



STRES A STRESOVÁ REAKCE

Prof. MUDr. Pavel Maruna

Ústav patologické fyziologie 1. LF UK

Stres

Stres, stresová reakce (stress syndrome)

= neurohumorální obranná reakce

= univerzální odpověď na nejrůznější vnější nebo vnitřní podněty - stresory.

Definice:

Stav narušené homeostázy, který spouští komplex fyziologických a behaviorálních reakcí směřujících ke znovunastolení původní rovnováhy.



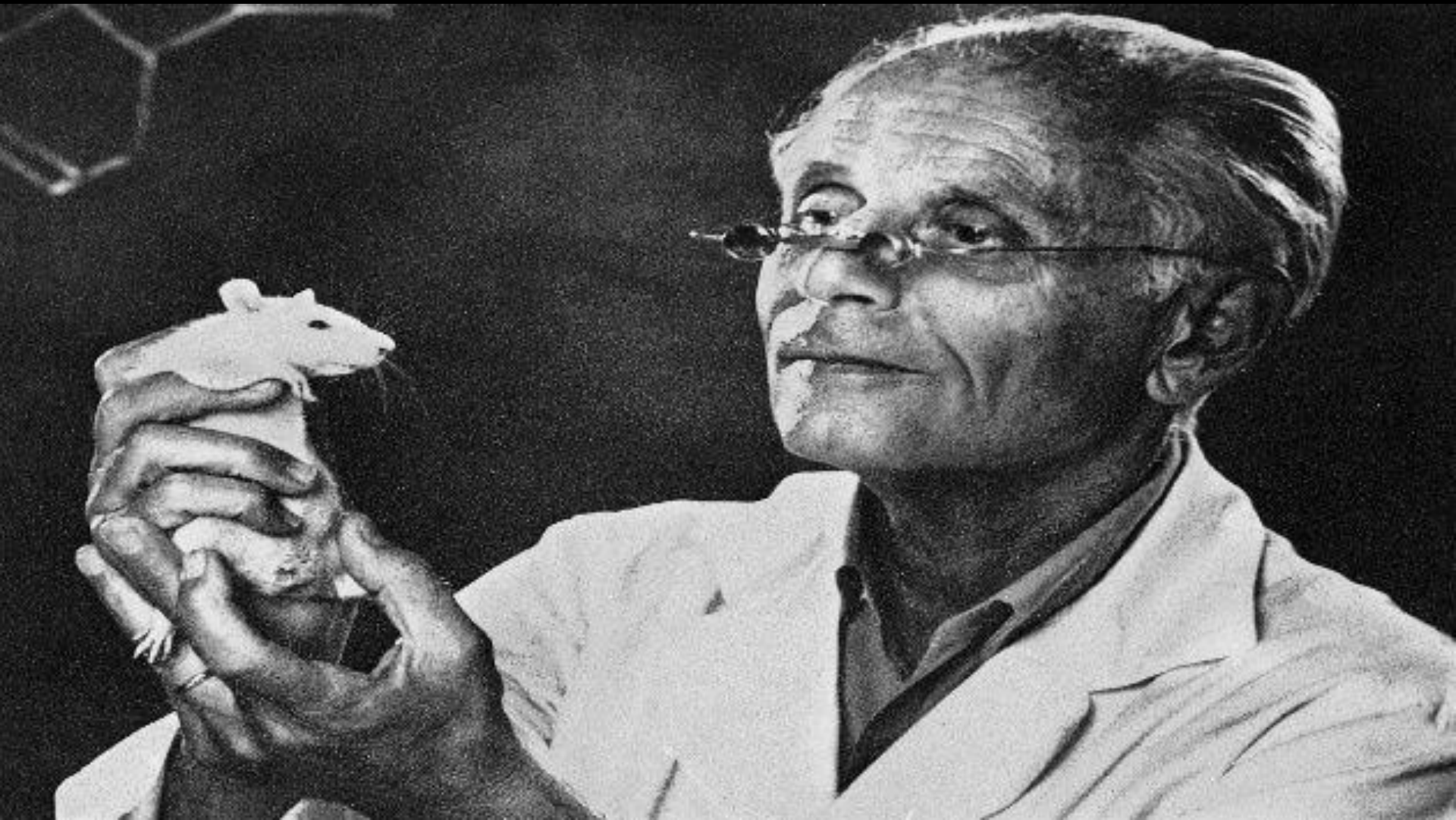
Stres

Stresor

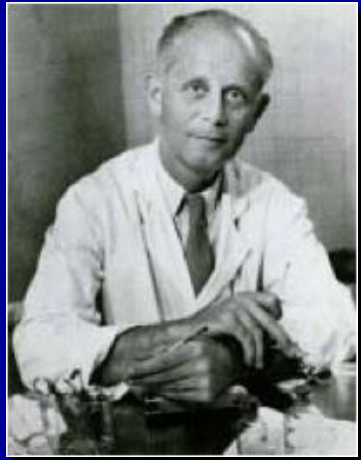
= jakýkoli zevní nebo vnitřní podnět spouštějící stresovou reakci

- fyzikální
- chemický
- biologický (infekce)
- psychosociální

(trauma, operace, infekce, intoxikace, bolest, přepracování, emoce ...)



Hans Selye (1907 Vídeň – 1982 Montreal)



The Physiology and Pathology of Exposure
to

STRESS

A treatise based on the concepts of the
GENERAL-ADAPTATION-SYNDROME
and the
DISEASES OF ADAPTATION

by

HANS SELYE

M.D., Ph.D. (Prague), D.Sc. (McGill), F.R.S. (Canada)

*Professor and Director
of the*

*Institut de Médecine et de Chirurgie expérimentales
Université de Montréal*

ACTA, INC.
MEDICAL PUBLISHERS
MONTREAL, CANADA

Stres

**H. Selye (1936): A Syndrome Produced by Diverse
Nocuous Agents**

The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences



Hans Selye

(1907 – 1982)

Všeobecný adaptační syndrom
(General adaptation syndrome)

= neurohumorální reakce odpověď na
stresor

Původní označení stresové odpovědi



CELLS AND TISSUES OF THE BODY

Fáze odpovědi:

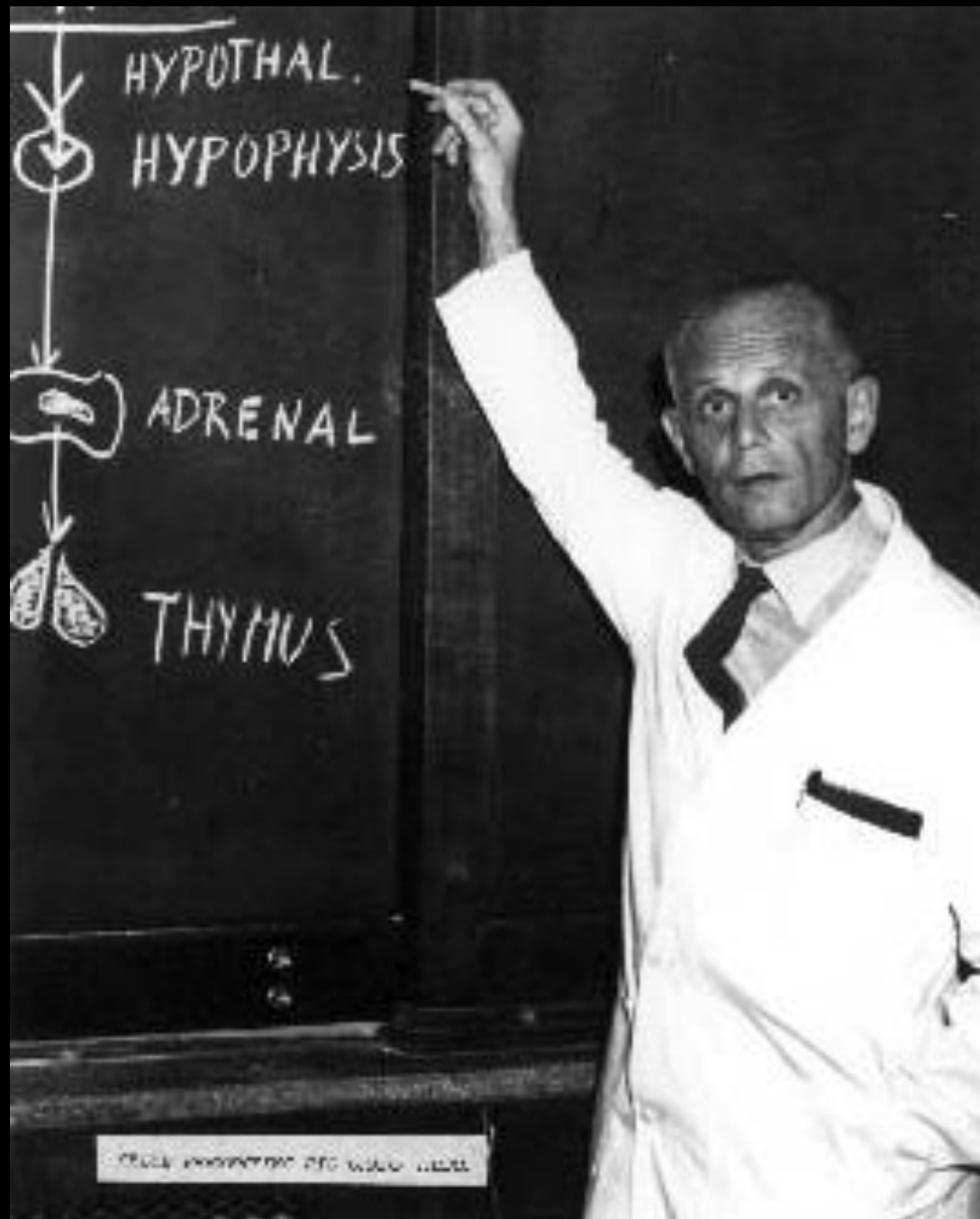
Poplachová



Rezistence



Vyčerpání



Fáze odpovědi:

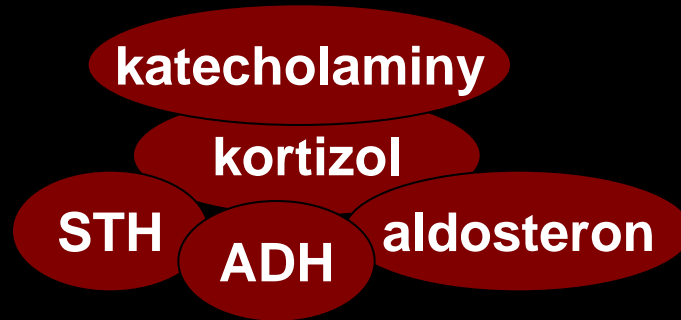
Poplachová



Rezistence



Vyčerpání



Kardiovaskulární
reakce
Glykogenolýza
Proteokatabolismus

Fáze odpovědi:

Poplachová



Rezistence



Vyčerpání

kortizol

**Glukoneogenese
Proteokatabolismus
Protizánětlivé efekty
↓ lymfocytů
Retence Na + vody**

Fáze odpovědi:

Poplachová



Rezistence



Vyčerpání

kortizol

**Energetická deplece
Hypoglykémie
Metabolická acidóza**

Fáze odpovědi:

