

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

FIZIOLOŠKI ODGOVOR NA STRES

PHYSIOLOGICAL RESPONSE TO STRESS

SEMINARSKI RAD

Mirjana Babić

Preddiplomski studij molekularne biologije
(Undergraduate Study of Molecular Biology)

Mentor: doc. dr. sc. Dubravka Hranilović

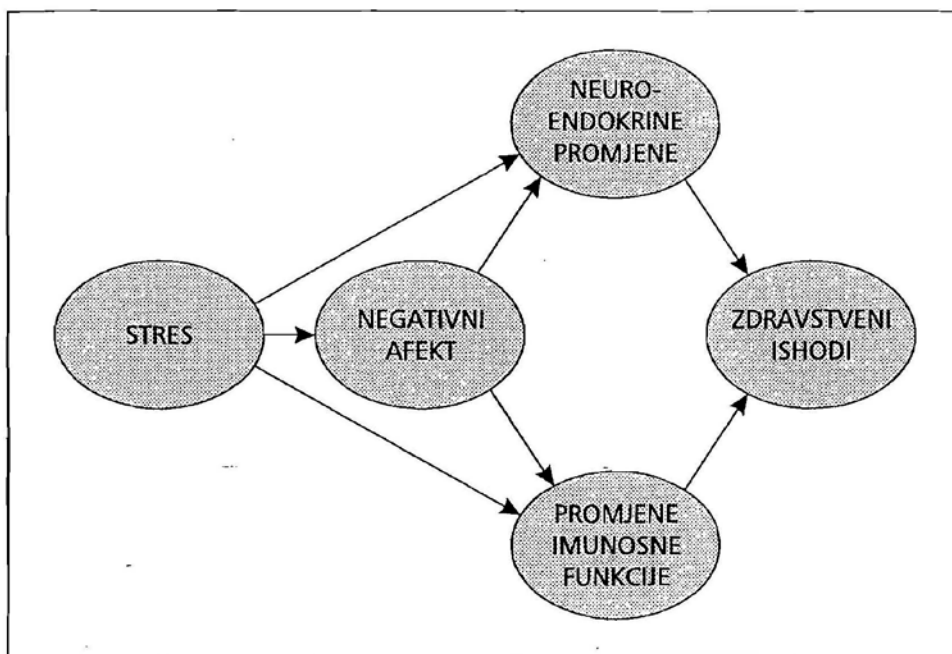
Zagreb, 2009.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	2
2. DEFINICIJA STRESA.....	3
3. POVIJESNI PREGLED ISTRAŽIVANJA STRESA.....	6
4. FIZIOLOGIJA STRESA.....	8
4.1. Utjecaj stresa na endokrini sustav.....	8
4.2. Utjecaj stresa na imunološki sustav.....	11
4.3. Utjecaj stresa na živčani sustav.....	13
5. EFEKTI STRESA NA ZDRAVLJE.....	16
6. ZAKLJUČAK.....	19
7. LITERATURA.....	20
8. SAŽETAK.....	21
9. SUMMARY.....	22

1.UVOD

U današnje vrijeme se stres definira kao tjelesna ili mentalna napetost koju izazivaju faktori što mijenjaju postojeću ravnotežu. Sve do četrdesetih godina dvadesetog stoljeća se o stresu govorilo kao o fiziološkom stresu. Tada se prvi puta javlja pojam psihičkog stresa. Odgovor na stres nije specifičan za stresore, već se odvija po općem obrascu. No, konačan ishod odgovora na stres je nepredvidiv jer ovisi o općoj reaktivnosti organizma. Organizam pod stresom nastoji povratiti poremećenu homeostazu. Kisik, hranjive tvari i energijski izvori se usmjeravaju prema vitalno važnim organima. Neke se funkcije smanjuju (hranjenje, razmnožavanje, osjet boli), dok se neke povećavaju (obrambeno ponašanje, budnost, pažnja) (Guyton, 1978.). Glavni sustavi pogođeni stresom su neuroendokrini i imunosni sustav. Promjena situacije mijenja aktivnost mozga koji regulira autonomnu i endokrinu aktivnost, koja mijenja aktivnost mozga i funkcije drugih tkiva, uključujući imunosni sustav. Svi ti sustavi također mijenjaju aktivnost mozga, mentalna stanja i ponašanje, te tako utječu na pojedinca. Dokazano je i da stres može uzrokovati bolesti, te pospješiti tok već postojećih bolesti (Hudek-Knežević, 2005.).



Slika 1. Utjecaj stresa na organizam (preuzeto iz Hudek-Knežević, 2005.)

2. DEFINICIJA STRESA

Stresni podražaji su u različitim istraživanjima različito kategorizirani. Najčešća kategorizacija stresnih situacija je ona koja uključuje: 1. velike životne promjene (vjenčanje, završetak škole, smrt voljene osobe), 2. kronične stresne događaje (nezaposlenost, svađa u obitelji), 3. traumatske događaje (prirodne i tehnološke katastrofe, ratne situacije i osobne traume) i 4. svakodnevne stresne situacije (gužva, žurba, neljubaznost ljudi). No, razlika između pojedinih kategorija nije oštra, te se postavlja pitanje bi li se stresni podražaji trebali kategorizirati po intezitetu ili s obzirom na njihove posljedice (Hudek-Knežević, 2005.).

Velike životne promjene su važne i velike promjene u životu, poput gubitka voljene osobe, rođenja djeteta, rastave braka, preseljenja u drugi grad, gubitka posla. Ove životne prilike se razlikuju od svakodnevnih problema zato što se javljaju rjeđe i mogu biti pozitivnog predznaka. Holmes i Rahe su sastavili standardiziranu listu stresnih događaja nazvanu „Ljestvica procjene socijalne prilagodbe“. Najviši stupanj ima smrt supružnika. Zanimljivo je da su vjenčanje i odlazak u zatvor, kategorizirani kao jednako stresni događaji (Daruna, 2004.).

