

Stres a adaptácia

Boris Mravec

Mravec B.

Stres a adaptácia

SAP, Bratislava 2011, 332 strán

Publikácia bola vydaná za pomoci:

Carl Zeiss spol. s r. o. Bratislava
edukačného grantu spoločnosti Abbott

Publikácia vznikla aj na podklade riešenia grantových projektov:

Agentúry na podporu výskumu a vývoja (APVV-0045-06 a APVV-0007-10)
Európskeho fondu regionálneho rozvoja v rámci Operačného programu
Výskum a vývoj pre projekt „Vybudovanie centra excelentnosti pre náhle
cievne mozgové príhody na Lekárskej fakulte UK v Bratislave (ITMS 26240120015)“,
spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja
Vedeckej grantovej agentúry Ministerstva školstva Slovenskej republiky
a Slovenskej akadémie vied (VEGA 2/0010/09, 1/0258/10, 1/0260/10)

Jazyková úprava MUDr. Dagmar Maasová, CSc.

Sadzba Strelka

Tlač FABER 2011

© Boris Mravec 2011

Všetky práva v zmysle platného „autorského zákona“ patria autorovi.

ISBN 978-80-8095-067-5

Stres a adaptácia

Neuroendokrinná stresová reakcia, adaptácia organizmu a vznik chorôb

Autor

Doc. MUDr. Boris Mravec, PhD.

Ústav experimentálnej endokrinológie Slovenskej akadémie vied, Bratislava

Ústav patologickej fyziológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského, Bratislava

boris.mravec@savba.sk

Recenzenti

RNDr. Richard Kvetňanský, DrSc.

Ústav experimentálnej endokrinológie Slovenskej akadémie vied, Bratislava

Akademik MUDr. Ladislav Macho, DrSc.

Ústav experimentálnej endokrinológie Slovenskej akadémie vied, Bratislava

Doc. MUDr. Jaromír Mysliveček, PhD.

Fyziologický ústav 1. lekárskej fakulty Univerzity Karlovej, Praha

MUDr. Milan Vigaš, DrSc.

Ústav experimentálnej endokrinológie Slovenskej akadémie vied, Bratislava

Predhovor

Stres predstavuje všeobecne prítomný fenomén. Takmer každý jedinec sa denne stretáva s pôsobením stresorov, podnetov, ktoré vyvolávajú stresovú reakciu. Aj keď sa môže zdať, že stres predstavuje niečo negatívne, samotná stresová reakcia je veľmi dôležitá v prípade, že organizmu hrozí nebezpečenstvo. Nebezpečným sa stres stáva vtedy, keď na organizmus pôsobí dlhodobo.

Čo ale termín stres znamená? Jednotná a všeobecná definícia stále neexistuje. A to aj napriek tomu, že od čias Bernarda, ktorý popísal význam vnútorného prostredia, Cannona, ktorý sa venoval štúdiu účasti sympatikového nervového systému v udržiavaní homeostázy a klasických experimentov Selyeho, ktorý preukázal význam hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej osi pri zvládaní záťažových situácií, sa dosiahol výrazný pokrok v štúdiu mechanizmov stresovej reakcie. Podrobne boli popísané dráhy, podieľajúce sa na prenose signálov súvisiacich s pôsobením stresorov na organizmus, mechanizmy spracovania týchto signálov a mechanizmy centrálnej regulácie systémov stresovej reakcie, a to ako na systémovej, tak celulárnej a molekulárnej úrovni. Výskum stresu preukázal, na rozdiel od pôvodnej Selyeho doktríny nešpecifickosti stresovej reakcie, že aj keď stresová reakcia vykazuje pri pôsobení rôznych stresorov určité podobnosti, ide o reakciu špecifickú v závislosti od vyvolávajúceho podnetu. Výrazný pokrok sa dosiahol aj pri objasňovaní mechanizmov podieľajúcich sa na negatívnom pôsobení stresovej reakcie na činnosť orgánových systémov, pričom v súčasnosti sa do popredia dostáva koncept allostatického preťaženia. Zistilo sa, že aj keď chronické pôsobenie stresorov zväčša priamo nevyvoláva vznik chorôb, ide o permissívny faktor, ktorý môže mať u predisponovaného jedinca negatívny dopad na jeho zdravotný stav.

Zámerom publikácie je priblížiť súčasné poznatky, týkajúce sa stresovej reakcie a mechanizmov podieľajúcich sa na negatívnom pôsobení stresorov na organizmus. Pri príprave textov boli použité viaceré literárne zdroje, medzi iným aj klasické diela, ako sú *An Introduction to the Study of Experimental Medicine*, *The Wisdom of the Body* a *The Stress of Life*. Z ďalších monografií je potrebné obzvlášť spomenúť učebnicu *Williams Textbook of Endocrinology*; monografiu *Stress, Catecholamines, and Cardiovascular Disease*, ako aj česko-slovenské knižné publikácie *Život, adaptácia a stres* a *Neuroendokrinná reakcia v strese u človeka*. Ďalším podkladom pre prípravu textov boli časopisecké publikácie dostupné v databáze PubMed do augusta 2011. V textoch sú zainkorporované aj teoretické a experimentálne poznatky získané počas pôsobenia v Laboratóriu pre výskum stresu Ústavu experimentálnej endokrinológie SAV v Bratislave.

B. M.

Obsah

Reakcie organizmu na zmeny vo vonkajšom a vnútornom prostredí

1 Vnútorné prostredie	3
Zloženie vnútorného prostredia	3
2 Homeostáza	7
Homeostáza a sympatikoadrenálny systém	9
Relatívnosť stálosti vnútorného prostredia	9
Intracelulárna homeostáza	10
Homeostaty	10
Mechanizmus spätnej väzby	11
Mnohonásobné efektory	12
Zdieľanie spoločného efektora	13
Narušenie činnosti homeostatu a jeho prestavenie	14
Využitie umelých homeostatov v medicíne	16
3 Allostáza	17
Dopredná kontrola	18
Allostatické preťaženie	18
Vplyv allostatického preťaženia na činnosť orgánových systémov	20
4 Stresová reakcia	23
Koncepcia stresu a doktrína nešpecifickosti	24
Stresory	24
Psychologické stresory	26
Eustres	28
Distres	28
Ciele stresovej reakcie	29
Špecifita stresovej reakcie	30
Špecifita reakcie nadobličiek na distres	32

Neuronálne okruhy stresovej reakcie

5 Monitorovanie pôsobenia stresorov	37
Dráhy prenášajúce signály o pôsobení stresorov	38
Nervové dráhy	38
Senzorické dráhy	40
Viscerosenzitívne dráhy	40
Somatosenzitívne dráhy	42
Receptory viscerosenzitívnych a somatosenzitívnych zakončení	42

Humorálne dráhy	43
Prenos signálov pri pôsobení vybraných stresorov	44
Nadoblička ako senzor	46
6 Centrálné spracovanie signálov súvisiacich s pôsobením stresorov	47
Neuróny mozgového kmeňa	47
Nucleus tractus solitarii	48
Úloha monoaminergických neurónov v stresovej reakcii	49
Katecholaminergické neuróny	50
Noradrenalinergické neuróny	50
Medulla oblongata	51
Pons Varoli	51
Adrenalinergické neuróny	52
Význam katecholaminergických neurónov mozgu v stresovej reakcii .	53
Sérotoninergické neuróny	54
Nekatecholaminergické neuróny mozgového kmeňa	54
Dráhy nebezpečenstva	55
Neuróny cirkumventrikulárnych orgánov	55
Hypotalamické jadrá	56
Neuróny štruktúr limbického systému	57
Amygdala	58
Hipokampus	59
Mediálny prefrontálny kortex	59
Ďalšie limbické štruktúry	60
Štruktúry podieľajúce sa na nepriamej regulácii stresovej reakcie	60
Nucleus interstitialis striae terminalis	61
Hypotalamické jadrá	61
Emočne podmienené učenie a pamäť	62
Stres a odmeňovanie	63
Prekrývanie sa okruhov sprostredkujúcich stresovú reakciu, pamäťové procesy a odmeňovanie	63
Plasticita okruhov stresovej reakcie	64
Centrálné spracovanie signálov súvisiacich s pôsobením vybraných stresorov	64
Periférny zápal	64
Intraperitoneálna aplikácia hypertonického roztoku	66
7 Efektorové zložky stresovej reakcie	67
Centrálna integrácia stresovej reakcie	68
Nucleus paraventricularis hypotalamu ako integračné centrum stresovej reakcie	69
 Sympatiko-adrenálny systém	
8 Anatomické usporiadanie	75
Autonómny nervový systém	75
Základné anatomické členenie sympatikového nervového systému	77
Sympatkové pregangliové neuróny	77

Sympatikové postgangliové neuróny	78
Sympatikové gangliá	80
Lokalizácia sympatikových pregangliových a postgangliových neurónov vzhľadom na inervované orgány	81
Regulácia činnosti orgánov autonómnymi nervami	81
Mechanizmy neuroefektorového prenosu signálov	86
Neurotransmitery sympatikových postgangliových neurónov	86
Receptory efektorových buniek a transdukčné mechanizmy	88
Dreň nadobličiek	89
Inervácia drene nadobličiek	90
Cievne zásobenie drene nadobličiek	92
9 Regulácia činnosti sympatiko-adrenálneho systému	93
Centrálna regulácia sympatikového nervového systému	93
Generalizovaná a ohraničená reakcia	95
Vzťahy medzi sympatikovým nervovým systémom a dreňou nadobličiek	96
Špecifická reakcií jednotlivých zložiek sympatiko-adrenálneho systému	96
Všeobecné črty fyziologických regulácií sympatiko-adrenálnym systémom	97
Spätnoväzbová regulácia činnosti sympatiko-adrenálneho systému	97
10 Katecholamíny	99
Biosyntéza katecholamínov	99
Regulácia biosyntézy katecholamínov	101
Uskladňovanie a uvoľňovanie katecholamínov	102
Regulácia uvoľňovania katecholamínov z drene nadobličiek	102
Regulácia uvoľňovania katecholamínov zo sympatikových nervových zakončení	102
Katecholamíny v plazme	104
Metabolizmus a inaktivácia katecholamínov	104
Metabolické dráhy	106
Vylučovanie katecholamínov a ich metabolitov	107
Receptory pre katecholamíny	107
α -adrenergické receptory	108
β -adrenergické receptory	109
Zmeny v počte a funkciách adrenergických receptorov	110
11 Účinky katecholamínov	113
Kardiovaskulárne účinky	113
Viscerálne účinky	116
Metabolické účinky	119
Účinky katecholamínov na sekréciu hormónov	125
Vplyv cirkulujúcich katecholamínov na konsolidáciu pamäte	130
Komplexnosť účinkov katecholamínov počas stresovej reakcie	130

Hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálna os

12 Anatomické a funkčné charakteristiky	137
Neuroendokrinné neuróny nucleus paraventricularis hypothalami	137
Regulácia činnosti neurónov syntetizujúcich kortikoliberín	137
Kortikotropné bunky adenohypofýzy	139
Regulácia funkcie kortikotropov	139
Kôra nadobličiek	140
Inervácia kôry nadobličiek	142
Cievne zásobenie kôry nadobličiek	142
13 Regulácia činnosti hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej osi	143
Spätnoväzobná regulácia činnosti hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej osi	143
14 Glukokortikoidy	145
Biosyntéza glukokortikoidov	145
Regulácia uvoľňovania glukokortikoidov	146
Receptory pre glukokortikoidy	147
Glukokortikoidy v plazme	147
Metabolizmus glukokortikoidov	147
15 Účinky glukokortikoidov	149
Metabolické účinky	149
Imunitné funkcie a zápalové procesy	151
Svalové, kostné a spojivové tkanivá	153
Homeostáza tekutín a elektrolytov	153
Kardiovaskulárny systém	155
Biosyntéza a plazmatické hladiny katecholamínov	155
Gastrointestinálny systém	155
Neuropsychické účinky a vplyv na správanie	155
Vývin	156
Endokrinné orgány	157
Stresová reakcia	157
16 Cirkadiánne rytmy v aktivite neuroendokrinných systémov stresovej reakcie	159
Hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálna os	159
Sympatiko-adrenálny systém	160
17 Interakcie medzi sympatiko-adrenálnym systémom a hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnou osou	161
Účinky hormónov hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej osi na aktivitu sympatiko-adrenálneho systému	161
Účinky sympatiko-adrenálneho systému na činnosť hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej osi	163

Aktivita ďalších nervových a neuro-endokrinných systémov počas pôsobenia stresu

18 Parasympatikový nervový systém	167
Nervus vagus a stresová reakcia	167
Anatomické a funkčné interakcie medzi parasympatikovým a sympatikovým nervovým systémom	168
Centrálne interakcie	168
Vago-sympatikový reflex	168
Nucleus tractus solitarii	170
Nucleus paraventricularis hypothalami	170
Autonómne pregangliové neuróny	172
Periférne interakcie	172
Sympatikové prevertebrálne gangliá	172
Axo-axonálne interakcie	173
Presynaptické interakcie	173
Postsynaptické interakcie	174
Parakrinné účinky	174
Príklady periférnych interakcií	174
Intrakardiálny nervový systém	175
Dreň nadobličky	175
Truncus vagalis	175
19 Zmeny aktivity ďalších endokrinných žliaz počas stresovej reakcie	177
Vazopresín	177
Renín-angiotenzín-aldosterónový systém	177
Rastový hormón	177
Prolaktín	178
Hormóny štítnej žľazy	178
Pohlavné hormóny	178
Endorfíny	178

Vybrané neuro-endokrinné reakcie na pôsobenie stresorov

20 Pôsobenie chladu	181
Regulácia dodávky substrátov	182
Kardiovaskulárne zmeny počas expozície chladu	182
Aklimatizácia na chlad	183
21 Hypoglykémia	185
Regulácia reakcie drene nadobličiek	185
Dreň nadobličiek a kontraregulačná reakcia	186

22	Príjem potravy a hladovanie	189
	Príjem potravy	189
	Dreň nadobličiek a príjem potravy	190
	Hladovanie	190
	Dreň nadobličiek a hladovanie	190
	Ďalšie neuroendokrinné systémy a hladovanie	191
23	Fyzická aktivita, trauma, zlyhanie cirkulácie a hypoxia	193
	Fyzická aktivita (cvičenie)	193
	Účinky katecholamínov počas fyzickej aktivity	194
	Trauma, zlyhanie cirkulácie a hypoxia	194
	Fyziologické dôsledky sympatiko-adrenálnej aktivity	195
24	Reprodukčné funkcie, menštruácia a gravidita	197
Stres a choroby		
25	Účinok akútneho stresu	201
	Nadmerná sympatiko-adrenálna stimulácia u kriticky chorých pacientov	201
26	Účinok chronického stresu	203
	Senzitizácia stresovej reakcie	203
	Adaptácia na chronické pôsobenie stresorov	205
	Chronický stres a vznik chorôb	205
27	Stratégie, ktoré organizmus využíva v reakcii na pôsobenie stresorov	207
28	Imunitný systém	209
	Neuro-endokrinná-imunitné interakcie	209
	Špecifická reakcia imunitného systému na pôsobenie stresorov	211
	Infekčné choroby	212
	Choroby vznikajúce v dôsledku inhibície imunitných reakcií	212
	Starnutie, stres a imunitné funkcie	212
29	Nádorové choroby	215
	Účinky sympatiko-adrenálneho systému	216
	Účinky hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej osi	217
	Obohatené prostredie a stresová reakcia	218
	Klinický význam	219
30	Kardiovaskulárny systém	221
	Regulácia krvného tlaku sympatikovým nervovým systémom	221
	Úloha katecholamínov pri poškodení kardiomyocytov vyvolanom pôsobením stresorov	221
	Úloha glukokortikoidov pri poškodení kardiomyocytov vyvolanom pôsobením stresorov	224

Hypertenzia	224
Infarkt myokardu	225
Tako-tsubo kardiomyopatia	226
31 Metabolizmus	227
Stres a príjem potravy	227
Inzulínorezistencia a diabetes mellitus	228
Neuroendokrinné mechanizmy vzniku inzulínorezistencie	228
Metabolický syndróm	229
32 Gastrointestinálny systém	231
Gastroezofágový reflux	231
Funkčná dyspepsia	231
Peptické vredy	232
Zápalová choroba čriev	232
Bariérové funkcie čriev	232
Syndróm dráždivého čreva	233
Chronické vírusové hepatitídy	233
Cirhóza pečene	233
33 Reprodukčný systém	235
Reprodukčné funkcie	235
Amenorea	236
Syndróm polycystických ovárií	236
34 Nervový systém	237
Psychické poruchy	237
Depresia	237
Epigenetické faktory, stres a depresia	238
Neurodegeneratívne choroby	239
Neurozápal	239
Alzheimerova choroba	240
Parkinsonova choroba	241
Sclerosis multiplex	241
35 Pacient, lekár a stres	243
Prístup pacienta k chorobe	243
Prístup lekára	243
Opatrovatelia chronicky chorých pacientov	244

Stres a adaptácia

36 Adaptačné mechanizmy	247
Faktory ovplyvňujúce schopnosť adaptácie	247
Fyziologická a anatomická rezerva	248
Čas	248
Genetická výbava	248

Vek	248
Zdravotný stav	249
Výživa	249
Cyklus spánok-bdenie	249
Odolnosť voči záťaži	250
Psychosociálne faktory	250
Individuálne rozdiely v reakcii na pôsobenie stresorov	250
Adaptačné <i>versus</i> maladaptačné reakcie	251

Appendix

A História výskumu stresu	255
Claude Bernard	255
Walter Bradford Cannon	256
Hans Selye	257
Všeobecný adaptačný syndróm	259
Imunohistochemické, elektrofyziologické a biochemické štúdie	260
Výskum neuroendokrinnnej stresovej reakcie na Slovensku	261
Výskum centrálnych mechanizmov regulujúcich stresovú reakciu	265
Výskum periférnych mechanizmov regulujúcich stresovú reakciu	267
Vývoj definície stresovej reakcie	267
B Fylogénéza systémov neuroendokrinnnej stresovej reakcie	269
Katecholaminergický systém	270
Hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálna os	270
Lokalizácia chrómafínných buniek a buniek syntetizujúcich steroidy	271
Ryby	271
Obojživelníky	272
Plazy	272
Vtáky	273
Cicavce	274
Glukokortikoidy u sociálnych cicavcov	274
C Experimentálny výskum stresu	277
Výskum stresovej reakcie u laboratórnych zvierat	277
Validita	278
Modely stresu a experimentálne zvieratá	278
Typ stresora	278
Frekvencia, dĺžka trvania a intenzita stresora	279
Imobilizačný stres	279
Uchopenie zvieratá	279
Éterový stres	279
Hypoglykemický stres	280
Modely nociceptívneho stresu	280
Formalínový stres	280
Kapsaicínom indukovaná bolesť	280
Chladový stres	280

Hemoragický stres	280
Intraperitoneálna aplikácia hypertonického roztoku	281
Test núteného plávania	281
Sociálne stresory	281
Expozícia dominantnému jedincovi alebo predátorovi	281
Izolačný stres	281
Model založený na pozorovaní iného jedinca exponovaného stresoru	282
Model opatrovateľskej starostlivosti	282
Separačný stres	282
Klinicky používané stresory	282
D Metódy využívané na posúdenie aktivity systémov stresovej reakcie	283
Dreň nadobličiek	283
Sympatikový nervový systém	283
Hladihy noradrenalinu v plazme a moči	283
Kanylačné techniky u zvierat	285
Kinetické techniky	285
Záznam elektrickej nervovej aktivity	285
Ďalšie prístupy	286
Neinvazívne metódy	286
Variabilita srdcovej frekvencie	286
E Stres a emócie	289
Teórie vzniku emócií	289
Jamesova-Langeho teória	289
Cannonova-Bardova teória	290
Schachterova teória	292
Teória somatických markerov	292
Arnoldovej teória	292
Prefrontálny kortex, stresová reakcia a emócie	293
Stresová reakcia a podmienenie	293
Obojstrannosť podmieneného spojenia	293
Stresová reakcia z pohľadu podmienenia	294
Literatúra	297
Zoznam skratiek	313
Zoznam tabuliek	317
Zoznam obrázkov	318
Index	320

Stres a adaptácia

Neuroendokrinná stresová reakcia, adaptácia organizmu a vznik chorôb

Reakcie organizmu na zmeny vo vonkajšom a vnútornom prostredí

Organizmy sa počas svojho života zväčša nenachádzajú v optimálnom a nemeniacom sa prostredí. Naopak, vonkajšie prostredie sa vyznačuje častými a niekedy výraznými zmenami svojich fyzikálno-chemických charakteristík. Okrem toho sú organizmy vystavené neustálej kompetícii či už v rámci svojho druhu alebo medzidruhovo. Na organizmus teda neustále pôsobia rôzne podnety vonkajšieho prostredia (napr. chlad, teplo, kompetícia o zdroje potravy), čo vedie k následným zmenám vo vnútornom prostredí organizmu (napr. zmena telesnej teploty, glykémie a osmolality extracelulárnej tekutiny). Aby mohli organizmy prežívať aj v nepriaznivých podmienkach vonkajšieho prostredia, vyvinuli sa u nich vysoko komplexné mechanizmy zabezpečujúce relatívnu stálosť vnútorného prostredia aj v nepriaznivých podmienkach, panujúcich vo vonkajšom prostredí. Zatiaľ čo u jednobunkových organizmov ide o systémy zabezpečujúce relatívnu stálosť zloženia vnútrobunkového prostredia, u vyšších organizmov sa pridružuje aj udržiavanie relatívnej stálosti chemického zloženia a teploty vnútorného prostredia, t.j. extracelulárnej tekutiny, ktorá sa nachádza v okolí väčšiny buniek organizmu. Adaptačné systémy tak umožnili rozšírenie organizmov do rôznorodých, často aj nepriaznivých biotopov.

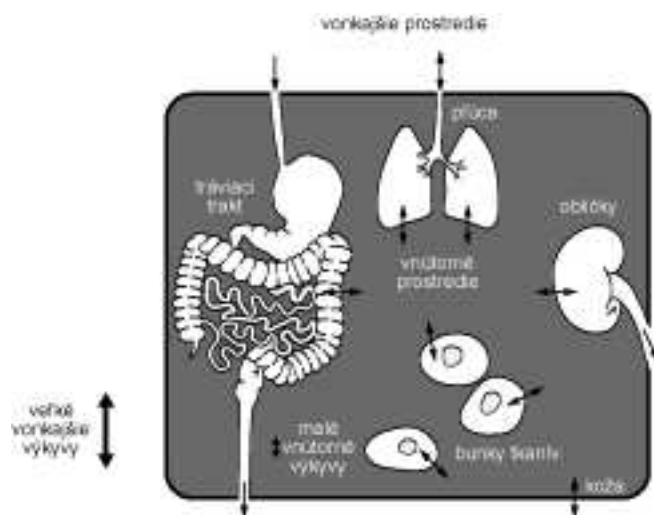
Vnútorné prostredie

Väčšina buniek mnohobunkových organizmov sa nachádza v prostredí vyplnenom extracelulárnou tekutinou, ktorá vytvára tzv. vnútorné prostredie organizmu. Francúzsky fyziológ C. Bernard ako prvý podrobne popísal význam stabilného vnútorného prostredia, pre ktoré zaviedol termín *milieu intérieur*. V knihe *Leçons sur les Phénomènes de la Vie Communs aux Animaux et aux Vegetaux* vydanej v roku 1878 uviedol, že všetky vitálne mechanizmy majú jeden cieľ, a to zachovanie podmienok pre život prostredníctvom udržiavania stálosti vnútorného prostredia. Vychádzal pritom z predstavy, že život je možný iba vtedy, keď sa bunky a tkanivá organizmu nachádzajú v prostredí, ktorého zloženie zostáva konštantné (s extrémne úzkym rozmedzím výkyvov), pričom všetky biologické sily sú zamerané na dosiahnutie tohto cieľa. Bernard predpokladal, že vnútorné prostredie organizmu sa nachádza v stave dynamickej rovnováhy, kedy zmena v jednom parametri a smere ihneď vyvolá kompenzačné reakcie, ktoré upravujú stav vo vnútornom prostredí na východiskové podmienky. Organizmus teda aktívne udržiava konštantné chemické zloženie a teplotu vnútorného prostredia, a to prostredníctvom veľkého množstva neustále prebiehajúcich kompenzačných reakcií. Stabilné vnútorné prostredie poskytuje vyšším organizmom vysoký stupeň fyziologickej nezávislosti od vonkajšieho prostredia, ktoré sa vyznačuje premenlivosťou. V prípade, že dôjde k zlyhaniu kompenzačných reakcií, ako je tomu pri rôznych patologických stavoch, dochádza k ohrozeniu života.

Bernard uskutočnil iba niekoľko experimentov zameraných na štúdium mechanizmov podieľajúcich sa na udržiavaní stálosti vnútorného prostredia a teda jeho myšlienka o konštantnosti vnútorného prostredia bola založená skôr na filozofickom ako experimentálnom podklade. Navyše, pod pojmom vnútorné prostredie mal na mysli intravaskulárnu tekutinu (krv), pričom práve na regulácii jej zloženia bol prvotne založený jeho fyziologický princíp udržiavania stálosti vnútorného prostredia. Avšak vnútorné prostredie, tak ako ho definoval, predstavuje skôr intersticiálna tekutina, ktorá obmýva bunky tkanív (Morris, 1987).

Zloženie vnútorného prostredia

Vnútoré prostredie možno vo všeobecnosti definovať ako extracelulárnu zložku organizmu. Tento kompartment možno ďalej rozdeliť na viacero subkompartmentov, ako sú krvná plazma, lymfa, cerebrospinálna tekutina, tekutina v serózných dutinách, vnútroočná tekutina a tekutina v medzibunkových priestoroch jednotlivých tkanív. Tekutina



Obrázok 1. Schematické znázornenie vnútorného prostredia. Bunky jednotlivých tkanív sú obmývané extracelulárnou tekutinou, tvoriacou vnútorné prostredie organizmu. Výmena chemických látok a energie medzi organizmom a vonkajším prostredím sa uskutočňuje prostredníctvom tráviaceho traktu, pľúc, obličiek a kože. Fyziologické mechanizmy zabezpečujú, že aj pri výrazných fyzikálno-chemických zmenách vo vonkajšom prostredí dochádza iba k relatívne malým výkyvom v chemickom zložení a fyzikálnych charakteristikách vnútorného prostredia (upravené podľa Pocock a spol., 2004).

v intersticiálnom priestore sa nenachádza vo voľnej forme, ale je viazaná na komplexy tvorené makromolekulami mukopolysacharidov a proteínov, ktoré vytvárajú základnú zložku tkanív (Morris, 1987).

Vnútorné prostredie predstavuje priestor, z ktorého bunky získavajú živiny a kyslík, a do ktorého vylučujú odpadové produkty (obr. 1). Z tohto pohľadu sa obsah tráviaceho traktu a pľúc stáva zložkou vnútorného prostredia až vtedy, keď je absorbovaný do extracelulárnej tekutiny (Porth, 2004).

Pre optimálne fungovanie buniek, tkanív a orgánov musia byť chemické a fyzikálne premenné vo vnútornom prostredí udržiavané v relatívne úzkom rozmedzí hodnôt. Medzi najvýznamnejšie z týchto premenných patria:

- množstvo vody;
- obsah kyslíka;
- koncentrácia iónov sodíka, chlóru, vápnika a ďalších;
- koncentrácia vodíkových iónov (pH);
- koncentrácia látok potrebných pre zabezpečenie energetických potrieb buniek, ich rast a reparáciu (napr. glukóza, aminokyseliny);
- osmotický tlak;

- teplota;
- koncentrácia signálnych molekúl (napr. hormóny, cytokíny a neurotransmitery; Cannon, 1929).

Výkyv uvedených veličín z optimálneho rozmedzia hodnôt môže viesť k narušeniu funkcií, vzniku chorôb a smrti organizmu (Pocock a spol., 2004).

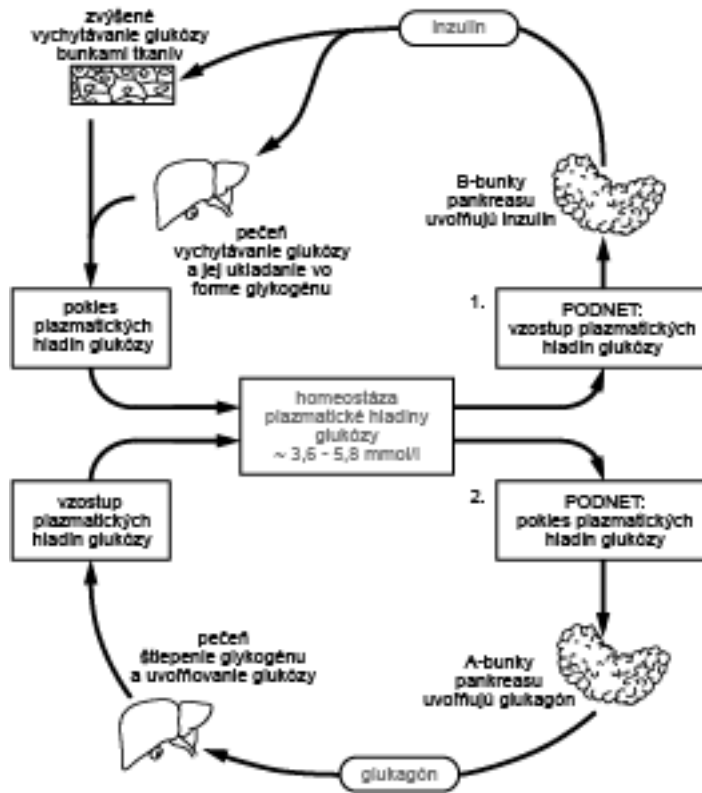
Koncept vnútorného prostredia predstavuje prvý a základný princíp pre súčasné teórie stresu vychádzajúce z predpokladu, že všetky formy života využívajú na zachovanie svojej integrity kompenzačné systémy, ktoré sa podieľajú na udržiavaní relatívnej stálosti vnútorného prostredia (Goldstein, 1995).

Homeostáza

Podkladom pre udržiavanie stability vnútorného prostredia je prítomnosť regulačných mechanizmov. V prvej polovici 20. storočia W.B. Cannon popísal koncept samoregulácie, zabezpečujúcej udržiavanie stálosti vnútorného prostredia organizmu. Tento koncept označil ako homeostáza (z gréckeho *homoios* – podobný, *stasis* – stály). Cannon vychádzal zo štyroch predpokladov, na základe ktorých popísal základné charakteristiky homeostázy:

- stálosť v otvorenom systéme, akým je napríklad ľudské telo, vyžaduje prítomnosť mechanizmov, ktoré udržiavajú túto stálosť. Cannon pri tomto predpoklade vychádzal z výskumu mechanizmov, ktoré sa podieľajú na udržiavaní ustáleného stavu fyziologických premenných, akými sú napríklad glykémia, telesná teplota a acidobázická rovnováha.
- udržanie rovnovážneho stavu vyžaduje, že každá tendencia k zmene je automaticky sprevádzaná aktiváciou systému, ktorý takejto zmene bráni (napr. zvýšená osmolalita plazmy vedie k vzniku pocitu smädu, čím sa organizmus snaží znížiť koncentráciu osmoticky aktívnych molekúl v extracelulárnej tekutine);
- regulačný systém, ktorý zabezpečuje homeostatický stav pozostáva z množstva kooperujúcich mechanizmov účinkujúcich súbežne alebo v určenom časovom slede (napr. glykémia je regulovaná inzulínom, glukagónom a ďalšími hormónmi, ktoré regulujú uvoľňovanie glukózy z pečene a jej vychytávanie v tkanivách);
- homeostáza nie je výsledkom náhodných dejov, ale ide o organizovanú samoreguláciu (Cannon, 1963).

Koncept homeostázy umožňuje porozumieť a analyzovať procesy, ktoré sa podieľajú na udržiavaní stálosti vnútorného prostredia organizmu. Aby mohol organizmus správne fungovať v rôznych, často aj nepriaznivých podmienkach, musí mať schopnosť vnímať výchylky fyziologických hodnôt vo vnútornom prostredí od normálu a musí disponovať mechanizmami, ktoré upravujú podmienky vo vnútornom prostredí na fyziologické hodnoty. Odchýlky od fyziologických hodnôt môžu dosahovať ako kladné, tak záporné hodnoty, a preto musia existovať mechanizmy, ktoré upravujú zmeny v oboch smeroch. Tak napríklad, ak je koncentrácia glukózy v krvi príliš nízka, vyplaví sa z A buniek pankreasu glukagón a z drene nadobličiek adrenalin, pričom tieto dva hormóny vyvolajú zvýšenie glykémie. Naopak, ak je koncentrácia glukózy v krvi príliš vysoká, vyplaví sa z B buniek pankreasu inzulín, ktorý zníži glykémiu tým, že



Obrázok 2. Schematické znázornenie mechanizmov podieľajúcich sa na regulácii glykémie. Plazmatické hladiny glukózy sú regulované dvoma opačne pôsobiacimi regulačnými systémami pankreasu, bunkami syntetizujúcimi inzulín a bunkami syntetizujúcimi glukagón. V prípade vzostupu glykémie (1) dochádza k sekrécii inzulínu z B-buniek pankreasu, ktorý zvýši vychytávanie glukózy bunkami tkanív a zvýši syntézu glykogénu v pečeni, čo má za následok pokles plazmatických hladín glukózy. Ak glykémia klesne (2), A-bunky pankreasu secerujú glukagón, ktorý prostredníctvom stimulácie glykogenolýzy zvýši plazmatické hladiny glukózy (upravené podľa Porth, 2004).

zvýši vychytávanie glukózy bunkami, jej uskladňovanie a metabolizmus (obr. 2). Na udržiavanie homeostázy sa podieľajú aj behaviorálne reakcie. Tak napríklad nízka koncentrácia glukózy v plazme vedie k aktivácii mozgových centier regulujúcich príjem potravy, čo následne vyvoláva správanie zamerané na vyhľadávanie a príjem potravy.

Homeostatické regulácie fyziologických premenných často zahŕňajú viacero korelujúcich mechanizmov aktivovaných súčasne alebo následne. Čím je daná fyziologická premenná významnejšia, tým početnejšie a komplikovanejšie sú mechanizmy, ktoré sa podieľajú na jej udržiavaní v rámci fyziologických hodnôt. Choroba alebo smrť organizmu je často dôsledkom práve dysfunkcie homeostatických mechanizmov.

Účinnosť homeostatických mechanizmov sa počas života jedinca mení. Niektoré homeostatické mechanizmy nie sú úplne funkčné v čase narodenia. Napríklad novorodenec nedokáže koncentrovať moč tak ako dospelý jedinec, a preto ťažšie toleruje nedostatok tekutín. Homeostatické mechanizmy postupne začínajú byť u starších jedincov menej účinnými. Napríklad starší jedinci ťažšie tolerujú záťažové situácie, akými sú fyzická námaha alebo zmeny vo vonkajšom prostredí (napr. zmeny počasia) v porovnaní s mladšími jedincami (Pocock a spol., 2004).

Homeostáza a sympatikoadrenálny systém

Americký fyziológ W.B. Cannon skúmal prevažne úlohu sympatikového nervového systému a drene nadobličiek pri udržiavaní homeostázy. Vychádzal pritom z predpokladu, že zatiaľ čo jednobunkové organizmy sú priamo obklopené prostredím, v ktorom sa nachádzajú živiny, ktoré potrebujú, vyššie organizmy využívajú na udržiavanie teploty buniek, na distribúciu kyslíka, trávenie, dodávku energetických substrátov a vody a odstraňovanie odpadových látok viaceré orgánové systémy, pričom primárnu úlohu v týchto procesoch zohráva kardiovaskulárny systém, ktorého aktivita je významnou mierou regulovaná práve sympatikovým nervovým systémom. V prípade zmien vo vonkajšom (prípadne vnútornom) prostredí organizmu sympatikový nervový systém zabezpečuje prostredníctvom modulačného vplyvu na aktivitu kardiovaskulárneho a ďalších orgánových systémov zachovanie relatívnej stálosti vnútorného prostredia organizmu. Cannon predpokladal, že rýchla aktivácia homeostatických systémov zabraňuje výraznejším zmenám vo vnútornom prostredí organizmu prostredníctvom kompenzačných a anticipačných úprav, čo zvyšuje pravdepodobnosť prežitia organizmu. Okrem iného sa sústredil na výskum úlohy sympatikového nervového systému v emočnej reakcii zúrivosti a strachu, ktorú označil ako reakciu „útok alebo útek“ (fight or flight; Cannon, 1963).

Cannon predpokladal, že poškodzujúce vonkajšie a vnútorné faktory narušajúce homeostázu (napr. expozícia chladu, hemorágia, bolesť, inzulínom vyvolaná hypoglykémia) aktivujú súčasne dreň nadobličiek (ktorá uvoľňuje adrenalin) a sympatikový nervový systém (ktorý uvoľňuje zo sympatikových zakončení noradrenalin). Vychádzal pritom z predpokladu, že dreň nadobličiek a sympatikový nervový systém fungujú ako celok, ktorý označoval ako sympatikoadrenálny systém, pričom tento systém počas mimoriadnych situácií umožňuje zachovanie homeostázy. Prominentné postavenie medzi homeostatickými systémami, ktoré sa podieľajú na udržiavaní stálosti vnútorného prostredia organizmu, teda prisudzoval sympatikoadrenálnemu systému, ktorý okrem iného reguluje činnosť kardiovaskulárneho systému, ktorá je tak potrebná pre udržanie homeostázy obzvlášť počas mimoriadnych situácií (Goldstein, 2010).

Relatívnosť stálosti vnútorného prostredia

Aj keď termín homeostáza naznačuje stálosť, resp. nemennosť fyziologických fyzikálno-chemických parametrov vnútorného prostredia (napr. pH, glykémia, osmolalita, telesná teplota), v skutočnosti ide o dynamickú rovnováhu. Hodnoty jednotlivých fyziologických parametrov v určitom vymedzenom rozsahu oscilujú. Zatiaľ čo rozsah oscilácie niektorých premenných môže byť aj za fyziologických podmienok relatívne veľký (napr.

pri glykémii je to približne 22 %), iné sú udržiavané vo veľmi úzkom rozmedzí (napr. pri pH je to 2,8 %; Ganong, 2005).

Okrem uvedených oscilácií vykazujú niektoré fyziologické premenné aj rytmické zmeny prebiehajúce v rozsahu dní až mesiacov (napr. srdcová frekvencia a krvný tlak, telesná teplota).

Intracelulárna homeostáza

Termín homeostáza sa tradične používa v súvislosti s vnútorným prostredím, extracelulárnou tekutinou, ktorá obmýva bunky tkanív. Tento termín ale možno použiť aj pri popise fyziologických mechanizmov prebiehajúcich vo vnútri buniek. Vo všeobecnosti je základným cieľom udržiavania stálosti vnútorného prostredia práve udržiavanie intracelulárnej homeostázy, a preto sú procesy prebiehajúce v cytoplazme precízne regulované.

Chemické reakcie, ktoré prebiehajú v bunke, musia byť navzájom regulované tak, aby zabezpečovali tvorbu energie a primeranú rýchlosť syntézy a odbúravania štrukturálnych zložiek bunky. Metabolické reakcie prebiehajúce v bunkách sú katalyzované enzýmami a sú preto ovplyvňované viacerými faktormi, ktoré regulujú alebo ovplyvňujú enzýmové aktivity:

- koncový produkt reakcie môže inhibovať katalytickú aktivitu enzýmov (takéto inhibičné pôsobenie je príkladom negatívnej spätnej väzby);
- intracelulárne regulačné proteíny, ako napríklad vápnik viažuci proteín kalmódulín, môžu regulovať aktivitu enzýmov;
- enzýmy môžu byť regulované kovalentnými modifikáciami, napríklad fosforyláciou alebo defosforyláciou;
- iónové zloženie cytoplazmy buniek, zahŕňajúce koncentráciu vodíkových a vápníkových iónov, ovplyvňuje štruktúru a aktivitu enzýmov.

Koncentrácia vodíkových iónov (pH) ovplyvňuje elektrický náboj molekúl proteínov, a tým ich konfiguráciu a väzobné vlastnosti. Okrem toho pH ovplyvňuje chemické reakcie v bunkách a usporiadanie štrukturálnych proteínov. Bunky regulujú svoje pH prostredníctvom mechanizmov zabezpečujúcich pufrovanie vnútrobunkových iónov vodíka a ich transportom do extracelulárnej tekutiny.

Štruktúra a aktivita bunkových proteínov je ovplyvňovaná aj iónovými silami. Cytoplazmatické iónové sily závisia na celkovom počte a náboji iónov v danom objeme vody v bunkách. Bunky môžu regulovať iónové sily udržiavaním vhodného pomeru ionizovaných a neionizovaných molekúl, napríklad organických osmolytov, ako je sorbitol (Pocock a spol., 2004).

Homeostaty

Schopnosť organizmu udržiavať homeostázu aj počas situácií, keď dochádza k zmenám vo vnútornom a vonkajšom prostredí organizmu, závisí na fyziologických kontrolných (homeostatických) systémoch. Homeostatický kontrolný systém pozostáva zo súboru

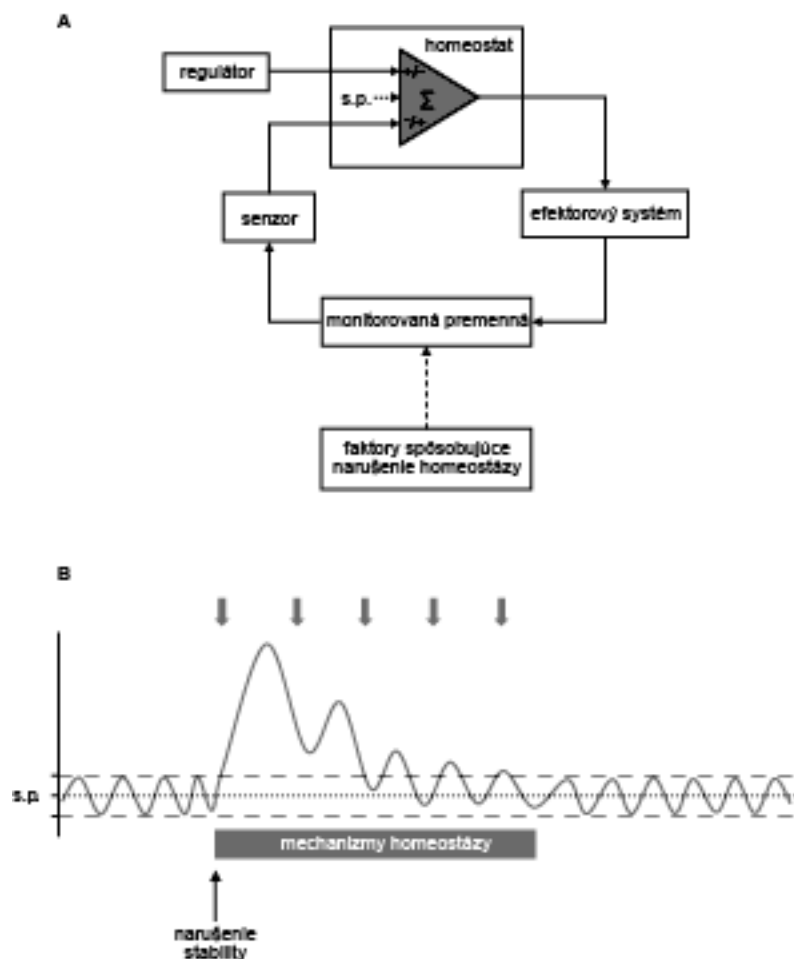
navzájom poprepájaných zložiek, ktoré majú za úlohu udržať fyzikálne alebo chemické premenné organizmu (napr. telesná teplota, osmolalita, pH, glykémia) v určitom rozmedzí. Homeostatické kontrolné systémy organizmu regulujú bunkové a orgánové funkcie a integrujú navzájom činnosť rôznych orgánových systémov. Homeostatické kompenzačné mechanizmy zabezpečujú, že aj v prípade veľkých zmien fyzikálno-chemických veličín vo vonkajšom prostredí dochádza iba k malým zmenám vo fyzikálno-chemických charakteristikách vnútorného prostredia (obr. 1).

Homeostatický systém udržiava danú fyziologickú veličinu v určitom rozmedzí pomocou regulácie hodnôt monitorovanej premennej. Pozostáva z monitorujúcej jednotky (napr. baroreceptory, osmoreceptory), ktorá umožňuje detegovať aktuálnu hodnotu monitorovaného parametra (napr. krvného tlaku, osmolality krvnej plazmy). Signály z monitorovacích štruktúr sú prenášané do homeostatického komparátora, homeostatu. Homeostat uskutočňuje porovnávanie monitorovaného parametra s určitou nastavenou hodnotou (set point) určenou regulátorom. Homeostat následne využíva jeden alebo viacero efektorov (napr. autonómny nervový systém, vazopresín syntetizujúce neuróny) na zmenu hodnôt monitorovanej premennej (obr. 3). Efektorové systémy neovplyvňujú hodnoty monitorovanej premennej priamo, ale prostredníctvom regulovanej premennej. Monitorovaná a regulovaná premenná teda nie sú totožné. Napríklad pri regulácii glykémie je monitorovanou premennou koncentrácia glukózy v krvi a regulovanou premennou môže byť rýchlosť sekrécie inzulínu alebo glukagónu (Goldstein, 2001).

Mechanizmus spätnej väzby

Väčšina kontrolných systémov organizmu funguje prostredníctvom mechanizmov negatívnej spätnej väzby. Keď monitorovaná premenná klesne pod stanovenú fyziologickú hodnotu, spätnoväzbový mechanizmus spôsobí, že hodnota premennej sa zvýši, a keď sa hodnota premennej zvýši nad stanovenú hodnotu, spätnoväzbový mechanizmus spôsobí jej zníženie (obr. 3). Homeostatické systémy vo všeobecnosti využívajú viac ako jeden efektor. Napríklad pri negatívnom spätnoväzbovom mechanizme, ktorý kontroluje hladiny glukózy v krvi, zvýšenie glukózy v krvi stimuluje zvýšenie sekrécie inzulínu do krvného riečiska, ktorý v dôsledku zvýšenej využitia glukózy vedie k poklesu glykémie. Ak glykémia klesne, sekrécia inzulínu je inhibovaná. Zároveň sa zvýši sekrécia glukagónu, ktorý ako kontraregulačný faktor stimuluje uvoľnenie glukózy z pečene, čo umožní návrat glykémie do pásma fyziologických hodnôt (obr. 2).

Dôvodom, prečo väčšina fyziologických kontrolných systémov funguje skôr vo forme negatívnych ako pozitívnych spätnoväzbových mechanizmov je fakt, že pozitívny spätnoväzbový mechanizmus vnáša do systému skôr nestabilitu ako stabilitu. Vytvára cykly, v ktorých počiatočný podnet spôsobuje stále výraznejšiu stimuláciu spätnoväzbového mechanizmu a odklon od požadovaných fyziologických hodnôt. Za normálnych okolností organizmus využíva na udržiavanie homeostázy prednostne systémy negatívnych spätných väzieb. Pozitívne spätnoväzbové mechanizmy sú využívané za fyziologických okolností iba v malom rozsahu (napr. mechanizmy spojené s pôrodom a hemostázou) a aj za týchto okolností pôsobia súčasne viaceré negatívne spätnoväzbové mechanizmy. Iným príkladom sú určité krajné situácie, keď nepriaznivé faktory vedú k prekročeniu adaptačných kapacít organizmu. Následne môže dôjsť k objaveniu sa pozitívnych spätnoväzbových mechanizmov, ktoré často vedú k zlyhaniu orgánového systému a v konečnom dôsledku môžu mať za následok smrť organizmu. Príkladom je

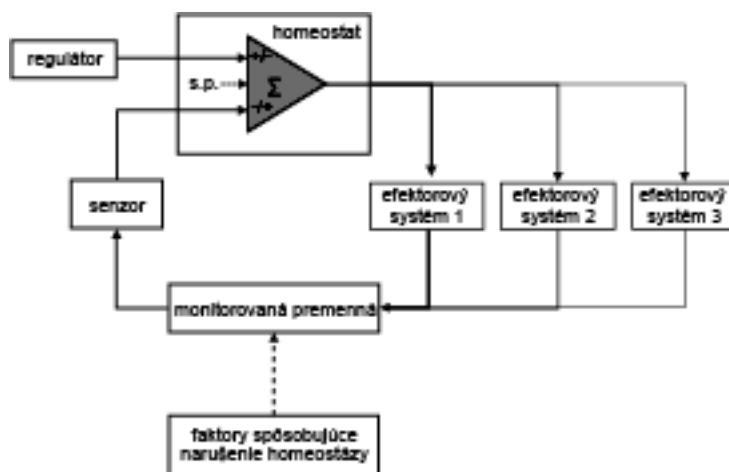


Obrázok 3. Koncept homeostázy. Schéma základného usporiadania homeostatu (A) a časového priebehu zmien monitorovanej premennej (B) v prípade jej výchylky spôsobenej faktormi vonkajšieho prostredia. Šípky znázorňujú „pôsobenie“ homeostatického systému, ktorého cieľom je návrat monitorovanej premennej na východiskové hodnoty. s.p. – nastavená (fyziológická) hodnota monitorovanej premennej (upravené podľa Goldstein, 2010).

zlyhanie činnosti kardiovaskulárneho systému počas situácií spojených s hypovolemickým šokom (Goldstein, 2001).

Mnohonásobné efekторы

Evolučné procesy uprednostňovali vývoj homeostatických systémov obsahujúcich mnohonásobné efekторы (obr. 4). Ich nadbytok síce na jednej strane zvyšuje energetickú spotrebu organizmu, ale na druhej strane zvyšuje presnosť kontroly a zároveň umožň-



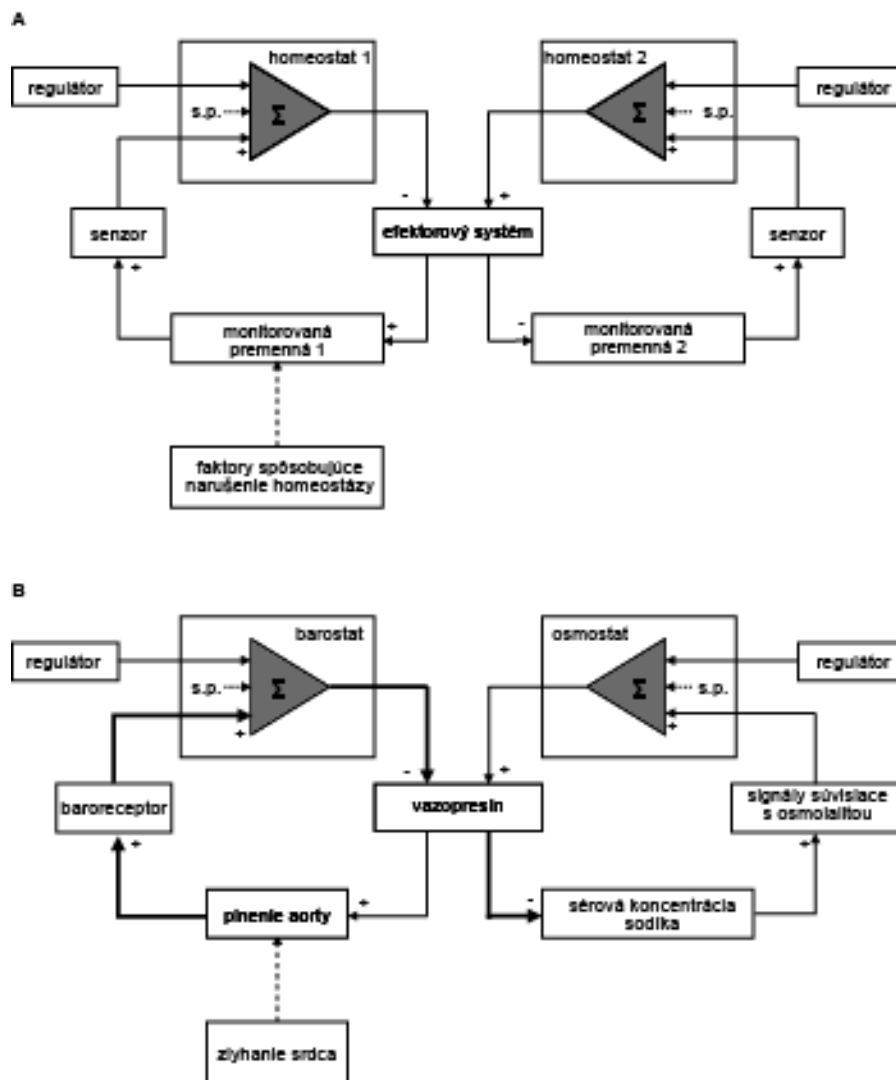
Obrázok 4. Schéma usporiadania homeostatu s viacerými efektormi. s.p. – nastavená (fyziologická) hodnota monitorovanej premennej (upravené podľa Goldstein, 2010).

ňuje zachovanie adekvátnej presnosti v kontrole monitorovaného parametra aj v tom prípade, ak niektorý z efektorov nepracuje správne. Účinnosť ostatných efektorov určuje, či kompenzačná aktivácia skutočne normalizuje hodnoty monitorovanej premennej. Okrem toho mnohonásobné efekty zvyšujú kvantitatívne a kvalitatívne charakteristiky homeostatických systémov a to tým, že jednak zvyšujú rozsah, v ktorom sa môže daná premenná nachádzať a zároveň umožňujú vytvárať špecifické vzorce reakcií. Práve vytváranie komplexných neuroendokrinných, fyziologických a behaviorálnych reakcií zvyšuje pravdepodobnosť adaptácie na konkrétne záťažové situácie narušajúce homeostázu, čo predstavuje podklad pre evolučné zvýhodnenie systémov s mnohonásobnými efektormi.

Príkladom kompenzačných aktivácií v prípade, že jeden z viacerých efektorov daného homeostatického systému nefunguje, je zvýšenie reaktivity sympatiko-adrenálneho systému v dôsledku adrenalektómie, hypofyzektómie alebo tyreoidektómie. Kompenzačná aktivácia iných vazoaktívnych systémov po poškodení sympatikového noradrenergického systému zasa umožňuje vysvetliť, prečo viacerí vedci, okrem iných aj Cannon, nesprávne predpokladali, že sympatikový nervový systém účinkuje iba počas mimoriadnych (záťažových) situácií (Goldstein, 2010).

Zdieľanie spoločného efektora

Rôzne homeostatické systémy môžu vzájomne interagovať na základe toho, že zdieľajú spoločný efektor. Takéto usporiadanie umožňuje vysvetliť klinické súvislosti, ktoré by bez toho boli neočakávané. Tak napríklad zdieľanie adrenomedulárneho hormonálneho systému barostatom a glukostatom môže vysvetliť vznik hyperglykémie pri gastrointestinálnom krvácaní. Zdieľanie vazopresínového systému barostatom a osmostatom zasa môže vysvetliť vznik hyponatriémie pri zlyhaní srdca (obr. 5; Goldstein, 2010).



Obrázok 5. Schéma usporiadania homeostatov so spoločným efektorovým systémom (A). V prípade srdcového zlyhania (B), vedie pokles plnenia aorty k zvýšenému uvoľňovaniu vazopresínu do cirkulácie. Antidiuretický účinok vazopresínu spôsobuje zadržiavanie voľnej vody v organizme, čo môže vysvetľovať prítomnosť hyponatriémie u pacientov so zlyhávajúcim srdcom. Hrúbka čiar znázorňuje mieru aktivity. s.p. – nastavená (fyziologická) hodnota monitorovanej premennej (upravené podľa Goldstein, 2010).

Narušenie činnosti homeostatu a jeho prestavenie

Blokáda aferentného prenosu signálov alebo narušenie funkcie homeostatu má za následok zmenu rozsahu, v ktorom sa udržiava hodnota monitorovanej premennej. Napríklad

deafferentácia baroreceptorov (aferetné dráhy monitorovacích štruktúr homeostatu) vedie k zvýšeniu variability hodnôt krvného tlaku. Podobný dôsledok má aj bilaterálna deštrukcia nucleus tractus solitarii (NTS) ležiaceho v dolnej časti mozgového kmeňa, o ktorom sa predpokladá, že je arteriálnym barostatom. Homeostatické systémy, hlavne tie, ktoré regulujú vitálne funkcie, však zväčša majú viacero monitorovacích, ako aj efektorových štruktúr, a preto narušenie iba jednej z nich nemusí viesť k výraznejšiemu narušeniu regulovanej funkcie.

Prestavenie (resetting) homeostatu mení homeostatické regulácie. Niektoré situácie narúšajúce homeostázu vyžadujú takéto prestavenie homeostatu. Počas ortostázy alebo v dôsledku Valsalvovho manévru sa znižuje plnenie srdca a jeho výdaj, čo podmieňuje reflexné zvýšenie aktivity sympatikových vazomotorických nervov. Výsledná vazokonstrikcia udržiava stredný arteriálny tlak, bez zreteľnejších zmien v činnosti baroreflexu. Na rozdiel od uvedených situácií, počas cvičenia dochádza k prestaveniu homeostatu v dôsledku zmenených „centrálnych regulačných signálov“. Výsledkom je, že sympatická aktivita v kostrovom svalstve už nie je tak striktné regulovaná baroreceptorovými kontrolnými mechanizmami. To umožní sympatickému nervovému systému prostredníctvom jeho vazokonstrikčných účinkov pôsobiť proti vplyvu vazodilatačných látok uvoľnených počas svalovej práce. V prípade, že by činnosť sympatikových vazokonstrikčných nervov nebola spod účinku baroreflexných mechanizmov počas fyzickej aktivity uvoľnená, potom by vazodilatácia spôsobená látkami vznikajúcimi v dôsledku svalovej činnosti mohla viesť k zníženiu krvného tlaku a zníženému prietoku krvi mozgom.

Krátkodobé zmeny v nastavení homeostatu počas záťažových situácií vo všeobecnosti pôsobia prospešne (klasickým príkladom je uvedená reakcia počas cvičenia). Ak však dochádza k takýmto zmenám u jedinca s kardiovaskulárnym ochorením, potom môže mať prestavenie homeostatu závažné negatívne dôsledky. Je to zapríčinené tým, že počas záťažových situácií (napr. fyzickej záťaže, pôsobenia chladu) hemodynamické účinky prestavenia homeostatu zvyšujú srdcovú prácu alebo dodatočné zaťaženie (afterload) v dôsledku celkového alebo miestne špecifického vzostupu sympatickej nervovej aktivity. Prestavenie homeostatu počas patologických situácií môže preto vyvolávať nefyziologické, nepriaznivé klinické následky. Napríklad pacienti s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc majú často zníženú reaktivitu chemoreceptorov na hyperkarbiu, a preto sú počas hypoxických situácií závislí na regulovanej ventilácii. Podanie čistého kyslíka eliminuje hypoxickú situáciu, čo však vedie k hypoventilácii a k akumulácii oxidu uhličitého, čo môže mať za následok kómu alebo respiračnú zástavu.

Účinnosť nitroglycerínu pri liečbe angíny pectoris môže tiež závisieť na prestavení baroreflexu. U zdravých dobrovoľníkov nitroglycerín zvyšuje srdcovú frekvenciu reflexne v dôsledku zníženia vývrhového objemu srdca a poklesu krvného tlaku. Pretože sa systolický krvný tlak znižuje, zatiaľ čo srdcová frekvencia stúpa, pomer tlak/frekvencia (index myokardiálnej spotreby kyslíka) zostáva viac-menej nezmenený. U pacientov s anginou pectoris nitroglycerín okrem dilatácie v cievnom systéme znižuje nerovnováhu medzi požiadavkami myokardu na zásobenie kyslíkom a dodávkou kyslíka koronárnymi artériami, čím prispieva k ústupu anginózných bolestí. Vysvetlením tohto prospešného účinku je aj fakt, že aterosklerotické zmeny v oblasti ciev, kde sa nachádzajú baroreceptory, spôsobujú ich zníženú reaktivitu (Goldstein, 2001).

Využitie umelých homeostatov v medicíne

Viacero liečebných metód používaných v klinickej medicíne využíva umelé homeostaty alebo efektory na úpravu alebo nahradenie nefunkčných fyziologických homeostatických systémov. U pacientov s diabetes mellitus zlyháva ich endogénny glukostatický systém regulujúci plazmatické hladiny glukózy. Implantovaný prístroj prostredníctvom glukosenzora monitoruje hodnoty premennej (glukózy) a reguluje rýchlosť aplikácie inzulínu. Ďalším príkladom je liečba pacientov s autonómnou dysfunkciou. U týchto pacientov sa využíva sympatiková neurálna protéza, ktorá pozostáva z prevodníka monitorujúceho krvný tlak a aplikátora, ktorý podáva noradrenalín. Keď pacient zmení polohu z ľahu na vzpriamenú, zariadenie deteguje pokles krvného tlaku a aplikátor podá noradrenalín s cieľom udržať krvný tlak v definovanom rozmedzí. Implantovaný defibrilátor predstavuje ďalší príklad umelého homeostatu. Toto zariadenie rozpoznáva narušenie srdcového rytmu, diagnostikuje ventrikulárnu fibriláciu a vysielá defibrilačný elektrický podnet, ktorý upravuje aberantnú elektrickú aktivitu srdca (Goldstein, 2001).

Allostáza

Výskum fyziologických regulácií a stresovej reakcie preukázal, že koncept homeostázy nie je dostatočný pre popis zmien, ku ktorým dochádza počas stresovej reakcie. Boli preto zavedené ďalšie koncepty, ako heterostáza, rheostáza a allostáza.

Koncept heterostázy rozpracoval už Selye. Vychádzal pritom z predpokladu, že homeostatické mechanizmy sú zvyčajne schopné zabezpečiť fungovanie organizmu pri pôsobení „bežných“ faktorov vonkajšieho prostredia. Ak ale na organizmus pôsobia záťažové podnety obzvlášť veľkej intenzity, bežné homeostatické reakcie sa stávajú nedostatočnými. V takýchto situáciách dochádza k aktivácii regulačných adaptačných systémov na vyššej úrovni. Ako heterostázu označil nastolenie nového stabilného stavu aktiváciou fyziologických adaptačných reakcií prostredníctvom aktivácie tých obranných reakcií tkanív, ktoré sú za normálnych okolností latentné.

Nicholas Mrosovsky zaviedol koncept rheostázy, ktorým označoval prediktívnu homeostázu. Vychádzal pritom z predpokladu, že fyziologické systémy vykazujú rozdiely v aktivite v závislosti od sezónnych rytmov, v rámci dňa, a taktiež v rámci kontextu danej situácie (Schulkin, 2011).

Dale Bauman zaviedol termín homeorhesis, pričom vychádzal z predpokladu, že koordinácia metabolismu telesných tkanív zahŕňa dva typy regulácií, homeostázu a homeorhézu. Homeostatické regulácie zahŕňajú udržiavanie fyziologickej rovnováhy, pričom tieto regulácie zabezpečujú neustále udržiavanie relatívne konštantných podmienok vo vnútornom prostredí. Homeorhéza predstavuje tie riadené alebo koordinované zmeny v metabolizme telesných tkanív, ktoré umožňujú udržiavanie homeostatických reakcií (Schulkin, 2011).

Peter Sterling a Joseph Eyer zaviedli termín allostáza na označenie aktívnych procesov, prostredníctvom ktorých organizmus reaguje na každodenné situácie, a prostredníctvom ktorých udržiava homeostázu. Koncept allostázy predstavuje rozdielny pohľad na faktory ovplyvňujúce stabilitu vnútorného prostredia. Na rozdiel od homeostázy, pri ktorej je stabilita dosiahnutá prostredníctvom procesov, ktoré pôsobia proti zmenám, allostáza predstavuje schopnosť dosiahnuť stabilitu práve prostredníctvom zmien. Aktivácia mechanizmov allostázy vedie teda k prestaveniu set point na novú hodnotu, ktorá je počas danej situácie najvýhodnejšia (obr. 6). Príkladom je zmena srdcovej a dychovej frekvencie, ku ktorej dochádza počas fyzickej námahy. Pri aplikácii klasických princípov homeostázy by sa dalo paradoxne očakávať, že homeostatické mechanizmy budú pôsobiť proti zmenám srdcovej a dychovej frekvencie vyvolaných fyzickou záťažou, t.j. že homeostatické mechanizmy budú spôsobovať zníženie srdcovej a dychovej frekvencie na kľudové hodnoty. Na rozdiel od toho, pri aplikácii konceptu

allostázy možno očakávať, že dôjde k dočasnému prestaveniu regulovanej hodnoty (set point) srdcovej a dychovej frekvencie na nové, vyššie hodnoty, ktoré zabezpečia primeraný prívod kyslíka k pracujúcim svalom (Goldstein, 2010).

Ďalším rozdielom oproti homeostáze, ktorej koncept je založený iba na „automatických“ fyziologických reakciách je to, že allostáza zahŕňa aj aspekt vnímania danej situácie v určitom kontexte a schopnosť aktivovať na základe toho primeranú reakciu. V mechanizmoch allostázy slúžia predchádzajúce skúsenosti a učenie ako kontrolný systém pre vnímanie situácie „systémom“, ale aj jedincom (obr. 6). Z uvedeného vyplýva, že nestabilita (narušenie) sa vyskytne vždy, keď je prítomný rozpor medzi tým, ako jedinec očakáva, že by daná situácia mala prebiehať a tým, ako v skutočnosti prebieha. Uvedené procesy tvoria podklad kognitívnej aktivačnej teórie stresu.

Medzi primárne mediátory allostázy patria hormóny hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej (HPA) osi (glukokortikoidy), neurotransmitery a hormóny sympati-koadrenálneho systému (katecholamíny) a signálne molekuly imunitného systému (cytokíny). Systémy, ktoré uvoľňujú tieto mediátory navzájom interagujú, čím vytvárajú sieť s obojsmernými účinkami (McEwen, 2004).

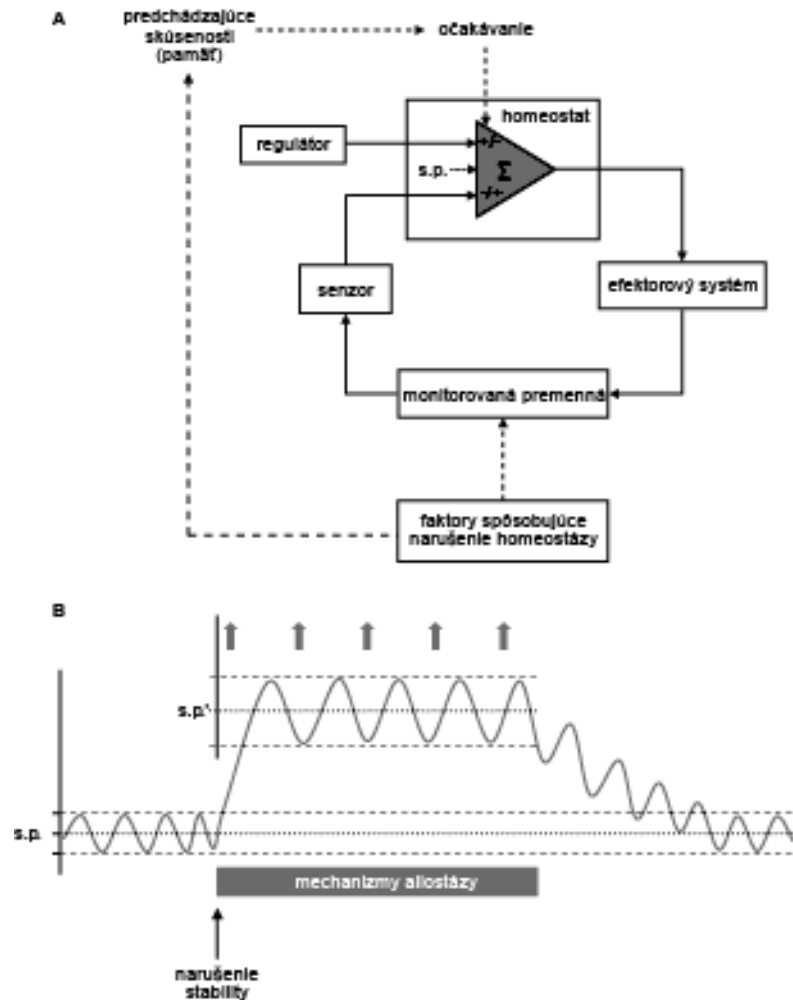
Dopredná kontrola

Dopredná kontrola predstavuje jeden z mechanizmov allostázy, ktorý zvyšuje účinnosť regulačných systémov organizmu, obzvlášť počas situácií, keď je žiaduce, aby došlo k zmene určitých funkcií organizmu ešte pred tým, ako dôjde k zmenám vo vnútornom prostredí. V tomto prípade je vytvorený riadiaci signál, ktorý špecifikuje cieľ alebo zámer. Aktivita regulátora je potom modulovaná v krátkych časových intervaloch prostredníctvom otvoreného okruhu, kedy nie je regulovaná premenná priamo monitorovaná. Dopredný kontrolný mechanizmus zároveň zaznamenáva nezrovnalosti a môže teda uskutočňovať korekcie, ktoré predchádzajú vlastným zmenám.

Dopredná kontrola zvyčajne funguje v kombinácii s negatívnym spätnoväzbovým systémom. Príkladom takejto kontroly sú zmeny, ku ktorým dochádza počas cvičenia. Aktivita respiračného a kardiovaskulárneho systému je prispôbená svalovej aktivite tak, že parciálny tlak kyslíka a oxidu uhličitého v arteriálnej krvi sa viac-menej nemení ani počas nadmernej záťaže. Jedným z vysvetlení tohto javu je fakt, že fyzická záťaž vedie simultánne k centrálnej tvorbe dopredných signálov prenášaných do aktívnych svalov, respiračného a kardiovaskulárneho systému. Dopredná regulácia spoločne so spätnoväzbovými signálmi vytváranými v dôsledku zvýšenej pohybovej a svalovej aktivity tak prispôsobuje činnosť srdca, krvných ciev a dýchacích svalov. Okrem toho, funkcie kontrolných systémov sa môžu po určitej dobe adaptovať. Minulé skúsenosti a učenie môžu zmeniť výstupné regulačné pôsobenie kontrolného systému tak, že tento reguluje činnosť organizmu účinnejšie alebo vhodnejšie (Pocock a spol., 2004).

Allostatické preťaženie

Počas záťažových situácií allostatické reakcie prostredníctvom krátkodobého prestavenia nastavených hodnôt homeostatov umožnia organizmu prekonať takéto situácie, a tým často zabezpečiť aj prežitie. Prestavenie homeostatov vedie k tomu, že organizmus funguje v novom režime, kedy môže podať veľký fyzický a psychický výkon,



Obrázok 6. Koncept allostázy. Schéma základného usporiadania homeostatu (A) a časového priebehu zmien regulovanej veličiny (B). s.p. – nastavená (fyziologická) hodnota monitorovanej premennej. Šípky znázorňujú „pôsobenie“ allostatického systému, ktorého cieľom je prestavenie nastavenej hodnoty (s.p.) na novú hodnotu (s.p.'), čo umožní organizmu optimálne zvládnuť záťažovú situáciu (upravené podľa Sterling, 2004).

potrebný pre zvládnutie záťažovej situácie (napr. „útok alebo útek“ pred predátorom). Krátkodobá aktivácia allostatických mechanizmov je teda pre fungovanie organizmu z dlhodobého hľadiska prospešná, nakoľko zabezpečuje jeho prežitie. Na druhej strane allostatické reakcie kladú veľké nároky na činnosť orgánových systémov (napr. výrazné zvýšenie srdcovej frekvencie a krvného tlaku). Pokiaľ nedochádza k týmto reakciám často a organizmus má dostatok času na regeneráciu, allostatické reakcie sú prospešné.

Opakovaná a chronická aktivácia allostatických reakcií má ale kumulatívny negatívny dopad na činnosť organizmu. Tak napríklad opakované prestavenie nastavenej hodnoty krvného tlaku na vyššie hodnoty siete zabezpečuje adekvátnu perfúziu kostrových svalov a mozgu, avšak zároveň môže spôsobovať allostatické preťaženie manifestujúce sa poškodením srdca a obličiek (Goldstein, 2010).

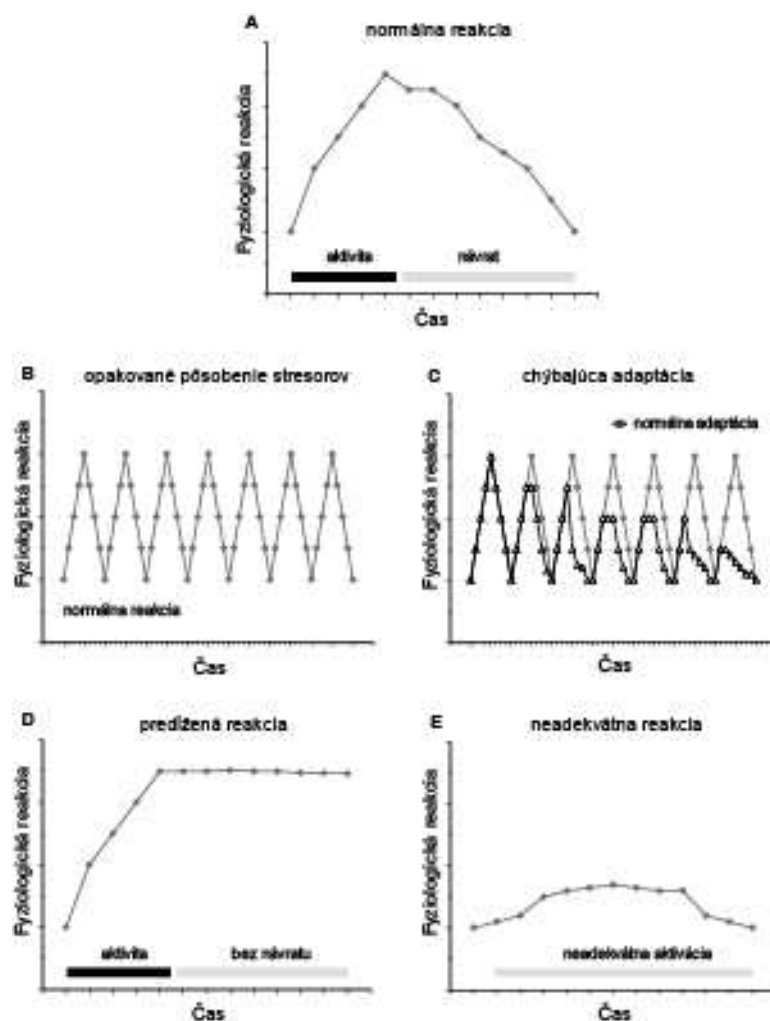
Allostatické reakcie môžu podmieňovať „opotrebovanie“ regulačných systémov v mozgu aj na periférii. Termíny allostatická záťaž a allostatické preťaženie označujú kumulatívny účinok allostatických reakcií (obr. 7). Allostatická záťaž môže byť považovaná za výsledok bežných denných a sezónnych aktivít, ktoré organizmus využíva na získavanie potravy a pre prežitie. Pokiaľ je táto záťaž v určitom ohraničenom rozsahu, vyvoláva adaptačné reakcie. Ak ale dochádza k súčasnému pôsobeniu ďalšej záťaže v dôsledku neočakávaných situácií (napr. vo vonkajšom prostredí, v spojení s chorobou, sociálnymi interakciami), potom môže dôjsť k dramatickému zvýšeniu allostatickej záťaže, výsledkom čoho je allostatické preťaženie, ktoré už nemá užitočný význam a pôsobí ako predisponujúci faktor pre poškodenie činnosti orgánových systémov (McEwen, 2004).

Allostatické preťaženie je teda dôsledkom pretrvávajúcej alebo opakovanej aktivácie allostatických reakcií. Pritom chronická aktivácia efektorových systémov počas allostatických reakcií môže narušiť účinnosť vlastného homeostatického systému. Tak napríklad, chronická stimulácia kardiovaskulárneho systému aktivovaným sympatikovým nervovým systémom môže pôsobiť podporne na vznik hypertrofie myokardu, obmedziť senzitivné funkcie arteriálnych baroreceptorov v aterosklerotických cievach, a tým sa podieľať na vzniku systolickej hypertenzie a zvyšovať riziko zlyhania srdca, zlyhania obličiek a iktu. Okrem toho neprimerane intenzívna aktivácia adrenomedulárnej reakcie na pôsobenie záťaže môže zvyšovať pociťovanie úzkosti, a tým zhoršovať priebeh iných patologických procesov, ako je napríklad angina pectoris vyvolaná anxiétou (Goldstein, 2010).

Vplyv allostatického preťaženia na činnosť orgánových systémov

Akútna záťaž (stres) podporuje imunitné funkcie zvýšením pohyblivosti imunitných buniek, ktoré sa potom môžu promptne dostať do oblastí, kde sú potrebné na obranu proti patogénom. Naproti tomu chronický stres imunitné funkcie potláča, pričom však na to využíva tie isté hormonálne mediátory.

Aj v metabolizme je prítomný paradox medzi akútnou a chronickou reakciou na záťaž. Glukokortikoidy, ktoré umožňujú premenu proteínov a lipidov na rýchlo použiteľné energetické substráty (sacharidy), vykazujú pre organizmus prospešné účinky ak pôsobia krátkodobo a to tým, že dopĺňajú energetické zásoby po obdobiach zvýšenej aktivity (napr. po úteku pred predátorom). Glukokortikoidy tiež účinkujú v mozgu tak, že zvyšujú chuť do jedla a zvyšujú lokomočnú aktivitu a správanie spojené s vyhľadávaním potravy, čím regulujú správanie, ktoré moduluje energetický príjem a výdaj. Uvedené pôsobenie je prospešné vtedy, keď je jedinec fyzicky aktívny. Zvýšené vyplavovanie glukokortikoidov vykazuje naopak nepriaznivé dôsledky v situáciách spojených so zvýšeným príjmom potravy a súčasnou fyzickou inaktivitou (príjem vysokoenergetických potravín a nápojov spojený so sledovaním televízie alebo sedavým zamestnaním). Je to obzvlášť nepriaznivé, ak sú uvedené aktivity spojené s pôsobením stresorov (napr. pozeranie správ o prírodných katastrofách, riešenie pracovných konfliktov, kancelárska práca pod časových tlakom). Predpokladá sa, že dostatok potravy znižuje anxiétu



Obrázok 7. Typy allostatickej záťaže. Za normálnych okolností dochádza po skončení pôsobenia stresora k zníženiu aktivity systémov stresovej reakcie, a tým aj k poklesu plazmatických hladín katecholamínov a glukokortikoidov (A). Opakovaná aktivácia systémov stresovej reakcie vedie k zvýšenému vyplavovaniu stresových mediátorov, ktoré môžu pôsobiť na orgánové systémy poškodzujúco (B) v prípade, že sa jedinec nemôže prispôsobiť opakovanému pôsobeniu stresorov (C), alebo ak stresová reakcia ostáva permanentne aktivovaná (D). Neadekvátna aktivácia stresovej reakcie (E), napríklad hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej osi, môže viesť k nadmernej aktivácii ďalších allostatických systémov, ktoré môžu následne pôsobiť na organizmus poškodzujúco (upravené podľa McEwen, 2002).

potláčaním aktivity HPA osi a následne redukuje aktivitu anxiety-sprostredkujúceho kortikoliberínového systému amygdaly. Inaktivita a pokles energetického výdaja vytvára situáciu, kedy chronicky zvýšené hladiny glukokortikoidov, napríklad v dôsledku narušeného spánku, pretrvávajúceho stresu alebo ako vedľajší účinok príjmu vysokoenergetickej potravy, obmedzujú účinok inzulínu, ktorý umožňuje za normálnych okolností zvýšené vychytávanie glukózy v tkanivách. Jedným z dôsledkov týchto interakcií je zvýšenie plazmatických hladín inzulínu. Zvýšená sekrécia inzulínu a glukokortikoidov podporuje ukladanie telesného tuku, pričom kombinácia zvýšených hladín uvedených hormónov môže pôsobiť podporne na tvorbu aterosklerotických plakov. Preto, či už sú hladiny glukokortikoidov zvýšené v dôsledku psychologického stresu, spánkovej depriácie, alebo vysokoenergetickej stravy, následky z hľadiska allostatickej záťaže môžu byť rovnaké, a to vznik inzulínovej rezistencie a zvýšené riziko kardiovaskulárnych chorôb. Uvedené fakty vysvetľujú, prečo môžu mať katecholamíny a kombinácia zvýšených hladín glukokortikoidov a inzulínu poškodzujúci účinok na organizmus, a to aj napriek tomu, že ich časovo ohraničené zvýšenie je významným mechanizmom adaptácie počas pôsobenia krátkodobej záťaže.

Nervový systém reguluje fyziologické a behaviorálne adaptačné reakcie na bežné záťažové situácie, s ktorými sa jedinec stretáva každý deň, ako aj reakcie na závažné stresory. Pritom aj samotný mozog je cieľom cirkulujúcich mediátorov uvoľnených počas záťažových situácií. Amygdala a hipokampus vyhodnocujú, či je daná udalosť stresujúca a na základe toho aktivujú primeranú reakciu. Amygdala sa stáva hyperaktívnou pri posttraumatickom stresovom stave a pri depresii. Hypertrofia neurónov amygdaly bola popísaná po opakovanom strese v animálnych modeloch. Hipokampus exprimuje receptory pre adrenergné steroidy (glukokortikoidné aj mineralokortikoidné). Hipokampus vykazuje atrofiu pri niektorých psychických poruchách a reakciách na opakovaný stres. Táto atrofia je charakterizovaná znížením dendritického vetvenia neurónov a znížením počtu nervových buniek v gyrus dentatus. Uvoľňovanie stresových hormónov (catecholamínov a kortizolu) počas situácií spojených s akútnym ohrozením integrity organizmu podporuje a zlepšuje pamäť pre situácie, ktoré by mohli v budúcnosti na jedinca znova pôsobiť záťažovo. Organizmus preto môže v budúcnosti na podobnú stresovú reakciu reagovať rýchlejšie a adekvátnejšie. Avšak v prípade, že stres pôsobí opakovane počas mnohých týždňov, niektoré neuróny atrofujú a pamäťové procesy sú narušené. Iné neuróny však nemusia byť postihnuté, čo môže byť substrátom podporujúcim stupňovanie úzkosti, ktorá sprevádza pôsobenie chronického stresu (McEwen, 2004).

Stresová reakcia

Na organizmus neustále pôsobia rozličné faktory vonkajšieho prostredia. Ich pôsobenie zväčša vedie k aktivácii kompenzačných mechanizmov, ktoré zabraňujú výraznejším zmenám fyzikálnych a chemických charakteristík vnútorného prostredia a poškodeniu organizmu. Príkladom takýchto podnetov sú menšie výkyvy teploty vonkajšieho prostredia (niekoľko °C), rýchlejšia chôdza a pôsobenie mierneho mechanického tlaku na pokožku. Avšak v prípade, že intenzita pôsobiaceho podnetu presiahne úroveň, kedy sú ešte dostačujúce bežné kompenzačné mechanizmy, dochádza k aktivácii mechanizmov stresovej reakcie. Príkladom takýchto podnetov sú výrazné výkyvy v teplote prostredia (desiatky °C), rýchly beh a výrazne bolestivý podnet (ischémia myokardu). Podnet, ktorý aktivuje stresovú (záťažovú) reakciu charakterizovanú u vyšších organizmov koordinovanou neuroendokrinnou reakciou sa potom označuje ako stresový (záťažový) podnet – stresor. Ako stres potom možno označiť stav/reakciu organizmu na pôsobenie stresora, kedy dochádza k aktivácii stresovej reakcie. Okrem zmien vo vonkajšom prostredí môžu stresovú reakciu vyvolať primárne aj zmeny vo vnútornom prostredí organizmu. Keďže za fyziologických okolností je udržiavaná relatívna stálosť vnútorného prostredia, k takýmto zmenám dochádza hlavne počas určitých patologických stavov. Príkladom je glukodeprivácia, ktorá vzniká u pacientov s diabetes mellitus, alebo dehydratácia u pacientov s diabetes insipidus (Vigaš, 1985).

Organizmy, ľudia nevynímajúc, sú vystavené pôsobeniu rôznorodých stresorov. U ľudí ako stresorory pôsobia napríklad zvýšené množstvo osôb vo fyzickej blízkosti jedinca alebo naopak sociálna izolácia, konkurenčné vzťahy, hluk, znečistenie, fyzikálne a chemické škodliviny a patogénne mikroorganizmy. Vo vyspelých spoločnostiach pôsobia prevažne psychologické stresory.

Zatiaľ čo krátkodobá aktivácia stresovej reakcie je pre organizmus nevyhnutná na zvládnutie záťažových situácií, nadmerná a opakovaná aktivácia stresovej reakcie má na činnosť organizmu nepriaznivý dopad. V súčasnom období pôsobia stresory na jedincov relatívne často, pričom dlhodobé a nadmerné pôsobenie stresorov má na činnosť organizmu preukázateľne nepriaznivý vplyv. Opakovaná a nadmerná aktivácia stresovej reakcie sa podieľa na etiopatogenéze viacerých závažných chorôb (napr. kardiovaskulárnych, metabolických, neuropsychiatrických).

Stres však nie je faktor, ktorý pôsobí na organizmus iba negatívne, poškodzujúco a je pociťovaný ako nepríjemný (distres). Počas stresu sa mobilizujú energetické zdroje (glukóza, mastné kyseliny), ktoré sú pre organizmus dôležité pre vykonanie adekvátnej fyzickej aktivity, dochádza tiež k aktivácii mozgových štruktúr, čo zasa zabezpečuje adekvátny a pohotový psychický výkon, čo je potrebné pre zvládnutie záťažových si-

tuácií. Jedným z príkladov pozitívneho pôsobenia stresu je fyzická aktivita spojená s cvičením, ktoré okrem iného stimuluje kostnú osteoblastickú aktivitu a kalcifikáciu potrebnú pre zvyšovanie kostnej denzity, a tým pevnosti kostí. Prospešný vplyv primeranej fyzickej aktivity pre kardiovaskulárny systém a metabolizmus je ďalším príkladom pozitívne pôsobiaceho stresora. Takýto stres zvyšuje aj mentálnu a fyzickú kondíciu, čím zvyšuje výkon a produktivitu a môže byť pociťovaný ako príjemný, pozitívny alebo vzrušujúci. Stres, ako neoddeliteľná súčasť života ľudí teda predstavuje na jednej strane esenciálnu zložku života, na druhej strane ak je neprimeraný, môže predstavovať poškodzujúci faktor vedúci k maladaptácnym reakciám (Porth, 2004).

Koncepcia stresu a doktrína nešpecifickosti

Prvotné štúdie stresovej reakcie uskutočnil už Cannon, ktorý na základe experimentov na laboratórnych zvieratách popísal tzv. reakciu „útok alebo útek“. Pri svojich experimentoch pozoroval, že zvieratá vystavené určitým situáciám (napr. expozícia predátorovi) reagujú rýchlou motorickou reakciou, buď zaútočia, alebo sa snažia vzdialiť. Cannon sa pri štúdiu uvedených reakcií zamerával hlavne na úlohu sympatikového nervového systému a drene nadobličiek.

Približne v rovnakom čase sa výskumom stresovej reakcie začal zaoberať Hans Selye. Selye sa stal známym aj vďaka tomu, že koncept stresu rozpracoval nielen na odbornej úrovni, ale dokázal tento nový koncept spopularizovať medzi laickou verejnosťou (Goldstein, 1995). Východiskový bod Selyeho teórie stresu predstavuje jeho článok, uverejnený v časopise *Nature* v roku 1936, v ktorom popísal patologickú triádu (zväčšenie nadobličiek, gastrointestinálne ulcerácie a tymolymfatickú involúciu) u laboratórnych zvierat exponovaných rôznym stresorom. Zistil, že každý z použitých podnetov vyvolával pozorované zmeny. Selye nazval tieto škodlivé podnety stresormi a usúdil, že pozorované zmeny predstavujú všeobecnú reakciu na akýkoľvek poškodzujúci podnet pôsobiaci na organizmus (Selye, 1998). Neskôr bola k tejto triáde priradená aj štvrtá zmena, pokles počtu cirkulujúcich eozinofilov. Všetky tieto zmeny možno pozorovať aj po exogénnom podaní glukokortikoidov.

Na základe uvedených pozorovaní Selye uviedol do odbornej aj populárnej literatúry koncept stresu, ktorý získal širokú popularitu a vyvolal intenzívny vedecký záujem, ale aj kontroverzie, ktoré pretrvávajú dodnes (Pacak a Palkovits, 2001). Selye definoval stres ako *nešpecifickú (všeobecnú) reakciu organizmu na akékoľvek požiadavky kladené na organizmus* (Selye, 1984).

Stresory

Ako stresory možno označiť podnety vonkajšieho alebo vnútorného prostredia, ktoré narušujú homeostázu organizmu a vedú k aktivácii stresovej reakcie. Niekedy však môže ako stresor pôsobiť paradoxne aj nedostatok podnetov (napr. deprivácia senzorických podnetov). Typ stresora, jeho stupeň a význam určujú rozsah stresovej reakcie u daného jedinca. U človeka ovplyvňuje rozsah stresovej reakcie ako vedomé, tak aj podvedomé vnímanie. Genetické faktory, pôsobenie stresorov vo včasných vývojových obdobiach, zážitky a kultúrne vplyvy podmieňujú, ako jedinec vníma a reaguje na daný stresor. Okrem kognitívneho spracovania stresorov môžu ovplyvniť reakciu na

závažné stresory aj ďalšie sprievodné faktory, najmä dostupnosť energetických zdrojov a stratégie, ktorými sa snaží jedinec zvládnuť stresové situácie. Problém pri rozlišovaní podnetu ako stresora je fakt, že „rovnako silný stresor“ vyvoláva u rozdielnych jedincov veľmi odlišnú reakciu, čo sa týka jej kvality a aj „kvanity“. Výsledok pôsobenia stresorov závisí aj od toho, či stresor pôsobí krátkodobo, alebo chronicky. Aj keď je stresová reakcia aktivovaná mnohými cestami, najčastejším aktivátorom u ľudí sú stresujúce životné udalosti.

Stresory môžu byť z pohľadu jedinca vonkajšie alebo vnútorné. Vo všeobecnosti možno podľa mechanizmu účinku stresory rozdeliť do viacerých kategórií:

- fyzikálne (napr. výrazne vysoká alebo nízka teplota ovzdušia, žiarenie, hluk, vibrácie), tieto stresory často pôsobia poškodzujúco, hlavne na povrchové tkanivá organizmu a preto môžu byť sprevádzané bolesťou;
- chemické (napr. hypoglykémia, oxidačný stres, otravy, hypoxia);
- biologické (napr. patogénne mikroorganizmy, toxíny, akútne ochorenie, chronická choroba);
- stresory narušujúce kardiovaskulárnu a metabolickú homeostázu (hemorágia, svalová práca, ortostáza);
- psychologické stresory, ktoré odzrkadľujú odpoveď na pôsobenie podnetov, ktoré už v minulosti vyvolali averzívnu reakciu (obmedzenie príjmu potravy, spánková deprivácia, emočný stres, pocity beznádeje, pocit ohrozenia, strata hierarchizovaného usporiadania života, exogénna depresia);
- sociálne stresory (napr. narušené pracovné vzťahy, nezamestnanosť);
- kultúrne (napr. normy správania);
- ovplyvňujúce viaceré systémy (imobilizácia, restrain, bolesť, hladovanie a smäd, zmeny v osvetlení, nútená nadmerná fyzická záťaž; Myslivecek a Kvetnansky, 2006).

Zväčša ale daný stresor vykazuje viacero mechanizmov účinku (napr. vysoká teplota vonkajšieho prostredia nepredstavuje iba fyzikálny stresor pôsobiaci na povrchové tkanivá, ale ovplyvňuje aj vodno-soľný metabolizmus a činnosť kardiovaskulárneho systému).

Stresorom môže byť aj nedostatok podnetov, resp. ich výrazné zníženie. Zatiaľ čo pracovné nároky, na ktoré schopnosti jedinca nestačia, vytvárajú chronický stres, tak u ambiciózneho človeka zbavenie významného pracovného postavenia a preradenie na podradnú prácu účinkuje tiež stresogénne s nepriaznivými psychickými a kardiovaskulárnymi dôsledkami.

Klasifikácia stresorov má u ľudí skôr didaktický význam. V porovnaní s ostatnými živočíšnymi druhmi vykazujú stresory u ľudí určité špecifiká. V experimentoch na zvieratách možno organizmus exponovať stresoru, pričom odpoveď laboratórnych zvierat môže vykazovať relatívne vysokú mieru zhodnosti. Toto však neplatí pre ľudí. Vyššie kognitívne procesy, genetické faktory, výchova, sociálne a kultúrne faktory spôsobujú, že dvaja jedinci takmer nikdy nereagujú na určitý stresor rovnako. Problémom je aj to, že u ľudí možno len veľmi ťažko exaktne analyzovať typ pôsobiaceho stresora. Je

to dôsledkom komplexnosti reakcií, ktorými jedinec na daný stresor reaguje. Napríklad aj keď je jedinec vystavený pôsobeniu chladu, jeho reakcia závisí od veľkého množstva faktorov, medzi ktoré patria predchádzajúce „skúsenosti“ s chladným prostredím, aktuálna fyzická a psychická zdatnosť a motivačné faktory (napr. snaha dosiahnuť vysokohorský vrchol).

Stresory vyvolávajú rôzne odpovede u rôznych jedincov, ale aj u jednej osoby v rôznom čase a prostredí, čo poukazuje na vplyv špecifických charakteristík jedinca a prostredia. Tieto charakteristiky môžu byť vnútorné (genetická predispozícia, vek, pohlavie) alebo vonkajšie (vystavenie vplyvom vonkajšieho prostredia, životné skúsenosti, dietetické faktory, miera sociálnej podpory). Základné osobnostné charakteristiky (vrodené a získané učením) sú taktiež podkladom veľkej variácie v odpovediach na stresory. Príkladom je prežívanie a reakcia na udalosti spojené s prírodnými katastrofami alebo inými život ohrozujúcimi situáciami. Jedinci sa môžu v reakciách na tieto situácie výrazne líšiť. Zdá sa, že relatívne riziko pre vývoj so stresom súvisiacich patologických procesov je aspoň čiastočne závislé na týchto faktoroch.

Stresory môžu ovplyvniť daného jedinca rozličným spôsobom v závislosti od toho, v ktorom období života pôsobia. Počas života jedinec prechádza viacerými kritickými vývojovými úsekmi. Počas týchto kritických etáp vývoja sú ľudia náchylnejší na pôsobenie stresorov, ktoré potom môžu vyvolať vznik patologických stavov aj pri pôsobení stresorov nižšej intenzity, v porovnaní s obdobiami vývoja, v ktorých sa kritické periódy nevyskytujú.

Stresory sa líšia aj rozsahom, intenzitou a trvaním. Z časového hľadiska sa rozlišujú akútne (jednorázovo a časovo ohraničene pôsobiace) a chronické (intermitentné, dlhodobo alebo trvalo pôsobiace) stresory. Pri pôsobení stresorov na organizmus je významným faktorom aj ich intenzita. Stresory môžu byť klasifikované na nízko a vysoko intenzívne. Stresory môžu byť ohraničené (napr. bolestivé poranenie na končatine) alebo pôsobia globálne (napr. hypoglykémia, hypoxia).

