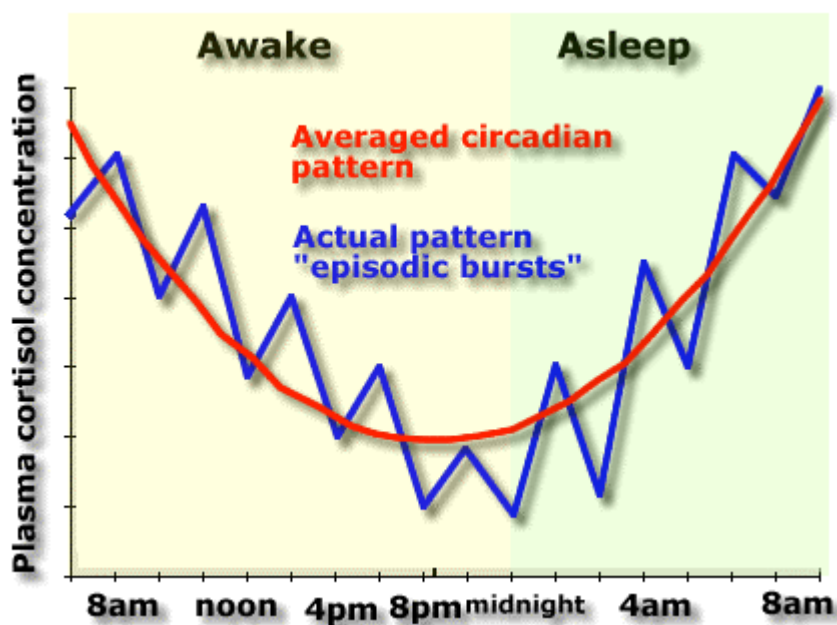


ACTH

zvýšení citlivosti k dalším dávkám ACTH

Diurnální rytmus – 75% denní sekrece mezi 4 – 10 hod. ráno.

Přes den jsou pulsy nižší.



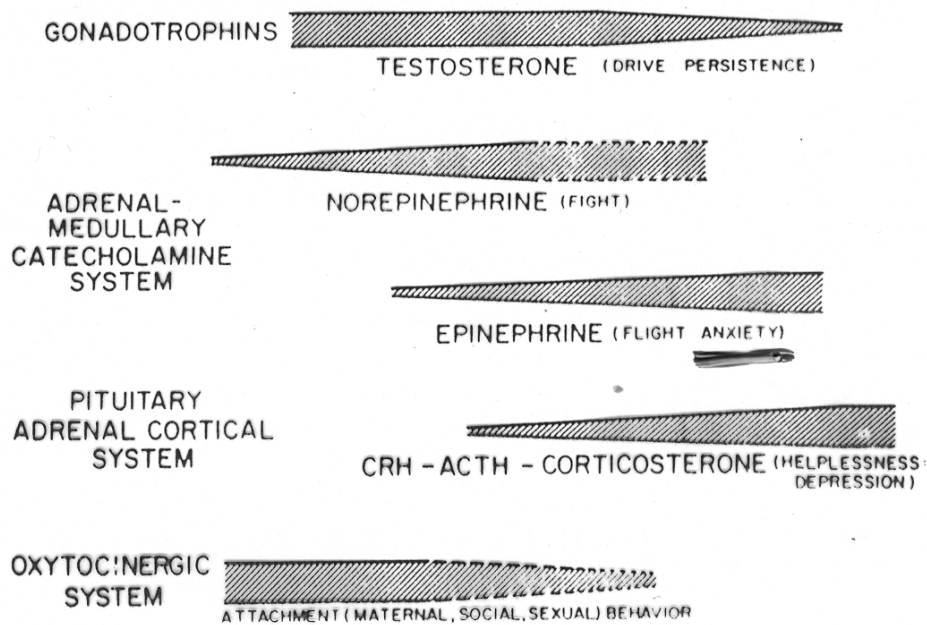
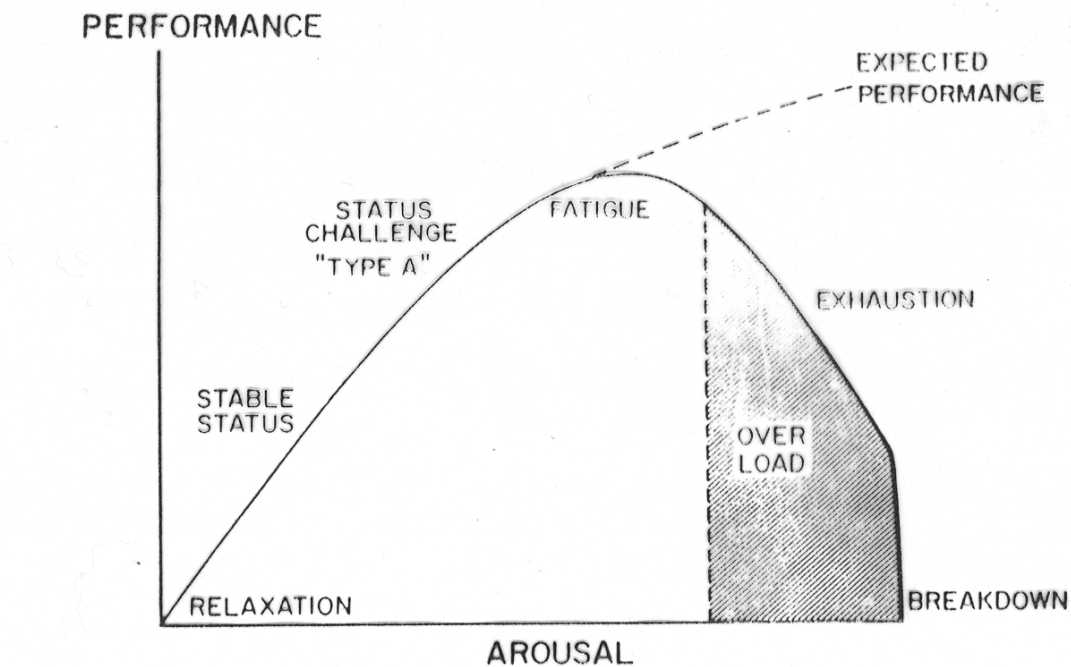
ze <http://salmon.psy.plym.ac.uk/>