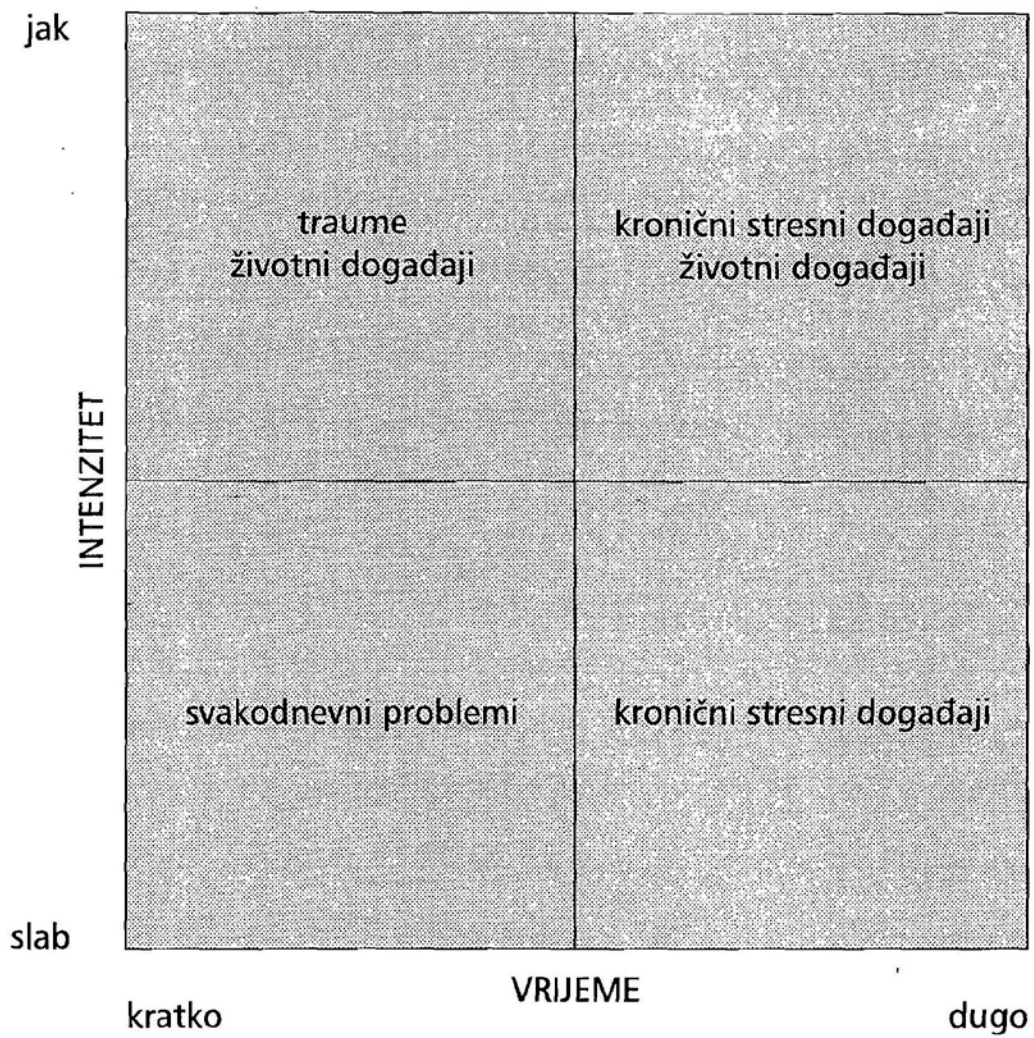
Tablica 1. Primjeri čestica iz Ljestvice procjene socijalne prilagodbe (prema Daruna, 2004.)

RANG	ŽIVOTNI DOGAĐAJ	SREDNJE VRIJEDNOSTI JEDINICA PRILAGODBE
1.	Smrt supružnika	100
2.	Rastave braka	73
3.	Razdvojen život partnera	65
4.	Odsuženje zatvorske kazne	63
5.	Smrt bliskog člana obitelji	63
6.	Osobna ozljeda ili bolest	53
7.	Sklapanje braka	50
8.	Gubitak posla	47
9.	Umirovljenje	45
10.	Bračne svađe	45
11.	Promjena zdravlja člana obitelji	44
12.	Trudnoća	40
13.	Seksualne teškoće	39
14.	Novi član u obitelji	39
15.	Prilagodba na posao	39

Kronični stresni događaji duže traju, te se učestalo ponavljaju tijekom dužeg razdoblja. To su npr. dugotrajne bolesti, napetosti u međuljudskim odnosima, obiteljski problemi, problemi na radu, financijske poteškoće. Ispitivanja su dokazala da dugotrajni kronični stresni događaji imaju veći učinak na zdravlje nego kratkotrajne velike životne promjene (Hudek-Knežević, 2005.).

Stresne situacije su i **svakodnevni problemi**, kao npr. gužve u prijevozu, razočaranja ljudima, žurba, buka. Rezultati nekih istraživanja čak pokazuju da je njihov utjecaj na zdravlje veći, nego utjecaj velikih životnih problema, što se objašnjava kumulativnim efektom svakodnevnih problema (Hudek-Knežević, 2005.).

Velike krizne situacije i traume se mogu podijeliti u tri skupine: 1. prirodne i tehnološke katastrofe, 2. ratne traume, 3. osobne traume. Velike katastrofe imaju zajedničke karakteristike: 1. javljaju naglo i bez upozorenja, 2. javljaju se u kratkom vremenskom periodu (nazivaju se fokalnim stresnim događajima), 3. ne samo da je pojedinac životno ugrožen, već su i njegova obitelj i bližnji pod prijetnjom, 4. pojedinac ima malu kontrolu nad situacijom. Ipak, velike nesreće se događaju velikom broju ljudi, te je visok intenzitet socijalne podrške. Procjenjuje se da 50-76% ljudi tijekom života doživi neko traumatično iskustvo, te se nakon toga u 10-30% razvije akutni stresni poremećaj (ASP) ili posttraumatski stresni poremećaj (PTSP). APS se dijagnosticira odmah nakon traume i traje do tjedan dana, dok PTSP uključuje kronični odgovor nakon traume i počinje mjesec dana nakon traume. Karakteriziran je simptomima poput prisilnih misli, osjećaja izdvojenosti, izbjegavanja ljudi i misli, iskazivanja emocija kao da je stresni događaj još prisutan. Od ovog sindrom najčešće oboljevaju vojnici (Hudek-Knežević, 2005.).



Slika 2. Podjela stresnih događaja s obzirom na dužinu trajanja i intezitet (preuzeto iz Hudek-Knežević, 2005.)

3. POVIJESNI PREGLED ISTRAŽIVANJA STRESA

Termin stres je se upotrebljavao i prije pojave znanosti. U 14. stoljeću se pod njim označavaju tegobe i teškoće. U znanstvenu upotrebu ulazi u 17. stoljeću, dok se u medicini spominje u 19. stoljeću.