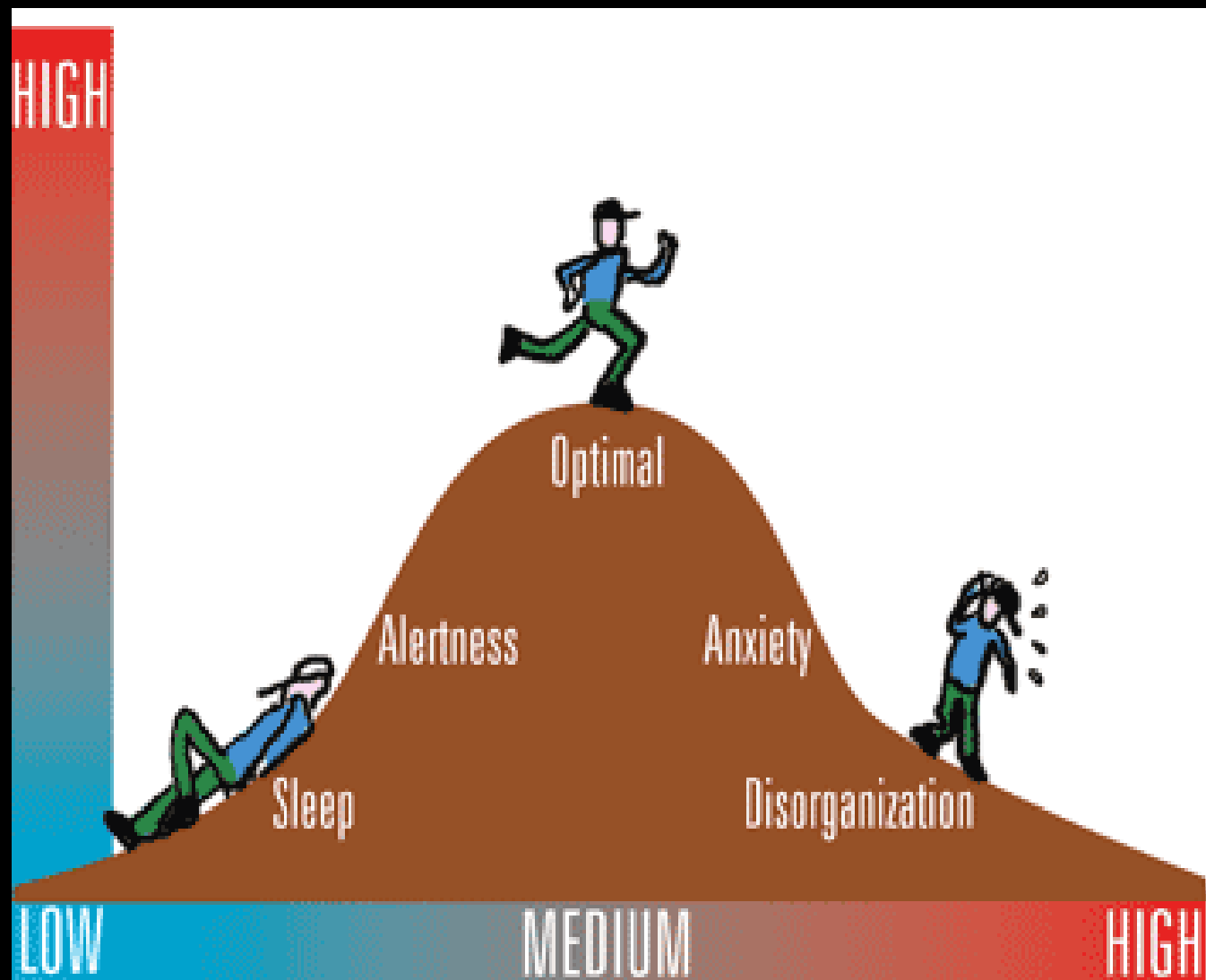
Poplachová



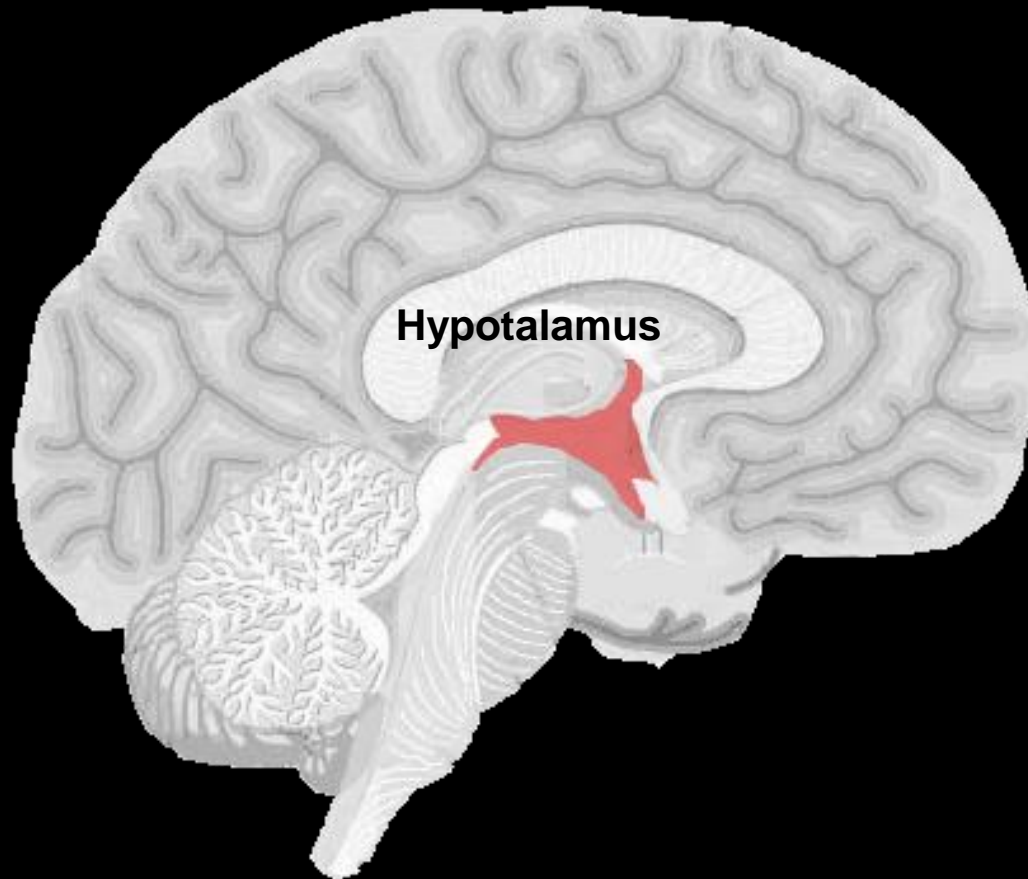
Rezistence



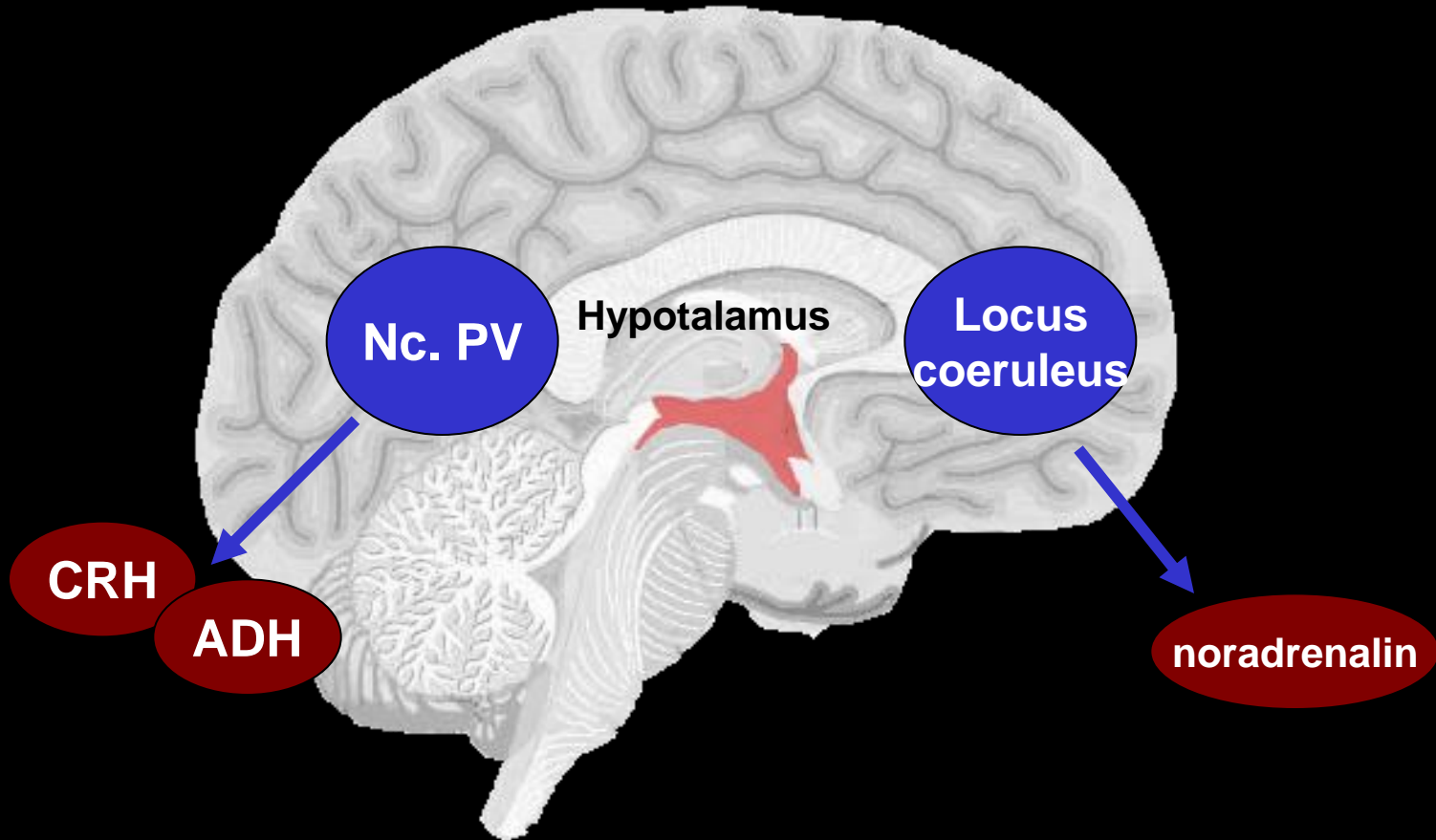
Vyčerpání



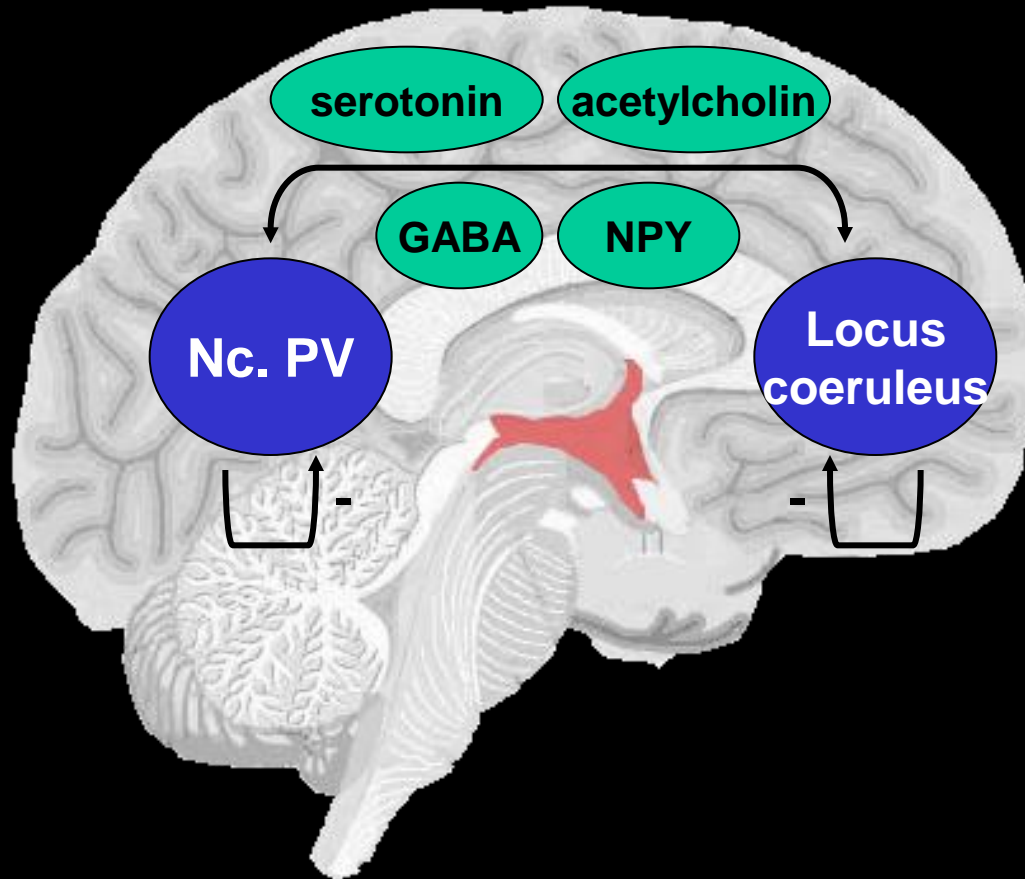
Neuroendokrinní stresový systém



Neuroendokrinní stresový systém

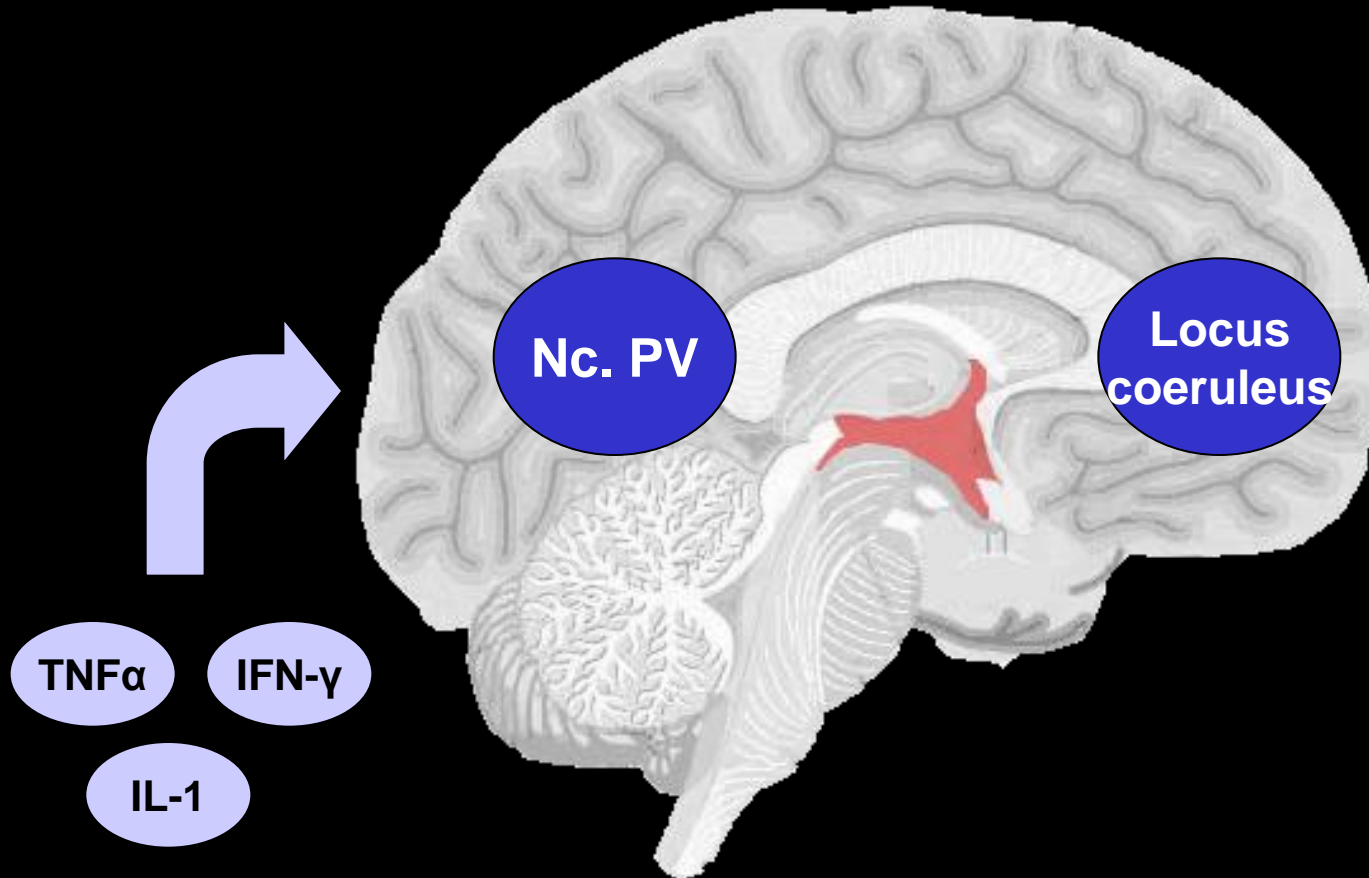


Neuroendokrinní stresový systém



Neuroendokrinní stresový systém

Zánětlivá aktivace:



Neuroendokrinní stresový systém

Psychické podněty:

Neocortex

„spouštěcí“ oblast

Paleocortex

Archicortex

(limbická kůra)