Při těžkém stresu ACTH přesahuje množství nutné k maximální sekreci kortikoidů

Při stresu je ↑ výhradně přes hypothalamus sekrecí CRH

ten v eminentia medialis → portálními cévami do adenohypofýzy

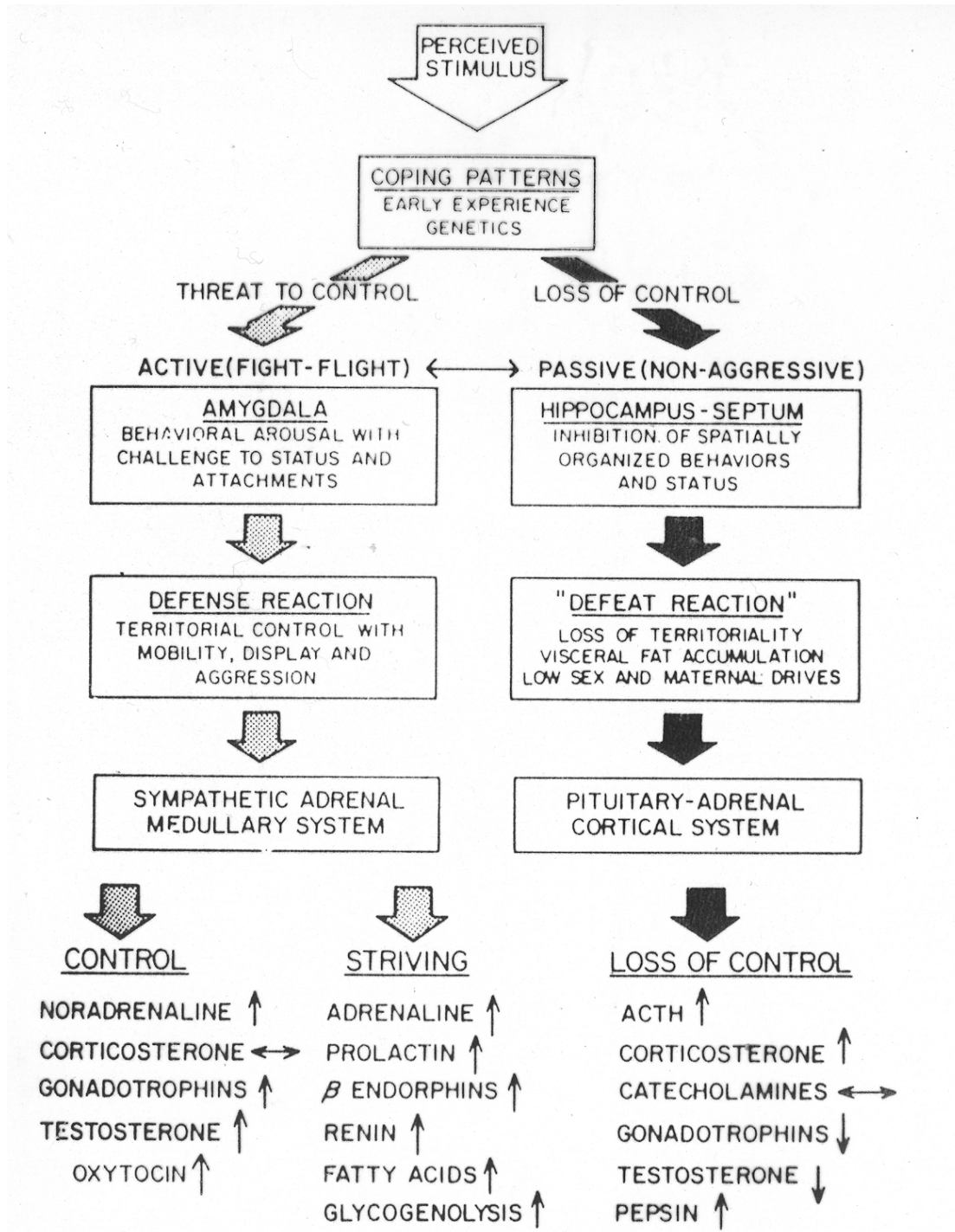
INTERAKCE HORMONŮ (KATECHOLAMINŮ A GLUKOKORTIKOIDŮ) PŘI REAKCI NA STRES



Nixonova křivka, která je pokusem o vztah mezi hormonálními změnami při zátěžové reakci a jejich „psychologickou“ interpretaci. V první fázi jsou významné systémy zajišťující uchování jedince (pohlavní hormony, oxytocin) a hormony související s aktivním překonáním nebezpečí (noradrenalin – fight or flight). S další zátěží vzniká vyčerpání, charakterizované zvýšením kortikoidů (deprese z bezmoci) a adrenalinu (obava – flight anxiety) a selhání (stadium exhausce)

INDIVIDUÁLNÍ ODLIŠNOSTI

dva extrémní typy reakce: aktivní (boj nebo únik, fight or flight)