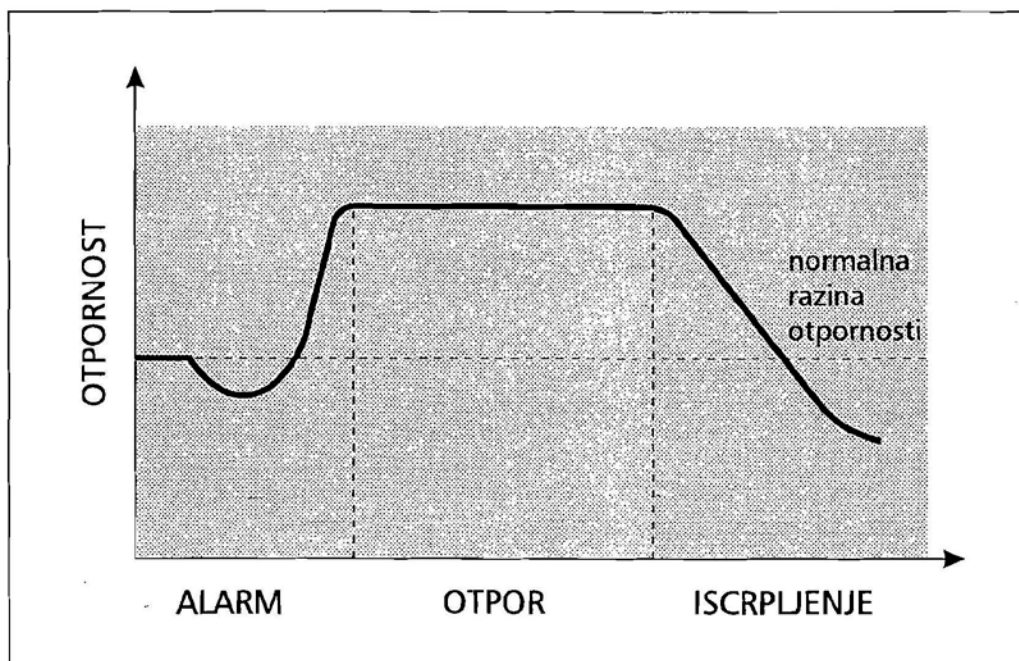
Claude Bernard je još u 19. stoljeću smatrao da fizikalni izazovi unutar organizma izazivaju odgovore koji nastoje uspostaviti stanje ravnoteže. To je osnova suvremenog koncepta stresa.

Istraživanja **Waltera B. Cannon**a su se odnosila na ispitivanje specifičnih mehanizama koji dovode do odgovora na promjene u vanjskoj okolini i omogućuju funkcioniranje organizma. Proces koji održava unutarnju stabilnost usprkos promjenama vanjske sredine se naziva homeostazom. Smatra da nemogućnost suočavanja s tjelesnom neravnotežom, tj. nedostatak prikladnog odgovora koji unutarnji okoliš vraća u stanje ravnoteže može uzrokovati ozljedu tkiva ili čak smrt. Reakcije autonomnog živčanog sustava na stresne podražaje naziva reakcijama borba-bijeg (fight-flight). Ljudi zato mogu trčati mnogo brže kada bježe, nego kada trče u rekreacijske svrhe. Pretpostavio je da percepcija prijetnje aktivira talamus (danas se zna da je to hipotalamus), koji stimulira hipofizu na lučenje hormona koji aktiviraju nadbubrežnu žlijezdu (Hudek-Knežević, 2005.).

Hans Selye je važna ličnost u povijesti konceptualizacije stresa. Prvi koristi koncept stresa u svrhu razumijevanja fizioloških regulatornih odgovora na prijetnje organizmu. Primjetio je da se pri djelovanju stresa uvijek javljaju određene reakcije kao što su povećanje kore nadbubrežne žlijezde, smanjenje timusa, slezene, limfnih čvorova i drugih limfnih struktura. Naglašavao je da jednak stresni odgovor može biti potaknut različitim stresnim podražajem, jer bilo koji stresni događaj zahtijeva trenutačnu reakciju obrane. Pretpostavio je da organizam na stres reagira sklopom općih nespecifičnih reakcija. To je poznato pod nazivom GAS (engl. *general adaptation sindrom*) ili „opći adaptacijski sindrom“ (Daruna, 2004). Stresni odgovor se odvija u tri faze. Prva faza se naziva reakcija alarma, a može trajati nekoliko sati do nekoliko

dana. Na samom početku ove faze tjelesne obrane djeluju na nižim razinama efikasnosti od normalnih. Nakon toga dolazi do mobilizacije tjelesnih resursa, do povećanja aktivnosti nadbubrežne žlijezde, kardiovaskularne i respiratorne funkcije. Zatim slijedi faza otpora u kojoj je stresni podražaj relativno konstantan, ali se smanjuje otpornost na druge podražaje. Ako je stresni podražaj produžen, organizam ulazi u fazu iscrpljenja. U toj fazi neuroendokrini sustav ima smanjen kapacitet za izlučivanje hormona koji štite organizam od stresa. Organizam postaje osjetljiviji na bolesti, a može doći i do smrti. Stresni odgovor je po Selyu prijeko potreban za preživljavanje. Primjetio je da ponovljena izlaganja manjim stresorima mogu povećati otpornost na snažnije stresore. Selye naglašava i psihološku razinu analize pri stresu, ali je detaljnije ne objašnjava (Daruna, 2004.).

Suvremeni pristup stres konceptualizira na tri načina: prvi pristup stres definira u terminima podražaja, drugi kao reakciju organizma (medicinsko-fiziološki pristup), treći, psihološki pristup, definira stres kao interakciju pojedinca i okoline (Hudek-Knežević, 2005.).



Slika 3. Tri faze općeg adaptacijskog sindroma (prema Gamulin i sur., 2005.)

4. FIZIOLOGIJA STRESA

4.1. Utjecaj stresa na endokrini sustav

Fiziološke odgovore na stres i kontrolu stresnog odgovora uglavnom reguliraju dvije komponente neuroendokrinog sustava. To su simpatičko-adrenalno-medularna (SAM) i hipotalamičko-hipofizna-adrenalno-kortikalna os (HPAC). Obje osi su povezane sa emocijama, posebno onima vezanim za stres. Os SAM čini prvi odgovor na stres. Naziva se sustavom „napad-bijeg“. Tijekom stresa hipotalamus potiče odašiljanje simpatičkih impulsa prema različitim tjelesnim organima. Također stimulira otpuštanje adrenelina, noradrenalina i ostalih katekolamina u krvni optok. Pri izrazito jakom stresu, organizam je „preplavljen“ adrenalinom i noradrenalinom, koji povećavaju efekte simpatičkog uzbuđenja. Putem povratne veze sa hipotalamusom, adrenalin povećava izlučivanje **ACTH** i tako održava povećano uzbuđenje i HPAC-osi (Gamulin i sur., 2004.).