V súčasnej spoločnosti sú asi najvýznamnejšie psychosociálne stresory (tab. 1). Príkladom môže byť stres v dôsledku negatívnych interpersonálnych vzťahov, rodinných problémov, stres z asimilácie, ktorý vzniká pri prechode z jednej kultúry do druhej, ale aj rasové a socioekonomické stresory. Osobnostné psychosociálne charakteristiky môžu nepriamo zvyšovať alebo znižovať dopad týchto stresorov na jedinca. Napríklad vyhľadávanie nových zážitkov bolo identifikované ako osobnostná charakteristika, ktorá môže nepriamo tlmiť alebo znižovať vplyv psychosociálneho stresu. Poukazujú na to napríklad merania plazmatických hladín kortizolu. Zistilo sa, že osoby vyhľadávajúce nové zážitky („adrenalinové“ situácie) v porovnaní s menej „dobrodružnými“ jedincami, nevnímajú nové situácie ako stresujúce, a preto vykazujú menší vzostup plazmatických hladín kortizolu a menšiu stresovú reakciu (Porth, 2004).

Psychologické stresory

Obzvlášť pre ľudskú spoločnosť sú charakteristické špecifické a vysoko komplexné sociálne interakcie. Tieto interakcie sú často spojené s psychologickými stresormi (tab. 1). Z evolučného pohľadu tvoria významný faktor nielen medzidruhové kompetície, ale ako obzvlášť významné sa javia interakcie medzi jedincami daného druhu. To platí aj pre moderného človeka, ktorý je exponovaný prevažne psychosociálnym stresorom (Ridley, 2007).

Životná udalosť	1965		1977		1995	
	poradie	LCU	poradie	LCU	poradie	LCU
smrť manžela/manželky	1	100	1	105	1	119
rozvod	2	73	4	62	2	98
rozpad vzťahu	3	65	8	52	4	79
väzenie	4	63	6	57	7	75
smrť blízkeho člena rodiny	5	63	2	73	3	92
závažné poranenie alebo choroba	6	53	16	42	6	77
svadba	7	50	10	50	19	50
strata zamestnania	8	47	3	64	5	79
manželský zmier	9	45	17	42	13	57
odchod do dôchodku	10	45	11	49	16	54
zmena zdravotného stavu príbuzného	11	44	9	52	14	56
tehotenstvo	12	40	5	60	9	66
sexuálne problémy	13	39	12	49	21	45
narodenie dieťaťa	14	39	14	47	12	57
zmena pracovného zaradenia	15	39	21	38	10	62
zmena finančnej situácie (zníženie príjmov)	16	38	13	48	15	56
smrť blízkeho priateľa	17	37	15	46	8	70
zmena zamestnania	18	36	22	38	17	51
manželské spory	19	35	24	34	18	51
hypotéka alebo pôžička (nad 10 000 \$)	20	31	18	39	23	44
zabavenie hypotékového majetku	21	30	7	57	11	61
zmena miery zodpovednosti v práci	22	29	32	30	24	43
odchod dieťaťa z rodičovského domu	23	29	36	29	22	44
problémy vo vzťahoch s príbuznými	24	29	34	29	28	38
nadmerný osobný úspech	25	28	25	33	29	37
nástup manžela/manželky do práce alebo odchod zo zamestnania	26	26	23	37	20	46
začiatok alebo ukončenie školy	27	26	28	32	27	38
zmena bytových podmienok	28	25	19	39	25	42
zmena osobných návykov	29	24	30	31	36	27
problémy s vedúcim v práci	30	23	20	39	33	29
zmena pracovného času alebo pracovných podmienok	31	20	27	33	30	36
zmena bydliska	32	20	26	33	26	41
zmena školy	33	20	39	28	31	35
zmeny vo voľnočasových aktivitách	34	19	33	30	34	29
zmeny v cirkevných aktivitách	35	19	35	29	42	22
zmeny v sociálnych aktivitách	36	18	40	28	38	27
hypotéka alebo pôžička (menej ako 10 000 \$)	37	17	42	26	35	28
zmena v spánkových návykoch	38	16	31	31	40	26
zmena frekvencie stretnutí s príbuznými	39	15	41	26	39	26
zmena stravovacích návykov	40	15	38	29	37	27
dovolenka	41	13	37	29	41	25
Vianoce	42	12	a	a	32	30
malé porušenie zákona	43	11	29	32	43	22
priemerná hodnota LCU		34		42		49

Tabuľka 1. Prehľad psychologických stresorov a hodnôt vyjadrujúcich mieru stresu, ktorú vyvolávajú životné udalosti (LCU). Miera stresu súvisiaca s jednotlivými životnými udalosťami sa v populácii postupom času mení, čo odráža aj zmena hodnôt LCU určených v rokoch 1966, 1977 a 1995. ^a Hodnota udalosti „Vianoce“ nebola v roku 1977 posudzovaná (upravené podľa Miller a Rahe, 1997).

Eustres

Stresová reakcia pomáha organizmu prežiť záťažové situácie. Civilizačné faktory však spôsobili to, že pôvodne prospešná reakcia sa stáva škodlivou. Z tohto hľadiska je potrebné brať do úvahy fakt, ktorý naznačoval už Selye, že nie každá stresová reakcia je škodlivá, a preto zaviedol termíny eustres a distres. O eustrese je možné hovoriť pravdepodobne iba u človeka.

Medzi charakteristiky eustresu patria:

- eustres je stav organizmu, ktorý je síce charakterizovaný aktiváciou stresovej reakcie, pričom ale daný jedinec aktívne vyhľadáva takéto situácie. Situácia, ktorá spôsobuje eustres nie je pociťovaná ako negatívna, práve naopak, môže byť jedinom vyhľadávaná (napr. zoskok padákom z lietadla, pravidelné fyzické cvičenie, kedy sa vyplavujú enkefalíny a endorfíny).
- mierne, krátke a kontrolovateľné periódy eustresu môžu byť pociťované ako pozitívne podnety a môžu slúžiť pre emočný a intelektuálny rast a vývin. Na rozdiel od toho, závažné, dlhé a nekontrolovateľné situácie psychologického a fyzického stresu (distres) spôsobujú narušenie zdravia.
- intenzitu a dĺžku aktivít spojených so vznikom eustresu jedinec môže z väčšej časti kontrolovať. Naopak, jednou zo základných charakteristík distresu je to, že ide o situácie, ktorých intenzitu a dĺžku pôsobenia nemôže jedinec aktívne kontrolovať.

Distres

V porovnaní s eustresom sa jedinec situáciám spojených s distresom snaží vyhýbať, alebo aspoň minimalizovať dĺžku ich pôsobenia. Pre distres je charakteristické, že je vedomé vnímaný ako nepríjemný, jedinec sa mu snaží vyhnúť, sú prítomné vonkajšie prejavy jeho pôsobenia a dochádza k prestaveniu homeostatov, čo je spojené s aktiváciou HPA osi a adrenomedulárneho systému. Aktivita sympatikoneurálneho systému môže byť zvýšená, znížená, meniť sa v rôznom smere v jednotlivých oblastiach cievneho riečiska, alebo ostáva nezmenená.

Uvedomelé vnímanie. Pôsobenie stresorov a následná stresová reakcia nevyžadujú vedomé vnímanie. Stresová reakcia môže byť vyvolaná aj u anestetizovaného zvierťa, u nižších živočíchov bez nervového systému, v denervovanej časti organizmu alebo aj v bunkovej kultúre. Na rozdiel od toho vyžaduje distres vedomé vnímanie, pretože distres neznamena iba narušenie homeostázy, ale aj vedomú interpretáciu senzitívnych a senzorických signálov organizmom a simuláciu budúcich udalostí, ktorá naznačuje, že homeostatické mechanizmy môžu byť nedostatočné na zvládnutie pôsobenia stresora.

Pre distres je charakteristické pociťovanie neschopnosti zvládnuť stresovú situáciu alebo stratu kontroly nad vývojom tejto situácie, z čoho vychádzajú psychologické teórie pocitov spojených s distresom. Organizmus teda pociťuje distres vtedy, keď si uvedomuje neadekvátnosť kompenzačných zmien vznikajúcich pri pôsobení buď fyzikálnych alebo psychologických stresorov.

Averzívnosť. Organizmy sa snažia vyhnúť situáciám spojeným s distresom. Distres teda vedie k negatívnemu posilňovaniu, motivuje únikové a vyhýbavé učenie. Zážitky distresu zvyšujú bdelosť a dlhodobú pamäť pre udalosti spojené s distresom.

Pozorovateľné vonkajšie príznaky pôsobenia distresu. Tieto znaky správania vznikajú inštinktívne a umožňujú ďalším jedincom inštinktívne pochopiť emočný stav daného jedinca. Vnímanie príznakov distresu inými členmi daného živočíšneho druhu vyvoláva inštinktívne reakcie.

Neuroendokrinná reakcia. Táto zahŕňa zvýšené uvoľňovania katecholamínov adrenomedulárnym systémom a uvoľňovanie glukokortikoidov z kôry nadobličiek. Neuroendokrinné zmeny sprevádzajúce distres sú dôsledkom prestavenia homeostatov, čím dochádza k neurocirkulačným a neuroendokrinným zmenám, ktoré zahŕňajú aktiváciu HPA osi a adrenomedulárneho systému. Zvýšené plazmatické hladiny adrenalínu predstavujú asi najsenzitívnejší neurochemický ukazovateľ tejto aktivácie. Závažnosť zmien v aktivite HPA osi a adrenomedulárneho systému počas distresu je dôsledkom toho, že tieto efektorové systémy využívajú viacero homeostatov, ktoré sú počas distresu prestavené.

Samotná neuroendokrinná aktivácia nevyvoláva distres. Pociťovanie distresu vyžaduje fyziologické zvýšenie pozornosti a primerané rozpoznanie organizmom. Viacero emočných reakcií obsahuje distresovú zložku (napr. strach, úzkosť, zdesenie, pocit viny), iné emócie ju neobsahujú (napr. libido, radosť). Adrenomedulárna aktivácia sprevádza aj pozitívne emočné reakcie. Na základe súčasného konceptu, nie je adrenomedulárna aktivácia ukazovateľom vnímania distresu, pretože takéto vnímanie vyžaduje primerané rozpoznanie podnetu organizmom, a pretože sympatiková aktivácia môže sprevádzať aj emócie vznikajúce bez prítomnosti distresu. Avšak u organizmov s adrenomedulárnym systémom neprítomnosť adrenomedulárnej aktivácie vylučuje možnosť pociťovania distresu (Goldstein, 2001).

Ciele stresovej reakcie

Adaptačné reakcie, ktoré sú vyvolané v dôsledku akútneho pôsobenia stresora zahŕňajú fyziologické a behaviorálne procesy, ktoré sú nevyhnutné pre obnovenie homeostázy. Počas akútnej stresovej reakcie sú aktivované systémy stresovej reakcie (napr. sympatikoadrenálny systém a HPA os), ktoré regulujú procesy potrebné pre presmerovanie využívania energetických substrátov medzi orgánmi a pre selektívnu inhibíciu alebo stimuláciu rôznych orgánových systémov alebo ich súčastí s cieľom mobilizovať energetické rezervy. Stresová reakcia zároveň pripravuje organizmus na pôsobenie ďalších, nepredvídaných podnetov a situácií. Tak napríklad počas pôsobenia metabolických stresorov dochádza v určitých tkanivách k zníženiu spotreby energie, zatiaľ čo iné, obzvlášť tie, ktoré sú významné pre lokomočnú aktivitu, akumulujú dostatočné množstvo živín na to, aby fungovali primerane. Počas pôsobenia metabolických stresorov je zabezpečená dostatočná dodávka energetických substrátov aj pre centrálny nervový systém. Zvýšená dodávka energie pre vitálne orgány je zabezpečená preferenčne uvoľňovaním katecholamínov a glukokortikoidov, ktoré vo všeobecnosti zvyšujú glukoneogézu, glykogenolýzu, proteolýzu a lipolýzu. Katecholamíny a glukokortikoidy zároveň znižujú vychytávanie glukózy v tkanivách, ktoré nie sú počas stresovej reakcie zvýšene aktívne.

Ďalšou významnou efektorovou zložkou fyziologickej adaptačnej stresovej reakcie je imunitný systém, ktorý zabezpečuje obranu organizmu pred potenciálnym pôsobením patogénov, ktoré môžu preniknúť prirodzenými bariérami v dôsledku poranenia súvisiaceho so stresovou situáciou (napr. poranenie predátorom; Pacak a Palkovits, 2001).

Špecifická stresovej reakcie

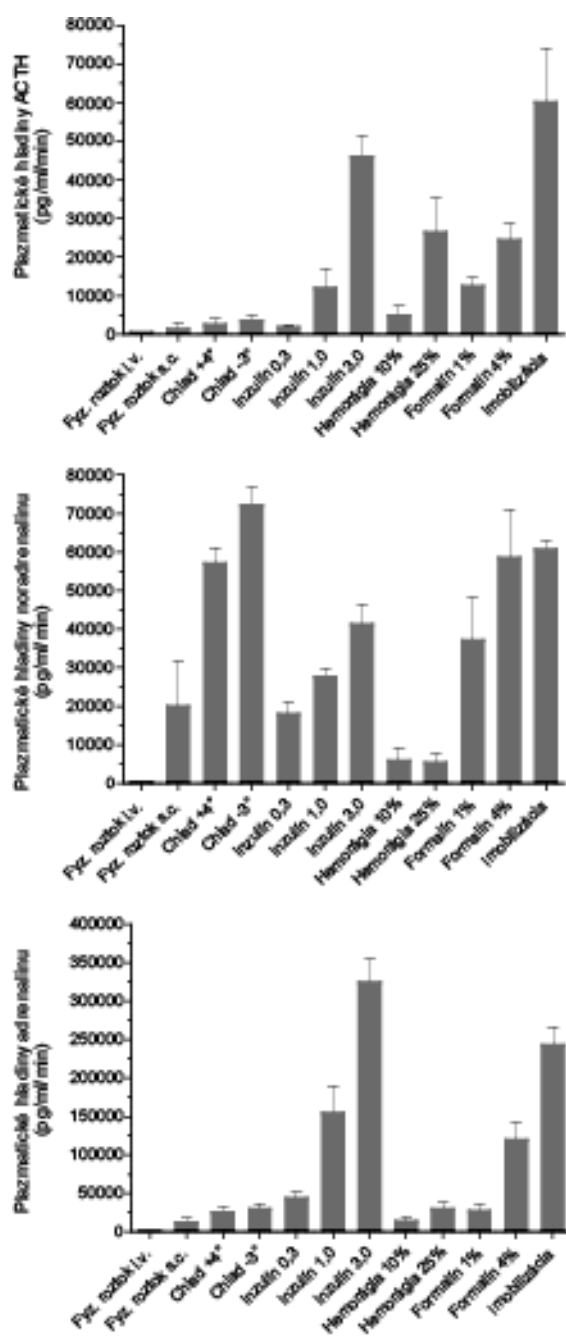
Experimentálne štúdie a klinické pozorovania preukázali, že stresová reakcia nemusí byť výhradne všeobecná, nešpecifická, tak ako ju pôvodne definoval Selye. Výsledky experimentálnych štúdií poukazujú skôr na to, že organizmus má schopnosť reagovať špecificky na daný stresor. Príkladom je rozdielnosť fyziologických adaptačných reakcií na teplo a chlad. Organizmus sa adaptuje na chlad využitím mechanizmov periférnej vazokonstrikcie, ktorá zabráni stratám tepla, a svalovým trasom, ktorý produkuje teplo. Adaptácia na teplo sa uskutočňuje využitím mechanizmov periférnej vazodilatácie a zvýšením potenia, pričom oba mechanizmy zvyšujú tepelnú stratu. Okrem toho dochádza k poklesu tvorby tepla. Okrem uvedeného príkladu je významným aj fakt, že ani jeden zo systémov stresovej reakcie nereaguje na všetky stresory nešpecifickým spôsobom tak, ako to pôvodne predpokladala Selyeho definícia všeobecného adaptačného syndrómu.

Na to, že stresová reakcia nie je stereotypnou reakciou poukazujú nálezy z experimentálnej štúdie, ktorej cieľom bolo zistiť, ako reaguje na rozdielne stresory sympatikový systém (sympatikové nervy), adrenomedulárny systém (dreň nadobličiek) a HPA os. Aktivita uvedených systémov stresovej reakcie sa určila na základe stanovenia plazmatických hladín noradrenalínu, adrenalínu a adrenokortikotropného hormónu (ACTH). Zistilo sa, že reakcie študovaných systémov na pôsobenie rozdielnych stresorov sa líšia:

- bolestivý podnet zvyšuje vyplavovanie ACTH, noradrenalínu aj adrenalínu;
- hypoglykémia vedie k výraznému vyplaveniu adrenalínu a ACTH, pričom hladiny noradrenalínu sa významnejšie nemenia;
- imobilizačný stres, ktorý predstavuje komplexný fyzikálny aj psychický stres zvyšuje vyplavenie ACTH, noradrenalínu aj adrenalínu;
- pôsobenie chladu prednostne zvyšuje plazmatické hladiny noradrenalínu, kým hladiny adrenalínu a ACTH sa významnejšie nemenia;
- hemorágia spôsobuje špecifické zvýšenie plazmatických hladín ACTH (obr. 8).

Tieto výsledky odporujú Selyeho doktríne všeobecnosti a nešpecifickosti a existencii jednotného stresového syndrómu. Skôr sú v súlade s konceptom, ktorý predpokladá, že každý stresor vyvoláva preň charakteristickú centrálnu neurochemickú a periférnu neuroendokrinnú reakciu (tab. 2; Pacak a spol., 1998).

Aj keď súčasné pokroky vo výskume stresu obmedzili koncept stresu ako výhradne nešpecifickej reakcie, platí, že bez ohľadu na charakter stresora dochádza k určitým behaviorálnym a fyziologickým zmenám, ktoré sú pri rôznych typoch stresorov rovnaké a keď pôsobia dlhodobo alebo nadmerne, ich dopad na organizmus môže byť škodlivý.



Obrázok 8. Rozdiely v sekrécii adrenalínu, noradrenalínu a adrenokortikotropného hormónu (ACTH) u potkanov exponovaných experimentálnym stresorom preukázali, že neuroendokrinná stresová reakcia vykazuje špecificitu v závislosti od typu pôsobiaceho stresora (upravené podľa Pacak a spol., 1998).

stresor	HPA os	AHS	SNS
expozícia chladu (bez hypotermie)	0	+	+++
expozícia chladu (s hypotermiou)	+	++	++++
aktívny únik/vyhýbanie sa	+	+	++
hemorágia (bez hypotenzie)	+	+	++
hemorágia (s hypotenziou)	+++	+++	+
chirurgický zákrok	+	+	++
cvičenie	+	++	+++
sociálny stres (u opíc)	++	++	++
mentálna záťaž	++	++	+
pasívna/imobilná reakcia strachu	++	+++	+
verejné vystúpenie	++	+++	+
bolesť	++	+++	++
cvičenie až do vyčerpania	++	+++	++++
glukoprivácia	+++	++++	+
slabosť, synkopa	++	+++	0
imobilizácia (u potkanov)	++++	++++	++++
zástava srdca	+++	++++	++

Tabuľka 2. Špecifická neuroendokrinná stresová reakcia preukázaná pri pôsobení rozličných záťažových podnetov u ľudí a experimentálnych zvierat. AHS – adrenomedulárny hormonálny systém; HPA os – hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálna os; SNS – sympatikový nervový systém; 0 – nevýrazné zvýšenie aktivity; počet „+“ označuje rozsah zvýšenia aktivity daného systému (upravené podľa Goldstein a Kopin, 2007).

Okrem typu stresora, môže ovplyvňovať skutočnosť, či stresová reakcia bude mať generalizovaný (nešpecifický) alebo ohraničený (špecifický) charakter, aj intenzita pôsobiaceho stresora. Organizmus zahajuje kvantitatívne rozdielne reakcie v závislosti od intenzity pôsobiaceho stresora.

Špecifická reakcia nadobličiek na distress

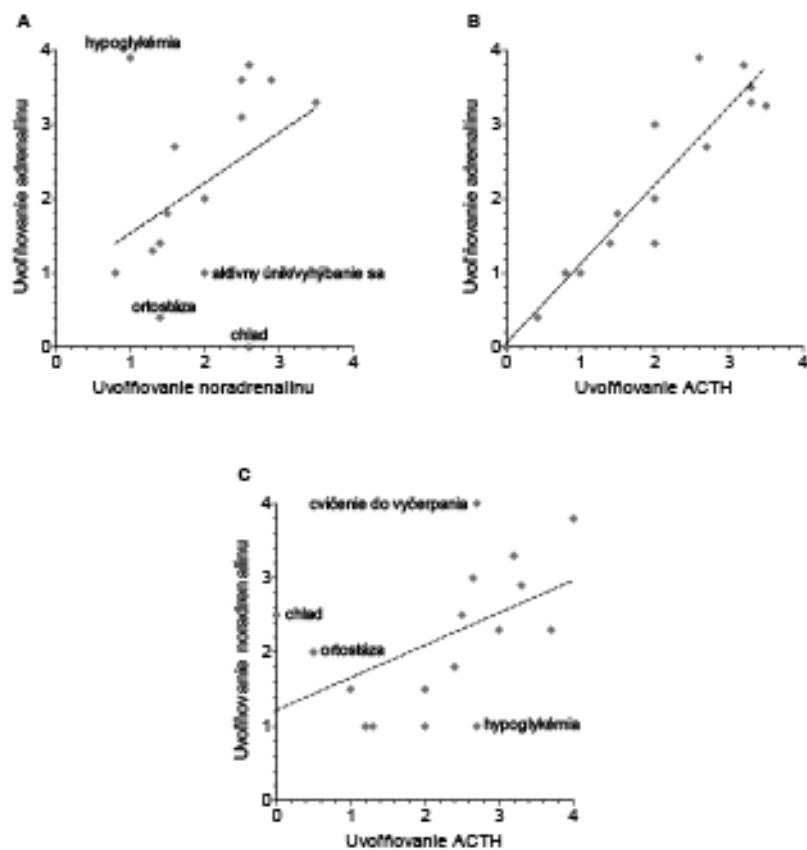
Meta-analýza štúdií, v ktorých sa sledovala súčasne adrenomedulárna, adrenokortikálna a sympatiková noradrenergická aktivita, umožnila posúdiť vzájomné vzťahy medzi zmenami aktivít jednotlivých neuroendokrinných systémov počas expozície jedincov rôznym stresorom. Goldstein a Kopin zozbierali údaje z publikácií dostupných v databáze PubMed, v ktorých sa nachádzali údaje o plazmatických hladinách adrenalínu, noradrenalínu a ACTH meraných pred, počas a po expozícii rôznym typom stresorov. Na základe dostupnej literatúry a nižšie uvedených kritérií do analýzy zahrnuli 15 rôznych stresorov. Rozsah reakcie hodnotili na základe nasledujúcich kritérií:

- ak nedošlo k signifikantnej zmene plazmatických hladín sledovanej premennej, bola pridelená hodnota „0“;
- ak došlo k štatisticky signifikantnému vzostupu, ale ak tento nepresahoval dvojnásobok kľudových hodnôt, bola pridelená hodnota „1“;
- ak došlo k viac ako dvojnásobnému, ale menej ako trojnásobnému vzostupu v porovnaní s kľudovými hodnotami, bola pridelená hodnota „2“;
- ak bol vzostup v rozsahu 3- až 10-násobku kľudových hodnôt, bola pridelená hodnota „3“;
- ak došlo k masívnemu vzostupu viac ako 10-násobne prekračujúcemu kľudové hodnoty, bola pridelená hodnota „4“ (Goldstein a Kopin, 2008).

Zistili, že priemerná reakcia adrenomedulárneho hormonálneho systému, charakterizovaná plazmatickými hladinami adrenalínu, vykazuje pozitívnu koreláciu s priemernou aktivitou hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej osi, charakterizovanou plazmatickými hladinami ACTH, ale menej s aktivitou sympatikoadrenálneho systému, charakterizovanou plazmatickými hladinami noradrenalínu. Vzostup adrenalínu bol počas hypoglykémie vyšší v porovnaní so vzostupom noradrenalínu, naopak nižší počas expozície chladu (bez hypotermie), ortostázy a aktívneho úniku/vyhýbania sa. Vzostup plazmatických hladín noradrenalínu bol vyšší v porovnaní so vzostupom ACTH počas expozície chladu (bez hypotermie) a intenzívnej/vyčerpávajúcej fyzickej záťaže, ale menší počas hypoglykémie (obr. 9).

Uvedené výsledky meta-analýzy poukazujú na tesnú asociáciu medzi reakciami adrenomedulárneho hormonálneho systému a hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej osi na široké spektrum stresorov, pričom táto asociácia je výraznejšia ako asociácia medzi reakciami adrenomedulárneho hormonálneho systému a sympatikového nervového systému. Tieto nálezy podporujú koncept nadobličkového systému reagujúceho na distress a poukazujú na existenciu „primitívnej špecificity“, ktorá je založená na predpoklade, že stresová reakcia vykazuje relatívne špecifický neuroendokrinný vzorec. Podporným pôsobením na zachovanie homeostázy takýto vzorec aktivity poskytuje jasnú výhodu v prirodzenom výbere, a preto mohol vzniknúť a vyvíjať sa. Na rozdiel od toho, teórie Cannon a Selyeho, založené na stereotypných reakciách, nezávislých od typu pôsobiaceho stresora, neumožňujú vysvetliť existenciu bodov, ktoré ležia ďaleko od prerušovaných čiar v grafoch vyjadrujúcich závislosť medzi zmenami v plazmatických hladinách adrenalínu a noradrenalínu a zmenami medzi plazmatickými hladinami noradrenalínu a ACTH. Tak napríklad vzostup plazmatických hladín adrenalínu a ACTH v reakcii na hypoglykémiu je oveľa vyšší ako vzostup noradrenalínu a vzostup plazmatických hladín noradrenalínu v dôsledku expozície chladu (bez hypotermie) je oveľa väčší ako vzostup adrenalínu a ACTH (obr. 9).

Zdá sa teda, že koncept koordinovanej adrenokortikálnej-adrenomedulárnej reakcie je prinajmenšom tak dobre podporený experimentálnymi údajmi, ako je tomu pri koncepte sympatikoneurálnej-adrenomedulárnej reakcie na pôsobenie stresorov. Táto koordinácia môže zahŕňať aj pôsobenie kortikoliberínu (CRH) na aktivitu kôry a drene nadobličiek, ako aj interakcie medzi adrenokortikálnymi a adrenomedulárnymi chromafinnými bunkami (Goldstein, 2010).



Obrázok 9. Vzťahy medzi zmenami plazmatických hladín adrenalínu a noradrenalínu (A), adrenalínu a ACTH (B) a noradrenalínu a ACTH (C) pri expozícii 15 rôznym typom stresorov. ACTH – adrenokortikotropný hormón (upravené podľa Goldstein a Kopin, 2008).

Neuronálne okruhy stresovej reakcie

Stresová reakcia je výsledkom viacerých pochodov. V prvom rade organizmus deteguje podnet, alebo situáciu, ktorá môže viesť k ohrozeniu jeho integrity (fyzickej alebo psychickej). Centrálny nervový systém monitoruje takéto podnety, alebo zmeny prostredníctvom senzorických, somatosenzitívnych a viscerosenzitívnych systémov. Signály vznikajúce aktiváciou týchto systémov sú centrálnne spracované a následne dochádza k aktivácii efektorových zložiek systémov stresovej reakcie. Výsledkom aktivácie neuronálnych okruhov stresovej reakcie je aktivácia sympatiko-adrenálneho systému, hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej osi a ďalších neuroendokrinných systémov, čo umožní adekvátnu fyzickú a psychickú reakciu na pôsobenie stresorov.

Monitorovanie pôsobenia stresorov

Stresová reakcia môže byť aktivovaná širokým spektrom podnetov. Na základe charakteru je možné rozlišovať:

- podnety pôsobiace na senzitivne nervové zakončenia: somatosenzitivne (napr. teplo, chlad, bolesť), viscerosenzitivne (napr. hypoglykémia, hypoxia);
- podnety pôsobiace na senzorické orgány: zrakové (napr. vizuálne scény, ktoré vyvolávajú strach), sluchové (napr. zvuk sirény), čuchové (napr. zápach dymu), chuťové, aktivujúce vestibulárny aparát;
- podnety, ktoré vznikajú v dôsledku kognitívnej činnosti, t.j. nesúvisia priamo s pôsobením určitých fyzikálno-chemických faktorov na senzorické alebo senzitivne štruktúry nervového systému, ale sú dôsledkom centrálného spracovania informácií. Príkladom je samotná predstava situácie nepríjemnej pre daného jedinca (napr. spracovanie prežitých zážitkov vo forme spomienok na prežité traumatické udalosti, alebo očakávanie nepriaznivej budúcej udalosti, akou je plánovaná operácia).

V súvislosti s monitorovaním pôsobenia stresorov je možné rozlíšiť dve základné reakcie:

- aktivácia regulačných systémov so spätnou väzbou: ide o situácie, kedy stresor vyvoláva také zmeny vo vnútornom prostredí organizmu, ktoré vedú k aktivácii homeostatických reakcií. Záťažová situácia teda vedie k zmenám homeostázy, ktoré sú detegované visceroreceptormi alebo somatoreceptormi. Signál je následne prenášaný do centrálného nervového systému, kde dochádza k aktivácii neuroendokrinnnej reakcie.
- aktivácia doprednej (ústretovej) regulácie: počas situácií, kedy pôsobia psychické stresory a nedochádza k takým zmenám na periférii, ktoré by narušovali homeostázu, dochádza k priamej aktivácii okruhov stresovej reakcie. V tomto prípade je teda stresová reakcia aktivovaná vopred, ešte pred tým, ako dôjde k narušeniu homeostázy (napr. zaregistrovanie predátora, očakávanie pôsobenia bolestivých podnetov). Ide o typ reakcie, ktorý je pohotovejší ako reakcia regulačných systémov spätnej väzby, ku ktorej dochádza až v dôsledku narušenia homeostázy. K aktivácii doprednej reakcie dochádza skôr v situáciách, s ktorými sa jedinec počas evolúcie vo svojom ekosystéme pravidelne stretával, často ide o určitú obdobu podmienenej reakcie. Obe vyššie uvedené reakcie, aktivácia spätnoväzbovej

regulácie a doprednej regulácie, sa za určitých okolností môžu navzájom dopĺňať. Ich uplatnenie závisí od typu stresora (Vigas a Jezova, 1996).

V nasledujúcom texte sú popísané mechanizmy transdukcie a prenosu senzorických a senzitivných signálov súvisiacich s pôsobením stresorov.

Dráhy prenášajúce signály o pôsobení stresorov

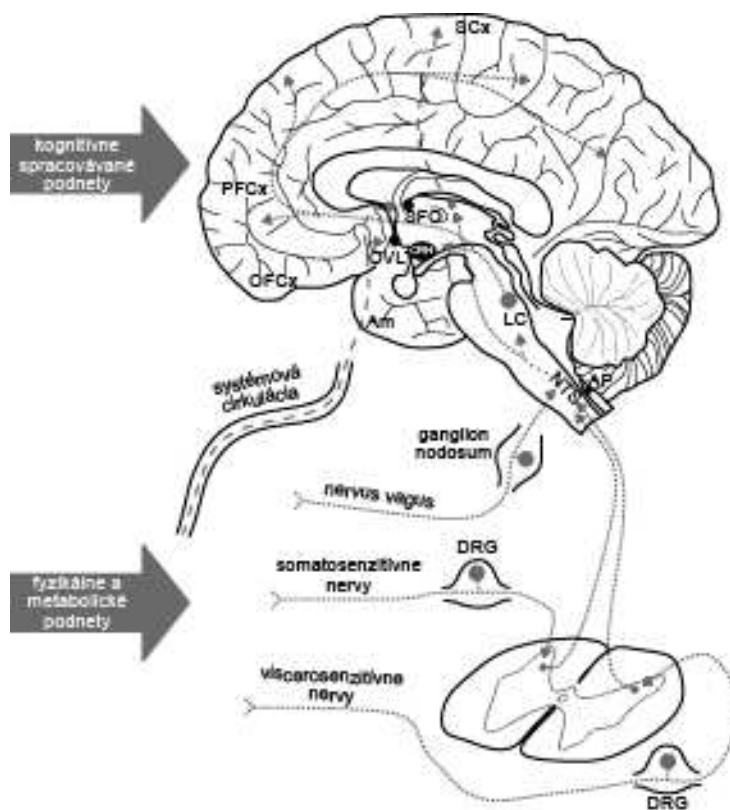
Signály, súvisiace s pôsobením stresorov, sú prenášané do centrálného nervového systému prostredníctvom senzorických, somatosenzitívnych a viscerosenzitívnych nervových dráh, ako aj prostredníctvom humorálnych dráh (obr. 10). Senzorické signály detegované fotoreceptormi, receptormi chuti, zvuku a rovnováhy v zmyslových orgánoch prenášajú hlavové nervy k štruktúram predného mozgu a mozgového kmeňa. Somatosenzitívne a viscerosenzitívne signály sú prenášané prostredníctvom spinálnych alebo kmeňových senzitivných neurónov. Somatosenzitívne podnety sú detegované nociceptívnymi, mechanosenzitívnymi, termosenzitívnymi a inými receptormi, a prenášané spinálnymi a hlavovými somatosenzitívnymi nervami. Viscerosenzitívne signály, pochádzajúce z vnútorných orgánov, sú do centrálného nervového systému prenášané neuronálnymi a humorálnymi dráhami. Neuronálne dráhy prenášajú signály z vnútorného prostredia, ktoré sú výsledkom aktivácie interoreceptorov. Humorálne dráhy prenášajú prostredníctvom cirkulácie signály k štruktúram mozgu, napríklad k cirkumventrikulárnym orgánom (Pacak a Palkovits, 2001; Cameron, 2009).

Nervové dráhy

Udržiavanie homeostázy vyžaduje precíznú koordináciu autonómnych, neuroendokrinných a behaviorálnych reakcií, ktorých cieľom je obmedziť dopad takmer nepretržitých zmien vo vnútornom a vonkajšom prostredí. Umožňujú to viaceré neuronálne okruhy, ktoré zabezpečujú primeranú aktiváciu stresovej reakcie.

Neuronálne okruhy, ktoré sprostredkujú aktiváciu stresovej reakcie, možno rozdeliť na krátke a dlhé okruhy (obr. 11). Krátke okruhy, označované aj ako miechové okruhy stresovej reakcie, predstavujú miechové reflexy, zatiaľ čo dlhé okruhy, označované aj ako supraspinálne okruhy stresovej reakcie, zahŕňajú aktiváciu mozgových štruktúr. Dlhé okruhy zahŕňajú vyššie centrá, ako je napríklad neuroendokrinný hypotalamus, limbický systém a mozgová kôra. Každá z týchto štruktúr je prepojená so somatosenzitívnymi a viscerosenzitívnymi centrami v mozgovom kmeni a mieche ako aj navzájom medzi sebou.

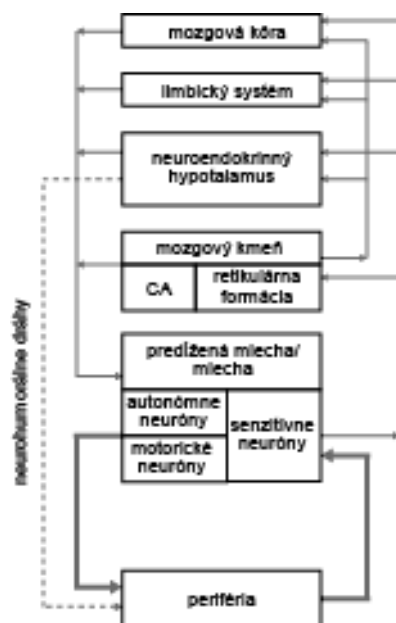
Signály z periférie sú prenášané na efektorové zložky systémov stresovej reakcie (sympatikové pregangliové neuróny a neuróny nucleus paraventricularis hypothalami, PVN) prostredníctvom neurónov krátkych okruhov (reflexných) a dlhých okruhov (modulačných). Senzitívne signály sú prenášané k sympatikovému pregangliovému neurónom spinálnymi senzitivnými neurónmi, ktorých telá sa nachádzajú v gangliách zadných koreňov miechy. Signály, ktoré prenášajú primárne spinálne senzitivné neuróny, sú prepojené v interneurónoch zadných rohov miechy a následne na pregangliové sympatikové neuróny, ktoré inervujú postgangliové neuróny sympatikových ganglií. Niektoré z týchto signálov sú prenášané k pregangliovému neurónom priamo (monosynaptické reflexy), avšak väčšina signálov je prepojených v senzitivných a senzorických neurónoch



Obrázok 10. Prenos signálov o pôsobení stresorov nervovými a humorálnymi dráhami do centrálného nervového systému. Kognitívne spracovávané podnety (anticipačné stresory) pôsobia prostredníctvom zrakových, sluchových, chuťových, čuchových alebo statokinetických receptorov. Sú spracované napríklad v senzorických (SCx), prefrontálnych (PFCx), orbitofrontálnych (OFCx) oblastiach mozgovej kôry a v amygdale (Am). Fyzikálne a metabolické podnety pôsobia prostredníctvom aktivácie somatických a viscerálnych nervových zakončení. Signály vznikajúce aktiváciou senzitivných nervových zakončení sú vedené do oblastí mozgového kmeňa (napr. nucleus tractus solitarii, NTS; locus coeruleus, LC) a následne do vyšších centier (napr. hypotalamus, talamus a mozgová kôra). Sensorické cirkumventrikulárne orgány (OVL – organum vasculosum laminae terminalis; SFO – organum subfornicale; AP – area postrema) umožňujú monitorovať zmeny v chemickom zložení plazmy. DRG – ganglion zadných koreňov miechy.

NTS. Signály z NTS sú prenášané k štruktúram mozgového kmeňa (napr. nucleus parabrachialis), hypotalamu a limbického systému, pričom dráhy, ktorými sú tieto signály prenášané sú súčasťou dlhých okruhov. Descendentné vlákna z uvedených mozgových štruktúr končia v intermediolaterálnom stĺpci miechy na sympatikových pregangliových neurónoch (Pacak a Palkovits, 2001).

Na význam senzitivných vlákien v modulácii stresovej reakcie poukazuje experiment, v ktorom bol subkutánne potkanom podaný kapsaicín, čo viedlo k deštrukcii



Obrázok 11. Neuronálne okruhy podieľajúce sa na stresovej reakcii. Hrubé čiary predstavujú krátke okruhy autonómnych a somatických reflexných reakcií, zabezpečujúcich odpovede na stresové podnety. Tenké čiary predstavujú „dlhé okruhy“: ascendentné (aferentné) a descendentné (eferentné) neuronálne okruhy medzi miechou/predĺženou miechou a vyššími mozgovými centrami. Prerušované čiary predstavujú neurohumorálne (hypotalamo-hypofýzové) dráhy. CA – catecholaminergické neuróny (upravené podľa Pacak a Palkovits, 2001).

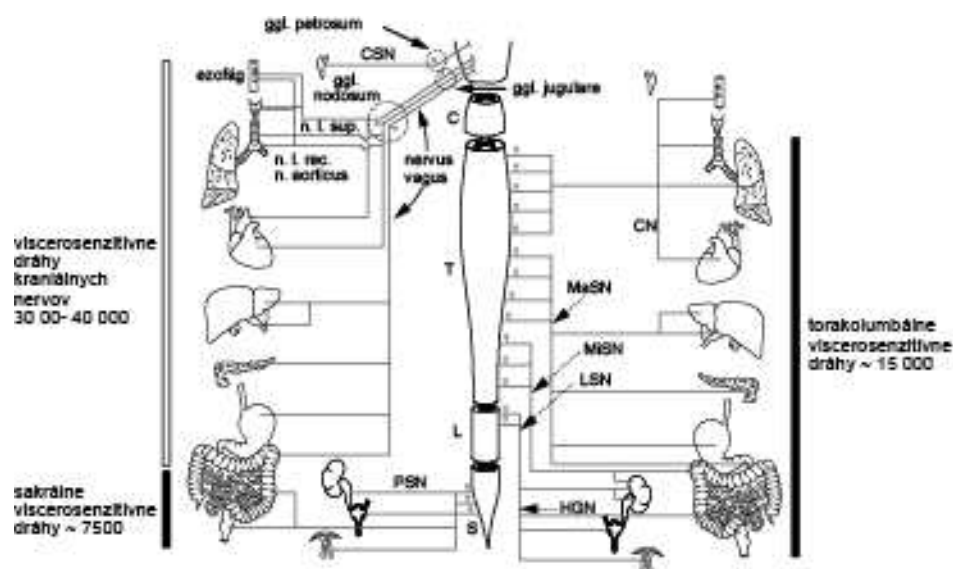
senzitívnych zakončení. U zvierat s narušenou senzitívnou inerváciou došlo k menšiemu vzostupu plazmatických hladín adrenalínu a noradrenalínu v počiatočnej fáze testu núteného plávania a pri expozícii chladu. Vyplavovanie catecholamínov u potkanov s hypovolemickým šokom alebo exponovaných imobilizačnému stresu však nebolo ovplyvnené (Zhou a Livett, 1991).

Senzorické dráhy

Senzorické dráhy prenášajú čuchové, zrakové, chuťové, sluchové a statokinetické signály prostredníctvom I., II., VII. a VIII., IX. a X. hlavového nervu (Petrovický, 2002).

Viscerosenzitívne dráhy

Spinálne viscerosenzitívne dráhy. Spinálne viscerosenzitívne (aferentné) neuróny prenášajú signály k propriospinálnym interneurómom miechy a vytvárajú štrukturálny podklad autonómnych reflexných okruhov miechy, alebo k neurómom, ktoré vysielajú axóny k mozgovým štruktúram (nucleus tractus solitarii, nucleus parabrachialis, hypotalamus, talamus). Viscerálne signály sú spracované na úrovni mozgovej kôry v dor-



Obrázok 12. Schematické znázornenie dráh zabezpečujúcich senzitivnú inerváciu vnútorných orgánov. Prevažná väčšina viscerosenzitívnych aferentných vlákien prebieha v nervus vagus. Tieto senzitivné vlákna projikujú k neurónom nucleus tractus solitarii (NTS). Spinálne viscerálne aferentné neuróny projikujú cez pelvické splanchnické nervy (PSN) k sakrálnym segmentom miechy (S). Baroreceptorové a chemoreceptorové aferentné vlákna zo sinus caroticus a glomus caroticus projikujú cez nervus sinus caroticus (CSN) a nervus glossopharyngeus do NTS. Spinálne viscerálne aferentné neuróny projikujú k torakálnym (T) a lumbálnym (L) segmentom miechy. CN – nervi cardiaci; HGN – nervus hypogastricus; LSN – lumbálne splanchnické nervy; MaSN – nervus splanchnicus major; MiSN – nervus splanchnicus minor (upravené podľa Jänig, 2006).

zálnej časti inzulínu, ktorá predstavuje primárnu viscerosenzorickú kôrovú oblasť. Podľa segmentálneho vstupu sa spinálne viscerosenzitívne neuróny rozdeľujú na (obr. 12):

Torakolumbálne viscerosenzitívne neuróny, ktorých senzitivné zakončenia sa nachádzajú v seróze mezenteria, stenách orgánov a v mukóze. Zdá sa, že sú prevažne mechanosenzitívne a reagujú na rozpätie a kontrakciu orgánov. Môžu byť aktivované aj chemickými podnetmi, napr. počas zápalu a ischemie tkaniva orgánu. Tieto aferentné neuróny patria medzi polymodálne a podieľajú sa na nešpecifickej signalizácii. Torakolumbálne spinálne viscerosenzitívne neuróny sú zapojené v obranných reflexoch a reguláciách, v mimomiechových a miechových intestino-intestinálnych reflexoch, pravdepodobne aj v špecifických orgánových reflexoch (napr. kardio-kardiálny, reno-renálny), v prenose nociceptívnych signálov, v prenose signálov signalizujúcich diskomfort a v lokálnych obranných reakciách.

Sakrálné viscerosenzitívne neuróny inervujú panvové orgány spoločne s torakolumbálnymi neurónmi a sú tiež nevyhnutné pre reguláciu činnosti gastrointestinálneho a uropoetického traktu a reprodukčných orgánov, ako aj pre prenos nociceptívnych a nenociceptívnych signálov súvisiacich s aktivitou panvových orgánov (Jänig, 2006).

Vagové viscerosenzitívne dráhy. Vagové aferentné dráhy monitorujú mechanické a chemické zmeny súvisiace s činnosťou respiračného systému, gastrointestinálneho traktu a kardiovaskulárneho systému, čím sa podieľajú na regulácii činnosti týchto orgánových systémov. Viscerosenzitívne neuróny nervus vagus sú zapojené aj v imunitných a nociceptívnych obranných reakciách organizmu.

Viscerosenzitívne dráhy nervus vagus sú tvorené výbežkami pseudounipolárnych neurónov, ktoré prenášajú viscerálne signály z hrudnej a brušnej dutiny do dorzálného vagového komplexu. Telá týchto neurónov sa nachádzajú v dvoch kraniálne lokalizovaných gangliách, ganglion superius nervi vagi (ggl. jugulare) a ganglion inferius nervi vagi (ggl. nodosum). Neuróny týchto ganglií syntetizujú široké spektrum neurotransmiterov, napríklad glutamát, GABA, katecholamíny, sérotonín, acetylcholín a viacero neuropeptidov (Zhuo a spol., 1997).

Paragangliá, skladajúce sa z glomusových („glomus“) buniek a malého množstva neurónov, sú lokalizované pozdĺž torakálnej a abdominálnej časti nervus vagus. Aferentné zakončenia axónov nervus vagus vytvárajú v paragangliách varikozity, ktoré sa nachádzajú v blízkosti malých skupín glomusových buniek. Viacero z týchto buniek obsahuje enzým tyrozínhydroxylázu, čo naznačuje ich katecholaminergický fenotyp (Berthoud a Neuhuber, 2000). Paragangliá sa zúčastňujú na prenose signálov súvisiacich so zápalovými procesmi.

Somatosenzitívne dráhy

Somatické senzitivné neuróny zabezpečujú inerváciu povrchových tkanív (kože). Prenášajú informácie o teplote, pôsobení mechanických a nociceptívnych podnetov.

Receptory viscerosenzitívnych a somatosenzitívnych zakončení

Viscerosenzitívne a somatosenzitívne neuróny monitorujú zmeny vo vnútornom prostredí organizmu a v povrchových tkanivách prostredníctvom rôznych receptorov, lokalizovaných na ich senzitivných zakončeniach (Berthoud a Neuhuber, 2000).

Chemoreceptory. Reagujú na rôznorodé chemické podnety pôsobiace na sliznicu gastrointestinálneho traktu. Sú aktivované nutrientmi (glukóza, aminokyseliny, mastné kyseliny), hyperosmolalitou, zmenami pH v lúmene gastrointestinálneho traktu, poškodzujúcimi podnetmi (napr. cudzorodými antigénmi), ale aj sérotonínom, cholecystokinínom, somatostatínom a kapsaicínom. Nervus vagus je kľúčovou zložkou aferentných dráh spájajúcich gastrointestinálny trakt a centrálny nervový systém. Aktivácia viscerosenzitívnych dráh nervus vagus nutrientmi prebieha prostredníctvom viacerých transdukčných mechanizmov. Napríklad sacharidy aktivujú senzitivné zakončenia nervus vagus pravdepodobne prostredníctvom sérotonínu uvoľneného z enterochromafínových buniek (5-HT₃ receptor), lipidy a proteíny prostredníctvom cholecystokinínu (Raybould a spol., 2006). Cholecystokinín uvoľnený v dôsledku príjmu mastných kyselín môže aktivovať aj protizápalovú dráhu nervus vagus. Viacero viscerosenzitívnych zakončení nervus vagus v gastrointestinálnom trakte je senzitivných na kapsaicín, ktorý pôsobí väzbou na vaniloidný receptor TRPV1. Tento receptor vykazuje senzitivitu na pôsobenie protónov, čo môže predstavovať molekulárny podklad pre monitorovanie zmien pH (Grundy, 2006). Pri prenose informácií o pôsobení cudzorodých antigénov

zohrávajú významnú úlohu mastocyty, uvoľňujúce biogénne amíny (sérotónín a histamín) a prostaglandíny, ktoré následne stimulujú aferentné vlákna nervus vagus (Kreis a spol., 2002; Stead a spol., 2006). Aferentné dráhy nervus vagus sa podieľajú na detekcii koncentrácie glukózy v portálnom riečisku pečene. Tieto dráhy ale pravdepodobne nezohrávajú významnú úlohu pri detekcii hypoglykémie (Fujita a spol., 2007). Neuróny, ktoré reagujú na zmeny glykémie, sa nachádzajú aj v hypotalame.

Mechanoreceptory. V gastrointestinálnom trakte boli identifikované tri hlavné typy mechanoreceptorov, receptory v mukóze, receptory svalového napätia a receptory v seróze (Berthoud a Neuhuber, 2000). V porovnaní so spinálnymi viscerálnymi mechanosenzitívnymi vláknami vykazujú mechanosenzitívne zakončenia nervus vagus určité odlišnosti. Aferentné vlákna nervus vagus majú nízky prah aktivácie a dosahujú maximálne odpovede v rozsahu fyziologických hodnôt distenzie stien tráviaceho traktu (Grundy, 2006). V povrchových a hlbokých tkanivách sa nachádza celé spektrum mechanoreceptorov, ktoré reagujú na pôsobenie tlaku, ťahu a vibrácií.

Termoreceptory. Reagujú na chlad i na teplo a monitorujú teplotu v lúmene gastrointestinálneho traktu, ako aj teplotu vnútorných orgánov, napr. pečene a teplotu kože. Neuróny, ktoré reagujú na zmeny teploty krvi, sa nachádzajú v hypotalame. V povrchových a hlbokých tkanivách sa taktiež nachádzajú termoreceptory, ktoré monitorujú zmeny v teplote prostredia a tkanív.

Osmoreceptory. Zahŕňajú dva typy, ktoré reagujú na osmotický tlak v lúmene gastrointestinálneho traktu. Jeden typ vykazuje zvýšenú aktivitu pri zvýšenej, druhý typ pri zníženej osmolalite. Okrem toho sa neuróny, ktoré reagujú na zmeny osmolality, nachádzajú aj v hypotalame.

Nociceptory. Podieľajú sa na detekcii pôsobenia poškodzujúcich podnetov. Nachádzajú sa na zakončeníach senzitívnych neurónov vo vnútorných orgánoch ako aj v hlbokých tkanivách a koži.

Imunoreceptory. Nervus vagus predstavuje pravdepodobne jednu z najdôležitejších nervových dráh, ktorá prenáša informácie o prvých štádiách infekcie a zápalu ešte pred zvýšením hladín cirkulujúcich cytokínov, alebo pri lokálnej infekcii v oblasti senzitívnych zakončení tohto nervu (Goehler a spol., 2005). Bolo dokázané, že senzitívne neuróny nervus vagus syntetizujú mRNA receptorov pre interleukín 1β (IL- 1β), čo naznačuje možnosť priamej aktivácie aferentných vlákien nervus vagus po pôsobení IL- 1β (Ek a spol., 1998).

Humorálne dráhy

Zmeny vo vnútornom prostredí organizmu vyvolané pôsobením stresorov sú signalizované do centrálného nervového systému okrem nervových dráh aj dráhami humorálnymi. Humorálne dráhy zabezpečujú prenos signálov prostredníctvom molekúl nachádzajúcich sa v systémovej cirkulácii a to aj napriek tomu, že väčšina hypotalamických a kmeňových štruktúr je oddelená od systémovej cirkulácie hematoencefalickou bariérou. Zmeny v osmolalite, glykémii a koncentrácii regulačných peptidov, ku ktorým

Signálna molekula	Receptor	SFO	OVLT	AP
angiotenzín II	AT1	+++	+++	+++
glutamát	NMDA, AMPA	+++	+++	+++
glukokortikoidy	receptor pre glukokortikoidy	++	++	++
lipopolysacharid	receptor pre lipopolysacharid	+++	+++	+++
substancia P	receptor pre neurokiníny			+
prostaglandíny	receptor EP ₂ , EP ₃ a EP ₄	+++	+++	+++
neuropeptid Y	NPY R	+++		+
ATP	purinergické receptory			+
vazopresín	V ₁	+++		+++

Tabuľka 3. Prehľad výskytu vybraných receptorov v senzitivných cirkumventrikulárnych orgánoch. AP – area postrema; OVLT – organum vasculosum laminae terminalis; SFO – organum subfornicale (upravené podľa Siso a spol., 2010).

dochádza aj v dôsledku pôsobenia stresorov, sú teda humorálnymi dráhami signalizované k regulačným mozgovým štruktúram (Smith a Ferguson, 2010). Humorálne dráhy teda umožňujú prenos signálov o pôsobení stresora prostredníctvom signálnych molekúl uvoľňovaných do cirkulácie. Tieto signálne molekuly môžu ovplyvňovať centrálnu okruhu stresovej reakcie prostredníctvom viacerých mechanizmov:

- prechodom cez cievy cirkumventrikulárnych orgánov, ktoré nevytvárajú hematoencefalickú bariéru (tab. 3; Siso a spol., 2010);
- transdukčnými mechanizmami, kedy sa signálna molekula viaže na receptory vyčnievajúce do lúmenu mozgových ciev; aktivácia receptora vedie k tvorbe druhých poslov v endotelových bunkách, pričom tieto sekundárne signálne molekuly prestupujú do tkaniva mozgu a tu ovplyvňujú činnosť neurónov (Matsumura a Kobayashi, 2004);
- lipofilné signálne molekuly môžu prechádzať hematoencefalickou bariérou, nakoľko prechádzajú cez membrány endotelových buniek jednoduchou difúziou;
- lipofóbne látky sú prenášané saturovateľnými transportnými systémami (napr. glukóza, cytokíny; Smith a Ferguson, 2010).

Príkladom situácie, kedy dochádza k prenosu signálov humorálnymi dráhami je zápalová reakcia, kedy cirkulujúce cytokíny môžu viacerými mechanizmami aktivovať centrálnu okruhu stresovej reakcie. Iným príkladom je detekcia zmien osmolality alebo plazmatických hladín glukózy neurónmi hypotalamu (Denton a spol., 1996).

Prenos signálov pri pôsobení vybraných stresorov

Psychologické stresory. Zrakové, čuchové, chuťové, sluchové a statokinetické podnety vyvolávajúce stresovú reakciu sú prenášané do mozgu prostredníctvom prísluš-

ných hlavových nervov. Ako psychologické stresory ale môžu pôsobiť aj určité predstavy, a teda stresová reakcia môže byť vyvolaná aj bez prítomnosti reálneho podnetu pôsobiaceho na senzorické nervové štruktúry.

Somatická bolesť. Poškodenie povrchových a hlbokých tkanív spôsobené mechanickými, chemickými, termálnymi alebo radiačnými faktormi vedie k priamej aktivácii nociceptívnych nervových zakončení, alebo k nepriamej aktivácii prostredníctvom chemických látok uvoľnených z mastocytov a poškodených buniek (napr. histamín, ATP). Stimulácia somatosenzitívnych neurónov, ktorých telá sa nachádzajú v gangliách zadných koreňov miechy, vedie k uvoľneniu viacerých neurotransmiterov (napr. glutamátu a substancie P) v zadných rohoch miechy, čím dochádza k aktivácii neurónov miechy. Tieto prenášajú signály prostredníctvom viacerých ascendentných dráh do mozgu. Signály vedené spino-retikulárnou dráhou vedú k aktivácii kmeňových, hypotalamických a limbických štruktúr (Pan a spol., 1997).

Viscerálna bolesť. Zápal, nadmerná kontrakcia alebo ischémia vnútorných orgánov vedie k aktivácii nociceptívnych zakončení neurónov nervus vagus alebo spinálnych viscerosenzitívnych neurónov. Na aktivácii viscerosenzitívnych neurónov sa podieľajú napríklad sérotonín, histamín a prostaglandíny. Signály vznikajúce aktiváciou nociceptorov sú prenášané aferentnými dráhami nervus vagus do nucleus tractus solitarii. Podobne, signály vedené spinálnymi aferentnými neurónmi, ktorých telá sa nachádzajú v gangliách zadných koreňov miechy, sú po prepojení na neuróny miechy vedené aferentnými dráhami miechy do nucleus tractus solitarii a k ďalším štruktúram mozgového kmeňa a predného mozgu.

Chlad a teplo. Znížená alebo zvýšená teplota vonkajšieho prostredia vedie k aktivácii termoreceptorov v koži. Signály sú vedené spinálnymi a kraniálnymi nervami do miechy a mozgového kmeňa. Okrem toho, zmeny telesnej teploty ovplyvňujú prostredníctvom humorálnych dráh termoregulačné centrá hypotalamu.

Hypoglykémia. Hypoglykémia ovplyvňuje aktivitu viscerosenzitívnych vlákien nervus vagus, ktoré obsahujú na senzitívnych nervových zakončeniach glukoreceptory. Signály súvisiace s hypoglykémiou sú potom prenášané do nucleus tractus solitarii a následne k ďalším mozgovým štruktúram. Okrem toho znížené plazmatické hladiny glukózy humorálnymi dráhami ovplyvňujú aktivitu glukosenzitívnych neurónov hypotalamu.

Hypoxia. Saturácia krvi kyslíkom je monitorovaná na periférnej aj centrálnej úrovni. Bunky glomus caroticus monitorujú parciálny tlak kyslíka v cirkulujúcej krvi a signály súvisiace s hypoxiou sú prenášané z tohto senzora do mozgu prostredníctvom nervus vagus a nervus glossopharyngeus. Okrem toho hypoxiu detegujú aj štruktúry mozgového kmeňa.

Hemorágia. Objem krvi je monitorovaný volumoreceptormi a baroreceptormi v srdci a veľkých cievach. Pokles objemu cirkulujúcej krvi je signalizovaný prostredníctvom nervus vagus do nucleus tractus solitarii. Okrem toho zmeny osmolality, ku ktorým

v dôsledku hemorágie dochádza, sú detegované subfornikálnym orgánom, ktorý následne ovplyvňuje aktivitu hypotalamických jadier, zahŕňajúcich nucleus paraventricularis hypothalami a nucleus supraopticus (Smith a Ferguson, 2010).

Zápal. Signálne molekuly tvorené imunitnými bunkami v reakcii na zápal aktivujú viscerosenzitívne zakončenia nervus vagus, ktorý prenáša signály súvisiace so zápalom do nucleus tractus solitarii a následne k ďalším kmeňovým štruktúram (napr. A1 noradrenergické neuróny, nucleus parabrachialis) a do predného mozgu. Okrem toho cirkulujúce cytokíny aktivujú humorálnymi dráhami mozgové štruktúry (napr. organum vasculosum laminae terminalis po pôsobení IL-1 β ; Ek a spol., 1998).

Nadoblička ako senzor

Dreň nadobličiek predstavuje efektorový orgán sympatiko-adrenálneho systému. Viaceré experimentálne nálezy ale naznačujú, že bunky drene nadobličiek okrem uvoľňovania adrenalínu a v menšej miere noradrenalínu (prípadne ďalších chemických látok) môžu priamo reagovať na určité stresory, konkrétne na hypoxiu a hypoglykémiu. Nakoľko je dreň nadobličiek inervovaná senzitívnymi vláknami spinálnych a vagových aferentných neurónov, uvažuje sa, že dreň nadobličiek môže slúžiť aj ako senzor, informujúci mozog o pôsobení stresorov, akými sú hypoxia a hypoglykémia (Mravec, 2005).

Centrálne spracovanie signálov súvisiacich s pôsobením stresorov

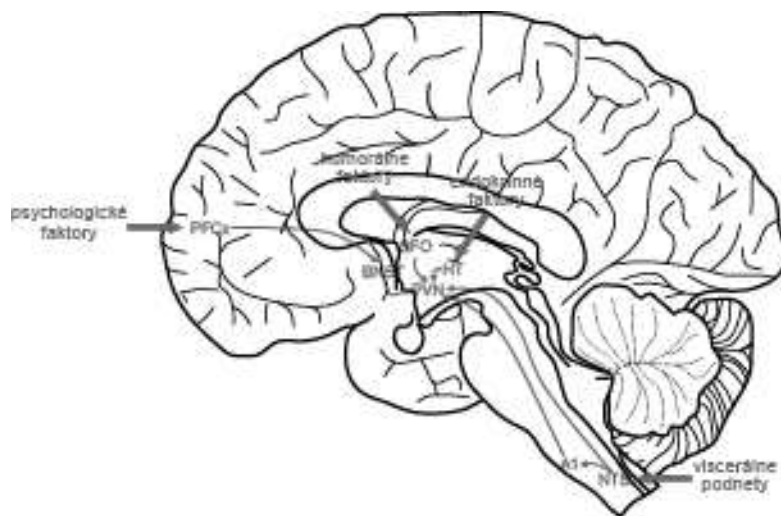
Po prenose signálov súvisiacich s pôsobením stresorov do centrálného nervového systému dochádza k ich spracovaniu, na ktorom sa podieľa viacero nervových štruktúr. Výsledkom je modulácia činnosti neurónov hypotalamu a mozgového kmeňa, ktoré priamo regulujú aktivitu systémov stresovej reakcie, sympatikoadrenálneho systému a hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej osi.

Štruktúry a dráhy centrálného nervového systému, ktoré sú aktivované v dôsledku pôsobenia stresorov, sa líšia v závislosti od typu stresora. Tak napríklad fyzikálne stresory aktivujú v prvom rade kmeňové štruktúry, metabolické stresory okrem kmeňových štruktúr aktivujú aj neuróny hypotalamu a cirkumventrikulárnych orgánov a psychické stresory aktivujú prednostne štruktúry predného mozgu (obr. 13).

Neuróny mozgového kmeňa

Mozgový kmeň prijíma signály súvisiace s narušením homeostázy napríklad v dôsledku straty krvi, respiračného distresu, viscerálnej a somatickej bolesti a zápalu. Spracovanie týchto signálov prebieha na viacerých úrovniach:

- na úrovni dolnej časti mozgového kmeňa sú aktivované premotorické sympatiko-
kové neuróny (napr. rostrálnej ventrolaterálnej predĺženej miechy), ktoré in-
vujú sympatiko-
pregangliové neuróny, a tým regulujú činnosť sympatikoadre-
nálneho systému;
- na úrovni dolnej časti mozgového kmeňa dochádza ku koordinovanej modulácii
činnosti parasympatikových pregangliových neurónov. To vedie k poklesu vago-
vej modulácie činnosti srdca a respiračného traktu, čo umožňuje regulovať roz-
sah a trvanie stresovej reakcie. Uvedená reakcia parasympatikového nervového
systému na pôsobenie stresora je sprostredkovaná neurónmi nucleus ambiguus
a nucleus dorsalis motorius nervi vagi, pravdepodobne prostredníctvom vstupov
z nucleus tractus solitarii;
- štruktúry predĺženej miechy a miechy prenášajú signály k ďalším neurónom
mozgového kmeňa (napr. nuclei raphe, nucleus parabrachialis lateralis, nucleus
Kölliker-Fuse) a medzimozgu a predného mozgu (napr. nucleus dorsomedialis
hypothalami), ktoré sa podieľajú na komplexnej integrácii a modulujú činnosť



Obrázok 13. Schematické znázornenie štruktúr a dráh aktivovaných pôsobením psychických, humorálnych, endokrinných a viscerálnych faktorov. BNST – nucleus interstitialis striae terminalis; HT – hypothalamus; NTS – nucleus tractus solitarii; PVN – nucleus paraventricularis hypothalami; RVL – rostrálna ventrolaterálna predĺžená miecha; SFO – organum subfornicale (upravené podľa Smith a Vale, 2006).

sympaticového nervového systému aj na podklade signálov z hypothalamu a limbických štruktúr;

- signály súvisiace s narušením homeostázy aktivujú HPA os prostredníctvom ascendných kmeňových (a pravdepodobne aj miechových) dráh, ktoré projikujú k parvocelulárnym neurónom PVN. Tak napríklad katecholaminergické projekcie k parvocelulárnym neurónom PVN začínajú v nucleus tractus solitarii a A1/C1 katecholaminergických bunkových skupinách;
- parvocelulárne neuróny PVN sú inervované aj sérotoninergickými neurónmi nuclei raphe. Sérotoninergické neuróny taktiež inervujú oblasti obklopujúce PVN, čím môžu modulovať aktivitu neurónov, ktoré vytvárajú lokálne projekcie k PVN (Ulrich-Lai a Herman, 2009).

Nucleus tractus solitarii

NTS prijíma široké spektrum viscerálnych a v menšej miere aj somatických signálov z periferie, vznikajúcich v dôsledku stimulácie receptorov lokalizovaných v gastrointestinálnom, kardiovaskulárnom, respiračnom systéme a následne distribuuje tieto signály k ďalším mozgovým štruktúram (Paton, 1999). Viscerosenzitívne axóny nervus vagus, nervus facialis, nervus trigeminus a nervus glossopharyngeus vstupujú do NTS v rôznych longitudinálnych úrovniach. Sú usporiadané viscerotopicky, pričom chuťové signály sa spracúvajú v rostrálnej časti, kardiovaskulárne v dorzomediálnej časti, res-

piračné vo ventrálnej a ventrolaterálnej časti a signály z gastrointestinálneho traktu v subpostremálnej oblasti NTS (Andresen a Kunze, 1994). Nucleus tractus solitarii prijíma aj nociceptívne a nenociceptívne signály z neurónov zadných rohov miechy. Takéto anatomické usporiadanie umožňuje integráciu autonómnych a somatických funkcií (Gamboa-Esteves a spol., 2001; Potts, 2001).

Prostredníctvom dráh, ktoré vychádzajú z NTS, uplatňujú svoj vplyv periférne a centrálné podnety podieľajúce sa na koordinácii správania, dýchania a činnosti autonómneho nervového systému. Neuronálne okruhy NTS sa podieľajú na synchronizácii pohybov a zmien v kardiorepiračných reflexoch v reakcii na signály zo somatických a viscerálnych receptorov. Informácie z NTS sú prenášané aj do oblastí inzulárneho kortexu, ktoré sú zapojené do spracovania signálov z exteroceptorov a v integrácii správania spojeného s príjmom potravy, s viscerálnymi pamäťovými procesmi, odmeňovaním a autonómnymi reakciami. Vagové aferentné dráhy aktivované stresormi sa podieľajú na koordinácii uvoľňovania hormónov vylučovaných HPA osou a gastrointestinálnym traktom. Z klinického hľadiska sú významné prepájacie neuróny, ktoré simultánne modulujú cerebrálny krvný prietok, kortikálny elektroencefalogram a náchylnosť k záchvatom (Ruggiero a spol., 2000).

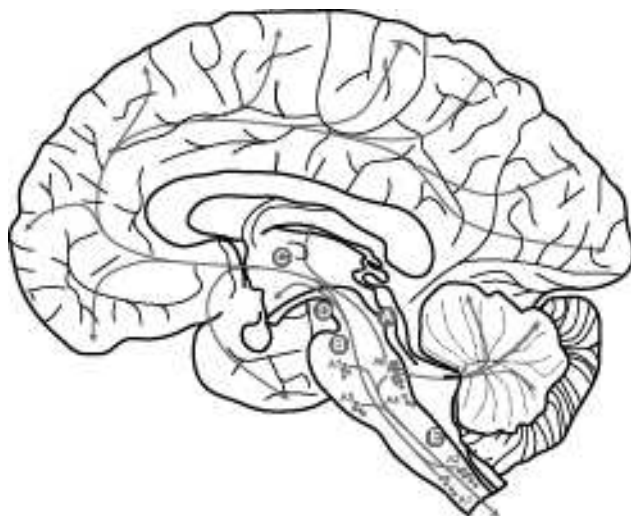
Nucleus tractus solitarii je súčasťou tzv. dorzálného vagového komplexu (DVC). Tento komplex je lokalizovaný v kaudálnej časti predĺženej miechy a tvorí ho časť nucleus tractus solitarii (spracovanie viscerosenzitívnych signálov), area postrema a nucleus dorsalis nervi vagi. Štruktúry DVC sú podobné cirkumventrikulárnym orgánom, pretože ich kapilárne riečisko nevytvára klasickú hematoencefalickú bariéru. Dendritické zakončenia neurónov nucleus tractus solitarii a DVN navyše prenikajú do oblasti area postrema a na dno IV. mozgovej komory. To umožňuje neurónom DVC monitorovať chemické signály v krvnom riečisku a v cerebrospinálnej tekutine. Neuróny DVC obsahujú receptory pre TNF- α (tumor nekrotizujúci faktor α) a to umožňuje komunikáciu s imunitným systémom nielen prostredníctvom nervus vagus, ale aj humorálnou cestou (Hermann a spol., 2001).

Úloha monoaminergických neurónov v stresovej reakcii

Mozgové adrenalinergické, noradrenalinergické a sérotoninergické neuróny sa podieľajú na centrálnom spracovaní signálov a regulácii stresovej reakcie. Úloha dopaminergických a histaminergických neurónov je z pohľadu stresovej reakcie kontroverzná.

Z funkčného hľadiska sa niekedy centrálné monoaminergické neuróny považujú za súčasť centrálného autonómneho systému. Monoaminergické neuróny prijímajú signály prenášané somatosenzitívnymi a viscerosenzitívnymi dráhami a spätnoväzbové signály z hypotalamu, limbického systému a kôrových oblastí. Tieto neuróny predstavujú špecifický „jednosmerný“ regulačný systém. Špecifikom monoaminergických neurónov je to, že ide o unikátne projekčné neuróny s tisíckami axonálnych kolaterál a desiatimi axónovými zakončeniami. Všetky ich nervové zakončenia sa nachádzajú v centrálnom nervovom systéme, žiadne neprojekujú na perifériu.

Kmeňové catecholaminergické neuróny prijímajú priame somatosenzitívne vstupy z miechy a senzitívnych neurónov trigeminálneho systému a viscerosenzitívne vstupy z NTS. Ich aktivácia vykazuje stresovú špecifitu. Príkladom je výrazná a rýchla aktivácia týchto neurónov imobilizáciou alebo nociceptívnymi podnetmi, zatiaľ čo iné stresory majú na ich aktivitu iba malý vplyv (Pacak a Palkovits, 2001; Kvetnansky a spol., 2009).



Obrázok 14. Schematické znázornenie lokalizácie noradrenalinergických neurónov a noradrenalinergických dráh v mozgu. A1 – nucleus reticularis lateralis et parvocellularis; A2 – nucleus tractus solitarii; A4 – substantia grisea centralis, pars caudalis; A5 – nucleus reticularis parvocellularis, pars ventralis; A6 – locus coeruleus; A7 – nucleus reticularis parvocellularis; A – dorzálny noradrenergický zväzok; B – ventrálny noradrenergický zväzok; C – mediálny zväzok predného mozgu; D – centrálny tegmentálny trakt; E – miechové dráhy (upravené podľa Petrovický, 2002).

Katecholaminergické neuróny

Periférne uvoľnené katecholamíny neprechádzajú hematoencefalickou bariérou, preto nemôžu priamo ovplyvniť činnosť neurónov centrálného nervového systému. V dôsledku pôsobenia stresorov ale dochádza v mozgu k uvoľňovaniu noradrenalinu a adrenalinu zo zakončení katecholaminergických neurónov, ktorých telá sa nachádzajú v mozgovom kmeni. Centrálné uvoľnené katecholamíny zabezpečujú primeranú reakciu na stresový podnet ovplyvnením bdlosti, pozornosti, pamäte a vnímania bolesti.

Noradrenalinergické neuróny

Noradrenalinergické neuróny mozgu sú lokalizované v predĺženej mieche (A1, A2 neuróny) a moste (A4, A5, A6 a A7 neuróny; obr. 14).

Medzi neuroanatomicky najvýznamnejšie črty centrálnych noradrenalinergických neurónov patrí rozsiahle vetvenie terminál ich axónov v celom prednom mozgu, pričom axóny vychádzajú z relatívne malých bunkových tiel. Približne 10-tisíc buniek vytvára okolo miliardy varikozít, čo poskytuje morfológický základ pre predpokladané globálne funkcie noradrenalinergických neurónov (Bjorklund a Lindvall, 1986).

Neuróny nachádzajúce sa vo ventrolaterálnej a dorzomediálnej predĺženej mieche predstavujú hlavný zdroj noradrenalinergických nervových zakončení v hypotalame a limbickom systéme. Okrem toho sa na centrálnej regulácii stresovej reakcie podieľajú aj noradrenalinergické neuróny locus coeruleus. Lézia kmeňových katecholaminergic-

kých neurónov alebo prerušenie ich axónov blokuje alebo znižuje stresom podmienené zmeny v aktivite HPA osi (Pacak a Palkovits, 2001).

Medulla oblongata

Nachádzajú sa tu hlavne dve skupiny noradrenergických neurónov, A1 neuróny vo ventromediálnej časti predĺženej miechy a A2 neuróny v oblasti dorzálneho komplexu jadier nervus vagus. Tiež sa tu nachádzajú samostatné noradrenalinergické bunky v oblasti medzi A1 a A2 bunkovými skupinami.

A1 noradrenalinergická bunková skupina je tvorená najkaudálnejšie lokalizovanými noradrenalinergickými neurónmi vo ventrolaterálnej predĺženej mieche. Tieto neuróny sú topograficky usporiadané od úrovne prechodu miechy do predĺženej miechy kraniálne až po úroveň area postrema. Axóny A1 neurónov vytvárajú ventrálny noradrenalinergický zväzok, ktorý prebieha do predného mozgu a inervuje hlavne hypotalamické a limbické štruktúry. Najväčšia denzita noradrenalinergických zakončení je prítomná v parvocelulárnej časti nucleus paraventricularis, ktorá obsahuje väčšinu neurónov syntetizujúcich CRH (súčasť HPA osi).

A2 noradrenalinergické bunky sa nachádzajú v dorzomediálnej predĺženej mieche, čiastočne v nucleus tractus solitarii, ale množstvo buniek syntetizujúcich noradrenalin je roztrúsených aj v okolitých jadrách. Ascendentné noradrenalinergické axóny neurónov tejto bunkovej skupiny vstupujú do ventrálneho noradrenalinergického zväzku a podieľajú sa na noradrenalinergickej inervácii neuroendokrinných štruktúr hypotalamu (Pacak a Palkovits, 2001).

Pons Varoli

V moste sa nachádzajú A4 až A7 neuróny:

A6 neuróny sa nachádzajú v locus coeruleus (LC). Rostrálne sa bunky rozprestierajú až k aquaeductu a tvoria časť A6r – rostralis. Táto noradrenergická oblasť kaudálne plynulo prechádza do A4 neurónov. Ventrálny výbežok A6 neurónov, tvorený veľkými bunkami, sa označuje ako nucleus subcoeruleus a bunky v ňom sa označujú ako A6v – ventralis (Bjorklund a Lindvall, 1986). LC je najväčším zdrojom noradrenalinu v mozgu. Aktivita neurónov locus coeruleus sa výrazne zvyšuje v reakcii na pôsobenie určitých stresorov. Neuróny locus coeruleus prijímajú signály súvisiace s pôsobením stresorov prostredníctvom somatosenzitívnych a viscerosenzitívnych dráh cestou spinoretikulotalamického traktu. Noradrenalinergické vlákna z locus coeruleus inervujú takmer celý predný mozog, pričom medzi inervované štruktúry patria okrem iných mozgová kôra, limbický systém a hypotalamus. Podieľajú sa aj na noradrenalinergickej inervácii miechy (Pacak a Palkovits, 2001).

Noradrenalinergické axóny neurónov locus coeruleus a nucleus subcoeruleus zostupujú v pontomedulárnej retikulárnej formácii a laterálnom miechovom povrazci a inervujú miechu. Tieto miechové projekcie boli preukázané použitím retrográdnych značkovacích metód, pričom do miechy projikujú veľké multipolárne bunky ventrálnej časti locus coeruleus a nucleus subcoeruleus. Tieto projekcie ale končia prevažne na parasimpatikových pregangliových neurónoch a nie na sympatikových. LC teda inervuje sakrálnu intermediolaterálnu jadrá, ktoré sú zapojené do parasimpatikovej inervácie (Westlund a spol., 1983). To naznačuje, že descendentne prebiehajúce axóny neurónov locus coeruleus sa podieľajú na regulácii činnosti parasympatika. Noradrenalinergické

vlákna LC spolu s inými kmeňovými oblasťami inervujú aj neuróny zadných rohov miechy, ktoré sprostredkujú nocicepciu (Basbaum, 1992).

Noradrenalinergické neuróny locus coeruleus zdieľajú charakteristiky sympatikových postgangliových neurónov a to ako z morfológického, tak aj funkčného hľadiska. Axóny neurónov LC sa bohato vetvia a inervujú rozsiahle oblasti mozgu a miechy. Podobne ako sympatikové postgangliové neuróny sú aj neuróny LC aktivované počas pôsobenia stresorov. Na základe uvedených faktov sa predpokladá, že locus coeruleus predstavuje centrálnu štruktúru analogickú so sympatikovými gangliami (Abercrombie a Jacobs, 1987).

A4 neuróny sú dorzolaterálnym pokračovaním A6 neurónov. Nachádzajú sa v laterálnej časti mostu pod spodinou IV. mozgovej komory, v blízkosti endymálnych buniek.

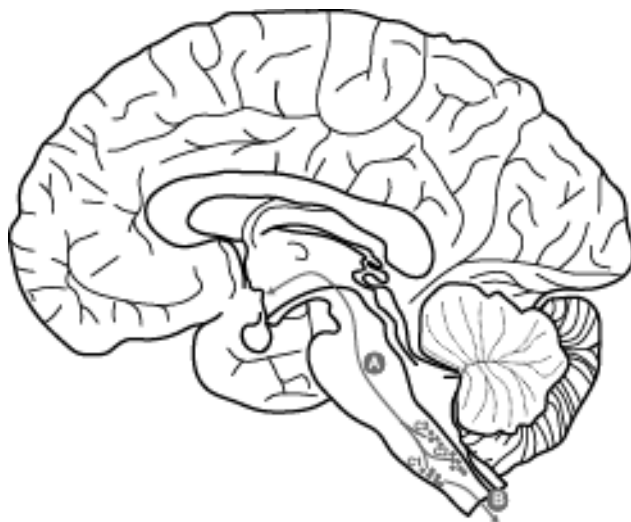
A5 a A7 noradrenalinergické bunkové skupiny sa nachádzajú vo ventrolaterálnom a laterálnom moste. Ich neuróny projikujú do miechy, pričom prevažné množstvo axonálnych zakončení vytvára synapsy na sympatikových pregangliových neurónoch v intermediolaterálnom stĺpci miechy a so senzitívnymi projekčnými neurónmi v zadných rohoch miechy. A5 neuróny sú priamo inervované neurónmi nucleus paraventricularis hypothalami. Experimenty poukazujú na to, že tieto neuróny sa podieľajú na modulácii kardiovaskulárnych reflexov a prenose nociceptívnych signálov v mieche (Byrum a Guyenet, 1987; Clark a Proudfit, 1993). A7 neuróny sú významnou súčasťou descendingných dráh, ktoré modulujú vnímanie bolesti. Axóny neurónov A7 sú hlavným zdrojom noradrenalinergickej inervácie I. až IV. lamely zadných rohov miechy. V tejto miechovej oblasti sa nachádzajú zakončenia primárnych aferentných nociceptorových nervových vlákien a tiež druhé neuróny spinotálamičských dráh. Elektrická alebo chemická stimulácia A7 neurónov vyvoláva antinocicepciu (Nuseir a Proudfit, 2000).

Adrenalinergické neuróny

Adrenalin sa vyskytuje v centrálnom nervovom systéme iba v nízkych koncentráciách. V predĺženej mieche potkana sa nachádza okolo 4500 adrenalinergických buniek (obr. 15; Jarrott, 1991).

Adrenalinergické neuróny sa nachádzajú v strednom úseku ventrolaterálnej predĺženej miechy (medzi A1 a A5 skupinami). Predĺžená miecha obsahuje dve adrenalinergické skupiny – C1 a C2 neuróny, ktoré sú situované rostrálne od A1 a A2 noradrenalinergických neurónov a čiastočne sú s nimi premiešané.

Oddelená populácia C1 neurónov vysiela dlhé ascendentné axóny k endokrinným štruktúram hypotalamu, zatiaľ čo iné projikujú do miechy, kde inervujú sympatikové pregangliové neuróny v intermediolaterálnom bunkovom stĺpci. Ascendentné vlákna vstupujú do ventrálneho noradrenalinergického zväzku. Okrem C1 neurónov sa v predĺženej mieche, konkrétne v jej dorzomediálnej časti, nachádzajú C2 adrenalinergické neuróny, ktoré sú lokalizované tesne rostrálne od A2 bunkovej skupiny. Axóny týchto adrenalinergických neurónov tiež vstupujú do ventrálneho noradrenalinergického zväzku a podieľajú sa na adrenalinergickej inervácii hypotalamu a limbického systému (Pacak a Palkovits, 2001).



Obrázok 15. Schematické znázornenie lokalizácie adrenergických neurónov a adrenergických dráh v mozgu. C1 – nucleus reticularis lateralis et parvocellularis; C2 – nucleus tractus solitarius; C3 – nucleus prepositus hypoglossi. A – ascendentné adrenergické dráhy; B – miechové dráhy (upravené podľa Petrovický, 2002).

Význam katecholaminergických neurónov mozgu v stresovej reakcii

Katecholamíny uvoľnené počas stresových situácií v oblasti hipokampu a amygdaly zlepšujú konsolidáciu pamäte, čo má význam pre budúcu reakciu organizmu na daný stresor, resp. situáciu vedúcu k jeho pôsobeniu. Ak však dôjde k nadmernému uvoľneniu katecholamínov v kôrových oblastiach (napr. prefrontálnom kortexe), môže to mať za následok kognitívnu dysfunkciu. Jedným z príkladov môže byť tzv. „off-line“ fenomén zapríčinený masívnym uvoľnením katecholamínov v prefrontálnom kortexe počas pôsobenia stresu. Dochádza k inhibícii činnosti prefrontálneho kortexu, ktorý je významne zapojený v rozhodovacích a plánovacích procesoch. Preto počas intenzívneho stresu môže dôjsť k inhibícii vyšších kognitívnych funkcií a prevahe „primitívnejších“ podkôrových reakcií (Arnsten, 1997).

Vzájomné interakcie medzi neurónmi syntetizujúcimi noradrenalín a adrenalin na jednej strane a neurónmi syntetizujúcimi CRH na strane druhej umožňujú počas pôsobenia stresorov zahájenie adekvátnej stresovej odpovede.

Glukokortikoidy ovplyvňujú činnosť neurónov locus coeruleus, čím priamo na centrálnej úrovni modulujú činnosť katecholaminergického systému mozgu. Na druhej strane neuróny locus coeruleus inervujú CRH-neuróny nucleus paraventricularis, čím sa zúčastňujú na regulácii činnosti HPA osi. Tieto interakcie zabezpečujú koordináciu činnosti HPA osi a sympatiko-adrenálneho systému na úrovni centrálného nervového systému. Predpokladá sa, že dysfunkcia v interakciách medzi neurónmi syntetizujúcimi CRH a monoamíny môže byť jedným z faktorov, ktorý sa zúčastňuje na etiopatogenéze afektívnych porúch.

Súčasný poznatok stále neumožňuje určiť presnú úlohu katecholaminergických neurónov v regulácii sympatikoadrenálnej aktivity. Zatiaľ chýba presvedčivý dôkaz o priamej úlohe centrálnych neurálnych katecholamínov v regulácii sympatikoadrenálnej aktivity. Zdá sa, že funkcie katecholamínov môžu variovať v závislosti od toho, v ktorej oblasti centrálného nervového systému sú uvoľňované.

Napríklad descendентné dráhy z RVLm a A5 priamo inervujú spinálne pregangliové neuróny (Blessing a Chalmers, 1979). Ascendentné dráhy z noradrenergických neurónov LC sa podieľajú na procesoch, akými sú správanie, pamäť, zánik podmienených reflexov, úzkosť (Aston-Jones a spol., 1999). Tieto procesy sú takmer vždy sprevádzané zmenami aktivity sympatikoadrenálneho systému (Elam a spol., 1985). Noradrenalin, pochádzajúci hlavne z buniek dolného mozgového kmeňa, ovplyvňuje v hypotalame sekréciu „uvoľňujúcich“ hormónov, ako je CRH, ktorý sekundárne ovplyvňuje aktivitu HPA systému a sympatikoadrenálneho systému (Dayas a spol., 2001). Noradrenalin je preto považovaný za sprostredkovateľa regulácie neuroendokrinných reakcií. Katecholaminergické dráhy, vychádzajúce z bunkových skupín predĺženej miechy, pravdepodobne modulujú prenos interoreceptívnych signálov (napr. z baroreceptorov) do LC, hypotalamu a limbického systému (Elam a spol., 1986). Noradrenalinergické zakončenia v zadných rohoch miechy (oblasti inervované axónmi senzitívnych nervových vlákien) môžu ovplyvňovať ascendentne vedené nociceptívne signály, vstupujúce do mozgových štruktúr.

Rozdiely medzi katecholaminergickými systémami v mozgu pravdepodobne súvisia s funkčnými rozdielmi v mechanizmoch nervovej regulácie. Noradrenalinergické bunkové oblasti (LC, A5 a A7) pravdepodobne odpovedajú na exteroceptorové a interoreceptorové senzorické stimuly. A2 neuróny predĺženej miechy odpovedajú viac na viscerálne interoreceptorové ako na somatické exteroceptorové podráždenie (Bjorklund a Lindvall, 1986). Neuróny C1 sú zapojené do regulácie aktivity sympatikových pregangliových neurónov prevažne počas záťažových situácií (Schreihofer a spol., 2000).

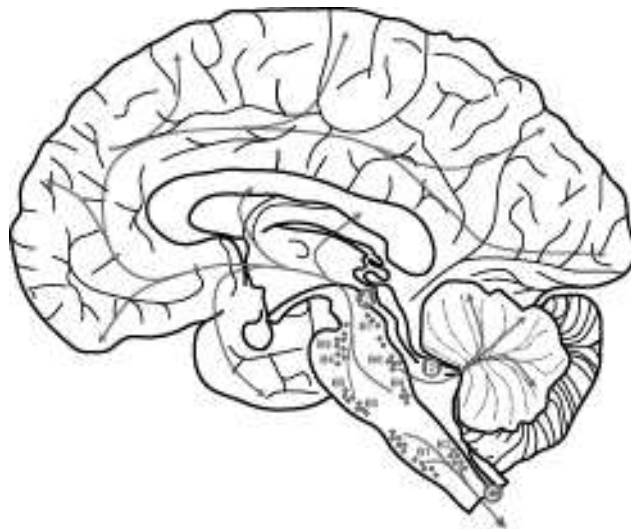
Sérotoninergické neuróny

Sérotoninergické neuróny sa nachádzajú prevažne v dolnej časti mozgového kmeňa, v nucleí raphe (obr. 16). Rostrálne nucleí raphe projikujú do hypotalamu a limbických štruktúr, zatiaľ čo dorzomediálne sérotoninergické neuróny sa podieľajú na inervácii hypofýzy. Sérotoninergické neuróny nucleí raphe magnus a raphe pallidus inervujú miechu.

Sérotoninergické neuróny reagujú na určité stresory (obmedzenie pohybu, chlad, bolesť). Obzvlášť neuróny raphe pallidus sú veľmi senzitívne na imobilizačný stres a formálnom vyvolaní bolesti. Avšak aj napriek mnohým štúdiám je úloha sérotoninergických neurónov v stresovej reakcii objasnená iba čiastočne (Pacak a Palkovits, 2001).

Nekatecholaminergické neuróny mozgového kmeňa

Okrem uvedených katecholaminergických a sérotoninergických neurónov sú v stresovej reakcii zapojené aj viaceré ďalšie štruktúry mozgového kmeňa. Patrí medzi ne nucleus parabrachialis, ktorý slúži ako významná vmedzerená prepájacia stanica modulujúca signalizáciu ako v ascendentných, tak descendentných dráhach. Laterálne parabrachálne jadro predstavuje hlavnú oblasť zabezpečujúcu prepájanie viscerosenzitívnych



Obrázok 16. Schematické znázornenie lokalizácie sérotoninergických neurónov a sérotoninergických dráh v mozgu. B1 – nucleus raphealis pallidus; B2 – nucleus raphealis parvus; B3 – nucleus raphealis magnus; B4 – nucleus raphealis pallidus; B5 – nucleus raphealis pontis; B6 – nucleus raphealis dorsalis; B7 – nucleus raphealis dorsalis; B8 – nucleus linearis caudalis; B9 – nucleus pontis oralis (upravené podľa Petrovický, 2002).

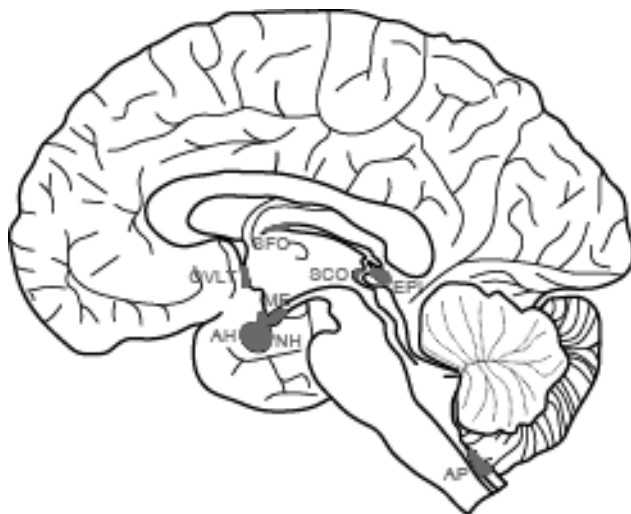
signálov z NTS k štruktúram predného mozgu. Bunkové stĺpce šedej hmoty v okolí akvaduktu sú zapojené v behaviorálnych, autonómnych a antinociceptívnych reakciách. Tieto neuróny reagujú na viacero typov stresorov. Šedá hmota v okolí akvaduktu sa podieľa na antinociceptívnom pôsobení prostredníctvom aktivácie neurónov v rostrálnej ventromediálnej predĺženej mieche (Pacac a Palkovits, 2001).

Dráhy nebezpečenstva

Axóny neurónov mozgu, ktoré sú aktivované v dôsledku pôsobenia stresorov, vytvárajú tzv. dráhy nebezpečenstva (danger pathways). Podrobne sú popísané dráhy nebezpečenstva mozgového kmeňa, ktoré sú aktivované pôsobením hlavne fyzikálnych, chemických a imunitných stresorov. Z neurochemického pohľadu tvoria dráhy nebezpečenstva hlavne axóny vyššie popísaných monoaminergických neurónov mozgu.

Neuróny cirkumventrikulárnych orgánov

Hematoencefalická bariéra nie je vytvorená úplne vo všetkých oblastiach centrálného nervového systému. Existujú oblasti s fenestrovanými kapilármi, ktoré umožňujú relatívne voľný prechod látok z cirkulácie do centrálného nervového systému a naopak. Tieto oblasti vytvárajú tzv. cirkumventrikulárne orgány (obr. 17; Ganong, 2000).



Obrázok 17. Lokalizácia cirkumventrikulárných orgánov a endokrinných žliaz s fenestrovanými kapilármi v mozgu človeka. AP – area postrema; AH – adenohypofýza; EPI – epifýza; ME – eminentia mediana; NH – neurohypofýza; OVLT – organum vasculosum laminae terminalis; SCO – organum subcommissurale; SFO – organum subfornicale (upravené podľa Ganong, 2000).

Zložky systému laminae terminalis v prednom mozgu (nucleus preopticus medialis, organum subfornicale a organum vasculosum laminae terminalis) reagujú na odchýlky vo vodnej a elektrolytovej rovnováhe a hodnotách krvného tlaku. Tento systém zabezpečuje centrálnu reguláciu krvného tlaku vzhľadom na plazmatické hladiny angiotenzínu II. Neuróny organum subfornicale priamo projikujú k parvocelulárnym neurónom nucleus paraventricularis hypothalami, kde pôsobia stimulačne na aktivitu HPA osi aktiváciou receptorov pre angiotenzín II na neurónoch PVN. Neuróny laminae terminalis projikujú aj k ďalším hypotalamickým štruktúram, ako sú nucleus preopticus anteroventralis, nucleus dorsomedialis a neuróny PVN inervujúce pregangliové sympatikové neuróny, čím sa podieľajú na regulácii činnosti kardiovaskulárneho systému počas stresovej reakcie (Ulrich-Lai a Herman, 2009).

Hypotalamické jadrá

Hypotalamus predstavuje centrálnu štruktúru mozgu, ktorá zabezpečuje homeostatické regulácie. Hypotalamické jadrá regulujú základné funkcie organizmu, ako sú príjem potravy a vody, reprodukciu, termoreguláciu a sekréciu hormónov. Hypotalamus zohráva kľúčovú úlohu v registrácii a integrácii signálov súvisiacich s pôsobením stresorov a na ich základe koordinuje reakcie organizmu, ktorých cieľom je zvládnuť stresovú situáciu (Buijs a Van Eden, 2000).

Takmer všetky mediálne hypotalamické jadrá sa podieľajú na reakcii na určité typy stresorov. Nucleus paraventricularis hypothalami, arcuatus a preopticus media-

lis projikujú k eminentia medialis (neurohumorálny výstup) ako aj k autonómnym centrám v mozgovom kmeni a mieche (neuronálny výstup). Descendentné vlákna inervujú autonómne pregangliové neuróny buď priamo, alebo môžu svoj vplyv uplatňovať prostredníctvom A5 a C1 katecholaminergických neurónov. Ďalšie jadrá, ako sú nucleus ventromedialis, dorsomedialis, perifornicalis a supramamillaris obsahujú neuróny reagujúce na pôsobenie stresorov, pričom tieto neuróny vytvárajú prevažne intrahypotalamické spoje. Magnocelulárne neurosekrečné neuróny nucleus paraventricularis, supraopticus a magnocellularis accessorius reagujú na stresory ovplyvňujúce homeostázu telesných tekutín a elektrolytov.

Medzi hypotalamickými jadrami, ktoré sú priamo zapojené v regulácii reakcie HPA osi a sympatikoadrenálneho systému na pôsobenie stresorov, má kľúčové postavenie nucleus paraventricularis. Nucleus paraventricularis hypothalami je tvorený viacerými anatomicky a funkčne rozdielnymi populáciami neurónov, projikujúcimi k eminentia mediana a k štruktúram predĺženej miechy (napr. nucleus parabrachialis, nucleus dorsalis motorius nervi vagi, nucleus tractus solitarii) a miechy (sympatkové pregangliové neuróny), ktoré regulujú činnosť autonómného nervového systému. Štúdie, v ktorých boli použité transneuronálne značkovacie metódy naznačujú, že neuróny PVN projikujúce k štruktúram, ktoré regulujú činnosť sympatikových a parasympatikových nervov sú v PVN premiešané, čo poukazuje na to, že tieto neuróny regulujú oba oddiely autonómného nervového systému.

Neuróny PVN sú bohato inervované GABA-ergickými neurónmi, ktoré pôsobia na ich činnosť inhibične. Niektoré z týchto GABA-ergických neurónov sa nachádzajú v periparaventriculárnej oblasti, ktorej neuróny sú pod vplyvom signálov prenášaných z viacerých limbických oblastí, čo zabezpečuje regulačný vplyv limbického systému na aktivitu HPA osi a autonómného nervového systému.