Aktivační
(stresogenní) dráha

Nc. amygdalae

Inhibiční
(anti-stresogenní)
dráha

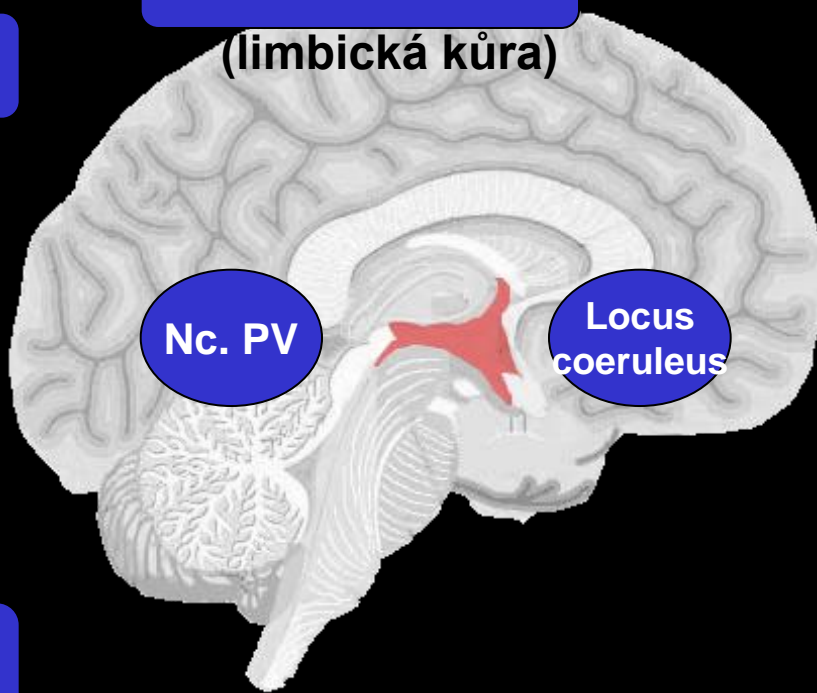
Fornix,
gyrus hippocampi

Nc. PV

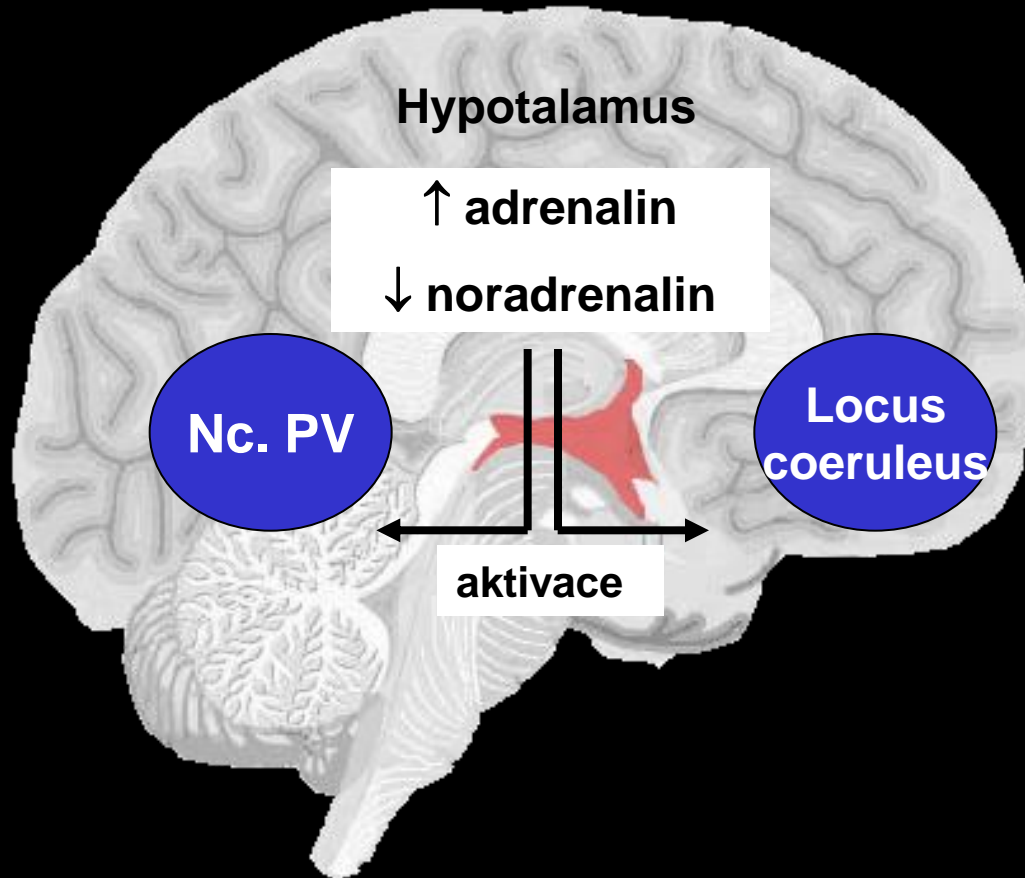
Locus
coeruleus

mediobazální
hypotalamus

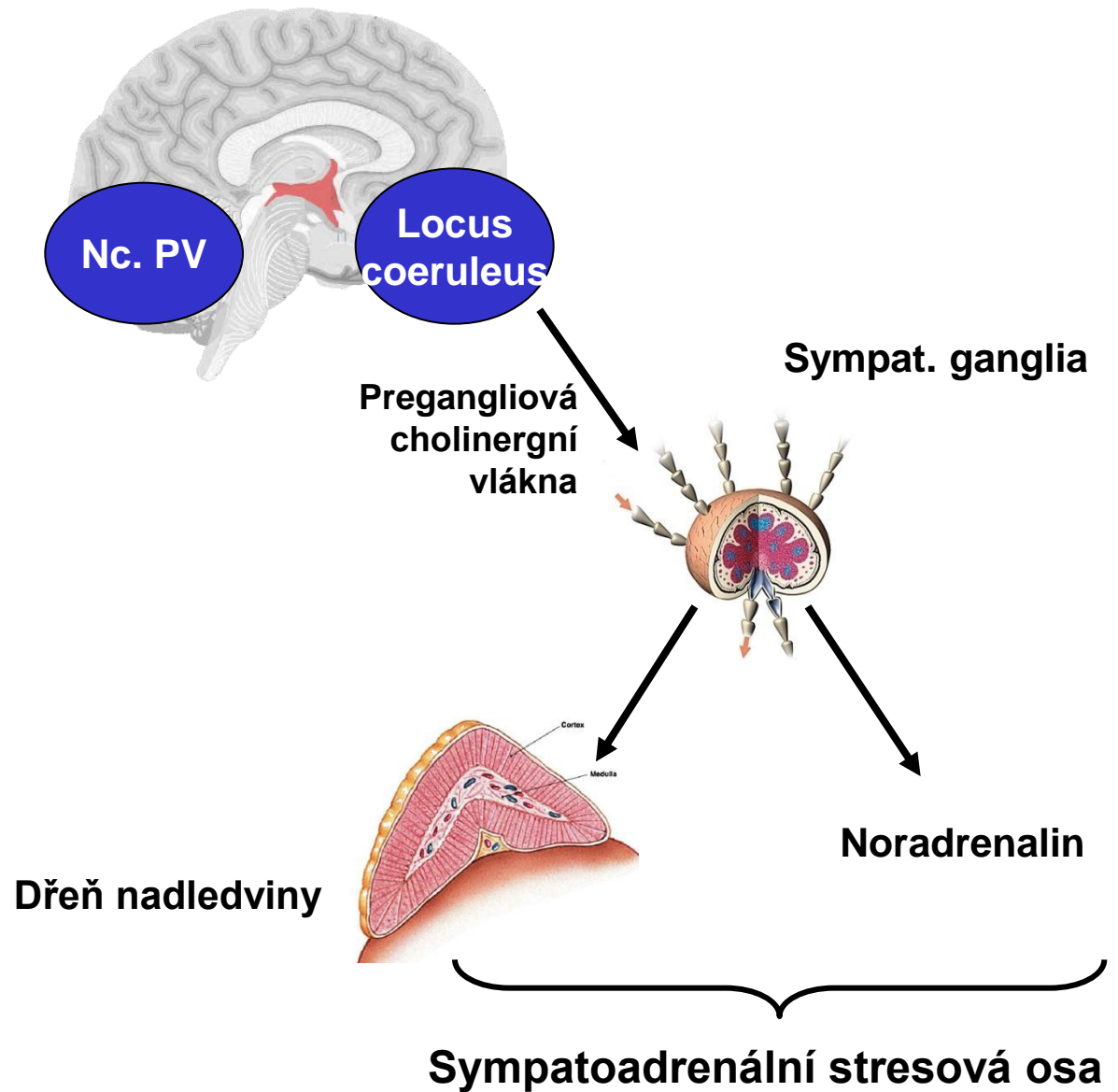
corpora mamillaria
v zadním hypotalamu



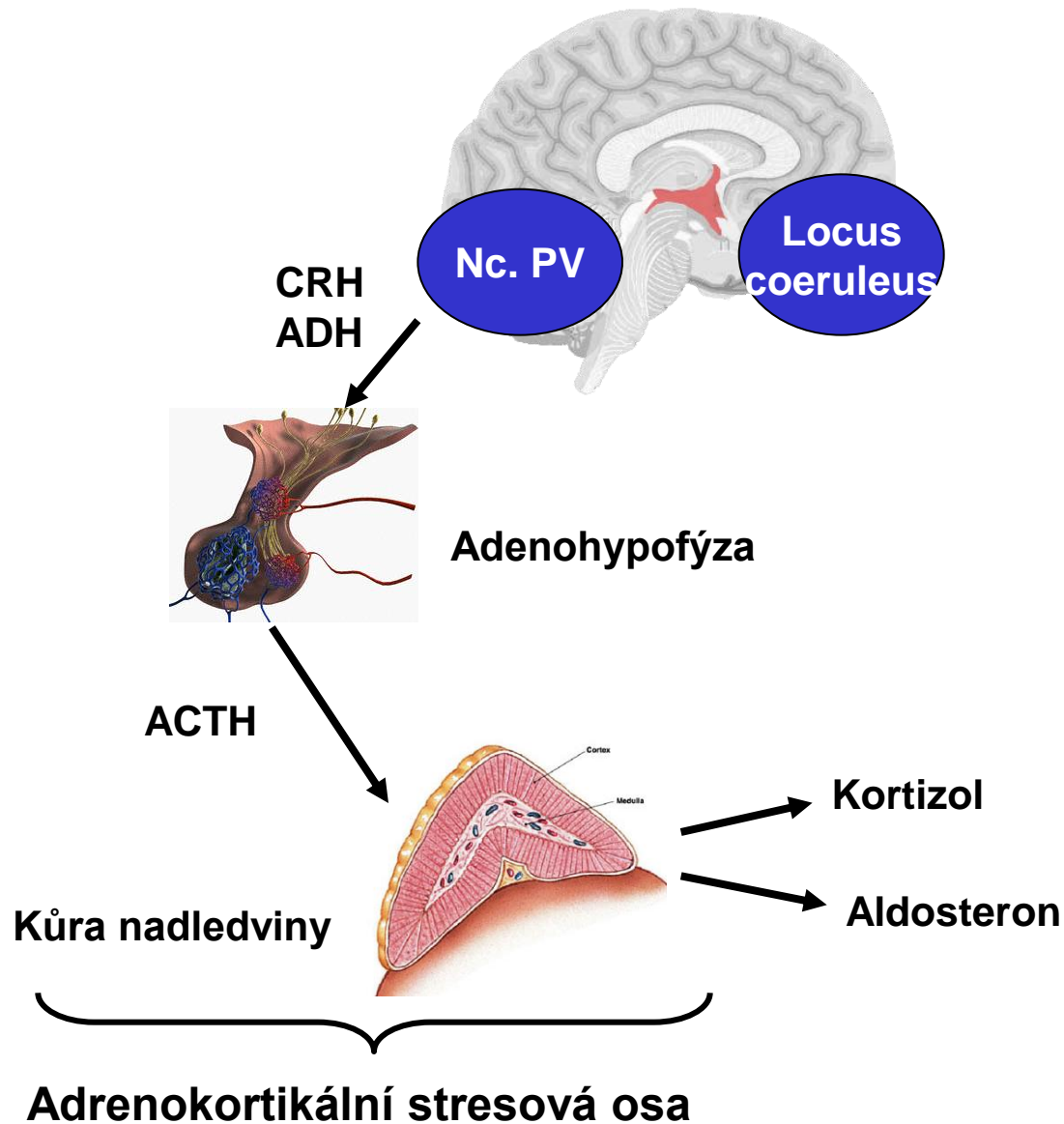
Neuroendokrinní stresový systém



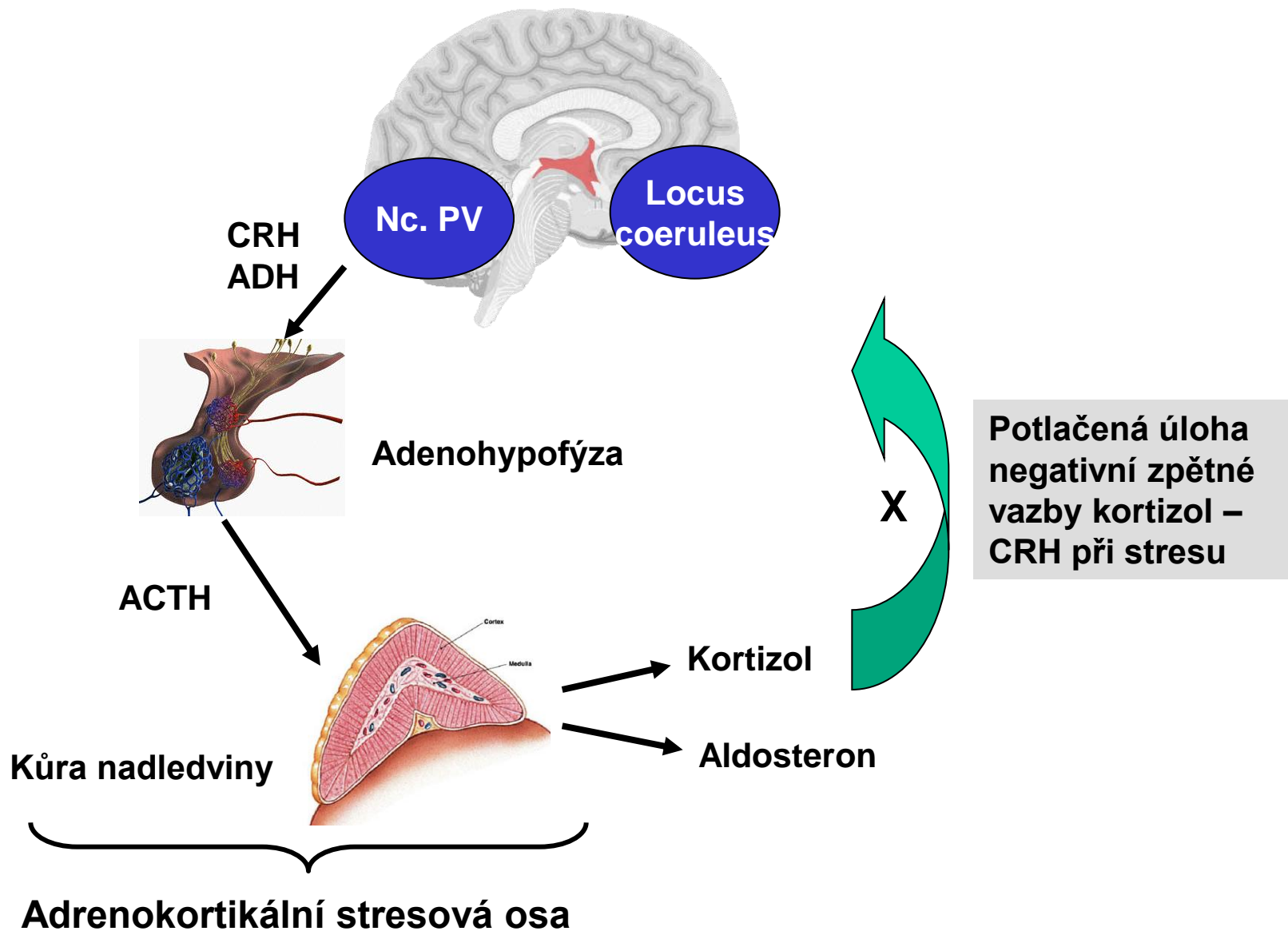
Neuroendokrinní stresový systém



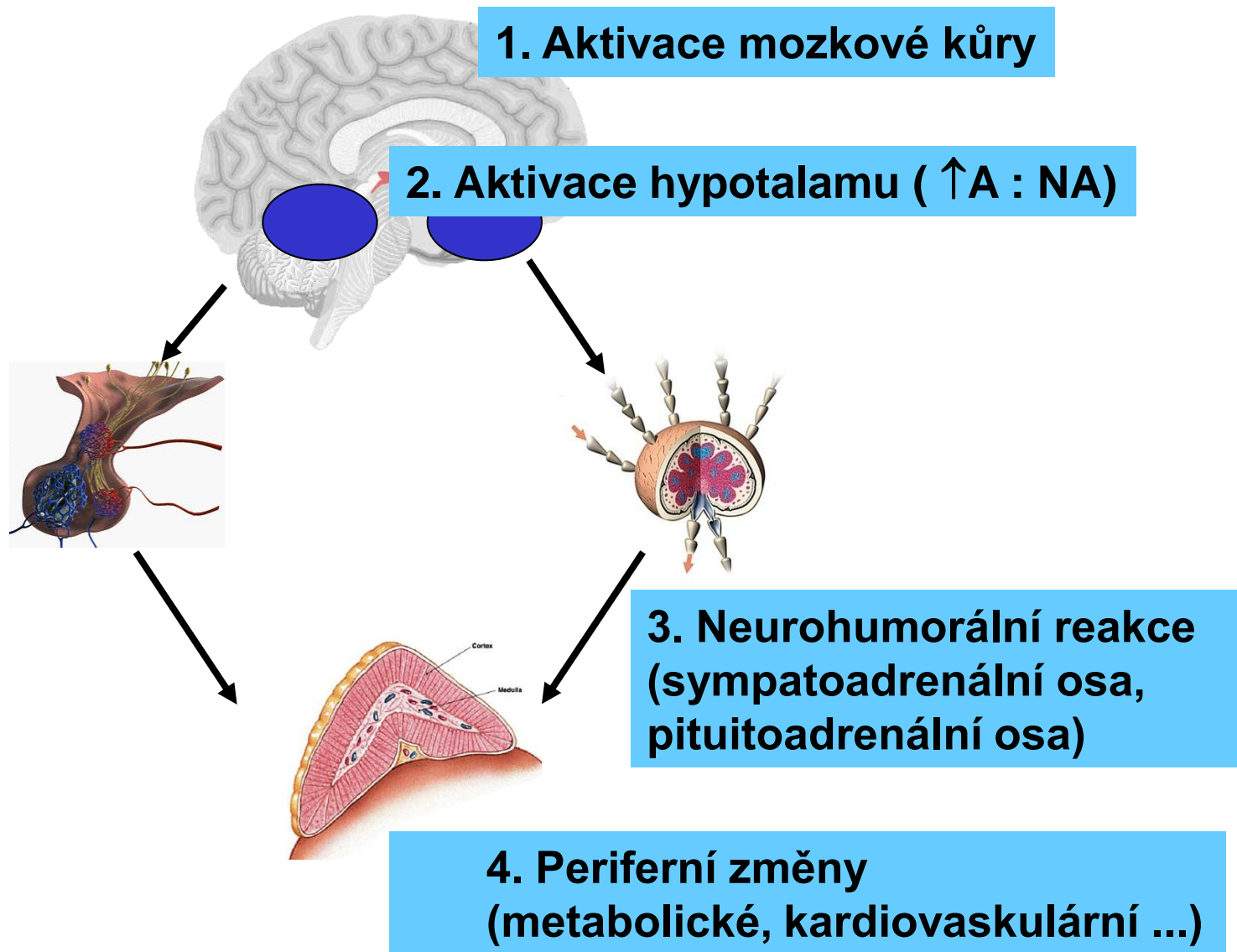
Neuroendokrinní stresový systém

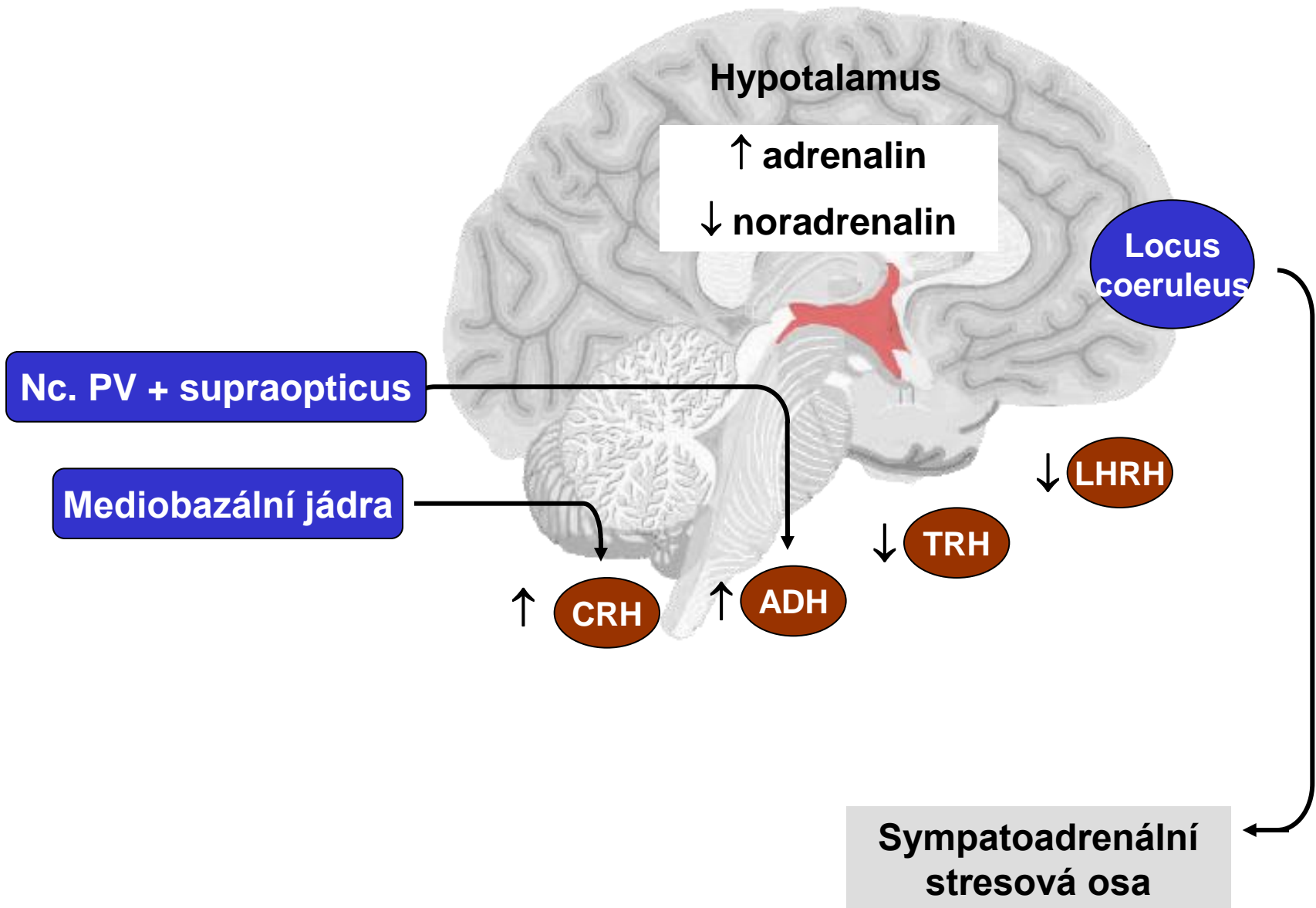


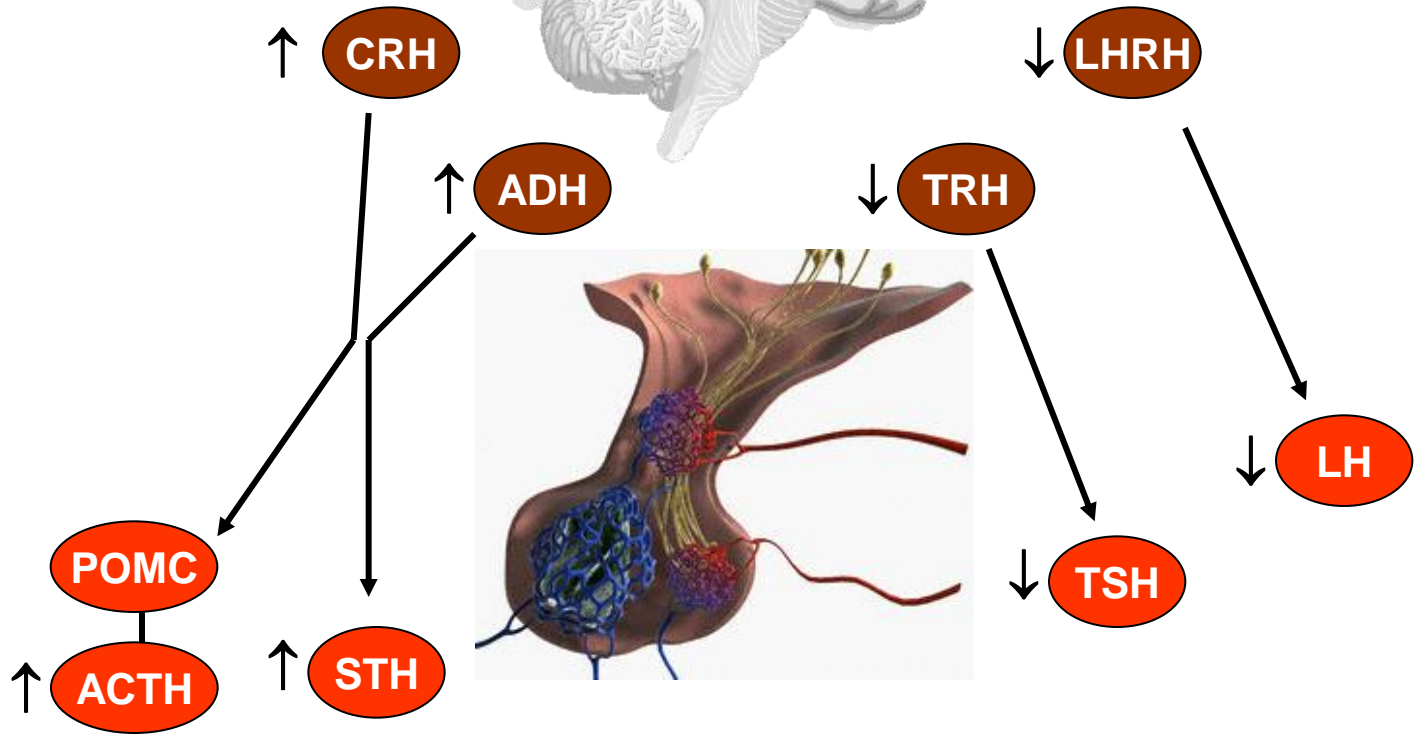
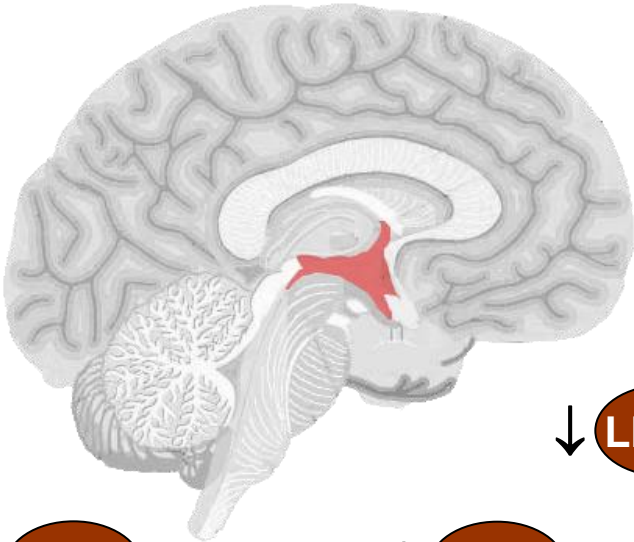
Neuroendokrinní stresový systém