Kao odgovor na stres hipotalamus otpušta kortikotropni otpuštajući faktor (CRF). **CRF** stimulira prednji režanj hipofize koja otpušta adrenokortikotropni hormon (ACTH), β -endorfin i prolaktin. ACTH potiče koru nadbubrežne žlijezde na pojačano lučenje glukokortikoida, od kojih je za stresni odgovor najvažniji kortizol. **Kortizol** omogućuje organizmu dodatne količine energije tako što povećava koncentraciju aminokiselina u krvi, izlučivanje masnih kiselina i stvaranje glukoze iz nekarbohidrata. Iako je kortizol vrlo važan za pravilan metabolizam, niz istraživanja pokazuje da trajno povišena razina kortizola može dovesti do smanjenog iskorištenja glukoze, nakupljanja masnoća, smanjene sposobnosti pamćenja i učenja, te oštećenja imunskih funkcija. No, kako današnja istraživanja nisu dokazala dolazi li do promjena u kortizol-vežućim proteinima i receptorima za kortizol, stvarni utjecaj rastućeg kortizola ostaje nepoznat (Daruna, 2004.). Povećanjem količine kortizola se smanjuje količina dehidroepiandrosterona (**DHEA**). To se događa jer hormoni pregnenolon i progesteron sudjeluju u stvaranju kortizola na štetu

DHEA-e. DHEA se sintetizira u kori nadbubrežne žlijezde, te ga ponekad nazivaju prohormonom jer sudjeluje u sintezi pedeset drugih hormona. Omjer kortizol/DHEA je dobar biološki marker stresa i starenja. Uz kortizol se izlučuje i **β-endorfin**. Ima analgetičku funkciju u pripremi organizma za potencijalnu bol ili ozljedu (Hudek-Knežević, 2005.).

HPAC os posjeduje i sustav negativne povratne sprege pomoću kojeg snižava vlastitu aktivnost. Lučenje kortizola može uzrokovati inhibiciju hipotalamusa i hipofize (kortizol utječe na smanjenje lučenja CRF-a i ACTH-a). Ovakva kontrola omogućuje da tijelo pretjerano ne reagira na stresni podražaj (Gamulin i sur., 2005.).

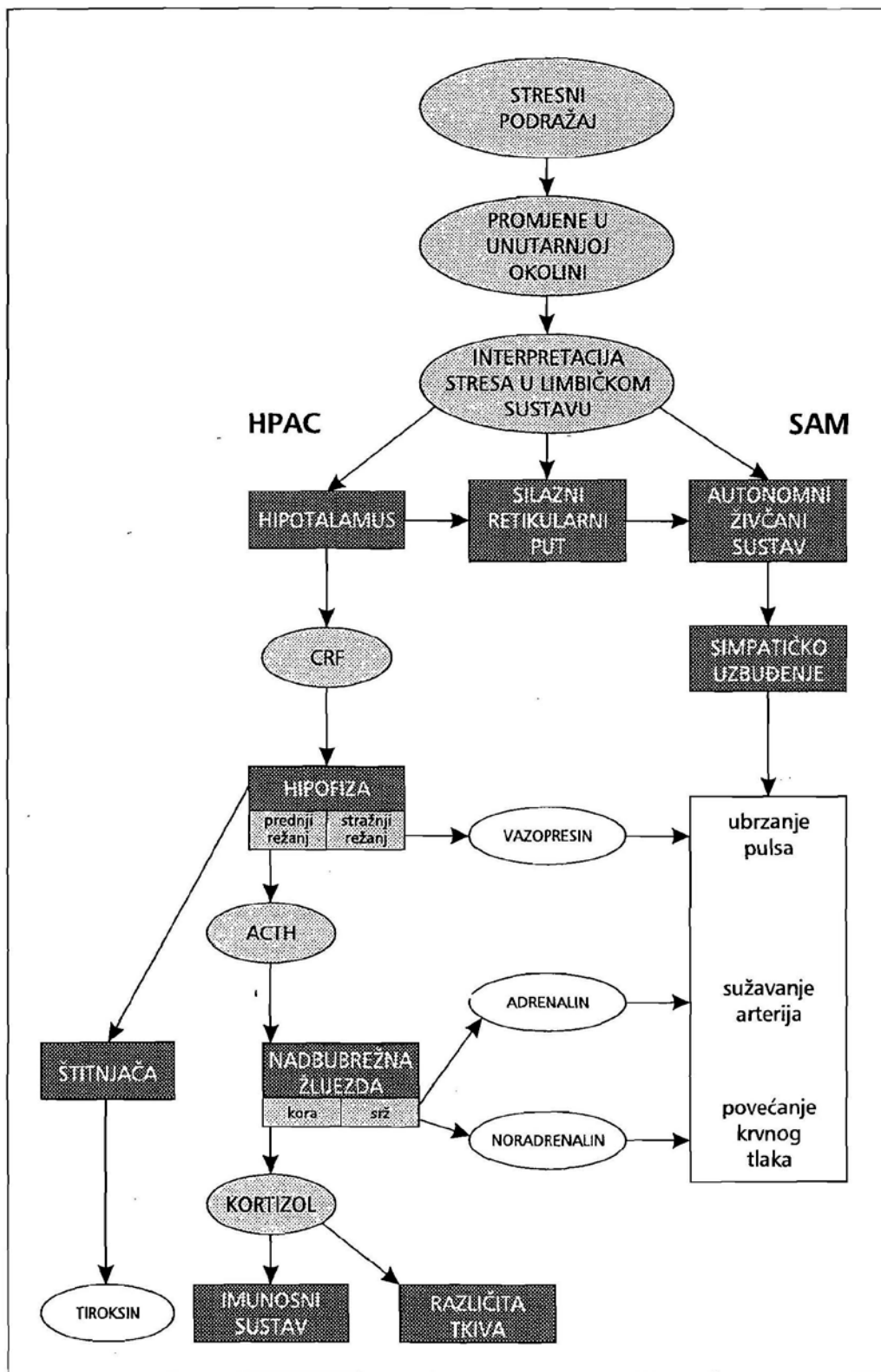
Stresori poput skakanja iz padobrana su povezani sa inhibicijom otpuštanja **Gn-GR** (gonadotropin otpuštajućeg hormona). Ovaj efekt je posredovan aktivacijom HPAC osi. HPAC os inhibira Gn-RH putem opioidnih peptida. Inhibicija Gn-RH smanjuje razine LH i FSH u cirkulaciji, a time i estradiola u žena i testosterona u muškaraca. Stres smanjuje količine gonadalnih steroida (Daruna, 2004.).

Prilikom odgovora na stresore se mijenja i razina **TSH**. Dolazi do smanjenja razine TSH, iako je u nekim situacijama količina TSH povećana. Promjene razine TSH se očituju na promjenu u količini tiroidnih hormona.

Hormon rasta je povećan u ljudi u akutnoj fazi stresa. No, u kroničnom stresu dolazi do inhibicije otpuštanja hormona rasta. Ovo je primjećeno kod djece koja su bila izložena maltretiranju. Ta se pojava zove psihosocijalno patuljstvo (Daruna, 2004.).

Otpuštanje **prolaktina** je povećano u akutnim stresovima, ali granica njegova povećanja ovisi o osnovnim razinama PRL-a i razinama kortizola. Što su razine ova dva hormona niže, slabiji je odgovor PRL-a na stres.