 pasivní
 diminantní a submisivní jedinci



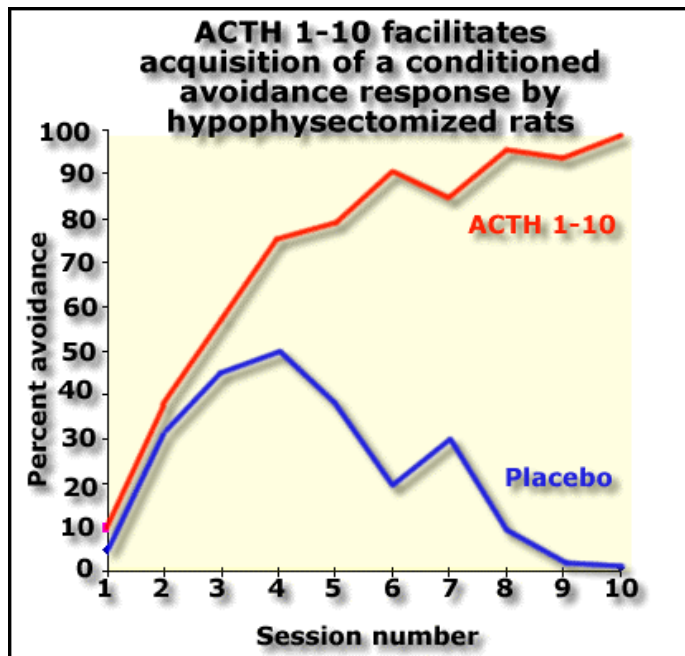
MENTÁLNÍ STRES

- A. Změny sociálního prostředí. Vývoj země ↓ mortalita a ne ↓ porodnost
Psychologická podpora Spitz 150 dětí ve dvou ústavech
- B. Kvantita informací – velké populace pokusných zvířat – hubnutí, zvětšení nadledvin, atrofie thymu, snížení reprodukce
králíci myxomatosa, myši glomerulonefritis
Teritorializace u zvířat
- C. Narušení biorytmů – cyklicita kortizolu se nezmění klidem na lůžku. Změní se ale poruchou temporálního laloku.
- D. Člověk – abstrakce generalizace symbolů.
To u člověka stejný význam jako jevy přírodní
Negativní emoce – strach. Není rozdíl mezi strachem z ohrožení fyzické existence a z ohrožení společenského statutu.
Nitrodruhová agrese.
Možnost ovlivnit situaci

Je stres negativní?