Úrovně stresové aktivace







Syndrom nízkého T₃

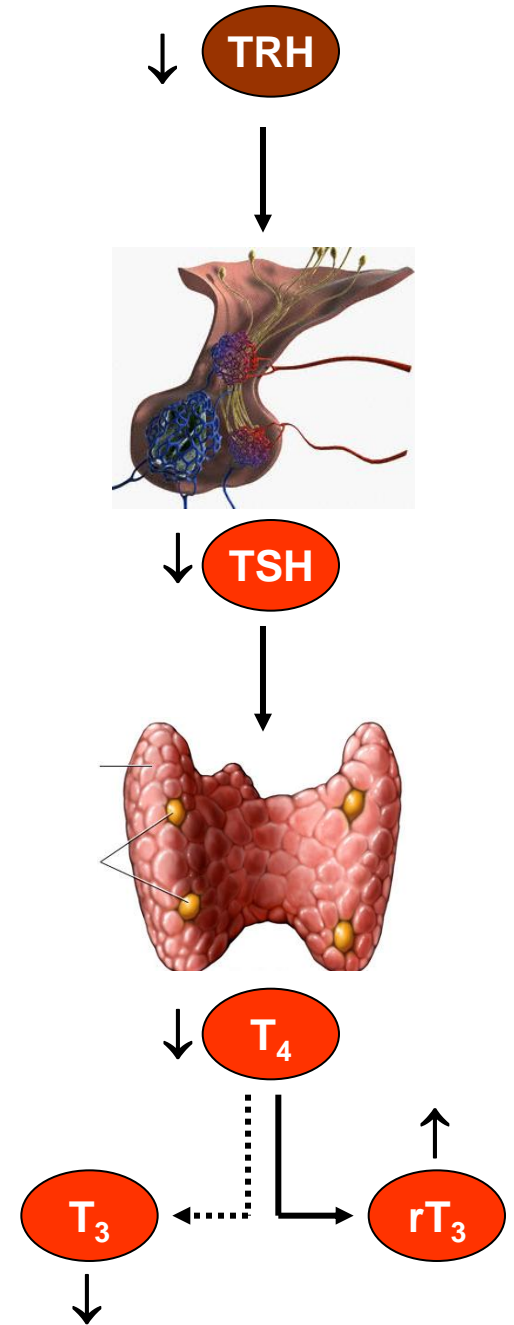
(non-thyreoidal illness, euthyroid sick sy)

Akutní nebo chronická stresová situace inhibuje tyreoidální osu a konverzi T₄ na periferii

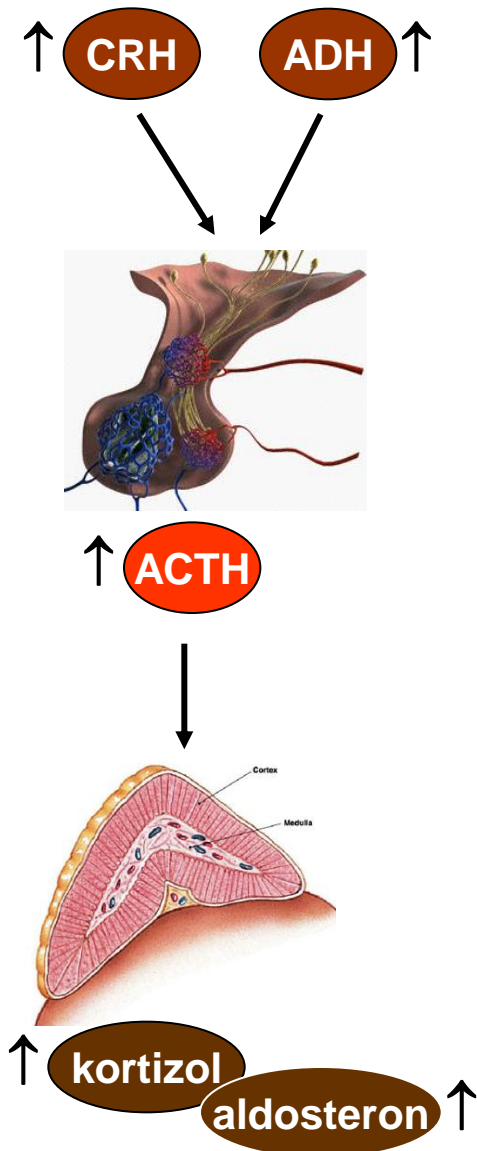
↓TSH, ↓T₄, ale především ↓T₃ + ↑rT₃
Pacienti přitom zůstávají klinicky eutyreózní.

Faktory:

1. Účinek TNF, IL-1, IL-6 při sepsi - centrální, ale zejména na periferii (v játrech a ledvinách) - nealterují přímo 5-deiodázu, ale zprostředkovaně přes proteiny akutní fáze
2. ↓ uptake T₄ v játrech a ledvinách
efekt indoxyl sulfátu aj. (renální selhání)
efekt bilirubinu, NEMK (jaterní selhání)
3. ↓ 5'-deiodinázy v játrech a ledvinách - hlavní zdroj plazm. T₃



Adrenokortikální osa

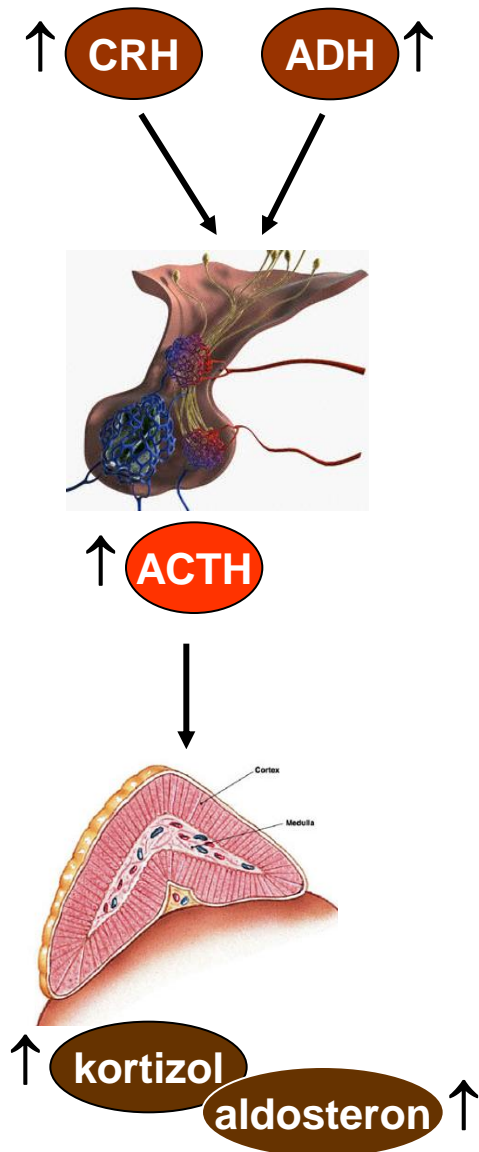


Glukokortikoidy

- esenciální pro adekvátní průběh stresové reakce
- permissivní efekt na účinky katecholaminů
- dominují 2. fázi stresové reakce (stádium rezistence)

Efekty:

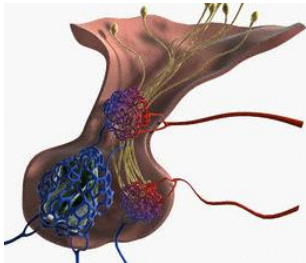
- glukoneogeneze
- proteokatabolismus (neg. N bilance)
- hematopoeza (\uparrow Neu, \downarrow Eos, \downarrow Ly, \uparrow Tr)
- protizánětlivé účinky (cytokiny, proteiny ak. fáze)
- cirkulační změny (\uparrow TK, retence Na a vody)



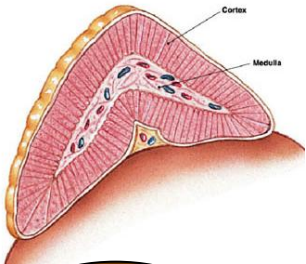
Sacharidy

1. Stimulace glukoneogeneze v játrech (6-10x)
2. Aktivita enzymů pro konverzi AA na Glc
3. Mobilizace AA z tkání (x z jater)
4. Elevace jaterního glykogenu
5. Snížení utilizace Glc v buňkách

↑ CRH ADH ↑



↑ ACTH

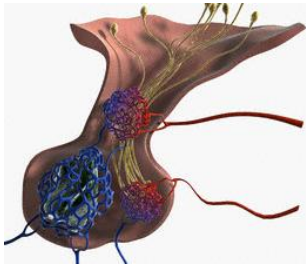


↑ kortizol aldosteron ↑

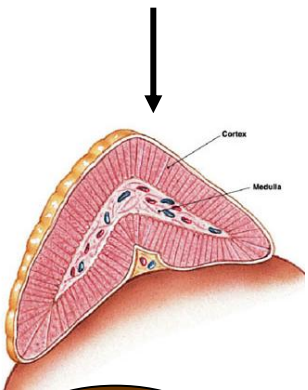
Proteiny

1. Proteokatabolismus ve všech tkáních kromě jater
2. Útlum proteosyntézy
3. Snížení transportu AA do buněk (svaly, lymf. tkáň)
4. Proteoanabolický efekt v játrech (proteiny akutní fáze)

↑ CRH ADH ↑



↑ ACTH

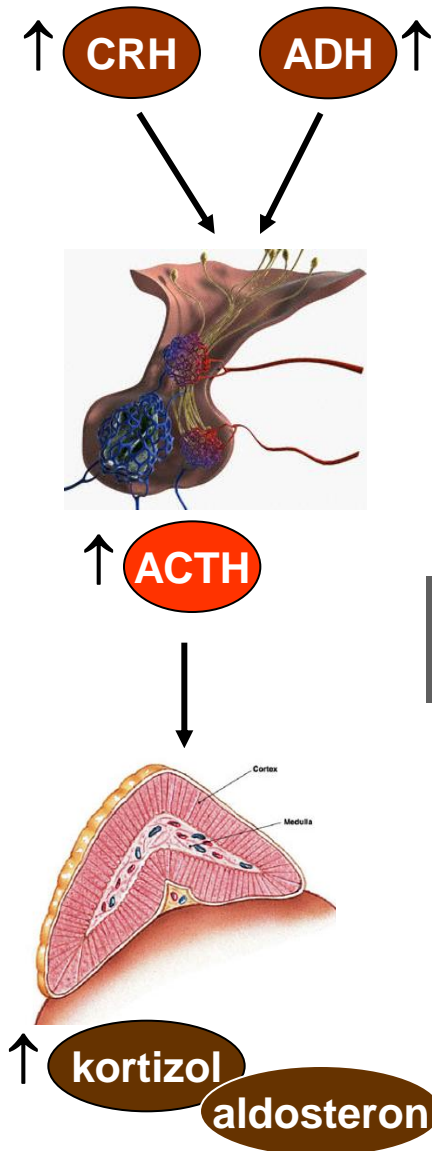


↑ kortizol aldosteron ↑

Lipidy

1. Mobilizace mastných kyselin z tukové tkáně
2. Zvýšení oxidace mastných kyselin
(snížení utilizace Glc - energie z mastných k.)

Ovlivnění zánětlivých procesů



Které zánětlivé děje jsou ovlivněny kortikoidy?

Syntéza časných prozánětlivých cytokinů

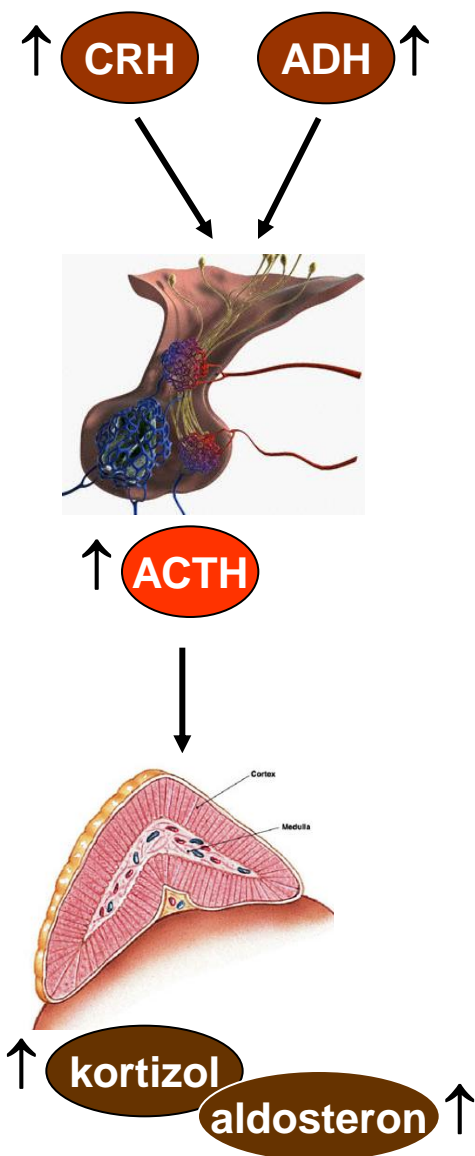
Uvolnění proteolytických enzymů, histaminu, bradykininu

Vasodilatace

Zvýšená kapilární permeabilita

Leukocyt. infiltrace

Syntéza proteinů akutní fáze



Ovlivnění zánětlivých procesů

Permisivní efekt

Syntéza časných prozánětlivých cytokinů

Uvolnění proteolytických enzymů, histaminu, bradykininu

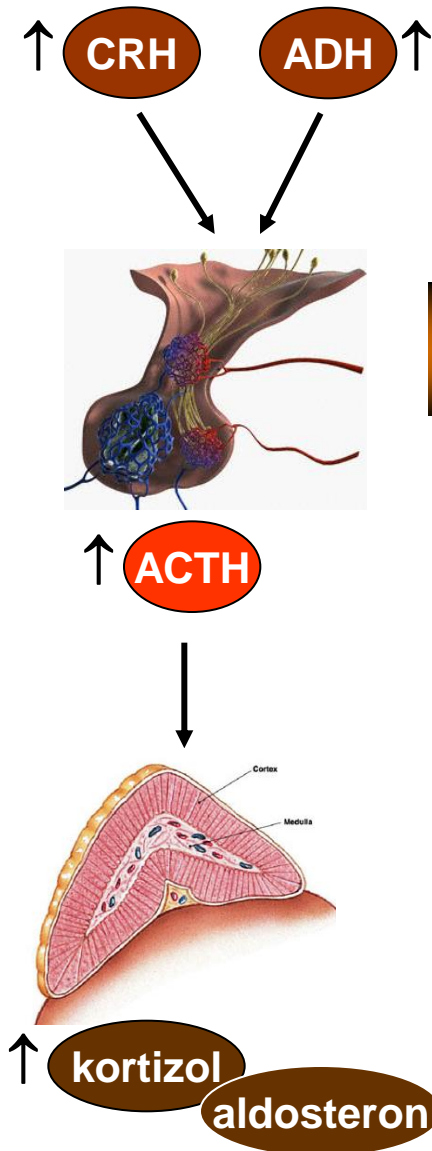
Vasodilatace

Zvýšená kapilární permeabilita

Leukocyt. infiltrace

Syntéza proteinů akutní fáze

Ovlivnění zánětlivých procesů



Stabilizace lysosomálních membrán

Syntéza časných prozánětlivých cytokinů

Uvolnění proteolytických enzymů, histaminu, bradykininu

Vasokonstriční efekt

Vasodilatace

Snížení permeability

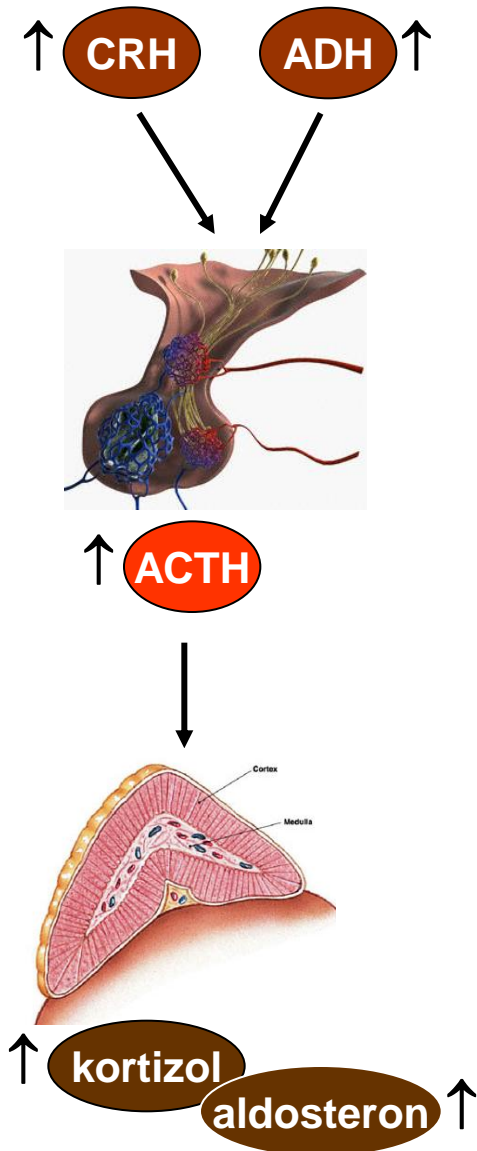
Zvýšená kapilární permeabilita

Inhibice leukocytární migrace

Leukocyt. infiltrace

Syntéza proteinů akutní fáze

Ovlivnění zánětlivých procesů



Syntéza časných
prozánětlivých cytokinů

Uvolnění proteolytických
enzymů, histaminu,
bradykininu

Vasodilatace

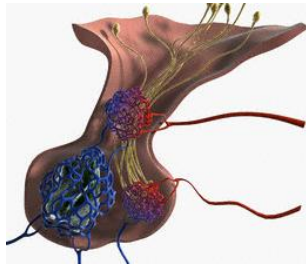
Zvýšená kapilární
permeabilita

Leukocyt. infiltrace

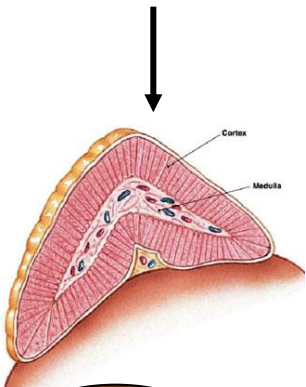
Permisivní efekt

Syntéza proteinů
akutní fáze

↑ CRH ADH ↑



↑ ACTH



↑ kortizol aldosteron ↑

Addisonský syndrom

- ztráta „stresové funkční rezervy“

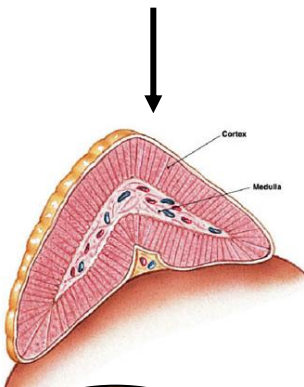
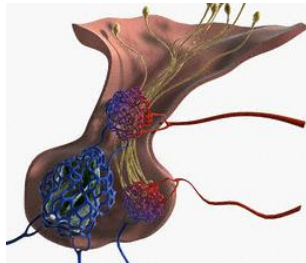
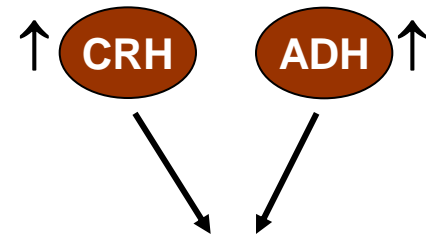
Ztráta 90% hmoty kůry nadledvin
→ klinické projevy

Příznaky:

- slabost
- hypotenze, posturální hypotenze
- hypoglykémie

Akutní adrenální krize:

- hypotenze, šok, kóma
- horečka
- dehydratace, hypovolémie
- GIT symptomy (nausea, zvracení)
- hypoglykémie