Ďalším významným hypotalamickým jadrom je nucleus dorsomedialis, ktorý reguluje činnosť autonómného nervového systému a pravdepodobne aj HPA osi v reakcii na psychologické stresory. Lokálna stimulácia nucleus dorsomedialis zvyšuje krvný tlak, srdcovú frekvenciu a reaktivitu HPA osi na psychologické stresory, zatiaľ čo inhibícia tohto jadra obmedzuje stresom vyvolaný vzostup krvného tlaku a srdcovej frekvencie. Avšak inaktivácia nucleus dorsomedialis neovplyvňuje kardiovaskulárnu reakciu na hemorágiu, čo naznačuje, že signály súvisiace s hypovolémiou sú spracované v iných štruktúrach, pravdepodobne reflexnými dráhami na úrovni mozgového kmeňa. Nucleus dorsomedialis sa pravdepodobne podieľa aj na modulácii činnosti nucleus paraventricularis hypothalami. Lokálna inhibícia nucleus dorsomedialis znižuje uvoľňovanie ACTH a aktiváciu parvocelulárnych neurónov nucleus paraventricularis hypothalami počas pôsobenia psychologických stresorov, nie však počas pôsobenia systémových stresorov. Okrem toho, ventrálna časť nucleus dorsomedialis hypothalami inhibuje aktivitu neurónov nucleus paraventricularis hypothalami, čo naznačuje, že nucleus dorsomedialis obsahuje anatomicky a funkčne oddelené populácie neurónov, ktoré môžu aktivovať alebo inhibovať aktivitu HPA osi (Ulrich-Lai a Herman, 2009).

Neuróny štruktúr limbického systému

Na regulácii stresovej reakcie sa podieľajú ako kortikálne, tak aj subkortikálne limbické štruktúry. Subkortikálne štruktúry zahŕňajú amygdalu, septum, habenulu a súvisiace štruktúry, zatiaľ čo limbická kôra pozostáva z hipokampálnej formácie (hipokampus,

gyrus dentatus, subiculum), entorhinálnej, piriformnej, intralimbickej a cingulárnej kôry.

Limbický systém zahajuje rôznorodé behaviorálne reakcie na pôsobenie stresorov. Limbické štruktúry prijímajú neuronálne vstupy z mozgového kmeňa a miechových viscerosenzitívnych a somatosenzitívnych neurónov (vzostupné rameno dlhých okruhov) a projikujú k autonómnym pregangliovým neurónom mozgového kmeňa a miechy (zostupné rameno dlhých okruhov). Prostredníctvom projekcií k hypotalamickým jadram ovplyvňujú limbické štruktúry aktivitu neuroendokrinného hypotalamo-hypofýzového systému (Pacak a Palkovits, 2001).

Signály súvisiace s pôsobením psychologických a systémových stresorov sú spracované vo viacerých limbických štruktúrach predného mozgu, zahŕňajúcich amygdalu, hipokampus a prefrontálny kortex. Tieto štruktúry prijímajú signály zo subkortikálnych a kortikálnych oblastí, ktoré sa podieľajú na spracovaní senzorických signálov na vyššej úrovni (napr. nuclei olfactorii, piriformný a inzulárny kortex) a tvorbe pamäte (mediálne septum, entorhinálny a cingulárny kortex). Okrem toho prijímajú ascendentné vstupy z oblastí zapojených v regulácii pozornosti a nabudenia (napr. locus coeruleus, nuclei raphe). Výstupy z týchto limbických štruktúr sa zbiehajú v subkortikálnych prepájacích oblastiach. Uvedené limbické štruktúry môžu paralelne ovplyvňovať aktivitu HPA osi a pravdepodobne aj činnosť autonómneho nervového systému v reakcii na pôsobenie stresorov (Ulrich-Lai a Herman, 2009).

Amygdala

Amygdala je komplexná štruktúra, ktorá inervuje viacero oblastí podieľajúcich sa na regulácii autonómnej a neuroendokrinnnej reakcie na pôsobenie stresorov. Centrálné jadro amygdaly predstavuje kľúčový uzol v integrácii stresovej reakcie, podieľajúci sa na regulácii autonómneho nervového systému a správania v reakcii na pôsobenie stresorov, obzvlášť tých, ktoré vyvolávajú strach. Má štyri základné podoblasti, obsahujúce rôzne peptidergické neuróny a receptory (CRH, somatostatín, neurotenzín, enkefalin, galanín). Tieto neuróny prijímajú vstupy z mozgového kmeňa a hypotalamu a projikujú späť do týchto oblastí priamo, alebo prostredníctvom nucleus interstitialis striae terminalis. Medzi ciele inervácie v hypotalame patrí nucleus paraventricularis a neuróny nachádzajúce sa medzi nucleus arcuatus a ventromedialis. Významná časť descendentných projekcií centrálného jadra amygdaly a nucleus interstitialis striae terminalis končí v nucleus parabrachialis (Pacak a Palkovits, 2001).

Centrálné jadro amygdaly je rozdielne aktivované pri narušení homeostázy a pri pôsobení systémových stresorov, nie je ale aktivované psychologickými stresormi. Avšak nakoľko lézia centrálného jadra amygdaly narúša bradykardickú reakciu počas expozície psychologickým stresorom, zdá sa, že toto jadro zohráva úlohu v integrácii autonómnej zložky reakcie na psychologické stresory. Centrálné jadro amygdaly pravdepodobne reaguje na špecifické podnety a podieľa sa skôr na regulácii autonómnej reakcie na pôsobenie stresora, ako na regulácii HPA osi.

Mediálne a bazolaterálne jadrá amygdaly sú aktivované prevažne psychologickými stresormi. Lézia mediálnych jadier amygdaly zapríčiňuje selektívny deficit v reakcii HPA osi na psychologické stresory, ale nie na homeostatické stresory. Lézia bazolaterálnych jadier amygdaly zase znižuje reakciu HPA osi na imobilizačný stres. Vplyv mediálnych a bazolaterálnych jadier amygdaly na reakciu HPA osi je pravdepodobne sprostredkovaný rozsiahlymi interakciami s neurónmi, ktoré projikujú do nucleus pa-

raventricularis hypothalami, nakoľko existuje iba málo priamych spojení medzi PVN a týmito jadrami amygdaly. Úloha mediálnych a bazolaterálnych jadier amygdaly v regulácii autonómnej stresovej reakcie je málo preskúmaná. Avšak nakoľko iba relatívne malé množstvo ich neurónov vysiela axóny k štruktúram regulujúcim sympatikové nervy, nezdá sa, že by tieto jadrá amygdaly významnejšie regulovali reakciu autonómneho nervového systému na pôsobenie stresorov (Ulrich-Lai a Herman, 2009).

Hipokampus

Viacere štúdie preukázali inhibičný vplyv hipokampu na aktivitu HPA osi. Stimulácia hipokampu znižuje sekréciu glukokortikoidov u potkanov a ľudí, zatiaľ čo poškodenie hipokampu zvyšuje sekréciu glukokortikoidov v reakcii na pôsobenie stresorov a v určitých prípadoch aj za pokojových podmienok. Účinky lézie sa najvýraznejšie prejavujú počas fázy, keď sekrécia glukokortikoidov v reakcii na stresory klesá, čo naznačuje, že hipokampus sa podieľa na regulácii ukončenia stresorom vyvolanej aktivácie HPA osi.

Hipokampálna regulácia činnosti HPA osi vykazuje špecifitu vzhľadom na oblasť hipokampu a typ pôsobiaceho stresora. Inhibičný vplyv hipokampu na PVN sprostredkúva relatívne ohraničená populácia neurónov vo ventrálnom subikule. Lézia tejto oblasti vedie k zvýšenému vyplavovaniu kortikosterónu pri pôsobení psychologických stresorov, ale nie pri pôsobení systémových stresorov, čo poukazuje na kontextom podmienenú špecifitu v modulácii stresovej reakcie hipokampom.

Hipokampus ovplyvňuje aj činnosť autonómneho nervového systému. Hipokampálna stimulácia vyvoláva zvýšenie srdcovej frekvencie, krvného tlaku a frekvencie dýchania u bdelých potkanov, pričom tento účinok blokuje lézia mediálneho prefrontálneho kortexu (mPFCx). Hipokampus nemá početnejšie priame projekcie k mozgovému kmeňu, avšak vysiela spoje k oblastiam mediálneho prefrontálneho kortexu, konkrétne k infralimbickému kortexu, ktoré sa podieľajú na inervácii neurónov nucleus tractus solitarii. To naznačuje, že hipokampálny vplyv na činnosť autonómneho nervového systému je sprostredkovaný neurónmi mPFCx (Ulrich-Lai a Herman, 2009).

Mediálny prefrontálny kortex

Mediálny prefrontálny kortex je komplexná štruktúra s rôznymi podoblasťami podieľajúcimi sa na regulácii rôznych aspektov stresovej reakcie. Prelimbická časť mPFCx prednostne inhibuje reakciu HPA osi na psychologické stresory a podobne ako hipokampus reguluje trvanie, avšak nie intenzitu sekrécie glukokortikoidov, čo naznačuje, že sa podieľa na ukončovaní stresovej reakcie. Inhibícia prelimbickej oblasti mPFCx alebo lokálna aplikácia noradrenalínu zvyšujú vzostup srdcovej frekvencie v reakcii na psychologické stresory, čo poukazuje na úlohu tejto štruktúry v inhibícii činnosti sympatikového nervového systému počas stresovej reakcie. Značkovacie metódy preukázali, že neuróny mPFCx priamo projikujú k štruktúram regulujúcim činnosť sympatikového a parasympatikového nervového systému, čím sa mPFCx môže podieľať na regulácii autonómnych funkcií v oveľa väčšom rozsahu, ako sa pôvodne predpokladalo. Neuróny mPFCx vysielať relatívne veľké množstvo axónov, ktoré končia aj v intermediolaterálnom stĺpci torakálnych segmentov miechy, čo vytvára anatomický podklad pre priamu reguláciu aktivity sympatikových nervov (Van Eden a Buijs, 2000).

Na rozdiel od vyššie uvedeného, infralimbická oblasť mPFCx je zapojená v aktivácii reakcie autonómneho nervového systému a HPA osi na pôsobenie psychologických

stresorov. Elektrická stimulácia ventromediálneho mPFCx (ktorý zahŕňa aj infralimbický kortex) zvyšuje krvný tlak u bdelých potkanov, zatiaľ čo lézia alebo inaktivácia tejto oblasti inhibuje podmienené kardiovaskulárne reakcie. Inaktivácia tejto oblasti neovplyvňuje pokojové hodnoty srdcovej frekvencie a krvného tlaku, čo naznačuje, že infralimbický kortex je selektívne zapojený v stresom vyvolanej kardiovaskulárnej reakcii, pravdepodobne prostredníctvom modifikácie parasympatikovej zložky baroreflexu. Experimentálne údaje teda naznačujú, že prelimbický a limbický kortex majú rozdielne úlohy v koordinácii stresovej reakcie, kedy výstup z dorzálného mPFCx a prelimbického kortexu pôsobia inhibične a výstupy z infralimbického kortexu stimulačne (Ulrich-Lai a Herman, 2009).

Ďalšie limbické štruktúry

Na regulácii stresovej reakcie sa podieľajú aj ďalšie limbické štruktúry, napríklad laterálne septum, nucleus supramamillaris a predný talamus. Laterálne septum pôsobí inhibične na aktivitu HPA osi a autonómneho nervového systému počas pôsobenia sociálnych stresorov (Ulrich-Lai a Herman, 2009).

Strednočiarové a intralaminárne talamické jadrá sú významne zapojené v nociceptívnych mechanizmoch, obzvlášť u cicavcov. Končia tu vlákna spinoretikulotalamického traktu, pričom talamické jadrá následne prenášajú signály vedené týmito vláknami ku kôrovým limbickým oblastiam. Talamické neuróny ovplyvňujú behaviorálne reakcie na rôzne stresové podnety. Ďalšie senzitívne talamické jadro (nucleus thalamicus ventralis posterior), ktoré prijíma nociceptívne signály prostredníctvom spinotalamických, trigeminotalamických vlákien a lemniscus medialis, predstavuje subkortikálne prepájacie centrum pre diskriminatívne a topografické rozoznávanie senzitívnych signálov, ktoré končia v somatosenzitívnej kôre.

Septum vytvára rozhranie medzi hipokampom a hypotalamom. Okrem iných spojov hipokampálnych neurónov sú to aferentné spoje vytvorené medzi nucleus supramamillaris, mediálnym septom a hipokampom, ako aj spoje medzi hipokampom, laterálnym septom a nucleus paraventricularis hypothalami, ktoré sú aktivované počas pôsobenia rôznych stresorov. Limbické kôrové oblasti reagujú na stresory, obzvlášť ak tieto prekročia prah pre bolesť. Tieto oblasti sú spojené (priamo alebo prostredníctvom entorhinálnej kôry) s hipokampom a podieľajú sa na motivačných a behaviorálnych reakciách, súvisiacich s pôsobením stresorov (Pacak a Palkovits, 2001).

Štruktúry podieľajúce sa na nepriamej regulácii stresovej reakcie

Limbické štruktúry majú relatívne málo priamych anatomických spojov s primárnymi centrálnymi efektormi stresovej reakcie. Na prenose signálov z amygdaly, hipokampu a mPFCx k primárnym efektorovým neurónom stresovej reakcie, ktoré sa nachádzajú v PVN, predĺženej mieche a mieche, sa podieľajú ďalšie vmedzerené štruktúry. Vo všeobecnosti, výstupy zo štruktúr aktivujúcich stresovú reakciu (napr. centrálna amygdala, mediálna amygdala a infralimbický kortex) sú zmiešané s výstupmi zo štruktúr, ktoré pôsobia na stresovú reakciu inhibične (napr. hipokampus a prelimbický kortex), čo vytvára podklad pre lokálnu integráciu limbických signálov ešte pred tým, ako sú tieto prenášané k primárnym efektorovým štruktúram regulujúcim stresovú reakciu.

Väčšina spojov medzi limbickými štruktúrami a PVN je nepriamych, pričom tieto sú prepájané prostredníctvom GABA-ergických bunkových skupín nachádzajúcich sa

v nucleus interstitialis striae terminalis a v hypotalame. Takéto inhibičné prepojenia umožňujú transsynaptickú inhibíciu, ktorá premieňa excitačný glutamatergický výstup z hipokampu a prelimbického kortexu na inhibíciu neurónov PVN. Signály z amygdaly využívajú väčšinou rovnaké transsynaptické inhibičné prepojenie, avšak neuróny centrálnej a mediálnej amygdaly sú GABA-ergické. Preto aktivácia PVN týmito štruktúrami amygdaly je pravdepodobne dôsledkom dezinhibície. V určitom rozsahu sa na bisynaptickom prenose k centrálnym štruktúram stresovej reakcie podieľajú aj excitačné dráhy. Tak napríklad, centrálna amygdala a infralimbický kortex projikujú do NTS, ktorý následne pôsobí excitačne ako na činnosť HPA osi, tak aj autonómneho nervového systému (Ulrich-Lai a Herman, 2009).

Nucleus interstitialis striae terminalis

Nucleus interstitialis striae terminalis (BNST) sa skladá z viacerých podoblastí, ktoré sa navzájom výrazne líšia v ich podiele na integrácii stresovej reakcie. Anteroventrálnej podoblasti sa významnou mierou podieľa na aktivácii HPA osi, nakoľko lézia tejto oblasti BNST znižuje reaktivitu HPA osi a inhibuje akútnu aktiváciu neurónov PVN u zvierat exponovaných imobilizácii. Anterolaterálna oblasť BNST obsahuje neuróny syntetizujúce CRH, ktoré projikujú do PVN, čo naznačuje centrálnu excitačnú pôsobnosť CRH na aktivitu HPA osi. Na druhej strane, lézia posteromediálnej oblasti BNST zvyšuje sekréciu ACTH a kortikosterónu, vedie k aktivácii neurónov PVN a zvýšenej expresii CRH mRNA v PVN, čo je v súlade s preukázaným inhibičným pôsobením tejto oblasti na aktivitu HPA osi. Štúdie využívajúce značkovacie metódy naznačujú, že neuróny tejto oblasti BNST, ktoré projikujú do PVN sú prevažne GABA-ergické, čo poukazuje na to, že na rozdiel od anterolaterálnej oblasti BNST, jej posteriórna oblasť inhibuje reakciu HPA osi na pôsobenie stresorov.

Presná úloha BNST v regulácii činnosti autonómneho nervového systému nie je známa. U anestetizovaných potkanov vyvoláva chemická alebo elektrická stimulácia BNST prevažne depresorickú reakciu (zníženie krvného tlaku), obzvlášť ak je stimulovaná anteromediálna oblasť. Avšak u bdelych zvierat farmakologická aktivácia tejto oblasti vyvoláva rýchlu presorickú reakciu (zvýšenie krvného tlaku) nasledovanú bradykardiou, zatiaľ čo inaktivácia pôsobí potencujúco na vzostup srdcovej frekvencie vyvolanej imobilizačným stresom. Uvedené nálezy naznačujú, že BNST je štruktúrou, ktorá sa významnou mierou podieľa na inhibícii kardiovaskulárnej reakcie na pôsobenie stresorov. Modulácia srdcovej frekvencie vyvolaná stimuláciou alebo inhibíciou BNST je pravdepodobne sprostredkovaná parasympatikovým nervovým systémom (Ulrich-Lai a Herman, 2009).

Hypotalamické jadrá

Viacero hypotalamických jadier sprostredkúva pôsobenie descendentných dráh vychádzajúcich z limbických štruktúr na centrálnu štruktúru stresovej reakcie, HPA osi a autonómny nervový systém.

Mediálny preoptický hypotalamus (mPOH) sa podieľa na GABA-ergickej inervácii PVN. Lézia mPOH zvyšuje reaktivitu HPA osi na pôsobenie stresorov a lokálna inaktivácia zvyšuje uvoľňovanie ACTH. Obe uvedené reakcie sú v súlade s predpokladaným poklesom inhibičného pôsobenia na neuróny PVN. Navyše, lézia mPOH zabraňuje exci-

tačnému účinku stimulácie amygdaly na uvoľňovanie kortikosterónu, čo naznačuje, že amygdala je regulátorom tých neurónov mPOH, ktoré regulujú reaktivitu HPA osi.

Limbické štruktúry inervujú mediobazálny hypotalamus, medzi iným aj nucleus arcuatus, ktorý predstavuje kľúčové hypotalamické jadro regulujúce energetickú rovnováhu, a ktoré prostredníctvom PVN moduluje príjem potravy a výdaj energie (prostredníctvom neuropeptidergických a GABA-ergických projekcií). Projekcie z nucleus arcuatus k PVN sú komplexné, nucleus arcuatus využíva ako orexigenické (neuropeptid Y, agouti príbuzný peptid), tak anorexigenické (napr. α -melanocyty stimulujúci hormón) signály. Viaceré z týchto peptidov pôsobia aktívne na HPA os, čo naznačuje, že ako pozitívna, tak negatívna energetická rovnováha predstavuje homeostatický stresor.

Neuróny laterálneho hypotalamu, ktoré sú aktivované stresormi, sa podieľajú na modulácii činnosti autonómneho nervového systému a HPA osi. Laterálny hypotalamus prijíma projekcie z hipokampu, prefrontálneho kortexu a amygdaly a predstavuje tiež koordinačné centrum regulujúce správanie spojené s príjmom potravy. V tejto oblasti sa nachádzajú zmiešané ako glutamatergické, tak GABA-ergické a peptidergické neuróny, a preto je problematické určiť význam tejto štruktúry v regulácii stresovej reakcie.

Nucleus suprachiasmaticus má významný vplyv na bazálnu aktivitu HPA osi a autonómneho nervového systému, ako aj na reakcie na psychologické stresory. Nucleus suprachiasmaticus vysiela iba málo priamych projekcií k PVN, avšak bohato inervuje oblasť obklopujúcu PVN, kde projekcie z nucleus suprachiasmaticus interferujú z projekciami z limbických štruktúr. Nucleus suprachiasmaticus je primárnym koordinátorom fyziologických rytmov a podieľa sa preto aj na modulácii aktivity HPA osi v závislosti od dennej doby (Ulrich-Lai a Herman, 2009).

Emočne podmienené učenie a pamäť

Interpretácia prediktívneho významu podnetov vonkajšieho prostredia je nevyhnutná pre primeranú reguláciu fyziologických reakcií na pôsobenie stresorov. Reakcia na podnety spojené s vysoko negatívnym alebo pozitívnym dopadom je významná z hľadiska zvládnutia situácií, počas ktorých tieto podnety pôsobia, zatiaľ čo reakcia vyvolaná neškodnými podnetmi bude neefektívna a metabolicky zaťažujúca. Z tohto hľadiska sú významnými pamäťové stopy, ktorých vybavenie pôsobí podporne na reakcie počas situácií, ktoré môžu mať negatívny dopad na morfológico-funkčné charakteristiky organizmu, ako aj pamäťové stopy súvisiace so situáciami, ktoré nevyžadujú aktiváciu stresovej reakcie, nakoľko súvisia so situáciami, kedy je potrebné zamedziť aktivácii stresovej reakcie na nevýznamné alebo habitované podnety.

Limbické oblasti, ktoré regulujú reakciu HPA osi a autonómneho nervového systému, zahŕňajúce amygdalu, hipokampus a mediálny prefrontálny kortex, sa podieľajú na podmienených behaviorálnych reakciách na emočné podnety a sú zapojené aj v reakciách súvisiacich s podmieňovaním aktivity HPA osi a autonómneho nervového systému. Príkladom je podmienená aktivácia HPA osi po podmienenej chuťovej averzii, ktorá je blokováná léziou hipokampu. Iným príkladom je blokujúci účinok lézie centrálnej amygdaly na podmienenú reakciu HPA osi na podmieňovanie indukované kontextom alebo zvukovým tónom, spojené s elektrickým šokom aplikovaným do končatín. Podmienená presorická a tachykardická reakcia na podmieňovanie spojené s kontextom a elektrickým šokom je redukovaná aj podaním CoCl_2 (neselektívny synaptický bloká-

tor), antagonistu NMDA receptorov alebo inhibítora NO syntázy do oblasti mediálneho prefrontálneho kortexu pred vlastným podmienením.

Existujú údaje aj o podmienení stresovej reakcie na úrovni prepájacích štruktúr, ktoré regulujú aktivitu HPA osi a autonómneho nervového systému. Lézia nucleus interstitialis striae terminalis blokuje vyplavovanie kortikosterónu na kontextuálny, ale nie zvukový podmienený podnet, pravdepodobne na základe spojov medzi nucleus interstitialis striae terminalis a hipokampom. Lézia perifornikálnej oblasti hypotalamu a laterálneho hypotalamu narúša niektoré typy podmienenej stresovej reakcie, čo poukazuje na to, že podmienená aktivácia HPA osi a autonómneho nervového systému môže byť integrovaná aj na úrovni limbických-hypotalamických prepájacích štruktúr. To naznačuje, že ako limbické, tak homeostatické signály sa podieľajú na vzniku učením podmienených reakcií (Ulrich-Lai a Herman, 2009).

Stres a odmeňovanie

Zdá sa, že v mozgu existujú obojsmerné vzťahy medzi spracovaním signálov súvisiacich s odmeňovaním a stresovou reakciou. Expozícia prirodzenému odmeňovaniu tlmí účinok stresorov na aktivitu HPA osi, na druhej strane stres potencuje správanie súvisiace s vyhľadávaním odmeny (napr. príjem chuťovo atraktívnej potravy alebo opätovný návrat k užívaniu drogy). Zážitky súvisiace s odmeňovacími podnetmi vo všeobecnosti vyvolávajú stresu podobnú aktivitu HPA osi a autonómneho nervového systému. Účinok sa líši v závislosti od toho, či je odmena „prirodzená“ (napr. sexuálne správanie, dobrovoľný beh v kolese alebo príjem chuťovo atraktívnej potravy) alebo „farmakologická“ (napr. príjem drogy), a taktiež od toho, či ide o samoaplikáciu (napr. po stlačení páčky) alebo o tom rozhoduje výskumník.

Primárny mozgový okruh odmeňovania pozostáva z dopaminergických projekcií z area ventralis tegmenti do nucleus accumbens a má množstvo spojov s bazolaterálnou amygdalou a mediálnym prefrontálnym kortexom. Nucleus accumbens, bazolaterálna amygdala a mediálny prefrontálny kortex predstavujú kľúčové štruktúry, podieľajúce sa na reakcii na prirodzené odmeňovanie ako aj užívanie drog. Nakoľko mediálny prefrontálny kortex a bazolaterálna amygdala regulujú stresovú reakciu a podieľajú sa na podmienení spojenom s pôsobením podnetov významných z emočného hľadiska, tieto štruktúry sa pravdepodobne podieľajú na regulácii reakcií HPA osi a autonómneho nervového systému ako počas expozície nepodmienenému, tak aj podmienenému odmeňovaniu. Nie je zrejmé, či nucleus accumbens taktiež reguluje aktivitu HPA osi a autonómneho nervového systému, avšak projekcie z centrálnej a okrajovej časti nucleus accumbens k mozgovým štruktúram, ako sú laterálny hypotalamus, nucleus interstitialis striae terminalis, laterálna preoptická oblasť a nucleus parabrachialis, vytvárajú anatomický podklad pre potenciálny fyziologický vplyv na činnosť HPA osi a autonómneho nervového systému. Existuje teda významný anatomický prekryv medzi mozgovými štruktúrami, ktoré zabezpečujú procesy súvisiace s odmeňovaním, emočným učením a stresovou reakciou (Ulrich-Lai a Herman, 2009).

Prekrývanie sa okruhov sprostredkujúcich stresovú reakciu, pamäťové procesy a odmeňovanie

Stresová reakcia umožňuje organizmu zvládnuť pôsobenie averzívnych podnetov, ktoré reprezentujú reálne alebo očakávané narušenie homeostázy. Procesy spojené so stre-

sovou reakciou sú ale energeticky náročné. Preto je pre organizmus výhodné naučiť sa, ktorá situácia nepredstavuje ohrozenie, a teda kedy nie je potrebné aktivovať stresovú reakciu. Je výhodné vytvárať asociácie medzi špecifickými signálmi vonkajšieho prostredia a konkrétnym stresorom, čím môže byť stresová reakcia aktivovaná už pri očakávaní pôsobenia stresora, a tým sa zabezpečí, že sa obmedzí rozsah narušenia homeostázy.

Odmeňovacie podnety (konkrétne tie, ktoré sú nové, neočakávané a/alebo nie sú samo-aplikované) možno považovať za stresujúce, nakoľko narušujú homeostázu. Užívanie drog vyvoláva výraznú nepodmienenú a podmienenú aktiváciu HPA osi a autonómneho nervového systému, ktoré sú spojené s ďalšími procesmi. Avšak odmeňujúce podnety poskytujú zásadne odlišné pocity ako iné typy stresorov, nakoľko organizmus je motivovaný opakovane dosiahnuť aktiváciu okruhov odmeny. V skutočnosti chronická dobrovoľná aktivácia prirodzeného odmeňovacieho správania, akým je napríklad príjem chuťovo atraktívnej potravy, redukuje stresovú reakciu. Tieto základné „príjemné“ pocity pravdepodobne majú stres znižujúci účinok. Mozog teda môže prispôbiť stresovú reakciu na základe celkových skúseností jedinca (Ulrich-Lai a Herman, 2009).

Plasticita okruhov stresovej reakcie

Zatiaľ čo efektorové okruhy, ktoré regulujú stresovú reakciu sú pravdepodobne fixné, celkové spracovanie signálov súvisiacich s pôsobením stresorov vykazuje výrazné interindividuálne variácie. Je pravdepodobné, že dysfunkcia spracovania signálov v týchto okruhoch, vznikajúca v dôsledku nepriaznivých faktorov vonkajšieho prostredia a/alebo genetických faktorov, vytvára podklad pre maladaptívne stresové reakcie, ktoré môžu vyústiť do vzniku afektívnych porúch (napr. depresia, post-traumatická stresová porucha) a fyzických porúch (Ulrich-Lai a Herman, 2009).

Centrálné spracovanie signálov súvisiacich s pôsobením vybraných stresorov

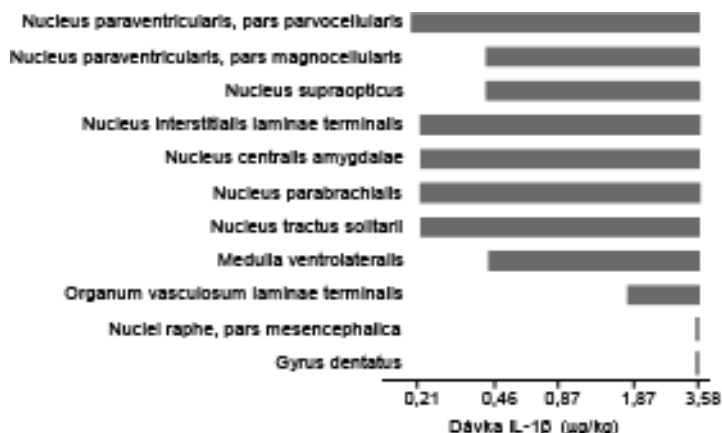
Prostredníctvom morfológických a funkčných metód sa podarilo relatívne podrobne charakterizovať dráhy a štruktúry, ktoré sú aktivované pri pôsobení rôznych stresorov (tab. 4).

Periférny zápal

Systémové podanie IL-1 β vedie u potkanov k zvýšenému uvoľňovaniu ACTH a kortikosterónu. Akútny účinok IL-1 β je podmienený jeho pôsobením na úrovni hypotalamu, kde zvyšuje uvoľňovanie CRH do hypofýzovej portálnej cirkulácie. V centrálnej visceromotorickej regulácii je zapojených viacero mozgových štruktúr, ktoré vykazujú časovú a dávkovú závislosť aktivácie po systémovom podaní IL-1 β . Medzi tieto oblasti patrí nucleus interstitialis striae terminalis, nucleus centralis amygdalae, nucleus parabrachialis, pars lateralis a katecholaminergické bunkové skupiny mozgového kmeňa, ako aj cirkumventrikulárne orgány (obr. 18). Kombinované imunohistochemické a retrográdne značkovacie postupy preukázali, že veľké množstvo neurónov v nucleus tractus solitarii a ventrolaterálnej predĺženej mieche, ktoré sú aktivované po podaní IL-1 β ,

Mozgová štruktúra	Stresor				
	imobilizácia	chlad	hypoglykémia	hemorágia	bolesť
hypotalamus					
nucleus paraventricularis	+++	+	+	++	+++
nucleus supraopticus	++	-	±	++	++
nucleus preopticus medialis	+	+++	-	+	++
nucleus hypothalamicus anterior	+	++	-	--	+
nucleus arcuatus	+	-	+	-	+
nucleus ventromedialis	-	-	-	-	-
nucleus dorsomedialis	++	+	+	+	+
nucleus supramamillaris	++	+	-	-	+++
area hypothalamica lateralis	++	+	++	+	++
thalamus					
nuclei mediani	++	+	+	+	+++
limbický systém					
amygdala, pars centralis	++	-	+	-	++
septum, pars lateralis	++	+	-	-	++
habenula medialis	-	-	-	-	±
hippocampus	±	-	-	-	±
cortex cingularis	+++	+	-	+	+++
cortex piriformis	+++	+	-	+	+++
mesencephalon					
substantia nigra	-	-	-	-	-
substantia grisea centralis	++	±	±	+	++
nucleus dorsalis raphe	+	-	-	-	+
pons					
nucleus parabrachialis	++	+++	-	±	+++
nucleus Barringtoni	++	+	+	+	+
nuclei pontis	+++	±	-	-	-
nuclei raphe	++	+	-	-	+
cerebellum					
	-	-	-	-	-
medulla oblongata					
nucleus nervi trigemini, pars spinalis	+	++	-	-	++
nucleus peritrigemialis	++	+++	-	-	±
nucleus tractus solitarii	+	++	+	+	++
area postrema	-	-	-	++	+
nucleus reticularis lateralis	+	-	+	+	++
katecholaminergické neuróny					
A1	+++	+	-	+	++
A2	++	±	+	+	+
A5	+++	--	-	-	++
A6 (locus coeruleus)	+++	±	-	+	+++
A7	+++	--	-	-	++
A12	-	-	-	-	-
medulla spinalis					
	++	++			+++

Tabuľka 4. Aktivácia mozgových štruktúr u potkanov exponovaných vybraným stresorom, hodnotená na základe imunoreaktivity pre Fos (upravené podľa Pacak a Palkovits, 2001).



Obrázok 18. Zvýšenie plazmatických hladín prozápalových cytokínov vedie k aktivácii viacerých mozgových štruktúr. Aktivácia neurónov mozgových štruktúr je závislá od dávky podaného IL-1 β (upravené podľa Ericsson a spol., 1994).

vykazujú katecholaminergický fenotyp a projikujú do nucleus paraventricularis hypothalami. Unilaterálne prerušenie katecholaminergických dráh z mozgového kmeňa má za následok zníženú aktiváciu ipsilaterálnych neurónov nucleus paraventricularis a zníženú tvorbu CRH mRNA po systémovom podaní IL-1 β . Kmeňové katecholaminergické neuróny projikujúce do nucleus paraventricularis sprostredkujú aktiváciu HPA osi v situáciách, keď sú hladiny cirkulujúceho IL-1 β zvýšené (Ericsson a spol., 1994). Aktivácia HPA osi v dôsledku periférneho zápalu je teda výsledkom aktivácie cirkumventrikulárnych orgánov a katecholaminergických neurónov nucleus tractus solitarii a ventrolaterálnej predĺženej miechy (Siso a spol., 2010).

Intraperitoneálna aplikácia hypertonického roztoku

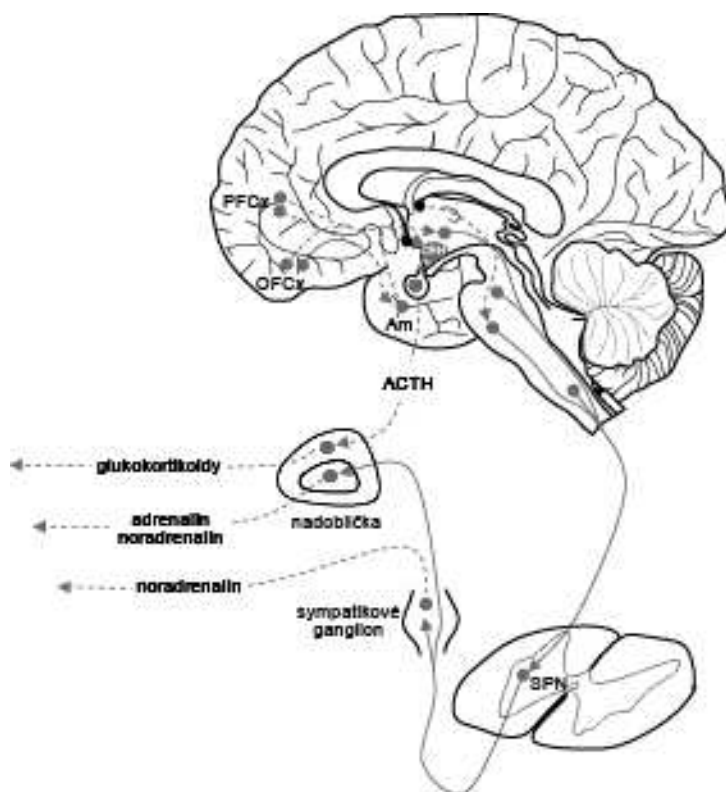
Intraperitoneálne podanie hypertonického roztoku predstavuje výrazný homeostatický stresor, ktorý vedie k aktivácii parvicelulárnych a magnocelulárnych neurónov nucleus paraventricularis. Aplikácia hypertonického roztoku aktivuje mediálnu parvocelulárnu skupinu neurónov nucleus paraventricularis hypothalami, cirkumventrikulárne orgány v okolí anteroventrálneho výbežku tretej mozgovej komory a magnocelulárnych neurónov nucleus paraventricularis hypothalami a nucleus supraopticus. Okrem toho aktivuje kmeňové štruktúry inervujúce nucleus paraventricularis, ako sú nucleus tractus solitarii, neuróny ventrolaterálnej predĺženej miechy a nucleus parabrachialis. Signály súvisiace s pôsobením hypertonického roztoku podaného intraperitoneálne sú prenášané k neurónom nucleus paraventricularis hypothalami aferentnými dráhami z osmosenzitívnych neurónov organum subfornicale a organum vasculosum laminae terminalis a viscerosenzitívnych neurónov nucleus tractus solitarii, ventrolaterálnej predĺženej miechy a nucleus parabrachialis (Larsen a Mikkelsen, 1995).

Efektorové zložky stresovej reakcie

Po centrálnom spracovaní signálov súvisiacich s pôsobením stresorov dochádza k aktivácii efektorových zložiek stresovej reakcie, čo sa realizuje prostredníctvom dvoch hlavných ciest, nervovej a neuroendokrinnnej. Neuronálne reakcie sú sprostredkované visceromotorickými (autonómnymi) a somatomotorickými vláknami hlavových a miechových nervov. Ako autonómna, tak aj somatomotorická reakcia na stresory je určovaná aktivitou motorických neurónov mozgového kmeňa a miechy. Modulačné centrá (hypotalamus, limbický systém, neokortex) nemajú priamy neuronálny výstup na perifériu, ale môžu svoj vplyv uplatniť prostredníctvom modulácie činnosti visceromotorických a somatomotorických neurónov mozgového kmeňa a miechy. Okrem toho disponuje hypotalamus špeciálnym neuroendokrinným výstupom, tvoreným neurohumorálnym hypotalamo-hypofýzovým systémom, ktorý sa významnou mierou podieľa na formovaní neuroendokrinnnej stresovej reakcie. Aj keď najvýznamnejším neuroendokrinným systémom stresovej reakcie je HPA os, hypotalamo-hypofýzová regulácia ďalších endokrinných orgánov, ako aj regulácie homeostázy telesných tekutín a iónov a príjmu potravy, vytvárajú významné regulačné okruhy, ktoré sa podieľajú na výslednej reakcii na pôsobenie stresorov (Pacak a Palkovits, 2001).

Stresová reakcia vyšších organizmov predstavuje koordinovanú aktiváciu mnohých eferentných nervových a humorálnych dráh. Pre adekvátne zvládnutie stresovej situácie sú obzvlášť významné sympatiko-adrenálny systém a HPA os (obr. 19). Po ich aktivácii dochádza k vzostupu plazmatických hladín katecholamínov vylučovaných zo sympatiko-adrenálneho systému a plazmatických hladín CRH, ACTH a adrenokortikálnych glukokortikoidov vylučovaných kôrou nadobličiek. Obidva uvedené efektorové systémy majú centrálnu a periférnu časť. HPA systém a sympatiko-adrenálny systém sú anatomicky a funkčne prepojené a počas stresu môžu interagovať na rôznych úrovniach. Napríklad, hormóny HPA systému ovplyvňujú aktivitu sympatiko-adrenálneho systému na úrovni mozgu, hypofýzy, a drene nadobličiek. Integračnými zložkami systémov, regulujúcich činnosť organizmu počas pôsobenia stresorov, sú skupiny neurosekrečných neurónov v nucleus paraventricularis hypothalami, ktoré aktivujú HPA systém prostredníctvom uvoľňovania CRH a neuróny nucleus paraventricularis hypothalami, laterálneho hypotalamu a mozgového kmeňa, ktorých axóny priamo inervujú sympatikové pregangliové neuróny, a tým regulujú aktivitu sympatiko-adrenálneho systému (Palkovits, 2002).

Ústrednými efektorovými zložkami neuroendokrinných systémov stresovej reakcie sú sympatikový systém a nadoblička. Nadoblička obsahuje dve endokrinné žľazy, vonkajšiu kôru, ktorá obklopuje vnútornú dreň. Hlavnými hormónmi syntetizovanými



Obrázok 19. Dráhy neuroendokrinnej stresovej reakcie. ACTH – adrenokortikotropný hormón; Am – amygdala; CRH – kortikoliberín; OFCx – orbitofrontálny kortex; PFCx – prefrontálny kortex; SPN – sympatikové pregangliové neuróny.

a uvoľňovanými z drene sú catecholamíny (adrenalin a noradrenalin), kôra nadobličiek syntetizuje a uvoľňuje steroidné hormóny. Zatiaľ čo dreň nadobličky je adrenomedulárnou hormonálnou zložkou sympatikoadrenálneho systému, kôra nadobličky je efektorovou zložkou hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej osi.

Centrálna integrácia stresovej reakcie

Integrácia stresovej reakcie, ku ktorej dochádza na úrovni centrálného nervového systému, je komplexná. Je založená na komunikácii medzi neuronálnymi dráhami mozgovej kôry, limbického systému, talamu, hypotalamu, hypofýzy a retikulárneho aktivačného systému. V stresovej reakcii je mozgová kôra zapojená moduláciou bdlosti, kognície a zameranej pozornosti a limbický systém (amygdala, hipokampus) moduláciou emočných reakcií (strach, rozrušenie, zúrivosť, hnev). Talamus funguje ako prepájacie centrum a je významný z hľadiska prijímania, triedenia a distribúcie senzorických a senzitivných vstupov. Hypotalamus koordinuje odpovede endokrinného systému a au-

tonómneho nervového systému. Retikulárny aktivačný systém moduluje bdelosť, aktivitu autonómneho nervového systému a tonus kostrového svalstva, využívajúc vstupy z iných neuronálnych štruktúr. Muskuloskeletálna tenzia, ktorá je prítomná počas stresovej reakcie, odráža zvýšenú aktivitu retikulárneho aktivačného systému a jej vplyv na reflexné okruhy, ktoré kontrolujú svalový tonus.

Aktivácia mechanizmov stresovej odpovede vedie k zmenám v činnosti viacerých neuronálnych okruhov, ktoré ovplyvňujú činnosť centrálného nervového systému (podmieňujú zmeny v správaní sa organizmu). Celý organizmus pri odpovedi reaguje ako komplexný systém s fylogenetickou výbavou pre zvládnutie záťažových situácií. Tieto reakcie sú zamerané na:

- zabezpečenie funkcie orgánov a systémov na zmenenej úrovni;
- využitie energie v orgánových systémoch, ktorých funkcia súvisí s prežitím;
- nezmenenie priorít, ktoré má za následok nerovnomerné poškodenie predtým hierarchizovaných systémov;
- aktiváciu mnohých dráh a spojení, čo slúži ako „záloha“ pre ďalšie prípadné zhoršenie situácie v organizme;
- súčasne s aktiváciou systémov pri strese sa aktivujú mechanizmy, ktoré dokážu prebiehajúce reakcie ukončiť.

V spracovaní stresových signálov sú zastúpené neuróny z rôznych oblastí centrálného nervového systému, ktoré syntetizujú široké spektrum neurotransmiterov. Významnú úlohu majú neuróny syntetizujúce kortikoliberín, noradrenalín a adrenalín. Centrálna časť stresovej reakcie je výsledkom činnosti neurónov lokalizovaných predovšetkým v hypotalame a mozgovom kmeni:

- parvocelulárne neuróny PVN syntetizujúce CRH;
- magnocelulárne neuróny PVN syntetizujúce vazopresín;
- noradrenalinergické neuróny predĺženej miechy a mosta (LC/NE systém) syntetizujúce noradrenalín.

Nucleus paraventricularis hypotalamu ako integračné centrum stresovej reakcie

Jednotlivé funkcie, ako napríklad učenie, pamäť, spracovanie zrakových signálov, regulácia kardiovaskulárneho systému a iné, sú v centrálnom nervovom systéme zabezpečené neuronálnymi okruhmi, ktorých zložky sú väčšinou široko distribuované. Niekedy však možno identifikovať oblasti, v ktorých sa „prelínajú“ viaceré, často aj funkčne odlišné neuronálne okruhy. Jednou z takýchto oblastí je zoskupenie neurónov v oblasti hypotalamu, ktorá sa označuje ako nucleus paraventricularis hypotalami. Toto hypotalamické jadro je „uzlovým“ bodom viacerých systémov, ktoré sa zúčastňujú na regulácii stresovej reakcie.

Nucleus paraventricularis hypotalami obsahuje viacero heterogénnych skupín neurónov, ktoré predstavujú jeden zo základných motorických systémov hypotalamu.

U človeka sa v PVN nachádza približne 1,1 milióna neurónov, u potkana okolo 30 tisíc (Kiss a spol., 1983; Mulders a spol., 1995). Je to bilaterálna štruktúra nachádzajúca sa po stranách tretej mozgovej komory v periventrikulárnej zóne hypotalamu. Jedna skupina neurónov vysiela axóny do mozgového kmeňa a miechy reguluje správanie a aktivitu autonómneho nervového systému. Druhá skupina neurónov PVN je tvorená neuroendokrinnými neurónmi. Tieto neuróny možno rozdeliť na dve skupiny. Prvá je tvorená magnocelulárnymi neurónmi, ktorých zakončenia sa nachádzajú v neurohypofýze, kde uvoľňujú vazopresín alebo oxytocín do systémovej cirkulácie. Druhá skupina je tvorená parvocelulárnymi neurónmi, ktoré sa v PVN nachádzajú mediálnejšie ako magnocelulárne neuróny. Nervové zakončenia parvocelulárnych neurónov končia v oblasti eminentia mediana, kde uvoľňujú do portálneho cievneho systému kortikoliberín (ako aj ďalšie liberíny a statíny), čím sa podieľajú na regulácii činnosti adenohipofýzy (Buijs a Van Eden, 2000; Fink, 2010).

Neuróny PVN syntetizujú veľké množstvo rôznych neurotransmiterov (napr. CRH, oxytocín, vazopresín, tyreoliberín, angiotenzín II, cholecystokinín, dynorfín, enkefalín, galanín, NO). Predpokladá sa, že v reakcii na rôznorodé stresory majú významnú úlohu neuróny PVN syntetizujúce CRH, vazopresín a v menšej miere aj oxytocín.

Mediálne lokalizované parvocelulárne neuróny PVN, ktoré syntetizujú CRH, vysiela axóny do oblasti eminentia mediana. V tejto oblasti uvoľnený CRH vstupuje do portálneho hypotalamo-hypofýzového cievneho systému a v adenohipofýze stimuluje uvoľňovanie ACTH. CRH-neuróny PVN vysiela axóny aj do autonómnych centier v predĺženej mieche a spinálnej mieche, čím sa zúčastňujú na regulácii činnosti sympatiko-adrenálneho systému, regulácii metabolizmu a ovplyvňovaní behaviorálnych funkcií.

Magnocelulárne neuróny PVN syntetizujú vazopresín a oxytocín. Axóny týchto neurónov uvoľňujú vazopresín a oxytocín v neurohypofýze do systémovej cirkulácie, prostredníctvom ktorej sa transportujú do periférnych tkanív, ktorých činnosť ovplyvňujú. Vazopresín sa zúčastňuje aj na regulácii sekrécie ACTH z adenohipofýzy. Parvocelulárne neuróny PVN syntetizujúce vazopresín a oxytocín inervujú aj autonómne oblasti predĺženej miechy a spinálnej miechy. Predpokladá sa, že tieto dva neurotransmitery sa zúčastňujú na modulácii činnosti autonómnych pregangliových neurónov, čím môžu ovplyvňovať aktivitu autonómnych nervov. Uvedené anatomické charakteristiky umožňujú neurónom PVN regulovať činnosť oboch základných efektorových systémov stresovej reakcie, hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej osi a sympatiko-adrenálneho systému.

Neuróny PVN prijímajú štyri základné typy signálov:

- viscerálne signály vznikajúce aktiváciou viscerosenzitívnych zakončení, nociceptorov a termoreceptorov, pričom tieto signály sú prenášané spinálnymi aferentnými neurónmi k neurónom zadných rohov miechy (hlavne do laminae I) a vago-vými aferentnými neurónmi k neurónom nucleus tractus solitarii. Tieto signály sú prenášané ku všetkým podoblastiam PVN viacerými dráhami, zahŕňajúcimi priame projekcie zo zadných rohov miechy (tractus spinothalamicus) a nucleus tractus solitarii, alebo nepriamo A1/C1 katecholaminergickými neurónmi predĺženej miechy prostredníctvom prepojenia v nucleus parabrachialis. Parvocelulárne neuróny PVN syntetizujúce CRH sú inervované aj noradrenergickými neurónmi locus coeruleus.

- humorálne signály sú do PVN prenášané viacerými mechanizmami. Niektoré signály, ako sú cirkulujúce steroidné hormóny, plazmatické hladiny glukózy a osmolalita krvnej plazmy môžu ovplyvniť aktivitu neurónov PVN priamo, alebo prostredníctvom lokálnych interneurónov. Iné, ako sú cirkulujúci angiotenzín II účinkujú prostredníctvom receptorov v cirkumventrikulárnych orgánoch (napr. organum subfornicale), ktoré nemajú vytvorenú hematoencefalickú bariéru, a ktorých neuróny projikujú do PVN. Cirkulujúce cytokíny (napr. IL-1 β) môžu aktivovať vagové aferentné dráhy, pričom táto signalizácia je prenášaná do PVN po prepojení v nucleus tractus solitarii alebo v A1/C1 katecholaminergických neurónoch mozgového kmeňa. Cytokíny môžu taktiež aktivovať receptory v cirkumventrikulárnych orgánoch alebo v endotelových bunkách, ktoré následne syntetizujú prostaglandín E₂, ktorý predstavuje parakrinný signál modulujúci činnosť PVN.
- limbické vstupy z orbitomediálneho prefrontálneho kortexu a amygdaly, súvisiace s emočnými reakciami na stresory vonkajšieho prostredia, sú prepájané hlavne v nucleus interstitialis striae terminalis a nucleus dorsomedialis hypothalami;
- PVN prijíma veľké množstvo intrahypotalamických projekcií. Tieto zahŕňajú nielen vstupy z nucleus dorsomedialis hypothalami, podieľajúce sa na reakcii na pôsobenie stresorov, ale aj vstupy z nucleus suprachiasmaticus, ktorý reguluje cyklické zmeny v aktivite autonómneho a endokrinného systému a nucleus arcuatus a area perifornicalis, ktoré sa podieľajú na regulácii príjmu potravy a energetického metabolizmu (Benarroch, 2005).

Sympatikoadrenálny systém

Jedným zo základných systémov zabezpečujúcich neuroendokrinnú reakciu na pôsobenie stresorov predstavuje sympatikoadrenálny systém, tvorený sympatikoneurálnou zložkou a adrenomedulárnou hormonálnou zložkou. V priebehu niekoľkých sekúnd od začiatku pôsobenia stresora dochádza k vyplaveniu katecholamínov z drene nadobličiek a uvoľneniu noradrenalínu zo sympatikových nervových zakončení. Katecholamíny promptne zvýšia aktivitu kardiovaskulárneho a respiračného systému ako aj plazmatické hladiny glukózy, čím zabezpečia adekvátny prísun kyslíka a energetických substrátov k bunkám kostrových svalov a neurónom, čo je potrebné pre adekvátne zvládnutie záťažovej situácie.

Sympatikoadrenálny systém nie je ale potrebný iba na zvládanie záťažových situácií. Bežné denné aktivity, ako je zmena z polohy ležmo do vzpriamenej, trávenie potravy, sociálne interakcie, ale aj chôdza, sú sprevádzané zvýšením aktivity sympatikových nervov.

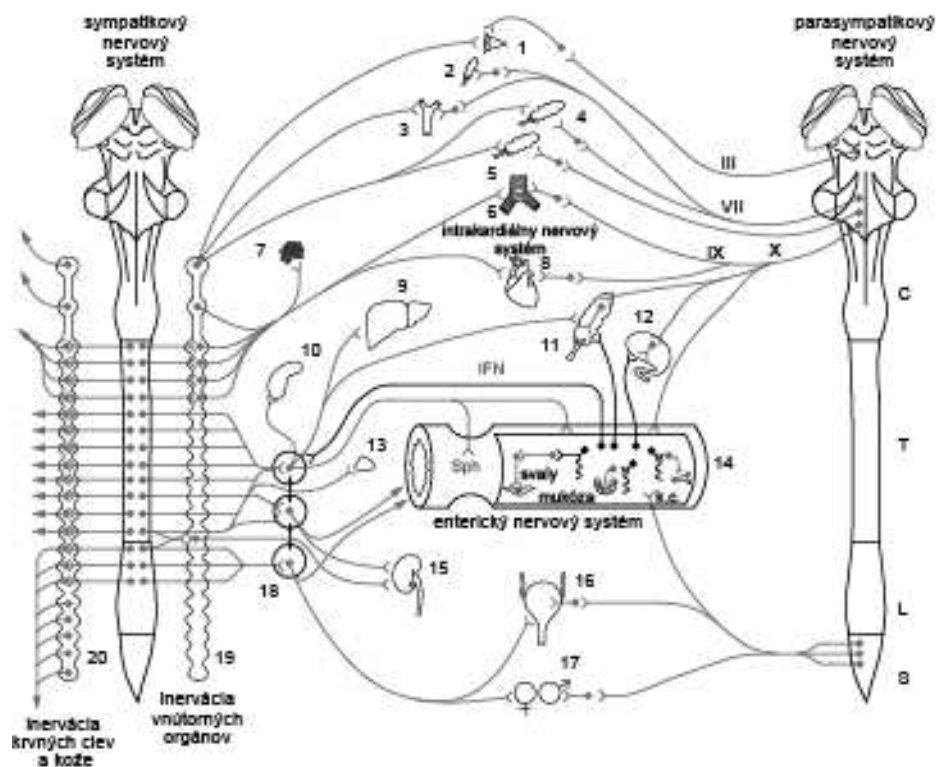
Anatomické usporiadanie

Sympatikový nervový systém a dreň nadobličiek vytvárajú anatomicky a funkčne celok, ktorý sa označuje ako sympatikoadrenálny systém. Sympatikoadrenálny systém sa anatomicky a funkčne delí na sympatikoneurálnu zložku a adrenomedulárnu hormonálnu zložku. Aktivácia sympatikoneurálnej zložky vedie k uvoľneniu noradrenalínu zo zakončení sympatikových nervov v inervovaných tkanivách. Zvýšená aktivita adrenomedulárneho systému spôsobuje vyplavenie adrenalínu a v menšej miere aj noradrenalínu z chrómafinných buniek drene nadobličiek do systémovej cirkulácie (Young a Landsberg, 1998).

Autonómny nervový systém

Autonómny nervový systém je tvorený nervami, ktoré regulujú funkcie všetkých inervovaných tkanív a orgánov v tele stavovcov (okrem priečne pruhovaného svalstva), t.j. vnútorných orgánov, cievneho systému, žliaz a niektorých ďalších tkanív. Autonómny nervový systém sa pôvodne delil na tri základné časti, sympatikový nervový systém, parasympatikový nervový systém a enterický nervový systém. V súčasnosti sa ako samostatný oddiel autonómneho nervového systému rozlišuje aj intrakardiálny nervový systém (obr. 20).

Definícia sympatikového a parasympatikového nervového systému je založená na špecifickom neuroanatomickom usporiadaní autonómneho výstupu z centrálného nervového systému k cieľovým periférnym tkanivám. Tento výstup je rozdelený na tektálny (mesencephalon), bulbárny (medulla oblongata) a sakrálny systém (spoločne označovaný ako kraniosakrálny systém, resp. parasympatikový systém) a torakolumbálny systém (sympatikový systém). Pôvodné rozdelenie bolo založené na viacerých kritériách: na distribúcii inervovaných cieľových orgánov, opačnom účinku stimulácie sympatikových a parasympatikových nervov, embryonálnom vývine a účinkoch exogénne podaných látok (napr. adrenalínu, pilokarpínu, atropínu) na efektorové orgány. Hlavným znakom odlišujúcim sympatikový a parasympatikový výstup z centrálného nervového systému je ich vzájomné oddelenie cervikálnym a lumbálnym rozšírením miechy (ktoré obsahujú motoneuróny inervujúce priečne pruhované svaly horných a dolných končatín), pričom táto definícia je primárne anatomická. U potkanov, mačiek a niektorých ďalších cicavcov miechový parasympatikový výstup k panvovým orgánom vychádza tiež z posledných lumbálnych miechových segmentov. U niektorých nižších stavovcov nie je rozlíšenie medzi sympatikovým výstupom a sakrálnym parasympatikovým vý-



Obrázok 20. Schematické znázornenie inervácie vnútorných orgánov sympatikovým a parasympatikovým nervovým systémom. Cieľové tkanivá: 1 – oko, 2 – slzné žľazy, 3 – intrakraniálne artérie, 4, 5 – slinné žľazy, 6 – dýchacie cesty, 7 – hnedý tuk, 8 – srdce, 9 – pečeň, 10 – slezina, 11 – pankreas, 12 – žľzník, 13 – nadobličky, 14 – gastrointestinálny trakt, 15 – obličky, 16 – močový mechúr, 17 – pohlavné orgány, 18 – paravertebrálne gangliá a plexy, 19, 20 – sympatikový reťazec (paravertebrálne gangliá a ich spoje), k. c. – krvné cievy. Segmenty miechy: C – cervikálny, T – torakálny, L – lumbálny, S – sakrálny (upravené podľa Furness, 2006).

stupom zreteľné. Preto sa namiesto označenia sympatikový a parasympatikový systém používalo označenie kraniálny autonómny výstup a spinálny (miechový) autonómny výstup. Ide však o terminológiu, ktorá sa v súčasnosti v odbornej literatúre nepoužíva. Nakoľko nie vždy je možné jednoznačne priradiť autonómne neuróny, alebo neuronálne populácie k sympatikovému alebo parasympatikovému systému (napr. niektoré pelvické gangliá), v takýchto prípadoch sa tieto neuróny označujú jednoducho iba ako autonómne neuróny. Termíny sympatikový a parasympatikový systém nie je možné použiť na označenie viscerálnych primárnych aferentných neurónov, či už na úrovni miechy alebo pre vagové aferentné dráhy (Jänig, 2006).

Základné anatomické členenie sympatikového nervového systému

Základným znakom sympatikového (ako aj parasympatikového) systému je to, že pozostáva z dvoch populácií neurónov, ktoré sú usporiadané v sérii, a ktoré sú navzájom prepojené synapsami na periférii. Sympatikové neuróny, ktoré inervujú cieľové tkanivá, sa nachádzajú mimo centrálného nervového systému. Bunkové telá týchto neurónov sú zoskupené v štruktúrach označovaných ako sympatikové (autonómne) gangliá. Ich axóny projikujú z týchto ganglií k cieľovým orgánom. Preto sa tieto neuróny označujú ako sympatikové postgangliové neuróny. Eferentné neuróny, ktoré vysielajú axóny z miechy do ganglií a vytvárajú v nich synapsy na dendritoch a bunkových telách postgangliových neurónov, sa označujú ako sympatikové pregangliové neuróny. Bunkové telá sympatikových pregangliových neurónov sa nachádzajú v mieche.

Prenos signálov z pregangliových neurónov na postgangliové neuróny a z postgangliových neurónov na efektorové bunky je chemický. Všetky pregangliové neuróny sú cholinergické, pretože využívajú acetylcholín ako primárny neurotransmitter. Väčšina postgangliových sympatikových neurónov je adrenergických a využívajú noradrenalin ako neurotransmitter. Niektoré sympatikové postgangliové neuróny sú cholinergické (Jänig, 2006).

Sympatikové pregangliové neuróny

Bunkové telá sympatikových pregangliových neurónov sa nachádzajú v intermediolaterálnom stĺpci torakálnej a hornej lumbálnej miechy (horné dva až štyri lumbálne segmenty v závislosti od živočíšneho druhu). Axóny týchto neurónov sú buď myelinizované alebo nemyelinizované a vedú akčný potenciál rýchlosťou 0,5 až 15 m/s. Opúšťajú miechu prednými koreňmi, prebiehajú cez rami communicantes albi a projikujú:

- cez sympatikový reťazec a končia v paravertebrálnych gangliách;
- cez sympatikový reťazec a rôzne splanchnické nervy (major, intermedius, minor, lumbalis) a končia v prevertebrálnych gangliách v brušnej dutine (coeliacum, aorticorenale, mesentericum superius et inferius alebo sympatikových plexoch);
- cez nervus hypogastricus a končia v splanchnických gangliách panvy.

Axóny sympatikových pregangliových neurónov môžu prechádzať cez niekoľko paravertebrálnych ganglií pred tým, ako vytvárajú hlavný synaptický kontakt (napr. s postgangliovými neurónmi v ganglion cervicale superius, ktoré inervuje hlavu, alebo v lumbálnych paravertebrálnych gangliách inervujúcich tkanivá dolných končatín). Každý axón pregangliového neurónu pritom zvyčajne môže vytvárať niekoľko synáps s postgangliovými neurónmi vo viacerých paravertebrálnych gangliách. Neexistujú dôkazy, že by jednotlivé pregangliové axóny, ktoré inervujú postgangliové neuróny inervujúce tkanivá hlavy alebo končatín, projikovali súčasne kraniálnym aj kaudálnym smerom v sympatikovom reťazci, hoci takýto spôsob inervácie môže byť prítomný v strednom torakálnom úseku, kde inervujú postgangliové neuróny, ktorých axóny projikujú k tkanivám horných alebo dolných končatín. Neexistujú ani dôkazy toho, že by sa jednotlivé axóny pregangliových neurónov vetvili a vytvárali synapsy zároveň s postgangliovými neurónmi v paravertebrálnych a prevertebrálnych gangliách. Takmer všetky pregangliové neuróny projikujúce k paravertebrálnym gangliám končia iba v ipsilaterálnych

gangliách. Pregangliové neuróny projikujúce k prevertebrálnym gangliám končia približne v 80 % na ipsilaterálnej strane a približne v 20 % na kontralaterálnej strane (Jänig, 2006).

Zdá sa, že funkčne rozdielne skupiny sympatikových pregangliových neurónov sa navzájom líšia spektrom neurotransmiterov, ktoré syntetizujú. Tak napríklad sympatikové pregangliové neuróny inervujúce dreň nadobličiek a regulujúce ako vyplavovanie adrenalínu, tak aj noradrenalínu, syntetizujú hypofýzovú adenylátcyklázu aktivujúci polypeptid, zatiaľ čo sympatikové pregangliové neuróny, ktoré regulujú aktivitu chromafinných buniek uvoľňujúcich adrenalín, syntetizujú enkefalin (Kumar a spol., 2010).

Sympatikové postgangliové neuróny

Väčšina sympatikových postgangliových neurónov je zoskupených v paravertebrálnych alebo v prevertebrálnych gangliách. Sympatikové gangliá sú zvyčajne jasne odlíšiteľné u laboratórnych a malých domácich zvierat, ale niektoré sa podobajú skôr plexom u väčších živočíchov, ako je tomu napríklad u človeka (obzvlášť prevertebrálne gangliá a lumbosakrálny reťazec ganglií). Toto plexu podobné usporiadanie sa pravdepodobne podieľa na vzniku chybné predstavy, že sympatikový nervový systém je usporiadaný difúzne.

Paravertebrálne gangliá sú navzájom prepojené nervovými kmeňmi, čím vytvárajú po oboch stranách chrbtice reťazce prebiehajúce od spodiny lebky až ku krížovej kosti. Tieto reťazce sa označujú ako truncus sympathicus (alebo sympatikové reťazce). Prevertebrálne gangliá (ganglion coeliacum, aorticorenale, mesentericum superius et inferius) sa nachádzajú vzhľadom na chrbticu ventrálne. Sú nepárové (aj keď pozostávajú z pravých a ľavých lalokov) a väčšinou sú usporiadané okolo výstupov hlavných vetiev brušnej aorty. Všetky sympatikové gangliá sú relatívne vzdialené od orgánov, ktorých inerváciu zabezpečujú, a preto sú axóny ich postgangliových neurónov dlhé. Axóny postgangliových neurónov sú nemyelinizované a vedú akčné potenciály rýchlosťou približne 1 m/s; niekoľko axónov inervujúcich oko je myelinizovaných. Sympatikové postgangliové axóny sa počas priebehu k cieľovým orgánom nerozvetvujú. Vytvárajú však množstvo výbežkov v blízkosti cieľových buniek. Tieto terminálne vetvy obsahujú tisíce varikozít, ktoré obsahujú biochemický aparát potrebný pre syntézu, uskladňovanie, uvoľňovanie, spätné vychytávanie a inaktiváciu neurotransmiterov.

Sympatikové gangliá a neuróny, ktoré sa v nich nachádzajú, vykazujú viacero anatomických a funkčných charakteristík:

- Vo všeobecnosti pripadá jeden pár ganglií na jeden torakálny, lumbálny a sakrálny miechový segment. Makroskopicky oba sympatikové reťazce niekedy splývajú na lumbálnej úrovni.
- Paravertebrálne gangliá sú spojené s miechovými nervami cez rami albi et grisei. Pregangliové neuróny projikujú výhradne cez rami albi, ktoré spájajú ventrálne korene miechy s truncus sympathicus. Väčšina postgangliových neurónov v paravertebrálnych gangliách projikuje cez rami grisei do miechových nervov, niektoré projikujú cez rami albi do miechových nervov a niektoré cez nervus splanchnicus k viscerálnym orgánom.
- Paravertebrálne gangliá sú označované na základe miechových nervov, z ktorých pochádzajú rami albi. Gangliá torakálneho reťazca T₁ až T₁₀ projikujú cez rami

grisei do tých istých miechových nervov (napr. ramus griseus T₅ do miechového nervu T₅). V dôsledku určitého preusporiadania rami grisei et albi v torakálnych segmentoch T₁₀ až T₁₂ rami grisei ganglií lumbálneho a sakrálneho oddielu reťazca projikujú do miechových nervov o jeden segment kaudálnejšie (napr. ramus griseus z paravertebrálneho ganglia L₃ projikuje do miechového nervu L₄). Veľmi často pripadajú na jeden segment dva alebo viaceré rami albi a/alebo rami grisei. Existujú aj ďalšie variácie v anatomickom usporiadaní.

- Na rostrálnom konci cervikálneho úseku truncus sympathicus sa nachádza ganglion cervicale superius, ktoré obsahuje postgangliové neuróny projikujúce k tkanivám hlavy a k nervom vybiehajúcim z horných dvoch až troch cervikálnych segmentov. Toto ganglion je výsledkom fúzie niekoľkých cervikálnych ganglií. Malé stredné alebo intermediálne ganglion cervicale sa môže nachádzať medzi ganglion cervicale superius a ganglion stellatum, ale jeho prítomnosť varíruje medzi jednotlivými živočíšnymi druhmi. U veľkých živočíchov, vrátane človeka, je stredné cervikálne ganglion prítomné v cervikálnom úseku truncus sympathicus.
- Na rostrálnom konci torakálneho úseku truncus sympathicus sa nachádza ganglion stellatum, ktoré vzniká spojením spodného cervikálneho ganglia a dvoch alebo troch najrostrálnejších torakálnych paravertebrálnych ganglií. Toto ganglion obsahuje postgangliové neuróny projikujúce do horných končatín v plexus brachialis a k orgánom hrudnej dutiny. Tieto postgangliové neuróny projikujú cez kardiálne nervy k srdcu, cez ďalšie nervy k pľúcam a cez rami grisei do cervikálnych miechových nervov C4 až C8. Tieto rami grisei sú niekedy označované ako nervus vertebralis. Neexistuje dôkaz, že by postgangliové neuróny ganglion stellatum projikovali k intrakraniálnym a extrakraniálnym cieľovým tkanivám.
- Na kaudálnom konci sa oba trunci sympathici spájajú a niekedy vytvárajú ganglion „impar“. U zvierat s chvostom neuróny v ganglion impar inervujú cievy v distálnej časti chvosta.
- Väčšina postgangliových neurónov v paravertebrálnych gangliách projikuje cez rami grisei k príslušným miechovým nervom, ktoré inervujú efektorové bunky tkanív. Neexistujú experimentálne a klinické dôkazy, že by postgangliové sympatikové neuróny v paravertebrálnych gangliách projikovali do končatín pozdĺž veľkých krvných ciev, akými sú napríklad arteria subclavia a arteria iliaca, ako je to niekedy chybné uvádzané. Avšak postgangliové axóny môžu projikovať v rozsahu niekoľkých centimetrov (v závislosti od veľkosti živočíšneho druhu) pozdĺž krvných ciev pred tým, ako sa vetvia na terminály na týchto cievach. Niektoré postgangliové neuróny v paravertebrálnych gangliách projikujú cez nervi splanchnici k vnútorným orgánom.
- Postgangliové neuróny ganglion cervicale superius, ktoré projikujú k cieľovým orgánom hlavy, prebiehajú v perivaskulárnych zväzkoch (s arteria carotis externa et interna a arteriae pharyngei) a pripájajú sa k nervom, ktoré projikujú k cieľovým orgánom hlavy. Niektoré postgangliové neuróny v ganglion cervicale superius projikujú cez špeciálne rami grisei k horným trom alebo štyrom cervikálnym miechovým nervom, alebo cez niekoľko malých vetiev k niektorým iným

tkanivám krčnej oblasti. Postgangliové neuróny ganglion cervicale zabezpečujú aj inerváciu epifýzy, a tým sa podieľajú na regulácii vyplavovania melatonínu.

- Postgangliové neuróny v prevertebrálnych gangliách projikujú v nervových zväzkoch ktoré sprevádzajú súvisiace krvné cievy (napr. arteriae hypogastrici) alebo niekedy v špecifických nervoch (nervi hypogastrici) k orgánom brušnej a panvovej dutiny.
- Určité nahromadenia bunkových tiel sympatikových postgangliových neurónov sa nachádzajú viac periférne, v gangliách v blízkosti panvových orgánov (napr. močového mechúra, rekta, vas deferens, seminálnych vezikulov, prostaty). Tieto gangliá patria k plexus pelvici, ktorý obsahuje neuróny inervované ako sympatikovými, tak aj parasympatikovými pregangliovými axónmi, alebo pravdepodobne v ojedinelých prípadoch oboma. Preto sa tieto neuróny označujú ako autonómne, nakoľko prijímajú konvergentné synaptické vstupy z pregangliových sympatikových a parasympatikových neurónov. Pregangliové sympatikové axóny inervujúce tieto postgangliové neuróny projikujú cez nervi hypogastrici (alebo plexi).

Efaktorovými bunkami a orgánmi sympatikového nervového systému sú hladké svaly všetkých orgánov (krvné cievy, muscoli arrectores pillorum, pupila, pľúca, vylučovacie orgány, sfinktery gastrointestinálneho traktu), tkanivá hlavy a niektoré žľazy (potné, slinné a tráviace). Navyše sympatikové postgangliové vlákna inervujú tukové tkanivo (biele a hnedé), bunky pečene, epifýzu a lymfatické tkanivá (napr. týmus, slezinu, lymfatické uzliny a Peyerove plaky v tráviacom trakte). Sympatikové postgangliové neuróny modulujú aj aktivitu enterického nervového systému. Preto sú účinky sympatikového nervového systému na gastrointestinálnu motilitu a sekréciu zvyčajne sprostredkované najmenej tromi neurónmi zapojenými v sérii (sympatikový pregangliový neurón, sympatikový postgangliový neurón a neurón enterického nervového systému; Jänig, 2006).

Sympatikové gangliá

Sympatikové postgangliové neuróny sú koncovými autonómnymi motoneurónmi. Ich bunkové telá sa nachádzajú v periférne lokalizovaných sympatikových gangliách. Tieto neuróny sú inervované pregangliovými neurónmi a v niektorých gangliách periférnymi neurónmi enterického nervového systému a z peptidergických miechových aferentných vlákien. Väčšina sympatikových ganglií je vzdialená od ich cieľových tkanív.

Základnou funkciou väčšiny periférnych sympatikových dráh je šírenie impulzov z relatívne malého počtu pregangliových neurónov k relatívne veľkému počtu postgangliových neurónov. Obzvlášť to platí pre neurálnu reguláciu autonómnych funkcií organizmu, ktorá je regulovaná predovšetkým centrálnou, napríklad pre reguláciu systémového krvného tlaku, termoreguláciu, gastrointestinálne funkcie, vyprázdňovacie funkcie (močenie, defekáciu), erekciu, vylučovanie slín, priemer zreničiek.

Sympatikové gangliá ale nepredstavujú iba jednoduchú prepojavaciu stanicu. Možno v nich identifikovať zložité nervové okruhy, ktoré sú zapojené do regulácie cholinergického prenosu v synapsách ganglií (Kawai, 1996). V sympatikových gangliách sa nachádzajú aj inhibičné interneuróny, ktoré regulujú prenos signálov. Sú to malé

a intenzívne fluoreskujúce bunky („small intensive fluorescent cells“; SIF), ktoré okrem katecholamínov (prevažne dopamín, niektoré z nich aj adrenalín) obsahujú aj množstvo peptidov (Heym a spol., 1993). Tieto peptidy po uvoľnení môžu prejsť do lokálnej vnútroangliovej mikrocirkulácie a modifikovať tak synaptický prenos a aktivitu sympatikových postgangliových neurónov (Tanaka a Chiba, 1996). SIF bunky sa delia na interneuróny (typ I), ktoré modulujú činnosť postgangliových neurónov a na neuroendokrinné bunky ganglia (typ II; Matthews, 1989).

Všetky zakončenia pregangliových neurónov uvoľňujú v gangliách acetylcholín, ktorý pôsobí excitačne na postgangliové neuróny. Sympatikové gangliá sa delia na paravertebrálne a prevertebrálne, ktoré vykazujú rozdielne funkcie:

- Funkciou paravertebrálnych sympatikových ganglií je prenos impulzov z pregangliových neurónov na postgangliové neuróny bez toho, aby v nich dochádzalo k integrácii ďalších synaptických vstupov z periférie. V paravertebrálnych gangliách dochádza ku konvergencii viacerých presynaptických axónov na jednom postgangliovom neuróne.
- Sympatikové prevertebrálne gangliá majú viacero rôznych funkcií počas nepretržitej regulácie orgánov brušnej dutiny, panvových orgánov a krvných ciev. Viaceré neuróny v týchto gangliách sú inervované axónmi miechových neurónov, neurónov z periférie a kolaterálami viscerálnych primárnych aferentných neurónov. Rozdielne typy postgangliových neurónov sa podieľajú na rozličných funkciách, akými sú napríklad regulácia cievného odporu, motility gastrointestinálneho traktu a panvových orgánov a sekrécia a resorpcia prebiehajúca cez mukózu tráviaceho traktu (Jänig, 2006).

Lokalizácia sympatikových pregangliových a postgangliových neurónov vzhľadom na inervované orgány

Sympatikové pregangliové a postgangliové neuróny vykazujú rozdielnu topografickú lokalizáciu vzhľadom k orgánom, ktoré inervujú. Detailne bola popísaná lokalizácia týchto neurónov inervujúcich jednotlivé orgány u človeka, napríklad pri inervácii kože a ciev kostrového svalstva hlavy a krku, horných a dolných končatín (tab. 5). Lokalizácia sympatikových pregangliových a postgangliových neurónov u človeka bola skúmaná použitím klasických anatomických techník. Zistená lokalizácia bola potvrdená anatomickými štúdiami u zvierat (hlavne u mačiek a potkanov) s využitím moderných značkových techník.

Približne 90 % bunkových tiel sympatikových postgangliových neurónov, projikujúcich cez nervus cutaneus dorsalis k dorzálnym častiam kože trupu alebo cez interkostálne nervy, je lokalizovaných v paravertebrálnych gangliách (ktoré sa nachádzajú na úrovni zodpovedajúcich ganglií zadných koreňov miechy) a v nasledujúcich kaudálnych paravertebrálnych gangliách (Jänig, 2006).

Regulácia činnosti orgánov autonómnymi nervami

Reakcie cieľových tkanív na aktiváciu sympatikového (a parasympatikového) nervového systému boli pôvodne definované na základe sledovania reakcií týchto tkanív na reflexnú alebo elektrickú stimuláciu jednotlivých nervov (nie však na základe farmakologických štúdií, v ktorých by sa podávali agonisti adrenergických a cholinergických

Orgán	Pregangliové neuróny	Postgangliové neuróny
hlava a krk (koža a kostrové svaly)	T ₁₋₄ (T ₁₋₅)	ganglion cervicale superior et medium
oko	T ₁₋₂	ganglion cervicale superior
slzné žľazy	T ₁₋₂	ganglion cervicale superior
submandibulárne a sublinguálne žľazy	T ₁₋₂	ganglion cervicale superior
prištítna žľaza	T ₁₋₂	ganglion cervicale superior
horné končatiny	T ₃₋₆ (T ₂₋₅)	ganglion stellatum, ganglia thoracica superiora (projekcie do spinálnych nervov C ₅₋₈)
trup (inervovaný prostredníctvom rami dorsales a nervi intercostales)	väčšina neurónov v 2 segmentoch korešpondujúcich k paravertebrálnym gangliám	90 % neurónov v dvoch paravertebrálnych gangliách korešpondujúcich ku gangliám zadných koreňov miechy a posledné paravertebrálne ganglion
srdce	T ₁₋₄ (T ₁₋₅)	ganglion stellatum, ganglion cervicale superior et medium
bronchy a pľúca	T ₂₋₇ (T ₂₋₄)	ganglion stellatum, ganglion cervicale superior et medium
ezofág	T ₅₋₆	ganglion stellatum, ganglion cervicale superior et medium
žalúdok	T ₆₋₁₀	ganglion coeliacum
pečeň a žľzník	T ₇₋₉	ganglion coeliacum
pankreas	T ₆₋₁₀	ganglion coeliacum
tenké črevo a colon ascendens	T ₆₋₁₀ (T ₉₋₁₀)	ganglion coeliacum, ganglion mesentericum superior et inferior
colon transversum	T _{11-L1}	ganglion coeliacum, ganglion mesentericum superior et inferior
colon descendens, sigmoideum et rectum	T _{11-L2} (L ₁₋₂)	ganglion mesentericum inferior, ganglia hypogastrica et pelvina
močový mechúr a močovod	T _{11-L2}	ganglia hypogastrica et pelvina
vnútorné pohlavné orgány, muži	T _{11-L2}	ganglia hypogastrica et pelvina
vnútorné pohlavné orgány, ženy	T _{10-L1}	ganglia hypogastrica et pelvina
dolné končatiny	T _{10-L2}	ganglia lumbalia et sacralia (ganglia L _{1-S1})

Tabuľka 5. Lokalizácia sympatikových pregangliových a postgangliových neurónov u človeka. V zátvorkách je uvedená segmentálna alternatívna lokalizácia (upravené podľa Jänig, 2006).

receptorov). V niektorých prípadoch boli účinky určené na základe pozorovania zmien, ktoré vyvolalo odstránenie alebo blokáda inervácie sledovaných tkanív.

Medzi základné fakty, týkajúce sa reakcie tkanív a orgánov na aktiváciu neurónov autonómneho nervového systému patria:

- cieľové tkanivá sú inervované súčasne sympatikom aj parasympatikom, príkladom je inervácia iris, pacemakerových buniek sinoatriálneho uzla, predsieňe

srdca, močového mechúra a niektorých krvných ciev (napr. v erektilných tkanivách, slinných žľazách a ústnej mukóze, ako aj intrakraniálne krvné cievy);

- niektoré cieľové tkanivá sú inervované iba jednou zložkou autonómneho nervového systému (napr. slezina);
- aktivácia sympatikových alebo parasympatikových neurónov vyvoláva v tkanivách, ktoré sú inervované oboma zložkami autonómneho nervového systému, opačné reakcie (napr. pacemakerové bunky sinoatriálneho uzla, predsieň srdca, erektilné tkanivo reprodukčných orgánov, niektoré exokrinné žľazy tráviaceho traktu, inzulín syntetizujúce bunky pankreasu);
- viacero reakcií je excitačných, aj keď v orgáne vyvolávajú opačné zmeny v jeho celkovej aktivite (inhibičné reakcie, napríklad relaxácia svalov a pokles sekrécie, sú vzácné);
- adrenalin je metabolický hormón, ktorý je uvoľňovaný po synaptickej aktivácii buniek drene nadobličiek do krvného riečiska.

Je potrebné zdôrazniť, že rozšírená predstava všeobecného antagonizmu medzi pôsobením sympatikového a parasympatikového systému nie je univerzálnym fenoménom. Ak je prítomný recipročný účinok týchto dvoch oddielov autonómneho nervového systému na cieľové tkanivá, niekedy je možné preukázať, že buď tieto dva systémy pôsobia synergicky, alebo že uplatňujú svoje pôsobenie počas rozdielnych funkčných podmienok. Napríklad vzájomne opačné pôsobenie sympatikového a parasympatikového systému na veľkosť zrenice je dôsledkom činnosti rozdielnych cieľových hladkých svalov (m. dilatator pupillae inervovaný sympatikom a m. sfincter pupillae inervovaný parasympatikom) inervovaných jednotlivými zložkami autonómneho nervového systému. Ďalším príkladom sú rýchle zmeny srdcovej frekvencie (napr. počas zmien polohy tela a počas emočného stresu), ktoré sú u veľkých cicavcov vyvolané prostredníctvom zmien v aktivite parasympatikových neurónov inervujúcich pacemakerové bunky. Pretrvávajúci vzostup srdcovej frekvencie počas fyzickej námahy je prevažne dôsledkom aktivácie sympatikových neurónov inervujúcich srdce. Navyše je pravdepodobné, že niektoré orgány, ktorých činnosť môže byť ovplyvnená oboma autonómnymi systémami počas experimentálnych podmienok, sú v skutočnosti primárne regulované iba jedným z týchto systémov (napr. počas fyziologických podmienok).

Je zrejmé, že oba systémy majú niektoré veľmi špecifické účinky na konkrétne orgány, ale taktiež spôsobujú funkčné účinky, ktoré sú v mnohých tkanivách podobné. Napríklad parasympatiková inervácia mukózy a žliaz je takmer vždy zodpovedná za vyvolanie vodnatej sekrécie, zatiaľ čo časť sympatikovej inervácie väčšiny orgánov je spojená s vazokonstrikciou.

Zmeny vyvolané aktiváciou sympatika a parasympatika v cieľových orgánoch (tab. 6) neumožňujú posúdiť, či majú tieto reakcie funkčný význam a ani to, akými mechanizmami autonómny nervový systém reguluje činnosť týchto cieľových orgánov. Tiež je potrebné zdôrazniť, že účinky aktivácie autonómnych neurónov na cieľové tkanivá nemusia byť nevyhnutne identické s reakciami týchto efektorových orgánov na podanie exogénnych molekúl neurotransmiterov alebo na cirkulujúci adrenalin uvoľnený z drene nadobličiek.

Efektorové orgány a tkanivá		Cholinergická aktivácia	Noradrenergická aktivácia	
			typ receptora	odpoveď
Oko	m. dilatator pupillae	–	α_1	kontrakcia (mydriáza)
	m. sphincter pupillae	kontrakcia (mióza)	–	–
	m. ciliaris	kontrakcia (pre videnie do blízka)	β_2	ochabnutie (pre videnie do diaľky)
	krvné cievy (choroidea)	vazodilatácia	–	vazokonstrikcia (?)
	m. tarsalis superior	–	–	kontrakcia (zdvihnutie viečka)
	m. orbitalis	–	–	kontrakcia (protrúzia bulbu)
Srdce	S-A uzol	zníženie srdcovej frekvencie, vagová zástava	β_1, β_2	zvýšenie srdcovej frekvencie
	predsiene	zníženie kontraktility a (obvykle) zvýšenie prevodovej rýchlosti	β_1, β_2	zvýšenie kontraktility a prevodovej rýchlosti
	A-V uzol	zníženie prevodovej rýchlosti	β_1, β_2	zvýšenie prevodovej rýchlosti
	Hisov zväzok a Purkyňove vlákna	zníženie prevodovej rýchlosti	β_1, β_2	zvýšenie prevodovej rýchlosti
	komory	zníženie kontraktility	β_1, β_2	zvýšenie kontraktility
Arterioly	koronárne	konstrikcia	α_1, α_2 β_2	konstrikcia dilatácia
	koža a sliznice	dilatácia	α_1, α_2	konstrikcia
	kostrové svaly	dilatácia	α_1 β_2	konstrikcia dilatácia
	mozog	dilatácia	α_1	konstrikcia
	pľúca	dilatácia	α_1 β_2	konstrikcia dilatácia
	brušné orgány	–	α_1 β_2	konstrikcia dilatácia
	slinné žľazy	dilatácia	α_1, α_2	konstrikcia
	obličky	–	α_1, α_2 β_1, β_2	konstrikcia dilatácia
Systémové žily		–	α_1, α_2 β_2	konstrikcia dilatácia
Pľúca	bronchiálne svalstvo	kontrakcia	β_2	relaxácia
	bronchiálne žľazy	stimulácia sekrécie	α_1 β_2	inhibícia sekrécie stimulácia sekrécie
Žalúdok	motilita a tonus	zvýšenie	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$	zníženie (spravidla)
	zvieracie	relaxácia (spravidla)	α_1	kontrakcia (spravidla)
	sekrécia	stimulácia	α_2	inhibícia
Črevo	motilita a tonus	zvýšenie	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$	zníženie (spravidla)
	zvieracie	relaxácia (spravidla)	α_1	kontrakcia (spravidla)
	sekrécia	stimulácia	α_2	inhibícia

Tabuľka 6. Prehľad reakcií efektorových tkanív a orgánov vyvolaných aktiváciou zložiek autonómneho nervového systému a cirkulujúcimi catecholamínmi (upravené podľa Ganong, 2005; Jänig, 2006).

pokračovanie tabuľky 6

Efektorové orgány a tkanivá		Cholinergická aktivácia	Noradrenergická aktivácia	
			typ receptora	odpoveď
Žľzník a žľčové cesty		kontrakcia	β_2	relaxácia
Močový mechúr	detrusor trigonum a zvierač	kontrakcia relaxácia	β_2 α_1	relaxácia (spravidla) kontrakcia
Močovod	motilita a tonus	zvýšenie (?)	α_1	zvýšenie (spravidla)
Maternica		variabilné	α_1 β_2	kontrakcia (počas tehotenstva) relaxácia
Mužské pohlavné orgány		ereкция	α_1	ejakulácia
Koža	pilomotorické svaly potné žľazy	– generalizovaná sekrécia	α_1 α_1	kontrakcia mierna, lokalizovaná sekrécia
Puzdro sleziny	–	–	α_1 β_1	kontrakcia relaxácia
Dreň nadobličiek		sekrécia adrenalinu a noradrenalinu	–	–
Pečeň		–	α_1, β_2	glykogenolýza, glukoneogenéza
Pankreas	aciny Langerhansove ostrovciky	zvýšená sekrécia zvýšená sekrécia inzulínu a glukagónu	α α_2 β_2	znížená sekrécia znížená sekrécia inzulínu a glukagónu zvýšená sekrécia inzulínu a glukagónu
Exokrinné žľazy	slinné žľazy slzné žľazy nazofaryngeálne žľazy	profúzna, riedka sekrécia sekrécia sekrécia	α_1 β α –	hustá, viskózna sekrécia sekrécia amylázy sekrécia –
Tukové tkanivo		–	$\alpha_1, \beta_1, \beta_3$	lipolýza
Obličky	juxtaglomerulárne bunky tubuly	– –	β_1 α_1	zvýšená sekrécia renínu reabsorpcia sodíka
Epifýza		–	β	zvýšená syntéza a sekrécia melatonínu
Imunitné orgány		inhibícia aktivity makrofágov	α	pokles aktivity (napr. NK bunky)

Čo sa týka neurochemických vlastností autonómnych neurónov, väčšina sympati-
kových postgangliových neurónov je noradrenergických (u cicavcov a adrenergických
u plazov a obojživelníkov) a všetky parasimpatikové postgangliové neuróny sú choli-
nergické. Noradrenalin uvoľnený z postgangliových vlákien sa viaže na adrenoreceptory
nachádzajúce sa na membránach efektorových buniek. Tieto adrenoreceptory pozos-

távajú z dvoch základných skupín, pričom každá z nich sa delí na niekoľko podtypov. Niektoré z týchto typov adrenoreceptorov sprostredkujú sympatikovými nervami vyvolané reakcie efektorových buniek. Acetylcholín uvoľnený z postgangliových neurónov aktivuje muskarínové receptory efektorových buniek. V tejto súvislosti je potrebné poznamenať, že je nesprávne rozlišovať periférny sympatikový nervový systém ako noradrenergický nervový systém a periférny parasympatikový nervový systém ako cholinergický nervový systém (Jänig, 2006).

Mechanizmy neuroefektorového prenosu signálov

Neuronálna aktivita sympatikových pregangliových neurónov, ktorá je výsledkom integračných procesov v mieche, je prenášaná k postgangliovým neurónom v sympatikových gangliách. Aktivita postgangliových neurónov, ktorá je v niektorých gangliách modifikovaná synaptickými vstupmi z periférnych neurónov, následne reguluje činnosť efektorových buniek.

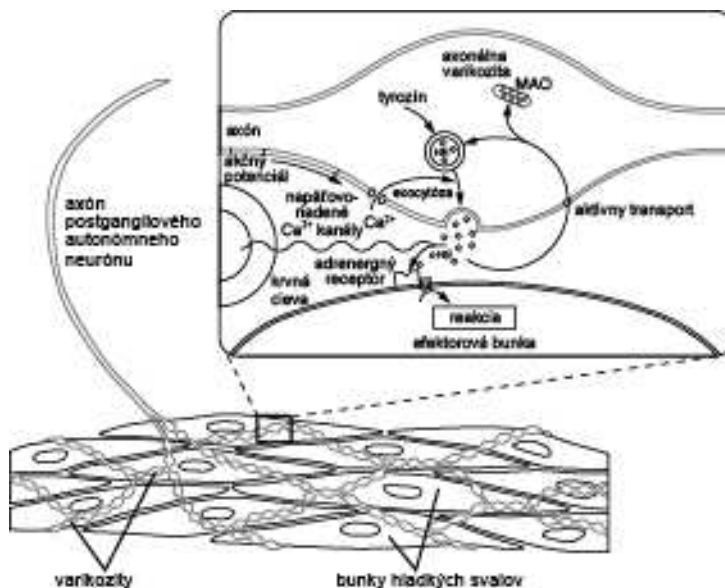
Mechanizmus neuroefektorového prenosu sa významne líši medzi jednotlivými cieľovými tkanivami. Je to dôsledkom toho, že existuje mnoho rozdielnych efektorových bunkových typov, ktoré postgangliové neuróny inervujú. Neuronálna vzruchová aktivita je prenášaná na efektorové bunky špecifickým spôsobom. Aktivita niektorých autonómnych efektorových buniek je modifikovaná aj viacerými neneuronálnymi vplyvmi, ktoré môžu nepretržite regulovať činnosť cieľových tkanív (Jänig, 2006).

Nemyelinizované postgangliové vlákna vychádzajúce zo sympatikových ganglií zabezpečujú inerváciu vnútorných orgánov a ciev. V tkanivách sa sympatikové nervové zakončenia rozsiahlo vetvia a vytvárajú skôr pleteň koncových vlákien (synapsy typu *en passant*) ako ohraničené nervové zakončenia. Každé sympatikové nervové vlákno ovplyvňuje aktivitu viacerých efektorových buniek, na druhej strane je každá efektorová bunka inervovaná mnohými nervovými vláknami. Neurotransmitery nie sú v nervových zakončeniach distribuované homogénne, ale skôr existuje početné množstvo ohraničených oblastí, kde je koncentrácia noradrenalínu vysoká. Neurotransmitery sympatikových vlákien sa nachádzajú vo varikozitách, ktoré predstavujú rozšírenia nervových pletení koncových vlákien (obr. 21). U niektorých cicavcov je dĺžka koncových vlákien jedného sympatikového neurónu okolo 10 cm a každý neurón obsahuje približne 25 000 varikozít. Vezikuly v sympatikových nervových zakončeniach majú priemer okolo 50 nm a viaceré z nich obsahujú noradrenalín. Vezikuly obsahujúce noradrenalín, ktoré majú denzné jadro, sa nachádzajú koncentrované vo varikozitách. Každá varikozita obsahuje asi 1 000 vezikúl, pričom každá vezikula obsahuje približne 15 000 molekúl noradrenalínu.

Periférne sympatikové nervové zakončenia syntetizujú a uvoľňujú noradrenalín v reakcii na aktiváciu sympatikových nervov. Nervové zakončenia uvoľnené katecholamíny spätne vychytávajú z extracelulárnej tekutiny.

Neurotransmitery sympatikových postgangliových neurónov

Prenos signálov v periférnom sympatikovom nervovom systéme sprostredkujú dva klasické neurotransmitery, noradrenalín a v menšej miere acetylcholín. Okrem nich obsahujú sympatikové postgangliové neuróny ďalšie neurotransmitery, ktoré sú syntetizované a uvoľňované spoločne s noradrenalínom. Patria medzi ne neuropeptidy (neuropeptid Y, somatostatín, substancia P, galanín, enkefalíny), puríny (ATP, adenosín)



Obrázok 21. Schematické znázornenie axónu sympatikového postgangliového neurónu a jeho vetvenia v okolí efektorových buniek. MAO – monoaminooxidáza; NE – noradrenálny (upravené podľa Jänig, 2006).

a ďalšie amíny (sérotónín). Keď sú tieto chemické látky uvoľňované spoločne s noradrenálínom zo sympatikových nervových zakončení, pôsobia ako neuromodulátory alebo kotransmitery. Termín neuromodulátor označuje účinok na uvoľňovanie neurotransmitera (presynapticky) alebo modifikáciu reakcie efektorových tkanív (postsynapticky). Termín kotransmitter označuje chemickú látku uvoľňovanú spoločne s primárnym neurotransmitterom (v tomto prípade noradrenálínom), pričom kotransmitter stimuluje bunky efektorových tkanív interakciou so špecifickými (ne-adrenergickými) receptormi (Young a Landsberg, 1998).

Väčšina zakončení sympatikových postgangliových neurónov uvoľňuje noradrenálny. Sympatikové sudomotorické a u niektorých živočíšnych druhov aj svalové vazodilatačné axóny sú cholinergické. Existencia sympatikových cholinergických vazodilatačných axónov u ľudí je stále kontroverzná.

K reakcii tkanív (napr. kontrakcia, sekrécia) na uvoľnenie noradrenalínu a acetylcholínu z nervových zakončení zvyčajne dôjde ak sú opakovane aktivované viaceré axóny. Na rozdiel od toho vysokofrekvenčné podnety, obzvlášť v salvách, môžu vyvolať efektorovú reakciu v dôsledku súčasného uvoľnenia neuropeptidov. Bolo však preukázané, že iba niektoré z neuropeptidov uvoľnených z nervových zakončení modifikujú efektorové funkcie.

Neuropeptid Y, prítomný v sympatikových vazokonstrikčných axónoch, vyvoláva vazokonstrikciu v niektorých artériách, v ďalších potencuje účinok noradrenalínu na kontrakčný aparát. V srdci neuropeptid Y uvoľnený sympatokardiomotorickými ne-

urónmi tlmi pokles srdcovej frekvencie vyvolaný aktiváciou parasympatikových kardiomotorických neurónov.

Vazoaktívny intestinálny polypeptid je pravdepodobne vazodilatačným neurotransmiterom, uvoľňovaným z cholinergických vazodilatačných a sudomotorických axónov.

Vazokonstrikcia v niektorých častiach cievneho riečiska, napríklad v koži a v mezentériu, môže byť čiastočne regulovaná interakciou medzi sympatikovými axónmi a zakončeniami primárnych aferentných nociceptívnych neurónov, ktoré obsahujú substanciu P a kalcitonínu génovo príbuzný peptid (CGRP). CGRP uvoľnený aktiváciou axónového reflexu počas zápalu je silným vazodilatátorom. Substancia P uvoľnená aktiváciou axónového reflexu sa podieľa na prekapilárnej vazodilatacii a hlavne na exavazácii venulárnej plazmy (Jänig, 2006).