ADH i oksitocin se tijekom stresa povećavaju u cirkulaciji, bar kao početni odgovor na stres. Općenito, mnogi hipofizni hormoni pokazuju dvojak način otpuštanja kao dogovor na stres. U početku im se razina poveća, a zatim se vraćaju na osnovnu razinu ili su suprimirani. Ovo se odvija zbog negativne regulacije. Hipofizni hormoni su bitni u mobilizaciji metaboličkih izvora organizma, te kasnije polagano iščezavaju u pozadini (Daruna, 2004.).



Slika 4. Konceptualni model SAM i HPAC osi (preuzeto iz Hudek-Knežević, 2005.)

4.2. Utjecaj stresa na imunološki sustav

Jedan od najvažnijih zadataka psihoneuroimunologije je istraživanje učinka stresa na funkcioniranje imunološkog sustava. Poznato je da emocije i kognicije mogu mijenjati aktivnost važnih limbičkih struktura, uključujući hipokampus i amigdale. Te promjene mogu biti signali hipotalamusu da modificira hormonska lučenja adrenalne žlijezde i simpatičke odgovore autonomnog živčanog sustava. Adrenalne i simpatičke komponente stresnog odgovora imaju snažan učinak na imunološki sustav. Postoje četiri načina interakcije središnjeg živčanog sustava i imunološkog sustava. 1. imunološki sustav daje signale središnjem živčanom sustavu putem citokina. 2. središnji živčani sustav regulira imunosti odgovor putem hipofizno-adrenalne osi. 3. stanice imunostnog sustava posjeduju receptore za adrenalin. 4. organi imunostnog sustava su inervirani i simpatikusom i parasimpatikusom. Istraživanje komponenti imunološkog sustava na ljudima je otežano, te uloge brojnih medijatorskih molekula još nisu ispitane. Potreban je oprez prilikom interpretacije rezultata, jer se proučavaju samo stanice u perifernoj cirkulaciji. Ti se rezultati ne mogu primjeniti na limfne čvorove, slezenu i mukozno tkivo. Iako slika periferne cirkulacije ne opisuje dovoljno cijeli imunosti sustav, dovoljno je informativna za predviđanje tko ima povećan rizik od oboljenja.

Nespecifična imunost. Istraživanja nespecifične imunosti se baziraju na NK stanicama. Promatranje drugih oblika stanica (npr. fagocita) je ograničeno. Kronični stres i rastuća depresija su povezani sa rastućom količinom neutrofila u perifernoj cirkulaciji. U jednom istraživanju je primjećeno smanjenje fagocitoze kao odgovor na laboratorijski stres. Također je kod depresivne djece uočeno smanjenje fagocitoze. Pojedinci koji su bili izloženi stresu su imali i povećane razine monocita i neutrofila. Količina bijelih krvnih stanica je veća što je veća razina negativnog utjecaja. NK stanice se pojavljuju kao odgovor na akutni stres, a kada stres postane kroničan, broj im se smanjuje. Aktivnost NK stanica može biti povećana u nekih pojedinaca (koji slabo reagiraju na stres) ili u nekim situacijama (izbjegavanje boli), no ipak je dokazano smanjenje aktivnosti NK stanica tijekom produženog stresa. Druge komponente nespecifične imunosti, kao fagocitoza, su također smanjene u produženom stresu, iako se broj fagocita povećava. Ovi obrnuti odnosi između povećanog broja stanica i smanjenja njihove aktivnosti je posljedica

mobilizacije nespecifične imunosti u slučaju ozljede, ali i održavanja aktivnosti stanica na niskoj razini kao prije stresa. Drugim riječima, velik broj stanica nadomješta smanjenu aktivnost, tako održavajući homeostazu (Daruna, 2004.).

Humoralna imunost- B-limfociti proizvode antitijela u limfoidnim tkivima. Tako smanjenje broja B-limfocita tijekom stresa ne znači da je humoralna imunost suprimirana (B-limfociti mogu otići u limfoidno tkivo i tamo proizvoditi antitijela). Mnoga istraživanja su provedena na sekretornom IgA. IgA je u pljuvački niži tijekom stresa. No, IgA u serumu je tijekom stresa povećan. Iako je IgA proizveden, nije adekvatno prenesen na mukoznu površinu gdje je potreban, te mu je razina u slini smanjena (Gamulin i sur., 2005.). Još je jedan tip istraživanja proveden na humoralnoj imunosti. Dokazano je da je titar specifičnih antitijela na neke viruse (EBV, HSV, CMV) povišen u kroničnom stresu (razvod). Na prvi pogled se čini da je ovo dokaz povišene aktivnosti imunološkog sustava, ali je dokazano da je to posljedica smanjene stanične imunosti i indikator da imunološki sustav ne radi dobro. Smanjenje stanične imunosti, te povećana virusna replikacija stimulira produkciju specifičnih antitijela koji su manje učinkoviti u odgovorima na latentne viruse. Najčvršći dokaz smanjenja humoralne aktivnosti je odgovor na vakcinaciju sa specifičnim antigenima. Vakcinacija antigenima kao što je hepatitis B, proizvodi niži titar u pojedinaca koji smatraju da su pod stresom (Daruna, 2004.).

Stanična imunost je u stresu smanjena prilikom suočavanja sa novim antigenom. Prilikom istraživanja stanične imunosti su mjerene razine pomoćničkih i citotoksičnih T-limfocita u perifernoj cirkulaciji, omjeri CD4+ i CD8+, te razine citokina. Različiti stresori, poput svakodnevnih briga, su povezani sa malim brojem T-limfocita u perifernom optoku. No, to nije uvijek tako. Podjednak je broj primjera u kojima je stres kao potres, početak škole ili svađa u braku, popraćen sa povišenjem razine T-limfocita. Promjene u broju T-limfocita mijenjaju omjer pomoćničkih i citotoksičnih T-limfocita. Isti događaj može mijenjati omjer čak u dva smjera. Neki pozitivni izazovi (let u svemir) su povezani sa povećanjem omjera zbog povećanja CD4+, dok su negativni izazovi povezani sa smanjenjem omjera zbog povećanja CD8+ stanica. Proliferacija T-limfocita koja je posebno ovisna o CD4+ subpopulaciji je smanjena od strane raznih stresora. Stres potiče otpuštanje citokina koji potiču humoralnu imunost (IL-4 ili IL-10), a smanjuje citokine stanične imunosti (TNF- α i IL-2) (Daruna, 2004.).