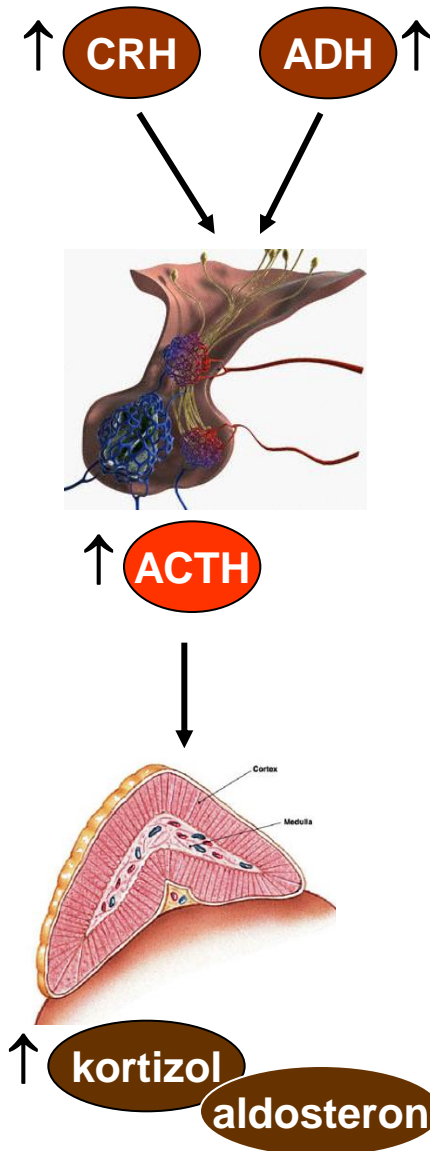
Cushingův syndrom

- analogie protrahované stresové odpovědi

Příznaky:

- diabetes mellitus (↑ glukoneogeneze v játrech)
- hypertenze (retence Na a vody)
- Na retence / K deplece
- změny krevního obrazu (↑ Tr, Ery, Neu)
- vředová choroba
- strie
- osteoporóza
- infekční komplikace

Stres a zánět



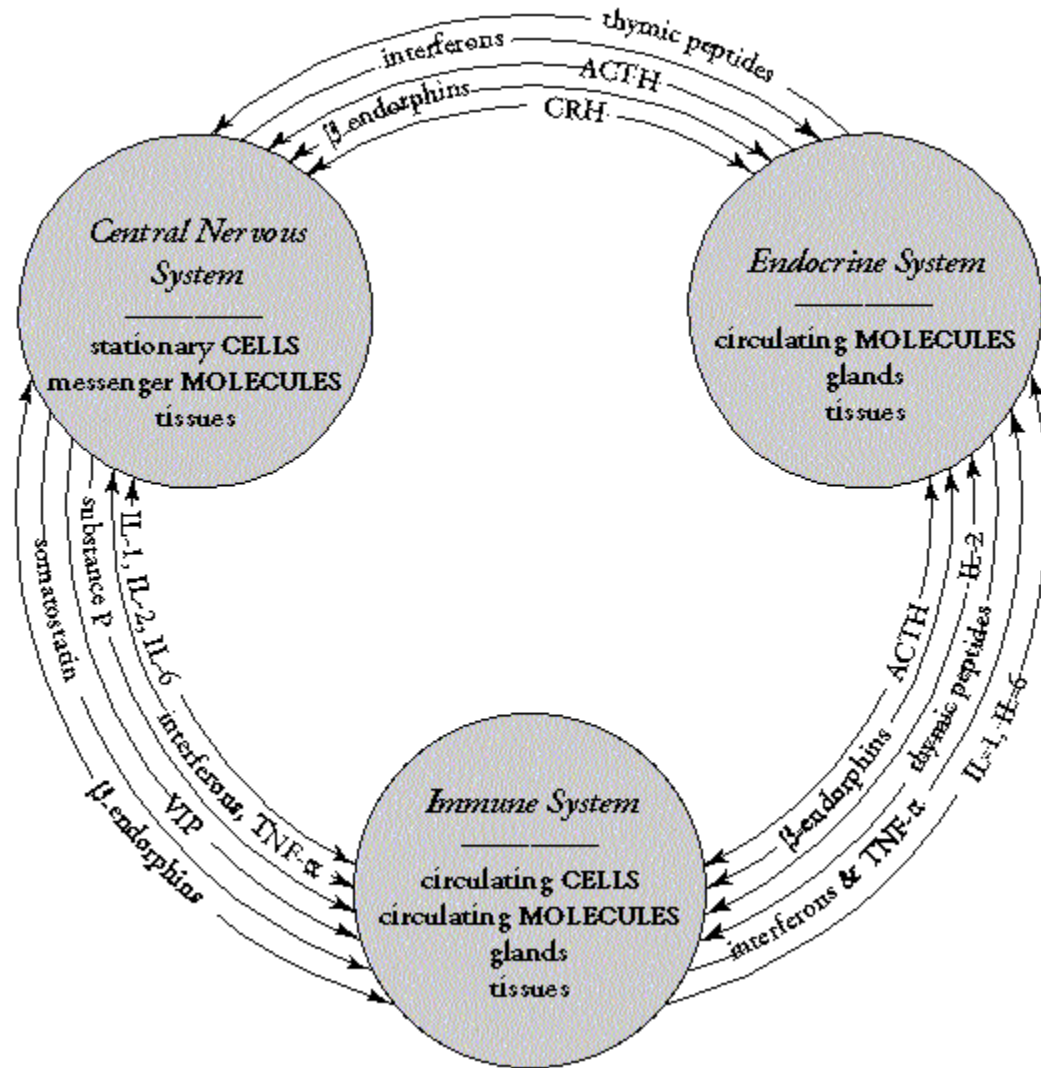
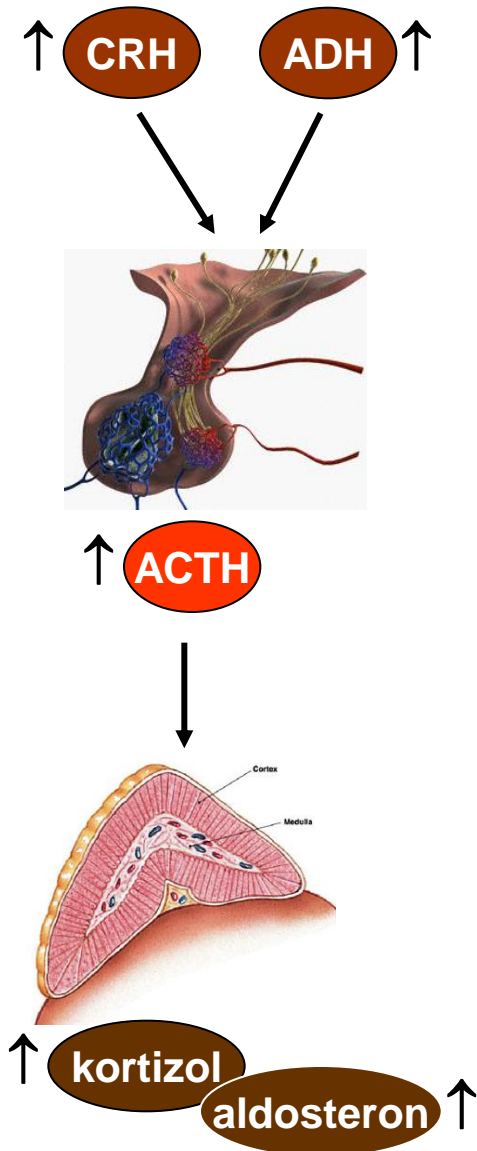
Stresová reakce

- generalizovaná odpověď
- spuštěna a koordinovaná z CNS (hypotalamus)
- univerzální (nespecifický) charakter

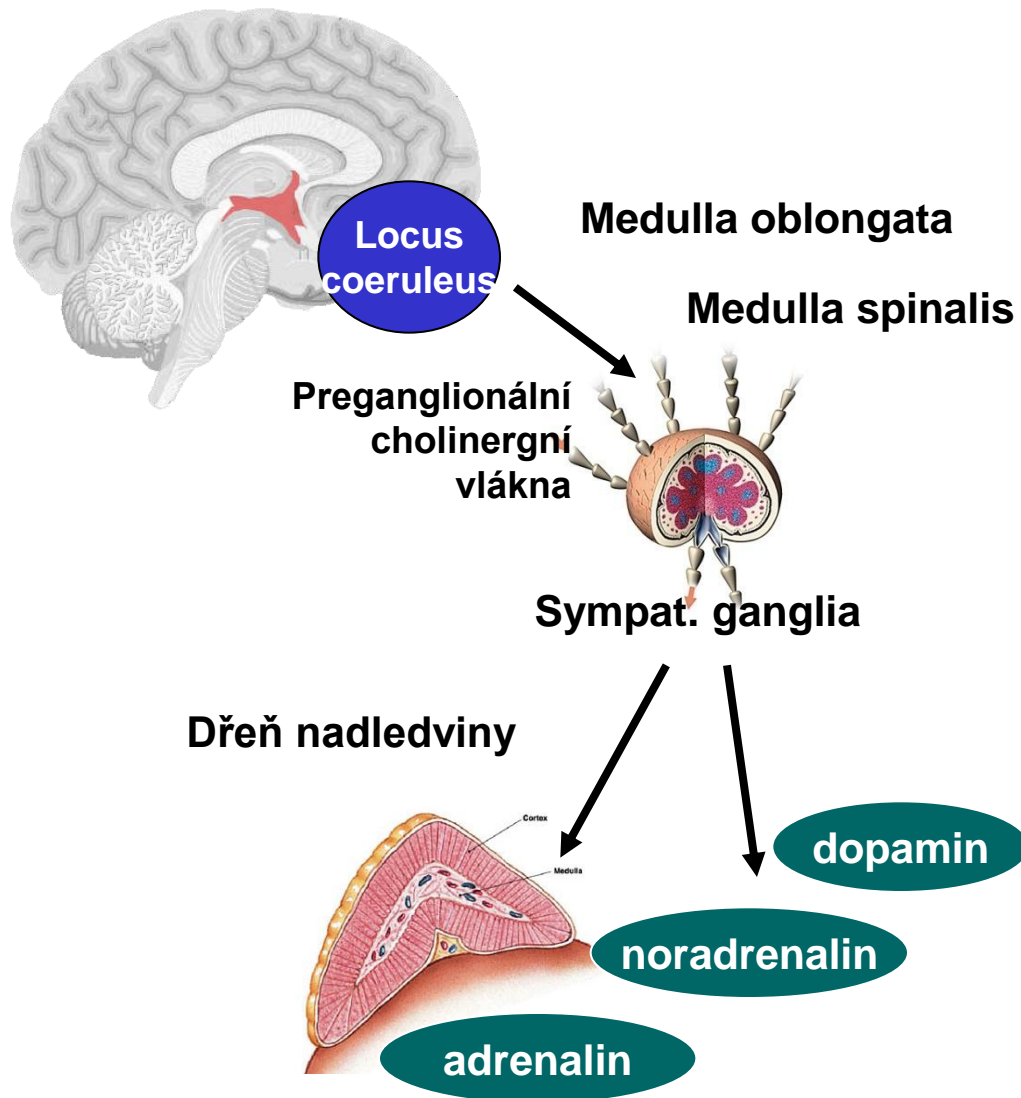
Zánět

- primárně lokální odpověď (→ systémový průběh)
- reakce vaskularizovaných tkání
- specifická reakce – cílená proti vyvolávajícímu podnětu (např. infekce)

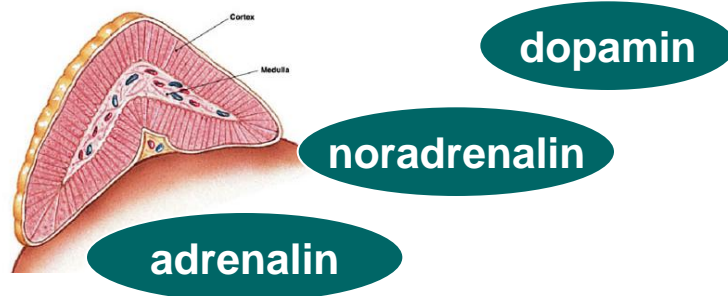
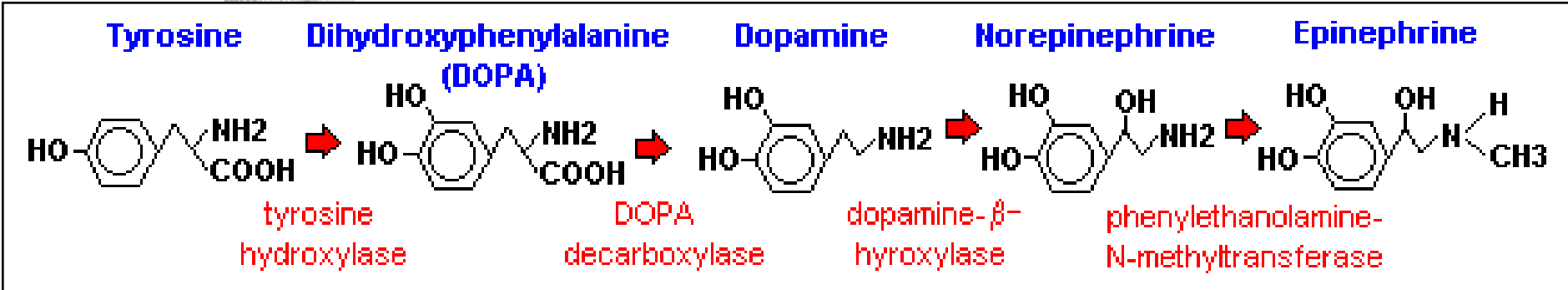
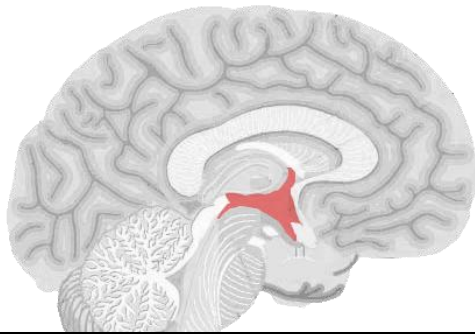
Stres a záněť



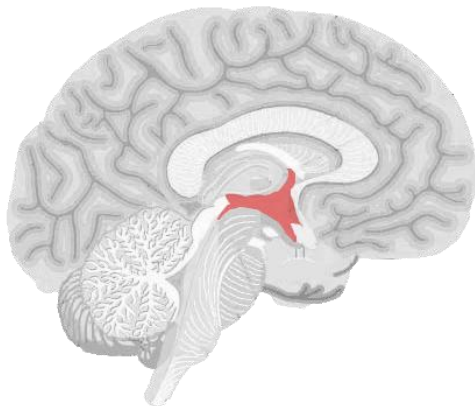
Sympatoadrenální stresová osa



Sympatoadrenální stresová osa



Sympatoadrenální stresová osa

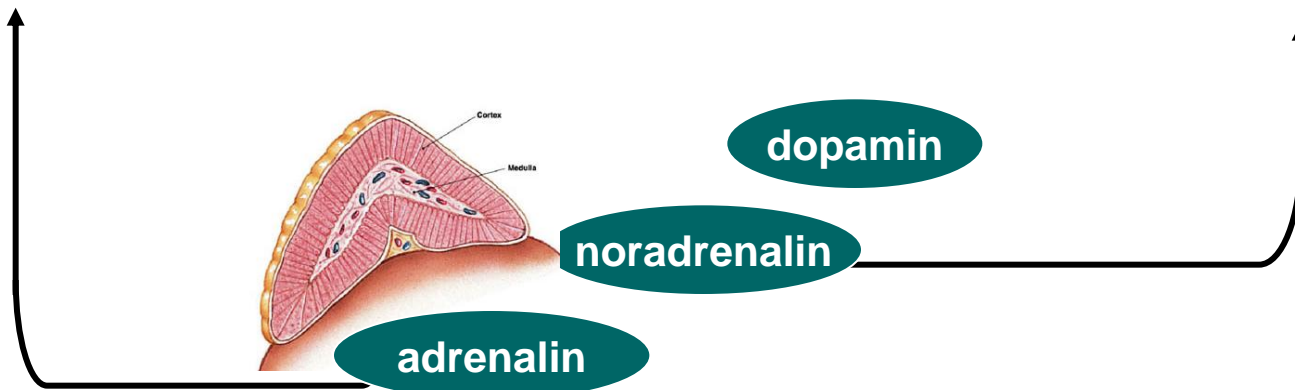


Adrenalin

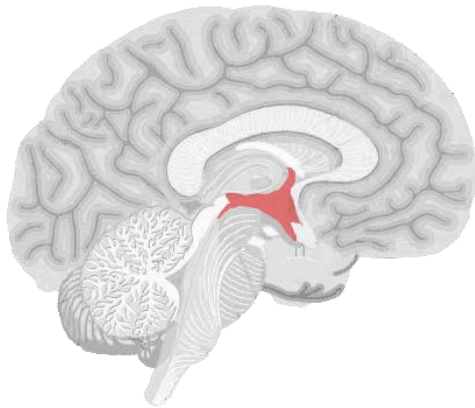
80%
0.1 - 0.8 nmol/l
2 x zvýšení ... biologické účinky

Noradrenalin

20%
1.2 - 3.4 nmol/l
5-6 x zvýšení ... biologické efekty



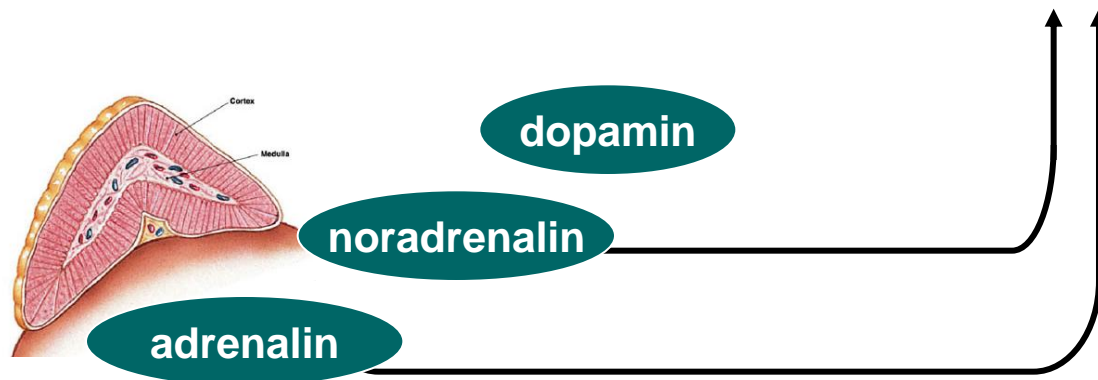
Sympatoadrenální stresová osa



Rychlá aktivace (sec...min.), rychlá degradace
Rozhodující v časně fázi stresové reakce
(alarm phase)

Účinky:

1. kardiovaskulární (chrono, ino, bathmo, dromo-tropní) \uparrow MO, \uparrow TK
2. metabolické
jaterní glykogenolýza
 \uparrow intestinální resorpce glc.
 \downarrow tvorba inzulínu
lipolýza, \uparrow FFA

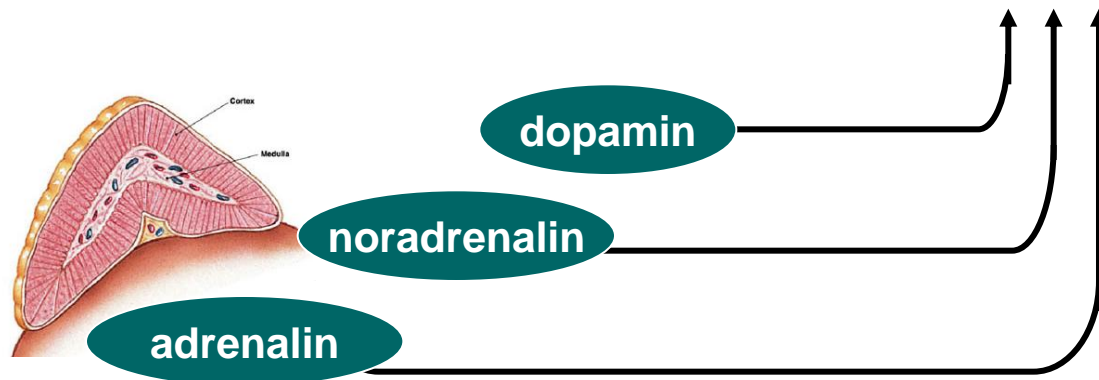


Feochromocytom

- analogie sympatoadrenální stresové odpovědi

Paroxysmální uvolnění katecholaminů

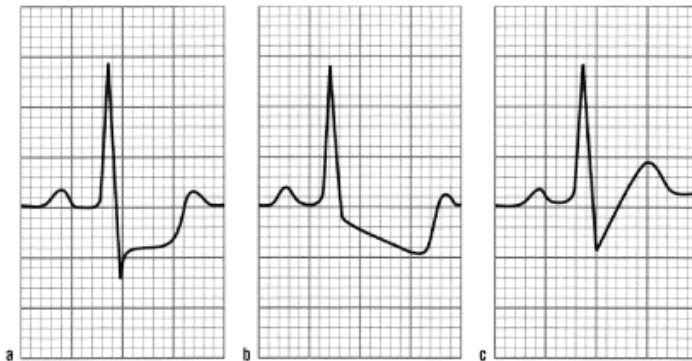
- Hypertenze (často paroxysmální)
- "Vaskulární katastrofy"
- GIT symptomy (zácpa ... spastický ileus)
- Pocení
- Cefalea
- Třes
- Periferní vasokonstrikce ...