- 1. Jistě poškozuje
 - 2 kolani se perou třetí zahyne
 - puri puri, woodoo

STRES OVLIVŇUJE MENTÁLNÍ SCHOPNOSTI

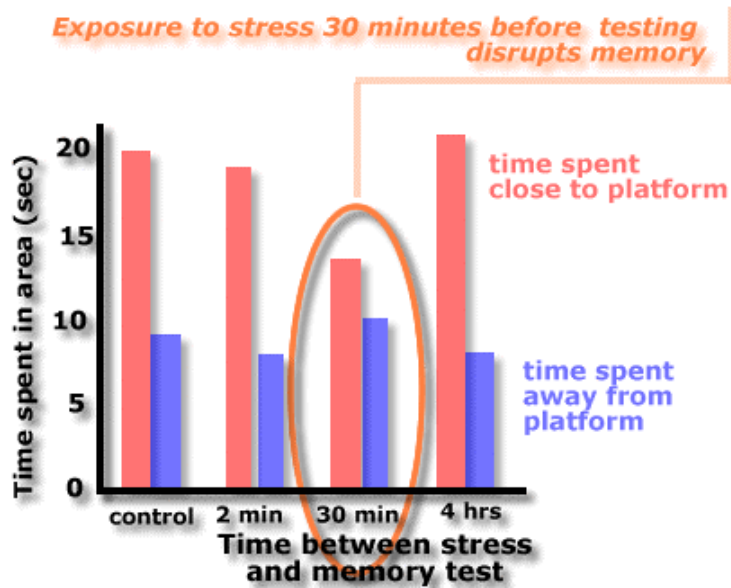


Hypofysektomovaní potkani mají výrazně sníženou schopnost fixovat podmíněně reflexní reakce

Podání ACTH schopnost zlepšit

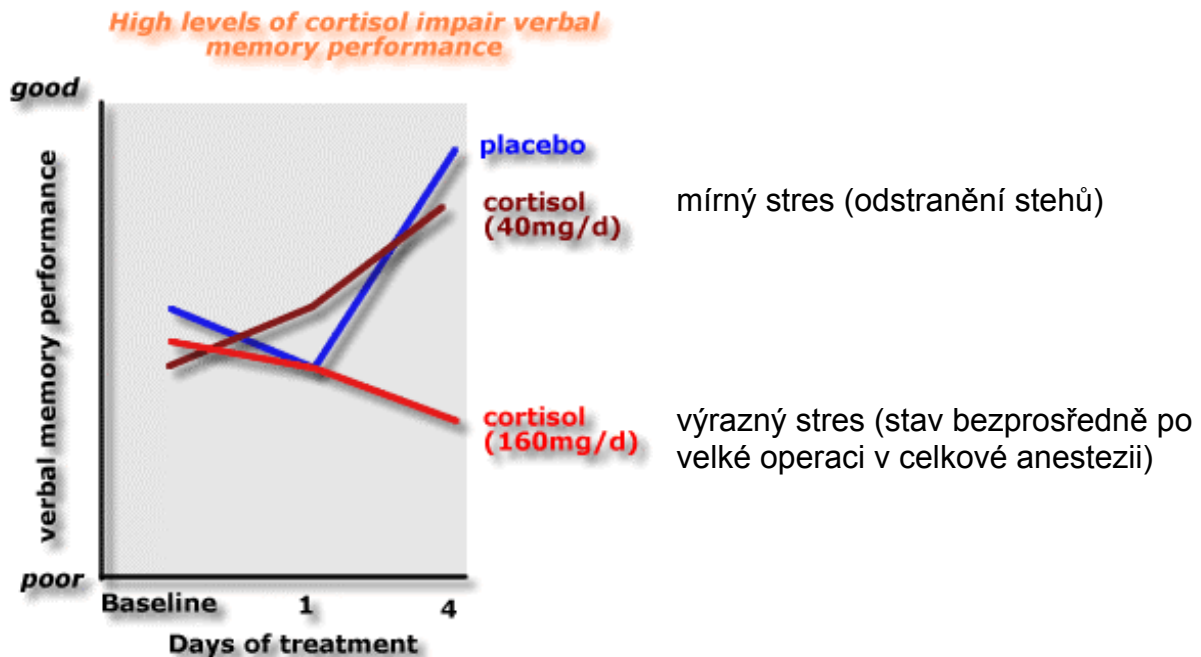
ze <http://salmon.psy.plym.ac.uk/>

Stres laboratorních potkanů krátkodobě snižuje jejich schopnost se učit



ze <http://salmon.psy.plym.ac.uk/>

Vysoké dávky kortizolu zhoršují verbální paměť u lidí



ze <http://salmon.psy.plym.ac.uk/>

1. Stres je však hybným momentem civilizace – adaptace na stress → zlepšení výkonu
2. Stress v ontogeneze – handling. Krysy pak více rostou a mají více potomků, líp se učí a prodlouží se délka jejich života.
Mateřská péče v raném dětství zvyšuje rezistenci

Stress a civilizační nemoci