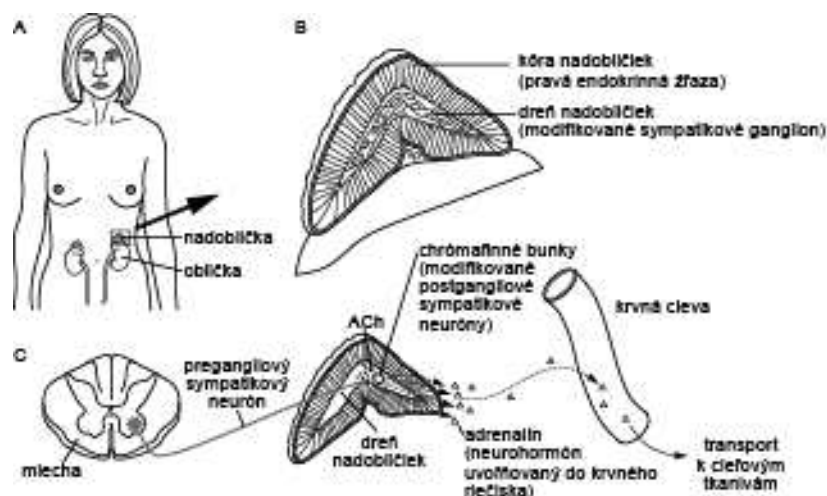
Receptory efektorových buniek a transdukčné mechanizmy

Membrány autonómnych efektorových buniek obsahujú veľké množstvo membránových receptorov, ktoré sprostredkujú účinok signálnych molekúl, ktorým sú tieto bunky potenciálne exponované, a vyvolávajú reakcie bunkových efektorových systémov (iónových kanálov, kontraktilných proteínov, transkripciu, metabolické procesy, sekreciu). Membránové receptory sú spojené s bunkovými efektorovými mechanizmami troma spôsobmi, prostredníctvom receptorov spojených s ligandom, receptorov spojených s G-proteínmi a katalytických receptorov. Vysoký počet membránových receptorov, obmedzený počet intracelulárnych dráh bunkových efektorových mechanizmov, interakcie medzi týmito vnútrobunkovými dráhami a kvantitatívne zmeny receptorov a intracelulárnych dráh, to všetko podmieňuje obrovský rozsah reakcií autonómnych efektorových orgánov. Počas fyziologických podmienok využívajú postgangliové autonómne receptory iba obmedzený počet membránových receptorov a bunkových dráh spájajúcich tieto receptory s efektorovými mechanizmami na to, aby vyvolali bunkové efektorové reakcie.

Excitácia, alebo inhibícia činnosti efektorových tkanív môže zahŕňať rôzne bunkové deje:

- rýchle otvorenie ligandom regulovaných kanálov (ako na mnohých neuronálnych synapsách) alebo pomalšie zmeny vodivosti sprostredkované systémom druhých poslov;
- nasledujúca depolarizácia môže otvoriť napäťovo závislé vápnikové kanály, čo vedie k influxu Ca^{2+} ;
- aktivácia receptorov môže spôsobiť aktiváciu G-proteínov a uvoľnenie Ca^{2+} z intracelulárnych vápnikových zásob alebo moduláciu senzitivity kontraktilných a sekrečných mechanizmov na Ca^{2+} ;
- aktivácia receptorov môže byť spojená s adenylátcyklázou a modifikovať tak bunkové funkcie prostredníctvom zmien intracelulárnych hladín cyklického adenozínmonofosfátu.

Inhibícia (relaxácia) často zahŕňa aktiváciu cGMP závislej proteínkinázy (Jänig, 2006).



Obrázok 22. Schematické znázornenie umiestnenia nadobličiek a inervácie drene nadobličiek. Nadoblička je umiestnená na hornom póle obličky (A) a skladá sa z kôry a drene (B). Sympatikové pregangliónové neuróny inervujúce dreň nadobličiek (C) uvoľňujú acetylcholín (ACh), ktorý stimuluje chrómafnné bunky a tie uvoľňujú do systémovej cirkulácie adrenalín a v menšej miere noradrenalín (upravené podľa Jänig, 2006).

Dreň nadobličiek

Dreň nadobličiek predstavuje približne 10 % hmoty nadobličiek, pričom súhrnná hmotnosť oboch drení je približne 1,0 g. Je zložená prevažne z chrómafnných buniek vytvárajúcich nepravidelné polyhedróny, ktoré sú usporiadané do stĺpcov alebo malých zhlukov, v okolí ktorých sa nachádza hustá sieť nervov, spojivé tkanivo a krvné cievy (obr. 22).

Dreň nadobličky je endokrinná žľaza neuroektodermového pôvodu, vznikajúca zo základu sympatkových ganglií. Bunky drene nadobličiek sú teda ontogeneticky homológne sympatikovým postgangliónovým neurónom. Endokrinné bunky drene nadobličiek, ktoré syntetizujú a uvoľňujú adrenalín, sa označujú ako chrómafnné bunky. Histologické označenie „chrómafnný“ vyjadruje afinitu týchto buniek k soliam chrómu. Charakteristickou chrómafnnou reakciou je stmavnutie tkaniva vystaveného dichromátu sodnému, pričom v uvedenej reakcii dochádza k tvorbe farbiva z oxidovaných catecholamínov. Okrem drene nadobličiek sa v menšom množstve nachádzajú chrómafnné bunky v okolí sympatkových ganglií (Young a Landsberg, 1998).

Chrómafnné bunky obsahujú veľké množstvo chrómafnných granúl tvorených elektrón denznými vezikulami s priemerom 100 až 1 000 nm, ktoré sa podobajú granulám v sympatikových nervových zakončeníach. Tieto granuly sa podieľajú na uskladňovaní a uvoľňovaní catecholamínov. Jednotlivé chrómafnné bunky obsahujú veľké množstvo adrenalínu alebo noradrenalínu. Morfológicky možno rozlíšiť dva typy buniek: bunky uvoľňujúce adrenalín, s väčšími a menej hutnými granulami a bunky uvoľňujúce noradrenalín, v ktorých menšie a veľmi husté granuly úplne nevyplňajú vezikuly, v ktorých

sa nachádzajú. Presný typ buniek, ktoré uvoľňujú dopamín, nie je známy. Mačky a niektoré ďalšie živočíšne druhy uvoľňujú hlavne noradrenalín, ale u psov a ľudí predstavuje adrenalín väčšinu katecholamínov uvoľňovaných do adrenálnej žily. U človeka asi 85–90 % buniek drene uvoľňuje adrenalín a 10–15 % uvoľňuje noradrenalín, dopamín je uvoľňovaný v relatívne malom množstve (Ganong, 2005). Uvoľnené katecholamíny sú prostredníctvom cirkulácie transportované k cieľovým tkanivám v celom organizme. Reakcia týchto tkanív závisí od prítomnosti jednotlivých podtypov adrenoreceptorov a postreceptorových procesov a tiež od interakcie s procesmi indukovanými neurotransmitermi, uvoľnenými z nervových zakončení postgangliových neurónov sympatika a parasympatika. To, či sú tieto interakcie v tkanivách inervovaných sympatikovými postgangliovými vláknami významné za fyziologických podmienok, je ale otáznе (Jänig, 2006). Aj keď hormóny drene nadobličiek nie sú pre život nevyhnutné, významnou mierou sa podieľajú na regulácii aktivity kardiovaskulárneho systému a metabolizmu počas pôsobenia stresorov, čím umožňujú organizmu prekonať záťažové situácie.

Podobne ako vezikuly, nachádzajúce sa v sympatikových nervových zakončeníach, aj chrómafinné bunky drene nadobličiek obsahujú rôzne ďalšie mediátory. Patria medzi ne ATP, chromogranín A a opioidné peptidy. Prekurzorovou molekulou opioidov je preproenkefalin. Je to proteín, ktorý obsahuje úvodnú sekvenciu 25 aminokyselinových zvyškov nasledovaných 242 aminokyselinami, v ktorých sú tiež 4-met-enkefalíny, konkrétne heptapeptid obsahujúci met-enkefalin, oktapeptid obsahujúci met-enkefalin a jeden leu-enkefalin. Väčšina met-enkefalínov v krvi pochádza z drene nadobličiek, tieto ale neprechádzajú hematoencefalickou bariérou. Ďalšou chemickou látkou syntetizovanou v dreni nadobličiek je vazodepresoricky pôsobiaci polypeptid adrenomedulín. Adrenomedulín znižuje krvný tlak, pričom tento účinok je vyvolaný asi indukciou syntézy NO (Ganong, 2005).

Inervácia drene nadobličiek

Dreň nadobličiek je inervovaná sympatikovými a parasympatikovými (vagovými) nervami a senzitívnymi neurónmi. Okrem toho sa v dreni nadobličiek nachádzajú gangliové bunky.

Sympatiková inervácia. Vzhľadom na veľkosť drene nadobličiek je jej autonómna inervácia v porovnaní s inými orgánmi rozsiahlejšia. Dreň nadobličiek je inervovaná ako sympatikovými pregangliovými, tak aj sympatikovými postgangliovými neurónmi, ktorých axóny prebiehajú v nervus splanchnicus. Väčšia časť vlákien splanchnického nervu (88,2 % u potkanov) je tvorená axónmi pregangliových neurónov, ktorých telá sa nachádzajú v intermediolaterálnom stĺpci na úrovni T₄–T₁₂ segmentov (Kesse a spol., 1988; Strack a spol., 1988). Telá postgangliových neurónov inervujúcich nadobličku sa nachádzajú v sympatikových gangliách v rozsahu T₄ až T₁₂, avšak nie v ganglion coeliacum (Toth a spol., 1997).

Sympatikové pregangliové neuróny inervujúce dreň nadobličiek sa funkčne delia na skupinu neurónov inervujúcich chrómafinné bunky uvoľňujúce adrenalin a na skupinu neurónov inervujúcich chrómafinné bunky uvoľňujúce noradrenalin. Takéto usporiadanie vytvára podklad pre špecifickú reguláciu uvoľňovania adrenalinu a noradrenalinu z drene nadobličiek v reakcii na fyziologické a laboratórne podnety (Morrison a Cao, 2000). Chrómafinné bunky sú usporiadané v zhlukoch, obkolesených riedkym spoji-

vovým tkanivom. Zhluky chrómafínných buniek, ktoré možno považovať za funkčné jednotky drene nadobličiek, sú inervované malým počtom sympatikových pregangliových neurónov (Kajiwara a spol., 1997).

Sympatikové pregangliové neuróny inervujúce dreň nadobličiek predstavujú štruktúry, ktoré integrujú signály ako z dlhých (supraspinálnych), tak aj krátkych (miechových) nervových okruhov, ktoré sa podieľajú na regulácii činnosti adrenomedulárneho hormonálneho systému. Dlhé okruhy sú súčasťou dráh tvorených axónmi neurónov supraspinálnych štruktúr, ktoré spracúvajú viscerálne a somatické signály vznikajúce v periférii (Sun, 1995). Aktivita sympatikových pregangliových neurónov inervujúcich chrómafínné bunky drene nadobličiek je pod priamym modulačným vplyvom kaudálnej časti nuclei raphe, ventromediálnej predĺženej miechy, rostrálnej ventrolaterálnej miechy, A5 noradrenergetickej bunkovej skupiny a nucleus paraventricularis hypothalami (Strack a spol., 1989). Krátke okruhy predstavujú dráhy prenášajúce signály zo senzitivných neurónov ganglií zadných koreňov miechy k sympatikovým pregangliovým neurónom. Axóny dlhých dráh môžu vytvárať synapsy priamo so sympatikovými pregangliovými neurónmi, alebo ich aktivitu regulujú nepriamo, prostredníctvom lokálnych miechových interneurónov (Joshi a spol., 1995). Lokálne miechové interneuróny prenášajú k sympatikovým pregangliovým neurónom aj signály zo senzitivných neurónov (Llewellyn-Smith, 2009).

Parasympatiková inervácia. Retrográdne značkovacie metódy preukázali prítomnosť označených neurónov v nucleus dorsalis motorius nervi vagi po aplikácii značkovej látky do tkaniva drene nadobličiek (Coupland a spol., 1989). Na význam vagevej inervácie drene nadobličiek poukazuje aj fakt, že vagotómia spôsobuje atrofiu chrómafínných buniek drene nadobličiek ako u cicavcov, tak aj u vtákov (Pilo a spol., 1984).

Senzitívna inervácia. Štúdie u morčiat a potkanov, v ktorých bola použitá retrográdne značkovacia látka, preukázali, že dreň nadobličiek je inervovaná senzitivnými neurónmi, ktorých telá sa nachádzajú ipsilaterálne v gangliách zadných koreňov miechy na úrovni miechových segmentov T₃ až L₂ (Zhou a spol., 1991). Senzitívne nervové zakončenia sa nachádzajú v blízkosti chrómafínných buniek a ciev drene nadobličiek (Mohamed a spol., 1988). Senzitívne neuróny inervujúce dreň nadobličiek syntetizujú kalcitonínu génovo príbuzný peptid, substanciu P, cholecystokinín a oxid dusnatý. Zdá sa, že relatívne komplexná senzitívna inervácia drene nadobličiek vytvára podklad pre precíznu reguláciu jej činnosti (Heym a spol., 1995).

Gangliové bunky drene nadobličiek. Okrem chrómafínných buniek sa v dreni nadobličiek nachádzajú aj gangliové neuróny. Na základe biosyntézy neurotransmiterov sa tieto delia na dva typy. Gangliové neuróny typu I sú veľké neuróny exprimujúce neuropeptid tyrozín. Väčšina z týchto neurónov exprimuje aj mRNA pre enzýmy biosyntézy katecholamínov až na PNMT (Dagerlind a spol., 1990). Gangliové neuróny typu II obsahujú vazoaktívny intestinálny polypeptid (Oomori a spol., 1994; Holgert a spol., 1996). Predpokladá sa, že gangliové neuróny drene nadobličiek, ktoré inervujú chrómafínné bunky a kôru nadobličiek, predstavujú modifikované sympatikové postgangliové neuróny (Maubert a spol., 1990).

Retrográdne značkovacie techniky preukázali, že axóny niektorých z gangliových neurónov, ktorých telá sa nachádzajú v dreni nadobličiek, prebiehajú v splanchnických

nervoch. Avšak cieľové štruktúry, ktoré tieto axóny inervujú, nie sú známe. Predpokladá sa, že gangliové neuróny drene nadobličiek inervujú prevertebrálne a paravertebrálne sympatikové gangliá alebo miechu. Tieto axóny teda môžu tvoriť súčasť krátkych nervových okruhov, ktoré sa podieľajú na regulácii činnosti drene nadobličiek (Dagerlind a spol., 1995).

Cievne zásobenie drene nadobličiek

Arteriálna krv priteká do nadobličiek z viacerých malých vetiev frenických a renálnych artérií a tiež z aorty. Z pletene v puzdre krv smeruje do sínusov drene. Do drene však vstupuje aj pár arteriol, ktoré priamo prestupujú puzdrom do drene nadobličiek. Z drene krv odteká do centrálnej adrenálnej žily. U väčšiny živočíšnych druhov, vrátane človeka, je prítomná iba jedna veľká adrenálna žila. Krvný prietok nadobličkami je vysoký, podobne ako v ostatných endokrinných žľazách. Katecholamíny sú bunkami drene nadobličiek uvoľňované do venózných sínusov, s ktorými tieto bunky susedia (Ganong, 2005).

Regulácia činnosti sympatiko-adrenálneho systému

Uvoľňovanie katecholamínov zo sympatikových nervových zakončení a z drene nadobličiek je výsledkom descendentného prenosu signálov z regulačných centier centrálného nervového systému. Funkčný stav týchto centier je ovplyvňovaný mnohými faktormi:

- vnútornou aktivitou hypotalamických a kmeňových jadier, ktoré vytvárajú sympatikové centrá, nakoľko obsahujú sympatikové premotorické neuróny, a zahajujú descendentný prenos signálov;
- inými oblasťami mozgového kmeňa, hypotalamu, limbického systému a mozgovej kôry, ktoré projikujú k sympatikovým premotorickým neurónom;
- viscerálnymi a somatickými aferentnými dráhami, ktoré koordinujú aktivitu sympatikových premotorických neurónov na základe pôsobenia faktorov vonkajšieho prostredia;
- zložením extracelulárnych tekutín, zahŕňajúcim koncentrácie elektrolytov, substrátov a hormónov, ako aj teplotou a tonicitou, t.j. faktorov, ktoré môžu ovplyvňovať sympatikové premotorické neuróny a ďalšie súvisiace štruktúry centrálného nervového systému.

Centrálna regulácia sympatikového nervového systému

Štruktúry a dráhy centrálného nervového systému, ktoré regulujú činnosť sympatiko-adrenálneho systému, sú vysoko komplexné a iba čiastočne charakterizované. Histochemické a autorádiografické techniky preukázali vysokú komplexitu, ktorá výrazne presahuje pôvodný koncept jednoduchého kmeňového vazomotorického centra.

Na centrálnej regulácii sympatikového nervového systému sa podieľa veľké množstvo mozgových a miechových štruktúr, ktoré priamo alebo nepriamo regulujú činnosť sympatikových pregangliových neurónov. Neuronálne okruhy, ktoré vytvárajú tieto štruktúry, sú usporiadané hierarchicky v závislosti od stupňa funkčnej komplexnosti. Jednoduché funkčné okruhy sa nachádzajú na úrovni miechy a najkomplexnejšie autonómne funkcie sú výsledkom činnosti štruktúr hypotalamu a telencefala. Činnosť centrálnych štruktúr, ktoré regulujú činnosť sympatikových pregangliových neurónov,

je modulovaná dráhami vychádzajúcimi z hypotalamu, limbického systému a kôry a aferentnými signálmi, ktoré zahajujú reflexné zmeny v aktivite sympatikových nervov na úrovni mozgového kmeňa. Činnosť sympatikového nervového systému je modulovaná aj zmenami v zložení extracelulárnej tekutiny, zahŕňajúcimi tónicitu a koncentráciu rôznych chemických látok, hormónov a iónov, ktoré ovplyvňujú činnosť kmeňových regulačných štruktúr.

- Prvý stupeň integrácie sympatikových a sakrálnych parasympatikových funkcií prebieha v mieche vo forme rôznych autonómnych reflexných dráh a ich synaptických spojov prostredníctvom autonómnych interneurónov.
- Komplexnejšia integrácia prebieha na úrovni predĺženej miechy a mosta. Zahŕňa hlavne reguláciu krvného tlaku, potrebného pre udržanie perfúzie tkanív organizmu (regulácia kardiovaskulárnych funkcií), reguláciu transportu kyslíka a CO₂ (regulácia respirácie), reguláciu gastrointestinálnych funkcií (príjem potravy, trávenie a absorpcia živín a vody), reguláciu vyprázdňovania (močový mechúr a konečník) a reguláciu reprodukčných funkcií.
- Integrácia na úrovni hypotalamu a mezencefala zodpovedá za termoreguláciu, reguláciu príjmu potravy a metabolizmu, obranné reakcie. Veľmi všeobecne možno povedať, že hypotalamus, ktorý predstavuje hlavné subkortikálne centrum regulujúce všetky viscerálne funkcie, pôsobí primárne ako modulátor autonómnych oblastí mozgového kmeňa a miechy. Predný hypotalamus (preoptická a supraoptická oblasť) má excitačný vplyv na aktivitu parasympatika a inhibičný vplyv na sympatikus. Zadný hypotalamus má naopak excitačný vplyv na aktivitu sympatika (Noback a spol., 2005). Najvýznamnejšou štruktúrou hypotalamu, ktorá reguluje autonómne funkcie a podieľa sa na udržiavaní homeostázy je nucleus paraventricularis hypothalami, ktorého neuróny sa podieľajú na koordinácii aktivít autonómneho, endokrinného a imunitného systému (Schlenker, 2005; Ferguson a spol., 2008). Počas pôsobenia emočných stresových podnetov je činnosť hypotalamu modulovaná prevažne descendntnými dráhami z kôrových oblastí a limbického systému. Naproti tomu pri pôsobení fyzikálnych stresorov je činnosť hypotalamu modulovaná prevažne ascendentnými dráhami z mozgového kmeňa (hlavne z monoaminergických neurónov). Hypotalamus následne prostredníctvom descendntných dráh vedúcich do mozgového kmeňa a miechy modifikuje činnosť autonómnych oblastí. V mozgovom kmeni je to napr. C1-skupina neurónov syntetizujúcich adrenalín, v mieche intermediolaterálny stĺpec, v ktorom sa nachádzajú telá sympatikových pregangliových neurónov (Young a Landsberg, 1998).
- Najvyššia úroveň autonómnych regulácií prebieha v telencefale, ktorý prispôbuje činnosť vnútorných orgánov aktuálnym požiadavkám organizmu v závislosti od zmien vo vonkajšom prostredí (Jänig, 2006).

Centrálne okruhy autonómneho nervového systému integrujú aj autonómne a somatické činnosti, napr. kardiovaskulárne zmeny, ktoré nasledujú po zmenách polohy tela (Powley, 2008).

Neuróny mozgového kmeňa, hypotalamu a mozgových hemisfér, ktoré inervujú sympatikové pregangliové neuróny, sa označujú ako sympatikové premotorické neuróny. Sympatikové premotorické neuróny sa nachádzajú:

- v medulla ventrolateralis, konkrétne v rostrálnej časti ventrolaterálnej predĺženej miechy označovanej ako RVLM a v nucleus paragigantocellularis. Približne 3/4 neurónov RVLM, ktoré inervujú sympatikové pregangliové neuróny syntetizujú adrenalín (C1 adrenergické neuróny), ďalšie neuróny syntetizujú neuropeptidy enkefalin, substanciu P, tyreoliberín, vazoaktívny intestinálny polypeptid a iné. Neuróny RVLM sú súčasťou viscerosympatických reflexov, ktoré sa podieľajú na kardiovaskulárnych reguláciách (Koganezawa a spol., 2008).
- v medulla ventromedialis, kde syntetizujú sérotonín, neuropeptidy enkefalin, VIP a substanciu P a podieľajú sa na regulácii kardiovaskulárnych funkcií (Babic a Ciriello, 2004);
- v nuclei raphe, kde syntetizujú hlavne sérotonín. Sú pravdepodobne zapojené v regulácii prietoku krvi kožou a v hedom tukovom tkanive, čím sa podieľajú na termoregulácii (Nakamura a spol., 2004; Nakamura a spol., 2005).
- v oblasti ponsu (A5 noradrenergické neuróny), kde regulujú činnosť respiračného a kardiovaskulárneho systému (Montero-Hadjadje a spol., 2008);
- v nucleus paraventricularis hypothalami (parvocelulárna časť), kde syntetizujú oxytocín, kortikoliberín a vazopresín a regulujú stresovú reakciu a ďalšie autonómne funkcie, napr. gastrointestinálne, renálne a kardiovaskulárne (Schlenker, 2005; Ferguson a spol., 2008);
- v laterálnom hypotalame, kde syntetizujú neurotransmitter orexín. Sú zapojené v kardiovaskulárnych reakciách spojených s obrannými reakciami organizmu, regulujú telesnú hmotnosť a energetickú homeostázu (van den Top a spol., 2003).
- v sivej hmote miechy, sú označované ako propriospinálne interneuróny a sprostredkujú reguláciu činnosti pregangliových neurónov spinálnymi a supraspinálnymi vstupmi (Deuchars a spol., 2005).

Aktivita autonómnych pregangliových neurónov je modulovaná aj nepriamo, prostredníctvom neurónov nachádzajúcich sa v nucleus parabrachialis, nucleus Kölliker-Fuse, sivej hmote v okolí aquaduktu, preoptickej oblasti hypotalamu, v inzule, infralimbickej a mediálnej prefrontálnej kôre telencefala (Jänig, 2006).

Generalizovaná a ohraničená reakcia

Generalizovaná, alebo celková sympatiko-adrenálna aktivácia sprevádza reakciu „útok alebo útek“, ktorú popísal Cannon. Anatomické usporiadanie sympatiko-adrenálneho systému zodpovedá predstave, že generalizovaná reakcia predstavuje významný aspekt sympatiko-adrenálnych funkcií. K zosilneniu sympatikového výstupu dochádza v sympatikových gangliách, kde každé pregangliové vlákno aktivuje niekoľko postgangliových neurónov, čo naznačuje široké rozptýlenie descendných nervových signálov k periférnym efektorovým bunkám. Navyše, uvoľnenie katecholamínov z drene nadobličiek do cirkulácie vedie k systémovej distribúcii neurohumorálnych signálov. Regulácia činnosti sympatiko-adrenálneho systému ale vykazuje aj známky špecificity, pričom aktivita sympatikových nervov nemusí vždy sprevádzať aktivitu adrenomedulárneho hormonálneho systému a naopak. Príkladom špecifickej a ohraničenej reakcie je fakt, že

rozdielne zložky sympatiko-adrenálneho systému sú ovplyvňované fyziologickými podnetmi rozdielne. Okrem toho, že sympatikový výstup k periférnym tkanivám je distribuovaný nehomogénne, je aktivácia postgangliových sympatikových neurónov často rozdielna vzhľadom na aktivitu drene nadobličiek. Naviac, uvoľňovanie noradrenalínu z drene nadobličiek je regulované oddelene od uvoľňovania adrenalínu (Jänig, 2006).

Vzťahy medzi sympatikovým nervovým systémom a dreňou nadobličiek

Vzťahy medzi dvoma ramenami sympatiko-adrenálneho systému sú komplexné. Tradičný pohľad, vychádzajúci z práce Cannona predpokladal, že sympatikový nervový systém a dreň nadobličiek fungujú paralelne a súčasne, pričom cirkulujúce katecholamíny uvoľnené z drene nadobličiek podporujú účinky sympatikových nervov. Tento pohľad je zhodný so vzorcom aktivity sympatiko-adrenálneho systému počas situácií ako sú expozícia chladu alebo fyzickej záťaži. Avšak v iných situáciách, ako sú napríklad hypoglykémia súvisiaca s hladovaním, ischemické poškodenie, hemoragická hypotenzia, dochádza k poklesu sympatikovej aktivity a zároveň k stimulácii drene nadobličiek. Takéto rozdiely medzi aktivitou sympatikového systému a drene nadobličiek poukazujú na to, že cirkulujúce a lokálne uvoľnené katecholamíny (a neuropeptidy) slúžia rozdielnym funkciám vzhľadom na reguláciu činnosti kardiovaskulárneho systému a metabolizmu (Young a Landsberg, 1998).

Špecifita reakcií jednotlivých zložiek sympatiko-adrenálneho systému

Po zavedení dostatočne senzitívnych metód pre stanovenie plazmatických hladín noradrenalínu a adrenalínu sa zistilo, že počas rôznych situácií dochádza k rozdielom medzi vyplavovaním noradrenalínu a adrenalínu. Tieto nálezy teda neboli v súlade s predstavou morfológicko-funkčnej jednoty sympatiko-adrenálneho systému.

V prostredí laboratória pri regulovanej teplote prostredia a dostatočnom prívode tekutín, živín a energie sa zdalo, že cicavce nepotrebujú intaktný sympatikový nervový systém. Avšak súčasné nálezy preukázali, že aj v pokojových podmienkach je možné detegovať aktivitu sympatikových nervov inervujúcich kostrové svaly, a že noradrenalín je neustále uvoľňovaný do venózneho riečiska väčšiny orgánov. Neprekvapuje preto, že nielen stresové situácie, ale aj také bežné aktivity, ako je zmena polohy tela, trávenie potravy a chôdza, sú sprevádzané zvýšenou aktivitou sympatikového nervového systému, čo odrážajú aj zvýšené plazmatické hladiny noradrenalínu počas týchto situácií.

Na rozdiel od aktivácie sympatikovej zložky sympatiko-adrenálneho systému, k aktivácii adrenomedulárnej hormonálnej zložky tohto systému, a tým aj k zvýšenému vyplavovaniu adrenalínu do systémovej cirkulácie dochádza pri pôsobení celkových, a hlavne metabolických stresorov, ako sú hypoglykémia, hemorágia spojená s hypotenziou, fyzický výkon prekračujúci anaeróbny prah, asfyxia, emočný distress a šok. Viaceré nálezy poukazujú na asociáciu medzi vyplavovaním noradrenalínu a aktívnym únikovým alebo útočným správaním a na asociáciu medzi vyplavovaním adrenalínu a pasívnym správaním sprevádzajúcim reakciu strachu v situáciách, z ktorých nie je možné uniknúť. Tieto nálezy sú teda v rozpore s klasickou Selyeho teóriou nešpecifickosti stresovej reakcie a poukazujú na to, že v súlade so systémovou teóriou stresu je

činnosť efektorových systémov stresovej reakcie koordinovaná neuroendokrinná reakcia špecifického charakteru. Špecifická neuroendokrinná stresovej reakcie sa týka aj hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej osi. Príkladom je vystavenie jedinca chladu, kedy dochádza k výraznému zvýšeniu plazmatických hladín noradrenalínu, pričom plazmatické hladiny adrenalínu a ACTH sa menia iba málo, čo je v súlade s preukázanou aktiváciou sympatikového nervového systému a relatívne malou aktiváciou drene a kôry nadobličiek (Goldstein, 2010).

Všeobecné črty fyziologických regulácií sympatikoadrenálnym systémom

Rýchlosť. Pretože sympatikoadrenálny systém je eferentným ramenom nervového systému, katecholamínmi sprostredkované deje prebiehajú rádovo v sekundách v porovnaní s oneskoreným nástupom účinku väčšiny hormónov, zahŕňajúcich aj hormóny HPA osi, glukokortikoidy. Spojenie medzi mozgovou kôrou a sympatikovými premotorickými neurónmi, ktoré regulujú sympatikoadrenálny výstup, vytvára spojnicu medzi sympatikovou aktivitou a mentálnymi procesmi.

Anticipácia. Anticipácia konkrétnej aktivity môže aktivovať sympatikoadrenálny systém ešte pred tým, ako sa daná aktivita začne, čím dochádza k stimulácii reakcií podmienených katecholamínmi v časovom predstihu (tzv. dopredná regulácia).

Integrácia. Väčšina reakcií sprostredkovaných katecholamínmi má ako priamu, tak nepriamu zložku. Priame účinky sú sprostredkované interakciou katecholamínov s adrenergickými receptormi v konkrétnych efektorových tkanivách. Nepriame účinky zahŕňajú alteráciu v uvoľňovaní iných hormónov, ktoré regulujú rôzne procesy; dodávku substrátov potrebných pre iné procesy alebo ovplyvnenie krvného prietoku. Všeobecným pravidlom je, že cievne, metabolické a hormonálne účinky katecholamínov sa navzájom posilňujú. Aj keď podiel sympatikoadrenálneho systému na fyziologických reguláciách je najčastejšie spájaný s akútnou reakciou na podnety ako sú hypoglykémia alebo zmena polohy tela z ľahu do vzpriamenej pozície, z fyziologického hľadiska je významná aj dlhodobá sympatikoadrenálna aktivita (napr. regulácia cievneho tonusu; Young a Landsberg, 1998).

Spätnoväzbová regulácia činnosti sympatikoadrenálneho systému

Precízna regulácia činnosti orgánových systémov si vyžaduje zapojenie mechanizmov negatívnej spätnej väzby v regulácii ich činnosti. Výnimkou nie sú ani systémy podieľajúce sa na stresovej reakcii. Efektorový chemický signál tu pôsobí aj ako spätnoväzbový signál. Inhibičné spätnoväzbové pôsobenie glukokortikoidov na štruktúry mozgu regulujúce aktivitu HPA osi je podrobne popísané. Pri sympatikoadrenálnom systéme je ale mechanizmus inhibičného pôsobenia katecholamínov uvoľnených do systémovej cirkulácie stále otáznym. Uvoľňovanie katecholamínov odzrkadľuje aktivitu sympatikoadrenálneho systému. Katecholamíny ale neprechádzajú mozgovo-cievnu bariéru, preto nemôžu slúžiť ako signálne molekuly, ktoré by priamo „informovali“ centrálny nervový systém o zmenách ich koncentrácie v plazme. Predpokladá sa, že na prenose signá-

lov o aktuálnych plazmatických hladinách katecholamínov do centrálného nervového systému sa podieľa nervus vagus (Mravec a Hulin, 2006).

Na možnosť monitorovania plazmatických hladín katecholamínov senzitívnymi zložkami nervus vagus poukazujú viaceré experimentálne pozorovania:

- senzitívne neuróny nervus vagus obsahujú receptory pre katecholamíny (Lawrence a spol., 1995; Watkins a spol., 1996);
- subdiafragmatická vagotómia vyvoláva dlhšie pretrvávajúci vzostup plazmatických hladín adrenalínu (Khasar a spol., 2003);
- elektrická stimulácia nervus vagus u potkanov s infarktom myokardu znížila plazmatické hladiny noradrenalínu (Li a spol., 2004);
- anatomické údaje navyše preukázali, že dreň nadobličiek, hlavný zdroj adrenalínu, je inervovaná senzitívnymi neurónmi nervus vagus (podrobnejšie pozri Mravec, 2005). Hepatálna vagotómia u potkanov ale výraznejšie neovplyvňuje plazmatické hladiny katecholamínov v kľude ani počas fyzickej záťaže (Latour a spol., 1995). Je preto možné, že na monitorovaní plazmatických hladín katecholamínov sa významnejšou mierou podieľajú iné vetvy nervus vagus (napr. vetvy inervujúce nadobličky).

Predpokladá sa, že potenciálne monitorovanie plazmatických hladín katecholamínov, ako aj aktivity drene nadobličiek prostredníctvom nervus vagus, sa môže podieľať na precíznej kooperácii medzi parasimpatikovým a sympatikovým nervovým systémom pri modulácii rôznych fyziologických funkcií. Nervus vagus môže pôsobiť ako „brzda“ aktivity sympatikoadrenálneho systému počas situácií, spojených so zvýšenou aktivitou sympatikových nervov a drene nadobličiek. Stimulom pre nervus vagus, ktorý by mohol viesť k inhibícii činnosti sympatikoadrenálneho systému, môže byť obsadenie adrenergických receptorov, nachádzajúcich sa na aferentných nervových zakončeníach nervus vagus. Inou možnosťou by mohol byť fakt, že nervus vagus môže monitorovať iné parametre, ktoré zvýšená aktivita sympatikoadrenálneho systému ovplyvňuje (zmena činnosti viscerálnych orgánov, metabolické zmeny). Môže to byť napríklad zvýšená aktivita srdca, ktorá môže prostredníctvom mechanoreceptorov nervus vagus inhibovať činnosť sympatikoadrenálneho systému (Mravec, 2011).

Katecholamíny

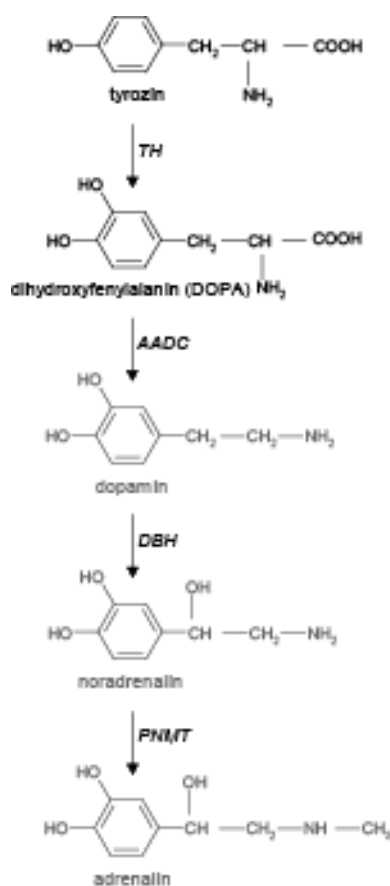
U vyšších stavovcov sa katecholamíny nachádzajú prevažne v sympatikových neurónoch, dreni nadobličiek a v centrálnom nervovom systéme. Množstvo katecholamínov v dreni nadobličiek cicavcov je v rádoch niekoľko mmol/kg (mg/g) tkaniva. Množstvo adrenalínu v mozgu a sympatikových gangliách je malé. Na druhej strane sú bunky syntetizujúce noradrenalín v organizme široko distribuované. Okrem drene nadobličiek prebieha biosyntéza noradrenalínu aj v sympatikových nervových zakončeníach, v centrálnom nervovom systéme a (v relatívne malom množstve) v extra-adrenálnych chrómafínných bunkách. Pretože okrem centrálného nervového systému a drene nadobličiek sa takmer všetok noradrenalín nachádza v sympatikových nervových zakončeníach, obsah noradrenalínu v danom tkanive odráža rozsah sympatikovej inervácie daného tkaniva. Bohato inervované orgány, ako napríklad srdce, obsahujú noradrenalín v koncentrácii od 5 do 10 $\mu\text{mol/kg}$ (1 až 2 $\mu\text{g/g}$) tkaniva. Koncentrácia vo vlastných nervových zakončeníach je oveľa vyššia a podľa odhadov sa pohybuje medzi 5 až 50 mmol/kg (1 až 10 mg/g) cytoplazmy neurónov. V mozgu je koncentrácia noradrenalínu najvyššia v hypotalame, o niečo nižšie koncentrácie sú v mozgovom kmeni a v ďalších mozgových oblastiach.

Na regulácii fyziologických procesov sa podieľajú katecholamíny uvoľňované ako sympatikovými nervami, tak dreňou nadobličiek. Koncentrácia katecholamínov v sympatikoadrenálnom systéme zostáva relatívne konštantná a to aj napriek výrazným zmenám v sympatikovej aktivite. Tento stabilný stav je výsledkom vyváženej rovnováhy medzi biosyntézou, uskladňovaním, uvoľňovaním a spätným vychytávaním katecholamínov (Young a Landsberg, 1998).

Biosyntéza katecholamínov

Biosyntéza katecholamínov zahŕňa niekoľko navzájom nadväzujúcich enzymatických reakcií (obr. 23). Tyrozín, prekursorová molekula biosyntézy katecholamínov, môže pochádzať z potravy alebo môže byť syntetizovaný z fenylalanínu v pečeni.

Tyrozínhydroxyláza (TH) katalyzuje premenu tyrozínu na 3,4-dihydroxyfenylalanín (DOPA) a pre svoju aktivitu vyžaduje ióny železa (Fe^{2+}), molekulárny kyslík a ako ko-faktor redukovaný pteridín (tetrahydrobiopterín). TH existuje ako v cytoplazmatickej, tak aj v membránovo viazanej forme a je exprimovaná takmer výlučne v tkanivách, ktoré syntetizujú katecholamíny. Hydroxylácia tyrozínu predstavuje rýchlosť limitujúci krok v biosyntéze katecholamínov. Regulácia biosyntézy katecholamínov preto zahŕňa



Obrázok 23. Schéma biosyntézy katecholamínov. AADC – dekarboxyláza L-aromatických aminokyselín; DBH – dopamín β -hydroxyláza; PNMT – fenyletanolamín N-metyltransferáza; TH – tyrozinhydroxyláza (upravené podľa Kvetnansky a spol., 2009).

zmeny v aktivite TH alebo v rýchlosti jej syntézy. Aktivitu TH inhibuje DOPA, noradrenalín a dopamín.

Dekarboxyláza L-aromatických aminokyselín (AADC) katalyzuje dekarboxyláciu DOPA na dopamín. Tento enzým, ktorý sa nachádza v cytoplazme a je exprimovaný v neuronálnych aj neneuronálnych tkanivách, vyžaduje ako kofaktor pyridoxálfosfát. AADC dekarboxyluje okrem DOPA rôzne aromatické aminokyseliny, napríklad 5-hydroxytryptofán. Na rozdiel od iných reakcií biosyntézy katecholamínov, ktoré sú obmedzené na sympatické nervové zakončenia a dreň nadobličiek, dekarboxylácia cirkulujúcej DOPA prebieha aj v neneuronálnych tkanivách, kde dochádza k lokálnej tvorbe dopamínu. Väčšina dopamínu v moči napríklad pochádza z dekarboxylácie cirkulujúcej DOPA v tubuloch obličiek.

Dopamín β -hydroxyláza (DBH) katalyzuje beta-hydroxyláciu dopamínu, z ktorého tým vzniká noradrenalin. DBH vyžaduje askorbát ako donor iónov vodíka, pričom je štrukturálne podobná TH. Podobne ako TH aj DBH je exprimovaná iba v tkanivách, ktoré syntetizujú a uskladňujú katecholamíny. Gény kódujúce DBH a TH obsahujú spoločné regulačné elementy a reagujú súbežne na nervový rastový faktor, glukokortikoidy a cAMP. Enzým nie je špecifický iba pre dopamín a beta-hydroxyluje rôzne fenyletylamíny. DBH sa nachádza vo vezikulách sympatikových nervových zakončení a v chrómafinných granulách chrómafinných buniek drene nadobličiek, a to ako štrukturálna zložka stien vezikúl a granúl, tak ako solubilná zložka vo vnútri vezikúl. Solubilná frakcia DBH je uvoľnená spoločne s katecholamínmi počas neurosekrečných procesov. Dopamín musí byť vychytaný do týchto zásobných vezikúl pred tým, ako dôjde k jeho beta hydroxylácii.

Fenyletanolamín N-metyltransferáza (PNMT) katalyzuje N-metyláciu noradrenalinu na adrenalin. PNMT je cytoplazmatický enzým, ktorý je exprimovaný iba v bunkách drene nadobličiek obsahujúcich adrenalin a v niektorých neurónoch mozgového kmeňa a retiny, ktoré využívajú adrenalin ako neurotransmiter. Ako donor metylovej skupiny slúži S-adenozylmetionín. PNMT nie je substrátovo špecifická iba pre adrenalin, N-metyluje aj rôzne fenyletanolamínové deriváty. V dreni nadobličiek je PNMT indukovateľná glukokortikoidmi, cholinergickou stimuláciou nikotínových a muskarínových receptorov a angiotenzinom II. Adrenokortikotropný hormón taktiež zvyšuje aktivitu PNMT znížením jej degradácie, pravdepodobne nepriamym účinkom zahŕňajúcim alteráciu v metabolizme kofaktora. Nakoľko je génová expresia PNMT regulovaná glukokortikoidmi, po hypofyzektómii, kedy klesá množstvo glukokortikoidov, sa syntéza adrenalinu znižuje (Young a Landsberg, 1998; Ganong, 2005).

Regulácia biosyntézy katecholamínov

Stimulácia drene nadobličiek alebo sympatikových nervov vedie k uvoľneniu katecholamínov bez výraznejších zmien v obsahu katecholamínov v tkanivách. Táto stabilita hladín katecholamínov počas situácií spojených so zvýšeným uvoľňovaním je výsledkom súbežného zvýšenia biosyntézy katecholamínov. Spätné vychytávanie uvoľneného noradrenalinu predstavuje ďalší mechanizmus, ktorý zabezpečuje relatívne konštantné množstvo zásobných katecholamínov v sympatikových nervových zakončeniach. Zmeny v biosyntéze katecholamínov sú spojené s nervovou aktivitou dvoma spôsobmi. Z krátkodobého hľadiska zmeny v aktivite TH prispôbujú rýchlosť biosyntézy katecholamínov súbežne s ich uvoľňovaním. Z dlhodobého hľadiska viaceré faktory indukujú génovú expresiu TH, čím sa vytvára väčšia rezerva enzýmu, čo umožňuje zvýšenie biosyntézy katecholamínov.

Aktivita PNMT v bunkách drene nadobličiek u potkanov je znížená po hypofyzektómii, pričom k úprave aktivity tohto enzýmu syntetizujúceho adrenalin dochádza po podaní farmakologických dávok glukokortikoidov (fyziologické dávky sú nedostatočné). Pretože transkripcia PNMT je indukovaná aj glukokortikoidmi, predpokladá sa, že vysoké hladiny glukokortikoidov v kortikálnej venóznej krvi, ktorá preteká cez dreň nadobličiek, sú nevyhnutné pre počiatočnú indukciu exprese PNMT a pre nasledujúce udržiavanie syntézy adrenalinu v dreni nadobličiek. Navyše, PNMT pozitívne chrómafinné bunky syntetizujúce adrenalin obsahujú glukokortikoidné receptory, zatiaľ čo PNMT negatívne bunky syntetizujúce noradrenalin tieto receptory neobsahujú (Young a Landsberg, 1998).

Uskladňovanie a uvoľňovanie katecholamínov

Procesy spojené s uskladňovaním a uvoľňovaním katecholamínov v sympatikových nervových zakončeníach a dreni nadobličiek vykazujú podobné charakteristiky a črty ako mechanizmy uvoľňovania hormónov inými nervovými a endokrinnými bunkami. Sympatikové nervové zakončenia, vzhľadom na ich vzťah k adrenergickému synaptickému prenosu k efektorovým bunkám, podliehajú lokálnym regulačným vplyvom, ktoré ovplyvňujú dren nadobličiek iba v menšom rozsahu (Young a Landsberg, 1998).

Regulácia uvoľňovania katecholamínov z drene nadobličiek

Na dren nadobličiek síce priamo pôsobia niektoré chemické látky, ale za fyziologických situácií je uvoľňovanie katecholamínov regulované nervovo. Dren nadobličiek je inervovaná splachnickými nervami, ktoré sú tvorené axónmi cholinergických pregangliových sympatikových neurónov, ktorých telá sa nachádzajú v intermediolaterálnom bunkovom stĺpci v rozsahu miechových segmentov T₃–L₃. Na tejto inervácii sa najväčšou mierou podieľa ipsilaterálny nervus splanchnicus major, ktorý je tvorený axónmi neurónov v segmentoch T₅ až T₉. Prerušenie miechy nad úrovňou tretieho torakálneho miechového segmentu je zvyčajne spojené s deficitom v uvoľňovaní adrenalínu. Prerušenie miechy v nižšej úrovni uvoľňovanie adrenalínu zväčša výraznejšie neovplyvňuje (Young a Landsberg, 1998).

Za kludových situácií je uvoľňovanie katecholamínov nízke, pričom počas spánku dochádza k ďalšiemu zníženiu uvoľňovania adrenalínu, v menšej miere aj noradrenalínu. K zvýšeniu uvoľňovania katecholamínov z drene nadobličiek dochádza hlavne počas stresových situácií v dôsledku aktivácie sympatiko-adrenálneho systému. Uvoľňovanie katecholamínov z buniek drene nadobličiek vyvoláva acetylcholín uvoľnený zo sympatikových pregangliových neurónov, ktoré inervujú sekrečné bunky. Acetylcholín otvára kationové kanály a následne Ca²⁺, ktorý vstupuje do buniek z extracelulárneho prostredia, spúšťa exocytózu. Tým sa do cirkulácie uvoľňuje obsah granúl, v ktorých sú uskladnené katecholamíny, ATP a proteíny.

Keď sa uvoľňovanie katecholamínov z drene nadobličiek zvýši, pomer adrenalínu k noradrenalínu v krvi vytekajúcej z nadobličiek sa obvykle nemení. Asfyxia a hypoxia však tento pomer znižujú. Uvoľňovanie noradrenalínu sa zvyšuje pri emočnom strese, ktorý už daný jedinec pozná, zatiaľ čo uvoľňovanie adrenalínu sa zvyšuje počas situácií, v ktorých jedinec nevie, čo má očakávať (Ganong, 2005).

Regulácia uvoľňovania katecholamínov zo sympatikových nervových zakončení

Uvoľňovanie noradrenalínu zo sympatikových nervových zakončení priamo súvisí s aktivitou sympatikových nervov. Avšak množstvo noradrenalínu uvoľneného v reakcii na nervovú stimuláciu môže byť ovplyvnené systémovými a lokálnymi faktormi. Tak napríklad pokles pH alebo teploty znižuje množstvo noradrenalínu uvoľneného počas stimulácie sympatikových nervov. Okrem toho interagujú s presynaptickou neuronálnou membránou viaceré chemické látky, čím ovplyvňujú množstvo uvoľneného noradrenalínu.

Presynaptická modulácia katecholamínmi. Adrenalin aj noradrenalin modulujú uvoľňovanie noradrenalínu zo sympatikových nervových zakončení. Aktivácia α_2 -adre-

nergických receptorov (autoreceptorov), nachádzajúcich sa na presynaptickej nervovej membráne, znižuje uvoľňovanie noradrenalínu vyvolané nervovou stimuláciou, a preto látky blokujúce α -adrenergické receptory zvyšujú uvoľňovanie noradrenalínu antagonizáciou tejto presynaptickej inhibície. Aktivácia presynaptických β_2 -adrenergických receptorov naopak zvyšuje uvoľňovanie noradrenalínu z nervových zakončení stimulovaných sympatikových nervov. To, či noradrenalín uvoľnený z varikozít sympatikových nervových zakončení inhibuje alebo zvyšuje ich vlastné uvoľňovanie aktiváciou autoreceptorov na tej istej varikozite, nie je zrejmé. Inhibícia uvoľňovania noradrenalínu, vyvolaná stimuláciou α -adrenergických autoreceptorov, môže namiesto toho odrážať účinok noradrenalínu uvoľneného zo susedných nervových zakončení na adrenergické receptory nachádzajúce sa na proximálnejších varikozitách. Nakoľko adrenalin je výrazným agonistom ako α_2 tak aj β_2 -receptorov, cirkulujúce katecholamíny, hlavne adrenalin, môžu sprostredkovať inhibíciu alebo facilitáciu uvoľňovania katecholamínov buď priamo, alebo ovplyvňovaním uskladňovania v nervových zakončeniach a moduláciou ich následného uvoľňovania. Inhibícia uvoľňovania katecholamínov sprostredkovaná α -adrenergickými autoreceptormi pravdepodobne *in vivo* prevažuje nad facilitáciou sprostredkovanou stimuláciou presynaptických β_2 -receptorov.

Ďalšie presynaptické modulátory. Acetylcholín, prostredníctvom cholinergických receptorov nachádzajúcich sa na sympatikových nervových zakončeniach, môže tiež modulovať uvoľňovanie noradrenalínu. Boli popísané ako facilitačné účinky sprostredkované nikotínovými receptormi, tak aj inhibičné účinky sprostredkované muskarínovými receptormi, avšak inhibičný muskarínový účinok pravdepodobne *in vivo* prevláda. Cholinergická modulácia môže zohrávať regulačnú úlohu v tkanivách, v ktorých je prítomná ako cholinergická, tak aj adrenergická inervácia. Napríklad vagová stimulácia znižuje uvoľňovanie noradrenalínu v srdci. Cholinergická stimulácia tiež zvyšuje tvorbu oxidu dusnatého, ktorý následne vykazuje presynaptický inhibičný účinok na uvoľňovanie noradrenalínu.

Uvoľňovanie noradrenalínu zo sympatikových nervových zakončení ovplyvňujú aj prostaglandíny. Ich účinok je prevažne inhibičný, avšak účinky sú variabilné v rôznych tkanivách v závislosti od konkrétnych prostaglandínov, ktoré sa v nich nachádzajú. Na druhej strane, katecholamíny zvyšujú syntézu a uvoľňovanie prostaglandínov v efektorových tkanivách. Tvorba prostaglandínov v dôsledku sympatickej stimulácie vytvára podklad pre presynaptickú moduláciu uvoľňovania noradrenalínu. Stimulácia syntézy prostaglandínov sa môže podieľať aj na presynaptickom účinku ATP, angiotenzínu II, bradykinínu a TNF- α .

Okrem vyššie uvedených látok ovplyvňujú uvoľňovanie noradrenalínu z nervových zakončení aj ďalšie signálne molekuly. Neuropeptid Y a ATP, ktoré sú uvoľňované zo sympatikových zakončení spoločne s noradrenalinom, následne ďalšie uvoľňovanie noradrenalínu inhibujú. Puríny uvoľňované z efektorových tkanív alebo agregovaných trombocytov tiež inhibujú uvoľňovanie noradrenalínu prostredníctvom A_1 a P_2 purinergických receptorov. Sérotonín uvoľnený z agregovaných trombocytov inhibuje uvoľňovanie noradrenalínu interakciou s presynaptickými 5-HT $_1$ receptormi. Podobne aj dopamín a histamín inhibujú uvoľňovanie noradrenalínu prostredníctvom D_2 a H_2 receptorov. Na druhej strane angiotenzín II a bradykinín adrenergickú neurotransmisiiu facilitujú.

Fyziologický význam a relatívna miera významu rôznych presynaptických modulatorov je nejasná. Centrálny sympatikový výstup je hlavným faktorom regulujúcim uvoľňovanie noradrenalinu, avšak rôzne modulatory pôsobiace na presynaptickú membránu môžu ovplyvňovať vzťahy medzi frekvenciou akčných potenciálov a uvoľňovaním neurotransmitera. Presynaptická modulácia môže byť dôsledkom alterácie v intracelulárnych koncentráciách cAMP (facilitácia) alebo cGMP (inhibícia) alebo dôsledkom variácií v rozsahu fosforylácie proteínov regulujúcich exocytózu (Young a Landsberg, 1998).

Katecholamíny v plazme

V plazme je asi 70 % noradrenalinu a adrenalinu konjugovaného so sulfátmi, pričom sulfátové konjugáty sú neúčinné. U ľudí je v ľahu fyziologická hladina plazmatického voľného noradrenalinu asi 300 pg/ml, po vzpriamení nastáva zvýšenie asi o 50–100 %. Fyziologická hladina plazmatického voľného adrenalinu je asi 30 pg/ml. Hladina plazmatického noradrenalinu sa obvykle po adrenalectómii nemení, avšak hladina voľného adrenalinu klesá až na nulové hodnoty. Je ale zaujímavé, že za určitú dobu po bilaterálnej adrenalectómii možno v krvi detegovať nízke hladiny adrenalinu, ktoré sú dokonca ovplyvňované podobným mechanizmom ako adrenalin uvoľňovaný z drene nadobličiek. Zdroj tohto adrenalinu nie je známy, predpokladá sa, že ho môžu syntetizovať napríklad tzv. vnútorné srdcové adrenergické (ICA) bunky.

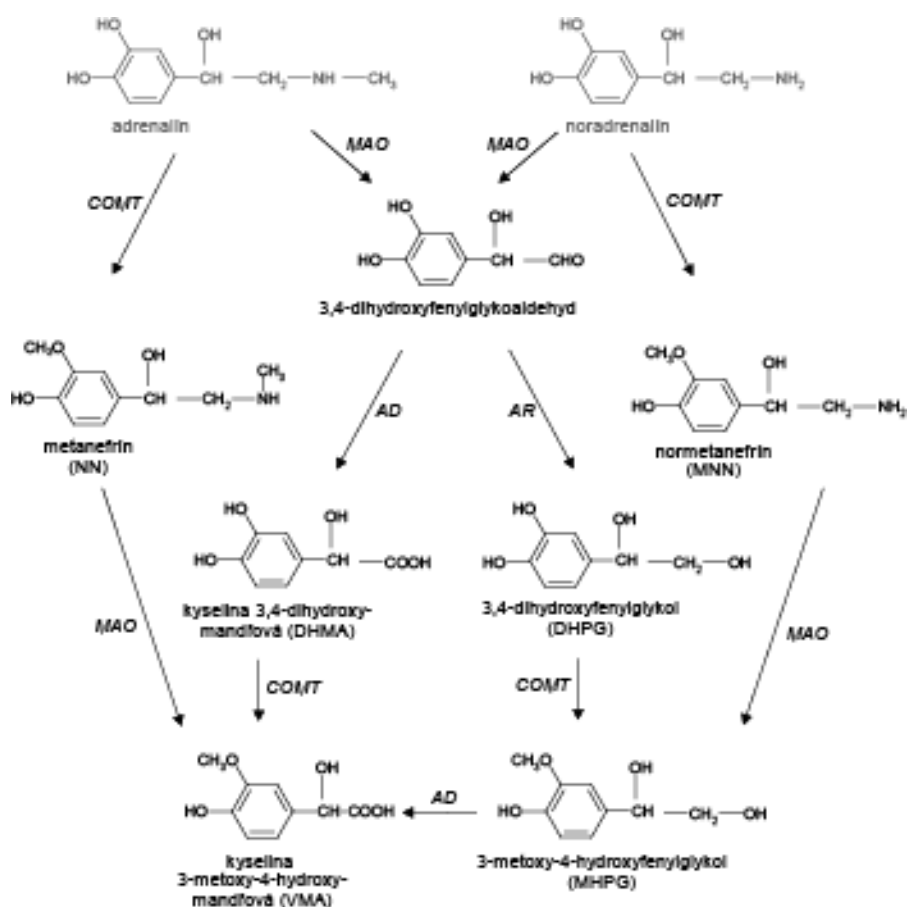
Tkanivový noradrenalin pochádza z väčšej časti zo sympatikových nervových zakončení, tkanivový adrenalin v tkanivách mimo drene nadobličiek a mozgu pochádza z najväčšej časti z cirkulácie a nevzniká lokálnou syntézou.

Katecholamíny majú v cirkulácii polčas asi 2 minúty. Z najväčšej časti sú metoxylované a následne oxidované na kyselinu 3-methoxy-4-hydroxymandľovú (vanilmandľovú). Asi 50 % uvoľnených katecholamínov sa objavuje v moči ako voľný alebo konjugovaný metanefrín a normetanefrín a 35 % ako kyselina vanilmandľová (obr. 24). Vo voľnej forme sa noradrenalin a adrenalin vylučujú iba v malom množstve (Ganong, 2005).

Metabolizmus a inaktivácia katecholamínov

Biologický účinok katecholamínov je rýchlo ukončený spätným vychytávaním do sympatikových nervových zakončení, premenou na inaktívne metabolity a renálnou exkréciou.

Neuronálne spätné vychytávanie. Významnou vlastnosťou sympatikových nervových zakončení je ich schopnosť spätného vychytávania amínov z extracelulárneho priestoru. Tento proces je závislý od energie, stereoselektívny (uprednostňuje prirodzene sa vyskytujúce levo izoméry), závislý od iónov sodíka a chlóru a kompetitívny s rôznymi prirodzene sa vyskytujúcimi amínmi ako aj farmakami. Neuronálne spätné vychytávanie sa označuje aj ako vychytávanie typu 1 (uptake-1), na rozdiel od spätného vychytávania, ku ktorému dochádza v neneuronálnych tkanivách, ktoré sa označuje ako vychytávanie typu 2 (uptake-2). Mechanizmus neuronálneho prenosu noradrenalinu pravdepodobne zahŕňa následnú väzbu sodíka, chlóru a amínu. Pretože afinita prenášača pre noradrenalin sa zvyšuje po naviazaní sodíka, väzbová afinita pre noradrenalin je väčšia vo vonkajšom priestore ako vo vnútri bunky.



Obrázok 24. Schéma metabolizmu katecholamínov. COMT – katechol-O-metyltransferáza; MAO – monoaminoxidáza (upravené podľa Kvetnansky a spol., 2009).

Vychytávanie typu 1 slúži prinajmenšom dvom fyziologickým funkciám. Vychytávanie lokálne uvoľneného noradrenalínu umožňuje zachovať tento neurotransmitter a prispieva tým ku konštantnosti zásob noradrenalínu napriek zmenám v aktivite nervov. Okrem toho vychytávanie cirkulujúcich alebo lokálne uvoľnených amínov inaktivuje tieto látky prostredníctvom ich intracelulárneho uskladňovania alebo metabolizmu enzýmom monoaminoxidáza. Relatívny význam spätného vychytávania a extraneuronálneho metabolizmu sa medzi rôznymi tkanivami líši. V bohato inervovaných tkanivách je spätné vychytávanie dôležitejšie, konkrétne v postgangliových sympatikových nervových zakončeníach. Vychytávanie nervami zohráva menej dôležitú úlohu pri inaktivácii cirkulujúceho adrenalinu.

Extraneuronálne spätné vychytávanie (vychytávanie typu 2). Metabolizmus katecholamínov v pečeni, obličkách, pľúcach a tráviacom trakte je spojený s ich vychytávaním rôznymi typmi buniek uvedených orgánov. Spätné vychytávanie typu 2 je pravdepodobne sprostredkované prenášačom, nakoľko vykazuje stereospecificitu pre určité

substráty. Vychytávanie typu 2 sa od vychytávania typu 1 líši v tom, že vykazuje preferenciu pre izoproterenol (nevýznamný substrát pre vychytávanie typu 1) ako substrát, je vysoko senzitivne na inhibíciu glukokortikoidmi a je nezávislé na extracelulárnych hladinách iónov sodíka a chlóru (Young a Landsberg, 1998).

Metabolické dráhy

Metabolická premena noradrenalínu a adrenalínu zahŕňa 3-O-metyláciu, oxidatívnu deamináciu a konjugáciu so sulfátom a glukuronidom (obr. 24). Kombinácia vychytávania typu 1 s monoaminoxidázou a vychytávania typu 2 s katechol-O-metyltransferázou a monoaminoxidázou vytvára dva oddelené metabolizujúce systémy podieľajúce sa na inaktivácii katecholamínov uvoľnených z nervových zakončení a cirkulujúcich katecholamínov.

Monoaminoxidáza (MAO) katalyzuje oxidatívnu deamináciu rôznych amínov na zodpovedajúce aldehydy, ktoré sú následne metabolizované na karboxylové kyseliny alebo alkoholy enzýmom aldehyddehydrogenázou alebo alkoholdehydrogenázou. MAO sa nachádza vo väčšine tkanív, jej aktivita je nízka v kostrových svaloch a krvi a vysoká v pečeni, obličkách črevách a žalúdku. MAO je mitochondriálny flavoproteín, nachádzajúci sa vo vonkajšej mitochondriálnej membráne. Existujú dva podtypy tohto enzýmu, MAO-A a MAO-B. MAO-A podtyp vykazuje vysokú afinitu pre noradrenalín a nachádza sa v centrálnych katecholaminergických neurónoch. Ako MAO-A, tak MAO-B sú prítomné v pečeni.

Účinkom MAO z noradrenalínu alebo adrenalínu vzniká alkohol 3,4-dihydroxyfenylglykol alebo kyselina 3,4-dihydroxymandľová. O-metylované metabolity adrenalínu a noradrenalínu, metanefrín, sú lepšími substrátmi. Oxidatívna deaminácia metanefrínov vedie k tvorbe kyseliny 3-metoxi-4-hydroxymandľovej (kyseliny vanilmandľovej) alebo zodpovedajúcemu alkoholu 3-metoxi-4-hydroxyfenylglykolu. Relatívny pomer glykolových a kyselinových metabolitov sa líši v závislosti od tkaniva.

MAO zohráva významnú úlohu v regulácii intraneuronálneho metabolizmu noradrenalínu. Noradrenalín, nachádzajúci sa vo vezikulách, je chránený pred metabolizovaním enzýmom MAO, avšak cytoplazmatický adrenalín je jej substrátom. MAO sa teda podieľa na regulácii uskladňovania noradrenalínu v nervových zakončeníach. V prípade, že je MAO inhibovaná, zásoby noradrenalínu vo vezikulách a v cytoplazme sa zvyšujú.

Katechol-O-metyltransferáza (COMT) katalyzuje meta-O-metyláciu adrenalínu a noradrenalínu a ich deaminovaných metabolitov 3,4-dihydroxyfenylglykolu a kyseliny 3,4-dihydroxymandľovej. COMT bola pôvodne izolovaná zo solubilnej frakcie buniek, pričom pečeň a obličky obsahujú jej najvyššie množstvo. Iná, membránovo viazaná forma COMT vykazuje vysokú afinitu pre katecholamíny. Enzým je primárne extraneuronálny, avšak v malom množstve sa môže nachádzať aj intraneuronálne.

COMT metabolizuje cirkulujúce katecholamíny v pečeni a obličkách a lokálne uvoľnený noradrenalín v efektorových bunkách. V metabolizme cirkulujúcich a lokálne uvoľňovaných katecholamínov je O-metylácia významnejšia ako deaminácia. Relatívny význam COMT v lokálnom metabolizme noradrenalínu v adrenergickej synapse, jeho vychytávanie a difúzia do cirkulácie sú závislé na lokálnych faktoroch inervovaných tkanív, denzite adrenergickej inervácie a krvnom prítoku.

Účinkom COMT vzniká z noradrenalínu normetanefrín, z adrenalínu metanefrín; z kyseliny 3,4-dihydroxymandľovej kyselina vanilmandľová a z 3,4-dihydroxyfenylglykolu MOPG (Young a Landsberg, 1998).

Konjugácia so sulfátom alebo glukuronidom. Fenolová hydroxylová skupina katecholamínov môže byť konjugovaná so sulfátom alebo glukuronidom. U potkanov je primárnym konjugátom glukuronid, u ľudí prevažuje sulfát, avšak oba konjugáty sú prítomné u oboch živočíšnych druhov. Významnými miestami konjugácie sú pečeň a tráviaci trakt (Young a Landsberg, 1998).

Vylučovanie katecholamínov a ich metabolitov

Obličky cicavcov obsahujú COMT a MAO, čím sa podieľajú na metabolizme cirkulujúcich katecholamínov a na vylučovaní ako katecholamínov, tak ich metabolitov do moču. Renálne tubuly vylučujú nekonjugovaný adrenalin a noradrenalin. Pečeň vylučuje katecholamíny a ich metabolity do žlče, avšak kvantitatívny význam tejto exkretnej cesty je nejasný.

Väčšina katecholamínov je vylučovaných ako deaminované metabolity (kyselina vanilmandľová, kyselina homovanilová, 3-metoxi-4-hydroxyfenylglykol), malé množstvo je vylučované nezmenené alebo vo forme metanefrínov (Young a Landsberg, 1998).

Receptory pre katecholamíny

Väzba katecholamínov noradrenalinu a adrenalinu na membránové receptory efektorových buniek (prípadne na presynaptické receptory sympatikových nervových zakončení) iniciuje deje, ktoré začínajú v oblasti bunkovej membrány, pokračujú vo vnútri bunky a vrcholia charakteristickou odpoveďou danej bunky. Vzťah medzi obsadením receptora a reakciou efektorových tkanív nie je úplne objasnený, ale intracelulárne deje prebiehajúce v efektorových bunkách a molekulárna štruktúra a funkcie samotných receptorov sú relatívne dobre popísané.

Na základe rôznej účinnosti agonistov boli receptory pre noradrenalin a adrenalin (adrenergické receptory) rozdelené na dva základné typy, α a β . Neskôršie boli identifikované podtriedy α a β -adrenergických receptorov. V súčasnosti sa α receptory delia na dve podtriedy, α_1 a α_2 ; receptory β sa delia na β_1 , β_2 a β_3 . Sú známe tri podtypy α_1 -receptorov a tri podtypy α_2 -receptorov (tab. 7).

Aj keď sa v literatúre často uvádza, že adrenalin vykazuje vyššiu afinitu k β -receptorom, zatiaľ čo noradrenalin k α -receptorom (Young a Landsberg, 1998; Ganong, 2005), z farmakologického hľadiska sú tieto rozdiely v afinitě k uvedeným typom receptorov takmer zanedbateľné.

Všetky adrenergické receptory patria medzi metabotropné receptory, t.j. ide o receptory spriahnuté s regulačnými G proteínmi. Adrenergické receptory interagujú s katecholamínmi v oblasti transmembránových zón receptora a s G proteínom v intracelulárnej oblasti. Ide o receptory, ktoré majú 7 intramembránových domén, pričom ich NH_2 koniec sa nachádza extracelulárne a COOH koniec intracelulárne. Hydrofóbne transmembránové domény sú spojené troma extracelulárnymi a troma cytoplazmatickými slučkami.

V aktivovanom stave G proteíny ovplyvňujú s membránou súvisiace enzýmy, ktoré regulujú koncentráciu intracelulárnych mediátorov (druhých poslov), čím ovplyvňujú aktivitu enzýmov a iónových kanálov. G proteíny môžu byť stimulačné a inhibičné. β -adrenergické receptory a α_2 podtyp adrenergických receptorov interaguje s G proteínom, ktorý ovplyvňuje aktivitu adenylátcyklázy. α_1 podtyp adrenergických receptorov

Trieda	Podtrieda	Podtyp	G-proteín	Transdukčný mechanizmus
α	α_1	α_{1A}	$G_{q/11}$	$\uparrow PLC \uparrow DAG \uparrow IP_3 \uparrow [Ca^{2+}]_i$
		α_{1B}		
		α_{1D}		
	α_2	α_{2A}	G_i/G_o	$\downarrow AC \downarrow cAMP \downarrow gK^+ \downarrow [Ca^{2+}]_i$
		α_{2B}		
		α_{2C}		
β	β_1		G_s	$\uparrow AC \uparrow cAMP \uparrow [Ca^{2+}]_i \uparrow gK^+$
	β_2		G_s/G_i	
	β_3		G_s	

Tabuľka 7. Klasifikácia receptorov pre noradrenalin a adrenalin a mechanizmy transdukcie signálu. AC – adenylátcykláza; cAMP – cyklický adenosíntrifosfát; DAG – 1,2-diacylglycerol; IP_3 – inozitol 1,4,5-trisfosfát; PLC – fosfolipáza C.

tiež interaguje s G proteínom, ktorý ale reguluje aktivitu fosfolipázy C (tab. 7). Uvedené G proteíny ovplyvňujú intracelulárne hladiny cAMP, metabolitov fosfolipidov a vápnika, pričom tieto molekuly slúžia ako druhí poslovia, ktorí vyvolávajú odpoveď danej efektorovej bunky prostredníctvom stimulácie fosforylácie enzýmov a ďalších intracelulárnych proteínov (Young a Landsberg, 1998).

α -adrenergické receptory

α -adrenergické receptory sprostredkujú rôzne reakcie, medzi ktoré patrí napríklad vazokonstrikcia (tab. 8). Adrenalin a noradrenalin sú účinnými neselektívnymi agonistami α receptorov. α_2 -receptory sa nachádzajú na presynaptickej membráne sympatických nervových zakončení, obsahujú ich cholinergické neuróny tráviaceho traktu, neuróny centrálného nervového systému podieľajúce sa na regulácii kardiovaskulárneho systému, činnosti trombocytov a buniek krvných ciev. α_2 -receptory sprostredkujú inhibíciu uvoľňovania noradrenalinu z adrenergických neurónov, acetylcholinu z cholinergických neurónov a potencujú baroreceptorovú vazodepresorickú reakciu sprostredkovanú centrálnymi regulačnými neurónmi, agregáciu trombocytov a vazokonstrikciu.

α_1 a α_2 -receptory využívajú rozdielne mechanizmy, ktoré zodpovedajú za reakciu bunky na obsadenie týchto receptorov katecholamínmi (Young a Landsberg, 1998).

α_1 -receptory. Indukcia reakcií sprostredkovaných α_1 -receptormi v efektorových tkanivách zahŕňa mobilizáciu vápnika a membránových fosfolipidov, predovšetkým fosfatidylinozitolu. Vázba agonistu na α_1 -receptor vedie prostredníctvom G_q proteínu k aktivácii fosfolipázy C. Aktivácia fosfolipázy C následne katalyzuje hydrolýzu membránových fosfolipidov ako je fosfatidylinozitol 4,5-bisfosfát na inozitol 1,4,5-trisfosfát (IP_3) a 1,2-diacylglycerol (DAG). Ako IP_3 , tak DAG účinkujú ako druhí posli, pričom IP_3 rýchlo zvyšuje koncentráciu vápnika v cytoplazme a DAG aktivuje proteínkinázu C (Young a Landsberg, 1998).

Typ receptora	Účinky
α_1	vazokonstrikcia artérií a vén; zníženie motility hladkého svalstva tráviaceho traktu; kontrakcia hladkých svalov muscoli errectores pili, uretry, uretrálnych sfinkterov, močového mechúra, uteru počas gravidity, bronchov; dilatácia pupily a relaxácia muscoli ciliares; pozitívne inotropný účinok; zvýšená sekrécia slinných žliaz a zvýšenie obsahu draslíka v slinách; zvýšená sekrécia potných žliaz; zvýšená reabsorpcia sodíka v renálnych tubuloch; glykogenolýza a glukoneogenéza; stimulácia imunitných funkcií; ejakulácia
α_2	zníženie uvoľňovania noradrenalínu zo sympatikových nervových zakončení (presynaptický účinok); inhibícia lipolýzy v tukovom tkanive; inhibícia uvoľňovania inzulínu a glukagónu z pankreasu; stimulácia agregácie trombocytov; kontrakcia sfinkterov v gastrointestinálnom trakte; zníženie sérových hladín draslíka
β_1	pozitívne chronotropný, inotropný, lusitropný a batmotropný účinok; stimulácia uvoľňovania renínu z juxtaglomerulárnych buniek; lipolýza v tukovom tkanive
β_2	vazodilatácia artérií a vén, relaxácia hladkého svalstva uteru, gastrointestinálneho traktu, bronchov, sfinkterov močových ciest, musculus detrusor urinae; kontrakcia sfinkterov gastrointestinálneho traktu; pozitívne chronotropný, inotropný a batmotropný účinok; zvýšená sekrécia inzulínu a endorfinov; stimulácia hepatálnej glykogenolýzy a glukoneogenézy; glykogenolýza a uvoľňovanie laktátu z kostrových svalov; zníženie sérových koncentrácií draslíka a horčíka; zahustená sekrécia slinných žliaz; imunosupresívne účinky; stimulácie hematopoézy; zvýšenie sily svalových kontrakcií; uvoľňovanie prokoagulačných a fibrinolytických faktorov; zvýšené odstraňovanie intersticiálnej tekutiny z pľúcneho parenchýmu; zvýšenie bazálneho metabolizmu a spotreby kyslíka bunkami
β_3	zvýšená lipolýza v tukovom tkanive; zvýšenie termogenézy v hnedom tuku; vazodilatácia artérií a vén

Tabuľka 8. Prehľad účinkov katecholamínov v závislosti od stimulácie jednotlivých typov adrenergických receptorov (upravené podľa Young a Landsberg, 1998; Dunser a Hasibeder, 2009).

α_2 -receptory. Prenos signálov sprostredkovaný aktiváciou α_2 -receptorov v efektorových tkanivách je komplexnejší v porovnaní s α_1 -receptorovým transdukčným mechanizmom. Deje súvisiace s obsadením α_2 -receptorov súvisia aspoň čiastočne s inhibíciou enzýmu adenylátcyklázy. Vázba agonistu na α_2 -receptory aktivuje G_i proteín ktorý antagonizuje aktiváciu adenylátcyklázy sprostredkovanú G_s proteínom. Avšak nie všetky reakcie na stimuláciu α_2 -receptorov zahŕňajú inhibíciu adenylátcyklázy. Vazokonstrikcia sprostredkovaná α_2 -receptormi zahŕňa vstup extracelulárneho vápnika, zatiaľ čo presynaptická inhibícia uvoľňovania noradrenalínu závisí na inhibícii vstupu vápnika v dôsledku redukcie aktivity N-typu vápnikového kanála v membráne neurónu. Okrem toho sa môže na mechanizmoch transdukcie signálov α_2 -receptormi podieľať zvýšenie výmeny iónov sodíka za vodíkové ióny, čo vedie k vzostupu intracelulárneho pH, uvoľneniu vápnika viazaného na plazmatickú membránu do bunky a aktiváciu fosfolipázy A (Young a Landsberg, 1998).

β -adrenergické receptory

β -receptory sprostredkujú stimuláciu činnosti srdca, bronchodilatáciu a vazodilatáciu (tab. 8). Adrenalin a noradrenalin sú neselektívni agonisti β -adrenergických recep-

torov. β_1 -receptory sprostredkujú stimuláciu činnosti srdca a lipolýzu, β_2 -receptory sprostredkujú bronchodilatáciu, vazodilatáciu a presynaptickú stimuláciu uvoľňovania noradrenalinu zo sympatických nervových zakončení. Noradrenalin je účinnejším agonistom pre β_3 -receptory ako adrenalin. To naznačuje, že β_3 -receptory sú orientované viac na väzbu s noradrenalinom, uvoľneným zo sympatických nervových zakončení, ako na cirkulujúce katecholamíny. β_3 -receptory sa nachádzajú prevažne v tukovom tkanive (obzvlášť v hnedom tuku), žľzníku a hrubom čreve.

Agonisti pre všetky tri podtypy β -receptorov stimulujú adenylátcyklázu a zvyšujú intracelulárne hladiny druhého posla, cAMP. Vzostup intracelulárnej cAMP aktivuje proteínkinázu A a ďalšie cAMP závislé preteínkinázy, ktoré fosforylujú rôzne proteíny. Alterácia funkčného stavu týchto proteínov sprostredkúva špecifickú reakciu efektorových tkanív na stimuláciu β -receptorov (Young a Landsberg, 1998).

Zmeny v počte a funkciách adrenergických receptorov

Fyziologické reakcie na adrenergickú stimuláciu. Reaktivita periférnych efektorových tkanív na adrenergickú stimuláciu môže byť ovplyvnená zmenami teploty, chemickým zložením extracelulárnej tekutiny a hladinami rôznych hormónov a mediátorov. Takéto zmeny v reaktivite môžu byť podmienené adrenergickými receptormi, konkrétne zmenami v ich počte alebo zmenami v ich afinite k agonistom, prípadne zmenami na postreceptorových miestach. Alterácia v reaktivite receptorov, súvisiaca sekundárne s aktiváciou receptorov agonistami, sa označuje ako homológna regulácia. Zmeny, ktoré sú vyvolané zmenami vo vonkajšom okolí buniek alebo interakciami medzi agonistom a receptorom, ktoré sa ale netýkajú daného podtypu receptora, sa označujú ako heterológne regulácie.

Postupný pokles fyziologickej reakcie aj napriek pretrvávajúcej expozícii efektorových tkanív agonistovi sa označuje ako desenzitizácia alebo tachyfylaxia. Medzi mechanizmy, ktoré spôsobujú desenzitizáciu, patrí pokles v efektivite signálnej transdukcie spôsobený obmedzením spriahnutia medzi adrenergickým receptorom a G proteínom (k čomu môže dôjsť v priebehu minút) a v poklese počtu receptorov nachádzajúcich sa v bunkovej membráne (čo môže nastať v priebehu minút, hodín alebo dní). Tento druhý proces sa označuje ako „down-regulácia“ receptorov a môže sa vyskytovať sekundárne v dôsledku internalizácie a degradácie membránových receptorov alebo v dôsledku obmedzenia syntézy receptorových proteínov. Na vzniku desenzitizácie sa môže podieľať aj „down regulácia“ G proteínov alebo proteínkinázy. Ako desenzitizácia, tak aj „down regulácia“ môžu byť homológne alebo heterológne v závislosti od úlohy špecifických adrenergických agonistov v sprostredkovaní obmedzenia reaktivity efektorového tkaniva (Young a Landsberg, 1998).

Pri homológnej desenzitizácii dochádza k fosforylácii aktivovaného receptora proteínkinázami (kinázami receptorov spriahnutých s G proteínmi). Pre homológnu desenzitizáciu teda platí, že pri nej dochádza k desenzitizácii aktivovaných receptorov spriahnutých s G proteínom. Základným predpokladom fosforylácie kinázami je väzba agonistu na daný receptor. Väzbou agonistu na receptor dochádza ku konformačnej zmene receptora, ktorá vedie k expozícii časti jeho molekuly pre pôsobenie kinázy. Ďalším krokom umožňujúcim fosforyláciu je interakcia s aktivačnými miestami receptorov. Kinázy receptorov spriahnutých s G proteínmi sú aktivované priamo $\beta\gamma$ komplexom G proteínov. Okrem proteínkináz sa v desenzitizácii uplatňujú aj arrestíny (pozri nižšie).

Pre heterológnu desenzitizáciu je charakteristické, že pri aktivácii jedného typu receptora dochádza k inhibícii iného, heterológneho typu receptora spriahnutého s G proteínom. Pri heterológnej desenzitizácii nedochádza k fosforylácii receptorov kinázami receptorov spriahnutých s G proteínmi a v stabilizácii fosforylovanej formy receptorov sa neuplatňujú arrestíny. Pri heterológnej desenzitizácii sú receptory fosforylované kinázami aktivovanými druhými posolmi (proteínkináza A a proteínkináza C). V prípade adrenergických receptorov teda k heterológnej desenzitizácii dochádza vtedy, keď sa začne vo zvýšenej miere syntetizovať druhý posol (aktivujúci proteínkinázu A alebo proteínkinázu C) v dôsledku aktivácie iných ako adrenergických receptorov (Hosey, 1999; Mysliveček a Trojan, 2002).

Regulácia krátkodobých zmien vo funkciách receptorov. Fosforylácia receptorov zohráva centrálnu úlohu v akútnej desenzitizácii adrenergických receptorov. Po fosforylácii β -adrenergických receptorov dochádza k vzostupu afinity k väzbe proteínu β -arrestínu na cytoplazmatický koniec receptora. Komplex receptor- β -arrestín stericky bráni spriahnutiu receptora s G proteínom a adenylátcyklázou, čím dochádza k veľmi rýchlemu poklesu reaktivity na ďalšiu stimuláciu tohto receptora agonistom. Fosforylované receptory potom môžu byť premiestnené do vnútorného priestoru bunky (sekvestrované), kde dochádza k defosforylácii proteínov a recyklácii receptorov a ich včleneniu do bunkovej membrány, čo vedie k resenzitizácii, alebo sú receptory degradované a tým eliminované. Desenzitizácia je vyvolaná primárne fosforyláciou receptorov, pretože k nej dochádza príliš rýchlo na to, aby v tomto procese zohrávala hlavnú úlohu sekvestrácia, t.j. premiestnenie receptorov z membrány do vnútra bunky. Fosforylácia receptorov obsadených agonistami, ktorá je spôsobená kinázou β -adrenergických receptorov je príkladom homológnej desenzitizácie. Pretože k nej dochádza najčastejšie pri vysokých koncentráciách agonistov, môže homológna desenzitizácia zohrávať významnú úlohu v synaptickom prenose.

Adrenergické receptory môžu predstavovať substráty pre proteínkinázu A a proteínkinázu C, ktoré fosforylujú receptorové proteíny na miestach odlišných od tých, ktoré sú fosforylované kinázou β -adrenergických receptorov a jej podobnými kinázami. Preto desenzitizácia receptorov prostredníctvom fosforylácie sprostredkovanej týmito kinázami nezahŕňa alterácie vo väzbe β -arrestínu na receptory. Okrem toho obmedzenie tvorby cAMP inhibíciou adenylátcyklázy zvyšuje reaktivitu β -adrenergických receptorov. Na rozdiel od desenzitizácie spôsobenej kinázou β -adrenergických receptorov, fosforylácia týmito kinázami nezávisí od konformácie adrenergických receptorov, a preto nezávisí od obsadenosti špecifických receptorov ich agonistami. Pretože chemické látky, ako napríklad acetylcholín, aktivujú kinázy schopné fosforylovať adrenergické receptory, tieto dráhy vytvárajú mechanizmy pre akútnu heterológnu desenzitizáciu, ktorá môže byť obzvlášť významná v situáciách, kedy sú koncentrácie agonistov nízke.

Adrenergické receptory sa navzájom líšia náchylnosťou k desenzitizácii alebo k premiestneniu do vnútra bunky vyvolanom pôsobením agonistov. Z β -receptorov sú najnáchylnejšie k fosforylácii či už kinázou β -adrenergických receptorov alebo proteínkinázou A β_2 -receptory, najmenej náchylné sú β_3 -receptory. β_2 -receptory vo väčšej miere podliehajú premiestneniu do vnútra bunky po pôsobení agonistov v porovnaní s β_1 a β_3 -receptormi (Young a Landsberg, 1998).

Regulácia subakútnych alebo chronických zmien v počte receptorov. Dlhotrvalá expozícia adrenergickým agonistom vedie k down-regulácii receptorov. Aj keď zmeny v počte receptorov, ktoré nastávajú počas minút až hodín primárne odrážajú sekvestráciu receptorov vo vnútornom priestore buniek, zmeny prebiehajúce v dlhších časových intervaloch môžu tiež odrážať pokles v syntéze molekúl receptorov. Syntéza proteínov receptorov *de novo* je pravdepodobne potrebná pre následnú úpravu počtu receptorov a môže byť významným faktorom, zabezpečujúcim rovnovážny stav počtu receptorov počas pretrvávajúcej expozície receptorov ich agonistami. Adrenergickí agonisti ovplyvňujú syntézu receptorov prostredníctvom účinkov na génovú transkripciu a na stabilitu mRNA pre proteíny receptorov. Účinky katecholamínov na génovú transkripciu sú sprostredkované, prínajmenšom čiastočne, prostredníctvom zmien intracelulárnych hladín cAMP. Dlhodobá expozícia agonistom ale môže viesť k poklesu mRNA pre proteíny adrenergických receptorov. Podobne ako pri desenzitizácii, homológna down-regulácia má rôzne účinky na jednotlivé subtypy α a β -adrenergických receptorov. β_2 -podtyp je najnáchylnejší β -adrenergický receptor na narušenie spriahnutia s G proteínom, sekvestráciu a down-reguláciu.

Glukokortikoidy, inzulín, hormóny štítnej žľazy, estrogény, androgény a mineralokortikoidy ovplyvňujú reguláciu génovej transkripcie adrenergických receptorov, vyvolávajú zmeny v počte receptorov a v prenose signálov dráhami adrenergických receptorov, a tým ovplyvňujú reakcie cieľových tkanív na katecholamíny. Pretože účinky rôznych hormónov alebo mediátorov na α a β -adrenergické receptory sú tkanivovo a receptorovo špecifické, je obtiažne na základe individuálnych bunkových dejov predpovedať celkový účinok daného hormónu na adrenergickú reaktivitu v konkrétnom tkanive. Tak napríklad glukokortikoidy vyvolávajú expresiu β -adrenergických receptorov v bunkách hladkých svalov a adipocytov, pričom ale aktivácia adrenergických receptorov vedie k zvýšeniu cAMP v bunkách hladkých svalov, zatiaľ čo v adipocytoch je znížená. Účinky glukokortikoidov v bunkách hladkých svalov vyvažujú účinky β_2 -adrenergických agonistov, ktoré spôsobujú down-reguláciu β_2 -receptorov (Young a Landsberg, 1998).

Fyziologický význam zmien v počte adrenergických receptorov. Pretože maximálna fyziologická odpoveď môže byť vyvolaná už vtedy, keď je obsadená iba malá časť z celkového počtu adrenergických receptorov, význam zmien v počte adrenergických receptorov je nejasný. Interakcie agonistu a receptora ale zodpovedajú zákonom účinku množstva, t.j. zvýšený počet adrenergických receptorov zvyšuje pravdepodobnosť interakcií medzi receptorom a agonistom a posúva krivku dávka-odpoveď doľava, čo naznačuje vzostup senzitivity. Prítomnosť „záložných“ receptorov (receptorovej rezervy) naznačuje, že zmeny v počte receptorov sú prevádzané do alterácií v ich senzitivite na pôsobenie agonistov. Skutočne, alterácia v počte receptorov koreluje so zmenami v senzitivite na katecholamíny v artériách a vénach. Naviac, v dôsledku inaktivácie receptorov obsadených agonistami prostredníctvom homológnej desenzitizácie, pokračujúca reakcia efektorových tkanív na stimuláciu agonistom závisí od tejto rezervy receptorov. Zmeny v počte receptorov predstavujú ale iba jeden z faktotov určujúcich senzitivitu efektorových tkanív na katecholamíny (Young a Landsberg, 1998).

Účinky katecholamínov

Katecholamíny ovplyvňujú prakticky všetky tkanivá a väčšinu funkcií organizmu (tab. 6). Vo väčšine situácií sa spoločne s inými hormónmi a ďalšími zložkami nervového systému zúčastňujú na regulácii fyziologických procesov, čím sa podieľajú na redundancii, ktorá zabezpečuje ako fyziologickú rezervu, tak aj precíznu a diferencovanú reguláciu. Zapojenie sympatikoadrenálneho systému v rôznorodých procesoch naznačuje jeho integračnú úlohu v súvislosti s potrebami organizmu ako celku.

Účinky katecholamínov možno vo všeobecnosti rozdeliť na kardiovaskulárne, viscerálne a metabolické, pričom medzi nimi dochádza k vzájomnému prekrývaniu. Vo všeobecnosti sa kardiovaskulárne účinky podieľajú na regulácii srdcového výdaja a presmerovaní krvného prietoku; viscerálne účinky zahŕňajú reguláciu vegetatívnych funkcií v iných systémoch a metabolické účinky zahŕňajú mobilizáciu energetických rezerv zo zásobných depot, reguláciu vychytávania kyslíka a udržiavanie konštantného zloženia extracelulárnych tekutín.

Obzvlášť významné sú účinky katecholamínov uvoľnených počas pôsobenia stresorov z drene nadobličiek a sympatikových nervových zakončení, kedy ovplyvňujú činnosť väčšiny orgánov organizmu tak, aby zvládol pôsobenie stresorov. Noradrenalín uvoľnený zo sympatikových nervov ovplyvňuje činnosť buniek inervovaných tkanív. Adrenalin a noradrenalin, uvoľnené z drene nadobličiek, okrem účinkov podobných s účinkami noradrenalinu uvoľneného zo sympatikových nervových zakončení, môžu navyše ovplyvňovať aj činnosť tých buniek tkanív, ktoré nie sú inervované sympatikovými nervami. Keďže katecholamíny neprechádzajú hematoencefalickou bariérou, neovplyvňuje cirkulujúci adrenalin a noradrenalin priamo činnosť neurónov mozgu (Young a Landsberg, 1998).

Kardiovaskulárne účinky

Úprava periférnej rezistencie sprostredkovaná sympatikovým systémom sa podieľa na udržiavaní integrity cirkulácie s cieľom zabezpečiť adekvátnu perfúziu vitálnych orgánových systémov aj počas situácií spojených s pôsobením stresorov. Aj keď sympatikové nervy inervujúce srdce a cievy sú v regulácii kardiovaskulárnych funkcií veľmi významné, cirkulujúce katecholamíny z drene nadobličiek môžu čiastočne kompenzovať nedostatočnú sympatikovú reakciu (Young a Landsberg, 1998).

Cievne účinky. Vazokonstrikcia ciev zahŕňajúcich artérie, vény a lymfatické cievy je sprostredkovaná α_1 a α_2 -receptormi. Arteriálne α -receptory regulujú periférnu re-

Arteriálne riečiisko	α_1	α_2	β_1	β_2	β_3
aorta	+	+	+	+	+
koronárne cievy	++	+	+++	++	+
pľúca	++	+	++	++	+
mozog	+	-	+	+	-
pečeň	++	+	+	++	+
mezentérium	+++	++	++	+++	+
obličky	++	+	+	+	+
svaly	+++	++	+	++	+
koža	+++	+	+	++	+++

Tabuľka 9. Distribúcia adrenergických receptorov v jednotlivých úsekoch cievneho riečiška (upravené podľa Dunser a Hasibeder, 2009).

zistenciu a perfúziu tkanív, venózne α -receptory regulujú kapacitanciu vén, a tým aj objem cirkulujúcej krvi. Artérie a vény vo viacerých krvných riečiškách, zahŕňajúcich pľúcne, koronárne a renálne, obsahujú ako α_1 , tak aj α_2 -receptory, avšak distribúcia jednotlivých podtypov týchto receptorov je heterogénna v každom z týchto riečisk (tab. 9). Vo všeobecnosti α_1 -receptory prevládajú vo veľkých artériách, α_2 -receptory prevládajú vo vénach a oba typy receptorov sprostredkujú vazokonstrikciu v odporových cievach. Prostredníctvom inhibície uvoľňovania noradrenalinu zo sympatikových nervov modulujú α_2 -receptory vazomotorický tonus aj nepriamo. Okrem toho uvoľňujú sympatikové nervy aj ďalšie mediátory a neuropeptidy, ako sú ATP, neuropeptid Y, galanín a opioidy, ktoré sprostredkujú vazokonstrikciu. Avšak význam týchto kótransmiterov v regulácii cievneho tonusu zostáva nejasný.

Cirkulujúce katecholamíny a sympatikové nervy sprostredkujú aj vazodilatáciu. Nízke hladiny cirkulujúceho adrenalínu spôsobujú vazodilatáciu stimuláciou neinervovaných β_2 -receptorov, predovšetkým v cievach kostrových svalov. U zvierat aktivácia ako α tak β -receptorov pôsobí stimulačne na tvorbu oxidu dusnatého, čo vedie k vazodilatácii. Narušenie vazodilatácie vyvolanej stimuláciou β -receptorov u pacientov s aterosklerózou koronárnych artérií môže byť dôsledkom endoteliálnej dysfunkcie pri tomto ochorení. Vazodilatáciu môže vyvolávať aj cholinergická neurotransmisia stimuláciou tvorby oxidu dusnatého endotelom. Význam uvoľňovania acetylcholínu z určitých sympatikových zakončení v regulácii tonusu cievnej steny je ale nejasný.

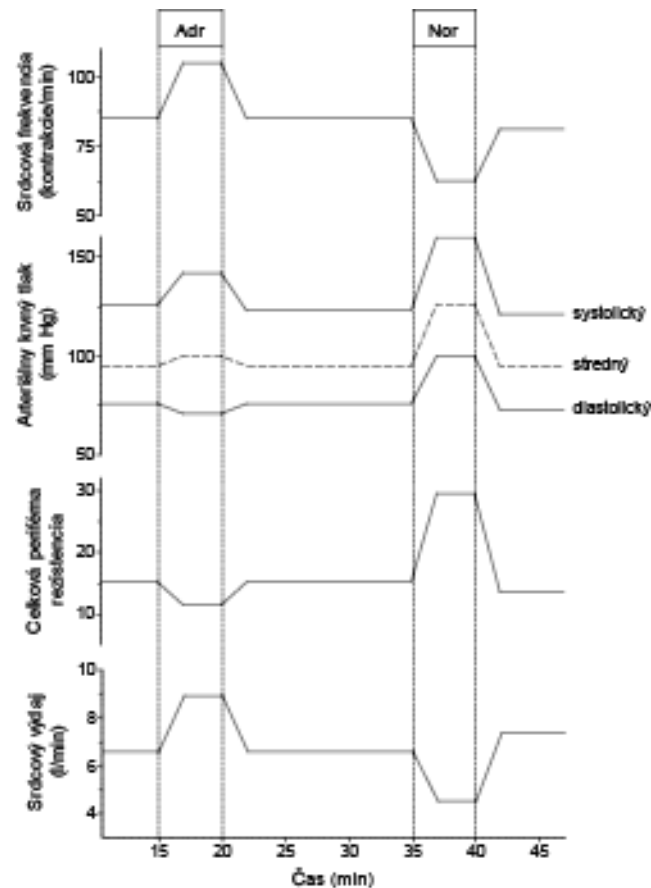
Vazokonstrikčná reakcia na sympatickú stimuláciu je v inervovanom cievnom riečišku modifikovaná lokálnymi faktormi, akým je napríklad teplota. Vazokonstrikcia sprostredkovaná α_2 -receptormi je viac náchylná na inhibíciu acidózou, hypoxiou a endotoxémiou ako vazokonstrikcia sprostredkovaná α_1 -receptormi. Takáto rozdielna vazokonstrikčná reakcia v mikrocirkulácii môže slúžiť na presmerovanie lokálneho krv-

ného prietoku bez toho, aby došlo k alterácii v celkovej cievnej rezistencii a krvnom tlaku (Young a Landsberg, 1998).

Kardiálne účinky. Priame účinky katecholamínov na činnosť srdca sú sprostredkované prevažne postsynaptickými β_1 -receptormi a zahŕňajú zvýšenie srdcovej frekvencie, zosilnenie kontraktility a zrýchlenie prenosovej rýchlosti, pričom všetky uvedené reakcie sa podieľajú na zvýšení srdcového výdaja. Zvýšenie srdcovej kontraktility je sekundárnym následkom zvýšenej rýchlosti spontánnej diastolickej depolarizácie pacemakerových buniek a má za následok zvýšený srdcový výkon vzhľadom na dĺžku komorových svalových vlákien v diastole. Zvýšený venózy návrat vyvolaný venokonstrikciou podmienenou katecholamínmi tiež zvyšuje silu kontrakcií predsiení, čím dochádza k zvýšeniu kontraktility komôr v dôsledku zvýšenej dĺžky svalových vlákien v diastole. Okrem toho zvýšená prenosová rýchlosť vo vodivom systéme srdca má za následok synchronnejšiu kontrakciu komôr, čo vedie k úspornejšiemu srdcovému výkonu. Biologickým dôsledkom stimulácie srdca katecholamínmi je zvýšenie spotreby kyslíka myokardom. Katecholamíny tiež zvyšujú dráždivosť myokardu a vyvolávajú extrasystoly a občas aj závažnejšie srdcové dysrhythmie (Young a Landsberg, 1998).