Testy reaktivity na stres

1. Testy pituito - adrenální reaktivity
2. Testy kardiovaskulární reaktivity
3. Testy psychosociálních stresových faktorů

...



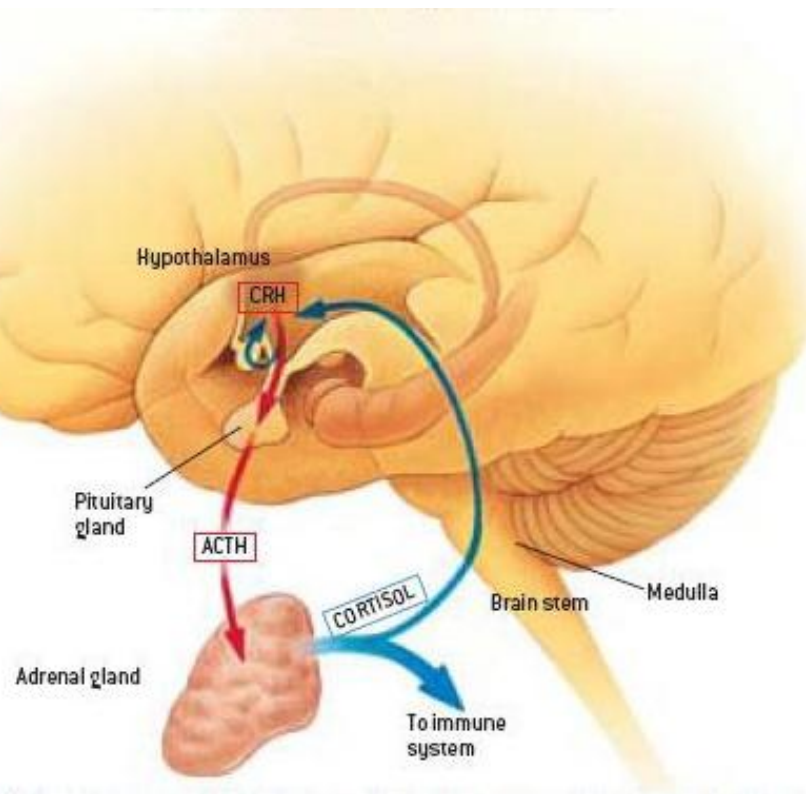
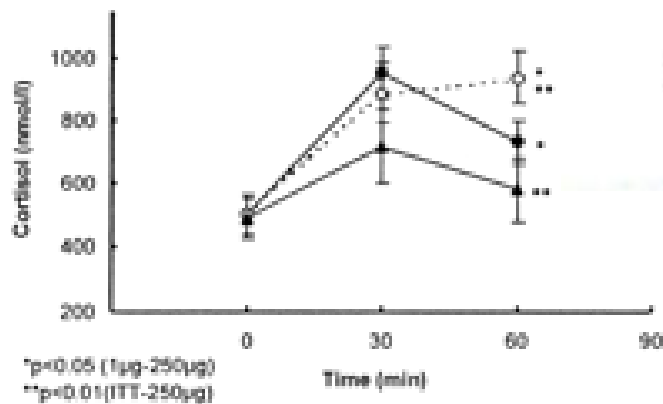
Bicyklová ergometrie



Testy pituito - adrenální reaktivity

ACTH test (Synacthen)

i.v. aplikace ACTH 0,25 mg
stimulace sekrece kortizolu
Normální reakce: kortizol > 550 ng/ml



Testy pituito - adrenální reaktivity

Inzulínový hypoglykemický test

Princip: inzulínem navozená hypoglykémie stimuluje kontraregulační hormony (STH, ACTH – kortizol) (glykémie má klesnout pod 2,2 mmol/l, jinak test není signifikantní)

Postup:

i.v. aplikace inzulínu (0,1 IU/kg) → hypoglykémie (< 2,2 mmol/l)
hypoglykémie stimuluje sekreci ACTH a GH
normální výsledky: STH > 10 ng/ml (> 400 pmol/l), P-kortizol > 18 µg / dl

Pozor: 10 % zdravých osob má test falešně patologický !



Psycho - sociální stres

= Emoční aktivace stresové odpovědi

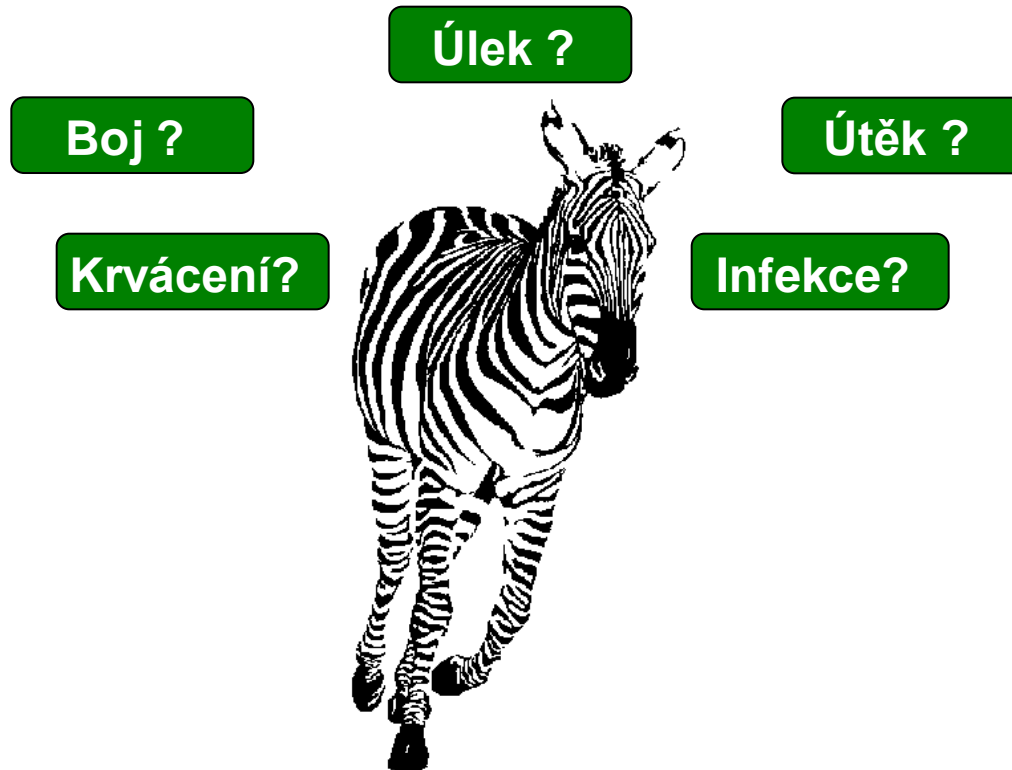
Spouštěcí úloha paleokortikální oblasti

**... protrahovaná aktivace sympatoadrenální +
adrenokortikální osy bez somat. benefitu**

... rizikový faktor vzniku psycho-somatických onemocnění

Stres a somatická onemocnění

Stresová reakce je nespecifickou odpovědí, připravující jedince k řešení nejrůznějších nepříznivých okolností



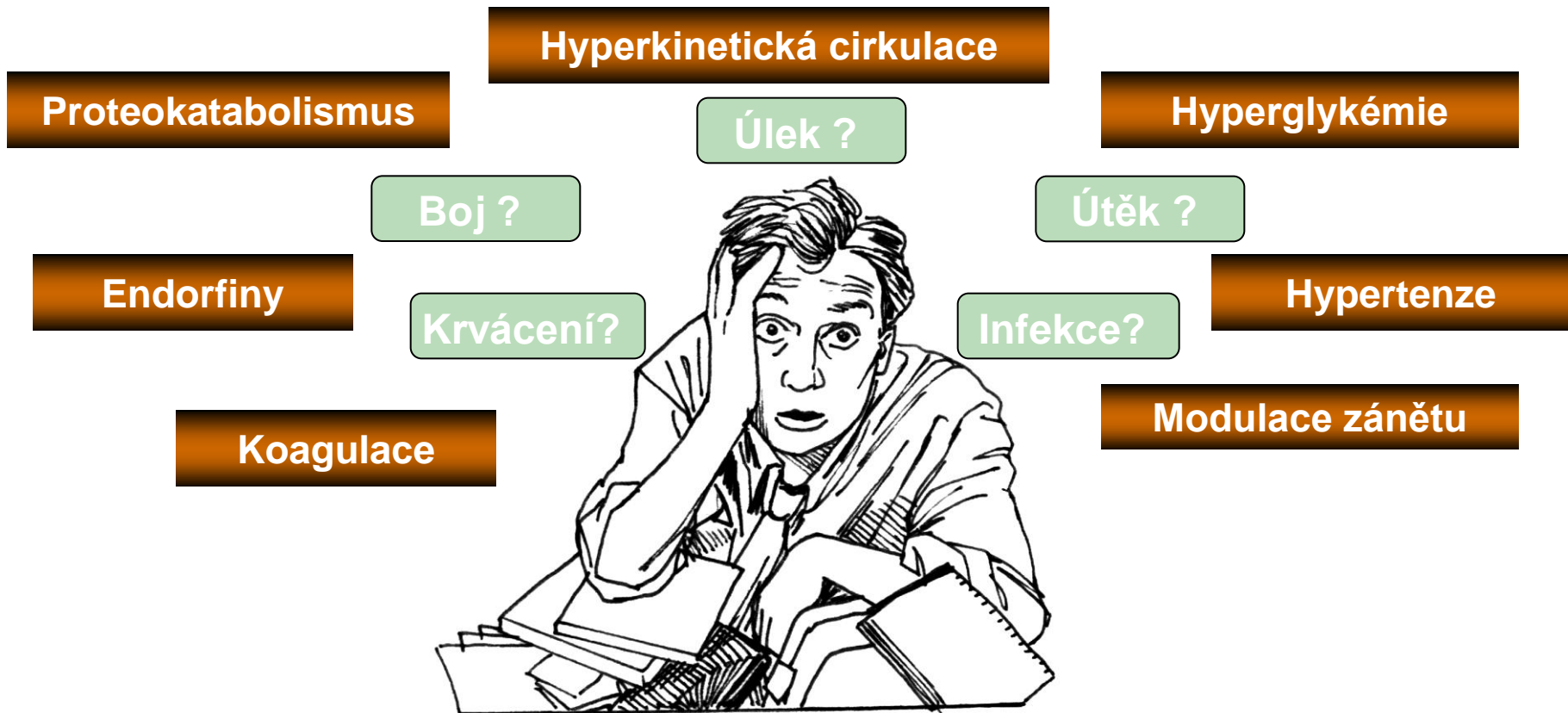
Stres a somatická onemocnění

Stresová reakce je nespecifickou odpovědí, připravující jedince k řešení nejrůznějších nepříznivých okolností



Stres a somatická onemocnění

Stresová reakce je nespecifickou odpovědí, připravující jedince k řešení nejrůznějších nepříznivých okolností



Stres a somatická onemocnění

Stresová reakce je nespecifickou odpovědí, připravující jedince k řešení nejrůznějších nepříznivých okolností

Proteokatabolismus

Hyperkinetická cirkulace

Hyperglykémie

Endorfiny

Hypertenze

Koagulace

Modulace zánětu



Stresová odpověď je fyziologickou obrannou reakcí s možnými patologickými důsledky

Stres a somatická onemocnění

Stresová odpověď má patologické důsledky pokud:

1 Schopnost reagovat na stres je narušena

= nedostatečná funkční rezerva mechanismů stresové reakce

- **Addisonský syndrom**
- **Hypopituitarismus**
- **Adrenomedulární insuficience**

Stres a somatická onemocnění

Stresová odpověď má patologické důsledky pokud:

- 1 Schopnost reagovat na stres je narušena**
- 2 Stresový podnět je excesivní nebo protrahovaný**

... a má nežádoucí vliv na různé fyziologické funkce:

- růst**
- reprodukce**
- imunita**
- chování...**

Stres a somatická onemocnění

Stresová odpověď má patologické důsledky pokud:

- 1 Schopnost reagovat na stres je narušena**
- 2 Stresový podnět je excesivní nebo protrahovaný**
- 3 Chronický stres se uplatní v kritických fázích vývoje jedince, kdy je zvýšená citlivost vůči stresu**

- Prenatální období
- Dětství
- Dospívání

Stres a somatická onemocnění

Stresová odpověď má patologické důsledky pokud:

- 1 Schopnost reagovat na stres je narušena**
- 2 Stresový podnět je excesivní nebo protrahovaný**
- 3 Chronický stres se uplatní v kritických fázích vývoje jedince, kdy je zvýšená citlivost vůči stresu**
- 4 Akutní nebo chronický stres se uplatní jako spouštěcí nebo rizikový faktor somatického onemocnění**

**Obvykle souvisí s (chronickým) psychosociálním stresem
... Psychosomatická medicína**

Stres a somatická onemocnění

Ateroskleróza

Hypertenze

ICHS

Iktus

Arytmie

Metabolický syndrom

Funkční dyspepsie

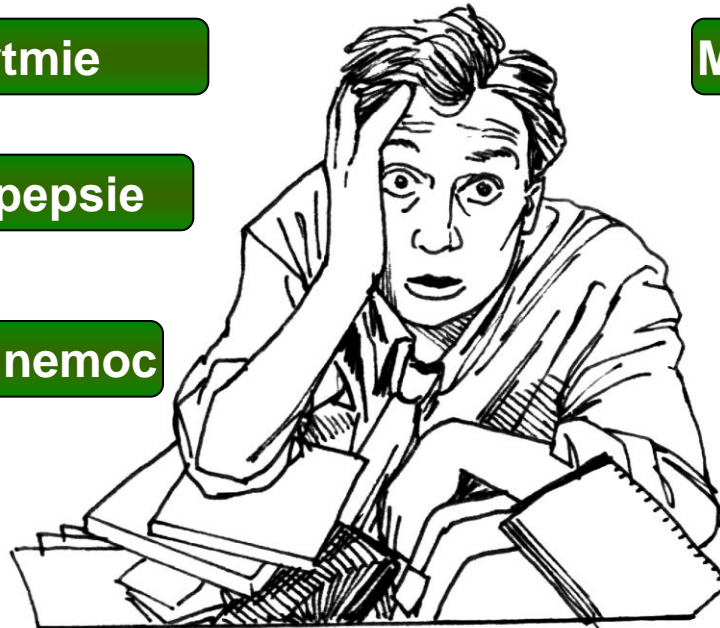
Senzitivita k infekci

Graves-Basedowova nemoc

Senzitivita k malignitám

Psoriáza

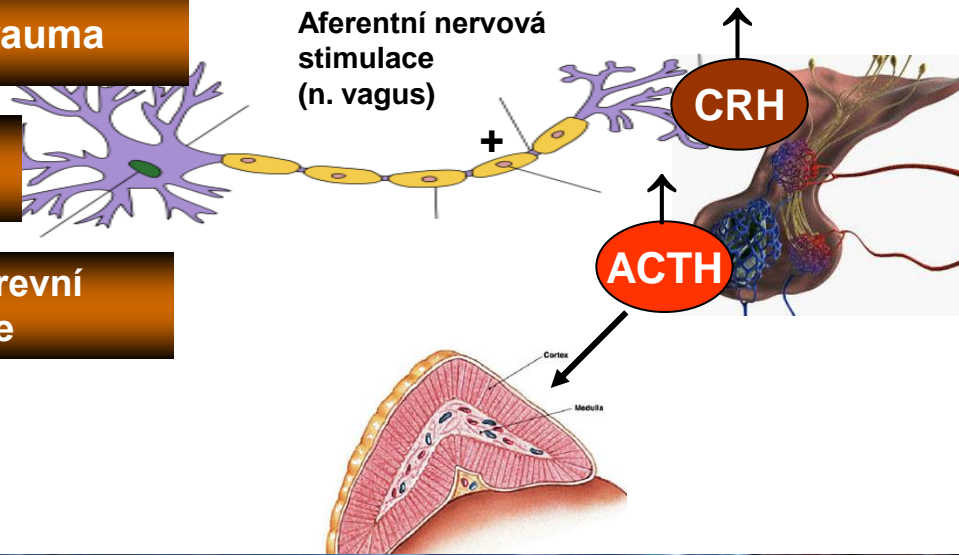
Pooperační reakce



Operační trauma

Předoperační příprava,
komorbidita

Anestézie, krevní
transfuze



Aseptické trauma a stresová odpověď
Pooperační T_{H1} imunoprese

Operační trauma

Předoperační příprava,
komorbidita

Anestézie, krevní
transfuze

Aferentní nervová
stimulace
(n. vagus)