4. 3. Utjecaj stresa na živčani sustav

Stres uzrokuje promjene u aktivnosti **autonomnog živčanog sustava**, točnije u perifernom živčanom sustavu. Promatrana je aktivnost noradrenalina i adrenalina. Stres aktivira **simpatički** autonomni živčani sustav i otpuštanje noradrenalina i adrenalina iz živčanih završetaka i srži nadbubrežne žlijezde. Simpatički impulsi djeluju na različita tkiva u kojima dolazi do povišene glukoze u krvi, glicerola, masnih kiselina, brzine disanja, broja srčanih otkucaja... Otpuštanje acetilkolina (Ach) iz simpatičkih postganglijskih živaca koji inerviraju znojne žlijezde je povećano. Otpuštanje Ach iz parasimpatičke grane AŽS-a je smanjeno, jer je aktivnost parasimpatikusa uglavnom suprimirana. Činjenica da su klasični neurotransmiteri kao noradrenalin i adrenalin kolokalizirani sa različitim peptidima, uključujući i enkefaline, povećava vjerojatnost da i ti peptidi služe u modulaciji odgovora tkiva na stres. Npr. simulacija boli elektrošokovima može inducirati analgeziju (odsustvo boli). Također, kod pojedinaca koji su bili izloženi stresu su izmjerene visoke razine tvari P u cirkulaciji.

Stres aktivira strukture unutar **središnjeg živčanog sustava** koje igraju ulogu u ispoljavanju emocija, odgovorima AŽS-a, te endokrinoj regulaciji. Endokrina aktivnost, osobito nadbubrežne žlijezde, mijenja neurokemijski sastav u mozgu. U stvari, glukokortikoidi u početku djeluju kao antidepresivi, najvjerojatnije putem GABA-e koja inhibira neurone koji otpuštaju CRF (kortikotropin otpuštajući faktor). Glukokortikoidi u početku povećavaju prijenos GABA-e, no tijekom vremena smanjuju količinu GABA- receptora. Stres povećava iskorištenje serotonina, a glukokortikoidi održavaju sintezu serotonina na visokoj razini. U stresu se proizvodi više 5HT-receptora, ali visoke razine glukokortikoida smanjuju vezanje serotonina na receptore, osobito u hipokampusu. Hipokampus je osobito osjetljiv na glukokortikoide. Neuroni u hipokampusu umiru u prisutnosti visoke količine glukokortikoida. Tako, glukokortikoidna aktivnost za koju se smatra da ima protu-regulatorni efekt u odgovoru na stres, može s vremenom početi oštećivati tkivo i tako mijenjati strukturu i funkcije mozga. Kod oboljelih od PTSP-a je uočeno smanjenje hipokampusu.

Interpretacija stresnih događaja je pod kontrolom viših moždanih struktura. Lovallo opisuje lanac od percepcije stresnog događaja do stvaranja tjelesnog odgovora u pet stupnjeva: 1.

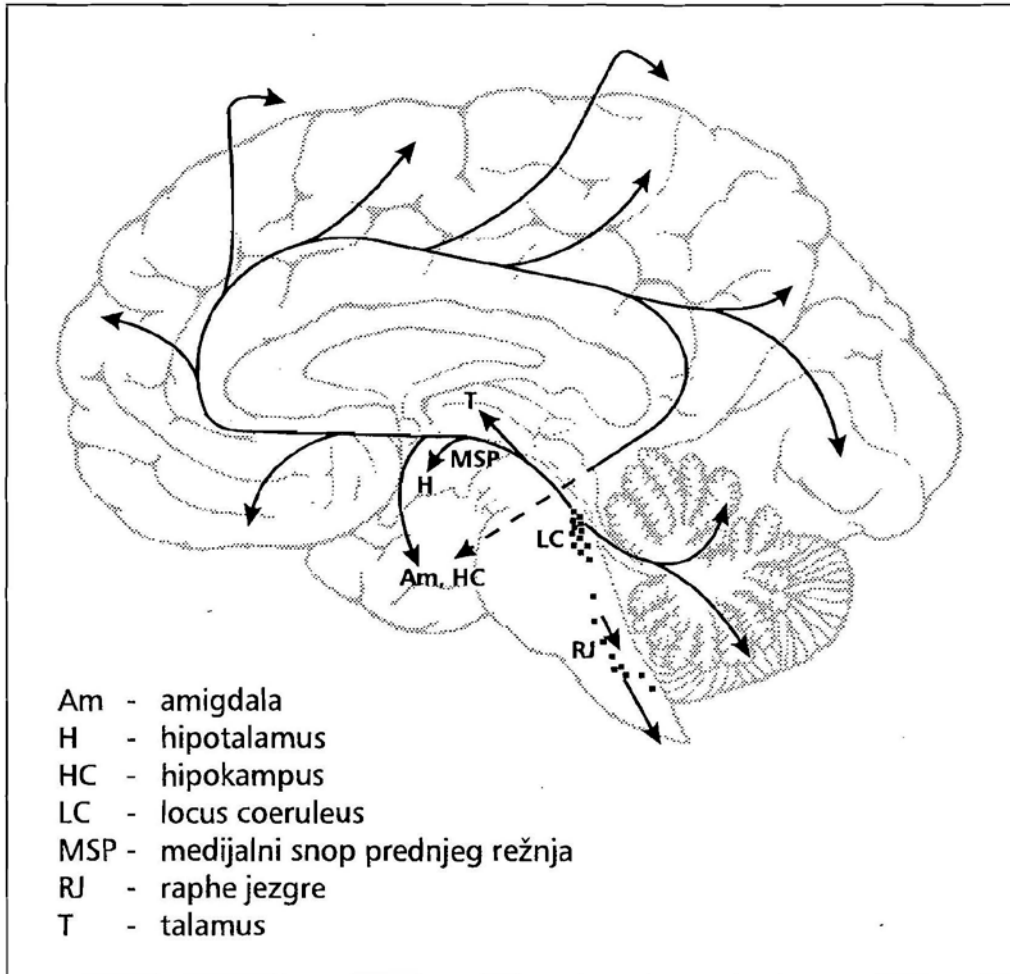
ulazne senzorne informacije i interpretacija okolinskih događaja (asocijativna i prefrontalna područja korteksa, hipokampus), 2. emocije koje nastaju na temelju procesa procjene (prefrontalno-amigdalna aktivnost), 3. počinjanje autonomnih i endokrinih odgovora (hipotalamus i paraventricularna jezgra), 4. povratne informacije iz autonomnih i endokrinih struktura prema korteksu i limbičkom sustavu (aminergične jezgre moždanog debla) i 5. autonomni i endokrini odgovori (hipofiza i nadbubrežna žlijezda) (Hudek-Knežević, 2005.).