Plytvanie kyslíkom. Nadmerná stimulácia β -adrenergických receptorov kardiomyocytov má vzhľadom na výkon myokardu za následok disproporcionálny nárast spotreby kyslíka. Tento fenomén sa označuje ako plytvanie kyslíkom (oxygen-wasting effect). Plytvanie kyslíkom v srdci spôsobené katecholamínmi je dôsledkom zvýšenej využitia energie, spojenej so zvýšením kontrakčného stavu kardiomyocytov (Chandler a spol., 1968). Na plytvaní kyslíkom v kardiomyocytoch počas situácií spojených s vysokými plazmatickými hladinami katecholamínov sa podieľa aj rozpojenie (uncoupling) oxidatívnej fosforylácie v mitochondriách (Sobel a spol., 1966; Adameova a spol., 2009). Tento efekt sa okrem iného prejavuje aj zvýšenou tvorbou tepla v myokarde (Parratt, 1969). Preto sa efekt plytvania kyslíkom vyvolaný katecholamínmi označuje aj ako myokardiálny kalorický účinok (Parratt a Wadsworth, 1970).

Komplexné kardiovaskulárne účinky. Noradrenalín vyvoláva vo väčšine, ak nie vo všetkých orgánoch, vazokonstrikciu prostredníctvom α_1 -receptorov, avšak adrenalín cievy v kostrových svaloch a pečeni dilatuje stimuláciou β_2 -receptorov, čo obvykle preváži nad vazokonstrikčným účinkom adrenalínu v iných tkanivách. Preto účinkom adrenalínu celková periférna rezistencia klesá. Keď sa zdravým jedincom alebo experimentálnym zvieratám pomaly podáva intravenózne noradrenalín, systolický a diastolický tlak súpa. Hypertenzia potom stimuluje karotické a aortálne baroreceptory, čo spôsobuje reflexnú bradykardiu, ktorá potlačí kardioakceleračný účinok noradrenalínu, a preto srdcový výdaj klesá. Adrenalín vyvoláva zväčšenie amplitúdy pulzového tlaku, ale pretože stimulácia baroreceptorov nestačí k zastreniu priamych účinkov tohto hormónu na srdce, srdcová frekvencia a výdaj stúpajú (obr. 25). Výrazná aktivácia sympatikoadrenálneho systému počas stresu spôsobuje zvýšenie krvného tlaku prostredníctvom zvýšenia periférnej cievnej rezistencie a zvýšeného srdcového výdaja. Pri aktivácii sympatikoneurálneho systému dochádza k redistribúcii krvi so zvýšením prekrvenia svalstva a znížením prekrvením splanchnických oblastí a kože (Young a Landsberg, 1998; Ganong, 2005).



Obrázok 25. Cirkulačné zmeny vyvolané u ľudí pomalou intravenóznou aplikáciou adrenalínu (Adr) a noradrenalínu (Nor; upravené podľa Ganong, 2005).

Viscerálne účinky

Katecholamíny ovplyvňujú celé spektrum procesov prebiehajúcich vo vnútorných orgánoch.

Hladké svalstvo. Všeobecným pravidlom je, že katecholamíny vyvolávajú relaxáciu hladkého svalstva prostredníctvom β_2 -receptorov a kontrakciu hladkosvalových buniek stimuláciou α receptorov. Sympatiková stimulácia znižuje tonus hladkých svalov čreva a močového mechúra a spôsobuje kontrakciu sfinkterov v týchto orgánoch. Relaxácia hladkého svalstva sa tradične prisudzuje β_2 podtypu adrenergických receptorov, avšak zdá sa, že sa na nej môžu podieľať aj β_3 -receptory, konkrétne v gastrointestinálnom trakte a bronchoch. U intaktných zvierat vplyv katecholamínov na hladké svalstvo tráviaceho traktu úzko súvisí s činnosťou enterického nervového systému. Sympati-

kové nervové zakončenia, ktoré sa nachádzajú v blízkosti buniek myenterických ganglií a postgangliových sympatikových vlákien, vyvolávajú presynaptický inhibičný účinok na cholinergickú ako aj necholinergickú a nadrenergickú neurotransmisiu prostredníctvom α_2 -receptorov. Inhibícia črevnej motility vyvolaná katecholamínmi môže byť spôsobená buď relaxáciou prostredníctvom stimulácie β -receptorov alebo inhibíciou uvoľňovania acetylcholínu (alebo oxidu dusnatého) prostredníctvom väzby katecholamínov na α_2 -receptory. Črevná motilita závisí od rovnováhy medzi sympatikovými a parasympatikovými účinkami. V prípade, že prevažuje pôsobenie sympatika, môže sa rozvinúť až paralytický ileus. Motilitu tráviaceho traktu môžu ovplyvniť aj neuropeptidy, kolokalizované a uvoľňované spoločne s noradrenalinom (napr. neuropeptid Y).

Svalovina bronchov je husto inervovaná parasympatikovými nervovými zakončeniami. Sympatikový nervový systém zohráva v regulácii odporu dýchacích ciest iba malú úlohu. Účinky katecholamínov na rôzne funkcie pľúc sú sprostredkované prevažne prostredníctvom β_2 -adrenergických receptorov, ktoré môžu byť stimulované cirkulujúcim adrenalinom.

Myoepiteliálne bunky, ktoré obsahujú kontraktilné zložky, ale nie sú pravými hladkosvalovými bunkami, sa nachádzajú v tkanive prsníka (v mliekovodoch) a v ováriách (v stene Graafovho folikulu). Katecholamíny stimulujú kontrakciu týchto štruktúr, čím sa podieľajú na ejekcii mlieka a ovulácii. Kontraktilné bunky v prostate a kapsule testes tiež reagujú na noradrenalin a sympatikovú nervovú stimuláciu. Obštrukcia močového mechúra u mužov so zväčšenou prostatou je čiastočne spôsobená kontrakciou hladkého svalstva v dôsledku stimulácie α_1 -receptorov (Young a Landsberg, 1998).

Transport tekutín a elektrolytov. Katecholamíny ovplyvňujú presun vody a iónov cez povrchové membrány, napríklad v čreve, žľníku, priedušnici, rohovke a obličkovom epiteli. Podobne ovplyvňujú sekréciu tekutín do vnútroočného priestoru, a preto sa používajú α -adrenergickí agonisti a β -adrenergickí antagonisti v liečbe glaukómu. Stimulácia α -receptorov podporuje absorpciu sodíka a vody v čreve, čím sa katecholamíny prostredníctvom účinkov na metabolizmus vody a elektrolytov v tráviacom trakte môžu podieľať na homeostatických reguláciách extracelulárnej tekutiny. Apokrinné potenie v oblasti axíl a genitálu je stimulované katecholamínmi, zatiaľ čo ekkrinné potenie v iných oblastiach kože podieľajúce sa na regulácii telesnej teploty je sprostredkované postgangliovými sympatikovými vláknami uvoľňujúcimi acetylcholín.

Injekcia adrenalínu aj noradrenalínu vyvoláva iniciálne zvýšenie plazmatických hladín K^+ , pretože sa K^+ uvoľňuje z pečene. Nasleduje predĺžený pokles plazmatického K^+ , pretože viac K^+ vstupuje do buniek kostrových svalov, čo je sprostredkované β_2 -adrenergickými receptormi. Existujú dôkazy, že aktivácia α -receptorov tomuto účinku zabráňuje. Katecholamíny preto môžu zohrávať významnú úlohu v regulácii pomeru medzi extracelulárnymi a intracelulárnymi koncentráciami K^+ (Young a Landsberg, 1998).

Sekrécia proteínov. Katecholamíny stimulujú sekréciu peptidov do slz, slín, pankreatickej šťavy a prostatickej tekutiny a podporujú uvoľňovanie hlienu z mukózy žalúdka a epitelu bronchov (Young a Landsberg, 1998).

Bunkový rast a delenie. Katecholamíny stimulujú rast buniek a ich delenie v rôznych tkanivách, zahŕňajúcich priušnú žľazu a neustále sa deliace tkanivá ako je črevný epitel,

erytroidné prekursor v kostnej dreni a pravdepodobne aj spermatocyty. Stimulácia katecholamínmi sa podieľa na vývine adaptačnej hypertrofie myokardu, kostrového svalstva a hladkého svalstva ciev. Sympatiková aktivácia je spojená aj s hyperpláziou hnedého tukového tkaniva a prostaty. Vo všeobecnosti zvýšenie proliferácie buniek vyvolané katecholamínmi alebo inými neurotransmitermi je sprostredkované inhibíciou tvorby cAMP (Young a Landsberg, 1998).

V poslednom období sa skúma aj úloha katecholamínov v modulácii delenia nádorových buniek. Katecholamíny pôsobia stimulačne na rast určitých nádorov jednak priamo aktiváciou adrenergických receptorov na nádorových bunkách, jednak nepriamo, stimuláciou angiogenézy a moduláciou činnosti imunitného systému (bližšie pozri kapitolu Nádorové choroby).

Hemostáza. Adrenalin zvyšuje množstvo trombocytov a podporuje agregáciu trombocytov prostredníctvom stimulácie α_2 -receptorov. Adrenalin tiež zvyšuje hladiny cirkulujúceho faktora VIII, von Willebrandovho faktora a tkanivového aktivátora plazminogénu a znižuje hladiny inhibítora plazminogénového aktivátora v plazme. Adrenalin podporuje syntézu fibrinogénu v pečeni. Zmeny v plazmatických hladinách adrenalinu často korelujú s ukazovateľmi koagulácie a fibrinolýzy, čo poukazuje na úlohu adrenalinu v modulácii týchto procesov (Young a Landsberg, 1998).

Imunitné funkcie. Slezina, týmus a lymfatické uzliny sú bohato inervované sympatickými vláknami. To umožňuje podnetom regulujúcim aktivitu sympatiko-adrenálneho systému (napr. emocionálny a nutričný stav, fyzická aktivita) ovplyvňovať činnosť imunitného systému (Young a Landsberg, 1998).

Mechanická hyperalgiezia a zápal. Zápal a hyperalgiezia, vznikajúce v dôsledku poškodenia tkanív, predstavujú obranné reakcie pozorovateľné vo všetkých tkanivách, v ktorých dochádza k reparačným procesom. Mechanizmy zápalovej reakcie sú výsledkom periférnych procesov, zahŕňajúcich imunitné bunky a ďalšie bunky podieľajúce sa na zápalovom procese, ako aj bunky formujúce cievy. Z tohto hľadiska je potom základným mechanizmom hyperalgiezie počas zápalu senzitivizácia nociceptorov zápalovými mediátormi, čo vedie k centrálnym zmenám (centrálnej senzitivizácii) a adekvátnemu protektívnemu správaniu. V modeli experimentálneho zápalu synoviálneho tkaniva kolenného kĺbu u potkanov a mechanického hyperalgestického správania vyvolaného intradermálnym injekčným podaním zápalového mediátora bradykinínu bolo preukázané, že protektívne reakcie organizmu, zápal a senzitivizácia nociceptorov, sú ovplyvňované sympatiko-adrenálnym systémom, konkrétne adrenalinom uvoľňovaným z drene nadobličiek. Aj keď sú oba modely (bradykinínom vyvolaná extravazácia plazmy v synovii kolenného kĺbu a bradykinínom vyvolané mechanické hyperalgestické správanie) skôr arteficiálne a neexistujú adekvátne klinické situácie, korešpondujúce s uvedenými modelmi, nálezy získané z experimentov využívajúcich uvedené modely umožňujú výskum úlohy sympatiko-adrenálneho systému, a tým aj mozgu v modulácii periférnych mechanizmov zápalu a nociceptívnej senzitivizácie.

Bolestivá stimulácia kože alebo vnútorných orgánov znižuje bradykinínom vyvolanú venulárnu extravazáciu plazmy v synovii kĺbov u potkana. Tento inhibičný účinok je sprostredkovaný reflexnou aktiváciou drene nadobličiek a veľmi pravdepodobne

uvoľneným adrenalinom. Uvoľnený adrenalin neinhibuje extravazáciu plazmy vazokonstrikciou ciev synovie, ale tým, že zabraňuje zvýšeniu permeability endotelu pre plazmatické proteíny vyvolanému zápalovým mediátorom bradykininom, pravdepodobne v dôsledku jeho väzby na β_2 -receptory.

Injekčné podanie zápalového mediátora bradykinínu do dermy dorzálnej časti zadnej končatiny u potkana znižuje prah pre odťahovanie končatiny pri pôsobení mechanickej stimulácie dorza zadnej končatiny. Táto bradykininom vyvolaná redukcia prahu pre odťahovaciu reakciu je potencionovaná, a bazálny prah pre odťahovanie končatiny u potkana, ktorému sa intradermálne podal fyziologický roztok, sú po subdiafragmatickej vagotómii znížené. Zníženiu prahu pre odťahovanie končatiny u vagotomovaných zvierat zabraňuje predchádzajúca denervácia alebo odstránenie drene nadobličiek. Predpokladá sa, že adrenalin uvoľnený dreňou nadobličiek senzitivizuje nociceptory v koži na mechanické podnety. Časový priebeh rozvoja a zvrátenia tejto senzitivizácie je pomalý, vyžaduje niekoľko dní až dva týždne (Jänig, 2006).

Metabolické účinky

Katecholamíny stimulujú glykogenolýzu v pečeni a kostrových svaloch, mobilizáciu voľných mastných kyselín, zvyšujú obsah laktátu v plazme a celkovo stimulujú metabolizmus. Tieto účinky sú vyvolané prevažne pôsobením cirkulujúcich katecholamínov.

Metabolizmus energetických substrátov. Katecholamíny stimulujú štiepenie zásobných látok na substráty využiteľné pre tvorbu energie. Jedným z najvýznamnejších metabolických účinkov katecholamínov je rýchla mobilizácia substrátov z pečene, tukového tkaniva a kostrových svalov. Mobilizácia substrátov závisí od hladín hormónov a substrátov, od hustoty inervácie a od krvného prietoku cez zásobné tkanivá. Účinky katecholamínov, glukagónu a glukokortikoidov sú vo všeobecnosti opačné vzhľadom na účinky inzulínu, pričom celková aktivita daných procesov odráža interakciu medzi uvedenými regulačnými molekulami (Young a Landsberg, 1998).

Glykémia. Katecholamíny majú niekoľko rôznych účinkov na glykémiu. Ako adrenalin, tak noradrenalin vyvolávajú glykogenolýzu prostredníctvom stimulácie β -adrenergických receptorov, čím dochádza k zvýšeniu hladín cAMP a aktivácii fosforylázy; prostredníctvom α -adrenergických receptorov zvyšujú intracelulárnu koncentráciu Ca^{2+} . Katecholamíny navyše zvyšujú uvoľňovanie inzulínu a glukagónu prostredníctvom β -adrenergických mechanizmov, pričom ale sekréciu týchto istých hormónov inhibujú prostredníctvom α -adrenergických mechanizmov (Young a Landsberg, 1998).

Celkový metabolizmus. Noradrenalin a adrenalin tiež vyvolávajú rýchle zvýšenie metabolizmu, nezávislé od činnosti pečene, po ktorom nasleduje miernejší, oneskorený vzostup metabolizmu, ktorému možno zabrániť hepatektómiou, a ktorý koinciduje so zvýšením plazmatických hladín laktátu. Kalorigénny účinok katecholamínov nenastáva v neprítomnosti štítnej žľazy a kôry nadobličiek. Príčina iniciálneho vzostupu metabolizmu nie je jasná, možno je spôsobená kožnou vazokonstrikciou, ktorá znižuje straty tepla a vedie k vzostupu telesnej teploty, alebo je dôsledkom zvýšenej svalovej aktivity. Možné je aj spolupôsobenie oboch faktorov. Druhý, oneskorený vzostup metabolizmu

je pravdepodobne spôsobený oxidáciou laktátu v pečeni. Myši neschopné syntetizovať noradrenalin a adrenalin v dôsledku vyradenia génu pre dopamín- β -hydroxylázu vykazujú vysokú citlivosť na chlad (Young a Landsberg, 1998).

Pečeň. Katecholamíny podporujú uvoľňovanie glukózy z pečene aktiváciou glykogenolýzy, akceleráciou glukoneogenézy a inhibujú syntézu glykogénu. Interakcia katecholamínov s β_2 -adrenergickými receptormi stimuluje adenylátcyklázu a vedie k tvorbe cAMP a následne k zahájeniu enzymatickej kaskády závislej od cAMP a premene glykogénfosforylázy z inaktívnej na aktívnu formu. Stimulácia α_1 -receptorov tiež aktivuje fosforyláciu, a tým zvyšuje glykogenolýzu a zvyšuje glukoneogenézu v izolovaných hepatocytoch mechanizmom, ktorý je nezávislý od cAMP. Vychytávanie aminokyselín v pečeni a pravdepodobne aj vstup laktátu je zvýšený podaním agonistov α -receptorov, čo zvyšuje dostupnosť substrátov pre glukoneogenézu. Inhibícia uvoľňovania inzulínu a stimulácia uvoľňovania glukagónu, ktoré vyvolávajú katecholamíny, posilňuje ich priamy účinok na tvorbu glukózy v pečeni.

Adrenalin a noradrenalin znižujú krvný prietok pečňou. Navyiac, glukagón môže znížiť arteriálnu vazokonstrikciu v pečeni, ktorú vyvolali katecholamíny.

Katecholamíny tiež stimulujú v pečeni ketogenézu zvyšovaním dodávky voľných mastných kyselín z periférie v dôsledku stimulácie lipolýzy (Young a Landsberg, 1998).

Tukové tkanivo. Telesný tuk pozostáva z dvoch základných typov tukového tkaniva. Biele tukové tkanivo, ktoré tvorí väčšinu zásob telesného tuku (10 až 15 kg u zdravého dospelého jedinca) slúži primárne energetickým zásobným funkciám. Hnedé tukové tkanivo, ktoré sa nachádza u detí a mnohých iných živočíšnych druhov, slúži primárne na tvorbu tepla. V súlade s uvedenými fyziologickými úlohami je biele tukové tkanivo menej inervované a tiež menej vaskularizované ako hnedý tuk. Aj keď sa sympatikové nervy podieľajú na regulácii ako bieleho, tak aj hnedého tukového tkaniva, fyziologické hladiny cirkulujúcich katecholamínov ovplyvňujú prevažne biele tukové tkanivo.

Katecholamíny stimulujú lipolýzu aktiváciou hormón-senzitívnej lipázy, enzýmu, ktorý štiepi v tukovom tkanive triacylglycerid na mastné kyseliny a glycerol. Bunkové procesy, ktoré sprostredkujú túto reakciu, zahŕňajú interakciu katecholamínov s β -adrenergickými receptormi, aktiváciu adenylátcyklázy a fosforyláciu inaktívnej lipázy prostredníctvom cAMP-dependentnej proteínkinázy A. Aktivácia proteínkinázy A katecholamínmi tiež podporuje v adipocytoch fosforyláciu ďalších regulačných proteínov, medzi ktoré patria fosforylázakináza, glykogénsyntáza, transportér glukózy typu 4 (GLUT4) a samotné β_1 a β_2 -receptory.

Okrem lipolýzy sprostredkovanej aktiváciou β -receptorov katecholamíny pôsobia aj antilipolyticky väzbou na α_2 -receptory, čím inhibujú adenylátcyklázu. Inhibícia lipolýzy vyvolaná prostredníctvom stimulácie α -adrenergických receptorov môže prevažovať vtedy, keď sú koncentrácie katecholamínov nízke, k stimulácii môže dôjsť po zvýšení hladín katecholamínov. Navyiac, zvýšenie počtu α_2 (ale nie β) adrenergických receptorov v dôsledku hypertrofie tukových buniek vedie k presunu v smere antilipolýzy. Antilipolyticky môže u ľudí pôsobiť aj neuropeptid Y.

Senzitivita α_2 -adrenergických receptorov v tukovom tkanive sa líši medzi jednotlivými živočíšnymi druhmi, podobne ako lipolytická reakcia na katecholamíny. Dokonca aj u toho istého jedinca vykazujú tukové bunky z rôznych oblastí rôzny pomer α a β -adrenergických receptorov a rôzne rýchlosti lipolýzy v reakcii na katecholamíny.

Vonkajšie faktory a hormóny taktiež ovplyvňujú reakciu tukového tkaniva na katecholamíny. Napríklad inzulín vykazuje prevažujúci antagonistický účinok na lipolýzu sprostredkovanú katecholamínmi, a preto inhibícia uvoľňovania inzulínu tvorí významnú zložku mobilizácie mastných kyselín vyvolanej katecholamínmi.

Podobne ako v pečeni aj v tukovom tkanive stimulujú katecholamíny glykogenolýzu väzbou na α_1 a β -receptory. Sympatikové nervy tiež inhibujú proliferáciu preadipocytov, pravdepodobne prostredníctvom β -adrenergických receptorov. Krvný prietok tukovým tkanivom je regulovaný sympatikovými nervami prostredníctvom vazokonstrikcie vyvolanej aktiváciou α -receptorov a vazodilatácie prostredníctvom β -receptorov (Young a Landsberg, 1998).

Kostrové svaly. Stimulácia glykogenolýzy katecholamínmi vo svaloch sa uskutočňuje prostredníctvom aktivácie β_2 -receptorov. V porovnaní s pečťou a tukovým tkanivom stimulácia α -receptorov neovplyvňuje tento proces, prinajmenšom nie v kostrových svaloch. Pretože svalové bunky neobsahujú glukóza-6-fosfatázu, glukóza-6-fosfát vytvorený pri glykogenolýze je pred uvoľnením do cirkulácie metabolizovaný na laktát. Účinky katecholamínov na metabolizmus glykogénu vo svaloch sú antagonizované inzulínom a vyžadujú glukokortikoidy. Katecholamíny tiež zvyšujú vstup voľných mastných kyselín a mobilizujú triacylglyceridy z kostrových svalov stimuláciou β -receptorov. Okrem toho katecholamíny zvyšujú energetický metabolizmus kostrových svalov. Pretože svalová kontrakcia zvyšuje glykogenolýzu a utilizáciu energie, nemôže byť účinok katecholamínov vždy oddelený od účinkov svalovej aktivity.

Proteíny vo svaloch tvoria veľkú rezervu energie, ktorá je katabolizovaná počas dlhodobého hladovania alebo v dôsledku ťažkého poranenia, pričom regulácia metabolizmu svalových proteínov katecholamínmi je komplexná. Na rozdiel od ich stimulačného vplyvu na mobilizáciu glykogénu a lipidov, katecholamíny inhibujú *in vitro* ako aj u intaktných zvierat uvoľňovanie aminokyselín z kostrových svalov prostredníctvom aktivácie β -adrenergických receptorov. Dlhodobé podávanie agonistov β -adrenergických receptorov, predovšetkým β_2 -agonistov, zvyšuje množstvo proteínov v kostrových svaloch. Naopak, odstránenie drene nadobličiek je spojené s poklesom množstva proteínov v organizme. Agonisti β -receptorov účinkujú primárne skôr tak, že znižujú štiepenie proteínov bez výraznejšieho zvyšovania syntézy proteínov, pravdepodobne inhibíciou ATP-ubiquitín dependentnej proteolytickej dráhy. Účinok adrenalínu na štiepenie proteínov je opačný v porovnaní s účinkom glukokortikoidov, čo poukazuje na to, že dreň nadobličiek obmedzuje proteolýzu vtedy, keď je kôra aj dreň nadobličiek stimulovaná, ako napríklad počas hladovania alebo pôsobenia stresorov (Young a Landsberg, 1998).

Obličky. Katecholamíny stimulujú tvorbu glukózy v obličkách aktiváciou α_1 -adrenergických receptorov. Keď plazmatické hladiny adrenalínu dosahujú vyššie, ale ešte fyziologické hodnoty, obličky sa podieľajú približne 30–40 % na vzostupe prestupu glukózy do systémovej cirkulácie. Renálna tvorba glukózy z väčšej časti odráža glukoneogénu bunkami proximálnych tubulov a môže byť obzvlášť významná počas dlhodobého hladovania, u pacientov s nedostatočne kontrolovaným diabetom a počas pôsobenia stresorov, ktoré zvyšujú plazmatické hladiny adrenalínu (Young a Landsberg, 1998).

Transport glukózy. Vysoké fyziologické hladiny adrenalínu narušujú vychytávanie glukózy z extracelulárneho priestoru. Okrem toho katecholamíny tiež inhibujú *in vitro*

inzulínom sprostredkované vychytávanie glukózy. Tieto akútne inhibičné účinky katecholamínov sú sprostredkované β -receptormi. Ak sú hladiny inzulínu nízke, stimulujú katecholamíny transport glukózy do bieleho tukového tkaniva, hnedého tuku, srdcových a kostrových svalov prostredníctvom väzby na α a β -adrenergické receptory.

V prípade, že je adrenergická stimulácia dlhodobá, je tkanivová senzitivita na inzulín zvýšená. Potenciácia pôsobenia inzulínu je pravdepodobne dôsledkom väzby katecholamínov na β_2 a β_3 -receptory. Zdá sa, že na uvedenom účinku sa podieľajú vaskulárne účinky, predovšetkým v kostrovom svalstve, ale nepredstavujú asi jediný mechanizmus. Zvýšená senzitivita na inzulín počas dlhodobého podávania katecholamínov môže byť spôsobená zvýšením expresie glukózového transportéra GLUT4 alebo hexokinázy II v tukovom tkanive a kostrových svaloch (Young a Landsberg, 1998).

Metabolické dráhy a substráty. Metabolické účinky katecholamínov neprebiehajú izolovane. U intaktných zvierat štiepenie periférnych energetických zdrojov zvyšuje dávku metabolických substrátov do pečene, kde sú metabolizované najmä na glukózu, ktorá sa následne vracia do periférnych tkanív. Aj keď glukóza nie je jediným substrátom ktorý podlieha recirkulácii, účinky katecholamínov na zmeny v jej metabolizme boli popísané najpodrobnejšie. Katecholamíny uvoľnené zo sympatikových nervových zakončení a drene nadobličiek zvyšujú rýchlosť výmeny glukózy medzi pečeňou a periférnymi tkanivami. Adrenalin tiež zvyšuje výmenu glukóza-laktát v Coriho cykle stimuláciou uvoľňovania laktátu zo svalov a uvoľňovania glukózy z pečene. Zvýšenie aktivity Coriho cyklu v dôsledku pôsobenia adrenalinu môže byť väčšie ako účinok adrenalinu na utilizáciu glukózy alebo laktátu (Young a Landsberg, 1998).

Metabolizmus lipoproteínov. Podanie katecholamínov zvyšuje u zvierat celkový plazmatický cholesterol prostredníctvom β -adrenergických receptorov. Katecholamíny tiež stimulujú pečevnú 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzým A (HMG-CoA) reduktázu, enzým limitujúci rýchlosť biosyntézy cholesterolu a zvyšujú premenu cholesterolu na žľčové kyseliny. Okrem toho katecholamíny môžu znížiť obrat lipoproteínov prostredníctvom poklesu množstva receptorov pre lipoproteíny s nízkou hustotou (LDL). Na druhej strane zmeny v metabolizme cholesterolu a lipoproteínov môžu ovplyvňovať aktivitu sympatikového nervového systému, čo bolo pozorované u pacientov s familiárnou hypercholesterolémiou.

Katecholamíny ovplyvňujú hladiny cirkulujúcich triacylglyceridov viacerými spôsobmi. Katecholamíny mobilizujú voľné mastné kyseliny z tukového tkaniva, ktoré následne slúžia ako substrát pre biosyntézu triacylglyceridov v pečeni a inhibujú uvoľňovanie triacylglyceridov z pečene. Opakované podanie noradrenalinu počas obdobia dvoch dní viedlo k zvýšeniu plazmatických hladín triacylglyceridov, lipoproteínov s veľmi nízkou hustotou (VLDL) a LDL. Katecholamíny tiež ovplyvňujú lipoproteínovú lipázu v rôznych tkanivách, znižujú jej aktivitu v tukovom tkanive a zvyšujú jej aktivitu vo svaloch počas mobilizácie lipidov (Young a Landsberg, 1998).

Premena energie, termogenéza. Termogenéza (endogénna tvorba tepla) je úmerná rýchlosti využívania kyslíka. Termogenéza u cicavcov sa člení na obligatórnu a fakultatívnu zložku. Obligatórna termogenéza predstavuje bazálnu tvorbu tepla počas hladovania pri normálnej telesnej teplote. U zdravých jedincov nachádzajúcich sa v sede spadá približne 75 % celkovej tvorby tepla do tejto kategórie, ktorá je označovaná aj ako

bazálny alebo pokojový metabolický obrat. V regulácii obligatórnej termogenézy zohrávajú významnú úlohu hormóny štítnej žľazy, pričom bazálna aktivita sympatika a drene nadobličiek sa na tejto zložke termogenézy zúčastňuje iba malým podielom. Fakultatívna zložka termogenézy predstavuje produkciu tepla vo veľkých nárazoch v porovnaní s tvorbou tepla potrebnej pre udržiavanie bazálneho stavu. Fakultatívna termogenéza je regulačným alebo adaptačným mechanizmom počas situácií, keď je základným cieľom zvýšenia metabolického obratu tvorba tepla. Trasová a netrasová termogenéza predstavujú základné typy fakultatívnej termogenézy. Netrasová termogenéza je založená na chemickej stimulácii metabolizmu nezávislom od svalovej aktivity, pričom katecholamíny sú významným mediátorom v tomto procese.

Netrasová termogenéza. Vystavenie chladu zvyšuje metabolický obrat nezávisle od prítomnosti svalového trasu, pričom sympatikový nervový systém v tomto procese zohráva základnú úlohu. Noradrenálny uvoľnený zo sympatikových nervov je hlavným mediátorom netrasovej termogenézy, ku ktorej dochádza v chladnom prostredí, pričom následne dochádza k zvýšenému príjmu energie a ďalším procesom spojeným s aktiváciou sympatika.

Hnedé tukové tkanivo. U potkanov predstavuje hnedé tukové tkanivo hlavné miesto tvorby tepla v reakcii na noradrenálny a expozíciu chladu. Hnedý tuk zohráva hlavnú úlohu v tvorbe tepla u novorodených mláďat rôznych cicavcov. Jeho kvantitatívny podiel na energetickom metabolizme v dospelosti u väčších cicavcov, zahŕňajúcich aj človeka, je nejasný.

Aktivácia β_3 -adrenergických receptorov v membráne buniek hnedého tukového tkaniva stimuluje hydrolýzu triacylglyceridov a uvoľňovanie voľných mastných kyselín. Po spojení s purínovými nukleotidmi voľné mastné kyseliny stimulujú tvorbu tepla rozpojením oxidatívnej fosforylácie v mitochondriách adipocytov hnedého tuku. Rozpojenie oxidatívnej fosforylácie bráni tvorbe ATP a energia sa tým premieňa prednostne na teplo. Transkripcia génu, ktorý reguluje syntézu proteínu zodpovedného za rozpojenie oxidatívnej fosforylácie, je priamo regulovaná noradrenálnom prostredníctvom β_3 -receptorov.

Okrem mechanizmu, ktorým katecholamíny regulujú tvorbu tepla väzbou na β_3 -receptory, stimulácia β_1 -receptorov zvyšuje diferenciáciu preadipocytov na zrelé bunky hnedého tukového tkaniva, ako aj proliferáciu týchto buniek. Navyše, aktivácia α_1 -receptorov stimuluje dejodáciu tyroxínu na trijódtyronín (Young a Landsberg, 1998).

Metabolizmus vody a elektrolytov. Úloha katecholamínov v regulácii objemu a zloženia telesných tekutín zahŕňa priame účinky, účinky na iné hormóny a zmeny v miestnom krvnom prietoku. Navyše, zmeny v obsahu minerálov v potrave alebo iónového zloženia extracelulárnych tekutín vyvolávajú zmeny v aktivite sympatikoadrenálneho systému a v reakciách periférnych tkanív na katecholamíny.

Voda. Katecholamíny ovplyvňujú reabsorpciu sodíka v proximálnom tubule a reabsorpciu vody v kôrových zberných kanálikoch. Infúzia noradrenalínu zvyšuje vylučovanie voľnej vody, primárne v dôsledku účinku katecholamínov na sekréciu vazopresínu z neurohypofýzy. Noradrenálny inhibuje uvoľňovanie vazopresínu prostredníctvom účinku na arteriálne baroreceptory nezávisle od zmien krvného tlaku. Okrem toho agonisti α_2 -adrenergických receptorov inhibujú reakciu na vazopresín v kôrových zberných kanálikoch a renálnych papilách, pričom sa tento účinok u jednotlivých druhov cicavcov líši.

Sodík. V obličkách sa sympatikové vlákna nenachádzajú iba v okolí ciev, ale aj v blízkosti juxtaglomerulárneho aparátu (kde ovplyvňujú uvoľňovanie renínu) a renálnych tubulov. Účinky sympatikových nervov na reabsorpciu sodíka v obličkách zahŕňajú cievne, hormonálne a tubulárne deje. Výrazná sympatiko-adrenálna aktivácia zvyšuje reabsorpciu sodíka znížením glomerulárnej filtrácie. Nižšia úroveň sympatikovej stimulácie, ktorá neovplyvňuje glomerulárnu filtráciu, podporuje reabsorpciu sodíka redistribúciou krvného prietoku obličkami z kôrových ku juxtamedulárnym nefrónom, zvyšovaním peritubulárneho onkotického tlaku a redukciou intrarenálneho hydrostatického tlaku. Katecholamíny tiež zvyšujú uvoľňovanie renínu z juxtaglomerulárneho aparátu.

Okrem vaskulárnych a hormonálnych účinkov katecholamíny priamo ovplyvňujú tubulárne funkcie nefrónov. Denervácia obličiek alebo potlačenie renálnej sympatikovej aktivity zvyšujú vylučovanie sodíka. Stimulácia renálnych nervov vyvoláva opačný účinok a oba účinky sa vyskytujú aj bez zmien glomerulárnej filtrácie alebo zmien prietoku plazmy obličkami. Noradrenálnym prostredníctvom α -receptorov zvyšuje reabsorpciu tekutín v proximálnom tubule. Zvýšenie reabsorpcie sodíka podmienené noradrenálnym môže odrážať aktiváciu Na^+/H^+ výmenníka v lumenálnej membráne buniek (stimuláciou α_2 -receptorov) a Na^+/K^+ -ATPázy v bazolaterálnej oblasti (stimuláciou α_1 -receptorov).

Zmeny v príjme sodíka a chloridov na druhej strane ovplyvňujú aktivitu sympatikového nervového systému. Obmedzenie príjmu soli zvyšuje uvoľňovanie noradrenalínu v obličkách a zvyšuje prenos signálov v sympatikových nervoch inervujúcich kostrové svaly. Narušenie sympatikových funkcií u ľudí interferuje so zadržiavaním sodíka obličkami, avšak prestavenie iných regulačných systémov môže na krátke obdobie tieto zmeny kompenzovať. Zvýšená sympatiková aktivita môže predstavovať kľúčovú zložku zadržiavania sodíka obličkami.

Draslík. Katecholamíny ovplyvňujú distribúciu draslíka medzi intracelulárnym a extracelulárnym priestorom. Stimulácia α -receptorov zvyšuje eflux draslíka a narúša odstraňovanie nadbytočného draslíka z cirkulácie. Aktivácia β_2 -receptorov zvyšuje vychytávanie draslíka v pečeni a kostrových svaloch. Účinok spôsobený aktiváciou β_2 -receptorov je čiastočne sprostredkovaný priamou stimuláciou membránovo viazanej Na^+/K^+ -ATPázy katecholamínmi vo svaloch.

Napriek účinku katecholamínov na presun iónov draslíka v extrarenálnych tkanivách, fyziologický význam katecholamínov v regulácii homeostázy draslíka zostáva nejasný. Zdá sa, že sympatikové nervy zohrávajú prínajmenšom permissívnu úlohu v udržiavaní homeostázy draslíka. Navyše, zníženie sympatikovej aktivity spojené s príjmom potravy s nízkym obsahom draslíka môže obmedzovať vstup draslíka do inervovaných tkanív, a tým napomáha udržiavať koncentráciu draslíka v extracelulárnej tekutine. Aj keď sú cirkulujúce katecholamíny menej ovplyvniteľné alteráciami v koncentrácii draslíka, môžu ovplyvňovať distribúciu draslíka v tých situáciách, keď je sympatiko-adrenálny systém stimulovaný inými faktormi, ako je napríklad fyzická záťaž, alebo respiračná alkalóza. V takýchto situáciách zvýšené uvoľňovanie katecholamínov, obzvlášť adrenalinu, môže pôsobiť ako nárazníkový mechanizmus zabraňujúci rozvoju hyperkaliémie.

Vápnik, horčík a fosfáty. Katecholamíny ovplyvňujú metabolismus vápnika, horčíka a fosfátov jednak priamo prostredníctvom účinkov na transport iónov a pravdepodobne aj vplyvom na metabolismus kostného tkaniva a nepriamo, prostredníctvom účinkov

na uvoľňovanie kalcitonínu a parathormónu. Sympatikové vlákna sa nachádzajú pozdĺž ciev v kostiach a tiež v perioste, v rastovej platničke a v okolí buniek kostnej drene. Deštrukcia sympatikových nervov vedie k zníženiu aktivity osteoblastov a zvýšeniu aktivity osteoklastov. Osteoblasty obsahujú β -adrenergické receptory a noradrenalin reguluje *in vitro* tvorbu cAMP v týchto bunkách. Podanie agonistov β_2 -receptorov obmedzuje u zvierat demineralizáciu kostí vyvolanú inaktivitou. Fyziologický význam sympatikovej inervácie kostí je známy iba čiastočne.

Infúzia adrenalínu vedie u ľudí k poklesu plazmatických koncentrácií horčíka. Podobná reakcia nasleduje po podaní β_2 -agonistov a dochádza k nej aj v neprítomnosti zmien v koncentráciách inzulínu alebo glukózy. Agonisti β_2 -receptorov tiež zvyšujú vylučovanie vápnika a horčíka močom.

Adrenalin tiež znižuje sérové hladiny fosfátov prostredníctvom väzby na β_2 -receptory. Tento účinok pravdepodobne vysvetľuje prítomnosť hypofosfatémie spojenej so zvýšením sympatikoadrenálnej aktivity. Stimulácia α_2 -adrenergických receptorov v obličkách potláča vylučovanie fosfátov dokonca aj v reakcii na parathormón (Young a Landsberg, 1998).

Metabolizmus purínov. Katecholamíny zvyšujú plazmatické hladiny kyseliny močovej, čiastočne v dôsledku zvýšeného uvoľňovania urátov, čo bolo pozorované v izolovanom perfundovanom tkanive zvierat v reakcii na podanie noradrenalínu alebo nervovú stimuláciu, a čiastočne v dôsledku zníženia odstraňovania urátov obličkami, čo bolo popísané u jedincov počas infúzie noradrenalínu (Young a Landsberg, 1998).

Účinky katecholamínov na sekréciu hormónov

Okrem regulácií založených na spätnoväzbovom pôsobení je sekrécia viacerých peptidových a steroidných hormónov modulovaná aj sympatikovými nervami a dreňou nadobličiek. Pre tie spätnoväzbové regulácie, ktoré nezahŕňajú centrálny nervový systém, zapojenie sympatikoadrenálneho systému prináša výhody charakteristické pre centrálnu reguláciu, zahŕňajúce rýchlosť reakcie, anticipáciu a integráciu. Viaceré z týchto hormónov taktiež ovplyvňujú aktivitu sympatikových nervov a drene nadobličiek. Tak napríklad inzulín, glukagón a erytropoetín zvyšujú a glukokortikoidy znižujú sympatikovú aktivitu a plazmatické hladiny katecholamínov. Tieto účinky naznačujú, že neurálne spätnoväzbové okruhy, zahŕňajúce hormonálnu moduláciu sympatikovej inervácie sekrečných tkanív, dopĺňajú dobre známu spätnoväzbovú reguláciu endokrinných žliaz cirkulujúcimi faktormi.

Účinky katecholamínov na periférnu sekréciu hormónov vykazujú niektoré spoločné charakteristiky. Pri peptidových hormónoch aktivácia β -adrenergických receptorov vyvoláva akútne uvoľnenie preformovaných hormónov prostredníctvom mechanizmu závislého od cAMP. Tento vzostup v uvoľňovaní hormónov je prechodný aj napriek pretrvávajúcej prítomnosti adrenergických agonistov. Účinky α -receptorov sú zvyčajne inhibičné a antagonizujú účinky hlavných stimulačných signálnych molekúl, regulujúcich uvoľňovanie daného hormónu (napr. glukózy pre uvoľňovanie inzulínu, tyreotropínu pre uvoľňovanie hormónov štítnej žľazy) a sú často spojené s inhibíciou tvorby cAMP. Okrem vplyvu na sekréciu katecholamíny tiež ovplyvňujú syntézu hormónov a to prostredníctvom účinkov na génovú transkripciu (napr. stimulácia expresie renínu aktiváciou β_1 -receptorov a inhibícia transkripcie mRNA pre inzulín prostredníctvom

tvom mechanizmov spriahnutých s G proteínmi). Steroidné hormóny sú syntetizované cytochrómami P450 (CYP). Katecholamíny stimulujú v adrenokortikálnych bunkách génovú expresiu viacerých z týchto enzýmov, čo vedie k zvýšeniu syntézy kortizolu, aldosterónu a androstendiónu (Young a Landsberg, 1998).

Účinok katecholamínov na spätnoväzbové regulácie. Katecholamíny ovplyvňujú senzitivitu endokrinných buniek na spätnoväzbové regulácie. V prítomnosti katecholamínov dochádza k synergetickej hormonálnej reakcii na stimuláciu daných žliaz ich primárnymi regulačnými signálnymi molekulami. Reakcia endokrinných žliaz na tieto regulačné molekuly je po denervácii tkaniva žľazy znížená. Napríklad reaktivita na gonadotropínovú stimuláciu ovárií a neonatálna reakcia kôry nadobličiek na kortikotropín vyvolaná maternálnou separáciou závisí od neporušenej sympatikovej inervácie. Mechanizmy zodpovedné za uvedené pôsobenie nie sú úplne objasnené, ale môžu odrážať zmeny v intracelulárnej koncentrácii vápnika alebo zmeny v počte a senzitivite membránových receptorov pre dané trofické hormóny (Young a Landsberg, 1998).

Účinok sympatikovej inervácie na kompenzačnú hyperpláziu. Sympatikové nervy sa podieľajú na vývine kompenzačnej hyperplázie. Po jednostrannej adenalektómii alebo kastrácii dochádza k zväčšeniu veľkosti kontralaterálnej žľazy, pričom táto hyperplastická reakcia je znížená v prípade, že sa zostávajúca žľaza sympatikovo denervuje. Takáto reakcia v kôre nadobličiek poskytuje ďalší dôkaz úlohy adrenergickej inervácie v regulácii činnosti tohto endokrinného orgánu. Sympatiková inervácia štítnej žľazy môže tiež podporovať hypertrofickú reakciu, pretože aktivita sympatikových nervov v reakcii na štítnu žľazu je zvýšená vo viacerých obdobiach rastu tejto žľazy, a pretože hypertrofia je obmedzená pregangliovou denerváciou žľazy. To, či je účinok sympatikových nervov na hypertrofiu žliaz spôsobený noradrenalinom alebo jeho ko-transmitermi nie je zrejmé (Young a Landsberg, 1998).

Sympatikové nervy *versus* dreň nadobličiek. Podobne ako v iných oblastiach metabolizmu, vzťah medzi sympatikovými nervami a dreňou nadobličiek v regulácii sekrécie hormónov nie je jasný. Prítomnosť adrenergických vlákien v tesnej blízkosti buniek secerujúcich hormóny, obzvlášť synaptických kontaktov medzi nervovým zakončením a endokrinnými bunkami, poskytuje dôkaz zapojenia sympatikového nervového systému v regulácii sekrécie hormónov. Vo všeobecnosti súbežná alterácia v uvoľňovaní viacerých hormónov podmienená katecholamínmi naznačuje celkový účinok adrenomedulárnej stimulácie, zatiaľ čo selektívne zmeny vo vylučovaní jedného hormónu pravdepodobne odrážajú lokálny účinok sympatikových nervov inervujúcich danú endokrinnú žľazu.

Renín. Renín je uvoľňovaný juxtaglomerulárnymi bunkami obličiek v reakcii na zmeny perfúzneho tlaku v aferentnej arteriole a v reakcii na zmeny v transporte solútov do distálneho tubulu. Stimulácia renálnych nervov alebo infúzia katecholamínov zvyšujú sekréciu renínu nezávisle od zmien krvného prietoku v obličkách alebo množstva filtrovaného sodíka. Juxtaglomerulárny aparát cicavcov je inervovaný sympatikovými nervovými zakončeniami, ako vo vaskulárnej, tak aj tubulárnej časti. Zvýšenie sekrécie renínu v dôsledku stimulácie renálnych nervov, alebo podaním adrenergických agonistov, je sprostredkované vo väčšine prípadov presynaptickými β_2 -receptormi a postsynaptickými β_1 -receptormi. Reakcia renínu na sympatikovú stimuláciu závisí tiež od

činnosti buniek macula densa. Úloha stimulácie α -receptorov nezávislá od presynaptických alebo vaskulárnach účinkov je nejasná. Podobne, inhibičný účinok neuropeptidu Y na sekréciu renínu môže byť skôr sekundárny, v dôsledku vyvolanej vazokonstrikcie. Okrem priameho účinku katecholamínov na sekréciu renínu, potencujú renálne sympatikové nervy vyplavovanie renínu regulované inými podnetmi.

Stimulácia renálnych nervov zvyšuje génovú expresiu renínu, pričom na tomto procese sa podieľajú pravdepodobne ako α , tak aj β -receptory. Adrenergický účinok na génovú expresiu renínu môže byť sprostredkovaný regulačným elementom renínového génu odpovedajúcim na cAMP.

Stimulácia vylučovania renínu katecholamínmi je integrálnou súčasťou fyziologickej reakcie na zníženie objemu cirkulujúcich tekutín. Uvoľňovanie renínu je tonicky inhibované neurálnym okruhom, ktorý začína v nízkotlakových kardiopulmonálnych baroreceptoroch. Prerušenie prenosu aferentných signálov zvyšuje, a distenzia baroreceptorov znižuje sekréciu renínu sprostredkovanú sympatikovým systémom.

Infúzia adrenalínu tiež zvyšuje plazmatické hladiny renínu, ale význam drene nadobíča v regulácii sekrécie renínu nie je podrobnejšie známy.

Inzulín a glukagón. Aj keď je činnosť endokrinného pankreasu regulovaná hlavne hladinami cirkulujúcich metabolických substrátov, konkrétne glukózou a aminokyselinami, sekréciu pankreatických hormónov ovplyvňujú aj katecholamíny. Sympatikové vlákna sa nachádzajú v tesnej blízkosti všetkých typov buniek ostrovčekov a pri stimulácii pankreatických nervov alebo po podaní adrenergických agonistov dochádza k zmenám v sekrécii inzulínu a glukagónu. Aktivácia β_2 -receptorov prechodne zvyšuje sekréciu inzulínu aj glukagónu, zatiaľ čo stimulácia α_2 -receptorov inhibuje uvoľňovanie inzulínu a môže zvyšovať sekréciu glukagónu. Inhibícia sekrécie inzulínu sprostredkovaná α -receptormi zväčša prevláda nad stimuláciou sprostredkovanou β -receptormi. V izolovaných alfa a beta bunkách adrenalín a noradrenalín priamo stimulujú sekréciu glukagónu z alfa buniek a v prítomnosti glukagónu inhibujú sekréciu inzulínu z beta buniek. K účinku katecholamínov na sekréciu hormónov z ostrovčekov dochádza v kontexte parakrinnej regulácie činnosti ostrovčekov pankreasu. Adrenergické neurálne mechanizmy ovplyvňujú sekréciu somatostatínu a pankreatického polypeptidu z pankreatických ostrovčekov, čo následne ovplyvňuje uvoľňovanie inzulínu a glukagónu.

Neuropeptidy uvoľňované zo sympatikových nervových zakončení tiež ovplyvňujú sekréciu buniek ostrovčekov. Galanín a neuropeptid Y znižujú krvný prietok v pankrease, znižujú sekréciu inzulínu a somatostatínu a zvyšujú uvoľňovanie glukagónu. Účinky týchto neuropeptidov sú nezávislé od účinkov noradrenalínu.

Reakcie ostrovčekov na neadrenalinergickú stimuláciu sú ovplyvnené predchádzajúcim pôsobením katecholamínov. Látky, ktoré narúšajú sympatikové funkcie, obmedzujú uvoľňovanie inzulínu vyvolané glukózou a uvoľňovanie glukagónu sprostredkované vápnikom, zatiaľ čo expozícia ostrovčekov adrenalínu alebo noradrenalínu zvyšuje následnú sekréciu inzulínu v reakcii na glukózu aj v neprítomnosti katecholamínov. Synergický účinok medzi katecholamínmi a nutrientmi na reakciu alfa a beta buniek môže odrážať zmeny v tvorbe cAMP vyvolané katecholamínmi. Okrem toho katecholamíny môžu ovplyvňovať rýchlosť syntézy inzulínu.

Hormóny štítnej žľazy. Sympatikové nervy vychádzajúce z cervikálnych sympatikových ganglií inervujú v štítnej žľaze krvné cievy aj nevaskulárne štruktúry, napríklad folikuly štítnej žľazy.

Katecholamíny ovplyvňujú rôzne aspekty metabolizmu štítnej žľazy, biosyntézy a uvoľňovania tyreoidných hormónov. Adrenalin prostredníctvom α -receptorov zvyšuje vychytávanie jódu prostredníctvom stimulácie organifikácie. Katecholamíny tiež stimulujú metabolizmus glukózy a syntézu proteínov v tkanive štítnej žľazy. Adrenalin aj noradrenalin inhibujú uvoľňovanie tyroxínu vyvolané tyreotropným hormónom. Stimulácia ganglion cervicale superior u cicavcov zvyšuje a chemická alebo chirurgická sympatikotómia znižuje uvoľňovanie hormónov štítnej žľazy.

Adrenergické nervy sa pravdepodobne podieľajú aj na regulácii hyperplázie štítnej žľazy. Sympatiková denervácia vedie k zvýšenej hyperplastickej reakcii na stimulačné podnety, čo naznačuje inhibičný účinok sympatikových nervov na rast štítnej žľazy. Prerušenie pregangliových sympatikových vlákien zasa narušuje rast štítnej žľazy. Pretože sympatiková aktivita v štítnej žľaze je zvýšená počas situácií spojených s rastom štítnej žľazy (napr. počas hypothyroidizmu, tehotenstva, deficitu jódu), sympatikové nervy môžu podporovať hyperpláziu za fyziologických podmienok.

Činnosť sympatikového nervového systému je ovplyvňovaná aktivitou štítnej žľazy. Aj napriek klinickým príznakom, naznačujúcim adrenergickú hypoaktivitu pri hypothyreóze a hyperaktivitu pri hypertyreóze, je sympatiková aktivita pri hypothyreóze zvýšená, čo odrážajú aj zvýšené plazmatické hladiny noradrenalinu a zvýšený prenos signálov sympatikovými nervami v kostrových svaloch. Je možné, že zvýšená aktivita sympatikového systému u jedincov s hypoparathyreózou odráža kompenzačnú reakciu, kedy sympatikový systém zvyšuje termogénezu, ktorá je pri hypothyreóze znížená. Pri hypertyreóze je sympatiková aktivita normálna, alebo znížená.

Parathormón a kalcitonín. Sekrécia parathormónu a kalcitonínu je regulovaná primárne sérovými hladinami vápnika, avšak aj v regulácii uvoľňovania týchto hormónov môžu zohrávať úlohu katecholamíny. Tkanivo obsahujúce parafolikulárne bunky je inervované nervovými vláknami, ktoré končia na hlavných bunkách. Aj keď sa sympatikové varikozity nachádzajú v interfolikulárnom priestore štítnej žľazy, synaptické kontakty s bunkami typu C, ktoré syntetizujú kalcitonín, neboli popísané. Stimulácia β -receptorov zvyšuje a stimulácia α -receptorov inhibuje sekréciu parathormónu a kalcitonínu. Stimulácia parathormónu katecholamínmi závisí čiastočne od sérových hladín vápnika, pričom hyperkalcémia potláča a hypokalcémia zvyšuje reakciu parathormónu na katecholamíny.

Po denervácii štítnej žľazy a prištítnych teliesok u potkanov je uvoľňovanie parathormónu a kalcitonínu v reakcii na hypokalcémiu a hyperkalcémiu prechodne znížené. Sympatikové nervy a v menšom rozsahu cirkulujúce katecholamíny môžu ovplyvňovať sekréciu parathormónu a kalcitonínu v špecifických situáciách.

Hormóny kôry nadobličiek. Kôra nadobličiek u cicavcov je inervovaná adrenergickými vláknami, ktoré inervujú ako cievy, tak aj mimocievne štruktúry.

Katecholamíny stimulujú u laboratórnych zvierat tvorbu glukokortikoidov, aldosterónu a adrenálnych androgénov. Zmeny v biosyntéze steroidov odrážajú zvýšenie cAMP vyvolané stimuláciou β -receptorov, čo následne vedie k zvýšenej expresii génov zo skupiny cytochrómov P450, zapojených v biosyntéze steroidných hormónov. Denervácia nadobličiek u zvierat znižuje odpoveď glukokortikoidov na exogénne podanie kortikotropínu, zatiaľ čo elektrická stimulácia adrenálnych nervov túto reakciu potencuje. Úloha neuropeptidov (zahŕňajúcich kortikoliberín) prítomných v nadobličkách v nervovo sprostredkovaných zmenách senzitivity kôry nadobličiek na kortikotropín

nie je známa, aj keď účinok niektorých neuropeptidov na sekréciu adrenálnych steroidov pravdepodobne zahŕňa mechanizmy závislé od katecholamínov.

Fyziologický význam adrenergického vplyvu na funkciu kôry nadobličiek zostáva nejasný. V niektorých experimentoch nervovo závislá zložka sekrécie kôry nadobličiek sprostredkovávala až 50 % vzostup v hladinách cirkulujúcich glukokortikoidov. Navyše, sekrécia glukokortikoidov sa môže zvýšiť aj v neprítomnosti cirkulujúceho kortikotropínu, ako je tomu napríklad pri stimulácii zubnej drene, hemorágii alebo akútnom poškodení mozgu. Okrem toho sa môžu katecholamíny podieľať na adaptačnej hyperplázii v zostávajúcej nadobličke po unilaterálnej adenalektómii.

Progesterón. Syntéza a uvoľňovanie progesterónu z ovárií sú ovplyvnené katecholamínmi a sympatikovou inerváciou ovárií. Ovária sú bohato prestúpené sieťou sympatikových nervov, ktoré inervujú intersticiálne bunky a cievne štruktúry. Pridanie katecholamínov ku granulózovým bunkám zvyšuje tvorbu progesterónu a obmedzuje degradáciu progesterónu prostredníctvom β_2 -receptorov, pravdepodobne cez cAMP. Gonadotropíny modulujú reaktivitu granulózových buniek na katecholamíny. Stimulácia α -adrenergických receptorov môže inhibovať reakciu progesterónu na gonadotropíny. Stimulácia katecholamínmi zvyšuje v ováriách aj biosyntézu androgénov. Ako sympatikové nervy, tak aj cirkulujúce katecholamíny uvoľnené z drene nadobličiek sa môžu podieľať na udržiavaní sekrécie steroidov ováriami. Katecholamíny teda účinkujú priamo stimulačne na uvoľňovanie progesterónu z tkaniva ovárií a nepriamo prostredníctvom udržiavania reaktivity ovárií na gonadotropíny. Adrenergické neurálne mechanizmy sa tiež môžu podieľať na vzniku kompenzačnej ovariálnej hyperplázie.

Sympatiokoadrenálny vplyv na sekréciu progesterónu môže byť významný počas viacerých situácií. Časové spojenie medzi vývojom sympatikovej inervácie ovárií a začiatkom puberty poukazuje na úlohu periférnych adrenergických mechanizmov v maturácii reprodukčného systému žien. Sympatiková aktivácia počas luteálnej fázy menštruačného cyklu a počas tehotenstva naznačuje existenciu sympatikovej zložky, regulujúcej sekréciu progesterónu v uvedených situáciách. Pretože podanie progesterónu stimuluje sympatikové nervy, ovariálna sympatiková aktivita sa môže podieľať na spätnoväzbovej regulácii tvorby progesterónu. Okrem toho, sympatikové nervy v ováriách môžu zohrávať úlohu pri vzniku syndrómu polycystických ovárií. Tento syndróm je často spojený s obezitou a inzulínovou rezistenciou, t.j. stavmi, kedy býva aktivita sympatikového systému zvýšená.

Testosterón. Adrenergické nervy sú prítomné v tesnej blízkosti Leydigových buniek. Katecholamíny zvyšujú tvorbu testosterónu *in vitro*, aj keď mechanizmy sprostredkujúce túto reakciu sa líšia medzi jednotlivými živočíšnymi druhmi. Denervácia testes u potkana znižuje počet testikulárnych receptorov pre luteinizačný hormón a narúša zvýšenie tvorby androgénov po podaní choriogonadotropínu. Aj keď β -adrenergická stimulácia zvyšuje syntézu testosterónu a jeho uvoľňovanie z perfundovaných testes u psov, katecholamíny *in vivo* znižujú cirkulujúce hladiny testosterónu.

Gastrín. Sekrécia gastrínu G bunkami žalúdka a proximálneho duodéna je regulovaná interakciou intraluminálnych, hormonálnych a nervových faktorov, zahŕňajúcich aj katecholamíny. Adrenergické nervové vlákna vstupujú do mukózy a submukózy žalúdka a duodéna. Katecholamíny zvyšujú hladiny gastrínu a somatostatínu akútne prostredníctvom β -receptorov, pričom oba účinky sú potencované pôsobením peptidových signálnych molekúl, ktoré regulujú uvoľňovanie gastrínu a somatostatínu. S aktiváciou

sympatikových nervov sa spája ako stimulácia, tak aj inhibícia uvoľňovania gastrínu a somatostatínu.

Erytropoetín. Uvoľňovanie erytropoetínu obličkami je regulované primárne arteriálnym pO_2 , ale môže byť ovplyvnené aj katecholamínmi prostredníctvom stimulácie β_2 -receptorov. Akútne prerušenie splanchnických nervov alebo β -adrenergická blokáda znižujú uvoľnenie erytropoetínu v reakcii na hypoxiu a hemorágiu, aj keď renálne nervy nie sú potrebné pre hypoxiou podmienenú stimuláciu syntézy erytropoetínu. Anémia spojená s poklesom hladín erytropoetínu sa vyvíja v bezťažavom stave a u pacientov s primárnou autonómnou nedostatočnosťou. Podávanie erytropoetínu v liečbe anémie vedie k vzostupu krvného tlaku, pravdepodobne v dôsledku aktivácie sympatikového nervového systému.

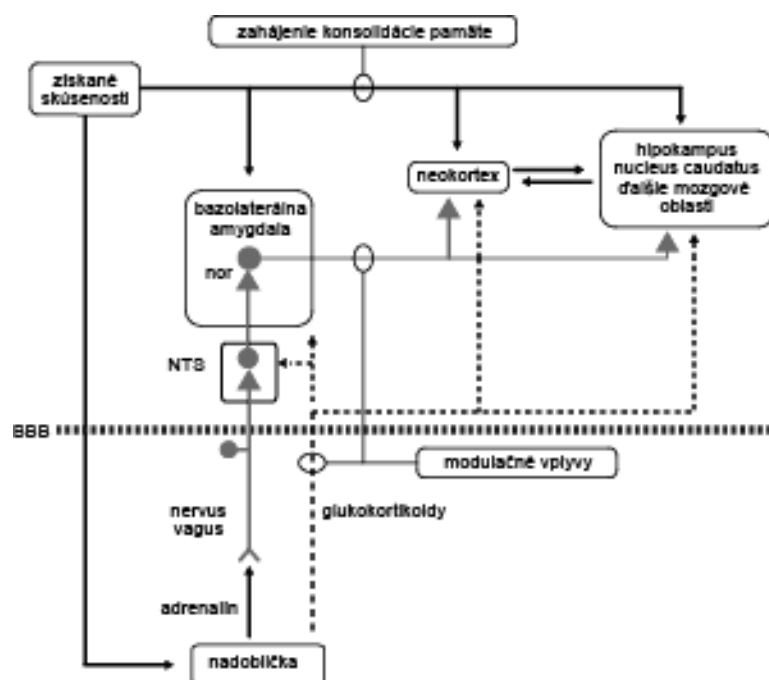
Iné hormóny. Katecholamíny ovplyvňujú okrem iných hormónov aj sekréciu melatonínu, atriálneho natriuretického peptidu, gastrického inhibičného polypeptidu a ovariálneho oxytocínu. Činnosť epifýzy je spojená so svetelným cyklom vonkajšieho prostredia neuronálnymi dráhami, začínajúcimi v sietnici a vstupujúcimi do epifýzy ako adrenergické vlákna z ganglion cervicale superior. Uvoľňovanie atriálneho natriuretického peptidu z predsiení srdca je stimulované katecholamínmi, pričom je tento proces sprostredkovaný pravdepodobne aktiváciou β -adrenergických receptorov. Aj na zvýšení expresie génu pre atriálny natriuretický peptid v srdci zvierat sa podieľa stimulácia β -adrenergických receptorov (Young a Landsberg, 1998).

Vplyv cirkulujúcich katecholamínov na konsolidáciu pamäte

Adrenalin uvoľňovaný z drene nadobličiek ovplyvňuje konsolidáciu pamäte u experimentálnych zvierat a u ľudí počas špecifických situácií (obr. 26). Adrenalin za normálnych situácií neprechádza hematoencefalickou bariérou, a preto nemôže priamo ovplyvňovať činnosť mozgových štruktúr (Hardebo a Owman, 1980). Predpokladá sa, že adrenalin uvoľňovaný z drene nadobličiek počas stresových situácií aktivuje aferentné dráhy nervus vagus, čo následne prostredníctvom neurónov nucleus tractus solitarii vedie k priamej a nepriamej aktivácii ascendentných noradrenergických neurónov mozgového kmeňa. Aktivácia noradrenergických neurónov v NTS a locus coeruleus aktivuje prostredníctvom α_1 -adrenergických a β_2 -adrenergických receptorov pyramídové bunky bazolaterálnej amygdaly. Aktivácia týchto neurónov vedie k plastickým zmenám v amygdale, výsledkom čoho je modulácia konsolidácie pamäte v hipokampe a ďalších mozgových oblastiach. Tento predpoklad poukazuje na novú funkciu cirkulujúceho adrenalínu. Pre potvrdenie uvedeného predpokladu ale bude potrebné zistiť, či adrenalin uvoľnený z drene nadobličiek aktivuje špecifickú triedu vagových aferentných neurónov. Je taktiež možné, že cirkulujúci adrenalin pôsobí na neuróny NTS prostredníctvom area postrema, ktorej cievy nemajú vyvinutú hematoencefalickú bariéru (Jänig, 2006; Roozendaal a spol., 2009).

Komplexnosť účinkov katecholamínov počas stresovej reakcie

Počas stresovej reakcie sa katecholamíny podieľajú na adaptačných reakciách prebiehajúcich v periférnych tkanivách organizmu, ako aj v centrálnom nervovom systéme. Nakoľko je hematoencefalická bariéra nepriepustná pre katecholamíny, rozlišujeme periférne účinky, ktoré sú podmienené katecholamínmi uvoľnenými zo sympatikových

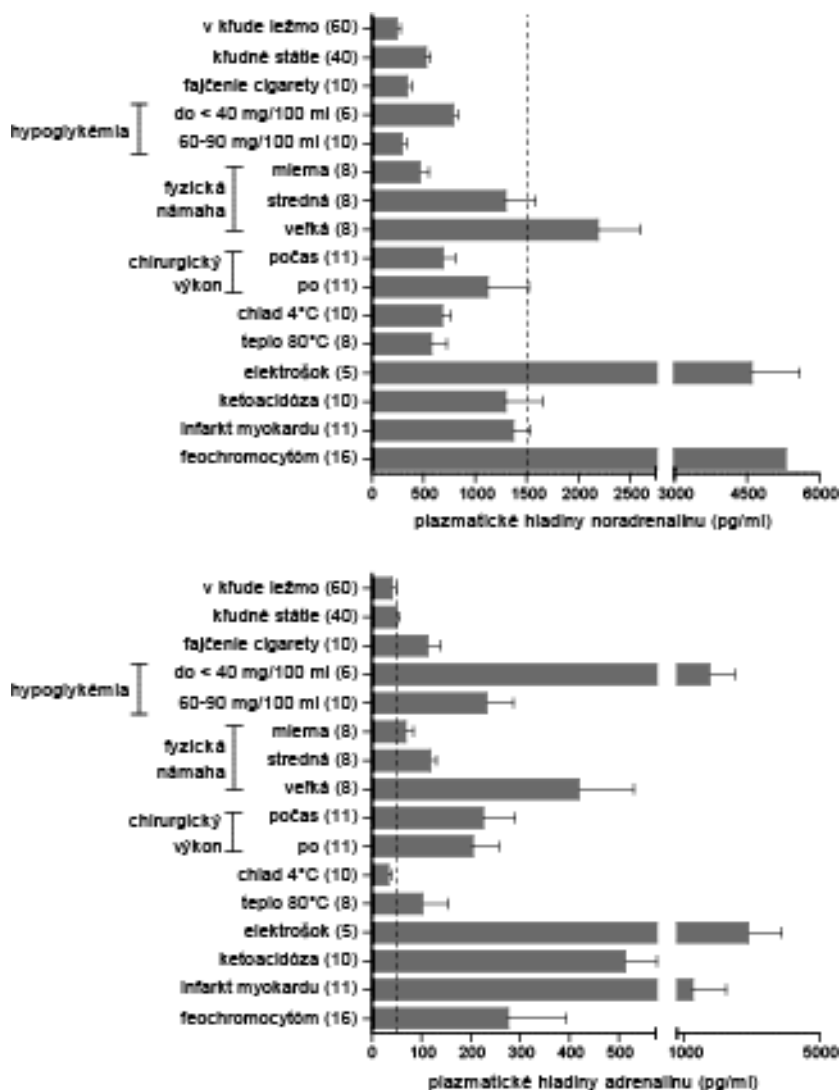


Obrázok 26. Úloha nervus vagus pri tvorbe pamäťových stôp na pôsobenie podnetov s emočným doprovodom. Zážitky zahajujú tvorbu pamäťových stôp v rôznych oblastiach mozgu. Emočne podfarbené zážitky vedú tiež k vyplavovaniu adrenalínu a glukokortikoidov z nadobličiek a vyvolávajú uvoľnenie noradrenalínu (nor) v bazolaterálnom komplexe amygdaly. Adrenalin, ktorý neprechádza hematoencefalickou bariérou (BBB), vyvoláva uvoľnenie noradrenalínu v bazolaterálnej amygdale aktiváciou aferentných dráh nervus vagus, ktoré prenášajú signály do nucleus tractus solitarii (NTS). Noradrenergické neuróny NTS projikujú priamo aj nepriamo do amygdaly (upravené podľa Roozendaal a spol., 2009).

nervových zakončení a drene nadobličiek, a centrálné účinky, vyvolané katecholamínmi uvoľnenými z nervových zakončení noradrenergických a adrenergických neurónov mozgového kmeňa. Zatiaľ čo aktivácia sympatiko-adrenálneho systému umožňuje uskutočniť adekvátny fyzický výkon, aktivácia katecholaminergických neurónov mozgu umožňuje adekvátny psychický výkon, potrebný k zvládnutiu stresovej situácie.

Periférne uvoľnené katecholamíny zahajujú počas pôsobenia stresorov celé spektrum protektívnych a adaptačných reakcií:

- redistribúcia a zvýšená oxygenácia krvi, a zvýšená dostupnosť energetických substrátov: umožňuje vykonanie intenzívnej svalovej práce;
- vazokonstrikcia v koži a zvýšená agregabilita trombocytov: znižuje riziko nadmerného krvácania v prípade poranenia;
- rozšírenie zreníc: ide o mechanizmus, ktorý uľahčuje sledovanie situácie v blízkom okolí;



Obrázok 27. Hladiny noradrenalinu a adrenalinu v ľudskej venóznej krvi pri rôznych fyziologických a patologických stavoch. Čísla v zátvorkách označujú počet testovaných osôb. Vertikálne prerušované čiary vyznačujú hodnoty plazmatických koncentrácií, pri ktorých nastávajú detegovateľné fyziologické reakcie (upravené podľa Vigaš, 1985; Koska a spol., 2002; Ganong, 2005).

- zvýšená produkcia potu: uľahčuje odvádzanie tepla z organizmu do okolia;
- piloerekcia: fylogeneticky stará reakcia sprevádzajúca emočné reakcie;
- inhibícia vylučovania sodíka v obličkách: zabráňuje vylučovaniu vody, čo pôsobí ako protektívny mechanizmus na udržanie objemu cirkulujúcich tekutín v prípade poranenia;
- modulácia tonusu kostrového svalstva: zvyšuje reaktivitu a svalový výkon;
- katecholamíny uvoľnené na periférii počas pôsobenia stresových podnetov majú v konečnom dôsledku za cieľ pripraviť organizmus na vykonanie adekvátnej fyzickej práce.

Veľkosť zvýšenia plazmatických hladín noradrenalínu a adrenalínu, potrebnú k vyvolaniu vyššie uvedených účinkov, možno určiť pomocou infúzie katecholamínov dobrovoľníkom v kľude. Všeobecne prahom pre kardiovaskulárne a metabolické účinky noradrenalínu je asi 1500 pg/ml, čo je zhruba pätnásobok kľudových hodnôt. Naproti tomu adrenalín vyvolá tachykardiu, keď je jeho plazmatická hladina už 50 pg/ml, teda iba dvojnásobok kľudových hodnôt. Prah pre zvyšovanie systolického krvného tlaku a pre lipolýzu je asi 75 pg/ml; prah pre hyperglykémiu, zvýšenie plazmatických hladín laktátu a zníženie diastolického krvného tlaku je asi 150 pg/ml; prah pre zníženie sekrécie inzulínu sprostredkovanej α -receptormi je asi 400 pg/ml. Plazmatické hladiny adrenalínu často tieto prahy prekračujú. Naproti tomu plazmatické hladiny noradrenalínu zriedka prekročia svoje prahové hladiny pre kardiovaskulárne a metabolické účinky; väčšina jeho účinkov je spôsobená lokálnym uvoľnením z postgangliových sympatikových neurónov. Rôzne typy záťažových situácií vedú k rozdielnemu vzostupu plazmatických hladín adrenalínu a noradrenalínu (obr. 27; Ganong, 2005).

Hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálna os

Zatiaľ čo katecholamíny sa začínajú uvoľňovať už v priebehu niekoľkých sekúnd po pôsobení stresora, k zvýšeniu plazmatických hladín glukokortikoidov, efektorových molekúl hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej osi, dochádza až o niekoľko minút po začatí pôsobenia stresora. Tento časový posun je daný viacerými vmedzerenými krokmi, ktoré nasledujú po centrálnej aktivácii hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej osi a ktoré vedú k zvýšeniu vyplavovania glukokortikoidov z kôry nadobličiek. Jedným zo základných účinkov glukokortikoidov je zabezpečiť také metabolické zmeny, ktoré umožnia organizmu počas stresovej situácie fungovať aj napriek tomu, že katecholamíny výrazne zvýšili nároky aktívnych tkanív na dodávku energie.

Aktivácia hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej osi teda obmedzuje potenciálne poškodzujúci účinok intenzívnej stimulácie sympatiko-adrenálneho systému, ku ktorému dochádza počas záťažových situácií. Na druhej strane sú to práve glukokortikoidy, ktoré v prípade dlhodobej aktivácie hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej osi vedú v dôsledku allostického preťaženia k maladaptívnym reakciám, medzi ktoré patria napríklad inzulínová rezistencia a ďalšie metabolické poruchy, inhibícia imunitných reakcií, ako aj narušenie činnosti neurónov mozgu.

Anatomické a funkčné charakteristiky

HPA os je kľúčovým neuroendokrinným systémom, ktorý sa podieľa na udržiavaní každodennej energetickej rovnováhy a predstavuje základný systém neuroendokrinnnej stresovej reakcie. Pozostáva z troch do série usporiadaných zložiek spojených prostredníctvom cievneho systému:

- neuroendokrinných neurónov nucleus paraventricularis hypothalami, ktoré syntetizujú CRH a u niektorých živočíšnych druhov aj vazopresín (AVP);
- kortikotropných endokrinných buniek adenohypofýzy, ktoré syntetizujú ACTH;
- buniek kôry nadobličiek, ktoré syntetizujú glukokortikoidy (v závislosti od živočíšneho druhu kortizol alebo kortikosterón).

Činnosť každej z uvedených troch zložiek je modulovaná nervovými a humorálnymi dráhami (Fink, 2010).

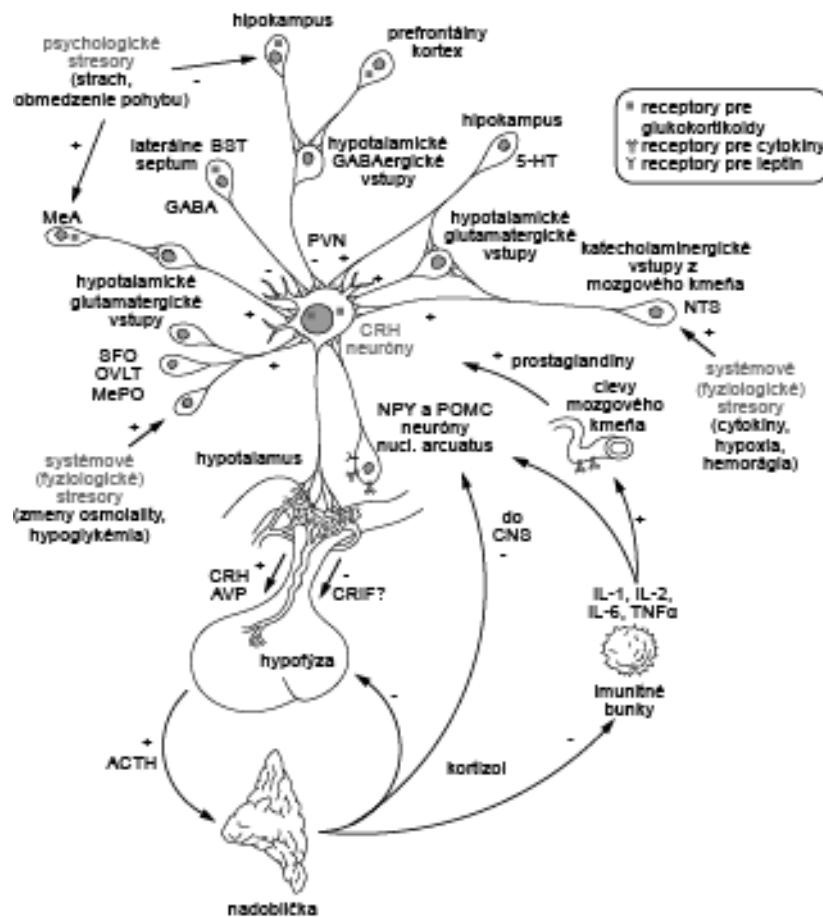
Neuroendokrinné neuróny nucleus paraventricularis hypothalami

V dorzálnnej časti mediálnej parvocelulárnej oblasti PVN sa nachádzajú neuroendokrinné neuróny syntetizujúce CRH, podieľajúce sa na regulácii stresovej reakcie. U potkana sa nachádza na každej strane v mediálnej parvocelulárnej oblasti PVN približne 2000 neurónov syntetizujúcich CRH. Axóny týchto neurónov končia v blízkosti portálneho kapilárneho plexu vo vonkajšej zóne eminentia mediana.

U viacerých živočíšnych druhov sa na regulácii sekrécie ACTH podieľa okrem CRH aj vazopresín uvoľňovaný do portálneho cievneho riečiska. U potkanov je vazopresín syntetizovaný asi v polovici neuroendokrinných neurónov PVN syntetizujúcich CRH. Tieto neuróny sú najpočetnejšie v dorzálnnej časti mediálnej parvocelulárnej oblasti PVN. Zdá sa, že vazopresín zohráva významnú úlohu v modulácii pôsobenia CRH na kortikotropné bunky adenohypofýzy, avšak rozsah jeho pôsobenia sa líši medzi jednotlivými živočíšnymi druhmi. Vazopresín syntetizovaný v parvocelulárnych neurónoch PVN sa nachádza vo vezikulách s denzným jadrom spoločne s molekulami CRH (Fink, 2010).

Regulácia činnosti neurónov syntetizujúcich kortikoliberín

Aktivita neurónov mediálnej parvocelulárnej oblasti PVN, syntetizujúcich CRH v reakcii na pôsobenie stresorov, je regulovaná viacerými štruktúrami mozgu, pričom tieto



Obrázok 28. Schematické znázornenie štruktúr, ktoré regulujú aktivitu neurónov mediálnej parvocelulárnej oblasti nucleus paraventricularis hypothalami (PVN) syntetizujúcich kortikoliberín (CRH). ACTH – adrenokortikotropný hormón; AVP – vazopresín; BST – nucleus interstitialis striae terminalis; CNS – centrálny nervový systém; CRIF – kortikostatín; GABA – kyselina γ – aminomaslová; MePO – mediálna preoptická hypothalamická oblasť; MeA – mediálne jadrá amygdaly; NTS – nucleus tractus solitarii; NPY – neuropeptid Y; OVLT – organum vasculosum laminae terminalis; POMC – proopiomelanokortín; SFO – organum subfornicale; 5-HT – sérotonín; „+“ – stimulačné pôsobenie; „-“ – inhibičné pôsobenie (upravené podľa Kronenberg a spol., 2008).

možno rozdeliť na štruktúry, ktoré inervujú neuróny mediálnej parvocelulárnej oblasti PVN priamo a na štruktúry, ktoré regulujú aktivitu neurónov mediálnej parvocelulárnej oblasti PVN nepriamo prostredníctvom iných štruktúr nachádzajúcich sa blízko PVN, napríklad nucleus interstitialis striae terminalis alebo peri-paraventrikulárna hypothalamická oblasť (obr. 28).

CRH neuróny sú inervované priamo neurónmi nachádzajúcimi sa v mozgovom kmeni, v hypotalame a v cirkumventrikulárnych orgánoch predného mozgu. Priama noradrenergická inervácia PVN z mozgového kmeňa prechádza vo ventrálnom noradrenergickom zväzku, pričom zohráva zásadnú úlohu v prenose viscerosenzitívnych signálov k neuroendokrinným neurónom. Noradrenergická inervácia parvocelulárnych neuroendokrinných neurónov PVN pochádza prevažne z A2 bunkovej skupiny, nachádzajúcej sa v mediálnej a komisurálnej oblasti nucleus tractus solitarii. A2 bunková skupina prijíma signály prenášané do mozgu primárnymi aferentnými neurónmi nervus vagus a nervus glossopharyngeus a funguje ako prepájacia štruktúra podieľajúca sa na prenose viscerosenzitívnych signálov do PVN. Menšia časť noradrenergickej inervácie PVN pochádza z A1 a A6 (locus coeruleus) bunkových skupín. Väčšina adrenergických vlákien (ktoré obsahujú aj neuropeptid Y) pochádza z C1 bunkovej skupiny. Medzi hypotalamické štruktúry, ktoré priamo inervujú neuróny mediálnej parvocelulárnej oblasti PVN, patria nucleus dorsomedialis, niektoré preoptické jadrá a peri-paraventriculárna oblasť. Neuróny týchto štruktúr uvoľňujú v PVN glutamát, kyselinu γ -aminomaslovú a ďalšie neurotransmitery. Organum subfornicale a organum vasculosum laminae terminalis sú cirkumventrikulárne orgány, ktorých cievy nemajú vyvinutú hematoencefalickú bariéru, a preto umožňujú pôsobenie humorálnych faktorov na štruktúry centrálného nervového systému. Oba tieto cirkumventrikulárne orgány sa nachádzajú v prednom mozgu a priamo inervujú neuróny PVN. Predpokladá sa, že sú obzvlášť významné pre sprostredkovanie reakcie HPA osi na zvýšené cirkulujúce hladiny angiotenzínu II (obzvlášť organum subfornicalae) a zvýšenú osmolalitu plazmy (organum vasculosum laminae terminalis). Na uvedených reguláciách sa môže podieľať aj ďalšia skupina neurónov rostrálnej časti hypotalamu, nucleus preopticus medialis.

Signály z telencefalických štruktúr, zahŕňajúcich amygdalu, hipokampus a laterálne jadrá septa, pravdepodobne zohrávajú primárnu úlohu v sprostredkovaní kognitívnych vplyvov na aktivitu HPA osi. Avšak uvedené oblasti predného mozgu neprojikuju k neurónom PVN priamo a ich vplyv na aktivitu CRH neurónov a sekréciu ACTH je preto pravdepodobne sprostredkovaný skôr viacerými podoblasťami nucleus interstitialis striae terminalis. V týchto reguláciách zohráva významnú úlohu inhibičný neurotransmitter, kyselina γ -aminomaslová (Fink, 2010).

Kortikotropné bunky adenohypofýzy

Adenohypofýzu tvorí neneuronálne tkanivo, ktoré vzniká z ektodermálnej výchlipky stropu ústnej dutiny, Rathkeho puzdra. Rozlišujú sa tri časti adenohypofýzy, pars distalis, pars tuberalis a pars intermedia. Pars tuberalis predstavuje asi 75 % adenohypofýzy a obsahuje kortikotropné bunky, ktoré syntetizujú ACTH z jeho prekurzornej molekuly, proopiomelanokortínu. Kortikotropy sú navzájom oddelené cievnyimi sínusmi s tenkou stenou a sú zavzaté do retikulárneho tkaniva, ktoré vytvára pevnejšiu štruktúru. Na základe afinity k farbivám patria kortikotropy k bazofilne sa farbiacim bunkám (Kronenberg a spol., 2008).

Regulácia funkcie kortikotropov

Uvoľňovanie ACTH z kortikotropov je regulované prevažne prostredníctvom CRH, uvoľňovaného zo zakončení neurónov PVN. Axóny neuroendokrinných CRH neurónov

mediálnej parvocelulárnej oblasti PVN končia v oblasti eminentia mediana, v blízkosti primárnych kapilár hypofýzového portálneho systému. Tento cievny systém je tvorený sieťou stočených fenestrovaných kapilár, axonálnych zakončení a tanycytov, špecializovaných ependymálnych buniek, ktorých výbežky vybiehajú z tretej komory k axonálnym zakončeniam, nachádzajúcim sa v oblasti kapilárneho plexu. Neuróny syntetizujúce CRH, ktoré regulujú činnosť kortikotropov v adenohipofýze, uvoľňujú kortikoliberín do krvného riečiska prostredníctvom hypofýzového portálneho systému eminentia mediana, čo umožňuje humorálny transport CRH k bunkám adenohipofýzy.

CRH a vazopresín uvoľnené do hypofýzovej portálnej cirkulácie pôsobia stimulačne na kortikotropy, ktoré syntetizujú a uvoľňujú ACTH. Na základe reakcií na CRH a vazopresín sa rozlišujú tri typy kortikotropov; kortikotropy, ktoré reagujú na CRH, ale nie na vazopresín; kortikotropy reagujúce na vazopresín a kortikotropy reagujúce ako na CRH, tak aj vazopresín. Zmeny v pomere medzi CRH a vazopresínom tak môžu ovplyvňovať celkový vzorec uvoľňovania ACTH (Kronenberg a spol., 2008).

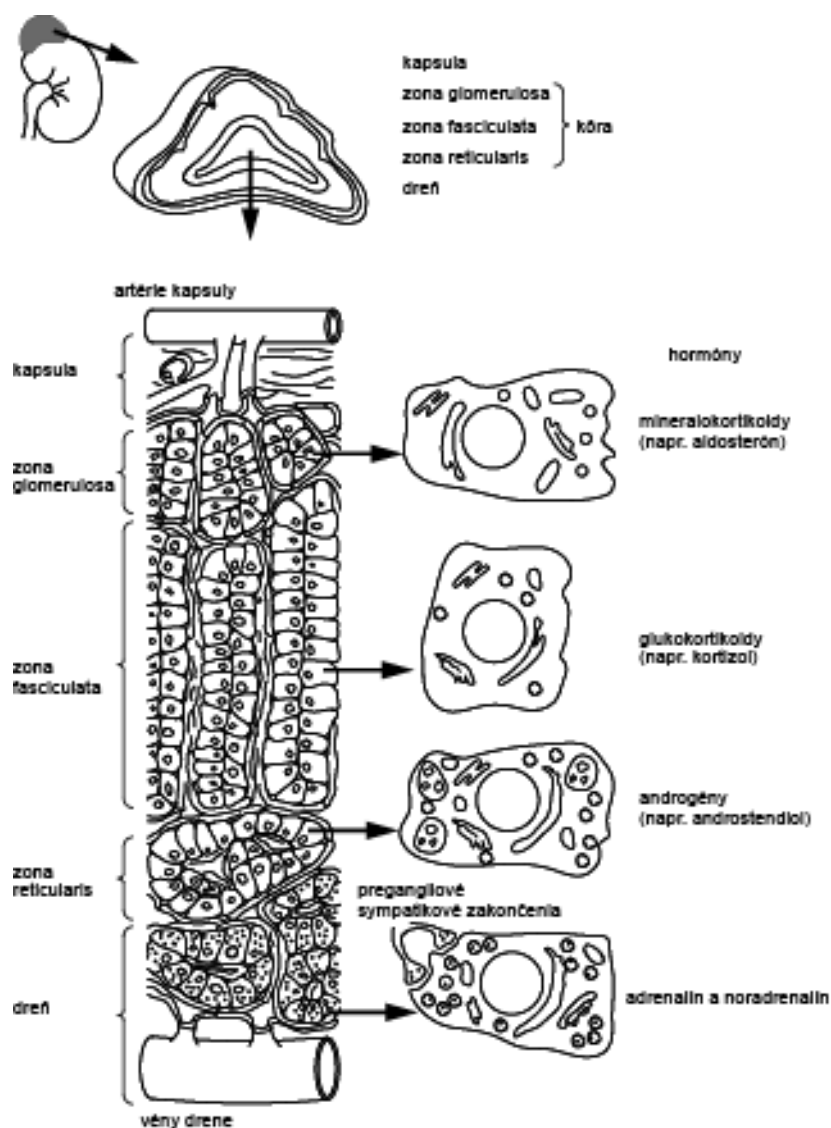
Kôra nadobličiek

Na rozdiel od drene, má kôra nadobličiek mezodermálny pôvod. Na povrchu kôry sa nachádza fibrózna kapsula (Bassett a West, 1997). U dospelých cicavcov je kôra nadobličiek rozdelená do troch zón, pričom ale zreteľnosť rozdelenia je variabilná. Vonkajšia zona glomerulosa obsahuje kľbká zo stĺpcov buniek, ktoré pokračujú do prostrednej zona fasciculata. Medzi týmito stĺpcami buniek sa nachádzajú venózne sínusy. Vnútorňá časť zona fasciculata prechádza do zona reticularis, kde sa bunkové stĺpce krížia a tvoria sieť (obr. 29). Zona glomerulosa predstavuje 15 % hmoty nadobličiek, zona fasciculata 50 % a zona reticularis 7 %. V kôre nadobličiek sa nachádza veľké množstvo lipidov, hlavne vo vonkajších častiach zona fasciculata. Všetky tri kôrové zóny syntetizujú kortikosterón, ale enzýmové mechanizmy pre biosyntézu aldosterónu sú iba v zona glomerulosa, zatiaľ čo enzýmy pre syntézu kortizolu a pohlavných hormónov sú prítomné v oboch vnútorných zónach.

V porovnaní s dreňou je kôra nadobličiek pre život nevyhnutná. Do systémovej cirkulácie uvoľňuje glukokortikoidy, steroidné hormóny s ďalekosiahlymi účinkami na metabolismus sacharidov a proteínov. Okrem glukokortikoidov syntetizujú bunky kôry nadobličiek mineralokortikoidy, androgény a estrogény. Mineralokortikoid aldosterón a ďalšie mineralokortikoidy zvyšujú spätnú resorpciu Na^+ z moču, potu, slín a tráviacich štiav. Mineralokortikoidy tým vyvolávajú retenciu Na^+ v extracelulárnych tekutinách, čo vedie k expanzii objemu extracelulárnych tekutín. V obličkách pôsobia mineralokortikoidy primárne na hlavné bunky zberných kanálikov.

Nadobličkové androgény majú maskulinizačné účinky a podporujú proteoanabolizmus a rast. Najúčinnnejším androgénom je testosterón syntetizovaný v semenníkoch, nadobličkové androgény majú menej ako 20 % účinnosť testosterónu. Pokiaľ sa uvoľňujú vo fyziologických množstvách sú ich účinky relatívne malé. Adrenálny androgén androstendion sa konvertuje na testosterón a estrogény v krvnom obeh. Nadoblička je tak významným zdrojom estrogénov u mužov a po menopauze aj u žien (Ganong, 2005).

Z vyššie uvedených hormónov sú pre prežitie nevyhnutné glukokortikoidy a mineralokortikoidy. Adrenokortikálnu biosyntézu a uvoľňovanie hormónov primárne riadi



Obrázok 29. Schematické znázornenie histologickej štruktúry kôry a drene nadobličiek (upravené podľa Junqueira a Carneiro, 2005).

adenohypofýza prostredníctvom ACTH. Sekrécia mineralokortikoidov je nezávisle regulovaná cirkulujúcimi látkami, z ktorých je najvýznamnejší angiotenzín II.

Bunky kôry nadobličiek obsahujú veľké množstvo hladkého endoplazmatického retikula, ktoré sa zúčastňuje na steroidogéze. Ďalšie kroky biosyntézy steroidov prebiehajú v mitochondriách (Ganong, 2005).

Inervácia kôry nadobličiek

Jednotlivé kompartmenty kôry nadobličiek sú inervované autonómnymi nervovými vláknami, z ktorých zakončení sú uvoľňované viaceré neurotransmitery. Axonálne varikozity sa nachádzajú v okolí krvných ciev, v tesnej blízkosti adrenokortikálnych buniek a v okolí kortikálnych mezenchymálnych buniek (fibroblastov, kapilárnych endoteliálnych buniek a pericytov). Morfológické a funkčné štúdie naznačujú, že adrenokortikálna inervácia sa podieľa na regulácii krvného prietoku nadobličkami, regulácii steroidogenézy a ďalších funkcií buniek, ako je napríklad bunková proliferácia. Predpokladá sa, že autonómne nervy regulujú steroidogenézu vplyvom na senzitivitu buniek kôry nadobličiek k ACTH, moduláciou krvného prietoku, ako aj priamym pôsobením na bunky syntetizujúce steroidy prostredníctvom adrenergických a dopaminergických receptorov. Noradrenergická inervácia kôry nadobličiek je obzvlášť významná z hľadiska regulácie činnosti buniek zona glomerulosa, čím sa podieľa na modulácii činnosti systémového renín-angiotenzín-aldosterónového systému. Noradrenalin a adrenalin stimulujú sekréciu kortikosterónu a aldosterónu bunkami zona glomerulosa *in vitro* prostredníctvom interakcie s β -adrenergickými receptormi. Viaceré *in vivo* a *in vitro* experimenty preukázali, že dopamín ovplyvňuje syntézu aldosterónu.

Syntézu glukokortikoidov môžu ovplyvňovať autonómne nervy inervujúce nadobličku aj nepriamo. Stimulácia axónov splanchnického nervu inervujúcich dreň nadobličiek vedie k zvýšenému uvoľňovaniu katecholamínov z chrómafinných buniek. Uvoľnené katecholamíny môžu následne stimulovať syntézu glukokortikoidov prostredníctvom väzby na β_1 -adrenergické receptory nachádzajúce sa na povrchu adrenokortikálnych buniek (Toth a spol., 1997). Okrem uvedenej interakcie medzi kôrou a dreňou nadobličiek je významné aj opačné, stimulačné pôsobenie glukokortikoidov na biosyntézu adrenalinu, nakoľko gén pre PNMT obsahuje element odpovedajúci na glukokortikoidy (Sabban a Kvetnansky, 2001).

Cievne zásobenie kôry nadobličiek

V nasledujúcom texte sú uvedené fakty týkajúce sa úlohy cievneho zásobenia v regulácii činnosti buniek kôry nadobličiek.

Zdá sa, že hormonálna a neuronálna modulácia krvného prietoku nadobličkami môže následne spôsobovať zmeny v reaktivite kôry nadobličiek. Zmeny v prietoku krvi kôrou nadobličiek teda môžu predstavovať faktor podieľajúci sa na regulácii steroidogenézy. Zmeny v prietoku krvi môžu na jednej strane ovplyvňovať prísun ACTH, hlavného stimulačného faktora a na druhej strane ovplyvňovať odsun koncových produktov steroidogenézy, glukokortikoidov. Predpokladá sa, že regulácia venózneho odtoku, prostredníctvom cievneho „hrádzového“ mechanizmu, zohráva významnú úlohu v uskladňovaní sekrečných produktov nadobličiek počas inaktívnej fázy a v počiatočnej fáze rýchleho zvýšenia plazmatických hladín glukokortikoidov v reakcii na pôsobenie stresorov alebo v reakcii na podanie ACTH (Bassett a West, 1997).

Regulácia činnosti hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej osi

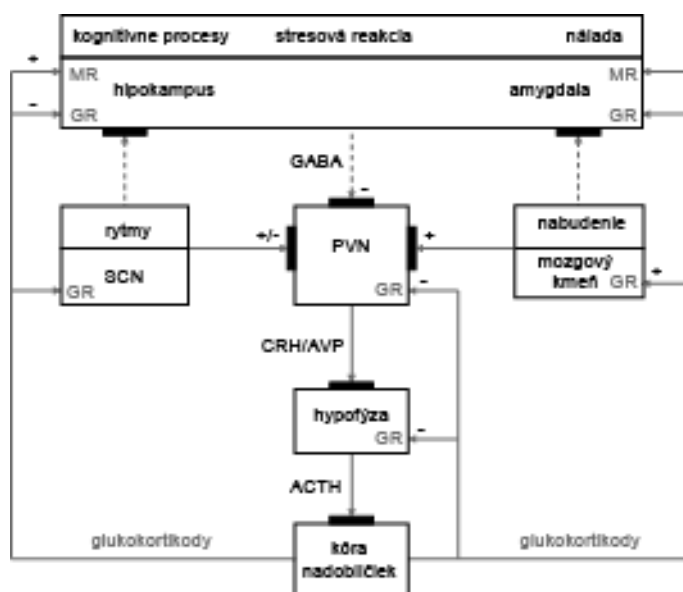
Činnosť HPA osi je regulovaná na centrálnej aj periférnej úrovni. Okrem doprednej (prípravnej) regulácie, ktorá je podmienená aktiváciou neurónov PVN syntetizujúcich CRH, kortikotropov syntetizujúcich ACTH a buniek kôry nadobličiek syntetizujúcich glukokortikoidy (pozri vyššie), je činnosť HPA osi regulovaná komplexným mechanizmom spätných väzieb.

Spätnoväzobná regulácia činnosti hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej osi

Aktivita HPA osi je regulovaná spätnoväzobným inhibičným pôsobením jej efektorových molekúl, glukokortikoidov. Voľné glukokortikoidy inhibujú uvoľňovanie ACTH a stupeň hypofýzovej inhibície je úmerný ich hladinám. Inhibičný účinok nastáva ako na úrovni hypofýzy, tak hypotalamu. Inhibícia je primárne spôsobená vplyvom na úrovni DNA a pre dosiahnutie maximálnej inhibície je potrebných niekoľko hodín, avšak existuje aj rýchla spätná väzba. Pokles kľudových hladín kortizolu stimuluje sekréciu ACTH (obr. 30).