CRH

ACTH

DHEA

kortizol

T_{H1} Ly

T_{H2} Ly

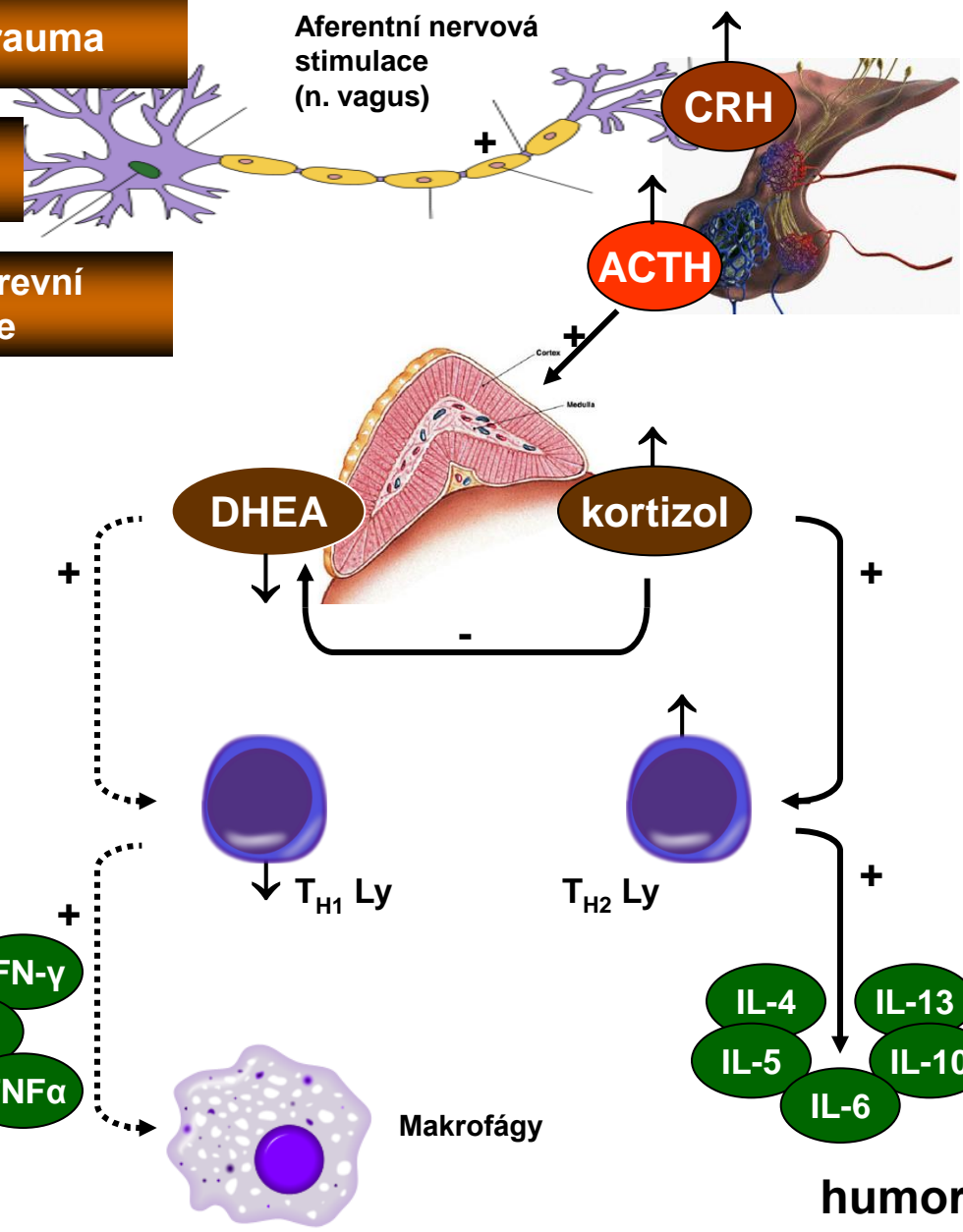
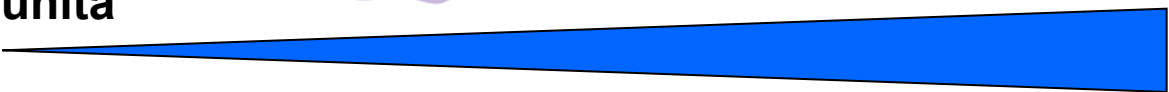
IFN- γ
IL-2
TNF α

Makrofágy

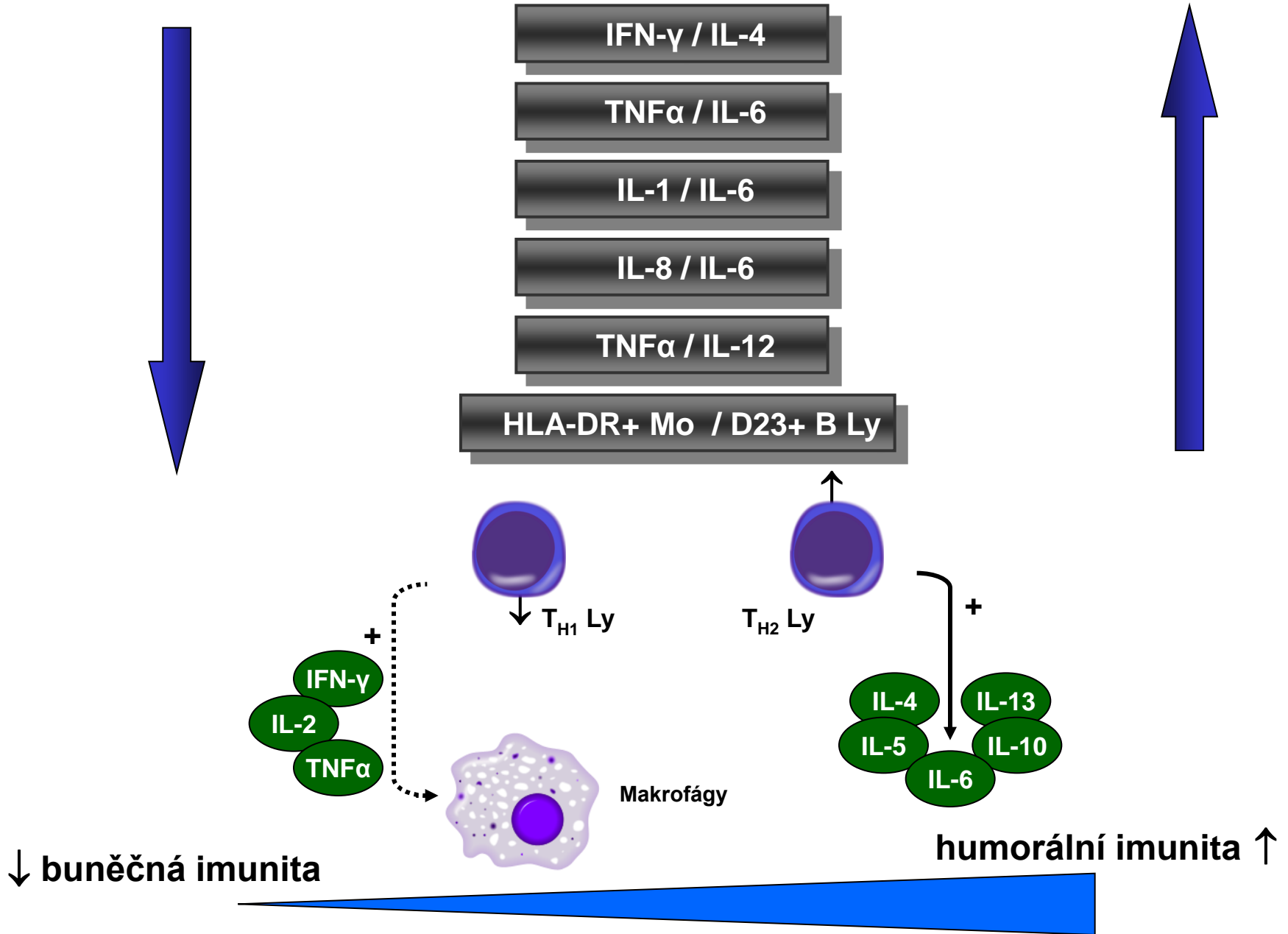
IL-4
IL-5
IL-6
IL-10
IL-13

↓ buněčná imunita

humorální imunita ↑

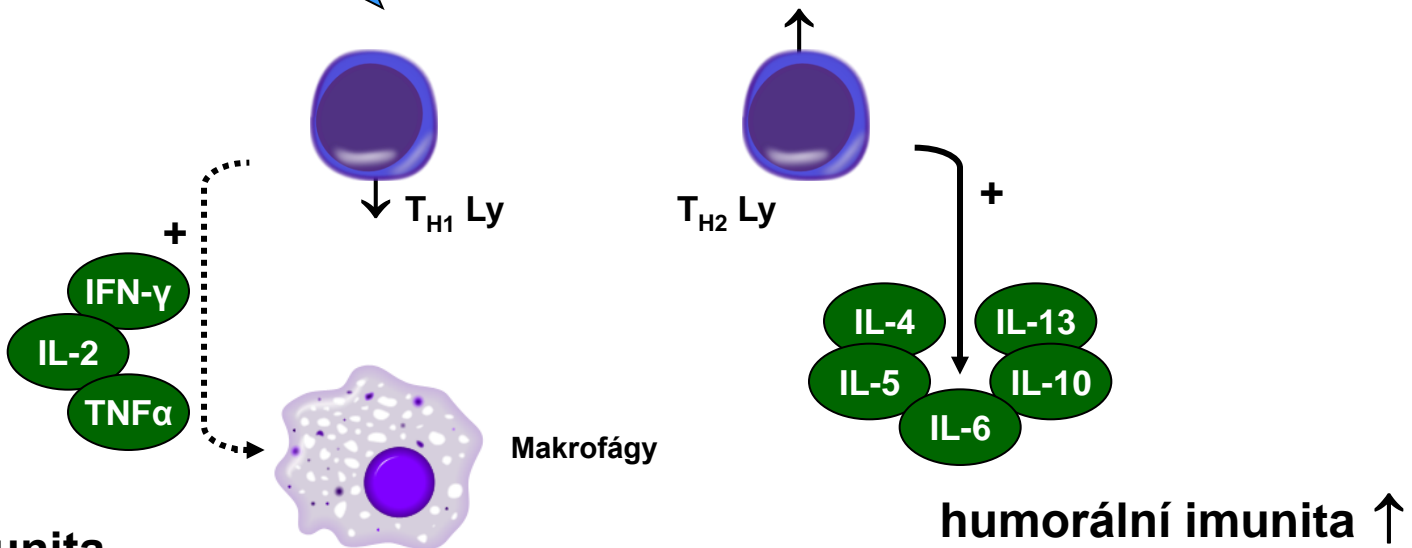


Indexy T_{H1} / T_{H2} odpovědi

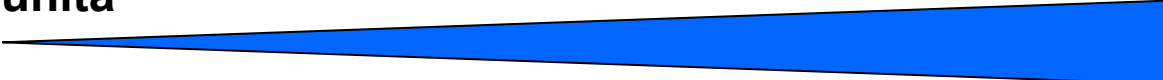




Omezená schopnost eliminovat zbytkové nádorové buňky po radikálním onkochirurgickém výkonu



\downarrow buněčná imunita

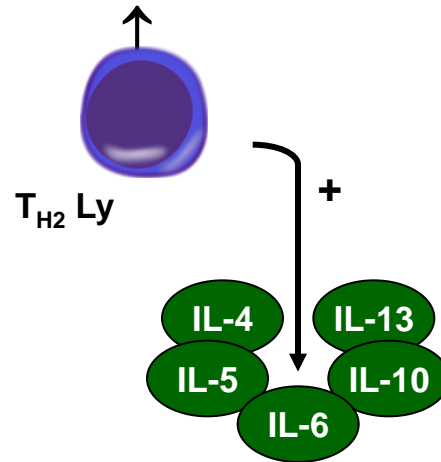
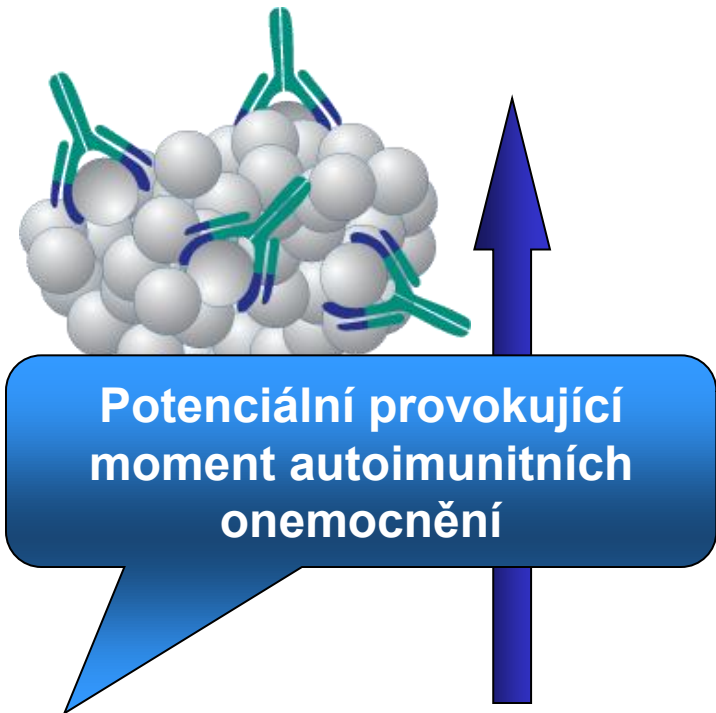




Graves-Basedowova n.

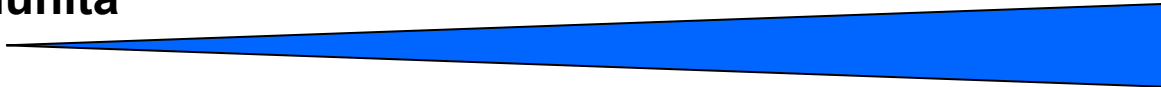


Psoriáza



↓ buněčná imunita

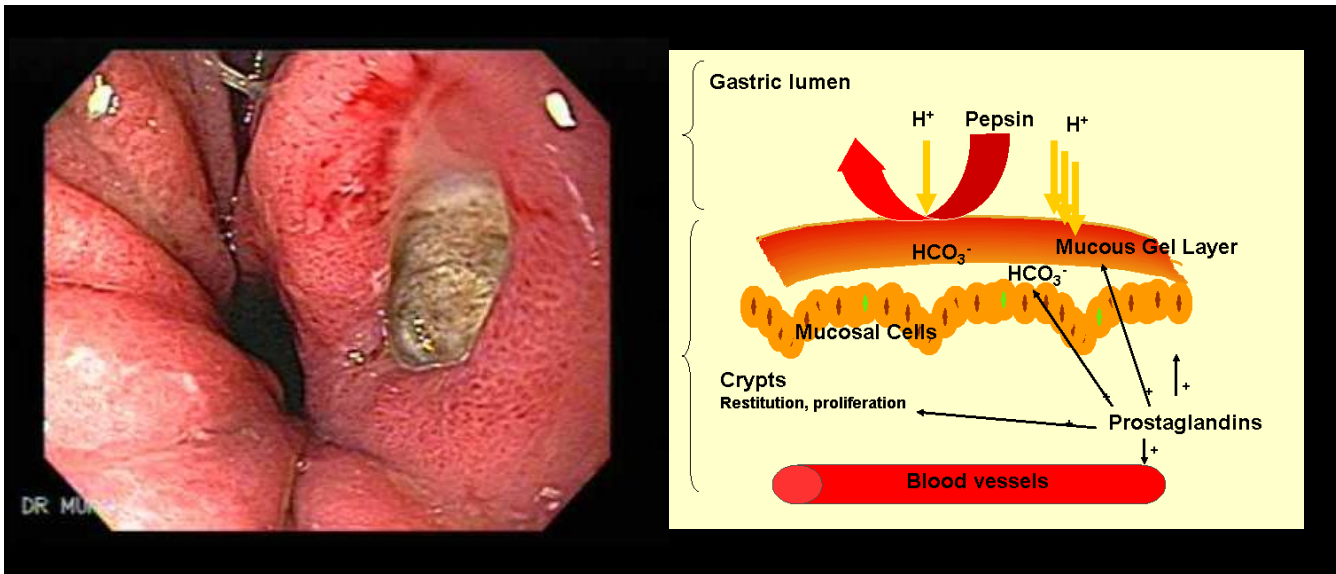
humorální imunita ↑



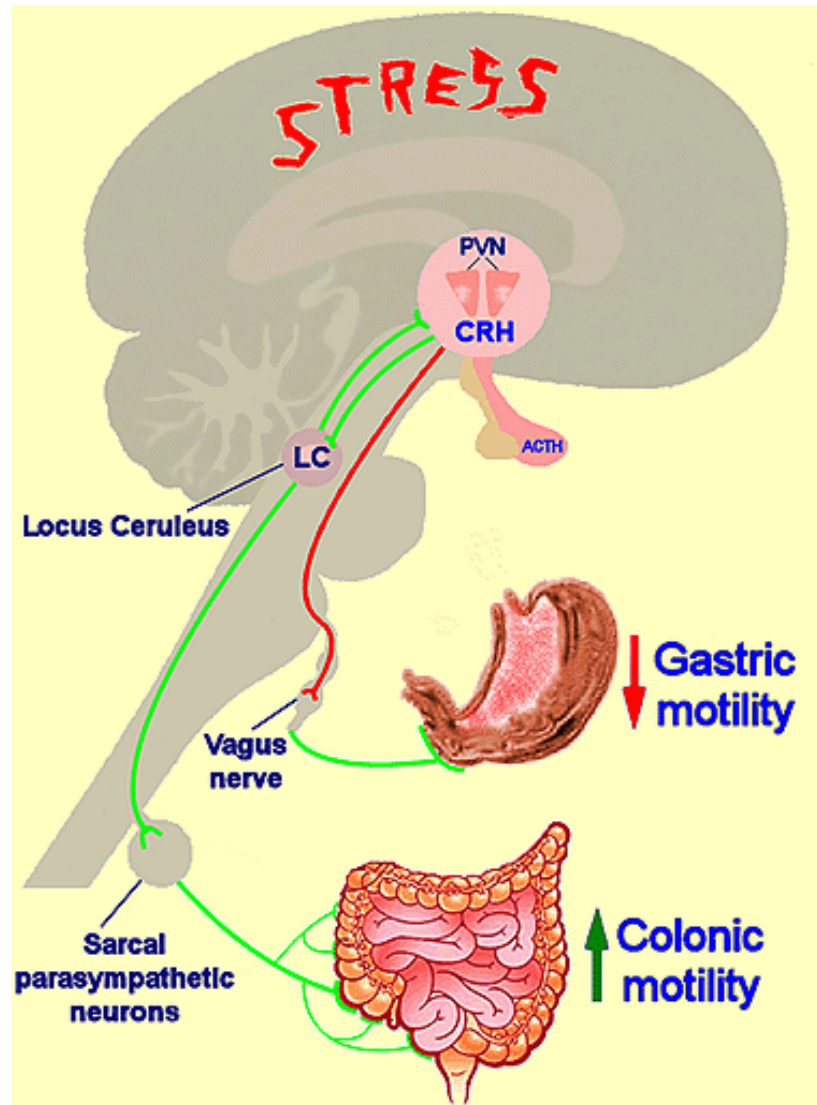
Stresový vřed

Cushingův vřed (po mozkové operaci)