Prilikom stresa je pojačana budnost, te dolazi do usmjerenja pažnje i prisebnosti. Unutar **locusa coeruleusa** se nalaze neuroni koji izlučuju noradrenalin koji se putem noradrenergičnih vlakana raspodjeljuje u sve dijelove cerebralnog korteksa, limbičke strukture (hipokampus i amigdala) i leđnu moždinu. Locus coeruleus je dio retikularne formacije, koja se nalazi u moždanom deblu. Aktivacijom locusa coeruleusa se pojačava budnost i pažnja. On također ima recipročne veze sa amigdalama i hipotalamičkim centrima koji služe u integraciji stresnog odgovora. Neuroni koji luče CRF potiču aktivnost locusa coeruleusa, a noradrenergični neuroni potiču lučenje CRF iz paraventricularnih jezgara hipotalamusa (Gamulin i sur., 2004.).

Hipotalamus u stresu ima četiri funkcije. O započinje aktivnost autonomnog živčanog sustava, potiče izlučivanje ACTH-a iz prednjeg režnja hipofize, potiče stvaranje antidiuretičkog hormona (ADH), koji se zatim pohranjuje u stražnji režanj, te potiče aktivnost prednjeg režnja hipofize. Ona otpušta tireotropin, koji preko štitne žlijezde djeluje na izlučivanje tiroksina.

Amigdale su nakupine jezgara smještene u temporalnom režnju. Imaju važnu ulogu u integraciji stresnog odgovora kao i hipokampus. Dobivaju senzorne informacije i imaju vezu sa brojnim moždanim strukturama. Amigdale su važne u povezivanju okolinskih znakova sa negativnim emocijama poput straha i ljutnje, te su posrednici između percepcije podražaja koji signaliziraju prijetnju ili opasnost. U stresnim situacijama koje zahtjevaju brze reakcije, sudjeluju amigdale preko veze sa talamusom. Tako se izbjegava obrada informacije u senzornom i asocijativnom korteksu, te su reakcije brže.

Hipokampus je bitan u procjeni situacija, pa tako i stresnih. Sudjeluje i u regulaciji hipofizno-adrenalnog stresnog odgovora.



Slika 5. Lokacije noradrenerginih jezgara i njihove projekcije (preuzeto iz Hudek-Knežević, 2005.)

5. EFEKTI STRESA NA ZDRAVLJE

Drži se da stresori utječu na patogenezu bolesti neizravno, utječući na negativna stanja (depresija i anksioznost) koja imaju izravne efekte na biološke procese. Stres može utjecati na razvoj bolesti inervacijom središnjeg živčanog sustava, inervacijom imunološkog sustava i promjenom načina ponašanja u stresu (ljudi pod stresom često više puše, piju...). U današnje vrijeme se vrše učestala istraživanja utjecaja stresa na različite zdravstvena ishode, a posebno na podložnost različitim bolestima. Osnovna teškoća tih istraživanja je nemogućnost donošenja zaključaka o tome je li stres uzrok ili posljedica bolesti.

Stres i kardiovaskularne bolesti. Istraživanja pokazuju da je stres rizičan faktor za kardiovaskularne bolesti i kod zdravih i kod bolesnih ljudi. Stres izaziva različite endokrine i imunosne promjene koje potiču razvoj koronarne bolesti arterija, te niza patofizioloških stanja koja se javljaju kod kardiovaskularnih bolesti. Važno je naglasiti da se mnoge fiziološke promjene koje se javljaju tijekom stresa događaju i zdravim i bolesnim osobama, pa se one same za sebe ne bi trebale smatrati znakovima bolesti. Endotelna disfunkcija i poremećena autonomna kardiovaskularna regulacija znakovi su povećanog rizika za kardiovaskularne bolesti. Novija istraživanja pokazuju da simpatički živci i vaskularne endotelne stanice u zdravom organizmu djeluju antagonistički i zajedno održavaju prikladni tonus krvnih žila. Promjene u simpatičkoj aktivnosti i funkciji stanica endotela opažaju se već u ranom razvoju kardiovaskularne bolesti. Stres i ljutnja povećavaju protok katekolamina i povećavaju krvni tlak, te na taj način uzrokuju endotelne disfunkcije potaknute aktiviranim trombocitima (Gamulin i sur., 2004.).

Stres i infektivne bolesti. Negativni dnevni događaji i kronični obiteljski stres su povezani sa povećanim rizikom od nastanka respiratornih infekcija. Clover i suradnici su ispitivali podložnost prehladi na 256 obitelji. Članovi „kaotičnih“ obitelji su češće oboljevali od gripe, nego članovi „balansiranih“ obitelji.

Stres, depresivnost i HIV. Pružanje podrške osobama inficiranim HIV-om je povezano sa većim brojem CD4+ stanica, većim brojem limfocita T, te smanjenom razinom kortizola u plazmi. Ovi su podaci prikupljeni istraživanjima na oboljelim homoseksualcima. Utvrđeno je da

depresivni simptomi i intenzivan stres tijekom prve dvije godine od oboljenja, dovode do smanjenja nekih limfocita koji su važni za razvoj HIV-a. Praćenje ovih bolesnika nakon pet, sedam i devet godina je pokazalo da su više prosječne vrijednosti stresnih događaja predviđale brži razvoj AIDS-a. Iako se malo zna o mehanizmu djelovanja stresa na razvoj bolesti, pretpostavlja se da ulogu imaju promjene u hipotalamičko-pituitarno-adrenalnoj (HPAC) i simpatičko-adrenalno-medularnoj (SAM) osi. U urinu osoba oboljelih od HIV-a koje su bile depresivne i anksiozne je izmjerena viša razina kortizola. Kortizol može djelovati na promjene imunostne funkcije i razvoj HIV-a poticanjem njegove replikacije, modificiranjem programirane stanične smrti i mijenjanjem izlučenih citokina. Noradrenalin može suprimirati citokine iz limfocita Th1 i povećati produkciju iz limfocita Th2, što je povezano sa povećanim rizikom od replikacije HIV-a (Daruna, 2004.).

Stres i multipla skleroza. Mjerenja produkcije citokina iz limfocita periferne krvi je pokazalo da je stres izazvao povećanje citokina iz Th1 limfocita, ali ne i iz Th2 limfocita. Poznato je da povećanje funkcije limfocita Th1 može dovesti do pogoršanja tijekom multiple skleroze, te bi se moglo zaključiti da imunostne promjene izazvane stresom mogu djelovati na pogoršanje bolesti (Gamulin i sur., 2005).

Stres i astma. Uobičajni simptomi astme se očituju u opstrukcijama gornjih dišnih putova, poteškoćama u disanju, te kroničnom kašlju. Pretpostavlja se da postoje tri različita mehanizma kojima stres može djelovati na nastanak ili pogoršanje astme. Prvi se mehanizam odnosi na djelovanje stresa preko imunostnih odgovora, drugi na djelovanje stresa i stresnih emocija na opstrukciju ili blokadu gornjih dišnih putova, a treći na njihovo djelovanje na dispneju, odnosno subjektivni osjećaj nedostatka zraka. Efekti stresa na astmu se objašnjavaju povećanjem produkcije protutijela IgE, interakcijom živaca i mastocita, te povećanom podložnošću respiratornim infekcijama zbog pretjeranih reakcija gornjih dišnih putova.