Rýchlosť uvoľňovania ACTH závisí od dvoch protichodne pôsobiacich procesov, od súčtu nervových a pravdepodobne aj iných podnetov konvergujúcich na neurónoch hypotalamu a zvyšujúcich uvoľňovanie ACTH a od veľkosti inhibičného pôsobenia glukokortikoidov na uvoľňovanie ACTH, ktoré je úmerné plazmatickým hladinám glukokortikoidov (Ganong, 2005).

Spätnoväzobná regulácia aktivity HPA osi je čiastočne sprostredkovaná limbickými štruktúrami predného mozgu. Ako glukokortikoidné, tak aj mineralokortikoidné receptory sú početne exprimované v hipokampe a sú pravdepodobne kolokalizované v tých istých neurónoch. Mineralokortikoidné a glukokortikoidné receptory vykazujú rozdielnu afinitu ku kortikosterónu, čo umožňuje hipokampu reagovať ako na pokojové, tak aj stresom zvýšené hladiny kortikosterónu. Glukokortikoidné receptory sú početne exprimované aj v mPFCx, avšak expresia mineralokortikoidných receptorov je v tejto štruktúre nízka, čo naznačuje, že mPFCx reaguje menej výrazne na nízke hladiny glukokortikoidov. Aplikácia kortikosteroidov do tkaniva mPFCx inhibuje reakciu HPA osi na imobilizáciu, ale nie na éterový stres, čo poukazuje na možnú úlohu v spätnoväzobnej inhibícii neuroendokrinnej reakcie na psychologické stresory. Nakoľko hipokampus ako aj mPFCx znižujú stresom vyvolaný vzostup srdcovej frekvencie a krvného tlaku,



Obrázok 30. Schematické znázornenie regulácie činnosti hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej osi. AVP – vazopresín; CRH – kortikoliberín; GABA – kyselina γ -aminomaslová; GR – glukokortikoidné receptory; MR – mineralokortikoidné receptory; PVN – nucleus paraventricularis hypothalami; SCN – nucleus suprachiasmaticus (upravené podľa De Kloet a spol., 1998).

je možné, že glukokortikoidné a/alebo mineralokortikoidné receptory ovplyvňujú okrem aktivity HPA osi aj činnosť autonómneho nervového systému.

Glukokortikoidné receptory v štruktúrach predného mozgu sprostredkujú reguláciu ako pokojovej aktivity HPA osi, tak aj ukončenie jej zvýšenej aktivity po pôsobení stresorov. Myši, u ktorých boli selektívne vyradené glukokortikoidné receptory v mozgovej kôre, hipokampe a bazolaterálnej amygdale, majú zvýšené pokojové hladiny glukokortikoidov a vykazujú predĺžené vyplavovanie kortikosterónu v reakcii na psychologické, nie však systémové stresory. Tieto myši sú taktiež rezistentné k inhibičnému účinku exogénne podaných glukokortikoidov na aktivovanú HPA os. Nadmerná expresia glukokortikoidných receptorov v prednom mozgu má za následok zníženie vzostupu ACTH a kortikosterónu vyvolané pôsobením stresorov, čo naznačuje, že glukokortikoidné receptory v prednom mozgu sú schopné znižovať reaktivitu systémov, podieľajúcich sa na stresovej reakcii. Mineralokortikoidné receptory v prednom mozgu majú iba malý vplyv na akútnu spätnoväzobnú reguláciu aktivity HPA osi. Vyradenie mineralokortikoidných receptorov v limbických štruktúrach predného mozgu nemá vplyv na kľudovú aktivitu HPA osi, ani na rozsah stresovej reakcie počas imobilizácie. Nadmerná expresia mineralokortikoidných receptorov spôsobuje miernu inhibíciu akútnej stresovej reakcie iba u myší samíc.

Uvedené údaje poukazujú na to, že význam glukokortikoidnej signalizácie v limbických štruktúrach závisí od typu stresora. Táto signalizácia sa podieľa na regulácii HPA osi v reakcii na psychologické, nie však systémové stresory a umožňuje, v závislosti od kontextu, špecifickú inhibičnú spätnoväzobnú reguláciu činnosti HPA osi (Ulrich-Lai a Herman, 2009).

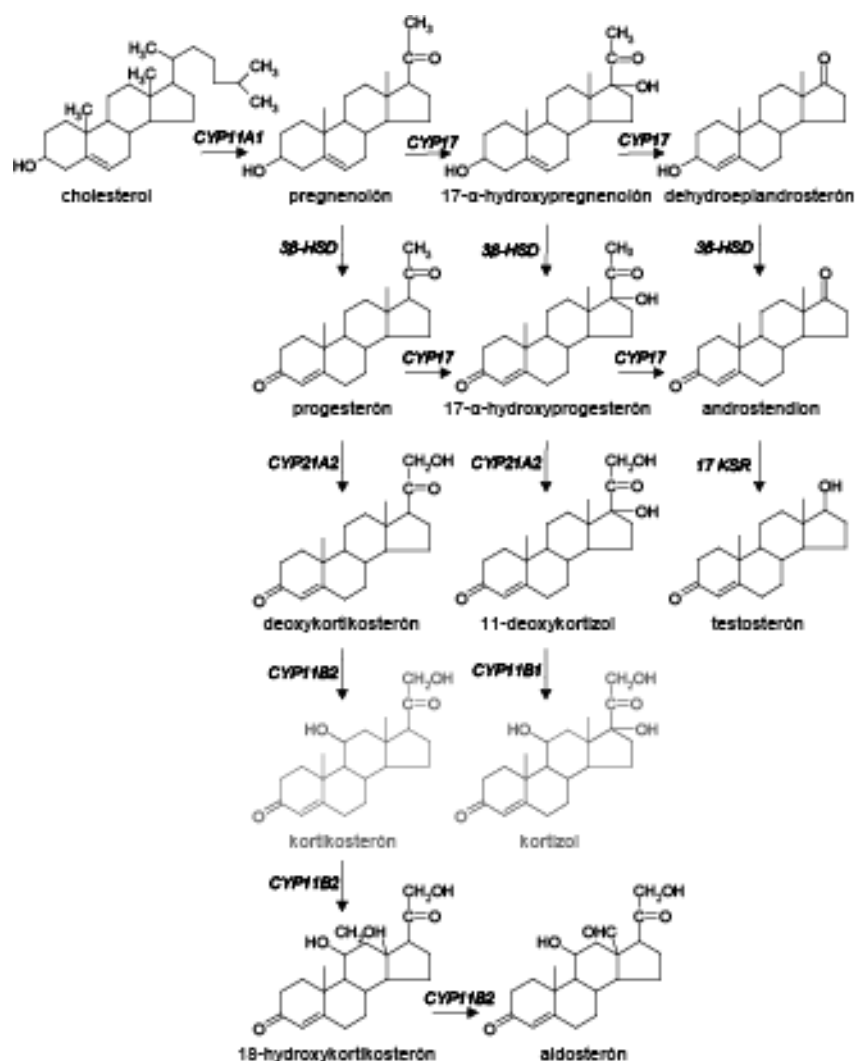
Glukokortikoidy

Glukokortikoidy predstavujú základné efektorové molekuly HPA osi. Živočíšne druhy sa navzájom líšia v tom, či ako hlavný glukokortikoid syntetizujú a uvoľňujú kortizol alebo kortikosterón. Ryby, obojživelníky, plazy a vtáky syntetizujú prevažne kortikosterón, cicavce, vrátane človeka syntetizujú prevažne kortizol. Z tohto pohľadu tvoria medzi cicavcami špecifickú skupinu hlodavce, z ktorých niektoré, ako napríklad potkany a myši, syntetizujú ako hlavný glukokortikoid kortikosterón, iné, ako napríklad škrečky a morčatá syntetizujú kortizol (Skarlandtová a spol., 2010).

Biosyntéza glukokortikoidov

Prekurzorom biosyntézy glukokortikoidov je cholesterol. Časť tohto cholesterolu sa tvorí z acetátu, ale väčšina je vychytávaná z lipoproteínov s nízkou hustotou, ktoré sa nachádzajú v cirkulácii. V adrenokortikálnych bunkách sa nachádza obzvlášť veľké množstvo LDL receptorov. Cholesterol je esterifikovaný a skladovaný v tukových bunkách. Hydroláza cholesterolu katalyzuje tvorbu voľného cholesterolu v tukových kvapkách. Cholesterol sa transportuje transportným proteínom do mitochondrií, kde sa premieňa na pregnenolon v reakcii katalyzovanej cholesteroldezmolázou. Pregnenolon je následne prenesený do hladkého endoplazmatického retikula, kde dochádza k jeho dehydrogenácii na progesterón v reakcii katalyzovanej enzýmom 3β -hydroxysteroiddehydrogenázou. Tento enzým katalyzuje aj premenu 17α -hydroxypregnenolonu na 17α -hydroxyprogesterón. V jemnom endoplazmatickom retikule nasleduje hydroxylácia progesterónu na 11-deoxykortikosterón a 17α -hydroxyprogesterónu na 11-deoxykortizol enzýmom 21β -hydroxylázou. 11-deoxykortikosterón a 11-deoxykortizol sú premiestnené späť do mitochondrií, kde z nich v reakcii katalyzovanej enzýmom 11β -hydroxylázou vzniká kortikosterón a kortizol (obr. 31).

Ako bolo uvedené vyššie, u všetkých živočíšnych druhov, od obojživelníkov až po človeka, sú hlavnými glukokortikoidmi uvoľňovanými z kôry nadobličiek kortizol a kortikosterón, pričom ale pomer medzi týmito dvoma hormónmi je u rôznych živočíšnych druhov rôzny. Vtáci, myši a potkani uvoľňujú takmer výlučne kortikosterón; psi uvoľňujú približne rovnaké množstvá oboch glukokortikoidov; mačky, ovce, opice a ľudia uvoľňujú hlavne kortizol. U ľudí je pomer medzi uvoľňovaným kortizolom a kortikosterónom približne 7:1 (Ganong, 2005).



Obrázok 31. Schéma biosyntézy glukokortikoidov. CYP11A1 – desmoláza (enzým odstraňujúci postranný reťazec molekuly cholesterolu); CYP17 – 17 α -hydroxyláza/17,20-lyáza; CYP21A2 – 21-hydroxyláza; CYP11B1 – 11 β -hydroxyláza; CYP11B2 – aldosterónsyntáza; kortikosterón 18-metylkortikosterónoxidáza/lyáza; 3 β -HSD – 3 β -hydroxysteroiddehydrogenáza (upravené podľa Kronenberg a spol., 2008).

Regulácia uvoľňovania glukokortikoidov

Biosyntéza glukokortikoidov je regulovaná adrenokortikotropným hormónom, ktorý sa viaže na vysokoafinitné receptory v plazmatickej membráne adrenokortikálnych buniek. Tým sa cestou G_s proteínu aktivuje adenylátcykláza a následný vzostup koncentrácie

intracelulárneho cAMP aktivuje proteínkinázu A. Proteínkináza A následne fosforyluje cholesterolhydroxylázu a zvyšuje jej aktivitu, čím sa zvyšuje premena esterov cholesterolu na voľný cholesterol. To následne vedie k rýchlemu vzostupu tvorby pregnenolonu a jeho derivátov (Ganong, 2005).

Kôra nadobličiek je inervovaná postgangliovými sympatikovými vláknami zo sympatikových paravertebrálnych ganglií a z ganglion suprarenale. Tieto sympatikové vlákna inervujú krvné cievy a pravdepodobne aj endokrinné bunky kôry a podieľajú sa na regulácii uvoľňovania glukokortikoidov do systémovej cirkulácie (Young a Landsberg, 1998).

Receptory pre glukokortikoidy

Mnohopočetné účinky glukokortikoidov sú spúšťané ich väzbou na glukokortikoidné receptory nachádzajúce sa v cytoplazme a komplexy steroidov s receptormi následne pôsobia ako transkripčné faktory vyvolávajúce transkripciu určitých segmentov DNA. Výsledkom je tvorba mRNA a následne syntéza enzýmov, ktoré ovplyvňujú funkcie bunky. Okrem týchto genómových účinkov vykazujú glukokortikoidy aj negenómové účinky (Ganong, 2005).

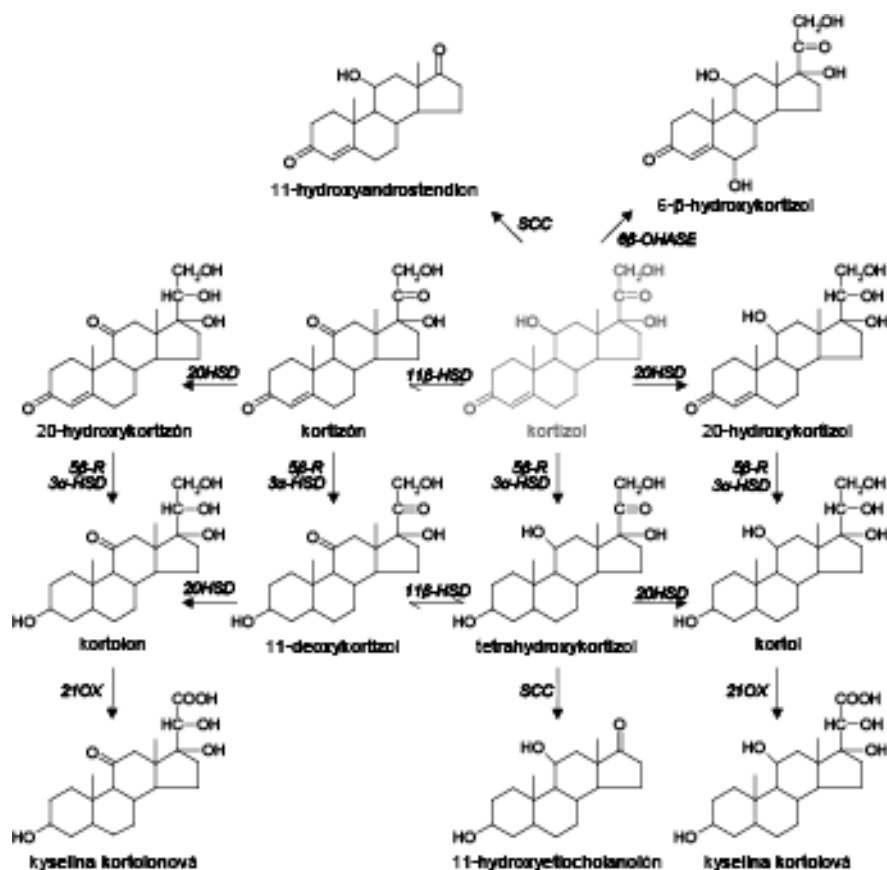
Glukokortikoidy v plazme

Kortizol sa v krvi viaže na globulín α , označovaný aj ako transkortín alebo globulín viažuci kortikosteroidy. Časť kortizolu sa viaže aj na albumín. Podobne, ale v menšej miere, sa viaže aj kortikosterón. Počas kortizolu v cirkulácii je preto asi dvakrát dlhší ako počas kortikosterónu. Naviazané glukokortikoidy sú fyziologicky inaktívne. Dôsledkom tejto väzby na proteíny je tiež fakt, že v moči sa nachádza pomerne málo voľného kortizolu a kortikosterónu. Viazaný kortizol slúži ako zásobáreň hormónu v cirkulácii, pričom uvoľňovaním z väzby sa zaistuje prísun voľného kortizolu do tkanív (Ganong, 2005).

Metabolizmus glukokortikoidov

Polčas cirkulujúceho kortizolu sa pohybuje v rozmedzí 70 až 120 minút. Základné kroky metabolizmu kortizolu zahŕňajú (obr. 32):

- premenu 11-hydroxy skupiny (kortizol) na 11-oxo skupinu (kortizón) prostredníctvom 11 β -hydroxysteroiddehydrogenázy; metabolizmus kortizolu a kortizónu následne prebieha podobnými metabolickými dráhami;
- redukciu C4-5 dvojitej väzby, čím vzniká dihydrokortizol, po čom nasleduje hydroxylácia 3-oxo skupiny, čím vzniká tetrahydrokortizón;
- redukciu 20-oxo skupiny buď 20 α -hydroxysteroiddehydrogenázou alebo 20 β -hydroxysteroiddehydrogenázou, čím vznikajú kortoly;
- hydroxyláciu na C6, čím vzniká 6 β -hydroxykortizol;
- premenu tetrahydrokortizónu na C19 steroidy;



Obrázok 32. Schéma metabolizmu kortizolu. SCC – enzým odstraňujúci bočný reťazec molekuly cholesterolu; 3α-HSD – 3α-hydroxysteroiddehydrogenáza; 5β-R – 5β-reduktáza; 6β-OHASE – 6β-hydroxyláza; 11β-HSD – 11β-hydroxysteroiddehydrogenáza; 20α-HSD – 20α-hydroxysteroiddehydrogenáza; 21OX – 21 oxidáza (upravené podľa Kronenberg a spol., 2008).

- oxidáciu na pozícii C21, čím vzniká extrémne polárny metabolit, kyselina kortolová.

Približne 50 % vylúčeného kortizolu sa nachádza v moči ako tetrahydrokortizón, allo-tetrahydrokortizón a 5β-tetrahydrokortizol; 25 % ako kortoly/kortolóny; 10 % ako C19 steroidy a 10 % ako kyselina kortolová a kortolonová. Zvyšok tvoria voľné metabolity, nekonjugované steroidy. Hlavným miestom metabolizmu kortizolu je pečeň, avšak viaceré z vyššie uvedených enzýmov sa u cicavcov nachádzajú aj v obličkách (Kronenberg a spol., 2008).

Účinky glukokortikoidov

Glukokortikoidy vykazujú mnoho priamych a nepriamych fyziologických účinkov, ktoré sprostredkujú stresovú reakciu, zvyšujú aktivitu iných hormónov, alebo tlmia iné zložky systémov podieľajúcich sa na stresovej reakcii. Z tohto pohľadu, kortizol účinkuje na jednej strane ako mediátor stresovej reakcie a na druhej strane ako inhibítor stresovej reakcie, čím zabraňuje nadmernej aktivácii stresovej reakcie. Zvýšené plazmatické hladiny glukokortikoidov ovplyvňujú činnosť väčšiny tkanív, ale v porovnaní s katecholamínmi je nástup ich účinku oneskorený.

Okrem situácií spojených s pôsobením stresorov je významné aj tzv. permissívne pôsobenie glukokortikoidov. Pre priebeh viacerých metabolických reakcií je napríklad potrebná prítomnosť malého množstva glukokortikoidov, aj keď glukokortikoidy tieto reakcie samy neindukujú. Medzi ďalšie permissívne pôsobenie glukokortikoidov patrí ich účasť na kalorigénnych účinkoch glukagónu a katecholamínov. Glukokortikoidy okrem toho umožňujú uplatnenie lipolytických, presorických a bronchodilatačných účinkov vyvolaných pôsobením katecholamínov (Orth a Kovacs, 1998).

Metabolické účinky

Glukokortikoidy stimulujú glukoneogenézu, glykogenogenézu a pôsobia proteokatabolicky. Glukokortikoidmi indukované procesy glukoneogenézy a glykogenogenézy majú za cieľ prispieť k zachovaniu energetickej rovnováhy, narušenej vplyvom procesov indukovaných katecholamínmi v počiatočných fázach stresovej reakcie. Glukokortikoidy ovplyvňujú metabolizmus sacharidov viacerými mechanizmami (tab. 10). Hlavné diabetogénne pôsobenie glukokortikoidov je vyvolané katabolizmom proteínov a zvýšenou glukoneogenézou v pečeni, zvýšením pečenej glukoneogenézy a ketogenézy a poklesom periférnej využitia glukózy vzhľadom na plazmatické hladiny inzulínu, čo je pravdepodobne dôsledkom inhibície fosforylácie glukózy. Glukokortikoidy majú v periférnych tkanivách antiinzulínový účinok. V mozgu a srdci sa antiinzulínový účinok neuplatňuje, glukokortikoidmi podmienené zvýšenie glykémie preto zabezpečuje dostatočný prísun glukózy obzvlášť do týchto dvoch vitálnych orgánov (Ganong, 2005).

Metabolizmus glykogénu. Od polovice 19. storočia bolo známe, že nadobličky sú pre život esenciálne. Na ich úlohu v intermediárnom metabolizme poukazovalo zistenie, že adrenalectomované zvieratá nie sú schopné zachovávať si zásoby glykogénu, a že substitúcia adrenálnymi steroidmi vedie k obnove zásob glykogénu a úprave hypoglykémie u hladujúcich adrenalectomovaných zvierat. Glukokortikoidy aktivujú enzým

zvýšený katabolizmus proteínov v tkanivách vedie k vzostupu plazmatických koncentrácií aminokyselín
zvýšené vychytávanie aminokyselín v pečeni
zvýšená deaminácia a transaminácia aminokyselín
zvýšená premena oxalacetátu na fosfopyruvát v pečeni
zvýšená aktivita pečenej fruktózadifosfatázy
urýchlená defosforylácia fruktóza-1,6-difosfátu
zvýšená aktivita pečenej glukóza-6-fosfatázy vedie k uvoľneniu väčšieho množstva glukózy do cirkulácie
znížená utilizácia glukózy na periférii a v pečeni pravdepodobne prostredníctvom inhibície fosforylácie
zvýšené plazmatické hladiny laktátu a pyruvátu
znížená lipogenéza v pečeni
zvýšené plazmatické hladiny voľných mastných kyselín a zvýšená tvorba ketolátok (v prípade, že je pankreatická rezerva nízka)
zvýšená tvorba aktívnej glykogénsyntázy

Tabuľka 10. Účinky glukokortikoidov na metabolizmus sacharidov (upravené podľa Ganong, 2005).

glykogénsyntázu a inaktivujú enzým mobilizujúci glykogén, glykogénfosforylázu. Celkové množstvo glykogénsyntázy ostáva nezmenené, avšak tento enzým je aktivovaný defosforyláciou.

Glukoneogenéza. Glukokortikoidy zvyšujú tvorbu glukózy v pečeni čiastočne tým, že zvyšujú dostupnosť substrátu v dôsledku stimulácie uvoľňovania glukogénnych aminokyselín z periférnych tkanív, napríklad zo svalov. Tento ich účinok sa prejavuje obzvlášť vtedy, keď sa podá fyziologická suplementačná dávka glukokortikoidov adenalektomovaným zvieratám. Glukokortikoidy tiež priamo aktivujú kľúčové hepatálne glukoneogenetické enzýmy, ako sú glukóza-6-fosfatáza a fosfoenolpyruvátkarboxykináza (PEPCK). Zvýšená aktivita PEPCK je dôsledkom aktivácie génovej transkripcie PEPCK glukokortikoidmi, ktorá je sprostredkovaná interakciou komplexu receptor a glukokortikoid a špecifickým GRE nachádzajúcim sa na 5' konci úseku tohto génu.

Ďalšie glukoneogenetické hormóny, ako sú glukagón a adrenalín, sú bez permisívneho účinku glukokortikoidov neúčinné. Glukokortikoidy zvyšujú senzitivitu procesov lipolýzy na pôsobenie katecholamínov v cieľových tkanivách. Glycerol, uvoľnený počas lipolýzy predstavuje substrát pre tvorbu glukózy a uvoľnené mastné kyseliny predstavujú zdroj energie pre tento proces. Glukokortikoidy taktiež zvyšujú senzitivitu procesov spojených s tvorbou laktátu na stimulačné pôsobenie katecholamínov vo svaloch. Zvýšená senzitivita tiež podmieňuje permisívny účinok glukokortikoidov na pôsobenie glukagónu.

Periférna utilizácia glukózy. Okrem mobilizácie substrátov pre hepatálnu glukoneogenézu, glukokortikoidy inhibujú vychytávanie a utilizáciu glukózy v periférnych

tkanivách, čiastočne prostredníctvom inhibície transportu glukózy do buniek. Počet glukózových transportérov v adipocytoch sa v dôsledku pôsobenia glukokortikoidov znižuje, pravdepodobne v dôsledku poklesu hladín mRNA pre tieto transportéry.

Metabolizmus lipidov. Glukokortikoidy akútne aktivujú lipolýzu v tukovom tkanive. Lipolytická aktivita a plazmatické hladiny voľných mastných kyselín sú u adrenalektomovaných zvierat znížené, pričom po podaní glukokortikoidov dochádza k ich úprave na fyziologické hodnoty v priebehu 2 hodín. Tento permissívny účinok môže byť sprostredkovaný zmenou senzitivity k ďalším lipolytickým hormónom, ako sú katecholamíny a rastový hormón.

Glukokortikoidy vykazujú na metabolizmus lipidov aj dlhodobé (chronické) účinky. Jedným z najnápadnejších účinkov u ľudí je redistribúcia telesného tuku, ku ktorej dochádza v dôsledku chronicky zvýšených hladín glukokortikoidov. Tieto zmeny až tak výrazne nezasahujú končatiny. Týkajú sa hlavne zadnej krčnej oblasti a oblasti nad kľúčnymi kosťami, trupu a predného mediastina a mezentéria, kde dochádza k výraznej akumulácii tukového tkaniva. Nadmerné dávky glukokortikoidov u zvierat nevedú k redistribúcii tukového tkaniva pozorovaného u ľudí, skôr môžu viesť k poklesu telesnej hmotnosti, pričom strata proteínov prevyšuje stratu lipidov. Hyperinzulinémia vznikajúca v dôsledku pôsobenia glukokortikoidov na metabolizmus glukózy sa môže podieľať na pozorovanom lipogenetickom účinku (Orth a Kovacs, 1998).

Imunitné funkcie a zápalové procesy

Nadmerná endogénna biosyntéza glukokortikoidov pôsobí na imunitné reakcie inhibične. Podanie glukokortikoidov vo farmakologických dávkach môže viesť k reaktivácii latentných infekcií (napr. tuberkulózy). Imunosupresívne účinky glukokortikoidov sa využívajú v liečbe autoimunitných chorôb a zápalových stavov, ako aj v oblasti transplantácie orgánov. Bolo popísané celé spektrum účinkov na jednotlivé zložky imunitných a zápalových reakcií v *in vitro* systémoch a v experimentálnych modeloch, ale to, ktorý účinok je najvýznamnejší z hľadiska fyziologického pôsobenia glukokortikoidov na činnosť imunitných buniek, je stále otázne.

Presun imunitných buniek. Glukokortikoidy ovplyvňujú presun imunitných buniek do a z periférnej cirkulácie. Glukokortikoidy spôsobujú u ľudí výrazný pokles počtu periférnych lymfocytov približne do 4 hodín po podaní, pričom výraznejšie sú znížené T-lymfocyty ako B-lymfocyty. Účinok je spôsobený dočasnou redistribúciou lymfocytov z intravaskulárneho kompartmentu do sleziny, lymfatických uzlín, ductus thoracicus a kostnej drene. Glukokortikoidy vyvolávajú podobnú redistribúciu monocytov, ale majú opačný účinok na granulocyty, čo vedie k ich presunu z kostnej drene do cirkulácie. V rovnakom období glukokortikoidy inhibujú akumuláciu neutrofilov v mieste zápalu. Tieto účinky sa prejavujú zvýšením množstva cirkulujúcich neutrofilov a inhibíciou lokálnej zápalovej reakcie.

Apoptóza lymfocytov. Glukokortikoidy potencujú v lymfocytoch procesy spojené s apoptózou. Nakoľko predstavuje apoptotická dráha mechanizmus negatívnej selekcie tymocytov, tento proces je obzvlášť významný pri vývine repertoáru imunitných

reakcií. Glukokortikoidmi vyvolaná apoptóza je sprostredkovaná glukokortikoidnými receptormi, avšak transkripčná aktivácia nie je v tomto procese potrebná.

Funkcie T-lymfocytov. Glukokortikoidy ovplyvňujú imunitné funkcie inhibičným pôsobením na syntézu širokého spektra cytokínov, pričom sa zdá, že tento ich účinok je sprostredkovaný spoločným mechanizmom. Glukokortikoidy inhibujú aktiváciu nukleárneho faktora κB (NF- κB), transkripčného faktora s centrálnym postavením v indukcii génovej expresie cytokínov, a to prostredníctvom indukcie cytoplazmatického inhibítora NF- κB (I κB), ktorý viaže NF- κB , čím ho zadržiava v cytoplazme a bráni jeho presunu do bunkového jadra.

Funkcie B-lymfocytov. Glukokortikoidy modulujú funkcie B-lymfocytov priamo ako aj nepriamo, prostredníctvom ovplyvňovania činnosti monocytov a subpopulácií T-lymfocytov. V reakcii na rastové faktory (napr. IL-4) uvoľňované T-lymfocytmi sú kľudové B-lymfocyty aktivované a následne dochádza k ich proliferácii a koncovej diferenciácii na bunky produkujúce imunoglobulíny. Zdá sa, že glukokortikoidy ovplyvňujú jednotlivé z vyššie uvedených krokov, a to diferencovane. Prvotné procesy, ako sú aktivácia a proliferácia B-lymfocytov, sú glukokortikoidmi inhibované. Koncová diferenciácia B-lymfocytov je menej senzitívna na inhibičné pôsobenie glukokortikoidov, dokonca glukokortikoidy môžu v určitých situáciách pôsobiť na tvorbu protilátok stimulačne. V niektorých lymfoidných orgánoch môžu glukokortikoidy vyvolávať apoptózu nezrelých B-lymfocytov.

Funkcie monocytov a makrofágov. Glukokortikoidy inhibujú proliferáciu reakciu monocytov na kolónie stimulujúci faktor a ich diferenciáciu na makrofágy. Taktiež inhibujú fagocytické a cytotoxické pôsobenie makrofágov (Orth a Kovacs, 1998).

Eozinofily. V dôsledku pôsobenia stresorov dochádza k poklesu počtu cirkulujúcich eozinofilov. Viaceré štúdie naznačujú, že k poklesu dochádza v dôsledku pôsobenia adrenalinu, ACTH, glukokortikoidov a ďalších látok uvoľňovaných počas stresovej reakcie (McDonald a spol., 1961).

Mediátory zápalu. Glukokortikoidy inhibujú pohyb buniek a tekutín z intravaskulárneho kompartmentu, t.j. proces, ktorý je charakteristický pre lokálnu zápalovú reakciu. Inhibujú účinky histamínu, významnej vazoaktívnej látky. Syntéza prostaglandínov, ktoré predstavujú mediátory zápalovej reakcie, je glukokortikoidmi taktiež inhibovaná, pravdepodobne v dôsledku toho, že glukokortikoidy zvyšujú hladiny jedného z lipokortínov (člen skupiny Ca^{2+} /fosfolipid závislých proteínov), ktorý inhibuje aktiváciu fosfolipázy A_2 a tým aj syntézu prostaglandínov a ďalších derivátov kyseliny arachidónovej. Ďalší mechanizmus protizápalového pôsobenia glukokortikoidov je pravdepodobne sprostredkovaný inhibíciou aktivátorov plazminogénu, serínovej proteázy, ktorá premieňa plazminogén na aktívny plazmín. Plazmín štiepi plazmatický globulín, kininogén, na účinné kiníny, ktoré spôsobujú vazodilatáciu a zvyšujú permeabilitu kapilár, čo sú charakteristické znaky zápalu (Orth a Kovacs, 1998).

Svalové, kostné a spojivové tkanivá

Metabolizmus kostí a minerálov. Chronické nadmerné zvýšenie hladín glukokortikoidov spôsobuje osteoporózu. Glukokortikoidy inhibujú funkcie osteoblastov a znižujú novotvorbu kostí. Syntéza inzulínu podobného rastového faktora typu I (IGF-1), ktorý podporuje proliferáciu a diferenciáciu osteoblastov, je v dôsledku pôsobenia glukokortikoidov v osteoblastoch znížená. Histologické vyšetrenie kostí u pacientov s osteopéniou vyvolanou steroidnými látkami preukázalo zvýšený počet osteoklastov, pričom glukokortikoidy zvyšujú schopnosť osteoklastov viazať sa na povrch kostí v dôsledku narušenej expresie N-acetylglukóзамínu a N-acetylgalaktoзамínu na bunkovom povrchu.

Glukokortikoidy ovplyvňujú kostné tkanivo taktiež nepriamo, prostredníctvom poklesu absorpcie vápnika v čreve, ktorý nie je spôsobený poklesom sérových hladín 25-hydroxycholecalciferolu alebo 1,25-dihydroxycholecalciferolu, ale ani poklesom senzitivity buniek črevného epitelu na vitamín D.

Sekundárnym účinkom glukokortikoidov je zvýšenie sérových hladín parathormónu, pravdepodobne spôsobené narušením absorpcie vápnika v čreve. Tento vzostup je potlačený podaním vitamínu D a vápnika. Glukokortikoidy môžu vykazovať aj priamy účinok na prištítnu žľazu. Po podaní glukokortikoidov pacientom s hyperparatyreózou sa sérové hladiny parathormónu rýchlo zvyšujú bez merateľných zmien v absorpcii vápnika v čreve. Okrem toho glukokortikoidy *in vitro* stimulujú uvoľňovanie parathormónu z potkaních prištítnych žliaz.

Glukokortikoidy zvyšujú vylučovanie vápnika obličkami prostredníctvom poklesu reabsorpcie. Pri hyperparatyreoidizme, kombinácia zvýšenej filtračnej záťaže vápnikom a zníženej reabsorpcie vápnika, spôsobuje závažnú hyperkalciúriu.

Kostrové svaly. Účinok glukokortikoidov na intermediárny metabolizmus zahŕňajú aj kostrové svaly, hlavný zdroj aminokyselinových substrátov pre glukoneogézu. Katabolický účinok na svalové proteíny vytvára podklad pre závažnú myopatiu, ktorá môže vzniknúť v dôsledku dlhodobého pôsobenia nadmerných hladín glukokortikoidov.

Spojivové tkanivo. Glukokortikoidy modulujú proliferáciu fibroblastov a viaceré z ich funkcií. Väčšina účinkov je inhibičných, príkladom je pokles syntézy DNA, RNA a proteínov vo fibroblastoch. Glukokortikoidy taktiež inhibujú syntézu zložiek extracelulárneho matrixu, kolagénu a hyaluronidátu. Klinickým dôsledkom chronických nadmerných hladín glukokortikoidov je narušené hojenie rán a zvýšená fragilita spojivového tkaniva. Ďalším nepriaznivým účinkom na hojenie rán je narušenie presunu makrofágov do miesta poranenia.

Glukokortikoidy stimulujú tvorbu niektorých látok fibroblastmi, ako je fibronektín, glykoproteín extracelulárneho matrixu. Taktiež tvorba elastínu, ktorý syntetizujú fibroblasty diferencované na bunky ligament, je glukokortikoidmi stimulovaná (Orth a Kovacs, 1998).

Homeostáza tekutín a elektrolytov

Aktivita mineralokortikoidov. U pacientov s nadmernými hladinami glukokortikoidov zvyčajne dochádza k rozvoju hypertenzie, ktorá sa môže vyskytovať aj vtedy, keď nie sú plazmatické hladiny mineralokortikoidov zvýšené, alebo nie sú prítomné

príznaky nadbytku mineralokortikoidov, ako sú hypokalémia alebo znížená plazmatická aktivita renínu. Hlavné endogénne glukokortikoidy u ľudí a hlodavcov, kortizol, respektíve kortikosterón, vykazujú slabú intrinzickú mineralokortikoidnú aktivitu. Avšak v modeli hypertenzie vyvolanej u potkanov glukokortikoidmi, nie je zvýšený krvný tlak spôsobený suprafyziologickými koncentráciami glukokortikoidov účinkujúcich prostredníctvom mineralokortikoidných receptorov typu I. Preto aj keď sa vo všeobecnosti predpokladá, že nadmerná koncentrácia glukokortikoidov uplatňuje na cieľové tkanivá priamy mineralokortikoidný účinok, v prítomnosti normálne funkčnej 11β -HSD k tomu nedochádza. Uvažuje sa preto o iných mechanizmoch. Glukokortikoidy vyvolávajú tvorbu angiotenzínu v pečeni, avšak nie je zrejmé, či jeho zvýšené cirkulujúce hladiny vedú k zvýšenej tvorbe angiotenzínu II. U pacientov s Cushingovým syndrómom bola preukázaná zvýšená cievna senzitivita na presorický účinok infúzie angiotenzínu II a noradrenalinu. Okrem toho sú u experimentálnych zvierat a pacientov s nadmernými hladinami glukokortikoidov znížené hladiny vazodilatačne pôsobiaceho prostaglandínu E_2 a kalikreínu.

U pacientov s nedostatkom glukokortikoidov sa môžu vyskytovať hypotenzia a refrakternosť na presoricky pôsobiace látky, čiastočne v dôsledku súčasného deficitu renínu. V dôsledku nedostatku glukokortikoidov dochádza k zníženiu inhibície tvorby prostaglandínu I_2 , významnej vazodilatačne pôsobiacej látky, čím môže dôjsť k poklesu periférneho cievneho tonusu.

Vazopresín. Vylučovanie voľnej vody je u pacientov s deficitom glukokortikoidov znížené, pričom plazmatické hladiny vazopresínu sú zvýšené. Deficiencia glukokortikoidov zvyšuje u potkanov mRNA vazopresínu v nucleus paraventricularis hypothalami, ale nie v nucleus supraopticus a suprachiasmaticus. Nie je známe, či tento vzostup mRNA a zvýšené plazmatické hladiny vazopresínu sú priamym dôsledkom poklesu negatívneho spätnoväzobného pôsobenia glukokortikoidov na génovú expresiu vazopresínu alebo sú sekundárne, v dôsledku zmien intravaskulárneho objemu a osmolality plazmy. Z tohto pohľadu je významné, že receptory pre glukokortikoidy sa nachádzajú aj v bunkách nucleus paraventricularis hypothalami, ktoré syntetizujú vazopresín. Zvýšené plazmatické hladiny vazopresínu môžu zohrávať úlohu v udržiavaní normálneho krvného tlaku počas adrenálnej insuficiencie. Keďže vazopresín pôsobí stimulačne aj na syntézu a uvoľňovanie ACTH, je tiež možné, že zvýšená syntéza vazopresínu predstavuje kompenzačnú reakciu, ktorej cieľom je maximálne stimulovať aktivitu HPA osi.

Atriálny natriuretický peptid. Zvieratá, u ktorých sa odstránili nadobličky nekompletné tak, že kapsula a príľahlá zona glomerulosa ostali *in situ*, nie sú schopné vylúčiť soľnú záťaž. Suplementácia glukokortikoidov vedie k natriuréze, o ktorej sa predpokládalo, že je spôsobená zvýšenou glomerulárnou filtráciou vyvolanou glukokortikoidmi, pravdepodobne zahŕňajúcou pôsobenie atriálneho natriuretického peptidu (ANP). Ako ľudské, tak aj potkanie gény pre ANP pravdepodobne obsahujú GREs, pričom glukokortikoidy zvyšujú plazmatické hladiny ANP u intaktných ako aj adrenaletomovaných zvierat. Glukokortikoidy stimulujú *in vitro* zvýšenie mRNA pre ANP, ANP syntézu a následne sekréciu a opracovanie ANP(1–126) prekursorovej molekuly do zrelej ANP(99–126) formy kardiomyocytmi. Glukokortikoidy taktiež potencujú pôsobenie

ANP na obličky, ako cGMP závislým, tak aj cGMP nezávislým mechanizmom (Orth a Kovacs, 1998).

Kardiovaskulárny systém

Vaskulárna reaktivita. U zvierat s nedostatočnosťou kôry nadobličiek prestávajú hladké svaly ciev reagovať na noradrenalín a adrenalín. Kapiláry sa dilatujú a nakoniec sa stanú priepustnými pre koloidné farbivá (Ganong, 2005).

Srdce. Glukokortikoidy vyvolávajú supersenzitivitu ku katecholamínom v srdci tým, že zvyšujú množstvo rôznych súčastí signálnych transdukčných systémov aktivovaných väzbou katecholamínov na β -adrenergické receptory (Adameova a spol., 2009).

Biosyntéza a plazmatické hladiny katecholamínov

Glukokortikoidy sa podieľajú na regulácii expresie génu PNMT, čím zvyšujú biosyntézu katecholamínov. Okrem toho glukokortikoidy zvyšujú plazmatické hladiny katecholamínov prostredníctvom inhibície ich extraneuronálneho vychytávania (Adameova a spol., 2009).

Gastrointestinálny systém

Transport iónov. Glukokortikoidy priamo ovplyvňujú transport iónov v hrubom čreve. Aj keď bunky hrubého čreva obsahujú aj mineralokortikoidné receptory, ktoré môžu sprostredkovať uvedené účinky, viaceré nálezy poukazujú na to, že glukokortikoidmi indukovaný transport sodíka je sprostredkovaný glukokortikoidnými receptormi typu II. Tak napríklad podanie steroidného analógu špecificky sa viažuceho na glukokortikoidné receptory vykazuje saturovateľný účinok na transport sodíka. Okrem toho, blokáda mineralokortikoidných receptorov spironolaktónom neznižuje odpoveď v transporte sodíka vyvolanú nízkymi dávkami dexametazónu.

Ulcerogénny účinok. Chronické podávanie farmakologických dávok glukokortikoidov zvyšuje riziko peptických vredov v hornej časti gastrointestinálneho traktu. Mechanizmus podieľajúci sa na vzniku vredov zahŕňa inhibíciu reparačných procesov. Akútne podanie farmakologických dávok glukokortikoidov nevedie k zvýšenej tvorbe vredov (Orth a Kovacs, 1998).

Neuropsychické účinky a vplyv na správanie

Glukokortikoidy na rozdiel od katecholamínov prechádzajú hematoencefalickou bariérou. V mozgu pôsobia na glukokortikoidné, ale aj mineralokortikoidné receptory.

Nálada. Glukokortikoidy ovplyvňujú rôzne aspekty správania ľudí, zahŕňajúce vzorec spánkovej aktivity, náladu, kognitívne procesy a príjem senzorických signálov. U pacientov s Cushingovým syndrómom, ako aj u zdravých jedincov, ktorým sa podali farmakologické dávky glukokortikoidov alebo ACTH, je trvanie REM spánku skrátené. Dôkazy o narušení nálady a kognitívnych funkcií steroidnými látkami pochádzajú prevažne z klinických pozorovaní. Asi polovica pacientov so spontánnym alebo

iatrogénnym Cushingovým syndrómom vykazuje narušenie psychologických procesov, najčastejšie depresiu. Aj keď sa predpokladá, že u pacientov s exogénne navodeným Cushingovým syndrómom sa vyskytuje eufória častejšie ako u pacientov so spontánnou formou tohto syndrómu, dôkazy nie sú jednoznačné. Môžu sa vyskytovať meniace sa stupne manického správania a dokonca aj psychózy.

Aj pacienti s adrenálnou insuficienciou môžu vykazovať psychické poruchy, hlavne depresiu, apatiu a letargiu. Okrem toho môžu byť prítomné ďalšie zmeny osobnosti, ktoré bývajú mierne a zahŕňajú zvýšenú dráždivosť, zaujatosť a neschopnosť koncentrácie. Medzi ďalšie zmeny, ktoré v nervovom systéme vyvoláva adrenálna nedostatočnosť, a ktoré možno upraviť len podaním glukokortikoidov patria vznik elektroencefalografických vln, pomalších ako normálny α -rytmus. Tiež sem patrí zvýšená citlivosť na čuchové a chuťové podnety (Ganong, 2005).

Centrálny nervový systém. Bunky vo viacerých oblastiach centrálného nervového systému obsahujú receptory pre glukokortikoidy, avšak niektoré neuronálne reakcie sa zdajú byť príliš rýchle na to, aby boli sprostredkované aktiváciou transkripcie cieľových génov komplexom glukokortikoid-receptor. Tieto reakcie zahŕňajú zmeny v elektrickej aktivite, ako je hyperpolarizácia bunkovej membrány alebo inhibícia spontánnej elektrickej aktivity. K týmto zmenám dochádza príliš rýchlo (napr. v priebehu 2 minút po expozícii hormónom), čo poukazuje na priamy membránový účinok. Nakoľko je hyperpolarizácia zablokovaná látkami s anti-glukokortikoidovou aktivitou, ide pravdepodobne o procesy zahŕňajúce receptorové molekuly. Chronická expozícia glukokortikoidom inhibuje regeneráciu axonálnych výbežkov, ktoré vznikajú po deafferenciacii neurónov hipokampu a znižuje ich počet. Gliové bunky centrálného nervového systému, ako sú astrocyty a oligodendrocyty, sú pravdepodobne tiež ovplyvňované glukokortikoidmi. Tento účinok je sprostredkovaný pôsobením glukokortikoidov na úrovni transkripcie (Orth a Kovacs, 1998).

Vývin

Lineárny rast. Suprafyziologické hladiny endogénnych glukokortikoidov alebo farmakologické dávky exogénnych glukokortikoidov inhibujú lineárny rast kostry u detí. Môže síce dôjsť k poklesu hladín rastového hormónu, avšak zväčša u detí nie je tento pokles výrazný a sérové hladiny IGF-1 nie sú znížené. Okrem toho, génová transkripcia rastového hormónu je glukokortikoidmi *in vitro* aktivovaná. Preto je inhibícia rastu pravdepodobne spôsobená priamym inhibičným účinkom glukokortikoidov na kosti a spojivové tkanivá. Okrem toho glukokortikoidy zvyšujú hladiny cirkulujúcich látok, ktoré inhibujú účinok IGF-1.

Pľúca. Glukokortikoidy stimulujú diferenciáciu viacerých typov buniek. Vo vyvíjajúcich sa pľúcach vyvolávajú endogénne glukokortikoidy tvorbu surfaktantu v pneumocytoch typu II. Ide o normálny vývinový proces, ktorý možno stimulovať podávaním farmakologických dávok exogénnych glukokortikoidov. Glukokortikoidy vyvolávajú morfológické zmeny v pneumocytoch typu II, pravdepodobne indukciou enzýmov zapojených v biosyntéze fosfolipidov a reguláciou transkripcie génov pre proteíny surfaktantu (SP-A, SP-B a SP-C). Myši, u ktorých sa vyradili gény pre glukokortikoidné receptory pomocou homológnej rekombinácie, rovnako ako aj myši, u ktorých sa vyra-

dili gény pre CRH, majú atelektatické pľúca a umierajú krátko po narodení v dôsledku respiračného zlyhania.

Nervový systém a dreň nadobličiek. V nervovom systéme glukokortikoidy regulujú diferenciáciu epitelových buniek neuronálnej lišty na chrómafinné bunky. Bunky neuronálnej lišty sú prekursori viac diferencovaných typov buniek, zahŕňajúcich bunky autonómnych ganglií a bunky drene nadobličiek, pričom hormóny, ktoré sa nachádzajú v tekutinách v okolí týchto buniek, zohrávajú významnú úlohu v determinácii ich ďalšieho vývinu. Tak napríklad pod vplyvom nervového rastového faktora sa sympatikové gangliové bunky zväčšujú, vytvárajú neuronálne výbežky a synaptické vezikuly a syntetizujú celé spektrum proteínov špecifických pre neuróny. Pôsobením glukokortikoidov prekursorové bunky neuronálnej lišty, ktoré migrujú do embryonálnej nadobličky, získavajú morfológickú charakteristiku chrómafinných buniek drene nadobličiek. Taktiež u nich dochádza k strate neuronálnych výbežkov a začínajú tvoriť enzýmy biosyntézy katecholamínov, ako je napríklad fenyletanolamín-N-metyltransferáza. U myši s vyradeným génom pre glukokortikoidné receptory sa vyvíja dezorganizovaná dreň nadobličiek (Orth a Kovacs, 1998).

Endokrinné orgány

Glukokortikoidy inhibujú činnosť hypotalamo-hypofýzo-tyreoidnej osi, pravdepodobne prostredníctvom priameho účinku na sekréciu tyreostimulačného hormónu (TSH). Okrem toho inhibujú aktivitu 5'-dejdázy, ktorá zabezpečuje premenu tyroxínu na aktívny trijódtyronín. Glukokortikoidy taktiež účinkujú na centrálnej úrovni, kde inhibujú pulzné uvoľňovanie gonadoliberínu (GnRH) a sekréciu luteinizačného (LH) a folikuly stimulujúceho hormónu (FSH; Kronenberg a spol., 2008).

Stresová reakcia

Väčšina stresorov, ktoré aktivujú HPA os, aktivuje aj sympatiko-adrenálny systém. Úlohou cirkulujúcich glukokortikoidov môže byť sčasti udržiavanie cievnej reaktivity na katecholamíny. Glukokortikoidy sú tiež potrebné k tomu, aby katecholamíny mohli naplniť mobilizovať voľné mastné kyseliny, ktoré sú dôležitým zdrojom energie počas stresovej reakcie. Uvažuje sa, že glukokortikoidy taktiež do určitej miery tlmia výrazné zmeny vyvolané stresormi. Stresory často vedú k zvýšeniu plazmatických hladín glukokortikoidov až k vysokým, „farmakologickým“ hodnotám. Takéto vysoké plazmatické hladiny glukokortikoidov sú z krátkodobého hľadiska vitálne, ale dlhodobé pretrvávanie zvýšených hladín glukokortikoidov pôsobí na organizmus poškodzujúco.

Predpokladá sa, že chronický stres môže viesť práve prostredníctvom centrálného pôsobenia glukokortikoidov k zmenám v činnosti centrálného nervového systému, ktoré sa môžu prejaviť aj narušením psychických procesov. Experimentálne údaje poukazujú na negatívny vplyv glukokortikoidov na plasticitu neurónov, ako aj na neurogenézu. Predpokladá sa, že znížená plasticita neurónov, pozorovaná hlavne v hipokampe, môže pôsobiť ako jeden z etiopatogenetických faktorov pri vzniku psychických porúch (Ganong, 2005).

Cirkadiánne rytmy v aktivite neuroendokrinných systémov stresovej reakcie

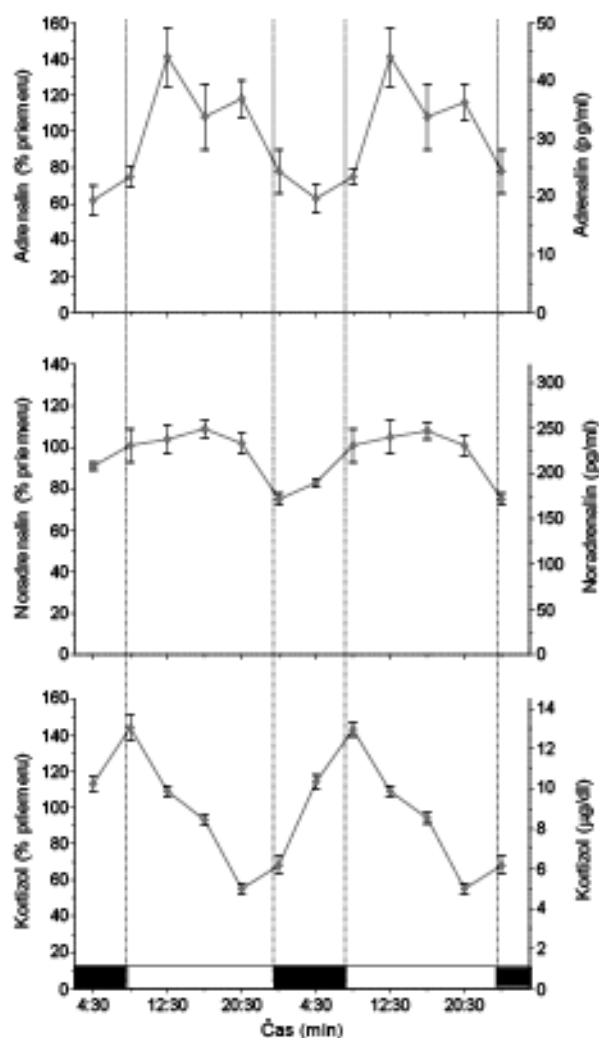
Aktivita HPA osi ako aj sympatiko-adrenálneho systému vykazuje cirkadiánne rytmy (obr. 33). Rytmické zmeny v aktivite neuroendokrinných systémov stresovej reakcie majú za cieľ pripraviť jedinca na zvládnutie záťažových situácií počas bdelej fázy (cez deň u človeka, v noci u potkana) a obmedziť aktivitu týchto systémov počas inaktívnej fázy.

Hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálna os

Cirkadiánný rytmus v sekrécii ACTH a následné zmeny v sekrécii glukokortikoidov sa prejavujú tým, že najnižšie hodnoty dosahujú plazmatické hladiny glukokortikoidov na začiatku a najvyššie na konci spánkovej fázy dňa. Tieto cirkadiánne rytmičné zmeny sú výsledkom regulačného pôsobenia nucleus suprachiasmaticus. Toto hypotalamické jadro zabezpečuje diurnálny rytmus v sekrécii glukokortikoidov, ale aj iných telesných funkcií, ako sú napríklad cyklus bdenia a spánku, sekrécia melatonínu z epifýzy, motorická aktivita a termoregulácia.

Nucleus suprachiasmaticus prijíma aferentné projekcie z retiny (priame a nepriame), zo sérotoninergických neurónov nuclei raphe a z hipokampu prostredníctvom tractus corticohypothalamicus medialis. Každý z uvedených vstupov do nucleus suprachiasmaticus môže ovplyvniť periodicitu jeho pacemakerových buniek. Vstupy zo sietnice ovplyvňujú cyklus svetlej a tmavej fázy; hipokampálne vstupy môžu súvisieť s cyklom spánok-bdenie; vstupy z nuclei raphe súvisia s paradoxným spánkom, okrem toho zohrávajú významnú úlohu aj v regulácii amplitúdy diurnálnych oscilácií v sekrécii ACTH.

Aj keď sa centrálny účinok glukokortikoidov týka hlavne činnosti neurónov nucleus paraventricularis hypothalami, sérotoninergické neuróny nuclei raphe, ktoré projikujú do nucleus suprachiasmaticus obsahujú veľké množstvo receptorov pre glukokortikoidy. Nucleus suprachiasmaticus priamo projikuje do nucleus paraventricularis hypothalami, jeho činnosť ale môže ovplyvniť aj nepriamo prostredníctvom projekcií do subparaventriculárnej oblasti. Zatiaľ čo cirkadiánnu rytmicita činnosti HPA osi je modulovaná glukokortikoidmi a ďalšími faktormi, vnútorná rytmicita pacemakerových neurónov nucleus suprachiasmaticus je primárne regulovaná na genetickej úrovni (Fink, 2010).



Obrázok 33. Cirkadiánne rytmy aktivity adrenomedulárneho hormonálneho systému, sympatikového nervového systému a hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej osi vyjadrené zmenami plazmatických hladín adrenalínu, noradrenalínu a kortizolu u ľudí (upravené podľa Scheer a spol., 2010).

Sympatiko-adrenálny systém

Cirkadiánne zmeny v aktivite sympatiko-adrenálneho systému sa prejavujú zmenami plazmatických hladín adrenalínu a noradrenalínu, zmenami v hodnotách krvného tlaku, ako aj v agregabilite trombocytov. Uvedené cirkadiánne zmeny môžu podmieňovať častejší výskyt kardiovaskulárnych príhod okolo 9 hodiny doobeda a 8 hodiny večer (Scheer a spol., 2010).

Interakcie medzi sympatikoadrenálnym systémom a hypotalamo-hypofýzo- -adrenokortikálnou osou

Sympatikoadrenálny systém a HPA os sú anatomicky a funkčne navzájom prepojené a počas stresových situácií interagujú prostredníctvom viacerých mechanizmov a na viacerých úrovniach. Tieto interakcie sa uskutočňujú ako na periférii tak aj v mozgu (Kvetnansky a spol., 1995).

Účinky hormónov hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej osi na aktivitu sympatikoadrenálneho systému

Hormóny HPA osi ovplyvňujú aktivitu sympatikoadrenálneho systému na úrovni mozgu, hypofýzy, sympatikového nervového systému a drene nadobličiek.

Interakcie na úrovni mozgu:

- CRH stimuluje aktivitu sympatikoadrenálneho systému;
- CRH vyvoláva výrazné zvýšenie aktivity nervov inervujúcich dreň nadobličiek;
- mechanické prerušenie axónov neurónov syntetizujúcich CRH a vazopresín v oblasti medio-bazálneho hypotalamu znižuje vzostup plazmatických hladín ACTH, zároveň však zvyšuje plazmatické hladiny noradrenalínu u zvierat exponovaných stresorom;
- transekcia stopky hypofýzy zvyšuje vzostup plazmatických hladín katecholamínov u stresovaných zvierat;
- glukokortikoidy inhibujú stresom indukované uvoľňovanie noradrenalínu v štruktúrach mozgu;
- glukokortikoidy inhibujú uvoľňovanie noradrenalínu v mozgu blokádou α_2 -adrenergických receptorov;
- glukokortikoidy zvyšujú množstvo α_2 -adrenergických receptorov v mediálnom hypotalame;

- glukokortikoidy inhibujú aktivitu sympatikoadrenálneho systému;
- potkany s deficitom CRH (potkany kmeňa Lewis) majú nižšie hladiny adrenalínu.

Interakcie na úrovni hypofýzy:

- hypofyzektómia vedie k zvýšeniu plazmatických hladín noradrenalínu a adrenalínu;
- podanie exogénneho ACTH v suprafyziologických dávkach stimuluje uvoľňovanie katecholamínov (Kvetnansky a spol., 1995).

Periférne interakcie. Na periférnej úrovni glukokortikoidy zasahujú do biosyntézy, spätného vychytávania a metabolizmu katecholamínov. Inhibíciou spätného vychytávania katecholamínov, stimuláciou transkripcie enzýmu PNMT a znížením množstva COMT a MAO glukokortikoidy počas stresových situácií zvyšujú biosyntézu a znižujú degradáciu a extraneuronálne vychytávanie katecholamínov, čo vedie k zvýšeniu plazmatických hladín katecholamínov.

Glukokortikoidy pôsobia stimulačne na aktivitu sympatikoadrenálneho systému. Podanie kortikosterónu výrazne zvyšuje senzitivitu na izoproterenol a adrenalín, čo vedie k zvýšeniu krvného tlaku a srdcovej frekvencie. Podanie antagonistov glukokortikoidov eliminuje zvýšenú senzitivitu k agonistom β -adrenergických receptorov, pozorovanú počas stresovej reakcie.

Niektoré štúdie však preukázali, že glukokortikoidy znižujú negatívne účinky katecholamínov. Tieto nálezy sú v súlade s predpokladom, že zvýšenie hladín glukokortikoidov počas stresovej reakcie má protektívny vplyv na poškodenie tkanív vyvolané reakciami sprevádzajúcimi pôsobenie stresorov (Adameova a spol., 2009).

Interakcie na úrovni sympatikoneurálneho systému:

- glukokortikoidy inhibujú extraneuronálne vychytávanie (typ 2) katecholamínov;
- glukokortikoidy znižujú pokojové hladiny katecholamínov a obmedzujú akútny vzostup plazmatických hladín katecholamínov;
- glukokortikoidy obmedzujú vzostup plazmatických hladín noradrenalínu vyvolaný blokádou α_2 -adrenergických receptorov;
- v sympatikových gangliách a adrenomedulárnych bunkách sa nachádzajú funkčné receptory pre CRH;
- glukokortikoidy stimulujú transkripciu génov kódujúcich β_2 -adrenergické receptory v hladkých svaloch škrečkov.

Interakcie na úrovni nadobličiek:

- glukokortikoidy zvyšujú aktivitu enzýmov zapojených v biosyntéze katecholamínov;
- úsek DNA reagujúci na glukokortikoidy sa nachádza v promótorovej oblasti génu pre PNMT;

- adrenalectómia zvyšuje reaktivitu sympatikoneurálneho systému (Kvetnansky a spol., 1995).

Účinky sympatikoadrenálneho systému na činnosť hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej osi

Sympatikoadrenálny systém a centrálné štruktúry autonómneho nervového systému ovplyvňujú aktivitu HPA osi na centrálnej ako aj periférnej úrovni. Príkladom centrálnej interakcie je modulačné pôsobenie noradrenalínu uvoľneného zo zakončení neurónov v hypotalame, kde pôsobia stimulačne na neuróny nucleus paraventricularis hypothalami, ktoré syntetizujú kortikoliberín, a tým regulujú aktivitu HPA osi (Kvetnansky a spol., 1995). Príkladom periférnych interakcií je modulačné pôsobenie sympatikových postgangliových neurónov na biosyntézu steroidov v kôre nadobličiek (Toth a spol., 1997).

Aktivita ďalších nervových a neuro-endokrinných systémov počas pôsobenia stresu

Počas stresovej reakcie dochádza k zmenám v aktivite parasympatického nervového systému a viacerých hormónov (napr. vazopresín, angiotenzín II, aldosterón, rastový hormón, prolaktín, tyreoidálne a reprodukčné hormóny). Aktivita zložiek parasympatického systému sa počas stresovej reakcie zväčša znižuje, niektoré parasympatické štruktúry môžu ale počas stresovej reakcie vykazovať aj zvýšenú aktivitu. Systémy zodpovedné za reprodukciu, rast a imunitu sú priamo spojené so stresovým systémom a hormonálne účinky stresových reakcií výrazne ovplyvňujú tieto systémy.

Parasympatikus nervový systém

Zatiaľ čo sympatikový nervový systém zabezpečuje primerané zvýšenie aktivity kostrového svalstva a metabolizmu, parasympatikový nervový systém sa podieľa na aktivácii procesov spojených s rastom a obnovou organizmu. Dlhodobo sa predpokladalo, že pokiaľ je určitý orgán inervovaný sympatikovými aj parasympatikovými nervami, tieto systémy sú recipročne aktivované (t.j. keď je aktivovaný jeden z nich, ten druhý je inhibovaný), a že ich účinky sú výhradne antagonistické. Aktivácia sympatikových nervov vyvoláva napríklad dilatáciu zreničiek, zvyšuje srdcovú frekvenciu, znižuje intestinálnu motilitu a kontrakciu sfinkterov močového mechúra a rekta. Aktivácia parasympatikových nervov spôsobuje konstriktciu zreničiek, znižuje srdcovú frekvenciu, stimuluje peristaltické pohyby a relaxuje sfinktery močového mechúra a rekta. Avšak existujú situácie, počas ktorých sú sympatikový a parasympatikový systém súbežne aktivované (napr. sexuálne vzrušenie) alebo inhibované (napr. anestézia). Taktiež existujú situácie, kedy dochádza k špecifickej aktivácii iba určitých častí autonómneho nervového systému (Porges, 1995).

Nervus vagus a stresová reakcia

Výskum akútnej stresovej reakcie a emočných prejavov preukázal kruciálnu úlohu motorického jadra nervus vagus, nucleus ambiguus. Neuróny pravostranného nucleus ambiguus inervujú sinoatriálny uzol, čím sa podieľajú na regulácii srdcovej frekvencie. Okrem toho inervuje nucleus ambiguus larynx, kde moduluje intonáciu hlasu. Akútne pôsobiaci stresor, obzvlášť nociceptívny, vyvoláva zvýšenie srdcovej frekvencie a zodpovedajúce hlasové prejavy, prípadne až plač. Uvedené fyziologické reakcie sú výsledkom zníženej aktivity neurónov nucleus ambiguus inervujúcich srdce a larynx. Centrálné jadro amygdaly, zapojené v regulácii emočných reakcií, priamo inervuje nucleus ambiguus. Takéto anatomické usporiadanie podmieňuje, že eferentné dráhy nervus vagus vychádzajúce z nucleus ambiguus sú úzko spojené s rýchlym prejavom a reguláciou emočných stavov.

Aj keď charakteristiky vlákien nervus vagus tvorených axónmi neurónov nucleus ambiguus poukazujú na ich zapojenie v akútnych procesoch (vykazujú rýchlu zmenu v aktivite), podieľajú sa tieto vagové vlákna aj na reakciách spojených s pôsobením chronického stresu. Na rozdiel od relatívne rýchleho poklesu vagovej eferentnej aktivity pri akútnom pôsobení stresorov, počas chronickej stresovej reakcie je vagový systém tonicky inhibovaný. Tak napríklad u stabilizovaných ale vysokorizikových novorodencov

je vagový tonus výrazne znížený a toto zníženie pretrváva aj počas spánku (Porges, 1995).

Anatomické a funkčné interakcie medzi parasympatikovým a sympatikovým nervovým systémom

Tradičný model regulácie uvoľňovania noradrenalinu a acetylcholínu v cieľových tkanivách vychádzal z predpokladu, že aktivita sympatikových a parasympatikových nervov je regulovaná takmer výhradne mozgovým kmeňom, kde dochádza k integrácii rôznych aferentných vstupov. Tento model predpokladal, že aktivita eferentných ramien autonómneho nervového systému je skôr vzájomne nezávislá. V poslednom období sa ale tento pohľad zásadne zmenil. Regulácia funkcií tkanív a orgánov autonómnym nervovým systémom vyžaduje precízne vyváženú činnosť oboch eferentných dráh autonómneho nervového systému, sympatikových a parasympatikových nervov. Sympatikový a parasympatikový nervový systém preto nefungujú nezávisle a oddelene. Naopak, ich aktivita je výsledkom mnohonásobných interakcií, ktoré prebiehajú na rôznych úrovniach nervového systému, ako aj na úrovni periférnych efektorových buniek (obr. 34). Tieto interakcie rozširujú úroveň spracovania signálov autonómnym nervovým systémom a precíznosť regulácie činnosti efektorových orgánov (Jänig, 2006).

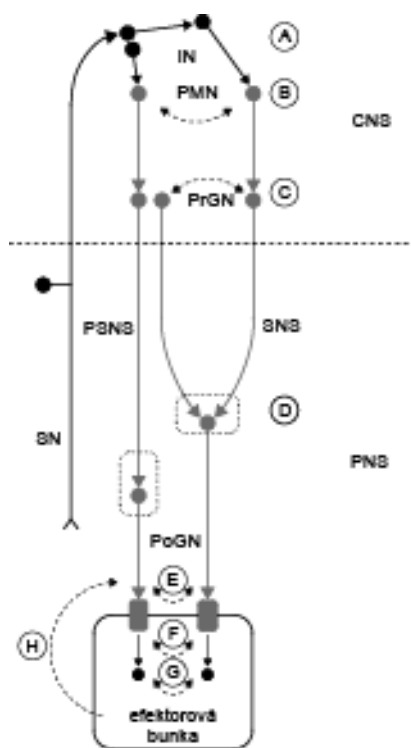
Aj keď sú interakcie medzi sympatikovým a parasympatikovým nervovým systémom nevyhnutné pre adekvátnu reguláciu telesných funkcií počas fyziologických situácií, obzvlášť významnými sa stávajú počas stresových a patologických situácií (napr. zlyhanie srdca, zápal, iktus; Sternberg, 2006; Miceli a Cavallini, 2008; Olshansky a spol., 2008).

Centrálné interakcie

Interakcie medzi sympatikovým a parasympatikovým nervovým systémom na úrovni centrálneho nervového systému sa môžu uskutočňovať prostredníctvom viacerých dráh a mechanizmov (obr. 34). Tieto interakcie môžu byť sprostredkované spracovaním signálov, prenášaných neuronálnymi a humorálnymi dráhami do nucleus tractus solitarii alebo do nucleus paraventricularis hypothalami. Tieto dve významné štruktúry následne regulujú činnosť sympatikového a parasympatikového nervového systému. Regulácie, na ktorých sa podieľajú NTS a PVN, majú črty podobné reflexným mechanizmom (napr. baroreflex, chemoreflex; Andresen a spol., 2004). Základ týchto interakcií tvorí prenos signálov, súvisiacich so zmenami vo vnútornom a vonkajšom prostredí organizmu prostredníctvom aferentných dráh, ktoré regulujú činnosť centrálnych zložiek autonómneho nervového systému a následne aktivitu sympatikových a parasympatikových nervov. Uvedené spracovanie signálov je podkladom vago-vagálnych, vago-sympatikoadrenálnych a somato-autonómných reflexov (Kerman a Yates, 1999; Osaka a spol., 2002; Powley a Phillips, 2002).

Vago-sympatikový reflex

Aktivácia aferentných dráh nervus vagus pôsobí inhibične na aktivitu sympatikoadrenálneho systému. Príkladom je baroreflex, kedy zvýšenie krvného tlaku vedie k aktivácii



Obrázok 34. Schematické znázornenie interakcií, prebiehajúcich medzi sympatikusovým a parasympatikusovým nervovým systémom (nervus vagus). Tieto interakcie prebiehajú na úrovni neurónov spracúvajúcich senzitivné a senzorické signály (A); na úrovni premotorických autonómnych neurónov (B); na úrovni pregangliových neurónov (C); na úrovni autonómnych ganglií (D); na presynaptickej úrovni (E); na úrovni receptorov (F); na úrovni intracelulárnych signálnych kaskád (G) a parakrinným spôsobom (H). CNS – centrálny nervový systém; IN – interneuróny; PMN – premotorické autonómne neuróny; PNS – periférny nervový systém; PoGN – postgangliové neuróny; PrGN – pregangliové neuróny; PSNS – parasympatikusový nervový systém; SN – senzitivné neuróny; SNS – sympatikusový nervový systém (Ondicova a Mravec, 2010).

baroreceptorov, pričom táto aktivácia je následne signalizovaná do mozgu prostredníctvom aferentných vlákien, prebiehajúcich v nervus vagus. Následná aktivácia neurónov NTS vedie k inhibícii sympatikusových premotorických neurónov, a tým k poklesu sympatikusovej aktivity (pozri nižšie). Podobne, Bezold-Jarischov reflex (kardiorespiračný reflex), ktorý je vyvolaný chemickou aktiváciou kardiopulmonálnych vagových aferentných vlákien (napr. sérotonínom, atriálnym natriuretickým peptidom), pôsobí inhibične na aktivitu sympatikusového systému. Aj cholecystokinín, aktivujúci abdominálne vagové aferentné vlákna, pôsobí na aktivitu sympatikusového nervového systému inhibične (Verberne a spol., 2003). Iný príklad predstavuje predpokladané inhibičné pôsobenie nervus vagus na aktivitu sympatiko-adrenálneho systému počas stresových situácií. Uvažuje sa, že zvýšené plazmatické hladiny katecholamínov stimulujú afe-

rentné dráhy nervus vagus, ktoré následne pôsobia inhibične na ďalšie vyplavovanie katecholamínov tým, že na centrálnej úrovni inhibujú aktivitu sympatikových premotorických neurónov (Mravec, 2011).

Nucleus tractus solitarii

Regulácia krvného tlaku (baroreflex) je typickým príkladom vyššie spomínaných mechanizmov. Signály, súvisiace s krvným tlakom, sú prenášané z baroreceptorov, nachádzajúcich sa v oblúku aorty a v sinus caroticus, do dorzomediálnej časti NTS. Neuróny NTS projikujú priamo alebo nepriamo k štruktúram predĺženej miechy, ktoré regulujú činnosť sympatikových a parasympatikových pregangliových neurónov. Aktivita parasympatikových kardiainhibičných pregangliových neurónov, lokalizovaných prevažne vo ventrolaterálnej oblasti nucleus ambiguus, sa zvyšuje pravdepodobne prostredníctvom priamych excitačných dráh, vychádzajúcich z NTS. Sympatikoexcitačné neuróny, ktoré inervujú sympatikové pregangliové neuróny v intermediolaterálnom stĺpci torakolumbálnej miechy, sa nachádzajú v rostrálnej časti ventrolaterálnej predĺženej miechy (RVLM). Baroreflexná kontrola činnosti neurónov RVLM je sprostredkovaná inhibičnou monosynaptickou dráhou, vychádzajúcou z neurónov kaudálnej časti ventrolaterálnej predĺženej miechy (CVLM). Aktivita CVLM je regulovaná excitačnými dráhami, tvorenými neurónmi NTS. Reflexný okruh predĺženej miechy, tvoriaci baroreflex, umožňuje nezávislú reguláciu činnosti sympatikových a parasympatikových nervov. Sympatiková časť eferentného ramena baroreflexu vychádza z RVLM, zatiaľ čo parasympatiková zložka začína v nucleus ambiguus (NA). Aktivita týchto individuálnych ramien baroreflexu môže byť modulovaná na úrovni predĺženej miechy na základe vzájomného pôsobenia medzi neurónmi RVLM a NA, ktoré pravdepodobne navzájom interagujú prostredníctvom funkčných spojov. Predpoklad uvedených interakcií vychádza z týchto nálezov:

- spontánna aktivita neurónov RVLM je inhibovaná, ak je nervus vagus prerušený v cervikálnom úseku a jeho proximálny koniec je elektricky stimulovaný;
- podanie lidokaínu do NA zvyšuje krvný tlak bez toho, aby dochádzalo k zmene srdcovej frekvencie;
- elektrolytická lézia NA zvyšuje mieru hypertenzie, vyvolanej deafferentáciou baroreceptorov sinus caroticus (McKittrick a Calaresu, 1996).

Okrem funkčných spojení medzi NA a RVLM môžu podobné spoje existovať aj medzi C1 adrenergickými neurónmi RVLM a neurónmi nucleus dorsalis motorius nervi vagi (Card a spol., 2006).

Nucleus paraventricularis hypothalami

Regulácia činnosti autonómneho nervového systému prostredníctvom neurónov nucleus paraventricularis hypothalami predstavuje ďalší príklad centrálnych interakcií. Neuróny PVN prijímajú a spracúvajú štyri hlavné typy vstupov: viscerosenzitívne, humorálne, limbické a intrahypotalamické. Viscerosenzitívne signály pochádzajú z viscerálnych receptorov, nociceptorov a termoreceptorov a sú prenášané spinálnymi aferentnými dráhami do zadných rohov miechy a vagovými viscerosenzitívnymi aferentnými dráhami do NTS. Tieto signály sú následne prenášané do PVN priamymi dráhami

zo zadných rohov miechy a z NTS, alebo nepriamymi dráhami po tom, ako sú spracované v nucleus parabrachialis alebo A1/C1 katecholaminergickými neurónmi predĺženej miechy. Humorálne signály sú prenášané do PVN viacerými mechanizmami. Niektoré signály (napr. molekuly cirkulujúcich steroidov, koncentrácia glukózy v plazme, osmolalita) môžu ovplyvniť PVN priamo alebo prostredníctvom lokálnych interneurónov, zatiaľ čo iné signály (napr. cirkulujúci angiotenzín II) účinkujú prostredníctvom cirkumventrikulárnych orgánov (napr. subfornikálny orgán), ktoré nemajú vytvorenú hematoencefalickú bariéru. Cirkulujúce cytokíny (napr. IL-1 β) môžu aktivovať viscerosenzitívne dráhy a následne ovplyvňovať aktivitu PVN prostredníctvom neurónov NTS alebo A1/C1 neurónov. Limbické vstupy z orbitomediálnej prefrontálnej kôry a amygdaly, ktoré súvisia s emočnými reakciami na pôsobenie stresorov z vonkajšieho prostredia, sú prenášané do PVN prostredníctvom neurónov nucleus interstitialis striae terminalis a nucleus dorsomedialis hypothalami. PVN prijíma aj množstvo intrahypotalamických vstupov, a to nielen z nucleus dorsomedialis, ale napríklad aj z nucleus suprachiasmaticus, ktorý predstavuje kľúčovú štruktúru regulujúcu cirkadiánne rytmy činnosti autonómneho a endokrinného systému a z nucleus arcuatus a area perifornicalis, ktoré sú zapojené do regulácie príjmu potravy a metabolizmu (Benarroch, 2005). Modulácia aktivity neurónov PVN neurónmi nucleus suprachiasmaticus sa podieľa na cirkadiánnej regulácii plazmatických hladín glukózy. Na tejto regulácii sa podieľajú dve skupiny neurónov PVN: sympatikové premotorické neuróny, ktoré regulujú glukogénezu v pečeni a parasympatikové premotorické neuróny, ktoré regulujú uvoľňovanie inzulínu z pankreasu (Kalsbeek a spol., 2008).

PVN obsahuje niekoľko neurochemicky odlišných skupín neurónov (Simmons a Swanson, 2009), ktoré vysielajú axóny k autonómnym jadram v mozgovom kmeni a mieche (napr. RVLM, NTS, NDNV, sympatikové pregangliové neuróny, sakrálné parasympatikové pregangliové neuróny), čo umožňuje neurónom PVN špecificky regulovať aktivitu sympatikových a parasympatikových nervov. Sympatikové a parasympatikové premotorické neuróny v PVN sú anatomicky odlišné. Neuróny, inervujúce motorické neuróny nervus vagus, sa nachádzajú vo ventromediálnej a laterálnej časti parvocelulárnej oblasti; neuróny, inervujúce spinálne pregangliové neuróny, sú lokalizované v dorzálnnej a kaudálnej časti PVN (Palkovits, 1999). Neuróny PVN sa môžu podieľať na modulácii celého spektra homeostatických funkcií, zahŕňajúcich krvný prietok v mozgu a oku, hydratáciu rohovky a nosa, správanie súvisiace s príjmom potravy, príjem sodíka, metabolizmus glukózy, ako aj činnosť kardiovaskulárneho, gastrointestinálneho a respiračného traktu (Geerling a spol., 2009). Podrobne je popísaná aj úloha PVN v regulácii činnosti kardiovaskulárneho systému počas fyziologických (napr. sympatikoexcitačná reakcia počas stresu) a patologických situácií. Zdá sa, že uvedené neuroanatomické a funkčné charakteristiky PVN vykazujú určitú analógiu s charakteristikami NTS. PVN aj NTS sa podieľajú na reflexnej regulácii aktivity autonómneho nervového systému. Aj keď PVN predstavuje kľúčovú štruktúru, zodpovednú za integráciu a moduláciu aktivity základných regulačných systémov organizmu (nervového, endokrinného a imunitného), interakcie medzi skupinami neurónov PVN, ktoré selektívne regulujú aktivitu sympatikových a parasympatikových nervov, nie sú podrobnejšie popísané (Benarroch, 2005).

Autonómne pregangliové neuróny

Štúdie centrálnych interakcií medzi štruktúrami, regulujúcimi aktivitu sympatikového a parasympatikového nervového systému preukázali, že aplikácia retrográdne značkovacej látky do tkaniva pankreasu, ktorý bol sympatikovo denervovaný, viedla k označeniu sympatikových pregangliových neurónov v intermediolaterálnom stĺpci torakolumbálnej miechy. Podobne, aplikácia značkovacej látky do tkaniva pankreasu, ktorý bol pred aplikáciou parasympatikovo denervovaný, viedla k označeniu neurónov nucleus dorsalis motorius nervi vagi. Tieto údaje naznačujú prítomnosť neuroanatomických spojení medzi sympatikovými a parasympatikovými pregangliovými neurónmi, ktoré vytvárajú podklad pre funkčné interakcie medzi sympatikovým a parasympatikovým nervovým systémom na centrálnej úrovni (Buijs a spol., 2001).

Periférne interakcie

Periférne interakcie vychádzajú z morfológických a funkčných vzťahov medzi sympatikovými a parasympatikovými dráhami. K týmto interakciám dochádza na úrovni sympatikových prevertebrálnych ganglií a na úrovni neuroefektorových spojení. Interakcie na úrovni neuroefektorových spojení je možné ďalej rozdeliť na axo-axonálne, presynaptické, postsynaptické a postreceptorové interakcie (obr. 34).

Jedným z príkladov periférnych interakcií je parasympatiková inhibícia sympatikovej neuronálnej aktivity na úrovni pankreasu. Bilaterálna elektrická stimulácia krčného úseku nervus vagus vedie k signifikantnému poklesu uvoľňovania noradrenalinu v pankrease. Predpokladá sa, že tento inhibičný účinok je výsledkom interakcií nielen na úrovni ostrovčekov pankreasu, ale aj na úrovni autonómnych nervov (Bentham a spol., 2001). Neuroefektorové interakcie boli podrobne popísané hlavne v srdci (Langer a Hicks, 1984; Mysliveček a Trojan, 2003).

Sympatikové prevertebrálne gangliá

Prepojenia medzi sympatikovými a parasympatikovými vláknami, ku ktorým dochádza v niektorých autonómnych gangliách, vytvárajú podklad pre periférne interakcie medzi sympatikovým a parasympatikovým nervovým systémom. Jedným z príkladov je inervácia sympatikových prevertebrálnych ganglií pregangliovými neurónmi nervus vagus. Podanie anterográdne značkovacej látky (Fluorogold) do nucleus dorsalis motorius nervi vagi u potkana preukázalo prítomnosť vagových vlákien v horných prevertebrálnych sympatikových gangliách a mikrogangliách periarteriálnych plexov arteria coeliaca a arteria mesenterica superior. Vagové vlákna prenikajú do ganglion coeliacum, ganglion mesentericum superius a do niektorých okolitých menších ganglií. Vlákná nervus vagus v týchto gangliách vytvárajú varikozitám podobné zakončenia, ktoré formujú synaptické kontakty s jednotlivými bunkami ganglií. Vagová inervácia bola detegovaná aj v nadobličkových gangliách. Špecifická vagovej inervácie bola preukázaná v experimente, kde sa u experimentálnych zvierat uskutočnila pred podaním značkovacej látky vagotómia. Na základe uvedeného morfológického usporiadania môžu vagové vlákna priamo modulovať aktivitu sympatikových postgangliových neurónov alebo modulovať prenos medzi sympatikovými pregangliovými a postgangliovými neurónmi týchto ganglií (Berthoud a Powley, 1993).

Interakcie medzi vagovými pregangliovými nervovými vláknami a sympatikovými postgangliovými neurónmi môžu zohrávať významnú úlohu v mechanizmoch pôsobenia tzv. cholinergickej protizápalovej dráhy. Experimentálne štúdie preukázali, že eferentné vlákna nervus vagus vykazujú výrazné protizápalové pôsobenie prostredníctvom uvoľneného acetylcholínu, ktorý sa viaže na α_7 podjednotku nikotínových receptorov na imunitných bunkách (Tracey, 2007). V tomto protizápalovom mechanizme zohráva kľúčovú úlohu slezina (Huston a spol., 2006). Aj keď niektoré laboratória preukázali priamu inerváciu sleziny prostredníctvom nervus vagus (Buijs a spol., 2008), parasympatiková inervácia sleziny zostáva stále otázná, nakoľko nervové zakončenia nachádzajúce sa v tesnej blízkosti makrofágov sleziny nevykazujú cholinergický, ale katecholaminergický fenotyp. Acetylcholín, uvoľnený z eferentných vlákien nervus vagus, preto nemôže priamo ovplyvňovať činnosť makrofágov sleziny. Acetylcholín, uvoľnený zo zakončení pregangliových neurónov nervus vagus, sa však môže viazať na α_7 podjednotku nikotínových receptorov sympatikových postgangliových neurónov, nachádzajúcich sa v ganglion coeliacum a ganglion mesentericum superior a následne, prostredníctvom axónov týchto sympatikových postgangliových neurónov môže modulovať aktivitu imunitných buniek sleziny. Preto sa predpokladá, že nervus vagus môže prostredníctvom sympatikových prevertebrálnych ganglií modulovať aktivitu adrenergických nervov, inervujúcich slezinu. Katecholamíny, uvoľňované z nervových zakončení splanchnického nervu väzbou na adrenergické receptory makrofágov sleziny, môžu následne inhibovať aktivitu týchto imunitných buniek (Schafer a spol., 1998; Rosas-Ballina a spol., 2008; Van Der Zanden a spol., 2009).

Axo-axonálne interakcie

Sympatikové nervy sa nachádzajú v blízkosti parasympatikových axónov, s ktorými môžu vytvárať funkčné synapsy. Tieto interakcie medzi sympatikovými a parasympatikovými axónmi, ku ktorým dochádza v oblastiach tesne pred vlastnými neuroefektorovými spojeniami, sa významnou mierou podieľajú na regulácii činnosti efektorových orgánov. Funkčné vzťahy medzi sympatikovými a parasympatikovými nervovými vláknami naznačujú tesné štrukturálne vzťahy medzi týmito dvoma nervovými systémami. Podklad týchto vzťahov vychádza z tesnej juxtapozície sympatikových a parasympatikových vlákien vo vnútri pošvy, tvorenej Schwannovými bunkami v oblasti plexov vo viacerých cieľových orgánoch a z priamych axo-axonálnych spojov pozorovaných medzi preterminálnou oblasťou axónu a varikozitami (Hasan a Smith, 2000).

Presynaptické interakcie

Presynaptické interakcie, ktoré sa uskutočňujú prostredníctvom presynapticky lokalizovaných heteroreceptorov pre acetylcholín, noradrenalín a neuropeptid Y, umožňujú vzájomnú inhibíciu uvoľňovania neurotransmiterov z nervových zakončení sympatikových a parasympatikových postgangliových neurónov. Prostredníctvom väzby na presynaptické muskarínové receptory, nachádzajúce sa na sympatikových nervových zakončeniach, acetylcholín znižuje uvoľňovanie noradrenalínu z týchto nervov (Boehm a Kubista, 2002; Kubista a Boehm, 2006; Langer, 2008). Na druhej strane noradrenalín, uvoľnený z aktivovaných sympatikových nervov, účinkuje prostredníctvom presynaptických α -adrenergických receptorov, lokalizovaných na zakončeniach parasympatikových postgangliových neurónov a inhibuje uvoľňovanie acetylcholínu z týchto nervových za-

končení. Podobne aj neuropeptid Y, uvoľnený zo sympatikových nervových zakončení, inhibuje účinok nervus vagus na činnosť srdca; na druhej strane stimulácia vagu inhibuje uvoľňovanie neuropeptidu Y zo sympatikových nervov (Wetzel a Brown, 1985; Langer, 1997; Elghozi a Julien, 2007; Herring a spol., 2008). Úloha ďalších kotransmiterov autonómneho nervového systému (napr. ATP, galanín) v presynaptickej modulácii aktivity autonómnych nervov nie je podrobnejšie popísaná. Uvedené presynaptické interakcie medzi sympatikovými a parasympatikovými nervovými zakončeniami sú obzvlášť významné počas patologických situácií, akými je napríklad srdcové zlyhanie (Azevedo a Parker, 1999).

Postsynaptické interakcie

K postsynaptickým interakciám dochádza na úrovni efektorových bunkových membrán a na úrovni postsynaptických receptorov prostredníctvom interakcií medzi intracytoplazmatickými signálnymi kaskádami, aktivovanými väzbou katecholamínov a acetylcholínu, alebo prostredníctvom vplyvu ich kotransmiterov na receptory efektorových buniek. Príkladom týchto interakcií je modulácia činnosti sinoatriálneho uzla v srdci sympatikovým a parasympatikovým nervovým systémom, kedy účinok acetylcholínu prevažuje nad účinkom noradrenalínu (pozorovania na izolovaných predsieňach srdca potkana). Acetylcholín po naviazaní na muskarínové receptory efektorových buniek aktivuje intracytoplazmatické procesy, ktoré potláčajú vzostup cAMP, ku ktorému dochádza po aktivácii β -adrenergických receptorov týchto buniek (Elghozi a Julien, 2007).

Uvedené presynaptické a postsynaptické interakcie medzi sympatikovými nervami a nervus vagus naznačujú prítomnosť recipročných inhibičných účinkov. Takéto účinky však nedokážu vysvetliť uvedené pozorovania iba na základe jednoduchých interakcií medzi neurotransmitermi, nakoľko ide o komplexné procesy. Príkladom je stimulácia sympatika, ktorá vedie k zvýšeniu účinku súbežne stimulovaného nervus vagus na činnosť srdca, pričom tento fenomén sa označuje ako „zvýraznený antagonizmus“ (accentuated antagonism). Účinok sympatikovej a parasympatikovej stimulácie na činnosť srdca je komplexný a nemôže byť vysvetlený iba jednoduchým sčítaním jednotlivých účinkov sympatikového a parasympatikového oddielu autonómneho nervového systému na aktivitu efektorových buniek (Elghozi a Julien, 2007). S využitím farmák bol tento fenomén preukázaný aj u ľudí (Thayer, 2006).

Parakrinné účinky

Aktivita autonómnych nervov môže byť modulovaná aj parakrinne. Napríklad, natriuretické peptidy uvoľnené z myokardu môžu ovplyvňovať aktivitu autonómnych nervov, inervujúcich srdce. Predpokladá sa, že atriálne natriuretické peptidy môžu zvýšiť bradykardiu, ku ktorej dochádza *in vivo* v reakcii na stimuláciu eferentných vagových nervov prostredníctvom adrenergicko-cholinergických interakcií cez α_1 -adrenergické receptory v parasympatikových gangliách (Herring a Paterson, 2009).

Príklady periférnych interakcií

Medzi najvýznamnejšie príklady periférnych interakcií medzi sympatikovým a parasympatikovým nervovým systémom patria interakcie, ku ktorým dochádza v sympati-

kových prevertebrálnych gangliách (pozri vyššie), v intrakardiálnom nervovom systéme, v dreni nadobličiek a v truncus vagalis.

Intrakardiálny nervový systém

Vnútrotný nervový systém srdca, ktorý je tvorený navzájom prepojenými gangliami, zohráva významnú úlohu v regulácii činnosti srdca (Kukanova a Mravec, 2006). Gangliá srdca obsahujú heterogénne populácie sympatikových, parasympatikových a aferentných neurónov, ktoré navzájom vytvárajú synaptické spojenia. Interakcie medzi sympatikovými a parasympatikovými neurónmi v srdcových gangliách sa podieľajú na modulácii srdcovej frekvencie a kontrakility (Randall a spol., 2003).

Dreň nadobličky

Nervus vagus môže priamo ovplyvňovať činnosť drene nadobličiek. Pri experimentálnych štúdiách na potkanoch a morčatách sa zistilo, že po aplikácii retrográdne značkových látok do drene nadobličiek dochádza k označeniu senzitivných vagových ganglií a tiel neurónov, nachádzajúcich sa v nucleus dorsalis motorius nervi vagi (Coupland a spol., 1989). Bolo tiež preukázané, že vagotómia vyvolala atrofiu chrómafínných buniek drene nadobličiek u cicavcov aj vtákov (Pilo a spol., 1984). Okrem toho stimulácia nervus vagus zvýšila aktivitu nervových vlákien inervujúcich bunky drene nadobličiek (Nijima, 1992), čo môže byť dôsledok prepojenia vagových pregangliových vlákien na sympatikové postgangliové vlákna v sympatikových prevertebrálnych gangliách (pozri vyššie).

Okrem toho, adrenalín uvoľnený z drene nadobličiek môže zvýšiť aktivitu aferentných dráh nervus vagus (Miyashita a Williams, 2006) a tieto vlákna môžu následne ovplyvniť činnosť sympatikových nervov, a tým modulovať ďalšie uvoľňovanie adrenalínu (Mravec a Hulin, 2006). Tento modulačný účinok efektorového hormónu adrenomedulárneho systému na aktivitu aferentných dráh nervus vagus naznačuje vysokú komplexnosť periférnych interakcií medzi sympatikovým a parasympatikovým nervovým systémom.

Truncus vagalis

Prítomnosť sympatikových nervových vlákien v nervus vagus predstavuje ďalší príklad periférnych interakcií medzi dvoma základnými zložkami autonómneho nervového systému. Tieto sympatikové vlákna je potrebné odlíšiť od vagových katecholaminergických vlákien, ktoré vychádzajú z nucleus dorsalis motorius nervi vagi. Sympatikové vlákna, prebiehajúce v nervus vagus, vykazujú prevažne noradrenergický fenotyp, pričom parasympatikové katecholaminergické vlákna sú pravdepodobne dopaminergické (Yang a spol., 1999).

Prítomnosť sympatikových vlákien v nervus vagus bola popísaná u viacerých živočíšnych druhov (potkan, mačka, pes, človek). U mačiek a psov je dokonca sympatikový a parasympatikový kmeň makroskopicky spojený do jedného vagosympatikového kmeňa. Tieto fakty naznačujú, že prítomnosť sympatikových vlákien v nervus vagus je bežným fenoménom v autonómnom nervovom systéme rôznych živočíšnych druhov. Funkčný význam koexistencie sympatikových a parasympatikových vlákien v nervus

vagus však ostáva nejasný. Predpokladá sa, že takéto usporiadanie umožňuje koaktiváciu neurónov sympatikovými a parasympatikovými vláknami (Kawagishi a spol., 2008).

Zmeny aktivity ďalších endokrinných žliaz počas stresovej reakcie

Okrem zmien v aktivite sympatikoadrenálneho systému a HPA osi, dvoch základných systémov, zabezpečujúcich neuroendokrinnú reakciu na pôsobenie stresorov, dochádza počas stresovej reakcie aj k zmenám v sekrécii ďalších hormónov. Tieto zmeny závisia aj od typu, intenzity a dĺžky pôsobenia stresora (Vigaš, 1985).

Vazopresín

Sekrécia vazopresínu je stimulovaná zvýšením osmolality plazmy. Ďalšími faktormi, ktoré stimulujú jeho vyplavovanie sú stavy spojené so zníženým plniacim tlakom srdca (napr. v dôsledku hemoragickej hypotenzie). Vazopresín zvyšuje spätnú resorpciu vody v obličkách, zvyšuje inhibíciu sympatickej aktivity prostredníctvom baroreflexného mechanizmu a zvyšuje baroreflexnú stimuláciu parasympatického nervstva inervujúceho srdce. Vazopresín je zapojený do stresovej reakcie, najmä pri pôsobení hypotenzívnych stresorov alebo stresorov vedúcich k strate objemu tekutín. Vazopresín pôsobí synergicky s CRH a zvyšuje vyplavovanie ACTH (Porth, 2004).

Renín-angiotenzín-aldosterónový systém

Renín-angiotenzín-aldosterónový systém (RAAS) je jedným z najúčinnějších efektorových systémov podieľajúcich sa na zadržiavaní sodíka v organizme. Stimulom pre uvoľňovanie renínu je zníženie perfúzneho tlaku v obličkách, pokles renálnej tubulárnej koncentrácie sodíka a pokles plniaceho tlaku srdca. Spojenie medzi aktivitou sympatikoadrenálneho systému a RAAS je podmienené hlavne tým, že obidva systémy zdieľajú spoločné efekторы (vysokotlakové a nízkotlakové baroreflexné systémy). V súlade s uvedenými faktami, viacero štúdií popísalo pozitívnu koreláciu medzi plazmatickými hladinami noradrenalínu a renínovou aktivitou, pričom tento vzťah je zreteľne zjavný u jedincov s esenciálnou hypertenziou (Porth, 2004).

Rastový hormón

Hladiny rastového hormónu v krvi sa zvyšujú po pôsobení viacerých fyzických alebo psychologických stresorov, ako sú napríklad vyčerpávajúca fyzická aktivita alebo ex-

trémny strach. Vo väčšine situácií sa paralelne so zvýšením hladín rastového hormónu zvyšujú aj hladiny kortizolu. Aj keď je rastový hormón na začiatku stresu zvýšený, dlhotrvajúca prítomnosť kortizolu vedie k supresii rastového hormónu, somatomedínu C a ďalších rastových faktorov, čo má za následok chronický inhibičný účinok na rast. Navyše, CRH priamo zvyšuje hladiny somatostatínu, ktorý následne inhibuje sekréciu rastového hormónu. Aj keď je spojenie hypotetické, vplyv dlhodobého pôsobenia stresorov na sekréciu rastového hormónu môže poskytovať jeden z podstatných faktorov, ktorý môže objasňovať mechanizmus narušeného prosperovania u detí vystavených nepriaznivým životným podmienkam (Porth, 2004).

Prolaktín

Plazmatické hladiny prolaktínu môžu byť zvýšené pri pôsobení viacerých druhov stresorov, pričom vzostup vzhľadom na východiskové hladiny môže byť dokonca vyšší ako u kortizolu. K výraznému vzostupu sekrécie prolaktínu dochádza napríklad pri prehriatí. V porovnaní s rastovým hormónom, hladiny prolaktínu vykazujú iba malé zmeny po fyzickej záťaži (Vigaš, 1985; Porth, 2004).