Curlingův vřed (u popálenin)

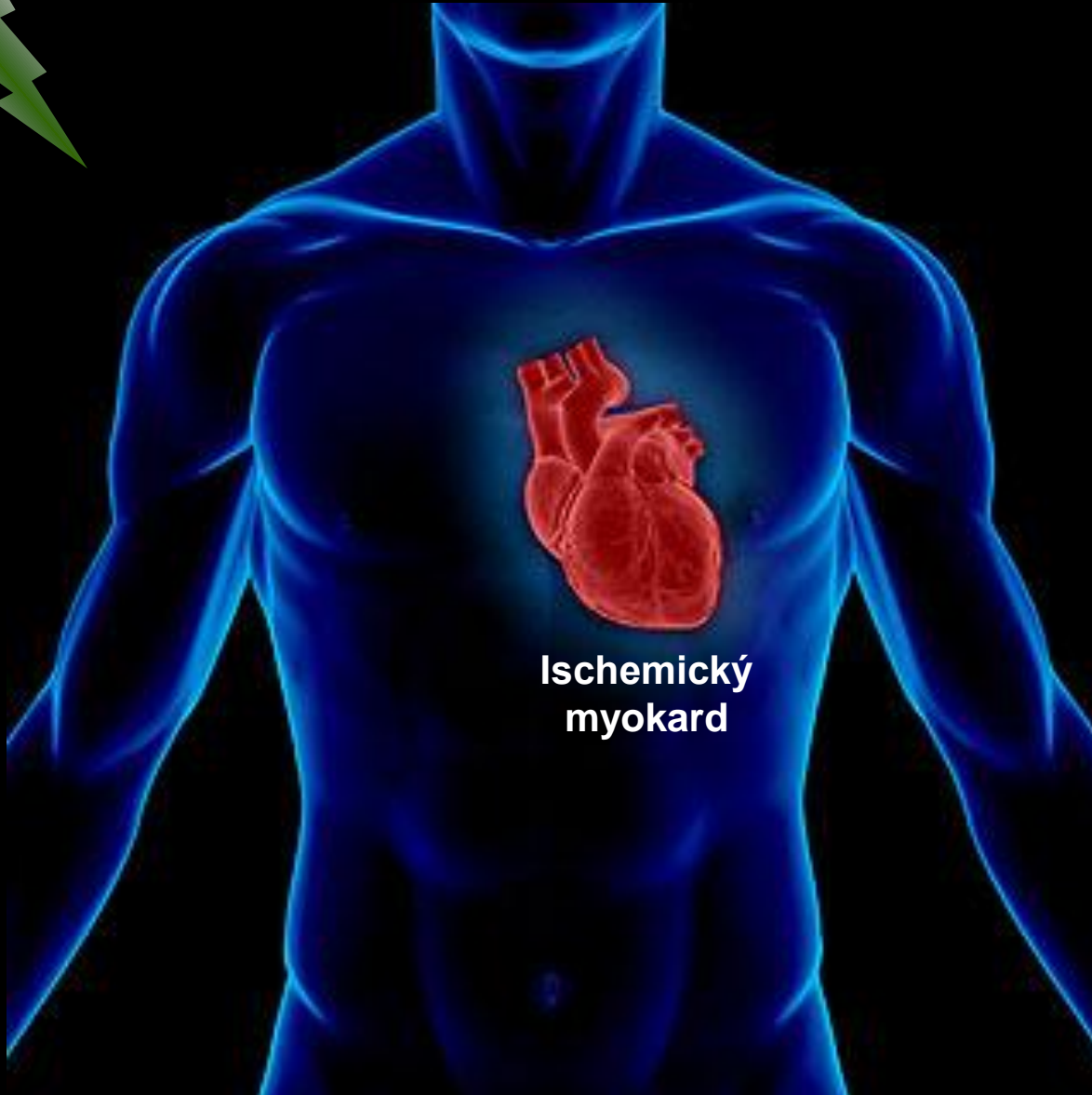


Funkční dyspepsie



Stres jako rizikový a provokující moment u ICHS

Akutní stres



Ischemický
myokard

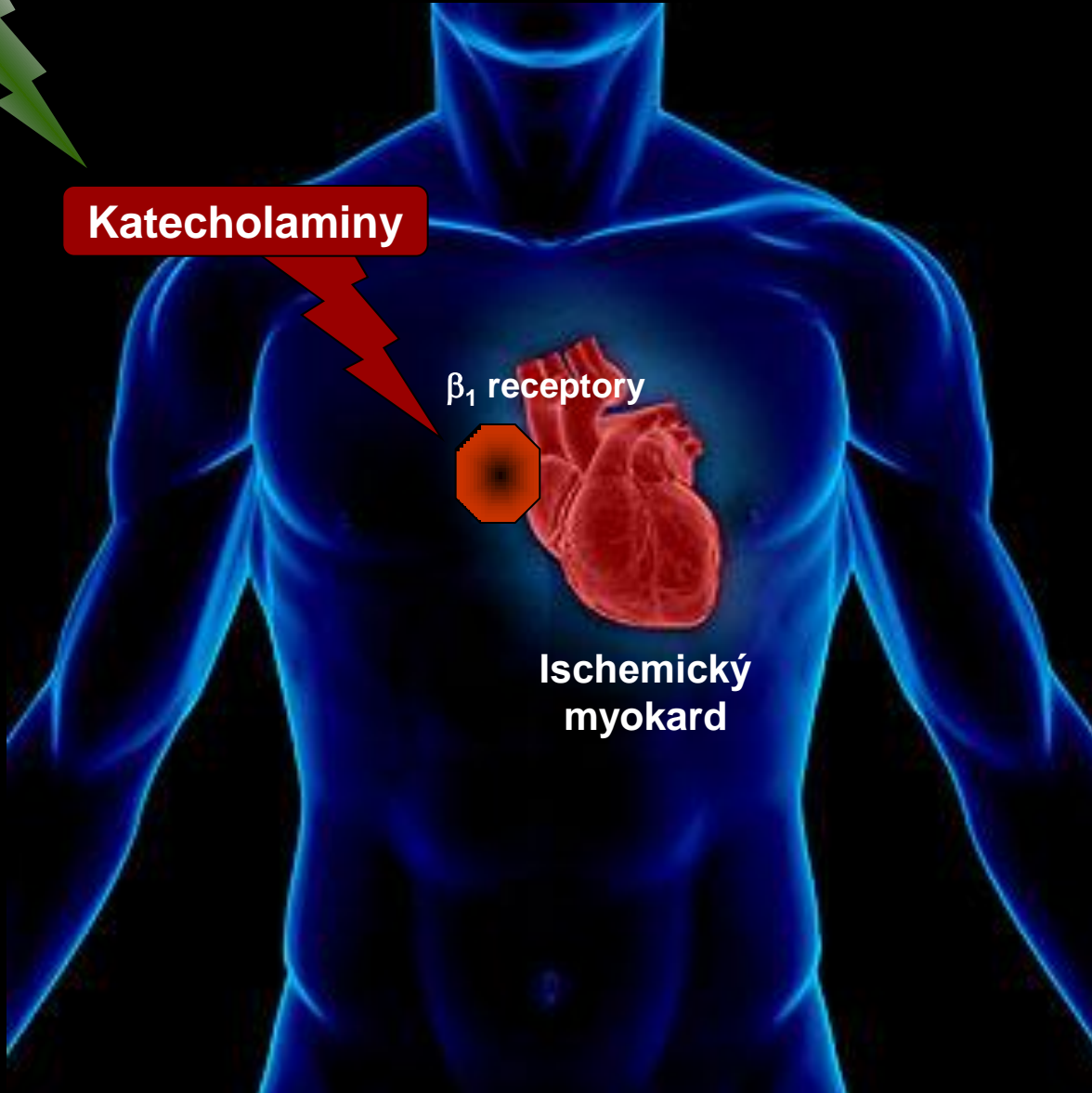
Stres jako rizikový a provokující moment u ICHS

Akutní stres

Katecholaminy

β_1 receptory

Ischemický
myokard



Stres jako rizikový a provokující moment u ICHS

Akutní stres

Katecholaminy

β_1 receptory

Chronotropní, inotropní efekt

Dromotropní, bathmotropní efekt

↑ CO

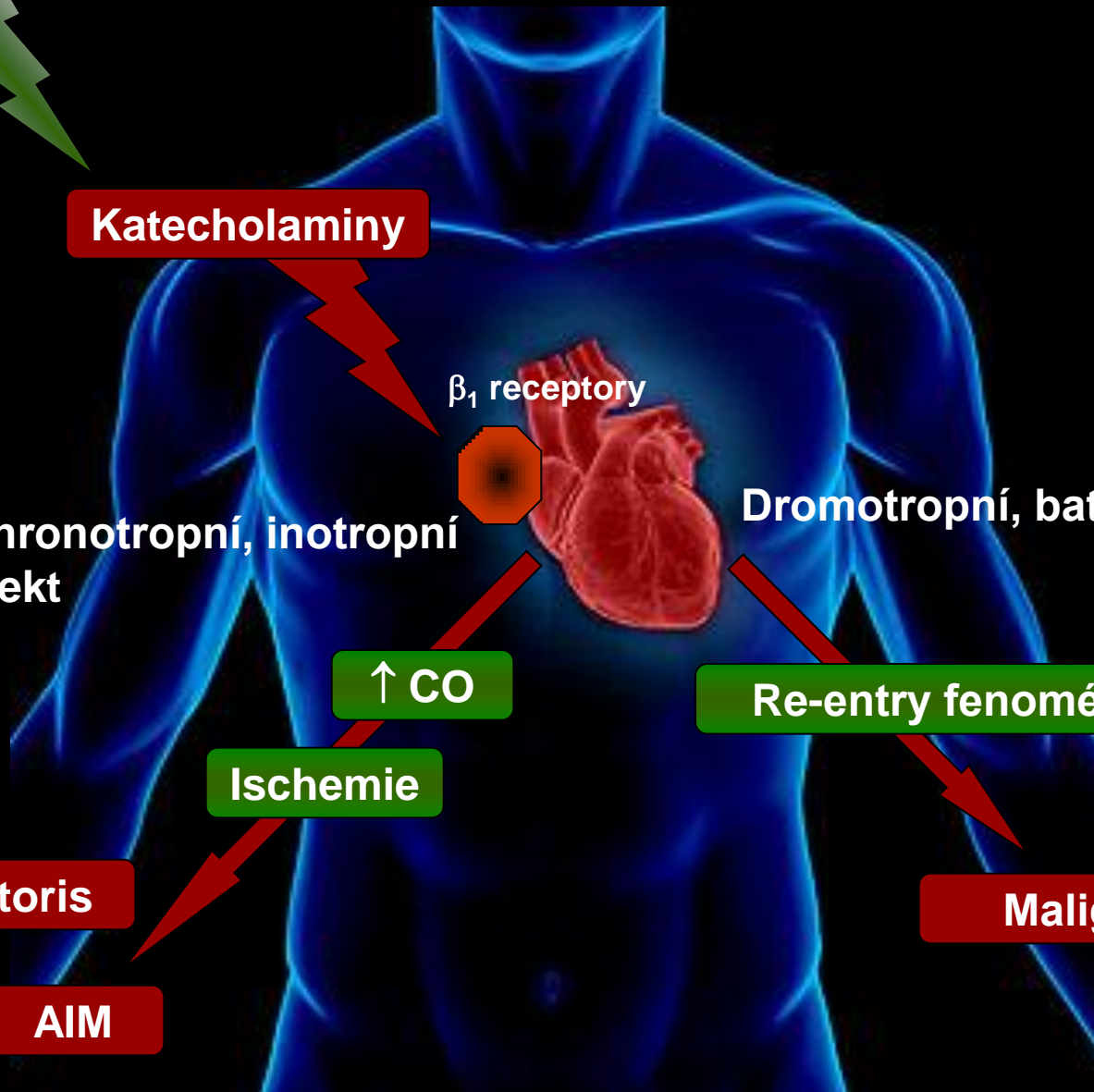
Re-entry fenomén

Ischemie

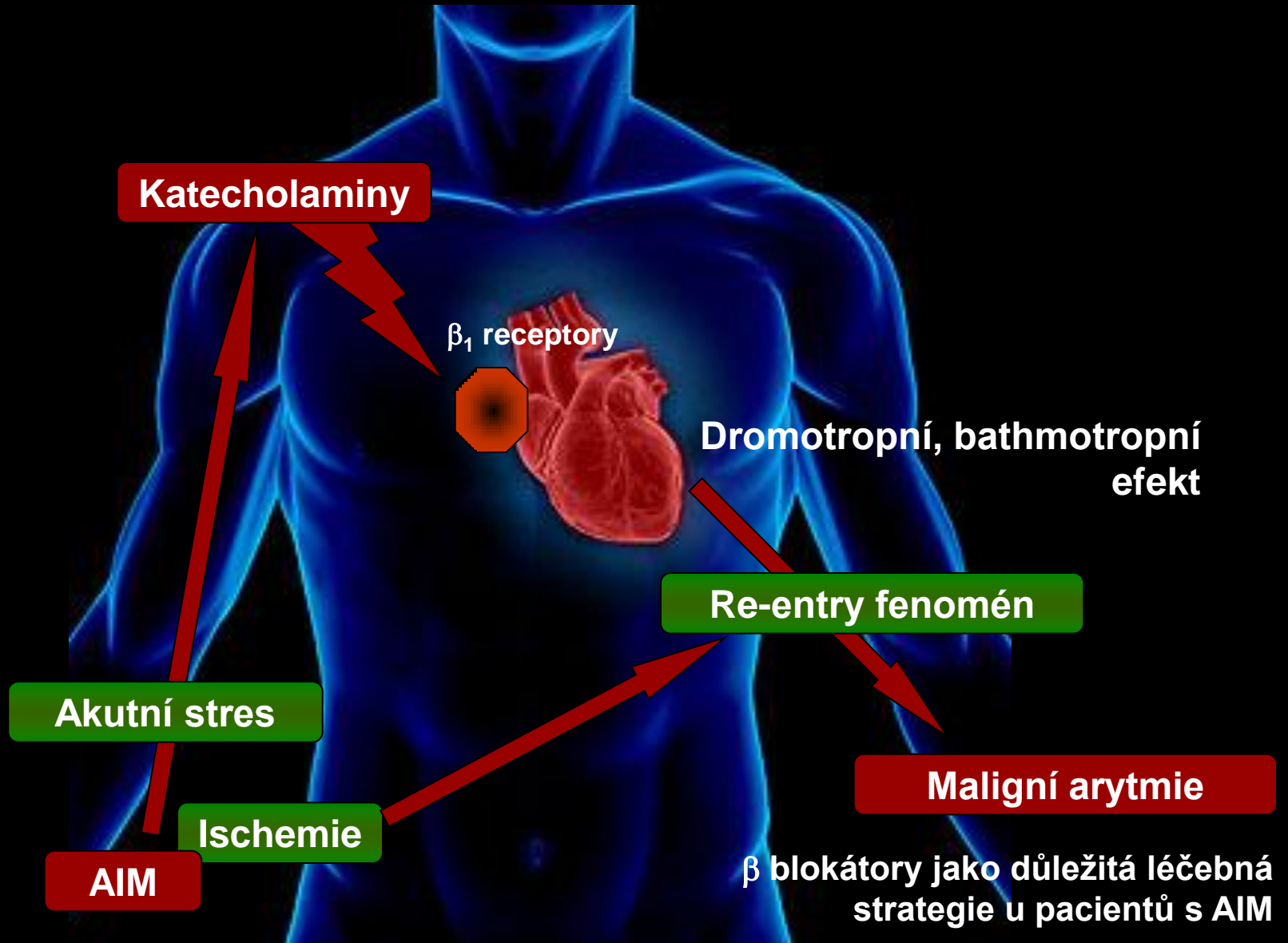
Angina pectoris

Maligní arytmie

AIM



Akutní infarkt myokardu – stres – arytmie



Stresová hypotéza metabolického (Reavenova) syndromu

Chronický stres

Kortisol

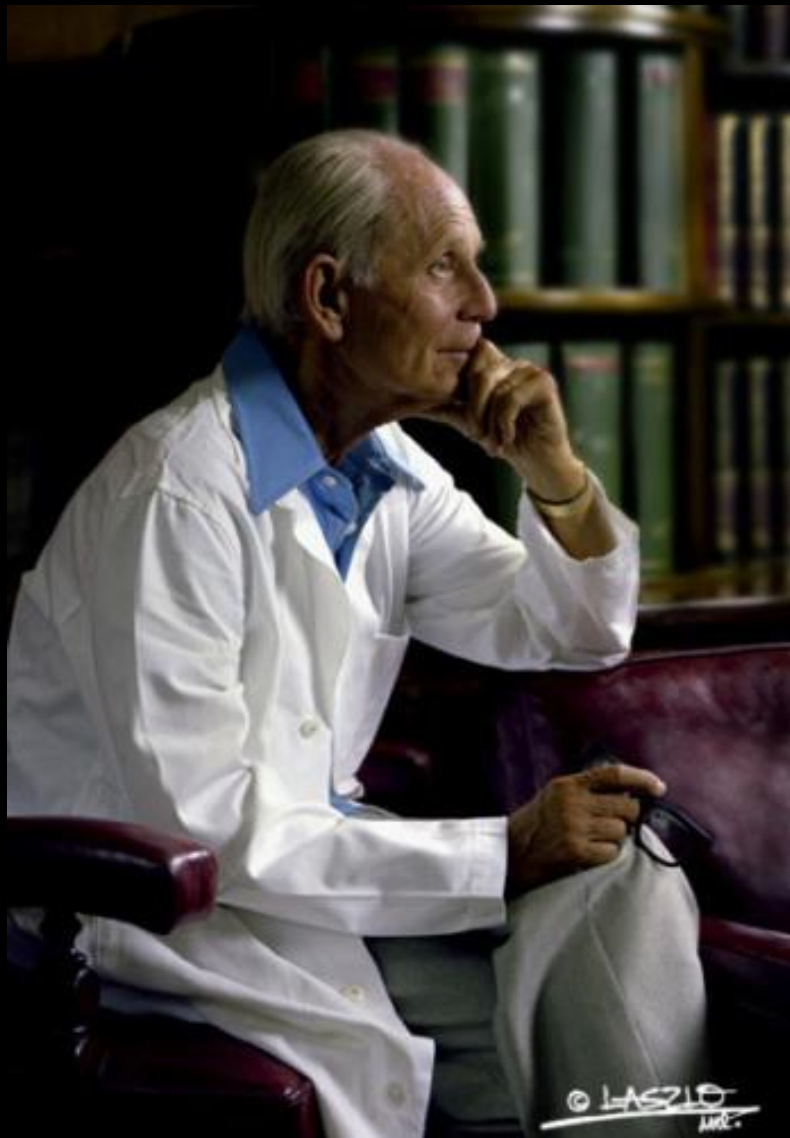
Ischemický
myokard

Cushingův sy

Obezita
DM 2. typu
Hypertenze
HLP
Ateroskleróza

Reavenův sy

Obezita
DM 2. typu
Hypertenze
HLP
Ateroskleróza



**Každý stres zanechává po
sobě neviditelnou jizvu.
Za přežití každé stresové
situace platí organizmus
tím, že je opět o něco
starší...**

Dr. Hans Selye