Stres i karcinom. Najčešće se ispituje uloga stresa izazvanih imunostnih promjena na nastanak i razvoj karcinoma, s tim da je djelovanje imunostnih funkcija na različite karcinome različita. U sprječavanju razvoja karcinoma se naglašava ključna uloga NK-stanica, koje sudjeluju u procesu pretraživanja stanica tumora i eliminaciji metastaziranih tumorskih stanica. Citokini rIFN i rIL-2 mogu povećati citotoksičnost NK-stanica. Stres modulira sintezu ovih citokina putem limfocita u perifernoj krvi, te inhibira odgovor NK-stanica na te citokine.

Također, nastanku karcinoma pogoduje i smanjen proces popravka oštećene DNA. Kiecolt-Glaser i suradnici su istraživali povezanost emocionalnog stanja i poremećaja popravka DNA. Nakon izlaganja rendgenskom zračenju, limfociti psihičkih bolesnika su imali smanjenu mogućnost popravka DNA u odnosu na limfocite ispitanika druge skupine (Hudek-Knežević, 2005.).

Stres i dijabetes. Istraživanja pokazuju da je odnos između stresa i dijabetesa dvosmjernan. Psihički stres može djelovati na dijabetes, a on pak na razinu šećera u krvi izravno, otpuštanjem stresnih hormona ili neizravno, putem štetnih zdrastvenih ponašanja. Također promjenjena razina šećera u krvi može djelovati na stupanj psihičkog stresa. Hipoglikemija može dovesti do negativnih raspoloženja i doživljaja povećanog straha. Smatra se i da stres može pridonjeti nastanku dijabetesa tipa I putem autoimunih efekata (Gamulin i sur., 2005.).

Poznati su i pozitivni efekti stresa na zdravlje. U ranijim istraživanjima su životinje tijekom prvih desetak dana nakon rođenja izložene stresu (npr. blagi elektrošokovi), te se pokazalo da stres može povoljno djelovati na njihovo kasnije neuroendokrino funkcioniranje i ponašanje (brže izbijanje dlaka, ranije mijelinizacije, otvaranja očiju...).

6. ZAKLJUČAK

Prilikom početnog stresnog događaja, povećava se reaktivnost organizma u svrhu vlastitog dobrostanja. Nastupaju pozitivne promjene ponašanja (borbenost, poticajnost, budnost). Nakon dugotrajnog stresa slijede negativne promjene ponašanja (strah, anksioznost, depresija), te na posljetku iscrpljenje i slom reagiranja. Kronični stres dovodi do sindroma kroničnog zamora (povećan je rizik od bolesti). U današnje vrijeme se učinak stresa na organizam uvelike istražuje, najviše radi njegova utjecaja na zdravlje ljudi. Za dobivanje novih informacija je potrebno istražiti mnoge hormone, peptide, neurotransmitere, te njihov sveukupni utjecaj na imunوسي odgovor tijekom vremena. Pretpostavlja se da endokrine žlijezde moduliraju imunوسي sustav na više načina, a ne samo putem HPAC osi. Situacija se još više zakomplicira kada se uzme u obzir periferni živčani sustav i način na koji modulira imunوسي odgovor. Istraživanje imunoloških odgovora je na ljudima otežano, jer se dobiva samo djelomična slika o stanju sustava. No, ipak je dokazano da stres mijenja sve aspekte imunოსnih funkcija koje se mogu mjeriti. Završna akcija bilo kojeg hormona ili peptida je uvelike ovisna o neuroendokrinim i genetičkim uvjetima pojedinca u kojem se pojavljuje. Postoje ljudi koji na stresor reagiraju drukčije od većine, jer se uvjeti mijenjaju i ono što je za većinu u populaciji ranije bilo adaptivno, u sljedećem trenutku može biti štetno. Zato se u populaciji mora održavati raznolikost, iako to možde nije povoljno za te pojedince. No, ipak su između pojedinaca zamjetne poveznice između različitih komponenti sustava (živčani, endokrini i imunوسي) i rizika od bolest uzrokovanih stresom. Primjenom bihevioralnih tehnika kojima je cilj smanjenje negativnih misli i promoviranje pozitivnih emocionalnih stanja na psihičkom planu dolazi do smanjenje doživljaja stresa i negativnih emocija, a na fiziološkom do smanjenje kortizola (hormon stresa).

7. LITERATURA

Daruna, J. H. (2004.): Introduction to Phychoneuroimmunology (First Edition). Elsavier Inc.

Hudek-Knežević, J., Kardum, I. (2005.): Stres i tjelesno zdravlje. Naklada slap, Rijeka

Gamulin, S., Marušić, M., Kovač, Z. I suradnici (2005.): Patofiziologija 6. Medicinska naklada, Zagreb

Guyton, A. C. (1978.): Medicinska fiziologija. Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb

www.medicinarada.com/stres.pdf

8. SAŽETAK

Stres se popularno naziva bolest suvremenog svijeta. Podražaj koji izaziva stres nazivamo stresorom. Stresori mogu biti vanjski ili unutarnji, fizički ili psihološki. Vanjski stresori su obično fizički (toplina, napor, trauma), dok unutarnji mogu biti psihološki (strah, razočaranje), socijalni (razvod, poniženje, nezaposlenost) ili fiziološki (upala, bolest).

Tijekom stresa dolazi poremećaja ravnoteže organizma. Reakcije na stres su poželjne jer omogućuju ponovno uspostavljanje poremećene ravnoteže. U odgovoru na stres primarno sudjeluju imunološki, endokrini i živčani sustav. Ti sustavi djeluju jedni na druge, te na ostale sustave u organizmu.

Ukoliko se organizam ne uspije oduprijeti i vratiti homeostazu, dolazi u stanje distresa koje može organizam učiniti podložnim različitim bolestima (kardiovaskularne bolesti, astma, respiratorne infekcije, karcinom, PTSP...)

9. SUMMARY

Stress is a disease, commonly called a disease of a modern world. Stressor is a stimulus that causes stress. Stressors can be external or internal, physical or mental. Usually, external stressors are physical (heat, exhaustion, trauma), while internal can be mental (fear, disappointment), social (divorce, humiliation, unemployment) or physiological (inflammation, disease).

During stress, homeostasis of organism is disturbed. Reactions related to stress are useful because they enable restoration of the homeostasis. Response to stress includes immune, endocrine and nervous system. These systems have an effect on each other and on other systems in the organism.

If an organism is not able to resist and to restore homeostasis, it enters the state of distress in which organism is prone to different diseases (cardiovascular diseases, asthma, respiratory diseases, cancer, PTSD).