Hormóny štítnej žľazy

Stresom indukovaná sekrécia kortizolu je spojená aj s poklesom hladín tyreostimulačného hormónu a inhibíciou premeny tyroxínu na biologicky aktívnejší trijódtyronín v periférnych tkanivách. Obidve zmeny môžu slúžiť ako prostriedok na šetrenie energie počas stresovej reakcie (Porth, 2004).

Pohlavné hormóny

Pohlavné hormóny sú inhibované pôsobením CRH na úrovni hypofýzy a pôsobením kortizolu na úrovni hypofýzy, gonád a cieľových tkanív. Sepsa a závažná trauma môžu vyvolať anovuláciu a amenoreu u žien a znížiť spermatogézu a hladiny testosterónu u mužov (Porth, 2004).

Endorfíny

Podobne ako morfin, aj endorfíny zvyšujú prah pre vnímanie bolesti, vyvolávajú ukladanie a eufóriu. Ako sa hladiny endorfinov zvyšujú, jedinec pociťuje príjemnú úľavu od úzkosti. Stres spojený s cvičením, očakávanie obľúbeného jedla, šok z boja a súťaženie pri kontaktných športoch, to všetko môže vyvolať významný vzostup hladín endorfinov. Počas stresovej reakcie môžu špecializované imunitné bunky uvoľňovať opioidy, ktoré aktivujú opioidné receptory a vyvolávajú analgéziu. Zdá sa, že tieto opioidy uvoľňované imunitnými bunkami zohrávajú kľúčovú úlohu v modulácii bolesti spojennej so zápalom (Porth, 2004).

Vybrané neuro-endokrinné reakcie na pôsobenie stresorov

Štúdium reakcií sympatiko-adrenálneho systému a HPA osi preukázalo, že reakcia na jednotlivé stresory vykazuje určité známky špecificity, čo je v protiklade s pôvodnou Selyeho teóriou, ktorá chápala stresovú odpoveď ako nešpecifickú reakciu. Jedným z príkladov, ktorý vyvracia predstavu stresovej odpovede ako nešpecifickej reakcie, predstavuje reakcia organizmu na pôsobenie termálnych stresorov. Z fyziologického hľadiska je zrejmé, že reakcie organizmu sa líšia v závislosti od toho, či je jedinec vystavený chladu alebo teplu. Podobne sa neuroendokrinná stresová reakcia líši aj pri iných typoch stresorov.

Pôsobenie chladu

Pre adaptačnú reakciu na pôsobenie chladu je u cicavcov esenciálny intaktný sympatikový nervový systém. Dokladuje to napríklad fakt, že myši s vyradeným génom pre dopamín- β -hydroxylázu (enzým, ktorý zabezpečuje biosyntézu noradrenalínu) vykazujú nadmernú citlivosť na chlad, pričom v chlade, ktorý normálne myši tolerujú, tieto zvieratá hynú.

Aj keď sympatikový nervový systém zvyčajne zohráva hlavnú úlohu v reakcii na chlad, prežitie môže zabezpečovať ako sympatikový nervový systém, tak aj dreň nadobličiek. To znamená, že v prípade že je jeden z uvedených systémov deficitný, druhý dokáže kompenzovať jeho dysfunkciu a umožniť prežitie organizmu v chlade. U cicavcov vystavenie chladu vyvoláva rýchly vzostup v aktivite sympatikového nervového systému. Aktivácia neprebíha uniformne, ale je väčšia v hndom tuku, menšia v srdci, pankrease a kostrovom svalstve a neprítomná v pečeni a obličkách. Adrenomedulárna stimulácia menšieho rozsahu vedie k vyplaveniu väčšieho množstva noradrenalínu ako adrenalínu. Nadobličková reakcia je výraznejšia v prípade, že činnosť sympatikového nervového systému je narušená. Pri pretrvávajúcej expozícii chladu počiatočný vzostup aktivity drene nadobličiek nepretrváva. Avšak v prípade, že telesná teplota aj napriek aktivácii sympatikového nervového systému poklesne, dochádza potom k výraznejšej aktivácii adrenomedulárnej zložky sympatikoadrenálneho systému, a teda k zvýšenému vyplavovaniu adrenalínu do systémovej cirkulácie. Vyplavený adrenalín zvyšuje tvorbu tepla a vyvoláva vazokonstrikciu ciev kože, čím sa zníži strata tepla evaporáciou. Aktivácia adrenomedulárneho hormonálneho systému je spojená s distresom, ktorý aktivuje správanie zamerané na opustenie chladného prostredia a podmieňuje aj vznik pamäťových stôp podmieňujúcich to, že organizmus sa v budúcnosti vyhýba danému prostrediu (Goldstein, 2010).

Sympatiková stimulácia počas expozície chladu je vyvolaná aktiváciou termoreceptorov kože a termosenzitívnych receptorov hypotalamu, spodnej časti mozgového kmeňa a miechy. Integrácia aferentných signálov z termosenzitívnych receptorov prebieha v hypotalame a vedie k stimulácii sympatikového nervového systému. Zadržiavanie tepla je dôsledkom zníženého prietoku krvi kožou a aktivácie piloerekcie, dvoch faktorov, ktoré zvyšujú izolačnú funkciu kože. Tvorba tepla je zvýšená prostredníctvom trasu, ktorý je regulovaný somatomotorickým systémom a facilitovaný katecholamínmi, ako aj zvýšením netrasovej termogenézy. Sympatikoadrenálny systém tiež poskytuje energetické zdroje pre tvorbu tepla prostredníctvom mobilizácie substrátov a regu-

luje distribúciu týchto substrátov a kyslíka do metabolicky aktívnych tkanív (Young a Landsberg, 1998).

Regulácia dodávky substrátov

Substráty pre tvorbu tepla počas expozície chladu vznikajú štiepením triacylglyceridov v tukovom tkanive a glykogénu v svaloch a pečeni a syntézou glukózy a ketolátok v pečeni. Mobilizácia substrátov je regulovaná sympatiko-adrenálnym systémom, pretože u zvierat, u ktorých sa uskutočnila adrenalectómia alebo chemická sympatiktómia, nedochádza v reakcii na chlad k mobilizácii voľných mastných kyselín ani k zvyšovaniu tvorby glukózy v pečeni. Sympatikový nervový systém je významnejší v sprostredkovaní lipolýzy v tukovom tkanive, pretože adrenálna demedulektómia nezabráni vzostupu voľných mastných kyselín. Sympatiková aktivácia môže tiež napomáhať využívaniu intracelulárnych zásob triacylglyceridov, pretože podanie noradrenalínu alebo akútna expozícia chladu zvyšuje aktivitu triacylglyceridlipázy a znižuje obsah triacylglyceridov v srdci. Chladom vyvolaný vzostup aktivity lipoproteínlipázy a génovej expresie v hedom tukovom tkanive je sprostredkovaný sympatiko-adrenálnym systémom.

Aktivácia drene nadobličiek alebo sympatikového nervového systému počas expozície chladu zvyšuje metabolizmus sacharidov tým, že podporuje glykogenolýzu v pečeni a zvyšuje utilizáciu glukózy periférnymi tkanivami. Pri expozícii chladu dochádza k stimulácii uvoľňovania glukagónu a inhibícii uvoľňovania inzulínu, pričom α -adrenergická blokáda antagonizuje chladom vyvolanú inhibíciu uvoľňovania inzulínu. Dreň nadobličiek sprostredkováva inhibíciu uvoľňovania inzulínu, zatiaľ čo sympatikový nervový systém sa môže podieľať na stimulácii uvoľňovania glukagónu (Young a Landsberg, 1998).

Kardiovaskulárne zmeny počas expozície chladu

Kardiovaskulárne zmeny sprostredkované sympatikovým nervovým systémom sa podieľajú ako na uchovávaní tepla, tak na dodávke kyslíka a substrátov k metabolizujúcim tkanivám. Vazokonstrikcia vyvolaná aktiváciou α_2 -receptorov v subkutánnom krvnom riečisku znižuje straty tepla kožou. Povrchové vény sú obzvlášť reaktívne a venokonstrikcia presmerúva krv z povrchových vén do hlbokých vén. Vonkajšie ochladzovanie potencie reaktivitu povrchových vén prostredníctvom zvyšovania afinity α_2 -adrenergických receptorov a vedie k zníženiu reaktivity α_1 -receptorov v hlbokom venóznom systéme priamym účinkom na kontraktilné procesy. Presmerovanie chladnejšej krvi do hlbokého systému zvyšuje efektivitu protiprúdovej výmeny tepla, čím napomáha prenosu tepla z artériálnej do venózneho krvi.

Význam aktivácie α_2 -receptorov vo vazokonstrikčnej reakcii na chlad je zvýraznený odstránením vazospazmu, vznikajúceho po expozícii chladu u pacientov s Raynaudovou chorobou po podaní α_2 -antagonistov. Navyše, uvoľňovanie ATP (kotransmitera noradrenalínu) zo sympatikových nervov počas expozície chladu môže aktivovať purinergické cievné receptory a zvyšovať vazokonstrikčnú reakciu na stimuláciu sympatikových nervov. Uvoľňovanie neuropeptidu Y v dôsledku pôsobenia chladu sa tiež môže podieľať na zvýšení vazomotorického tonusu.

Expozícia chladu zvyšuje srdcový výdaj súčasne s aktiváciou sympatikového nervového systému a so vzostupom spotreby kyslíka. Akútna expozícia chladu môže tiež vyvolať vzostup krvného tlaku, pričom táto reakcia je výraznejšia u starších osôb (Young a Landsberg, 1998).

Aklimatizácia na chlad

Medzi bežné adaptačné reakcie na chronické pôsobenie chladu patrí zvýšenie izolačných vlastností povrchových tkanív a to zahustením osrstenia a zväčšením hrúbky podkožného tukového tkaniva. Chronická expozícia chladu, či už nepretržitá alebo intermitentná, zvyšuje schopnosť tvorby tepla pri opakovanej expozícii chladu a znižuje potrebu trasovej termogenézy. Charakteristickou črtou aklimatizácie na chlad je zvýšená termogénna reakcia na pôsobenie noradrenalínu. Vystupňovaná termogénna reakcia na cirkulujúce katecholamíny sa tiež odráža v znížení energetického výdaja po denervácii nadobličiek u primátov adaptovaných na chlad. U malých cicavcov aklimatizácia na chlad vyvoláva hypertrofiu a hyperpláziu hnedého tukového tkaniva a vzostup obsahu rozpájacieho proteínu (uncoupling protein) potencuje termogenézu v tkanive. Sympatikový nervový systém sa podieľa na aklimatizácii na chlad, nakoľko dlhodobé podávanie noradrenalínu (alebo iného β -agonistu) zvyšuje termogénnu reakciu na nasledujúcu aplikáciu noradrenalínu a podporuje vývin hnedého tuku, zatiaľ čo sympatiková denervácia hnedého tukového tkaniva obmedzuje termogénnu reakciu. Viaceré z uvedených reakcií závisia aj od tyreoidných hormónov (Young a Landsberg, 1998).

Hypoglykémia

Hypoglykémia vyvoláva rýchly a výrazný vzostup uvoľňovania adrenalínu z drene nadobličiek. Účinok hypoglykémie na sympatikové nervy je oveľa variabilnejší. Pri akútnej hypoglykémii dochádza k relatívne malému vzostupu plazmatických hladín noradrenalínu, avšak tento je prevažne dôsledkom uvoľnenia noradrenalínu z drene nadobličiek. Akútna hypoglykémia zvyšuje sympatikovú nervovú aktivitu vo svaloch, koži a pankrease, ale nie v obličkách. Chronická hypoglykémia, ktorá sa často vyskytuje v dôsledku hladovania, nezvyšuje sympatikovú nervovú aktivitu. Okrem uvoľňovania adrenalínu pôsobí hypoglykémia tiež stimulačne na uvoľňovanie neuropeptidu Y a enkefalínov z drene nadobličiek a galanínu zo sympatikových nervových zakončení v pankrease.

Reakcie drene nadobličiek sú ovplyvnené okolnosťami, spojenými so vznikom hypoglykémie. Pretože inzulín v neprítomnosti hypoglykémie aktivuje sympatikové nervy, niektoré sympatikové reakcie na hypoglykémiu odrážajú viac účinok inzulínu ako vlastných hladín glukózy. Tak napríklad u zvierat dochádza k zvýšeniu frekvencie akčných potenciálov renálnych sympatikových nervov pri inzulínom vyvolanej hypoglykémii, ale nie po podaní 2-deoxyglukózy, ktorá zásahom do intracelulárneho metabolizmu glukózy spôsobuje glukopriváciu. U ľudí hyperinzulinémia potencuje uvoľňovanie katecholamínov na ten istý podnet, ktorý vyvolal hypoglykémiu. Oproti tomu hladovanie, stav spojený s nízkymi hladinami inzulínu, znižuje sympatikovú aktivitu aj napriek súbežnej stimulácii sekrécie katecholamínov z drene nadobličiek. Zmeny v aktivite sympatikového nervového systému v reakcii na hypoglykémiu sú variabilnejšie v porovnaní so zmenami v aktivite drene nadobličiek a môžu byť ovplyvnené inými faktormi, ako napríklad aktuálnymi hladinami inzulínu. Reakcie katecholamínov na ten istý hypoglykemický podnet sú menšie u žien ako u mužov (Young a Landsberg, 1998).

Regulácia reakcie drene nadobličiek

Plazmatické hladiny adrenalínu stúpajú v prípade, že glykémia klesá z 5,3 na 3,3 mmol/l, čo naznačuje, že dreň nadobličiek reaguje zvýšenou aktivitou na pokles glykémie už v rozmedzí fyziologických hodnôt, kedy ešte koncentrácia glukózy neklesá na hodnoty považované za hypoglykémiu. Pri hladinách glukózy okolo 2,8 mmol/l dochádza k ďalšiemu zvýšeniu sekrécie adrenalínu, pričom veľkosť závisí od stupňa a trvania hypoglykémie a skôr od absolútnych hodnôt koncentrácie glukózy ako od rýchlosti poklesu glykémie. Prah pre stimuláciu drene nadobličiek sa pohybuje medzi 2,7 až 4,1

mmol/l u zdravých jedincov a zdá sa, že s vekom klesá. U niektorých pacientov s diabetes mellitus sa môže prah nachádzať nad 5,5 mmol/l a môže sa vrátiť na normál po niekoľkých mesiacoch intenzívnej terapie inzulínom. Nadmerné hladiny inzulínu, či už v dôsledku intenzívnej liečby diabetes mellitus, pankreatického nádoru alebo experimentálneho zásahu u zdravých jedincov, znižujú prah glukózy, pri ktorom dochádza k reakcii drene nadobličiek na hypoglykémiu.

Sympatikoadrenálna reakcia na hypoglykémiu je sprostredkovaná zmenami aktivity neurónov v centrálnom nervovom systéme. Na význam centrálnej regulácie sekrécie katecholamínov počas hypoglykémie poukazuje aj fakt, že u tetraplegických pacientov s kompletnou tranzverzálnou léziou krčnej miechy na úrovni stavcov C₄-C₈ nedochádza pri hypoglykémii k vzostupu plazmatických hladín adrenalínu ani noradrenalínu.

Pri ohraničených, lokálnych zmenách v koncentrácii glukózy nedochádza k uvoľneniu adrenalínu z chrómafínných buniek, ani k uvoľneniu noradrenalínu zo sympatikových nervových zakončení. Reakciu drene nadobličiek na hypoglykémiu spúšťa viacero mozgových oblastí, konkrétne ventromediálny hypotalamus a mozgový kmeň. Skorú signalizáciu súvisiacu s rozvojom hypoglykémie pravdepodobne zabezpečujú hepatálne glukoreceptory a je prenášaná do mozgu prostredníctvom aferentných vagových vlákien. To naznačuje, že sekrécia drene nadobličiek a aktivita sympatikových eferentných dráh senzitivných na glukózu (napríklad inervujúcich pankreas) môže byť regulovaná sympatikovými signálmi v pečeni sprostredkovanými dodávkou glukózy do portálnej vény.

Štúdie s 2-deoxyglukózou u zvierat a ľudí naznačujú, že primárnym podnetom pre reakciu drene nadobličiek je skôr zníženie intracelulárneho metabolizmu glukózy ako samotnej koncentrácie glukózy. Dostupnosť alternatívnych substrátov, ako sú ketolátky, oslabuje reakciu drene nadobličiek na hypoglykémiu u ľudí. Tento účinok sprostredkovaný moduláciou činnosti štruktúr centrálného nervového systému sa môže podieľať na narušenej reakcii adrenalínu na inzulínom vyvolanú hypoglykémiu počas hladovania (Young a Landsberg, 1998; Mokáň, 2005).

Dreň nadobličiek a kontraregulačná reakcia

Účinok adrenalínu, ktorý sa podieľa na kontraregulačnej reakcii, zahŕňa zvýšenie uvoľňovania glukózy z pečene, stimuláciu lipolýzy v tukovom tkanive a inhibíciu inzulínom sprostredkovaného vychytávania glukózy vo svaloch. Lipolytický účinok katecholamínov v tukovom tkanive vedie k zvýšeniu plazmatických hladín neesterifikovaných mastných kyselín a glycerolu. Predpokladá sa, že práve lipolýza vyvolaná v tukovom tkanive pôsobením katecholamínov sa významnou mierou podieľa na úprave hypoglykémie. Zvýšená mobilizácia neesterifikovaných mastných kyselín a glycerolu nepriamo zvyšuje hepatálnu glukoneogézu a znižuje vychytávanie glukózy v tkanivách senzitivných na pôsobenie inzulínu, čo vedie k substrátovej kompetícii medzi neesterifikovanými mastnými kyselinami a glukózou.

Adrenalin sa tiež podieľa na inhibícii uvoľňovania inzulínu a zvyšovaní uvoľňovania glukagónu počas hypoglykémie, avšak na týchto reakciách sa podieľa aj autonómna inervácia pankreasu. Adrenalin nie je potrebný pre kontrareguláciu, keď je sekrécia glukagónu normálna. Pretože uvoľňovanie glukagónu je narušené u väčšiny pacientov s inzulín dependentným typom diabetes mellitus, títo pacienti sú obzvlášť závislí od

reakcie drene nadobličiek. Narušenie tejto reakcie vystavuje jedincov zvýšenému riziku vzniku hypoglykémie počas liečby inzulínom.

Z kardiovaskulárnych reakcií na hypoglykémiu závisí od drene nadobličiek iba tachykardia a zväčšená amplitúda pulzového tlaku. Krvný prietok sa zvyšuje v splachnickom riečisku, v horných končatinách a (pravdepodobne) v cerebrálnej cirkulácii a klesá v obličkách. Zdá sa, že na vzniku potenia pri hypoglykémii sa podieľajú sympatické cholinergické vlákna a nie apokrinný typ potenia vyvolaný pôsobením adrenalínu. Potenie zvyšuje straty tepla a podieľa sa na znižovaní telesnej teploty počas hypoglykémie (Young a Landsberg, 1998; Mokáň, 2005).

Príjem potravy a hladovanie

Príjem potravy

Sympatikový nervový systém je aktivovaný príjmom potravy v troch fázach. V prvej fáze dochádza k prechodnému zvýšeniu koncentrácie cirkulujúcich katecholamínov ihneď po prijímaní potravy. Toto zvýšenie hladín katecholamínov, ktoré je spôsobené orofaryngeálnou stimuláciou, odznie v priebehu 30 až 40 minút. Druhá fáza začína približne 30 minút po prijímaní potravy a môže byť vyvolaná nešpecifickými faktormi spojenými s príjmom potravy (napr. posun potravy), pretože nie je závislá od obsahu živín a môže pretrvávať niekoľko hodín. Tretia fáza zahŕňa reakciu sympatikového nervového systému na zmeny v zložení potravy a je odlišiteľná od druhej fázy na základe faktu, že sympatiková reakcia na zmeny v zložení potravy je závislá od prítomnosti špecifických živín. Intravenózna infúzia glukózy a inzulínu taktiež zvyšuje sympatikovú nervovú aktivitu u ľudí a to aj pri neprítomnosti hypoglykémie. Spojenie medzi touto reakciou a metabolizmom glukózy naznačuje, že sympatiková aktivácia vyvolaná euglykemickou infúziou inzulínu môže byť viac podobná sympatikovej reakcii na zmeny v zložení potravy ako skorej postprandiálnej reakcii.

Funkcie sympatikového nervového systému priamo súvisia s energetickým príjmom, ale príjem lipidov a sacharidov ovplyvňuje sympatikovú aktivitu v rôznych tkanivách rozdielne, dokonca aj keď je energetický príjem konštantný. Zmeny v prijímaní minerálov (sodík, draslík, železo a jód) alebo vitamínov (A, E a pravdepodobne aj B₁₂) taktiež ovplyvňujú sympatikovú aktivitu.

Aktivácia sympatikových nervov sa môže podieľať na kardiovaskulárnych a metabolických zmenách vznikajúcich po prijímaní potravy, ktoré zahŕňajú zvýšenie srdcovej frekvencie a srdcového výdaja. Spojenie medzi postprandiálnym zvýšením sympatikovej nervovej aktivity a zmenami vo výdaji energie je nejednoznačné. Avšak pri dlhodobej modifikácii zloženia prijímanej potravy korešpondujú zmeny v srdcovej frekvencii a krvnom tlaku so zmenami sympatikovej aktivity. Blokáda β -adrenergických receptorov obmedzuje rýchlosť metabolizmu u jedincov, ktorí prijímajú vysokoenergetickú, ale nie nízkoenergetickú stravu, čo naznačuje, že rozdiely vo výdaji energie vyvolané rozdielnym príjmom energie sú čiastočne sprostredkované sympatikovým nervovým systémom. U malých zvierat zohrávajú sympatikové nervy významnú úlohu v diétnych vplyvoch na výdaj energie prostredníctvom regulácie činnosti hnedého tukového tkaniva. Pretože β -blokátory antagonizujú časť zvýšenia rýchlosti metabolizmu počas infúzie inzulínu a glukózy u zdravých jedincov, sympatikovým systémom sprostredkovaná termogenéza môže predstavovať významný faktor aj u ľudí (Young a Landsberg, 1998).

Dreň nadobličiek a príjem potravy

Uvoľňovanie katecholamínov z drene nadobličiek je z veľkej časti neovplyvniteľné príjmom potravy. Avšak po orálnej záťaži glukózou dochádza k prechodnému poklesu plazmatických hladín adrenalínu v súvislosti s hyperglykémiou a k vzostupu koncentrácií adrenalínu nad bazálne hladiny vtedy, keď dochádza k následnému poklesu koncentrácie glukózy v plazme. Sekrécia adrenalínu teda pravdepodobne pomáha stabilizovať postabsorpčné zmeny plazmatických hladín glukózy spôsobom analogickým s hypoglykemickou reakciou drene nadobličiek. Toto zvýšenie cirkulujúceho adrenalínu, ku ktorému dochádza po prijíme glukózy a následných zmenách glykémie, je výraznejšie u detí ako u dospelých jedincov a môže sa podieľať na behaviorálnych účinkoch vyvolaných príjmom sacharidov u zdravých detí. Vo všeobecnosti nie je dreň nadobličiek ovplyvnená zmenami v zložení stravy, aj keď príjem potravy s vysokým obsahom živočíšnych lipidov znižuje u potkanov sekréciu adrenalínu (Young a Landsberg, 1998).

Hladovanie

U zvierat a ľudí je aktivita sympatikového nervového systému počas hladovania a obmedzeného príjmu energie znížená. Tento účinok možno u ľudí preukázať obtiažne vzhľadom na súbežné obmedzenie vylučovania sodíka, obzvlášť v skorých štádiách hladovania, keď je vylučovanie sodíka disproporčné vzhľadom na jeho príjem. Tento fenomén sa označuje ako hladová natriuréza. Jeden z mechanizmov spájajúci príjem potravy a aktivitu sympatikového nervového systému zahŕňa inzulínom sprostredkovaný metabolizmus glukózy v neurónoch hypotalamu senzitivných na glukózu, ktoré regulujú inhibičné dráhy modulujúce sympatickú aktivitu na centrálnej úrovni (Young a Landsberg, 1998).

Dreň nadobličiek a hladovanie

Dreň nadobličiek je na rozdiel od sympatikového nervového systému počas hladovania mierne aktivovaná. U hladujúcich zvierat môže byť ešte viac stimulovaná v situáciách, ako je napríklad expozícia chladu alebo fyzickej záťaži, počas ktorých dochádza k stimulácii sympatikových nervov u sýtych zvierat, čo poukazuje na kompenzačnú úlohu drene nadobličiek v súvislosti s inhibíciou aktivity sympatikového nervového systému. Počas hladovania alebo energetickej reštrikcie je vylučovanie adrenalínu do moču menšie u žien ako u mužov.

Hladovanie vedie k aktivácii dvoch hlavných metabolických adaptačných reakcií, a to k zníženiu energetického výdaja, čo umožní uchovávať energiu, a zároveň dochádza k mobilizácii energetických zdrojov, aby boli zabezpečené vitálne funkcie. Zatiaľ čo obmedzenie sympatikovej aktivity sa môže podieľať na znížení energetického obratu, a tým na uchovaní energie, zvýšenie uvoľňovania adrenalínu môže podporovať mobilizáciu triacylglyceridov z tukového tkaniva. Lipolýza je senzitivná na zmeny v plazmatických hladinách adrenalínu už v rozmedzí fyziologických hodnôt, pričom hladovanie zvyšuje lipolytický účinok katecholamínov. Kombinácia zníženej aktivity sympatikového nervového systému a aktivácie drene nadobličiek tak umožňuje mobilizovať substráty s minimálnym vzostupom energetického výdaja (Young a Landsberg, 1998).

Ďalšie neuroendokrinné systémy a hladovanie

Počas hladovania dochádza k poklesu veľkosti pulzovej sekrécie tyreotropného hormónu, výraznému poklesu sérových hladín trijódtyronínu (50 % a viac) a zvýšeniu reverzného trijódtyronínu, bez počiatočných zmien v sérových hladinách voľného a celkového tyroxínu. Uvedené zmeny sú pravdepodobne dôsledkom zníženej periférnej premeny tyroxínu na trijódtyronín a zníženého odstraňovania reverzného trijódtyronínu. Počas hladovania dochádza k poklesu bazálnej spotreby kyslíka, poklesu srdcovej frekvencie a zmenám v rovnováhe metabolizmu dusíkatých látok, kedy sa počiatočná negatívna dusíková bilancia upravuje na normálnu úroveň. Uvedené zmeny je možné čiastočne obmedziť podaním trijódtyronínu. Pokles trijódtyronínu počas hladovania teda predstavuje mechanizmus, prostredníctvom ktorého dochádza k adaptačným metabolickým zmenám.

Hladovanie je spojené so zvýšenou frekvenciou a amplitúdou pulznej sekrécie rastového hormónu, čo je pravdepodobne dôsledkom zmenenej spätoväzbovej regulácie v dôsledku nutrične podmienených zmien v koncentrácii proteínov viažúcich inzulínu podobný faktor ako aj voľného inzulínu podobného faktora typu 1 (Kronenberg a spol., 2008).

Fyzická aktivita, trauma, zlyhanie cirkulácie a hypoxia

Fyzická aktivita (cvičenie)

Zvýšená alebo dlhodobá fyzická záťaž (cvičenie) aktivuje obidve zložky sympatiko-adrenálneho systému, zatiaľ čo mierna až stredná fyzická záťaž ovplyvňuje prevažne aktivitu sympatikových nervov. Uvoľňovanie noradrenalínu v kostrových svaloch a kardiovaskulárnom systéme zodpovedá v prevažnej miere za zvýšenie plazmatických hladín noradrenalínu počas fyzickej práce. Reakcia sympatikového nervového systému na fyzickú záťaž je sprostredkovaná metabolickým reflexom, ktorého aferentné rameno vychádza zo zaťažovaných svalových skupín, baroreflexom a aktiváciou ďalších centrálnych nervových dráh. Metabolické signály zo svalov odrážajú lokálnu koncentráciu fosfátov (H_2PO_4^-), ktorá sa zvyšuje v dôsledku intracelulárnej acidifikácie a tvorby fosfátov. Regulácia uvoľňovania adrenalínu počas fyzickej aktivity nie je podrobnejšie popísaná, ale pravdepodobne nezahŕňa hepatálne glukosenzitivné mechanizmy. Vzťah medzi zmenami aktivity sympatikového nervového systému a sekréciou drene nadobličiek, ktoré vyvoláva svalová práca, je ovplyvnený predchádzajúcim príjmom potravy, teplotou vonkajšieho prostredia a obsahom kyslíka vo vdychovanom vzduchu.

Pravidelný fyzický tréning znižuje kľudové uvoľňovanie noradrenalínu do cirkulácie u mladých jedincov, nie však u starších. Tento účinok tréningu z veľkej časti odráža zníženie renálnu sympatikovu nervovú aktivitu, pričom nedochádza k zmenám sympatikovej nervovej aktivity v srdci alebo v kostrovom svalstve. Ďalším faktorom zodpovedným za znížené uvoľňovanie katecholamínov u trénovaných jedincov je zvýšenie ich telesnej zdatnosti, konkrétne kardiovaskulárneho systému a kostrového svalstva. Dôsledkom je fakt, že vykonanie rovnakej práce ako pred tréningom, predstavuje u trénovaných jedincov menšiu fyzickú záťaž. Môže však dôjsť aj k poklesu periférnej senzitivity na katecholamíny. Naproti tomu, fyzická aktivita vyvoláva u potkanov hypertrofiu drene nadobličiek a u ľudí zvýšenie uvoľňovania adrenalínu na rôzne podnety (Young a Landsberg, 1998).

Zistilo sa, že pri maximálnej záťaži dochádza u vytrvalostných športovcov v porovnaní s netrénovanými jedincami k výraznejšiemu vzostupu plazmatických hladín katecholamínov. Predpokladá sa, že dreň nadobličiek u vytrvalostných bežcov je schopná vyplaviť väčšie množstvo katecholamínov, čo umožňuje dosiahnuť požadovaný vytrvalostný výkon. Poukazuje na to aj zistenie, že pri expozícii hypoglykémii dochádza

u vytrvalostných športovcov k výraznejšiemu vzostupu plazmatických hladín katecholamínov (Kjaer a Galbo, 1988).

Účinky katecholamínov počas fyzickej aktivity

Krvný tlak a prietok krvi mozgom sú udržiavané počas fyzickej aktivity aj napriek vazodilatácii v kostrových svaloch a riečisku kože a to prostredníctvom vazokonstrikcie v splanchnickej oblasti a v obličkách. Tieto kardiovaskulárne regulácie zodpovedajú účinkom katecholamínov a neuropeptidu Y. Blokáda adrenergických receptorov, chirurgická denervácia alebo autonómna neuropatia narušujú kardiovaskulárne reakcie na fyzickú aktivitu a obmedzujú toleranciu fyzickej záťaže.

Katecholamíny zvyšujú mobilizáciu zásobných zdrojov energie, čím podporujú činnosť pracujúcich svalov a inhibujú sekréciu inzulínu. Blokáda adrenergických receptorov (ale nie adrenalektómia) obmedzuje túto reakciu, čo naznačuje, že ide o proces sprostredkovaný sympatikovou inerváciou pankreasu. Zvýšenie glukagónu počas fyzickej aktivity úzko súvisí so zmenami koncentrácie glukózy. Adrenalin vo všeobecnosti stimuluje glykogenolýzu vo svaloch, aj keď jeho účinky môžu byť významnejšie v neaktívnych ako v aktívnych svaloch. Adrenalin sa tiež podieľa na zvýšenom uvoľňovaní glukózy z pečene počas fyzickej aktivity, avšak úloha hepatálnej sympatikovej nervovej regulácie je nejasná. Blokáda β -adrenergických receptorov znižuje fyzickou aktivitou vyvolané uvoľňovanie glycerolu z podkožného tkaniva a triacylglyceridov z červených svalových vlákien. Účinky katecholamínov môžu pretrvávať aj po ukončení fyzickej aktivity a podieľať sa na zvýšenom obrate glukózy a spotrebe kyslíka počas obdobia po ukončení fyzickej práce, kedy dochádza k návratu činnosti orgánov do kľudového stavu.

Katecholamíny sa podieľajú aj na stabilizácii extracelulárnych koncentrácií draslíka počas fyzickej aktivity. Plazmatické hladiny draslíka sa zvyšujú počas fyzickej záťaže v dôsledku uvoľňovania z kontrahujúcich sa svalov a klesajú v období po ukončení fyzickej aktivity. Aktivácia β_2 -receptorov, ktorá stimuluje v kostrových svaloch Na^+/K^+ -ATPázu, zvyšuje vychytávanie draslíka v nepracujúcich svaloch a iných tkanivách a upravuje hyperkaliémiu vyvolanú fyzickou aktivitou. V súlade s tým, blokáda β -adrenergických receptorov narušuje redistribúciu draslíka počas fyzickej aktivity a zväčšuje rozsah hyperkaliémie a pocit únavy (Young a Landsberg, 1998).

Trauma, zlyhanie cirkulácie a hypoxia

Sympatikoadrenálna aktivita je narušená počas patologických situácií ktoré ohrozujú integritu vnútorného prostredia organizmu. Vzostup hladín adrenalínu odráža zvýšenie aktivity drene nadobličiek, čo tvorí charakteristickú zložku akútnej reakcie na závažné poranenie alebo pôsobenie stresora. Zvýšenie hladín noradrenalínu nemusí byť ale nevyhnutne dôsledkom zvýšenej aktivity sympatikových nervov, pretože hlavný podiel na tomto zvýšení môže mať uvoľnenie noradrenalínu z drene nadobličiek. Počas ischemického poškodenia, hypoxie a hemorágie môže byť sympatiková aktivita dokonca znížená aj napriek prebiehajúcej aktivácii drene nadobličiek. Avšak s priebehom stresovej reakcie môže postupne dochádzať aj k aktivácii sympatikového nervového systému. Mechanizmus zodpovedný za túto reakciu nie je celkom objasnený, aj keď je preukázané, že u zvierat zahŕňa inhibícia renálnej sympatikovej aktivity počas závažnej hemorágie

sérotoninergické a opioidné dráhy centrálného nervového systému (Young a Landsberg, 1998).

Fyziologické dôsledky sympatiko-adrenálnej aktivácie

Sympatiko-adrenálna reakcia na závažné stresory má významné dôsledky. Vzostup mortality u zvierat s akútnym poranením vyvolaným po ablácii sympatiko-adrenálneho systému poukazuje na význam katecholamínov v zabezpečovaní cirkulácie. Katecholamínmi sprostredkovaná vazokonstrikcia a aktivácia renín-angiotenzín-aldosterónového systému sú nevyhnutnými zložkami obrannej reakcie na poškodenie. Ak sú ale tieto reakcie dlhotrvajúce, môžu spôsobiť nekrotické zmeny vo vitálnych orgánoch a potencovať rozvoj laktátovej acidózy. Katecholamíny sa tiež môžu podieľať na patogenéze vzniku stresových vredov, porúch imunity a paralytického ilea po závažnom poranení alebo pôsobení intenzívnych stresorov.

V akútnej fáze dochádza k vzostupu plazmatických hladín glukózy, laktátu, glycerolu a voľných mastných kyselín, pričom rozsah tohto vzostupu závisí od závažnosti poškodenia. Hyperglykémia vzniká prevažne v dôsledku pôsobenia adrenalínu, glukagónu a kortizolu. Aj napriek zvýšeniu hladín glukózy je uvoľňovanie inzulínu inhibované, primárne stimuláciou α -adrenergických receptorov katecholamínmi uvoľnenými z drene nadobličiek. Glukokortikoidy stimulujú štiepenie proteínov a u pacientov so závažným poranením sa podieľajú na negatívnej dusíkovej bilancii. Adrenalín môže pôsobiť na štiepenie proteínov opačne, pretože aktivácia β -adrenergických receptorov obmedzuje katabolizmus proteínov vo svaloch u zvierat s termálnym poškodením (popáleninami). Inhibícia aktivity sympatikových nervov počas stresovej reakcie sa môže taktiež podieľať na znížení energetického výdaja. V chronickej fáze po poškodení sú hladiny glukózy takmer normálne, obrat glukózy je zvýšený a sekrécia inzulínu je normálna aj napriek zvýšenej sympatikovej nervovej aktivite. Počas tejto fázy sa katecholamíny podieľajú na zvýšenom výdaji energie.

Účinky katecholamínov pri poškodení, hypoxii alebo cirkulačnom zlyhaní sú podmienené ako zmenami v aktivite sympatiko-adrenálneho systému, tak aj alteráciou v senzitivite periférnych tkanív na katecholamíny. β -adrenergické receptory a reakcia na ich stimuláciu je počas hypoxických a hypotenzívnych stavov znížená (Young a Landsberg, 1998).

Reprodukčné funkcie, menštruácia a gravidita

Aktivita sympatikového nervového systému sa zvyšuje v období ovulácie a zostáva zvýšená počas luteálnej fázy menštruačného cyklu. U zvierat zvýšenie ovariálnej sympatikovej nervovej aktivity nasleduje po vyplavení luteinizačného hormónu. V neskoršom období gravidity je sympatiková nervová aktivita znížená v obličkách, zvýšená v srdci a nezmenená v hnedom tuku, pričom tieto zmeny môžu byť spôsobené progesterónom alebo jeho metabolitmi. Myometriálny tonus je ovplyvnený katecholamínmi a obmedzenie kontrakcií uteru β_2 -adrenergickými agonistami inhibuje predčasný pôrod. Pretože estrogény a progesterón môžu alterovať adrenergické receptory v periférnych tkanivách, účinok katecholamínov na reprodukčné funkcie odráža okrem zmien v aktivite sympatikoadrenálneho systému aj zmeny v reaktivite tkanív na katecholamíny (Young a Landsberg, 1998).

Stres a choroby

Pre prehistorických predkov človeka, ktorí žili v relatívne nehostinnom a nebezpečnom prostredí, nebola stresová reakcia iba primeraným, ale v skutočnosti kritickým faktorom umožňujúcim ich prežitie. V tomto období prevažovalo pôsobenie fyzikálnych stresorov (napr. chlad, bolesť), ktoré pôsobili zväčša akútne, pričom neuroendokrinná stresová reakcia zabezpečovala primeranú mobilizáciu energetických zdrojov, potrebných pre vykonanie svalovej práce spojennej s reakciou „útok alebo útek“.

V modernej histórii ľudstva došlo k tak výrazným zmenám v spektre pôsobiacich stresorov ako aj v reakciách jedincov, že adaptačná stresová reakcia sa často stáva reakciou maladaptačnou. Vo vyspelých krajinách v súčasnosti pôsobia na ľudí prevažne psychosociálne stresory (napr. interpersonálne konflikty). Psychosociálne stresory pritom aktivujú neuroendokrinnú stresovú reakciu, ktorá bola pôvodne zameraná na zabezpečenie primeranej fyzickej a psychickej aktivity potrebnej na zvládnutie záťažovej situácie. Avšak stresová reakcia moderného človeka prebieha často bez primeranej fyzickej aktivity, čím nedochádza k adekvátnemu využitiu mobilizovaných energetických zdrojov. Nesúlad medzi geneticky podmienenou neuroendokrinnou stresovou reakciou a moderným životným štýlom tak predstavuje významný faktor, podieľajúci sa na vzniku širokého spektra chorôb. Tak napríklad chronické zvýšenie plazmatických hladín glukokortikoidov sa môže v dôsledku ich modulačného vplyvu na metabolizmus sacharidov, lipidov a proteínov podieľať na vzniku metabolických porúch, imunosupresívne pôsobenie glukokortikoidov môže podmieňovať poruchy imunitných funkcií, centrálné pôsobenie glukokortikoidov zase môže znižovať plasticitu v centrálnom nervovom systéme, a tým sa podieľať na vzniku afektívnych porúch. Zvýšená aktivita sympatikových nervov sa môže podieľať na vzniku hypertenzie, zvýšené hladiny katecholamínov môžu pôsobiť stimulačne na nádorovú proliferáciu.

Je však potrebné podotknúť, že jedinci sa môžu výrazne líšiť v tom, ako interpretujú, pociťujú a následne reagujú na daný psychosociálny alebo fyzický stresor. Zatiaľ čo pre niekoho môže byť daný podnet stresujúci, iný ho môže pociťovať len ako bežný, alebo dokonca pozitívny. Takéto interindividuálne rozdiely v kognitívnom spracovaní signálov súvisiacich s pôsobením stresorov predstavujú faktor, ktorý významnou mierou sťažuje výskum zaoberajúci sa negatívnym vplyvom stresorov na zdravie človeka. Určiť význam pôsobenia stresorov pri vzniku chorôb u človeka predstavuje veľmi komplexný problém. Genetické vplyvy, intrauterinné prostredie, zážitky v ranom detstve, vzdelanie, rodinná a sociálna podpora a ďalšie faktory spôsobujú to, že nie je možné jednoznačne spojiť pôsobenie stresorov a vznik choroby u daného jedinca. Určenie príčinných vzťahov medzi pôsobením stresorov a patologickým procesom komplikuje aj fakt, že často je prítomný zvyčajne dlhý časový úsek medzi počiatkovou expozíciou stresoru, stresovou reakciou a manifestáciou choroby.

Účinok akútneho stresu

Reakcie na akútny stres, ktorý pôsobí na organizmus v rozmedzí sekúnd, minút až niekoľkých hodín, sú spojené s aktiváciou autonómneho nervového systému, HPA osi a reakciou „útok alebo útek“. Na centrálnej úrovni dochádza k facilitácii neurálnych dráh, potrebných pre udržanie adekvátneho stupňa bdlosti, ostražitosti, kognitívneho výkonu a zameranej pozornosti ako aj primeranej miery útočného správania (agresivity). V situácii, keď je ohrozený život, sú často tieto akútne reakcie nevyhnutné pre prežitie. Neuroendokrinná stresová reakcia vedie aj k hemodynamickým zmenám. Tak napríklad presmerovanie krvného prietoku umožní orgánom podieľajúcim sa na stresovej reakcii (srdce, pľúca, mozog, priečne pruhované svaly) adekvátne reagovať. Zvýšenie pozornosti a kognitívnych funkcií umožňuje rýchle spracovanie signálov a prípravu najvhodnejšieho riešenia, ako prekonať život ohrozujúcu situáciu.

U osôb s obmedzenou schopnosťou zvládať záťaž, buď na základe somatických alebo psychických chorôb, môže mať akútna stresová reakcia poškodzujúci účinok. To platí napríklad pre osoby s chorobami srdca, u ktorých nadmerná sympatiková aktivácia spojená so stresovou reakciou môže viesť k dysrhythmiam, prípadne k ischemii myokardu. Pre ľudí s inými chronickými chorobami a poruchami, môže mať akútna stresová reakcia za následok relaps symptómov. U jedincov, ktorí majú zdravotné problémy, môže stres ovplyvniť aj reakciu na liečbu. V určitých situáciách môže byť akútna aktivácia stresovej reakcie až život ohrozujúca. Napríklad pri veľkom úľaku môže dôjsť k fyzickému znehybneniu aj vtedy, keď práve pohyb môže odvrátiť nebezpečenstvo (napr. môže dôjsť k znehybneniu jedinca v situácii, keď tento spozoruje, že na neho smeruje rýchlo sa pohybujúci automobil; Porth, 2004).

Nadmerná sympatikoadrenálna stimulácia u kriticky chorých pacientov

Kritické patologické stavy (napr. ťažké popáleniny, septický šok) sú spojené s výraznou stimuláciou sympatikoadrenálneho systému. Zatiaľ čo za „fyziologických“ situácií je aktivácia sympatikoadrenálneho systému pre organizmus prospešná, u kriticky chorých pacientov má nadmerná sympatikoadrenálna stimulácia nepriaznivý dopad na činnosť organizmu. U kriticky chorých pacientov dochádza k výraznému vzostupu plazmatických hladín katecholamínov. Kým fyziologické plazmatické hladiny adrenalínu sa pohybujú okolo $0,034 \pm 0,002$ ng/ml, u pacientov so zástavou srdca dosahujú 10,3 až 35,6 ng/ml. Podobne sa výrazne zvyšujú aj plazmatické hladiny noradrenalínu počas

kardiopulmonálnej resuscitácie a to z kľudových hodnôt $0,50 \pm 0,06$ ng/ml na $7,37 \pm 1,8$ ng/ml. V období po resuscitácii zostávajú plazmatické hladiny katecholamínov u kriticky chorých pacientov zvýšené. Obzvlášť vysoké plazmatické hladiny katecholamínov boli detegované u pacientov s endotoxémiou a septickým šokom. V skupine kriticky chorých pacientov boli pozorované trvalo zvýšené plazmatické hladiny katecholamínov u tých jedincov, ktorí ochorenie neprežili. U pacientov so septickým šokom bola pozorovaná signifikantná korelácia medzi arteriálnymi hladinami noradrenalínu a mortalitou.

V dôsledku nadmernej adrenergetickej stresovej reakcie dochádza k alterácii v činnosti viacerých orgánových systémov. Nadmerná sympatiko-adrenálna stimulácia sa najvýraznejšie prejavuje na činnosti srdca, pričom negatívne účinky zahŕňajú narušenie diastolických funkcií, tachykardiu a tachyarytmie, ischémiu myokardu, vznik „omráčeného“ myokardu, indukciu apoptózy a nekrózy. Škodlivé účinky katecholamínov sa týkajú aj ďalších orgánov a systémov, ako sú pľúca (pľúcny edém, zvýšený pľúcny arteriálny tlak), koagulačný systém (hyperkoagulabilita, tvorba trombov), gastrointestinálny systém (hypoperfúzia, inhibícia peristaltiky), endokrinný systém (zníženie uvoľňovania prolaktínu, rastového hormónu a hormónov štítnej žľazy), imunitný systém (imunomodulácia, stimulácia rastu baktérií), metabolizmus (zvýšená energetická spotreba buniek, hyperglykémia, katabolizmus, lipolýza, hyperlaktatémia, zmeny elektrolytov), kostná dreň (anémia) a kostrové svaly (apoptóza; Dunser a Hasibeder, 2009).

Účinok chronického stresu

Stresová reakcia je za normálnych okolností akútna a ohraničená. Z dlhodobého hľadiska je táto reakcia pre organizmus vitálna, nakoľko často zabezpečuje nielen zvládnutie záťažovej situácie, ale aj prežitie jedinca. Akútna stresová reakcia je teda pre jedinca výhodná aj napriek tomu, že počas nej prevládajú katabolické procesy a môže dôjsť k viacerým akútnym zmenám v činnosti organizmu, ktoré majú potenciálne poškodzujúci efekt (napr. imunosupresívny účinok). Uvedené nepriaznivé zmeny sú ale krátkodobé a po ukončení pôsobenia akútneho stresu odznievajú. Charakteristikou črtou modernej spoločnosti je ale pôsobenie chronických stresorov (napr. strach zo straty zamestnania, nepriaznivé interpersonálne vzťahy). Je to práve chronicita stresovej reakcie, o ktorej sa predpokladá, že pôsobí negatívne na fyzické aj psychické zdravie jedinca. Dôsledkom chronickej stresovej reakcie je totiž allostatické preťaženie, ktoré sa môže podieľať na vzniku autoimunitných, alergických, kardiovaskulárnych, gastrointestinálnych, neurologických a psychiatrických chorôb, na vzniku chronickej bolesti, stavov vyčerpania a ďalších patologických stavov a chorôb.

Senzitizácia stresovej reakcie

Neurochemické štúdie naznačujú, že chronický stres zvyšuje excitabilitu HPA osi a sympatikoadrenálneho systému. Pri pôsobení nových stresorov na experimentálne zvieratá, ktoré boli predtým dlhodobo exponované homotypickým alebo nepredvídateľným stresorom, dochádza k zvýšenému uvoľňovaniu ACTH a kortikosterónu. K tejto facilitácii stresovej reakcie dochádza aj napriek tomu, že by existovali zrejmé dôkazy pre pretrvávajúce alebo kumulatívne zvýšenie hladín glukokortikoidov, čo naznačuje, že účinnosť spätnoväzbových mechanizmov regulácie HPA osi je znížená a/alebo je zvýšená aktivácia mechanizmov stresovej reakcie.

Pri pôsobení chronického stresu môže dochádzať k aktivácii dráh, ktoré sú odlišné od dráh aktivovaných pri akútnej stresovej reakcii. Tak napríklad lézia paraventriculárnej oblasti talamu inhibuje vývin facilitácie aktivity HPA osi vyvolanej pôsobením chronického stresu, avšak neovplyvňuje reakciu na akútny stres, čo naznačuje, že k aktivácii tejto oblasti dochádza počas expozície opakovaným chronicky pôsobiacim stresorom. Naopak, lézia hipokampu neovplyvňuje reakciu HPA osi súvisiacu s pôsobením chronického stresu, čo naznačuje, že jeho úloha v regulácii aktivity HPA osi sa počas opakovanej expozície stresorom znižuje. Zdá sa, že nucleus interstitialis striae terminalis je zapojený rozdielne v akútnej a chronickej stresovej reakcii, nakoľko lézia

anterolaterálnej oblasti tohto jadra znižuje reakciu HPA osi počas akútnej stresovej reakcie, avšak zvyšuje chronickým stresom vyvolanú facilitáciu činnosti HPA osi.

Opakovaná expozícia chladu zvyšuje stresom vyvolané uvoľňovanie noradrenalinu vo frontálnom kortexe a pôsobí senzitivizujúco na frekvenciu akčných potenciálov generovaných neurónmi locus coeruleus v dôsledku pôsobenia nového stresora. Chronický chladový stresor taktiež zvyšuje senzitivitu locus coeruleus na pôsobenie kortikoliberínu, čo naznačuje, že tento stresor zvyšuje reaktivitu na faktor, ktorý sa počas stresovej reakcie uvoľňuje. Okrem toho, chronický stres zvyšuje expresiu tyrozínhydroxylázy (enzýmu, ktorý limituje rýchlosť biosyntézy katecholamínov) v locus coeruleus, ako aj expresiu kolokalizovaných neuropeptidov (napr. galanínu). Uvedené zmeny sú v súlade so zvýšením kapacity uvoľňovania noradrenalinu z nervových zakončení neurónov locus coeruleus. Nakoľko ale locus coeruleus neprojkuje významnejšie do PVN, jeho účasť na regulácii činnosti HPA osi je sprostredkovaná inými mozgovými štruktúrami, napríklad oblasťami predného mozgu (hipokampus, mediálny prefrontálny kortex, amygdala) a mozgového kmeňa (ventromediálna predĺžená miecha).

Centrálna amygdala sa pravdepodobne taktiež podieľa na regulácii chronickej stresovej reakcie, okrem iného aj preto, že vykazuje senzitivitu ku glukokortikoidom. Vysoké hladiny glukokortikoidov zvyšujú expresiu mRNA pre CRH v centrálnej amygdale, pričom tento účinok je možné napodobniť opakovanou expozíciou určitým stresorom (napr. imobilizácia a bolesť indukujúce stresory), nie však stresormi, ako sú opakované obmedzenie pohybu (restrain), chronický nepredvídateľný stres a opakovaná expozícia predátorovi. U oviec vyvoláva opakovaná expozícia stresu (expozícia psom) uvoľňovanie CRH v centrálnej amygdale, pričom tento účinok je pravdepodobne zásadný pre senzitivizáciu reakcie neurónov PVN uvoľňujúcich CRH ako aj pre uvoľňovanie kortizolu po opakovanej expozícii. Podanie antagonistov glukokortikoidných receptorov pred expozíciou stresorom blokuje reakciu amygdaly na CRH počas opakovaného pôsobenia stresorov, čo naznačuje, že kortikosteroidy sú potrebné pre zvýšenie uvoľňovania CRH, ku ktorému odchádza v centrálnej amygdale počas opakovaného pôsobenia stresorov.

Aj keď sekrécia glukokortikoidov môže predstavovať významný faktor podieľajúci sa na stresormi indukovanej senzitivizácii amygdaly, chronický stres je sprevádzaný výraznou redukciou glukokortikoidnej signalizácie v iných oblastiach mozgu. Viaceré typy chronických stresorov spôsobili zníženie počtu glukokortikoidných receptorov a v menšom rozsahu aj mRNA pre mineralokortikoidné receptory, zníženie väzobnej kapacity a hladín proteínov receptorov v mediálnom prefrontálnom kortexe a hipokampe. Toto zníženie môže súvisieť so znížením senzitivity spätnoväzbového pôsobenia glukokortikoidov, prinajmenšom inhibíciou cirkadiálneho vzostupu hladín kortikosterónu. Zdá sa teda, že chronický stres je dostatočným na zníženie negatívnej spätnoväzbovej signalizácie prostredníctvom dráh inhibujúcich stresovú reakciu, pričom na druhej strane pôsobí aktivačne prostredníctvom oblastí, ako je centrálna amygdala, ktoré sa spoločne alebo samostatne podieľajú na stimulácii aktivity neurónov PVN. Senzitivizácia autonómnej reakcie je pozorovaná v niektorých modeloch chronického stresu. U potkanov vyvoláva mierny stres zvýšenú reaktivitu srdcovej frekvencie a krvného tlaku na pôsobenie nových stresorov (Ulrich-Lai a Herman, 2009).

Adaptácia na chronické pôsobenie stresorov

Adaptačné zmeny v stresovej reakcii boli pozorované pri opakovanej expozícii miernym stresorom. V uvedenom prípade rozsah reakcie postupne s každou ďalšou expozíciou klesal, pričom však reakcia na nové stresory bola facilitovaná. Znížené fyziologické reakcie sú súbežne sprevádzané poklesom v expresii Fos (marker aktivácie neurónov) v centrálnych štruktúrach u zvierat exponovaných stresorom. Zdá sa, že adaptačný proces zahŕňa mineralokortikoidné receptory, nakoľko systémové podanie antagonistov mineralokortikoidných receptorov zabránilo zníženiu uvoľňovania kortikosterónu, ktoré bolo vyvolané opakovaným restrainom. Lézia nucleus paraventricularis thalami inhibuje habituáciu vyplavovania kortikosterónu v dôsledku opakovaného restrainu, pričom ale akútne vyplavovanie kortikosterónu neovplyvňuje. Na základe uvedených výsledkov a účinku lézie tejto oblasti na facilitáciu sa zdá, že paraventrikulárna oblasť talamu sa významnou mierou podieľa na prenose signálov súvisiacich s chronickým pôsobením stresorov. V tejto súvislosti je významným aj fakt, že táto talamická oblasť je bohato inervovaná ventrálnym subiculom a mediálnym prefrontálnym kortexom, a sama bohato inervuje centrálnu amygdalu, čo vytvára podklad pre jej možné postavenie ako sprostredkujúcej prepájajúcej stanice medzi oblasťami mozgu, ktoré inhibujú a oblasťami mozgu, ktoré stimulujú stresovú reakciu.

Adaptačné zmeny v autonómnej reakcii sú výrazne závislé od typu stresora, ktorému je laboratórne zviera exponované. Chronický sociálny stres spôsobuje obmedzenú adaptáciu v reakcii srdcovej frekvencie na útok u submisívnych myší, avšak nie u myší dominantných. Chronický stres taktiež vyvoláva dlhotrvajúce zmeny v autonómnych funkciách, zahŕňajúce zvýšenie srdcovú frekvenciu, zníženie variabilitu srdcovej frekvencie u potkanov a zníženie variabilitu krvného tlaku u myší (Ulrich-Lai a Herman, 2009).

Chronický stres a vznik chorôb

Chronická aktivácia stresovej reakcie môže viesť k allostatickému preťaženiu orgánových systémov. Zdá sa ale, že chronická aktivácia stresovej reakcie sama o sebe nepredstavuje faktor, ktorý by samostatne a priamo spôsoboval vznik patologických stavov a chorôb. Chronickosť a nadmerná aktivácia stresovej reakcie predstavuje skôr permissívny faktor v etiopatogenéze viacerých chorôb. Chronická aktivácia stresovej reakcie je významným faktorom, ktorý sa dáva do spojitosti najčastejšie s chorobami kardiovaskulárneho, gastrointestinálneho, imunitného a nervového systému (napr. hypertenzia, depresia, chronický alkoholizmus a iné látkové závislosti, poruchy príjmu potravy, nehody a samovraždy; Porth, 2004).

Aj keď má chronický stres na organizmus nepriaznivý vplyv, existujú situácie, kedy dôsledky môžu mať pozitívny dopad a to vtedy, keď sa jedinec dokáže na pôsobenie stresora adekvátne adaptovať. Príkladom je dlhodobý tréning, ktorý zvýši fyzickú zdatnosť, náročné pracovné požiadavky, ktoré vedú k zvýšeniu kvalitatívnych charakteristík osobnosti, dlhodobá expozícia chladu, ktorá zlepši termoreguláciu (naproti tomu, adaptácia na prehriatie v rámci etnika je zanedbateľná), expozícia mikrobiálnym infekciám, ktorá zvýši imunitnú rezistenciu. Pôsobenie uvedených stresorov má na organizmus pozitívny dopad iba vtedy, keď nepresiahnú individuálne možnosti jedinca.

Stratégie, ktoré organizmus využíva v reakcii na pôsobenie stresorov

V súvislosti s dôsledkami pôsobenia rôznych stresorov na zdravotný stav jedinca sú významným faktorom mechanizmy umožňujúce zvládnutie stresovej situácie, pričom pre zníženie alebo obmedzenie negatívnych dopadov pôsobenia stresovej reakcie na zdravotný stav organizmu sú nevyhnutné relevantné spätnoväzbové mechanizmy. Reakcie umožňujúce preklenúť stresovú reakciu možno definovať ako kognitívne a behaviorálne reakcie zamerané na zvládnutie pôsobenia stresorov. Pre úspešné zvládnutie stresovej reakcie je potrebné:

- obmedziť pôsobenie poškodzujúcich faktorov vonkajšieho prostredia a zvýšiť možnosti pre zotavenie;
- tolerovať alebo prispôbiť sa pôsobeniu negatívnych faktorov;
- zachovať si pozitívny sebaobraz;
- zachovať si emočnú rovnováhu;
- udržať si adekvátne sociálne vzťahy.

Existuje množstvo faktorov, ktoré podmieňujú, či sa jedinec s daným stresorom vysporiada efektívne. Jeden z týchto faktorov, označovaný ako „relevantná spätná väzba“, predstavuje vhodnú spätnú väzbu vychádzajúcu zo samotnej reakcie zameranej na vysporiadanie sa s daným stresorom. Napríklad ak je relevantná spätná väzba na stresor (napr. neočakávaný elektrický šok) nedostatočná, potom symptomatológia súvisiaca s pôsobením daného stresora (napr. vznik žalúdočných vredov) je akcentovaná, zatiaľ čo v prípade, že relevantná spätná väzba je dostatočná (napr. očakávaný elektrický šok, dopredu signalizovaný), potom je symptomatológia menej výrazná. Medzi ďalšie faktory patrí primeranosť neuroendokrinných stresových reakcií. Význam neuroendokrinných reakcií pri zvládaní stresových situácií je dobre zdokumentovaný, nakoľko bez týchto reakcií je pravdepodobnosť, že organizmus prežije rôzne stresové situácie, znížená. Jednou z významných charakteristík úspešného zvládnutia stresových situácií je to, že fyziologické systémy sú nielen účinne aktivované daným stresorom, ale že sú aj deaktivované, keď pôsobenie stresora odznie. Preto ak nie sú tieto systémy (napr. neuroendokrinné) rýchlo mobilizované a následne v primeranom čase deaktivované, potom zvýšené hladiny hormónov pôsobia na organizmus poškodzujúco, čo sa môže

podieľať na vzniku viacerých chorôb súvisiacich s pôsobením stresorov (napr. hypertenzia, iktus, diabetes mellitus, obezita, autoimunitné a iné zápalové choroby).

Rozsah, v ktorom jedinec môže úspešne zvládať stresové situácie sa rôzni a tieto rozdiely sú dôsledkom genetických faktorov, vývinových vplyvov, skúseností, tréningu, sociálneho zázemia a súčasného psychického a fyzického stavu jedinca (Pacak a Palkovits, 2001).

Imunitný systém

V evolučnej histórii bola aktivácia stresovej reakcie často spojená so situáciami, kedy hrozilo narušenie integrity organizmu a následný vznik infekcie (napr. poranenie iným jedincom, predátorom). V dôsledku toho je významnou súčasťou stresovej reakcie aj modulácia imunitných funkcií jedinca. Akútny stres pôsobí na činnosť imunitného systému stimulačne, čo predstavuje preventívny mechanizmus, ktorého cieľom je zabrániť potenciálnemu rozvoju infekcie. Avšak na rozdiel od akútneho stresu, chronický stres pôsobí na činnosť imunitného systému inhibične. Príkladom je atrofia týmusu, ktorá predstavuje jednu zo zmien, ktorú popísal u zvierat exponovaných chronickému stresu už Selye.

Neuro-endokrinné-imunitné interakcie

Vplyv stresu na vznik a progresiu chorôb predstavuje v súčasnosti všeobecne akceptovaný fakt, ktorý je podložený experimentálnymi aj klinickými štúdiami. Avšak mechanizmy, ktoré sa na tomto fenoméne podieľajú, nie sú úplne objasnené. Veľká pozornosť sa venuje štúdiu interakcií medzi nervovým a imunitným systémom počas stresovej reakcie. Na týchto interakciách sa podieľajú efektorové molekuly oboch primárnych systémov stresovej reakcie (sympatiko-adrenálneho systému a HPA osi), katecholamíny a glukokortikoidy.

Podkladom pre interakcie medzi neuroendokrinným a imunitným systémom je zdieľanie spoločných signálnych dráh (napr. signálne molekuly a receptory) týmito dvoma systémami. Okrem toho, hormóny a neuropeptidy môžu ovplyvňovať činnosť imunitných buniek, a imunitný systém a jeho mediátory môžu zase modulovať neuroendokrinné funkcie.

Na lymfocytoch boli identifikované receptory pre mnohé hormóny a neuromediátory, ktorých sekrécia je modulovaná centrálnym nervovým systémom (napr. receptory pre glukokortikoidy, inzulín, testosterón, prolaktín, katecholamíny, estrogény, acetylcholín a rastový hormón). Tieto nálezy poukazujú na to, že uvedené hormóny a neurotransmitery ovplyvňujú imunitné funkcie. Príkladom je imunosupresívny účinok kortizolu, ktorý sa využíva aj klinicky. Na druhej strane existuje viacero dôkazov poukazujúcich na to, že imunitný systém ovplyvňuje neuroendokrinné funkcie. Zistilo sa, že HPA os je aktivovaná cytokínmi (napr. IL-1 β , IL-6 a TNF- α), ktoré sú uvoľňované imunitnými bunkami.

Na neuroendokrinnej regulácii imunitných funkcií sa významnou mierou podieľa aj sympatikoadrenálny systém, ktorý môže imunitné funkcie modulovať prostredníctvom katecholamínov uvoľnených zo sympatikových nervových zakončení a z drene nadobličiek. Lymfatické uzliny, týmus a slezina sú inervované vláknami sympatikového nervového systému. Na sympatikoadrenálnej regulácii imunitných funkcií sa podieľa centrálnie účinkujúci CRH, ktorý aktivuje sympatikový nervový systém prostredníctvom multisynaptických descendných dráh. Okrem toho, cirkulujúci adrenalin pôsobí synergicky s CRH a kortizolom a podieľa sa na inhibícii funkcií imunitného systému.

Pri vplyve neuroendokrinnej stresovej reakcie na imunitné funkcie zohrávajú úlohu aj periférne interakcie medzi sympatikovým nervovým systémom a HPA osou. Príkladom je zvýšenie počtu receptorov pre glukokortikoidy v lymfocytoch v dôsledku pôsobenia stresora, ktoré je sprostredkované sympatikovým nervovým systémom, konkrétne väzbou katecholamínov na β -adrenergické receptory (Warner a spol., 2010).

Stres nespôsobuje iba kvantitatívne, ale aj kvalitatívne zmeny v činnosti imunitného systému. Stresové hormóny diferencovane stimulujú proliferáciu subtypov pomocných T-lymfocytov. Pretože pomocné T-lymfocyty uvoľňujú viaceré cytokíny, stimulujú rozličné aspekty imunitnej odpovede. Jeden subtyp prednostne stimuluje bunkami sprostredkovanú imunitnú odpoveď, zatiaľ čo druhý subtyp prednostne aktivuje B-lymfocyty a humorálne sprostredkovanú reakciu.

Jednu z molekúl, ktorá sprostredkúva vplyv stresu na imunitné funkcie, predstavuje IL-18. Z pohľadu stresovej reakcie je významné, že biosyntéza IL-18 môže byť ovplyvnená aj inými ako imunitnými (napr. mikrobiálna infekcia) faktormi a to napríklad pôsobením stresorov. IL-18 je konštitutívne exprimovaný bunkami kôry nadobličiek, ktoré syntetizujú glukokortikoidy, a takisto aj bunkami adenohipofýzy. Počas stresovej reakcie dochádza k zvýšeniu syntézy IL-18 aj v rôznych oblastiach mozgu. Zdá sa teda, že IL-18 predstavuje signálnu molekulu sprostredkujúcu komunikáciu medzi nervovým, endokrinným a imunitným systémom počas pôsobenia stresorov. IL-18 vykazuje prozápalové, proapoptotické, proaterogénne účinky a zohráva úlohu v etiopatogenéze viacerých chorôb, ako sú diabetes mellitus, ateroskleróza, ischemická choroba srdca, infekčné a nádorové choroby. Stresom zvýšená syntéza IL-18 teda predstavuje jeden z mechanizmov podieľajúcich sa na negatívnom vplyve chronického alebo opakovaného stresu na zdravotný stav jedinca. Syntéza IL-18 môže byť inhibovaná aktiváciou parasympatikového nervového systému, konkrétne aktiváciou nervus vagus. Pretože k aktivácii nervus vagus dochádza aj v dôsledku relaxácie, je možné, že stres a relaxácia majú na syntézu a uvoľňovanie IL-18 opačný účinok, a teda že existujú špecifické mechanizmy, ktoré prostredníctvom nervového systému modulujú nielen zvýšenie, ale aj zníženie hladín IL-18 (Sugama a Conti, 2008).

Stresová reakcia je určená na ochranu organizmu pred akútnym ohrozením homeostázy a za normálnych okolností je časovo ohraničená. Preto za normálnych okolností neurálna reakcia a hormóny, ktoré sú uvoľnené počas reakcie nepôsobia tak dlho, aby vyvolali výraznejšie narušenie činnosti imunitného systému. Avšak v situáciách, v ktorých je stresová reakcia hyperaktívna, alebo dochádza k jej dlhodobej aktivácii, môže dôjsť až k imunosupresii, a tým k narušeniu homeostázy. V opačnom prípade, ak je stresová reakcia hypoaktívna, organizmus môže byť viac náchylný na vznik ochorení spojených s nadmernou aktivitou imunitného systému (Sternberg, 2006).

Špecifická reakcia imunitného systému na pôsobenie stresorov

Stresová reakcia vykazuje určité špecifické charakteristiky v závislosti od typu pôsobiaceho stresora. Podobne je to aj s reakciou imunitného systému, kedy rôzne stresory ovplyvňujú imunitné funkcie v rôznom rozsahu. V experimentálnych neuroimunologických štúdiách bolo preukázané, že účinky stresorov na činnosť imunitného systému závisia ako od typu pôsobiaceho stresora, tak od použitého experimentálneho modelu, frekvencie, dĺžky, intenzity, percepcie a zvládania pôsobenia stresora.

Pôvodné neuroimunologické štúdie boli zamerané prevažne na inhibičný vplyv stresu na imunitný systém, pričom sa predpokladalo, v súlade so Selyeho hypotézou, že pôsobenie rôznych stresorov vyvoláva v imunitnom systéme viac-menej rovnaké, stereotypné zmeny. Neuroimunologické štúdie z posledných desaťročí ale začali brať do úvahy fakt, že rôzne stresory (fyzikálne, psychologické) vyvolávajú v organizme rozdielne reakcie. Začal sa tiež podrobnejšie skúmať vplyv stresu na jednotlivé imunitné parametre. Zistilo sa, že stres vykazuje vysoko komplexný imunomodulačný účinok.

Aplikácia elektrického prúdu (elektrický šok) do končatín zvierat viedla k zvýšeniu plazmatických hladín kortikosterónu, poklesu aktivity peritoneálnych makrofágov a zvýšenej proliferácii ascitického Ehrlichovho nádoru. Ak ale zvieratá mali možnosť vyhnúť sa elektrickému šoku, nedošlo k zmenám v aktivite makrofágov, čo poukazuje na fakt, že možnosť zvládnuť pôsobenie stresora a ovplyvniť situáciu spojenú s jeho pôsobením vedie k zmenám vo vnímaní takejto stresovej situácie, a tým aj k zmenám v jej účinku na organizmus. V prípade, že bol elektrický šok, ktorému sa nedalo vyhnúť, aplikovaný v modeli zápalu pľúc u zvierat, potom tento stresor potencoval účinok ovalbumínu, a tým aj príznaky podobné astme a viedol k zvýšeniu počtu leukocytov v bronchoalveolárnej laváži u alergizovaných potkanov exponovaných alergénu.

Študoval sa aj vplyv prenatálneho stresu na imunitné parametre mláďat myší, ktorých matky boli vystavené elektrickému šoku aplikovanému do končatín v neskorých štádiách gravidity. Prenatálny stres mal u mláďat za následok zníženie migrácie a fagocytózy makrofágov spolu so znížením sekrécie oxidu dusnatého a zvýšenie plazmatických hladín kortikosterónu.

V experimentoch sa okrem toho sledoval aj vplyv psychologického stresu na imunitné funkcie. U myší, ktoré videli, ako iná myš, s ktorou obývali spoločnú klietku bola vystavená elektrickému šoku do končatín (určitá obdoba prirodzeného psychologického stresu) došlo k podobným imunitným zmenám, ako u myší, ktoré boli vystavené priamo elektrickému šoku. Sledovali sa aj zmeny u zvierat, ktoré obývali klietku s chorým zvieratkom (animálny model stresu, ktorému sú vystavení opatrovatelia pacientov). Zistilo sa, že zdieľanie klietky so zvieratkom s nádorom vyvolalo u kontrolného zvierťa motorické zmeny, avšak nedošlo k zmenám v plazmatických hladinách kortikosterónu. U zvierat, ktoré zdieľali klietku s chorým zvieratkom ale došlo k narušeniu bunkovej imunity a k alterácii fenotypových vlastností dendritických buniek.

Individuálne umiestnenie hlodavca v klietke môže pôsobiť ako výrazný (separačný) stresor. Na vplyv tohto stresora na imunitné funkcie poukazuje skrátené prežívanie myši s Ehrlichovým nádorom a nález väčšieho počtu nádorových buniek v brušnej dutine zvierat, ktoré boli vystavené separačnému stresu.

Sociálne stresory taktiež ovplyvňujú imunitné funkcie. U subordinovaných myší vykazujú NK bunky zníženú aktivitu v porovnaní s NK bunkami získanými od dominantných jedincov. Okrem toho, podanie B16F10 melanómových buniek vedie u subor-

dinovaných myší k zvýšenému počtu metastáz v pľúcach (Costa-Pinto a Palermo-Neto, 2010).

Infekčné choroby

HIV. Viaceré štúdie konzistentne preukázali nepriaznivý účinok stresových životných udalostí na imunologické funkcie a zdravie pacientov s HIV. Na základe dotazníkových metód bolo preukázané, že vyššie skóre pôsobenia stresových udalostí je spojené s rýchlejšou progresiou choroby smerom k rozvoju AIDS u pacientov sledovaných 9 rokov (Leserman, 2008).

Choroby vznikajúce v dôsledku inhibície imunitných reakcií

Je známe, že výskyt ústneho ochorenia, nekrotizujúcej gingivitídy, pri ktorej sa stáva obvyklá bakteriálna flóra úst invazívnou, je spojený s akútnym stresom (napr. záverečné skúšky). Podobne infekcia herpes simplex typu 1 sa často vyvinie počas obdobia nedostatočného odpočinku, horúčky, zvýšenej expozície ultrafialovému žiareniu a počas emočnej záťaže. Rezistentný herpes vírus je udržiavaný v dormantnom stave obrannými mechanizmami organizmu, pravdepodobne T-lymfocyty, až pokiaľ sa nevyskytne stresová situácia, ktorá spôsobí supresiu imunitného systému. Psychologický stres sa spája so zvýšeným rizikom pre vznik nádchy, pričom sa predpokladá, že skôr dochádza k zvýšenému výskytu infekcií ako k zvýšeniu frekvencie symptómov po infekcii.

V štúdiu, v ktorej boli účastníci infikovaní vírusom chrípky, sa zistilo, že tie osoby, ktoré uvádzali zvýšené pôsobenie stresu už pred vznikom ochorenia, uvádzali aj intenzívnejšie symptómy chrípky a bola u nich preukázaná štatisticky vyššia tvorba IL-6. Starší opatrovatelia, ktorí sa starali o svojho partnera, ktorý trpel demenciou, mali významne vyššie ukazovatele emočného stresu a vyšší obsah kortizolu v slinách v porovnaní s kontrolnými jedincami. Zistilo sa, že intenzívnejší stres má vzťah k poklesu imunitnej reakcie na chrípkovú vakcínu. Viaceré štúdie tiež poukazujú na to, že stres môže spomaľovať hojenie rán (Porth, 2004).

Starnutie, stres a imunitné funkcie

Starnutie je spojené s prirodzenou dysreguláciou imunitných funkcií, pričom tento proces môže byť potencovaný v dôsledku pôsobenia chronického stresu. Jedným z najvyužívanejších modelov umožňujúcich výskum vplyvu chronického stresu na imunitné funkcie starších jedincov je sledovanie imunitných parametrov a imunitných reakcií u opatrovateľov pacientov s demenciou (často sú opatrovateľmi partneri týchto pacientov). U starších opatrovateľov bolo preukázané celé spektrum dysregulácií zasahujúcich vrodenu aj získanu imunitu (tab. 11). U starších opatrovateľov bola preukázaná zhoršená reakcia na vakcináciu, narušenie imunitnej modulácie latentných vírusových infekcií, nadmerná tvorba prozápalových mediátorov a zrýchlené bunkové starnutie. Chronický stres pôsobiaci na opatrovateľov pacientov má teda za následok narušenie imunitných funkcií, ktoré sa môže podieľať na vzniku chorôb. Okrem toho sa zdá, že chronický stres vedie aj k predčasnemu starnutiu imunitného systému (Gouin a spol., 2008).

Imunitné funkcie	Vplyv chronického stresu
funkčné prejavy imunitných funkcií	nižšia blastogénna reakcia na PHA a Con A nižšia reakcia NK buniek na IFN- γ a IL-2 nižšia expresia mRNA pre GH v B-lymfocytoch
reakcia na vakcíny	menej ako 4-násobný vzostup protilátok po aplikácii vírusových alebo bakteriálnych vakcín znížená tvorba IL-1 β periférnymi krvnými lymfocytmi na vírus chrípky narušené udržiavanie protilátkovej reakcie v čase
kontrola latentných vírusov	vyššie titre protilátok proti EBV, CMV, HSV-1 zhoršená špecifická reakcia T-buniek proti HSV-1
hojenie rán	spomalené hojenie štandardizovaných rán znížená tvorba IL-1 β periférnymi krvnými lymfocytmi
zápal	s vekom súvisiaci vzostup v tvorbe IL-6 priming zápalovej reakcie na stres
starnutie	skrátaná dĺžka telomér v periférnych krvných lymfocytoch a T-lymfocytoch

Tabuľka 11. Imunitné abnormality pozorované u starších opatrovateľov. PHA – fytohemaglutinín; Con A – konkanavalín A (upravené podľa Gouin a spol., 2008).

Nádorové choroby

Aj keď o vplyve psychosociálnych faktorov na nádorový rast uvažoval už Galén, ktorý pozoroval, že „melancholické“ ženy vykazujú vyššiu náchylnosť na vznik nádorov prsníka ako ženy so „sangvinickými“ povahovými črtami (Thaker a Sood, 2008), mechanizmy, ktoré spájajú psychosociálne faktory, medzi iným aj stresovú reakciu, s nádorovým rastom sa začali podrobnejšie skúmať až v druhej polovici 20. storočia.

Experimenty uskutočnené na zvieratách a klinické štúdie poukazujú na stimulačný vplyv stresorov na nádorový rast. Prvotné štúdie naznačovali, že hlavný mechanizmus zodpovedný za nepriaznivý účinok stresu predstavuje inhibícia imunitných funkcií sprevádzajúca stresovú reakciu. Experimenty, v ktorých sa sledoval vplyv stresu preukázali, že koncentrácia adrenalinu negatívne koreluje so špecifickými imunitnými funkciami lymfocytov a monocytov. Na rozdiel od akútnej stresovej reakcie, ktorá pôsobí na imunitný systém stimulačne a zvyšuje odolnosť voči nádorovým bunkám, chronická stresová reakcia narušuje imunitné reakcie, čo môže viesť k zrýchleniu nádorového rastu.

Okrem uvedeného nepriameho vplyvu môžu mediátory systémov stresovej reakcie, glukokortikoidy a neurotransmitery sympatikového nervového systému a hormóny drene nadobličiek, priamo ovplyvňovať proliferáciu a prežívanie nádorových buniek ako aj nádorovú angiogézu. Tento priamy účinok na nádorové bunky sa výrazne líši medzi jednotlivými mediátormi stresovej reakcie a typmi nádorov. Na rozdiel od toho, ich účinok na vaskularizáciu nádorového tkaniva zahŕňa interakcie so základnými angiogenickými faktormi, ako je napríklad vaskulárny endotelový rastový faktor (VEGF), a zdá sa, že ide o univerzálny vplyv na rôzne typy nádorov. Naviac, publikované štúdie preukázali možnú chemotaxickú aktivitu orgánov, ktorých bunky syntetizujú katecholamíny. Tak napríklad dreň nadobličiek a mozog, dva orgány s relatívne vysokou koncentráciou katecholamínov, sú častými miestami metastázovania viacerých typov nádorov (Tilan a Kitlinska, 2010; Yang, 2010).

Psychosociálny stres sa dáva do súvisu aj so zvýšeným poškodením DNA, alteráciou v reparácii DNA a inhibíciou apoptózy. Klinická štúdia, v ktorej sa sledoval vplyv akademického stresu (vysokoškolské skúšky) u študentov preukázala zvýšený oxidačný stres a priame poškodenie DNA. V inej štúdii sa zistilo, že psychosociálny stres inhiboval zánik buniek. Zdá sa, že inhibičné pôsobenie stresu na apoptózu môže potencovať proliferáciu nádorových buniek (Vere a spol., 2009).

Aj na základe vyššie uvedených faktov nie je prekvapujúce, že zásahy, ktoré sú zamerané na zvýšenie emočnej a sociálnej podpory u pacientov s nádormi, prostredníctvom obmedzenia rozsahu stresovej reakcie, pozitívne ovplyvňujú prežívanie onkologických pacientov (Spiegel, 2011).

Je ale potrebné zdôrazniť, že v súčasnosti stále neexistuje jednoznačný dôkaz, že samotný stres spôsobuje vznik nádorov. Viaceré experimentálne a klinické dôkazy poukazujú skôr na to, že pokiaľ u daného jedinca došlo k vzniku nádoru, potom stres predstavuje permissívny faktor, ktorý významne ovplyvňuje nádorovú progresiu a tvorbu metastáz (Ross, 2008).

Účinky sympatikoadrenálneho systému

Noradrenalín a adrenalín. Stimulačný vplyv noradrenalínu a adrenalínu na nádorový rast bol preukázaný v rôznych experimentálnych modeloch nádorových chorôb. V ortotopickom modeli karcinómu ovárií bol stimulačný vplyv stresu na nádorový rast napodobnený aj podaním agonistu β -adrenergických receptorov, izoproterenolu, zatiaľ čo podanie β -adrenergického antagonistu, propranololu, malo inhibičný vplyv. Podobne, aktivácia β -adrenergických receptorov mala za následok zvýšenie tvorby metastáz v experimentálnom modeli nádorov pľúc a prsníka. V uvedených modeloch bol stimulačný vplyv stresu alebo priamej aktivácie β -adrenergických receptorov na nádorový rast spojený so signifikantným zvýšením vaskularizácie nádorových tkanív, zatiaľ čo podanie antagonistov β -adrenergických receptorov viedlo k zníženiu hustoty ciev v nádoroch. Navyše, nádorové tkanivo u zvierat exponovaných stresorom obsahuje zvýšené množstvo VEGF a ďalších angiogénnych faktorov. Stimulačný vplyv aktivácie β -adrenergických receptorov na nádorový rast bol znížený v prípade, že sa zablokovali molekulárne dráhy zabezpečujúce pôsobenie VEGF. Zdá sa teda, že zvýšenie angiogenézy predstavuje hlavný mechanizmus stimulačného vplyvu noradrenalínu a adrenalínu na nádorový rast. Tento predpoklad podporuje aj zistenie, že aktivácia β -adrenergických receptorov, ktoré sa nachádzajú na nádorových bunkách, vedie k výraznému vzostupu v syntéze angiogénnych faktorov (VEGF, IL-8, IL-6) v bunkách rôznych typov nádorov, ako sú nádory ovárií, hrubého čreva, melanóm, faryngeálny karcinóm a mnohopočetný myelóm. Tieto účinky sú sprostredkované primárne prostredníctvom zvýšenia hladín cAMP závislého od β -adrenergických receptorov, čo vedie k aktivácii proteínkinázy A a Src. Adrenergická stimulácia taktiež zvyšuje sekréciu metaloproteáz (MMP-2 a MMP-9), čo ďalej potencuje angiogénne a metastatické procesy. Uvoľňovanie angiogénnych faktorov z nádorových buniek vyvolané katecholamínmi môže byť navyše zvýšené aj v dôsledku sekrécie týchto faktorov zo stromálnych buniek, akými sú napríklad makrofágy nachádzajúce sa v nádorovom tkanive, ktoré obsahujú β -adrenergické receptory.

Aj keď sa zdá, že stimulačný účinok noradrenalínu a adrenalínu na uvoľňovanie angiogénnych faktorov predstavuje hlavný mechanizmus ich stimulačného účinku na nádorovú proliferáciu, môžu tieto katecholamíny pôsobiť troficky na endotelové bunky aj priamo prostredníctvom stimulácie α -adrenergických receptorov. Fenylepinefrín, agonista α -adrenergických receptorov, ktorý nevyvoláva vazokonstrikciu, indukuje proliferáciu a migráciu endotelových buniek a pôsobí stimulačne aj na tvorbu kapilár. Tieto jeho účinky potencuje hypoxia. Nakoľko ischémia tkanív vedie k uvoľneniu noradrenalínu zo sympatikových nervových zakončení, priamy angiogénny účinok noradrenalínu môže byť výrazne potencovaný v hypoxických oblastiach nádorového tkaniva.

Okrem angiogénnych účinkov, môžu noradrenalín a adrenalín priamo ovplyvňovať proliferáciu a invázivnosť nádorových buniek, pričom tieto účinky sa medzi jednotlivými typmi nádorov môžu výrazne líšiť. Pri viacerých typoch nádorov, ako sú nádory

hrubého čreva, ovárií a prostaty, pôsobia katecholamíny stimulačne. Pri iných typoch nádorov ale môže stimulácia adrenergických receptorov pôsobiť inhibične, ako je tomu pri melanóme a neuroblastóme. Pri nádoroch prsníka je pôsobenie katecholamínov popísané ako nejednoznačné.

Neuropeptid Y. Neuropeptid Y pôsobí stimulačne na angiogénzu, pričom tento účinok je sprostredkovaný jeho vplyvom na endotelové bunky. Stimuluje proliferáciu a migráciu endotelových buniek a tvorbu kapilár. Tieto účinky sú závislé od aktivácie endotelovej NO syntázy a čiastočne aj od dráh aktivovaných VEGF. Okrem angiogénnych účinkov pri retinopatii, hojení rán, ateroskleróze a obezite bol preukázaný jeho vplyv aj na nádorovú angiogénzu. V nádoroch pochádzajúcich z neuroendokrinných tkanív, ako je neuroblastóm a Ewingov sarkóm, pôsobí neuropeptid Y uvoľňovaný z nádorových buniek pravdepodobne ako nevyhnutný faktor podieľajúci sa na ich vaskularizácii. Podobne ako pri noradrenalíne a adrenalíne je stimulačný vplyv neuropeptidu Y súvisiaci s jeho angiogénnym pôsobením ovplyvnený aj jeho priamym účinkom na rast a prežívanie nádorových buniek. Napríklad pri neuroblastóme neuropeptid Y priamo stimuluje proliferáciu nádorových buniek, zatiaľ čo u buniek Ewingovho sarkómu vyvoláva apoptózu (Tilan a Kitlinska, 2010).

Účinky hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej osi

Psychologické stresory môžu pôsobiť inhibične na rôzne kroky bunkových imunitných reakcií. Samotnú komunikáciu medzi centrálnym nervovým systémom a imunitným systémom sprostredkujú aj chemické signálne molekuly HPA osi, glukokortikoidy, ktoré vykazujú vo vyšších koncentráciách imunosupresívne účinky na funkciu lymfocytov a makrofágov. Dlhodobá aktivácia HPA osi, či už v dôsledku pôsobenia chronického stresu alebo u pacientov s depresiou, môže negatívne pôsobiť na imunitné funkcie, a tým ovplyvňovať proliferáciu nádorových buniek.

Glukokortikoidy znižujú tvorbu viacerých cytokínov a mediátorov zápalu a znižujú účinky niektorých zápalových molekúl v rôznych tkanivách (Reiche a spol., 2004). Na druhej strane existujú dôkazy, že zvýšená aktivita HPA osi môže pôsobiť prozápalovo a zvyšovať tvorbu mediátorov zápalu, napríklad cytokínov stimulujúcich rast, zvyšovať tvorbu angiogénnych faktorov, a tým potencovať nádorovú progresiu a tvorbu metastáz (Spiegel, 2011).

U žien s metastázujúcim nádorom prsníka bol pozorovaný oploštený cirkadiánný rytmus plazmatických hladín kortizolu, pričom stupeň poklesu cirkadiánnej variácie plazmatických hladín kortizolu bol spojený so skráteným prežívaním. Dysregulácia HPA osi sa spája s narušením spánku a ďalších cirkadiánnych rytmov. Narušené vyplavovanie kortizolu môže okrem iného ovplyvniť expresiu onkogénov (napr. BRCA1) a spomaliť apoptózu malígne transformovaných buniek. Dysregulácia vo vyplavovaní kortizolu môže pôsobiť stimulačne na proliferáciu nádorových buniek prostredníctvom rozdielnych mechanizmov glukoneogenézy v normálnom a nádorovom tkanive, ako aj aktiváciou receptorov pre kortizol v nádorových bunkách (Spiegel, 2011). Okrem stimulačného účinku glukokortikoidov na nádorovú proliferáciu buniek karcinómu prsníka, pôsobí kortizol a jeho metabolit kortizón stimulačne aj na rast nádorových buniek pros-

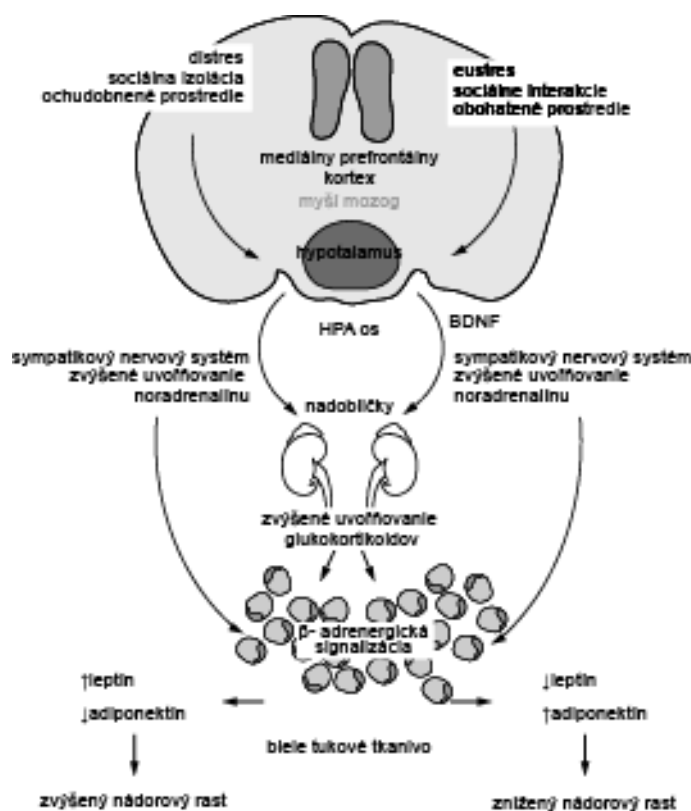
taty v neprítomnosti androgénov a pri zvýšenej sekrécii prostata špecifického antigénu (Thaker a Sood, 2008).

Obohatené prostredie a stresová reakcia

Výskum, v ktorom sa sledoval vplyv obohateného prostredia na rast viacerých typov nádorov (napr. nádor hrubého čreva, melanóm) a prežívanie laboratórnych zvierat preukázal, že myši s indukovanými nádormi chované v obohatenom prostredí vykazovali nižšiu nádorovú proliferáciu a prežívali dlhšie.

Zistilo sa, že u myši žijúcich v obohatenom prostredí dochádza k zvýšenej géovej expresii mozgového rastového faktora (BDNF) v hypotalame. Bolo preukázané, že BDNF znižuje plazmatické hladiny leptínu prostredníctvom zvýšenia aktivity sympatikového nervového systému a následnej aktivácie β -adrenergických receptorov nachádzajúcich sa na adipocytoch bieleho tukového tkaniva. Autori štúdie zároveň preukázali priamy vzťah medzi hladinami leptínu a nádorovým rastom. Podobný účinok ako obohatené prostredie malo aj umelo vyvolané zvýšenie expresie BDNF v mozgu. Naopak, vyradenie BDNF prostredníctvom RNA interferenčnej metódy, odstránilo inhibičný účinok obohateného prostredia na nádorový rast. Podobne, podanie β -blokátorov obmedzilo inhibičný vplyv obohateného prostredia na rast nádorov. Na základe uvedených nálezov sa predpokladá, že život v komplexnejšom fyzickom a sociálnom prostredí zvyšuje hladiny BDNF v mozgu, čo následne prostredníctvom aktivácie sympatikového nervového systému znižuje sekréciu leptínu z bieleho tukového tkaniva, čím dochádza k zníženiu nádorového rastu (obr. 35). Uvedené nálezy dopĺňujú štúdie skúmajúce vplyv sociálnych vzťahov na zdravotný stav, ktoré preukázali, že sociálna podpora výrazne zlepšuje psychický stav jedinca a spája sa so zlepšeným prežívaním pacientov s nádormi.

Vyššie uvedené nálezy poukazujú na to, že zatiaľ čo sociálna izolácia v prostredí s monotónnymi podnetmi aktivuje stresovú reakciu a zrýchľuje nádorovú progresiu, fyzicky a sociálne komplexnejšie (obohatené) prostredie pôsobí na nádorovú progresiu inhibične. Z pohľadu vplyvu prostredia na nádorový rast je ale zaujímavé, že rovnaký faktor, ktorý sprostredkúva negatívny vplyv stresu na nádorovú progresiu (napr. glukokortikoidy a noradrenalin), je taktiež faktorom, ktorý predstavuje spojenie medzi obohateným prostredím a inhibíciou nádorového rastu. Vysvetlením tohto paradoxu môže byť kontext, v ktorom glukokortikoidy a noradrenalin pôsobia na činnosť buniek. Oba hormóny sú uvoľňované vo vyšších množstvách počas stresovej reakcie, kedy okrem iného modulujú metabolismus tým, že zabezpečujú akútne zvýšené energetické požiadavky organizmu exponovaného pôsobeniu stresorov. Obahatené prostredie a fyzická aktivita kladú nároky na energiu, ktoré sú uspokojené prostredníctvom procesov aktivovaných zvýšenými hladinami glukokortikoidov a noradrenalinu. Zdá sa teda, že tak ako pôvodne predpokladal už Selye, účinok neuroendokrinnéj stresovej reakcie výraznou mierou závisí od toho, či je daná situácia vnímaná negatívne (distres) alebo naopak pozitívne (eustres) a na základe toho je ovplyvňovaný zdravotný stav jedinca (Cao a spol., 2010; Kappeler a Meaney, 2010).



Obrázok 35. Schematické znázornenie mechanizmov a dráh podieľajúcich sa na regulácii nádorového rastu v dôsledku distresu a eustresu (upravené podľa Kappeler a Meaney, 2010).

Klinický význam

Určiť význam neuroendokrinnej stresovej reakcie pri progresii nádorových chorôb u ľudí je obtiažne, a to vzhľadom na viaceré faktory, ako sú napríklad štádium choroby a správanie jedinca ovplyvňujúce jeho zdravotný stav. Okrem priameho vplyvu psychosociálnych stresorov na fyziologické funkcie organizmu sa u jedincov, ktorí sú vystavení chronickému stresu, a u ktorých je prítomná depresia, častejšie vyskytujú zdravotné návyky, ktoré zvyšujú riziko vzniku nielen nádorových chorôb. Medzi tieto návyky patria príjem alkoholu a návykových látok, nesprávne stravovacie návyky a neadekvátna fyzická aktivita, čo má za následok alteráciu v činnosti imunitného a endokrinného systému. Na význam redukcie stresovej reakcie u pacientov s nádormi poukazuje viacero klinických štúdií. Vyplýva z nich, že zníženie pôsobenia psychosociálnych stresorov prostredníctvom adekvátnej sociálnej podpory predlžuje čas prežívania a znižuje tvorbu metastáz (Reiche a spol., 2004).

Pokusy na hlodavcoch preukázali, že izolácia zvierat, ktoré žijú v skupinách, u nich vyvoláva zmeny v stresovej reakcii. Zároveň bolo preukázané, že u izolovaných samíc

potkanov vznikajú častejšie nádory prsníka. Tieto nálezy sa dávajú do súvislosti s vyššou reaktivitou HPA osi u týchto zvierat (Hermes a spol., 2009).

Uvedené experimentálne štúdie poukazujú na význam vonkajších faktorov, ktoré prostredníctvom modulácie psychických procesov a následne činnosti systémov stresovej reakcie ovplyvňujú vznik a progresiu nádorov.

Kardiovaskulárny systém

Regulácia krvného tlaku sympatikovým nervovým systémom

Cievy a srdce. Sympatiková nervová stimulácia ciev a srdca zvyšuje krvný tlak. Periférna cievna rezistencia stúpa v dôsledku stimulácie arteriolárnej vazokonstrikcie a aktivácie renín-angiotenzín-aldosterónového systému a zvýšenej tvorby angiotenzínu II. Srdcový výdaj stúpa v dôsledku zosilnenia kontraktility myokardu a zvýšenia venózneho návratu. Zvýšenie venózneho návratu je spôsobené venokonstrikciou a zvýšením reabsorpcie sodíka v obličkách.

Obličky. Sympatiková stimulácia obličiek zvyšuje reabsorpciu sodíka priamo aj nepriamo. Renálnou reakciou na zvýšenie krvného tlaku je zvýšené vylučovanie solí (tlaková natriuréza). Faktory, ktoré sa podieľajú na znížení vylučovania sodíka, ako je zvýšená renálna sympatiková nervová aktivita, zvyšujú hodnoty krvného tlaku potrebné k natriuretickej reakcii. Intrarenálna (ale nie intravenózna) infúzia noradrenalínu vyvoláva pretrvávajúce zvýšenie krvného tlaku a pozitívnu sodíkovú bilanciu. Podobne, renálna denervácia zvyšuje vylučovanie sodíka a vody v širokom rozsahu renálnych perfúzných tlakov a vyvoláva oneskorenie alebo úplne zabraňuje vzostupu krvného tlaku v animálnom modeli hypertenzie. Renálna sympatiková nervová aktivita teda zohráva úlohu v regulácii krvného tlaku a v patogenéze hypertenzie (Young a Landsberg, 1998).

Úloha katecholamínov pri poškodení kardiomyocytov vyvolanom pôsobením stresorov

Poškodenie kardiomyocytov spôsobené katecholamínmi predstavuje multifaktoriálny proces, pričom existuje viacero hypotéz popisujúcich mechanizmy kardiotoxického pôsobenia vysokých plazmatických hladín katecholamínov. Počas pôsobenia stresorov, kedy sú plazmatické hladiny zvýšené, dochádza k oxidácii molekúl katecholamínov a tvorbe aminolutínov a kyslíkových radikálov. Oxidované formy katecholamínov môžu spôsobovať spazmus koronárnych artérií, arytmie a kardiálnu dysfunkciu v dôsledku zmien v presune vápnikových iónov medzi sarkolemou a sarkoplazmatickým retikulom, narušenie tvorby energie v mitochondriách a poškodenie kardiomyocytov. Výrazne zvýšené hladiny katecholamínov teda môžu poškodzovať kardiomyocyty prostredníctvom:

- indukcie funkčnej hypoxie a ischémie;

- insuficiencie koronárneho riečiska;
- alterácií v metabolizme;
- zníženia hladín vysokoenergetických fosfátov;
- intracelulárneho preťaženia vápnikom;
- zmien v obsahu elektrolytov;
- oxidatívneho stresu.

Aj keď uvedené zmeny predstavujú rozdielne patologické stavy, navzájom sa môžu ovplyvňovať, a tým pôsobiť ako komplexné entity.

Zatiaľ čo v nízkych koncentráciách majú katecholamíny prospešný účinok na reguláciu funkcií srdca, a to prostredníctvom ich pozitívneho inotropného účinku, vysoké koncentrácie katecholamínov majú poškodzujúci účinok. Nadmerné uvoľnenie katecholamínov z endogénnych zásob alebo podanie vysokých dávok katecholamínov môžu viesť k deplécii energetických rezerv kardiomyocytov, a tým k biochemickým a štrukturálnym zmenám vedúcim k ich ireverzibilnému poškodeniu. K nadmernému zvýšeniu katecholamínov dochádza počas rôznych klinických stavov ako sú kongestívne zlyhanie srdca, infarkt myokardu, diabetická ketoacidóza, hypoxia alebo kardiopulmonálny bypass. Okrem toho sú plazmatické hladiny katecholamínov výrazne zvýšené počas rôznych ďalších stresových situácií.

Vystavenie myokardu chronicky vysokým hladinám katecholamínov môže viesť k jeho závažnému poškodeniu. Medzi typické patologické stavy vyvolané katecholamínmi patria hypertrofia srdca, nekrózy kontrahovaných pásov a zápalové reakcie, ktoré sú dôsledkom poškodenia kardiomyocytov katecholamínmi, myokarditídy vyvolanej katecholamínmi, infarktu myokardu alebo kardiomyopatie vyvolanej katecholamínmi. Nakoľko katecholamíny vykazujú veľké množstvo priamych a nepriamych účinkov na kardiovaskulárnu hemodynamiku a metabolizmus, je obtiažne určiť, či sú tieto účinky spôsobené priamo katecholamínmi, alebo nepriamo ich metabolitmi. Viacero skorých procesov, ako sú ultraštrukturálne, histologické, biochemické, elektrolytické a membránové zmeny, možno pozorovať už do 48 hodín po podaní katecholamínov. Ultraštrukturálne zmeny, ako sú dezorientácia a ruptúra myofilament, edematózne zmeny mitochondrií a abnormality v štruktúre bunkového jadra a cytoplazmy sú identické u experimentálnych zvierat, ktorým bol podaný adrenalín, noradrenalín alebo izoproterenol. Deplécia glykogénu a akumulácia lipidov boli výraznejšie v kardiomyocytoch, ktorých poškodenie bolo vyvolané podaním adrenalínu. Medzi histologické zmeny vyvolané podaním nadmerných dávok katecholamínov patria degenerácia a nekrózy vlákien myokardu, akumulácia imunitných (zápalových) buniek, intersticiálny edém, prítomnosť lipidových kvapôčiek a endokardiálne krvácanie. Biochemické nálezy pri kardiomyopatii vyvolanej katecholamínmi zahŕňajú zmeny hladín glykogénu, glukózy, mastných kyselín, cholesterolu a triacylglycerolov v plazme ako aj v tkanive myokardu. Dochádza k poklesu množstva ATP, kreatinínfosfátu a pomerov ATP/ADP a ATP/AMP. Pokles zásob vysokoenergetických fosfátov a energetického stavu myokardu je dôsledkom narušenia procesov tvorby energie. Zmeny elektrolytov sa líšia medzi plazmou a tkanivom myokardu. V myokarde dochádza k zvýšeniu obsahu Na^+ a Ca^{2+} , zatiaľ čo hladiny elektrolytov v plazme sa nemenia, až na Ca^{2+} , ktorého koncentrácie klesajú. Membránové zmeny, zahŕňajú zmeny týkajúce sa sarkolemy, sarkoplazmatického retikula

a mitochondrií, sú spôsobené prevažne oxidačným stresom, ktorý vedie k alterácii aktivít enzýmov a transportných systémov a spôsobuje narušenie bunkovej homeostázy. Viaceré z uvedených zmien vykazujú bifázický priebeh, čo poukazuje na prítomnosť obranných, resp. adaptačných mechanizmov.

Funkčná hypoxia a ischémia. Predpokladá sa, že relatívna funkčná hypoxia a ischémia sú priamym dôsledkom väzby katecholamínov na adrenoreceptory kardiomyocytov a koronárnych artérií. Podanie izoproterenolu v nízkych ako aj vo vysokých dávkach zvyšuje srdcovú frekvenciu, silu srdcových kontrakcií a následne srdcovú prácu, čo má za následok zvýšenie požiadaviek na prívod kyslíka do myokardu. Na druhej strane spazmus koronárnych artérií má za následok pokles koronárneho prietoku, ktorý môže súvisieť aj s poklesom aortálneho krvného tlaku a zvýšenou dilatáciou arteriovenózných skratov. Uvedené faktory vedú k zvýšeným požiadavkám na prísun kyslíka, avšak zároveň k poklesu prívodu kyslíka, čím môže dôjsť k funkčnej hypoxii a/alebo ischémii.

Metabolické zmeny. V rozvoji poškodenia srdca katecholamínmi zohrávajú významnú úlohu metabolické zmeny v kardiomyocytoch. Hlavné kardiotoxické metabolické účinky nadmerného pôsobenia katecholamínov sú sprostredkované mobilizáciou lipidov a akumuláciou voľných mastných kyselín, ktoré spôsobujú v mitochondriách rozpojenie dráh zabezpečujúcich tvorbu energie. Konkrétne voľné mastné kyseliny majú schopnosť rozpájať oxidatívnu fosforyláciu, čo vedie k zvýšenej spotrebe kyslíka a poklesu zásob vysokoenergetických substrátov. Koncept katecholamínmi vyvolaného plytvania kyslíkom (oxygen-wasting effect), ktorý popísal v roku 1943 Raab, sa stále považuje za významný faktor podieľajúci sa na kardiotoxickom pôsobení vysokých koncentrácií katecholamínov.

Preťaženie kardiomyocytov vápnikom. Pokles hladín vysokoenergetických fosfátov je spojený so 6-7-násobným vzostupom rýchlosti vychytávania Ca^{2+} a dvojnásobným celkovým obsahom Ca^{2+} , čo vedie k preťaženiu kardiomyocytov vápnikom. Vnútrobunkové preťaženie iónmi vápnika spôsobuje nadmernú aktiváciu Ca^{2+} závislých ATPáz, narušenie mitochondriálnej oxidatívnej fosforylácie a vznik elektrických a mechanických abnormalít kardiomyocytov.

Oxidačný stres a autooxidácia katecholamínov. Na kardiotoxicitu sa môže podieľať aj oxidačný stres, spôsobený nadmernými hladinami katecholamínov. Predpokladá sa, že autooxidácia katecholamínov predstavuje mechanizmus, prostredníctvom ktorého nadmerná stimulácia sympatiko-adrenálneho systému spôsobuje oxidačné poškodenie. Zdá sa, že hemodynamické, a s tým súvisiace zmeny spôsobené nadmerným vyplavovaním katecholamínov pôsobia ako predisponujúci faktor pre nekrotické poškodenie srdca, obzvlášť v dôsledku toxických hladín ich oxidovaných foriem (Adameova a spol., 2009).

Úloha glukokortikoidov pri poškodení kardiomyocytov vyvolanom pôsobením stresorov

Inhibícia extraneuronálneho vychytávania noradrenalínu pôsobením glukokortikoidov predstavuje mechanizmus priamej interakcie medzi HPA osou a sympatikovým nervovým systémom. Zatiaľ čo glukokortikoidy majú iba malý význam v modulácii neuronálneho vychytávania katecholamínov počas fyziologických situácií, ich účinok na extraneuronálne vychytávanie je významný vtedy, keď neuronálny systém vychytávania je saturovaný v dôsledku dlhodobej stresovej reakcie. Pretože blokáda extraneuronálneho vychytávania noradrenalínu glukokortikoidmi je dávkovo závislá, zvýšenie plazmatických hladín glukokortikoidov v dôsledku pôsobenia stresorov predlžuje pôsobenie katecholamínov. Predpokladá sa, že tento účinok glukokortikoidov priamo determinuje množstvo cirkulujúcich katecholamínov a zvyšuje ich poškodzujúce účinky.

Vplyv na signalizáciu sprostredkovanú β -adrenergickými receptormi. Účinok glukokortikoidov na denzitu β -receptorov predstavuje významný mechanizmus, ktorý v závislosti od receptorovej selektivity rôzne ovplyvňuje funkcie myokardu. Na jednej strane glukokortikoidmi sprostredkované zvýšenie celkovej populácie, väzobnej kapacity a afinity β_1 -adrenergických receptorov môže podporovať účinky sympatikovej stimulácie myokardu. Okrem toho, zvýšenie väzby medzi β_1 -adrenergickými receptormi a G-proteínmi vedie k zvýšenej syntéze cAMP po väzbe katecholamínov na ich receptory, čím dochádza k intenzifikácii ich účinkov. Na druhej strane, stimulácia transkripcie génov kódujúcich β_2 -adrenergické receptory ako aj zvýšenie obsahu mRNA pre β_2 -adrenergické receptory a zvýšenie ich denzity vyvolávajú opačný účinok. Selektívne zvýšenie denzity β_2 -adrenergických receptorov v dôsledku spriahnutia aj s G_i proteínmi pôsobí pravdepodobne protektívne pri nadmernej stimulácii myokardu katecholamínmi. Okrem toho sa zdá, že účinok glukokortikoidov na β_2 -adrenergické receptory je spojený s ich antiapoptotickými účinkami.

Vplyv na enzýmy zapojené v metabolizme katecholamínov. Dôsledkom pôsobenia glukokortikoidov je zvýšenie aktivity enzýmov katalyzujúcich biosyntézu katecholamínov počas stresových situácií. Okrem toho bol pozorovaný pokles v hladinách enzýmov degradujúcich katecholamíny.

Vplyv na receptory pre inozitol 1,4,5-trifosfát. Ďalší mechanizmus zabezpečujúci interakcie medzi glukokortikoidmi a katecholamínmi počas stresových situácií zahŕňa ich pôsobenie na IP_3 receptory. Promótorová oblasť IP_3 receptorov typu 1 obsahuje úsek odpovedajúci na glukokortikoidy (GRE), a preto môžu glukokortikoidy ovplyvňovať génovú expresiu týchto receptorov (Adameova a spol., 2009).

Hypertenzia

Zvýšená aktivita sympatikového nervového systému pravdepodobne zohráva významnú úlohu v patogenéze hypertenzie. Prvotné údaje o plazmatických hladinách katecholamínov u hypertenzívnych jedincov boli v súlade s predstavou, že sympatiková aktivita je u mladých hypertonikov zvýšená, a že uvoľňovanie noradrenalínu z obličiek a srdca

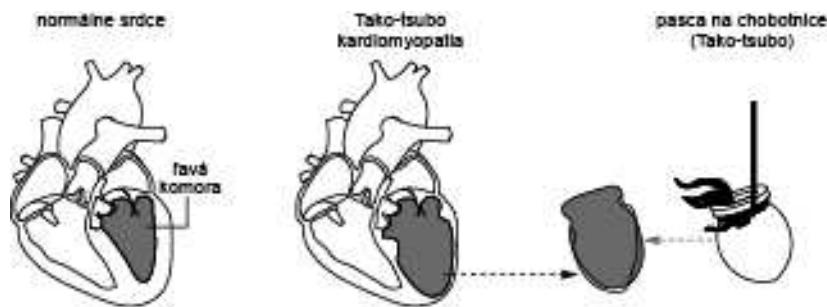
je zvýšené u pacientov s hypertenziou starších ako 40 rokov. Podobne, aj sympatiková aktivita v kostrových svaloch je zvýšená u mladých jedincov s hraničnou hypertenziou. Títo pacienti majú tiež zvýšenú srdcovú frekvenciu a srdcový výdaj, čo poukazuje na hyperkinetickú cirkuláciu. Ako títo jedinci starnú, dochádza u nich k zmenám v hemodynamických parametroch súvisiacich s hypertenziou, medzi ktoré patrí znížený srdcový výdaj a vysoká periférna rezistencia. U starších pacientov s hypertenziou nemusí byť sympatiková aktivita trvale zvýšená. Netlmená úroveň sympatikovej aktivity u starších hypertenzívnych jedincov aj napriek zvýšenému krvnému tlaku naznačuje, že sympatikový nervový systém zohráva permissívnu úlohu v udržiavaní hypertenzie. Znížená srdcová parasympatiková aktivita alebo zvýšená sekrécia katecholamínov z drene nadobličiek pri hypertenzii sa môžu taktiež podieľať na udržiavaní zvýšených hodnôt krvného tlaku, aj keď dôkazy poukazujúce na úlohu týchto faktorov v patogenéze hypertenzie sú obmedzené. Zdá sa, že sympatiková aktivita je zvýšená u pacientov s renovaskulárnou hypertenziou a znížená u jedincov s primárnym hyperaldosteronizmom.

Na zvýšenej kardioresnánej sympatikovej nervovej aktivite pozorovanej u mladých jedincov s hraničnou hypertenziou sa môžu podieľať rôznorodé faktory. Pretože vyšetrenie sympatikovej nervovej aktivity preukázalo intrafamiliárnu koreláciu, zdá sa, že na zvýšenej sympatikovej nervovej aktivite sa podieľajú genetické a vývinové faktory. Vzostup telesnej hmotnosti a obezita sa tiež dávajú do súvisu so zvýšeným krvným tlakom. Pretože je sympatiková nervová aktivita u niektorých obezných jedincov zvýšená, samotná telesná hmotnosť alebo zloženie telesných tkanív môžu predstavovať významný faktor. Na druhej strane sa môžu podieľať na zvýšení sympatikovej nervovej aktivity faktory súvisiace s obezitou, ako je inzulínová rezistencia, obštrukčné spánkové apnoe a sedavý spôsob života. Zloženie stravy, ktoré zvyšuje krvný tlak a sympatikovú nervovú aktivitu zahŕňa makronutrienty (zvýšený obsah lipidov a sacharidov a obmedzený podiel proteínov), minerály (zvýšený obsah sodíka a zníženie množstva draslíka) a alkohol. Okrem toho každodenné pôsobenie stresorov a reakcie jedinca na ne sa tiež podieľajú na aktivácii sympatikového systému v počiatočných štádiách vývinu hypertenzie (Young a Landsberg, 1998).

Infarkt myokardu

Infarkt myokardu vzniká často v dôsledku ruptúry nestabilného aterosklerotického plaku a následnej tvorby trombu, čo vedie k oklúzii koronárnej cievy. Na vzniku infarktu sa môže podieľať aj spazmus koronárnej cievy a to ako následok tvorby trombu, alebo bez prítomnosti trombu. Uvedené faktory sú ovplyvňované aj sympatikoadrenálnym systémom.

Zvýšená sympatikoadrenálna aktivita a uvoľnenie katecholamínov vedú k aktivácii celého spektra kompenzačných mechanizmov, ktoré majú adaptačný charakter. Avšak táto aktivácia môže viesť aj k ruptúre plaku a následnej ischemizácii myokardu. V dôsledku aktivácie sympatikoadrenálneho systému dochádza k zvýšeniu srdcovej frekvencie a kontraktility komôr, zvýšeniu cievnej rezistencie a krvného tlaku. Tieto faktory zvyšujú nároky myokardu na dodávku kyslíka a môžu zvýšiť šmykový stres, ktorým pôsobí cirkulujúca krv na aterosklerotický plak, čím môže dôjsť až k jeho ruptúre. Stimulácia α -adrenergických receptorov v artériách vyvoláva vazokonstrikciu koronárnych artérií (spazmus epikardiálnych koronárnych artérií, čo má za následok pokles dodávky kyslíka pre myokard) a vazokonstrikciu systémových artérií (zvýšenie dodatočnej zá-



Obrázok 36. Schematické znázornenie zmeny tvaru ľavej komory pri Tako-tsubo kardiomyopatii (upravené podľa Winslow, 2010).

ťaže spojené s ďalším zvýšením nárokov myokardu na dodávku kyslíka). Katecholamíny môžu poškodzovať myocyty aj priamo. Okrem toho katecholamíny zvyšujú agregáciu trombocytov, čím sa podieľajú na tvorbe trombu. Sympatiková nervová stimulácia taktiež ovplyvňuje elektrické vlastnosti myokardu, čo môže viesť až k vzniku arytmií. Medzi faktory, ktoré pôsobia stimulačne na sympatikoadrenálny systém a vedú k zvýšenému uvoľneniu katecholamínov (čím sa môžu podieľať na vzniku akútneho infarktu myokardu) patria čas vstávania, pondelok, zimné obdobie, fyzická záťaž, emočné rozrušenie, rozčúlenie, nadmerný príjem potravy, nedostatok spánku, užívanie drogy (kokaín, marihuana) a sexuálne aktivity. Vznik infarktu myokardu sa dáva do súvislosti aj s pôsobením ďalších stresorov, medzi ktoré patria prírodné katastrofy, ako sú napríklad zemetrasenie a výrazné zmeny počasia (Kloner, 2006; Bhattacharyya a Steptoe, 2007).

Tako-tsubo kardiomyopatia

Zvýšené plazmatické hladiny katecholamínov predstavujú významný faktor, podieľajúci sa na etiopatogenéze kardiomyopatie vyvolanej stresom, označovanej aj ako syndróm zlomeného srdca alebo Tako-tsubo kardiomyopatia (obr. 36). Aj keď presný mechanizmus vzniku tejto kardiomyopatie nie je známy, viaceré nálezy poukazujú na to, že nadmerný emočný alebo fyzický stres predstavujú etiologický faktor. Okrem toho bolo preukázané, že tento stresom vyvolaný syndróm vykazuje príznaky a symptómy podobné tým, ktoré sú charakteristické pre akútny koronárny syndróm, pričom dochádza k zmenám v pohyboch svaloviny v oblasti apexu a strednej časti komory a to aj napriek neprítomnosti obštrukčnej koronárnej choroby srdca. Kardiomyopatia je charakterizovaná náhlým začiatkom bolesti podobnej anginóznym bolestiam na hrudníku alebo prítomnosťou dyspnoe, mierne zvýšenými kardiálnymi biomarkermi a dynamickými zmenami na EKG. Častejšie je diagnostikovaná u žien (Adameova a spol., 2009; Sharkey a spol., 2010).

Pri stresovej reakcii dochádza k zmenám metabolizmu sacharidov, pričom tieto zmeny závisia od toho, či stresor pôsobí jednorazovo alebo chronicky. Pri jednorazovom, krátkodobom pôsobení stresora dochádza k metabolickým zmenám, ktoré sú zamerané na mobilizáciu energetických zdrojov. Glukokortikoidy zvyšujú plazmatické hladiny glukózy (aj prostredníctvom stimulačného vplyvu na sekréciu glukagónu), ktorá je hlavným zdrojom energie pre mozog a kostrové svaly. Chronický stres vyvoláva odlišné zmeny metabolizmu. Dochádza k zvýšeniu plazmatických hladín inzulínu, jedinec dáva prednosť vysokoenergetickej strave, pričom nevyužitá energia sa ukladá vo forme tukových zásob. Dlhodobo zvýšený nadmerný energetický príjem môže viesť k vzniku obezity, prípadne až k inzulínovej rezistencii, čo môže vyústiť do vzniku steroidného diabetu (Skarlandtová a spol., 2010).

Stres a príjem potravy

Súčasný poznatky o mechanizmoch stresovej reakcie a mechanizmoch regulácie energetickej rovnováhy umožňujú komplexný pohľad na vplyv stresu na metabolizmus. Systémy, ktoré sa podieľajú na regulácii energetickej rovnováhy interagujú na viacerých úrovniach so systémami neuroendokrinné stresovej reakcie. Tak napríklad glukokortikoidy sa významnou mierou podieľajú na zmene homeostázy energetických zdrojov a to pri prechode zo stavu príjmu potravy do stavu hladovania. Takéto presmerovanie metabolizmu je nevyhnutné pre udržanie energetickej homeostázy počas hladovania. V prípade, že je k dispozícii potrava, glukokortikoidy pôsobia stimulačne na správanie súvisiace s príjmom potravy. Podobný mechanizmus zahŕňajúci pôsobenie glukokortikoidov môže byť aktivovaný aj počas stresových situácií. Na význam glukokortikoidov v regulácii príjmu potravy poukazuje aj zvýšený príjem potravy a známky metabolického syndrómu po centrálnom podaní glukokortikoidov.

Aj napriek tomu, že psychosociálny stres je jednoznačne závažným stresorom a za príčinu výrazné allostatické reakcie, u potkanov kŕmených „zdravou“ potravou sa neobjavili známky metabolického syndrómu, nakoľko plazmatické hladiny inzulínu v reakcii na infúzne podanie glukózy a plazmatické hladiny adiponektínu sa nelíšili od nestresovaných kontrolných zvierat. Odlišné zmeny boli pozorované, ak potkany vystavené psychosociálnemu stresu mali prístup k vysokotukovej potrave. V tomto prípade expozícia psychosociálnemu stresoru spôsobovala výrazný pokles plazmatických hladín adiponektínu (významného indikátora vývinu diabetes mellitus typu 2 u ľudí)

a významný vzostup plazmatických hladín inzulínu v reakcii na intravenózne podanie glukózy, čo poukazuje na rozvoj inzulínorezistencie u stresovaných zvierat. Uvedené zmeny sa nevyvinuli u zvierat kŕmených rovnakou vysokotukovou potravou, ktoré ale neboli exponované psychosociálnemu stresu. Uvedené nálezy naznačujú, že vývin charakteristických prejavov metabolického syndrómu závisí od kombinácie pôsobenia psychosociálnych stresorov a príjmu „nezdravej“ vysokotukovej potravy. Predpokladá sa, že pri vývine metabolického syndrómu u experimentálnych zvierat exponovaných psychosociálnym stresorom zohráva významné postavenie centrálny systém neurónov exprimujúcich proopiomelanokortín a jeho deriváty (van Dijk a Buwalda, 2008).

Inzulínorezistencia a diabetes mellitus

Na vzniku inzulínovej rezistencie a diabetes mellitus sa podieľajú ako genetické faktory, tak aj faktory vonkajšieho prostredia. Viaceré nálezy naznačujú, že sú to skôr humorálne a neurálne faktory, ako vrodené defekty v pôsobení inzulínu na cieľové bunky, ktoré spúšťajú vývin inzulínovej rezistencie v tkanivách, prípadne vývin diabetes mellitus typu 2. Uvedený predpoklad podporujú viaceré zistenia:

- v prediabetickom stave možno preukázať prítomnosť inzulínovej rezistencie v tkanivách *in vivo*, avšak celulárny účinok inzulínu *in vitro* je zachovaný. Defekt účinku inzulínu v tkanivách vo všeobecnosti predchádza klinickú manifestáciu diabetu a túto poruchu je možné preukázať aj u nediabetických príbuzných pacientov s diabetes mellitus typu 2. Je pritom zaujímavé, že cieľové bunky od uvedených príbuzných vykazujú *in vitro* normálnu reaktivitu na pôsobenie inzulínu, čo naznačuje, že neurálne a hormonálne odchýlky predchádzajú vývin inzulínovej rezistencie pri diabete typu 2.
- inzulínová rezistencia na úrovni buniek a organizmu je pri diabete typu 2 reverzibilná. Tak napríklad tukové bunky odobrané pacientom s diabetes mellitus typu 2, ktoré tesne po odobraní vykazovali inzulínorezistenciu, po 24-hodinovej inkubácii v médiu s fyziologickými hladinami glukózy nevykazovali neskôr rozdiely v inzulínom stimulovanom vychytávaní glukózy v porovnaní s tukovými bunkami odobratými jedincom bez inzulínorezistencie (Buren a Eriksson, 2005).

Neuroendokrinné mechanizmy vzniku inzulínorezistencie

Neuroendokrinná dysregulácia môže predstavovať faktor, ktorý sa významnou mierou podieľa na vývine inzulínorezistencie u pacientov s diabetes mellitus typu 2, nakoľko môže podmieňovať neprimerané uvoľňovanie hormónov antagonizujúcich pôsobenie inzulínu. Jedným zo všeobecných faktorov vyvolávajúcich vznik inzulínorezistencie môže predstavovať pôsobenie stresorov vonkajšieho prostredia, ktoré aktivujú sympatiko-adrenálny systém a HPA os. Hormóny, uvoľňované v dôsledku aktivácie týchto dvoch základných systémov stresovej reakcie, glukokortikoidy a katecholamíny, vykazujú výrazný antagonizujúci účinok na pôsobenie inzulínu. Za fyziologických okolností vykazuje aktivita HPA osi výrazné cirkadiálne zmeny, pre ktoré je charakteristický ranný vzostup plazmatických hladín kortizolu. V prípade, že je organizmus exponovaný chronickému pôsobeniu stresorov, dochádza k poklesu diurnálnej variability v aktivite HPA

osi. Predpokladá sa, že narušenie činnosti HPA osi na úrovni hypotalamu sa podieľa na vzniku inzulínovej rezistencie, čiastočne prostredníctvom neprimeranej excesívnej syntézy kortizolu, čo neskôr môže podmieňovať fenomén „vyhorenia“, charakterizovaný nízkou sekréciou kortizolu, rastového hormónu a pohlavných hormónov.

Autonómny nervový systém môže podmieňovať vznik inzulínovej rezistencie a vývin diabetu typu 2 prostredníctvom uvoľňovania katecholamínov. Štúdie preukázali alteráciu sympatikovej nervovej aktivity a nadmernú senzitivitu procesov spojených s metabolizmom sacharidov na pôsobenie katecholamínov v experimentálnych modeloch diabetu u laboratórnych zvierat, ako aj u pacientov s diabetes mellitus typu 2, aj keď je obtiažne rozlíšiť príčinu a následok (Buren a Eriksson, 2005).

Metabolický syndróm

Metabolický syndróm (syndróm X) je stav charakterizovaný viacerými navzájom súvisiacimi metabolickými a kardiovaskulárnymi abnormalitami, ktoré zahŕňajú viscerálnu obezitu, inzulínovú rezistenciu, hypertenziu, aterogénny profil plazmatických lipidov, subklinický zápalový stav a viacero neuroendokrinných alterácií, medzi ktoré patrí aj zvýšenie hladín efektorových molekúl systémov neuroendokrinnnej stresovej reakcie. Dôsledkom uvedených metabolických, kardiovaskulárnych a neuroendokrinných porúch je zvýšené riziko vývinu viacerých závažných chorôb, ako sú diabetes mellitus typu 2, kardiovaskulárne choroby, zlyhanie obličiek, rôzne typy nádorov a narušenie kognitívnych funkcií.

Počas evolúcie sa u živočíšnych druhov, aj u človeka, vyvinuli efektívne mechanizmy zabezpečujúce vyhľadávanie potravy, jej trávenie a absorpciu živín. Ak množstvo prijatých živín prekročí aktuálne metabolické požiadavky, je nespotrebovaná energia ukladaná do zásoby vo forme tukového tkaniva, z ktorého môže byť v prípade potreby relatívne rýchlo uvoľnená. To umožňuje živočíchom prijímať potravu nárazovo (vo väčších množstvách), pričom medzi obdobiami príjmu potravy sú vmedzerené obdobia, počas ktorých sa jedinec môže venovať iným činnostiam. Príjem nutrične bohatej potravy mal v evolučnej histórii ľudstva zásadný význam, pretože umožňoval udržiavať energetické zásoby na optimálnej úrovni a zabezpečoval prežitie jedincov aj počas období spojených s nedostatkom potravy.

Adekvátne zásoby energie boli nevyhnutné aj na zvládnutie záťažových situácií spojených s pôsobením stresorov. V novodobej histórii ľudstva ale došlo k zásadným zmenám, keď množstvo stresorov, ktoré vedú k spotrebe energetických zásob, významne pokleslo. Do popredia sa dostalo pôsobenie psychosociálnych stresorov, ktoré často nekladú na organizmus zvýšené energetické nároky. Ak je k dispozícii v nadbytku energeticky bohatá potrava, ktorá je aj chuťovo príťažlivá, ale záťažové faktory vonkajšieho prostredia sa zmenili natoľko, že aktivity vyžadujúce energiu (napr. reakcia „útok alebo útek“) už nie sú potrebné, stávajú sa biologické adaptačné mechanizmy maladaptácny, pričom môžu podmieňovať vývin obezity a s ňou spojených metabolických porúch. K takejto situácii dochádza v ľudskej spoločnosti, kde je sedavý spôsob života kombinovaný s výraznou kompetíciou medzi jedincami a ďalšími psychosociálnymi stresormi (napr. vysoká miera zodpovednosti), pričom výsledkom je výrazný psychologický tlak na jedincov (van Dijk a Buwalda, 2008).

Gastrointestinálny systém

Pôsobenie stresorov môže vyvolať viaceré zmeny v činnosti gastrointestinálneho traktu. V dôsledku stresovej reakcie môže dôjsť k zvýšeniu intestinálnej permeability pre veľké molekuly antigénov, čo následne spôsobuje aktiváciu mastocytov, ich degranuláciu a pokles množstva mucínu v hrubom čreve. Stresová reakcia môže taktiež zvyšovať náchylnosť jedinca na vznik zápalu hrubého čreva. Viaceré štúdie poukazujú na súvislosť medzi stresovou reakciou a viacerými gastrointestinálnymi chorobami, zahŕňajúcimi funkčné choroby čriev, zápalové choroby čriev, peptické vrede a gastroezofágový reflux (Bhatia a Tandon, 2005).

Gastroezofágový reflux

Približne 64 % pacientov s gastroezofágovým refluxom udáva zhoršenie symptómov v dôsledku pôsobenia stresu, pričom obmedzenie pôsobenia stresorov vedie k subjektívnemu zlepšeniu. Intraezofágové meranie pH u zdravých jedincov a pacientov s refluxom ale nepreukázalo zvýšenie refluxu žalúdočnej kyseliny počas pôsobenia psychologických stresorov. Zdá sa teda, že význam stresu je pri refluxnej chorobe relatívne malý. Uvažuje sa, že stres spôsobuje skôr abnormálnu percepciu spojenú s pôsobením žalúdočnej kyseliny na ezofág u jedincov s refluxom, pričom nezvyšuje množstvo kyseliny, ktorá sa dostáva do ezofágu (Bhatia a Tandon, 2005).

Funkčná dyspepsia

U pacientov s funkčnou dyspepsiou nebolo preukázané, že by u nich výraznejšie prevažoval určitý osobnostný profil, aj keď v porovnaní so zdravými jedincami je u nich častejší výskyt úzkosti, neuróz a depresie. Klinická štúdia sledujúca prevalenciu symptómov hornej časti gastrointestinálneho traktu, ktorej sa zúčastnilo 5581 dobrovoľníkov, preukázala ako hlavný rizikový faktor psychosociálny stres, predovšetkým nedávne nepriaznivé životné udalosti.

Jedinci s funkčnou dyspepsiou vykazujú v porovnaní so zdravými kontrolami nižší vagový tonus a vyššiu aktivitu sympatikového nervového systému. U týchto pacientov bola popísaná narušená akomodácia proximálnej časti žalúdka po príjme potravy, čo následne vyvoláva postprandiálny distres. Uvedená dysfunkcia v akomodácii žalúdka je pravdepodobne dôsledkom stresom podmienenej dlhodobo zníženej aktivity nervus

vagus. Ďalším faktorom, podmieňujúcim funkčnú dyspepsiou môže byť narušenie gastrickej percepcie u jedincov s dyspepsiou, čo môže spôsobovať dyskomfort v hornej časti tráviaceho traktu pri izobarickej distenzii žalúdka.

Strach, hnev, bolestivé podnety, predoperačná úzkosť alebo intenzívne cvičenie vyvoláva u zdravých jedincov spomalené vyprázdňovanie žalúdka a zvýšenú kontraktilitu čriev. Tieto účinky môžu predstavovať reakciu, ktorej cieľom je obmedziť trávenie počas stresových situácií, kedy je pre organizmus výhodnejšie využívať energiu pre zabezpečenie obranných reakcií. V uvedených reakciách pravdepodobne zohráva významnú úlohu CRH, ktorý sa viaže na receptory typu 2 pre CRH v nucleus paraventricularis hypothalami a nucleus dorsalis motorius nervi vagi, čím obmedzuje aktivitu vagových vlákien zabezpečujúcich motorickú inerváciu žalúdka (Bhatia a Tandon, 2005).

Peptické vredy

Viacere práce popisujú súvislosti medzi stresom a vznikom peptických vredov. Príkladom je takmer dvojnásobne vyšší výskyt vredov u letových dispečerov v porovnaní s druhými pilotmi, lietajúcimi na civilných lietadlách. Duodenálne vredy boli diagnostikované častejšie u vojenských väzňov v porovnaní s neväznenými veteránmi z Vietnamskej vojny. Častejší výskyt peptických vredov bol preukázaný aj u detí, u ktorých boli zistené početnejšie emočné poruchy a traumatizujúce životné udalosti. Z tohto pohľadu sa javí zaujímavým fakt, že pacienti s peptickým vredom vnímajú životné udalosti negatívnejšie ako jedinci z kontrolných skupín (Bhatia a Tandon, 2005).

Zápalová choroba čriev

Emočne podfarbené konflikty sa často spájajú s exacerbáciou kolitídy. V klinickej štúdií bolo preukázané, že u pacientov, u ktorých sa vyskytli závažné stresujúce životné udalosti, je zvýšené riziko relapsu zápalovej choroby čriev.

Predpokladá sa, že závažné stresory významnou mierou ovplyvňujú priebeh zápalovej choroby čriev. Tieto stresory nie sú špecifické, zahŕňajú ochorenia, smrť v rodine, rozvod a medziludské konflikty. Vplyv bežných denne pôsobiacich stresorov na zápalovú chorobu čriev je ale kontroverzný (Bhatia a Tandon, 2005).

Bariérové funkcie čriev

Epitelové bunky v tenkom a hrubom čreve, ktoré sú navzájom spojené tesnými spojitými, vytvárajú neprerušujúcu vrstvu, ktorá obmedzuje transcelulárnu a paracelulárnu permeabilitu. Experimentálne štúdie preukázali, že expozícia potkanov stresorom vedie k zvýšenej permeabilite v čreve. Klinické štúdie na dobrovoľníkoch preukázali, že psychologické stresory spôsobujú pokles absorpcie vody a narušajú absorpciu Na^+ a Cl^- . Tento účinok bol zablokován podaním atropínu, čo poukazuje na to, že na zmenách permeability čriev vyvolaných pôsobením stresorov sa podieľa zmena v aktivite parasimpatikovej inervácie tráviaceho traktu. Na zmenách permeability čriev sa podieľa aj CRH, ktorý je syntetizovaný lokálne v čreve imunitnými bunkami, okrem toho je

uvoľňovaný z postgangliových sympatikových neurónov a enterochrómajných buniek (Bhatia a Tandon, 2005).

Syndróm dráždivého čreva

Závažné stresujúce životné udalosti sú častejšie u pacientov so syndrómom dráždivého čreva ako u zdravých jedincov. Viaceré štúdie preukázali, že až 66 % pacientov so syndrómom dráždivého čreva (a ešte viac s chronickou funkčnou bolesťou brucha) má diagnostikovanú psychickú poruchu.

Zdá sa, že stres zvyšuje a relaxácia znižuje vnímanie senzitivnej signalizácie z tráviaceho traktu. U pacientov s funkčnými gastrointestinálnymi symptómami vyvoláva psychosociálny stres zvýšenú fyziologickú odpoveď a zhoršuje symptomatológiu danej poruchy. Akútny stres vyvoláva rozdielnu motorickú reakciu v hornej a dolnej časti gastrointestinálneho traktu. Na rozdiel od spomaleného vyprázdňovania žalúdka, na motilitu hrubého čreva pôsobia stresory stimulačne. Tento stimulačný účinok stresorov na motilitu hrubého čreva je sprostredkovaný pôsobením CRH na neuróny nucleus paraventricularis hypothalami a locus coeruleus (Bhatia a Tandon, 2005).

Chronické vírusové hepatitídy

Viaceré štúdie preukázali spojenie medzi psychosociálnymi a fyzikálnymi stresormi, typom osobnosti a priebehom vírusových hepatitíd. Klinická štúdia preukázala pozitívnu koreláciu medzi psychosociálnym stresom a závažnosťou chronickej hepatitídy typu C. Psychosociálny stres vykazuje komplexný vzťah k zápalovým a fibrotickým zmenám prebiehajúcim v pečeni u pacientov s hepatitídou. Viaceré modely hepatitídy naznačujú, že stres ovplyvňuje so zápalom súvisiacu aktiváciu HPA osi (Vere a spol., 2009).

Cirhóza pečene

Psychosociálny stres sám o sebe môže potencovať zápalové a fibrotické zmeny prebiehajúce v cirhotickej pečeni. Fibróza a zápalové poškodenie sprevádzajúce cirhózu súvisí aj s aktivitou NK buniek. Adrenalin a noradrenalin prostredníctvom viacerých subtypov adrenergických receptorov zvyšujú množstvo NK buniek v pečeni, tvorbu IL-6 v hepatocytoch a TNF- α v Kupfferových bunkách, a ovplyvňujú krvný prietok pečťou. Glukokortikoidy inhibujú tvorbu IL-10, IL-6, TNF- α , PGE₂ a NO v Kupfferových bunkách. Predpokladá sa, že psychosociálny stres môže ovplyvňovať priebeh zápalu pečene priamym ovplyvnením tvorby IL-6 a TNF- α (Vere a spol., 2009).

Reprodukčný systém

Systémy neuroendokrinnej stresovej reakcie vykazujú supresívny vplyv na reprodukčné funkcie u žien aj mužov. Rôzne formy stresu narúšajú fertilitu a majú za následok menštruačné nepravidelnosti, ako sú neadekvátne luteálne funkcie, hypomenorea a amenorea. Uvedené príznaky gonádálnej dysfunkcie môžu byť po odstránení vonkajších alebo vnútorných stresových podnetov spontánne reverzibilné (Porth, 2004; Kalantaridou a spol., 2010).

Reprodukčné funkcie

Ľudia a potkany exponované akútnemu stresu reagujú malým a krátkodobým zvýšením plazmatických hladín luteinizačného hormónu a testosterónu. U ľudí sú zmeny v hladinách androgénov, vyvolané krátkodobou fyzickou aktivitou, spôsobené skôr primárne zmenami v objeme plazmy a poklesom rýchlosti metabolizmu ako skutočnými zmenami v uvoľňovaní androgénov. Na druhej strane, dlhodobo pôsobiaci stres inhibuje uvoľňovanie luteinizačného hormónu a zastavuje ovuláciu (Rivier a Rivest, 1991).

Stresom aktivovaná HPA os vykazuje inhibičný účinok na reprodukčný systém samíc. CRH a β -endorfín inhibujú v hypotalame sekréciu gonadoliberínu (GnRH). Okrem toho glukokortikoidy inhibujú samičiu gonádálnu os na úrovni hypotalamu, hypofýzy a maternice. Podanie glukokortikoidov výrazne znižuje vzostup hladín luteinizačného hormónu po podaní GnRH, čo poukazuje na inhibičný účinok glukokortikoidov na gonadotropu adenohypofýzy. Glukokortikoidy taktiež inhibujú estradiolom stimulovaný rast maternice. Uvedené účinky HPA osi sú zodpovedné za „hypotalamickú“ stresovú amenoreu, ktorá vzniká v dôsledku úzkosti, depresie, malnutrície, porúch príjmu potravy a chronickej fyzickej aktivity a za vznik hypogonadizmu u pacientov s Cushingovým syndrómom.

Stres pôsobí inhibične aj na samčí reprodukčný systém. Glukokortikoidy inhibujú tvorbu testosterónu v Leydigových bunkách. Okrem toho, experimentálne nálezy naznačujú, že chronický stres môže znižovať sekréciu luteinizačného hormónu. Tieto zmeny vedú k poklesu libida a fertility. U mužov spôsobuje závažný stres, akým je napríklad úmrtie v rodine, pokles množstva spermií. Aj keď tento účinok môže byť dôsledkom stresom vyvolaného poklesu testosterónu, bol popísaný aj priamy vplyv aktivácie systémov neuroendokrinnej stresovej reakcie na semenotvorné epitelové bunky. Zvýšené hladiny glukokortikoidov sú zodpovedné za hypogonadizmus mužov s Cushingovým syndrómom (Kalantaridou a spol., 2010).

Amenorea

Stresová amenorea predstavuje extrémny prejav narušenia hypotalamo-hypofýzo-ovariálnej (HPO) osi. Bola pozorovaná u vrcholových športovkýň, príslušníčok vojenských síl, žien v koncentračných táboroch a väzenkýň odsúdených na smrť. Kalorické obmedzenie alebo hladovanie, telesné vyčerpanie a psychosociálny stres samostatne alebo v kombinácii vo významnej miere narušajú menštruáciu. Predpokladá sa, že na etiopatogenéze sa podieľa hypofunkcia každej zložky HPO osi a hyperfunkcia HPA osi. Najskorším prejavom narušenej aktivity HPO osi je pokles amplitúdy a frekvencie pulzov sekrécie LH, čo vedie k anovulácii a strate menštruačnej periodicity, napriek tomu že nie je prítomný hypoestrogenizmus. Neskôr môže dôjsť nielen k poklesu endogénnej tvorby GnRH, ale aj k obmedzeniu syntézy a sekrécie hypofýzových gonadotropínov a ovariálnych steroidov, čo je sekundárny dôsledok nedostatku esenciálnych živín (Porth, 2004).

Syndróm polycystických ovárií

Chronicky zvýšená aktivita sympatikových nervov inervujúcich ováriá sa dáva do súvisu so zmenami vo vývine folikulov, ktoré podmieňujú vznik necyklických anovulačných ovárií, v ktorých sa vyvíjajú cysty. Tento proces je možné experimentálne zvrátiť obmedzením aktivity sympatikových nervov (Greiner a spol., 2005).

Nervový systém

Chronické pôsobenie stresorov vedie k štrukturálnym a funkčným zmenám mozgových štruktúr, podieľajúcich sa na regulácii stresovej reakcie HPA osi a autonómneho nervového systému (tab.12). V hipokampe a prefrontálnom kortexe spôsobuje chronický stres retrakciu apikálnych dendritov a znižuje hustotu tŕňových výbežkov pyramídových buniek (obr.37). Naopak, v bazolaterálnej amygdale bolo pozorované zvýšené vetvenie dendritov. Chronický stres tiež vyvoláva zmeny v PVN, zahŕňajúce zvýšenú expresiu mRNA pre kortikoliberín a vazopresín, a znižuje expresiu mRNA pre glukokortikoidné receptory a narúša expresiu podjednotiek receptorov pre viaceré neurotransmitery. Okrem toho boli pozorované neurochemické zmeny vo viacerých regulačných dráhach projikujúcich do PVN, napríklad zvýšená expresia dekarboxylázy kyseliny glutamovej (čo môže podmieňovať zvýšené hladiny GABA) v hypotalame a nucleus interstitialis striae terminalis (Ulrich-Lai a Herman, 2009).

Psychické poruchy

Bolo preukázané, že výrazné zvýšenie alebo chronické pôsobenie glukokortikoidov môže zapríčiniť poškodenie niektorých štruktúr mozgu. Negatívne dôsledky chronického zvýšenia glukokortikoidov sa prejavujú hlavne v hipokampe, pravdepodobne preto, že jeho bunky obsahujú veľké množstvo receptorov pre tieto steroidné látky. Predpokladá sa, že poškodenie neuronálnych štruktúr v dôsledku protrahovaného pôsobenia zvýšených hladín glukokortikoidov sa podieľa na vývoji rôznych psychických porúch (napr. posttraumatická stresová porucha, depresia).

Depresia

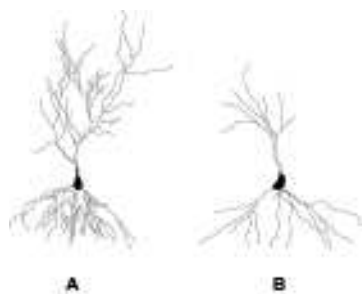
Stres zohráva úlohu pri vzniku depresie a ovplyvňuje jej priebeh. Veľká depresia a stresová reakcia zdieľajú podobné mechanizmy, mediátory a neuronálne okruhy. Zdá sa, že viacero charakteristických znakov veľkej depresie odráža dysreguláciu, ktorá nastala v systémoch neuroendokrinnej stresovej reakcie. Samotná stresová reakcia pozostáva zo zmien stupňa úzkosti, straty kognitívnej a afektívnej flexibility, aktivácie HPA osi a autonómneho nervového systému a inhibície vegetatívnych procesov, ktoré nie sú potrebné pre prežitie jedinca počas ohrozujúcich situácií (Gold a Chrousos, 2002).

Štruktúra	Zmeny plasticity v dôsledku pôsobenia chronického stresu	Účinok
hipokampus	atrofia dendritov a pokles expzie glukokortikoidných receptorov	pokles v účinnosti spätnoväzbových mechanizmov HPA osi a narušenie (pokles) pamäťových funkcií
mediálny prefrontálny kortex	atrofia dendritov a pokles expzie glukokortikoidných receptorov	pokles v účinnosti spätnoväzbových mechanizmov HPA osi a narušenie (pokles) pamäťových funkcií a zníženie účinnosti mechanizmov odmeňovania
centrálna amygdala	zvýšenie expzie a uvoľňovanie kortikoliberínu	zvýšená excitabilita HPA osi a autonómneho nervového systému, anxieta
bazolaterálna amygdala	zvýšenie dendritického vetvenia a zvýšená excitabilita na pôsobenie stresorov	zvýšená excitabilita HPA osi a autonómneho nervového systému, zlepšenie emocionálnej pamäte, zníženie účinnosti mechanizmov odmeňovania
nucleus paraventricularis hypothalami	zvýšená syntéza látok uvoľňovaných neurónmi PVN, zvýšená reaktivita na pôsobenie stresorov a pokles expzie receptorov pre glukokortikoidy	zvýšená excitabilita na nové stresory
locus coeruleus	zvýšené uvoľňovanie neurotransmiterov a zvýšená excitabilita neurónov (projekujúcich do mozgovej kôry a hipokampu) na pôsobenie stresorov	zvýšená excitabilita HPA osi na pôsobenie nových stresorov
nucleus paraventricularis thalami	zvýšená excitabilita na pôsobenie stresorov	zvýšená excitabilita HPA osi na pôsobenie nových stresorov a znížená excitabilita HPA osi na pôsobenie známych stresorov

Tabuľka 12. Neuroplastické reakcie mozgových štruktúr na chronické pôsobenie stresorov. HPA os – hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálna os (upravené podľa Ulrich-Lai a Herman, 2009).

Epigenetické faktory, stres a depresia

Stresové situácie predstavujú významný faktor, ktorý môže predisponovať jedinca pre vznik psychických porúch (napr. depresie), avšak veľký počet jedincov vystavených stresovým situáciám sa na ich pôsobenie adaptuje bez rozvoja patologických zmien. Aj keď vulnerabilita na pôsobenie stresorov môže ovplyvniť vznik a progresiu depresie, molekulárne mechanizmy vytvárajúce podklad pre náchylnosť alebo adaptáciu na chronický stres na úrovni mozgu sú známe iba čiastočne. Nedávno publikovaná štúdia preukázala, že epigenetické faktory, vedúce k modifikácii histónov a metylácii úseku DNA kódujúceho promótor pre gliový rastový faktor zohráva zásadnú úlohu v regulácii behaviorálnej reakcie na pôsobenie chronického stresu (Uchida a spol., 2011).



Obrázok 37. Schematické znázornenie vplyvu chronického stresu na plasticitu neurónov. Neurón z mozgu nestresovaného zvierata (A) má v porovnaní s neurónom stresovaného zvierata (B) väčší počet výbežkov, ktoré sa bohatšie vetvia (upravené podľa Wood a spol., 2004).

Neurodegeneratívne choroby

Na rozdiel od psychických porúch je počet prác popisujúcich vplyv stresorov na vývoj neurodegeneratívnych chorôb výrazne menší. V poslednom období ale bolo uverejnených viacero prác, ktoré popisujú mechanizmy, prostredníctvom ktorých stresory môžu negatívne ovplyvňovať neurodegeneratívne procesy. Zdá sa ale, že v procesoch neurodegenerácie môže zohrávať významnú úlohu aj nedostatočná aktivita centrálnych systémov mozgu, ktoré sú počas stresových situácií aktivované (napr. nedostatočné uvoľňovanie noradrenalinu).

Neurozápal

Jedným zo spoločných znakov neurodegeneratívnych chorôb je prítomnosť zápalu v centrálnom nervovom systéme. Predpokladá sa, že neurozápal významnou mierou podmieňuje vznik a priebeh neurodegeneratívnych (napr. Alzheimerova a Parkinsonova choroba), ako aj iných neurologických a psychických chorôb (napr. iktus, depresia; Maes a spol., 2009).

Predpokladá sa, že v regulácii neurozápalu zohrávajú významnú úlohu noradrenergické neuróny mozgového kmeňa, ktoré sú súčasťou tzv. vnútorných regulačných dráh modulujúcich rozsah zápalových procesov v mozgu. Ide o koncept, ktorý je rozšírením pôvodného princípu „centrálnej neurogénej neuroprotektie“, ktorý vychádza z predpokladu, že existujú neuronálne okruhy chrániace mozog pred poškodením, ktoré vzniká v dôsledku pôsobenia excitotoxických faktorov (Galea a spol., 2003). Tieto okruhy sú tvorené aj noradrenergickými dráhami (Feinstein a spol., 2002). Noradrenergické neuróny mozgu sú aktivované pri pôsobení rôznych nepriaznivých faktorov, napríklad pri zápale na periférii alebo pri útoku predátora. Axóny týchto neurónov sú súčasťou tzv. dráh nebezpečenstva, ktorých aktivácia môže okrem iného pôsobiť protektívne na vznik neurozápalu. V prípade periférneho zápalu totiž hrozí, že môže dôjsť aj k indukcii neurozápalu (Perry, 2004; Miller a spol., 2009). Avšak v dôsledku periférneho zápalu dochádza k aktivácii noradrenergických neurónov mozgu a uvoľneniu noradrenalinu, ktorý pôsobí inhibične na zápalové procesy v centrálnom nervovom

systéme. Tento mechanizmus môže slúžiť ako „včasná“ (dopredná) protekcia pri vzniku neurozápalu.

Alzheimerova choroba

Viacere neurotransmitery uvoľňované v centrálnom nervovom systéme vykazujú protizápalové pôsobenie prostredníctvom stimulácie receptorov nachádzajúcich sa na bunkách mikroglie a astrocytoch, čím sa môžu podieľať na regulácii neurozápalu. Experimentálne práce preukázali, že aj noradrenalin vykazuje významné protizápalové pôsobenie, a že zohráva významnú úlohu v udržiavaní imunosupresívneho prostredia v mozgu (O'Sullivan a spol., 2009; 2010).

V experimentálnej štúdii bolo preukázané, že stimulácia myších buniek mikroglie obmedzila tvorbu cytokínov a chemokínov indukovanú pôsobením β -amyloidu, zvýšila migráciu buniek mikroglie a fagocytózu β -amyloidu. Degenerácia vyvolaná v locus coeruleus, ktorý zabezpečuje väčšinu noradrenergickej inervácie tkanív mozgu a miechy, zvýšila expresiu zápalových mediátorov u transgénnych (amyloidový prekursorový proteín) myši a viedla k zvýšenému hromadeniu β -amyloidu. Podanie prekursora noradrenalinu myšiam s vyradeným noradrenergickým systémom viedlo k obnove funkcií buniek mikroglie. Uvedené nálezy poukazujú na to, že pokles množstva noradrenalinu v oblastiach mozgu, ktoré inervuje locus coeruleus, môže pôsobiť facilitačne na zápalové reakcie vyvolané bunkami mikroglie a môže narušiť migráciu mikroglie a fagocytózu, a tým sa podieľať na zníženom odstraňovaní β -amyloidu (Heneka a spol., 2010).

Z hľadiska úlohy neurozápalu v etiopatogenéze Alzheimerovej choroby je potom významným fakt, že neurodegeneratívne zmeny zasahujú aj bunky locus coeruleus. Je preto možné, že znížené protizápalové pôsobenie noradrenalinu v dôsledku narušenej činnosti neurónov locus coeruleus u pacientov s Alzheimerovou chorobou sa môže podieľať na progresii zápalových procesov súvisiacich s vývinom tejto choroby.

Je možné, že okrem samotnej degenerácie neurónov locus coeruleus sa na narušení ich protizápalového pôsobenia môže podieľať aj chronický stres. Ďalším potenciálnym mechanizmom, podieľajúcim sa na negatívnom pôsobení stresorov na vznik Alzheimerovej choroby, môže byť ovplyvnenie fosforylácie tau proteínu. Tau proteín zabezpečuje stabilizáciu mikrotubulov neurónov. Predpokladá sa, že hyperfosforylácia tau proteínu predstavuje jeden z kľúčových faktorov podieľajúcich sa na vzniku Alzheimerovej choroby. Viaceré experimentálne štúdie naznačujú, že stres môže zvyšovať náchylnosť na vznik Alzheimerovej choroby prostredníctvom aktivácie tau kináz a zvýšenej fosforylácie tau proteínu (Roe a spol., 2011). Akútny a chronický stres vyvoláva u hlodavcov fosforyláciu tau proteínu v hipokampe. Dlhodobá expozícia myši hluku miernej intenzity viedla k hyperfosforylácii tau proteínu (Cheng a spol., 2011). Opakovaná expozícia myši psychickým stresorom (obmedzenie pohybu) mala kumulatívny účinok na fosforyláciu tau proteínu a jeho zmenu na nerozpustné, potenciálne patologické formy. Farmakologické alebo genetické narušenie signalizácie prostredníctvom receptora typu 1 pre kortikoliberín zabránilo nadmernej fosforylácii tau proteínu v hipokampe myši exponovaných stresorom. Uvedené nálezy naznačujú, že chronický stres môže predstavovať jeden z faktorov podmieňujúcich vznik Alzheimerovej choroby, pričom na negatívnom pôsobení stresu sa môže podieľať alterácia v signalizácii sprostredkovanej kortikoliberínom (Rissman a spol., 2007).

Počas progresie Alzheimerovej choroby dochádza aj k dezorganizácii tesných spojení v mozgu v dôsledku degenerácie noradrenergických vlákien, ktoré tvoria axóny

neurónov locus coeruleus. Predpokladá sa, že poškodenie ascendentných dráh vychádzajúcich z locus coeruleus spôsobuje okrem narušenia tesných spojení aj gliózu a vedie k zápalovým zmenám. Zdá sa teda, že degenerácia neurónov locus coeruleus sa môže podieľať na etiopatogenéze Alzheimerovej choroby aj tým, že spôsobuje dysfunkciu hematoencefalickej bariéry (Kalinin a spol., 2006).

Parkinsonova choroba

Predpokladá sa, že okrem genetických a špecifických faktorov vonkajšieho prostredia (napr. neurotoxíny) sa na vzniku Parkinsonovej choroby podieľa aj pôsobenie fyzikálnych a psychosociálnych stresorov. Počas stresovej reakcie totiž dochádza k zvýšeniu extracelulárnych koncentrácií glukokortikoidov, dopamínu a glutamátu v oblasti striata ako aj v ďalších štruktúrach mozgu. Na jednej strane uvedené signálne molekuly pôsobia na činnosť neurónov striata stimulačne, na druhej strane každá z uvedených chemických látok vykazuje aj neurotoxický potenciál. Navyše, tieto látky môžu pôsobiť synergicky, a tým vyvolávať zánik neurónov. Nadmerná aktivácia stresovej reakcie na úrovni štruktúr mozgu tak môže predstavovať významný faktor zodpovedný za zánik dopaminergických neurónov, ku ktorému dochádza u pacientov s Parkinsonovou chorobou (Smith a spol., 2002).

Okrem vplyvu stresu na vznik Parkinsonovej choroby sa v poslednom období venuje pozornosť výskumu narušenia činnosti sympatikového nervového systému, ku ktorému dochádza v dôsledku progresie tejto choroby. U pacientov s Parkinsonovou chorobou sa pomerne často vyskytuje ortostatická hypotenzia. Predpokladalo sa, že ide o vedľajší účinok liečby liekmi obsahujúcimi látku L-DOPA. Avšak len nedávno bolo preukázané, že tento a ďalšie symptómy neadekvátneho regulačného pôsobenia autonómneho nervového systému sú spôsobené dysreguláciou, prípadne až zlyhaním sympatikovej noradrenergickej inervácie, hlavne v oblasti kardiovaskulárneho systému (Goldstein, 2003).

Sclerosis multiplex

Viaceré štúdie poukazujú na koreláciu medzi expozíciou stresovým situáciám a exacerbáciou symptómov sclerosis multiplex. Navyše, existujú dôkazy o alterácii v činnosti sympatikoadrenálneho systému a HPA osi pri tejto neurodegeneratívnej chorobe.

Zdá sa, že v etiopatogenéze sclerosis multiplex zohráva určitú úlohu znížená senzitivita imunitných (zápalových) buniek na adrenergické a glukokortikoidné imunomodulačné pôsobenie. Nie je však známe, či a ako narušenie neuroendokrinnolimunitných interakcií môže ovplyvniť náchylnosť na túto chorobu, avšak viaceré štúdie naznačujú, že dysfunkcia sympatikoadrenálneho systému a HPA osi môže ovplyvňovať progresiu choroby (Gold a spol., 2005).

Pacient, lekár a stres

Každý jedinec je vystavený každodennému pôsobeniu stresorov. Vo vyspelých krajinách je pritom možné zaradiť väčšinu z týchto stresorov medzi psychosociálne. U pacientov často dochádza k zvýšenému pôsobeniu stresorov, ktoré môžu súvisieť so strachom z diagnózy, obavou o život, strachom z operačného zákroku, straty zárobku, invalidizujúcich následkov ochorenia atď. Stres sa potom môže podieľať na zhoršení spolupráce pacienta s lekárom, znížení efektívnosti terapeutických postupov, spomalení rekonvalescencie a iných negatívnych dôsledkoch. Lekár svojím empatickým prístupom môže výrazne redukovať pôsobenie uvedených stresorov spojených s chorobou, a tým obmedziť ich negatívne pôsobenie na pacienta.

Prístup pacienta k chorobe

Vplyv stresu na priebeh chorôb sledovalo viacero klinických štúdií. Asi najčastejšie sa sledoval vplyv stresu na priebeh nádorových chorôb. Viaceré klinické štúdie, ktoré sledovali vplyv psychosociálnych intervencií na prežívanie pacientok s nádormi prsníka preukázali, že zníženie miery stresu a anxiety predlžuje prežívanie týchto pacientok (Andersen a spol., 2010; Giese-Davis a spol., 2011).

Negatívne pôsobenie stresu na priebeh choroby bolo pozorované aj u pacientov, ktorí sa v období 70-tych rokov infikovali pri darcovstve plazmy hepatitídou B a C. Pacienti, ktorí nevenovali zvýšenú pozornosť chorobe, ale iným faktorom (prioritou bolo napríklad ukončenie vysokoškolského štúdia, práca, rodina), majú často iba laboratórne prejavy vírusovej infekcie bez závažných dôsledkov na morfológicko-funkčné charakteristiky tkaniva pečene. Naopak, pacienti, ktorí sa chorobou nadmerne zaoberali, angažovali sa v súdnych sporoch o priznanie odškodného, majú ochorenie v štádiu cirhózy a stáli alebo stoja pred zvažovaním možnosti transplantácie pečene (Szántová, 2010).

Prístup lekára

Priebeh choroby môže významne ovplyvniť lekár aj svojím prístupom k pacientovi. Neuvážené vyjadrenia týkajúce sa pacienta, prognózy jeho choroby, môžu pôsobiť ako stresor, ktorý negatívne ovplyvňuje patologický proces. Vyjadrenia ako „Ide to s vami z kopca“, „Každý ďalší srdcový úder môže byť posledným“, „Ste chodiacou časovanou bombou“, „Desí ma už len predstava vášho koronarografu“, „Operácia by sa mala

uskutočniť ihneď, už včera bolo neskoro“ vedú u pacienta k vzniku úzkosti a následnej aktivácii stresovej reakcie. Dôsledok pre pacienta môže byť až fatálny. Opačný, optimistický prístup lekára znižuje rozsah stresovej reakcie u pacienta a môže zásadne ovplyvniť terapeutický výsledok. Významnú úlohu v mechanizmoch pozitívneho pôsobenia optimizmu zohráva neuroendokrinná regulácia imunitného systému. Zdá sa, že aktivita imunitného systému je u optimistov vyššia, podobne je to aj so stabilitou v činnosti kardiovaskulárneho systému (Dossey, 2006).

Opatrovatelia chronicky chorých pacientov

Chronický stres u opatrovateľov chronicky chorých pacientov sa spája s narušením endokrinných a imunitných funkcií. Väčšina štúdií týkajúcich sa tejto problematiky sa zameriava na starších opatrovateľov, partnerov chorých jedincov (napr. ošetrovateľov pacientov s demenciou). Výskum u starších ošetrovateľov preukázal celé spektrum imunitných alterácií, zahŕňajúcich narušenie proliferácie T-buniek, zmeny v počte a aktivite NK buniek a zvýšenie titrov protilátok proti vírusu herpes simplex. Skúmal sa aj vplyv chronického stresu spojeného s opatrovaním chorých jedincov na imunitnú reakciu na prirodzené patogény. Zistilo sa, že vakcinácia opatrovateľov pacientov s demenciou vakcínou proti chrípke, viedla ku klinicky primeranej reakcii u signifikantne menšieho počtu opatrovateľov v porovnaní s kontrolnými jedincami. Tieto nálezy naznačujú, že chronický stres môže narušiť imunitné funkcie a zvýšiť vulnerabilitu k infekčným chorobám. Nakoľko sa zistilo, že existuje obrátený vzťah medzi aktivitou HPA osi a reakciou na vakcináciu, zdá sa, že mechanizmus sprostredkujúci vplyv stresu u opatrovateľov na imunitné funkcie zahŕňa stresom indukovanú aktiváciu HPA osi (Vedhara a spol., 2002).

U opatrovateľov boli taktiež preukázané zvýšené hladiny prozápalových cytokínov, konkrétne IL-6. Predpokladá sa, že IL-6 sa podstatnou mierou podieľa na dysregulácii fyziologických funkcií v dôsledku pôsobenia stresorov. Vyššie hladiny IL-6 súvisiace s opatrovaním sú významné z hľadiska starších opatrovateľov, nakoľko zvýšené sérové hladiny IL-6 súvisia so zvýšeným výskytom viacerých chorôb spojených so starnutím, zahŕňajúcich kardiovaskulárne choroby, myelóm, osteoporózu a Alzheimerovu chorobu (Segerstrom a spol., 2008).

Starší opatrovatelia pacientov teda vykazujú zníženú reakciu na vakcináciu, narušenú imunitnú kontrolu latentných vírusových infekcií, nadmernú tvorbu prozápalových mediátorov a zrýchlené bunkové starnutie v porovnaní so staršími jedincami, ktorí sa nestarajú o chorých jedincov. Zdá sa, že dysregulácia imunitných funkcií vyvolaná pôsobením chronického stresu u starších opatrovateľov dosahuje taký rozsah, ktorý môže ovplyvniť zdravotný stav opatrovateľov (Gouin a spol., 2008).

Je však potrebné brať do úvahy fakt, že zdravotné dôsledky opatrovateľstva súvisia iba v obmedzenej miere s kvalitatívnym charakterom prežívania životných situácií opatrovateľmi. Tak napríklad, umiestnenie pacienta do ústavnej starostlivosti nezlepšovalo zdravie opatrovateľa, sledované v dvojročnej štúdii, pričom partneri pacientov umiestnených v ústavoch vykazovali vyššie riziko imunitných alterácií ako opatrovatelia pacientov v domácnosti. Tieto štúdie naznačujú, že aj keď opatrovateľstvo je stresujúce, existujú individuálne rozdiely medzi jednotlivými opatrovateľmi, ktoré môžu významnou mierou určovať ich psychologické a fyziologické reakcie na aktivity súvisiace s opatrovaním chronicky chorých pacientov (Segerstrom a spol., 2008).

Stres a adaptácia

Schopnosť adaptovať sa na široké spektrum vonkajších životných podmienok a stresorov je charakteristikou všetkých živých organizmov. Čím je organizmus na vyššom evolučnom stupni, tým väčším repertoárom adaptačných mechanizmov disponuje. Z evolučného hľadiska sú najvyššie postavené sociálne reakcie, prostredníctvom ktorých jedinec alebo skupina modifikujú svoje vonkajšie prostredie, svoje zvyky, alebo oboje za účelom dosiahnuť životné podmienky, ktoré sú najvhodnejšie pre ich potreby.

Adaptačné reakcie vo všeobecnosti predstavujú stratégie, ktoré umožňujú prekonať, zvládnuť pôsobenie záťažových situácií. Avšak neadekvátne adaptačné reakcie sa môžu podieľať na vzniku relatívne širokého spektra chorôb.

Adaptačné mechanizmy

Na základe vysoko vyvinutého nervového systému a intelektu môže človek využívať zvyčajne niekoľko alternatívnych adaptačných mechanizmov. To mu umožňuje kontrolovať viacero aspektov vonkajšieho prostredia. Tak napríklad klimatizácia alebo centrálné vykurovanie obmedzujú potrebu adaptácie na extrémne zmeny teploty vonkajšieho prostredia. Dostupnosť antiseptických prostriedkov, imunizácia a antibiotiká zasa znižujú potrebu reagovať na bežné infekčné mikroorganizmy. Súčasne však moderné technológie vytvárajú stále nové požiadavky na adaptačné schopnosti jedincov a sú zdrojom nových stresorov. Príkladom je zvýšená miera hluku, znečistenie ovzdušia, pôsobenie škodlivých chemických látok a zmeny v biologických rytmoch v dôsledku pracovných zmien a medzikontinentálnej leteckej dopravy.

Zvlášť významné sú rozdiely medzi reakciami organizmu na udalosti, ktoré ohrozujú fyzickú integritu jedinca a tými, ktoré ohrozujú jeho psychosociálnu integritu. Mnoho reakcií organizmu na narušenie fyziologických pochodov je kontrolovaných nepretržite spätňoväzobnými mechanizmami, ktoré obmedzujú ich negatívne následky a dĺžku ich pôsobenia. Napríklad baroreflexom sprostredkovaný vzostup srdcovej frekvencie, ku ktorému dochádza keď jedinec zmení polohu z ľahu na vzpriamenú, je takmer okamžitý a odznie behom sekúnd. Okrem toho je reakcia na narušenie fyziologických procesov, ktoré by mohlo ohroziť integritu vnútorného prostredia špecifická, v závislosti od pôsobiacej hrozby (napr. organizmus zvyčajne nezvyšuje telesnú teplotu, keď je potrebné zvýšiť srdcovú frekvenciu). Na rozdiel od toho reakcie na narušenie psychologických procesov nie sú regulované s rovnakým stupňom špecificity a spätňoväzobnej kontroly. Preto výsledok pôsobenia psychologických stresorov môže byť neprimeraný a maladaptačný (Porth, 2004). Podľa pôvodnej Selyeho teórie sa môžu neprimerané adaptačné reakcie podieľať na vzniku viacerých chorôb (Charvát, 1973).

Faktory ovplyvňujúce schopnosť adaptácie

Adaptácia umožňuje organizmu vytvoriť novú rovnováhu aj keď naň pôsobí stresor, ktorý túto rovnováhu narušuje. Prostriedky použité na dosiahnutie tejto rovnováhy sa označujú ako vyrovnávacie stratégie (coping strategies) alebo vyrovnávacie adaptačné mechanizmy. Adaptačné mechanizmy sú behaviorálne a emočné reakcie, využívané na zvládnutie ohrozenia fyziologických a psychologických aspektov homeostázy. Predpokladá sa, že to, ako jedinec zvláda stresové situácie závisí od toho, ako tieto situácie vníma a interpretuje. Je situácia vnímaná ako hroziace poškodenie integrity organizmu

alebo až život ohrozujúca? A je situácia vnímaná skôr ako výzva, alebo ako ohrozenie? Fyziologická rezerva, čas, genetická výbava, vek, zdravotný stav, cyklus spánok-bdenie, vnútorná odolnosť a psychosociálne faktory ovplyvňujú to, ako jedinec stresor posudzuje a tiež aký mechanizmus na zvládnutie použije v rámci adaptácie na pôsobiacu situáciu (Porth, 2004).

Fyziologická a anatomická rezerva

Na význam fyziologických a anatomických rezerv poukazuje napríklad fakt, že trénovaný atlét je schopný počas záťaže zvýšiť srdcový výdaj šesť až sedemnásobne. Bezpečné rozmedzie pre adaptáciu väčšiny telesných systémov je značne väčšie ako to, ktoré je potrebné pre bežné aktivity. Červené krvinky prenášajú viac kyslíka, ako tkanivá využívajú, pečeň a tukové tkanivo uskladňuje nadbytok živín a kostné tkanivo uskladňuje vápnik tiež v nadbytku v porovnaní s tým, koľko ho je potrebného pre normálnu neuromuskulárnu činnosť. Schopnosť orgánových systémov zvýšiť ich činnosť vzhľadom na potreby adaptácie sa označuje ako fyziologická rezerva. Viaceré telesné orgány (napr. pľúca, obličky a nadobličky) sú párové, čím poskytujú taktiež anatomickú rezervu. Obidva orgány nie sú nevyhnutne potrebné pre zaistenie nepretržitej existencie a udržiavanie stálosti vnútorného prostredia. Mnoho jedincov žije relatívne normálne len s jednou obličkou alebo jednou stranou pľúc. Pri obličkových ochoreniach sa napríklad neobjavia známky renálneho zlyhania, pokiaľ nie je zničených približne 90 % nefrónov (Porth, 2004).

Čas

Adaptácia je najúčinnnejšia vtedy, ak k zmenám dochádza postupne v porovnaní so stavmi, kedy sú zmeny náhle. Tak napríklad strata jedného litra krvi alebo aj väčšieho objemu v dôsledku chronického gastrointestinálneho krvácania, ku ktorej dôjde počas týždňa, nevyvoláva známky hemoragického šoku. Avšak náhla hemorágia vedúca k rýchlej strate podobného objemu krvi s veľkou pravdepodobnosťou vyvolá hypotenziu a hemoragický šok (Porth, 2004).

Genetická výbava

Adaptácia organizmu je tiež ovplyvnená dostupnosťou adaptačných reakcií a flexibilitou v selekcii najvhodnejšej a najekonomickejšej reakcie. Čím je množstvo dostupných reakcií väčšie, tým efektívnejšia je schopnosť adaptácie.

Genetická výbava môže zaistiť, že systémy, ktoré sú nevyhnutné pre adaptáciu, fungujú primerane. Dokonca aj gén, ktorého produkt má poškodzujúci účinok na organizmus, môže v určitom prostredí umožňovať adaptáciu. Príkladom je gén pre kosáčikovitú anémiu, ktorého výskyt pretrváva v niektorých populáciách krajín Afriky a Stredomoria, pretože poskytuje určitú mieru odolnosti voči infekcii parazitickým organizmom spôsobujúcim maláriu (Porth, 2004).

Vek

Schopnosť adaptácie klesá na oboch koncoch vekovej škály. Schopnosť adaptácie je obmedzená viac nezrelosťou detského organizmu, ako poklesom funkčných rezerv ku

ktorému dochádza starnutím. Napríklad detský organizmus má ťažkosti s koncentráciou moču v dôsledku nezrelosti renálnych štruktúr a preto má v porovnaní s dospelým jedincom zníženú schopnosť zvládať znížený príjem vody alebo jej zvýšené straty. K podobnej situácii dochádza aj u starých ľudí v dôsledku vekom podmienených zmien renálnych funkcií (Porth, 2004).

Zdravotný stav

Fyzický a psychický zdravotný stav vymedzuje fyziologické a psychologické rezervy a je významným faktorom, ktorý podmieňuje schopnosť adaptácie. Napríklad osoby s kardiovaskulárnou chorobou majú zníženú schopnosť prispôbiť sa stresorom, ktoré vyžadujú zapojenie kardiovaskulárnej reakcie. Výrazné emočné stresory môžu spôsobiť také závažné narušenie fyziologických funkcií, že je obmedzená schopnosť uskutočniť vhodný výber súvisiaci s dlhodobými adaptačnými potrebami. U niektorých chorých osôb môže mať silná vôľa výrazný vplyv na zvládnutie aj život ohrozujúcich ochorení (Porth, 2004).

Výživa

Je známych približne 50 až 60 esenciálnych živín, medzi ktoré patria minerály, lipidy, niektoré mastné kyseliny, vitamíny a špecifické aminokyseliny. Deficit alebo nadmerné množstvo ktorejkoľvek z týchto živín môže narušiť zdravotný stav jedinca a oslabiť schopnosť adaptácie. Význam výživy pre enzymatické funkcie, imunitnú odpoveď a hojenie rán je tiež preukázaný. Malnutícia je jednou z najčastejších príčin imunodeficiencie.

Medzi najčastejšie dôsledky spojené s nadmerným príjmom energie a návykových látok patria obezita a alkoholizmus. Obezita, ktorej výskyt má stúpajúcu tendenciu, je predispozičným faktorom viacerých zdravotných problémov (napr. ateroskleróza, inzulinorezistencia a hypertenzia). Alkohol, ktorého spotreba je tiež vysoká, akútne ovplyvňuje mozgové funkcie. Jeho dlhodobý príjem môže závažne poškodiť funkcie pečene, mozgu a ďalších vitálnych štruktúr (Porth, 2004).

Cyklus spánok-bdenie

Spánok má nezastupiteľné regeneračné funkcie. Umožňuje regeneráciu energetických procesov a tkanív. Spánok sa vyskytuje v cyklickej forme, a strieda sa s obdobiami bdlosti a zvýšenej energetickej spotreby. Biologické rytmy zohrávajú významnú úlohu v adaptácii na pôsobenie stresorov, pri vývoji chorôb a v reakciách na terapiu. Mnoho rytmov, ako napríklad oddych a aktivita, práca a voľno, príjem potravy a vody, oscilujú s frekvenciou podobnou cirkadiánnemu rytmu.

Bolo preukázané, že poruchy spánku a narušenie cyklov spánok-bdenie vedie k narušeniu imunitných funkcií, fyziologických cirkadiánnych zmien sekrécie hormónov a fyziologických a psychologických funkcií. Medzi najčastejšie prejavy zmien v cykle spánok-bdenie patrí insomnia a spánková deprivácia alebo zvýšená ospalosť. U niektorých jedincov môže pôsobenie stresorov vyvolať poruchy spánku, u iných môžu naopak, poruchy spánku pôsobiť ako stresor. Akútny stres a zmeny vo vonkajšom prostredí, strata blízkej osoby, zotavovanie sa po chirurgickom zákroku a bolesť sú častými príčinami

prechodnej a krátko trvajúcej insomnie. Cestovanie lietadlom a prechod viacerými časovými pásmami je ďalšou príčinou narušeného cyklu spánok-bdenie, podobne ako je tomu aj pri práci na zmeny (Porth, 2004).

Odolnosť voči záťaži

Štúdie sociálnych psychológov zamerané na reakcie jednotlivca na stresovú situáciu a mechanizmy, ktoré jedinci používali na zvládnutie týchto situácií, sa snažia určiť tie charakteristiky, ktoré pomáhajú niektorým ľuďom zostať zdravými aj napriek tomu, že sú vystavení často aj chronickému a intenzívnemu pôsobeniu stresorov. Napríklad koncept odolnosti voči záťaži (hardiness) opisuje osobnostné charakteristiky, ktoré zahŕňajú pocit kontroly nad okolitým prostredím, pocit zmysluplnosti života a schopnosť vnímať stresory skôr ako výzvu a nie ako ohrozenie (konceptia eustresu). Mnoho štúdií poukazuje na to, že odolnosť voči záťaži koreluje s pozitívnym zdravotným stavom (Porth, 2004).

Psychosociálne faktory

Viacero štúdií preukázalo spojenosť medzi sociálnymi faktormi, životnými situáciami a chorobami. Vedecký záujem o sociálne prostredie ako príčinu stresu sa postupne rozšíril zahrnutím sociálneho prostredia ako faktora, ktorý moduluje vzťah medzi stresom a zdravím. Predpokladá sa, že tí jedinci, ktorí môžu mobilizovať výrazné podporné prostriedky z ich sociálnych vzťahov, sú schopní lepšie odolávať negatívnym účinkom stresu na ich zdravie. Štúdie naznačujú, že sociálna podpora má priamy, ako aj nepriamy pozitívny účinok na zdravotný stav a slúži ako tlmič alebo modifikátor fyzických a psychosociálnych účinkov stresu.

Sociálna sieť sa podieľa na psychosociálnej a fyzickej integrite osoby mnohými spôsobmi. Podporne pôsobia pozitívne vzťahy s priateľmi, kolegami a členmi rodiny, čo jedincovi poskytuje sociálne zázemie, finančnú a materiálnu podporu. Štúdie naznačujú, že osoby ktoré majú adekvátnu sociálnu podporu a sociálne aktivity, žijú dlhšie a majú menší výskyt somatických chorôb.

Význam sociálnej podpory je však potrebné posudzovať nielen z hľadiska množstva vzťahov, ktoré osoba má, ale aj z vnímania týchto vzťahov daným jedincom. Blízky vzťah s inými môže byť podkladom pre pozitívny účinok na zdravie jedinca, ale môže byť aj potenciálnym zdrojom konfliktov a preto môže v niektorých situáciách znižovať schopnosť zvládať stresové situácie (Porth, 2004).

Individuálne rozdiely v reakcii na pôsobenie stresorov

Výskum stresu u ľudí už dávnejšie preukázal, že aj keď na určitú populáciu pôsobia určité stresory, ich negatívne dôsledky sa nevyvinú a neprejavia rovnako u všetkých jedincov danej populácie. Patologické dôsledky sa vyvinú iba u určitých jedincov a za určitých podmienok. Musia preto existovať viaceré faktory, ktoré podmieňujú interindividuálnu reaktivitu a vulnerabilitu na pôsobenie stresorov u ľudí (a tak isto aj u iných živočíšnych druhov). Z uvedeného vychádza aj typológia osobností, ktorá klasifikuje jedincov do kategórií na základe ich reaktivity na pôsobiace podnety. Jedným z významných faktorov, ktorý podmieňuje individuálne rozdiely v stresovej reakcii je

genotyp jedinca. Ďalším faktorom sú vplyvy, ktoré pôsobia na jedinca intrauterinne, v skorom postnatálnom období, ako aj v neskorších fázach života.

Individuálne rozdiely majú prinajmenšom dva rozmery, a to kvalitatívny aspekt reakcie na záťažovú situáciu (spôsob zvládania záťaže), ktorý je nezávislý od kvantitatívneho aspektu reakcie (reaktivita na pôsobenie stresorov). Neurobiologické štúdie poukazujú na význam sérotoninergického systému mozgu a neuropeptidov vazopresínu a oxytocínu v súvislosti so stratégiami, ktoré jedinec volí na vyrovnanie sa s pôsobením záťažových situácií (Koolhaas a spol., 2010).

Adaptačné *versus* maladaptačné reakcie

Neuroendokrinná stresová reakcia predstavuje vysoko koordinovaný súbor reakcií, ktoré umožňujú organizmu vyrovnať sa so záťažovými situáciami. Ide o geneticky determinované reakcie, ktoré sú výsledkom evolučných tlakov. V modernej spoločnosti sa ale môže zdať, že stresová reakcia často vedie k maladaptačným zmenám (napr. prispieva k vzniku hypertenzie, obezity, inzulinorezistencie, rozvoju psychických porúch).

Z evolučného hľadiska je ale zrejmé, že dôsledky aktivácie stresovej reakcie, ktoré sa v súčasných podmienkach prejavujú maladaptačne, môžu mať v iných, zmenených podmienkach významný adaptačný charakter. Tak napríklad neuroendokrinná a behaviorálna regulácia príjmu potravy je dobre adaptovaná na hyponutriciu, ktorá v evolučnej histórii ľudstva prevládala. V súčasnosti, keď sú ľahko dostupné energeticky bohaté potraviny, podmieňujú uvedené adaptačné reakcie maladaptačné zmeny, ktoré sa prejavujú vznikom obezity.

Appendix

Prehľad histórie výskumu stresu popísaný v nasledujúcej kapitole vytvára základ pre pochopenie súčasného pohľadu na neuroendokrinnú stresovú reakciu. Popis fylogény systémov neuroendokrinnnej stresovej reakcie zasa umožňuje chápať stresovú reakciu z evolučného hľadiska. V ďalších kapitolách sú uvedené experimentálne metódy výskumu stresu, ktoré umožňujú skúmať mechanizmy stresovej reakcie u laboratórnych zvierat a u ľudí. Posledná kapitola sa venuje popisu vzťahov medzi stresovou reakciou a emóciami a načrtáva aj úlohu podmieňovania v mechanizmoch neuroendokrinnnej stresovej reakcie.

História výskumu stresu

História výskumu stresu je spojená s koncepciou vnútorného prostredia, homeostázy a všeobecného adaptačného syndrómu. Zavedenie vysoko citlivých biochemických a molekulárnych metód v druhej polovici 20. storočia, spoločne s elektrofyziologickými a behaviorálnymi metódami, umožnilo relatívne podrobne charakterizovať jednotlivé aspekty neuroendokrinnnej stresovej reakcie. Avšak aj napriek výraznému posunu vo výskume stresu zostáva ešte veľa aspektov stresovej reakcie a jej vplyvu na činnosť organizmu neobjasnených.

Claude Bernard



C. Bernard (1813–1878), francúzsky vedec, sa pokladá za zakladateľa modernej experimentálnej fyziológie. V dnešnej dobe je známy predovšetkým pre svoj koncept stálosti vnútorného prostredia.

Aj keď bol počas štúdia medicíny priemerným študentom, dostal sa do jedného z prvých laboratórií experimentálnej fyziológie, ktoré viedol François Magendie. Pod vplyvom Magendieho začal Bernard nazerať na platné dogmy s výrazným skepticizmom. Okrem toho si osvojil techniky vivisekcie, ktoré tvorili základ novej fyziológie živočíchov. Bernard nikdy nepraktizoval klinickú prax, venoval sa výhradne výskumu. Uskutočnil viacero základných experimentálnych objavov, čím sa stal zakladateľom modernej experimentálnej fyziológie.

Teoretické podklady pre novú, modernú fyziológiu publikoval v roku 1865 pod názvom Úvod do štúdia experimentálnej medicíny (Bernard, 1957).

Medzi Bernardove najvýznamnejšie objavy patrí popis glykogenických funkcií pečene, úlohy pankreasu v trávení, regulácie teploty vazomotorickými nervami, účinkov kurare, oxidu uhoľnatého a vagovej regulácie činnosti srdca. Obzvlášť významným sa stal koncept stálosti vnútorného prostredia, ktorý prvýkrát uviedol v roku 1854. V začiatkoch Bernard pod vnútorným prostredím chápal krv, až neskôr ako vnútorné prostredie uvádzal extracelulárnu tekutinu. V rámci výskumu vnútorného prostredia sa venoval aj teplote krvi. Predpokladal, že teplota krvi je aktívne regulovaná a jej stálosť je obzvlášť významná u vyšších živočíchov. Až neskôr zistil, že telesná teplota

môže byť udržiavaná prostredníctvom vazomotorických mechanizmov, ktoré popísal už skôr. Približne v tom istom čase začal uvažovať nad tým, že glykogenické mechanizmy, ktoré popísal v predchádzajúcom období, sa podieľajú na udržiavaní stálej koncentrácie glukózy v krvi. Boli to práve uvedené dve zistenia, ktoré mu umožnili vytvoriť zovšeobecnenie, ktoré zjednotilo základné fyziologické mechanizmy organizmu. Bernard predpokladal, že stálosť vnútorného prostredia poukazuje na dokonalosť fungovania organizmu, nakoľko zmeny vo vonkajšom prostredí sú neustále kompenzované tak, aby bola zachovaná rovnováha vo vnútornom prostredí organizmu. Predpokladal, že všetky vitálne mechanizmy, akokoľvek odlišné, majú jeden cieľ a to udržiavať nemennosť podmienok vo vnútornom prostredí. Stálosť vnútorného prostredia predstavuje podklad pre život nezávislý od zmien vo vonkajšom prostredí. Aj keď Bernard svoje myšlienky predniesol vo viacerých prednáškach a taktiež ich publikoval, boli tieto idey počas jeho života prehliadané a ich dopad sa začal prejavovať až o 50 rokov neskôr (Gross, 1998; Gross, 2009).

Walter Bradford Cannon



W. B. Cannon (1871–1945), americký fyziológ, sa v prvých rokoch svojej vedeckej kariéry venoval gastroenterológii, pričom zaviedol metódu röntgenového vyšetrenia tráviaceho traktu. Najproduktívnejšie roky ale venoval výskumu činnosti autonómneho nervového systému a homeostázy.

Počas štúdia medicíny publikoval Cannon dva klasické články o pohyboch orgánov gastrointestinálneho traktu pozorovaných s využitím röntgenového žiarenia. V ďalších experimentoch zistil, že v prípade, ak mačka vykazuje známky úzkosti, zúrivosti alebo stresu, dochádza k obmedzeniu pohybov žalúdka. V snahe určiť mechanizmus, zodpovedný za pozorované reakcie, sa zamerával na nervus vagus a splanchnické nervy. Tým sa jeho pozornosť začala postupne presúvať z výskumu gastrointestinálneho traktu na výskum autonómneho nervového systému. Cannon preukázal, že adrenalín spôsobuje relaxáciu v tráviacom trakte, s výnimkou pylorického, ileokolického a vnútorného análneho sfinktera.

Nasledujúcich 35 rokov sa Cannon venoval výskumu sympatikového nervového systému, pričom dospel k viacerým zovšeobecneniam. Popísal reakciu „útok alebo útek“ (fight or flight). Taktiež popísal zákon denervácie, t.j. supersenzitivitu denervovaných štruktúr. Okrem toho prisúdil sympatikovému nervovému systému hlavnú úlohu v regulácii homeostázy (Roberts, 1990).

Vo svojich experimentoch sa Cannon snažil porozumieť úlohe autonómneho nervového systému v regulácii činnosti organizmu za fyziologických a patologických stavov a pochopiť úlohu sympatikoneuronálneho a adrenomedulárneho systému počas pôsobenia podnetov, ktoré boli sprevádzané emočnými reakciami. Obzvlášť sa venoval štúdiu centrálnej regulácie sympatikového nervového systému. Pozoroval, že emočné vzrušenie je spojené s difúznym zvýšením aktivity sympatika, pričom pre túto reakciu zaviedol označenie reakcia „útok alebo útek“. Použitím stimulačných a vyraďovacích metód

preukázal, že v centrálnej regulácii autonómneho nervového systému majú významné postavenie štruktúry hypotalamu (Finger, 2001; Goldstein, 2001).

Cannon zaviedol termín „homeostasis“, ktorý vyjadroval udržiavanie fyziologických premenných, akými sú napríklad plazmatická hladina glukózy, alebo telesná teplota, v prípustnom rozsahu fyziologických hodnôt. Cannon rozšíril tento koncept aj na psychologické narušenie homeostázy. Na začiatku 20. storočia ako prvý popísal akútne zmeny v sekrécii nadobličiek, ku ktorým dochádza počas reakcie „útok alebo útek“.

Na základe experimentálnych nálezov Cannon dospel k záveru, že poškodzujúce vonkajšie a vnútorné faktory narušajúce homeostázu vedú k súčasnej aktivácii drene nadobličiek, ktorá uvoľňuje adrenalin, a k aktivácii sympatikového nervového systému, avšak chybné predpokladal, že sympatikové nervové zakončenia uvoľňujú chemickú látku totožnú s adrenalinom. Vychádzal pritom z prác Elliota a Loewiho, ktorí preukázali prelinanie sa účinkov extraktov drene nadobličiek, obsahujúcich adrenalin a látok uvoľnených po stimulácii sympatikových nervov. Na základe uvedených pozorovaní predpokladal, že dreň nadobličiek a sympatikový nervový systém fungujú ako celok, pre ktorý zaviedol označenie „sympatoadrenálny“, „sympatiko-adrenálny“ alebo „sympatoadrenomedulárny“ systém. Predpokladal, že tento systém umožňuje zachovanie homeostázy počas mimoriadnych situácií, spojených napríklad s reakciou „útok alebo útek“. Cannon zdôrazňoval, že rôzne podnety narušajúce homeostázu vyvolávajú rovnakú sympatikoadrenálnu reakciu. Predstava jednotného sympatikoadrenálneho systému pretrváva v medicínskom myslení dodnes (Goldstein, 2010).

Hans Selye



H. Selye (1907–1982) sa narodil vo Viedni, detstvo prežil v Komárne, kde absolvoval základnú a strednú školu. Po ukončení gymnázia študoval v Prahe na Lekárskej fakulte. Okrem toho študoval aj v Paríži a Ríme. Po získaní Rockefellerovej ceny odcestoval do USA a neskôr sa presťahoval do Kanady, kde pôsobil ako profesor biochémie na Université de Montreal. Od roku 1945 pôsobil vo funkcii riaditeľa výskumného ústavu Institut de Medicine et de Chirurgie Experimentale, neskôr viedol International Institute of Stress.

Počas štúdií medicíny Selye pozoroval, že pacienti s odlišnými chorobnými stavmi vykazujú mnoho spoločných symptómov. Selye pozoroval, že či už bol pacient hospitalizovaný pre stratu krvi, infekčné ochorenie alebo pokročilú nádorovú chorobu, došlo u neho k poklesu chuti do jedla, zníženiu svalového napätia a poklesu záujmu o okolie. Zvyčajne tiež došlo k zníženiu telesnej hmotnosti a dokonca aj výraz jeho tváre prezrádzal, že je chorý. Na základe uvedených pozorovaní si vytvoril predstavu, že rôzne choroby vykazujú určité spoločné znaky. Uvedený predpoklad začal neskôr skúmať s využitím laboratórnych zvierat.

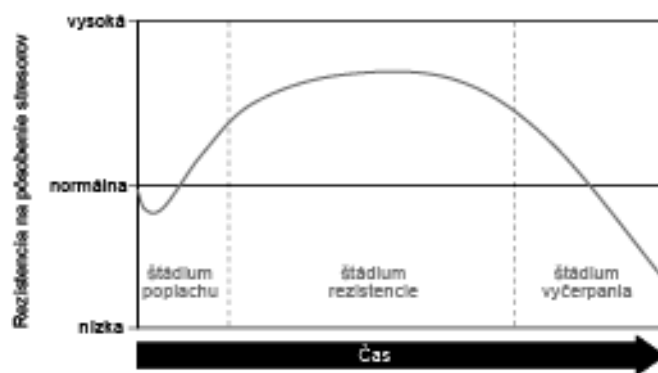
V experimentálnych štúdiách Selye študoval vplyv aplikácie rôznych chemických látok a hormonálnych extraktov u potkanov. Očakával, že rôzne látky vyvolajú u zvierat rozdielne zmeny. Zistil však, že u potkanov, ktorých používal vo svojich štúdiách, dochádza po aplikácii chemických látok a extraktov k rozvoju rovnakej triády špecifických anatomických zmien, ktoré zahŕňali zväčšenie kôry nadobličiek, atrofiu týmusu



Hans Selye počas prednášky na Lekárskej fakulte UK v Bratislave v roku 1961.

a gastrické krvácajúce vredy. Prišiel k záveru, že tieto zmeny sú prejavom snahy organizmu „vysporiadať sa“, respektíve čeliť pôsobeniu podaných látok. Predpokladal, že kľúčovú úlohu pritom zohráva HPA os. V ďalších experimentoch zistil, že rovnaká triáda zmien sa vyvinula aj v reakcii na mnoho ďalších experimentálnych procedúr. Či už experimentoval s bakteriálnou infekciou, hlukom, toxickými látkami, alebo extraktmi z hypofýzy, obličiek alebo sleziny, radiačným žiarením, fyzickými podnetmi ako je operačný stres alebo svalová práca, u zvierat sa znova vyvinula uvedená triáda zmien. Zistil teda, že každý z použitých podnetov vyvolával viac-menej rovnaké zmeny. Selye nazval tieto škodlivé podnety stresormi a usúdil, že pozorované zmeny predstavujú všeobecnú reakciu na akýkoľvek poškodzujúci podnet pôsobiaci na organizmus. Neskôr bola k tejto triáde priradená aj štvrtá zmena, pokles počtu cirkulujúcich eozinofilov. Uvedené zmeny možno pozorovať aj po exogénnom podaní vysokých dávok glukokortikoidov. Na základe uvedených experimentov Selye definoval stres ako *nešpecifickú (všeobecnú) reakciu organizmu na pôsobenie záťaže* (Selye, 1984).

Selyeho výskum mechanizmov stresovej reakcie sa týkal takmer výhradne skúmaniu úlohy HPA osi. Mechanizmy a dráhy podieľajúce sa na stresovej reakcii skúmal prevažne na morfologickej úrovni, kedy experimenty hodnotil na základe pozorovania makroskopických zmien orgánov u laboratórnych zvierat exponovaných stresorom. Predpokladal pritom, že negatívne dôsledky chronickej stresovej reakcie sú dôsledkom pôsobenia zvýšených hladín glukokortikoidov.



Obrázok 38. Časový priebeh zmien v rezistencii organizmu na pôsobenie stresorov vzhľadom na jednotlivé fázy všeobecného adaptačného syndrómu (upravené podľa Selye, 1968).

Selyeho výskum sa zásadnou mierou pričínal o to, že medicínski pracovníci z rôznych odborov (napr. interná medicína, kardiológia, endokrinológia, gastroenterológia, psychiatria) začali akceptovať fakt, že záťažové podnety pôsobiace na jedincov môžu ovplyvňovať ich zdravotný stav. V určitom období sa dokonca predpokladalo, že relatívne veľká skupina chorôb je spôsobená neadekvátnou adaptáciou na pôsobiace stresory, a že podanie glukokortikoidov bude možné využiť na terapiu týchto chorôb. Neskôr sa ale zistilo, že terapia glukokortikoidmi vykazuje celé spektrum nežiadúcich účinkov a ich využitie v terapii chorôb je obmedzené na vybrané patologické stavy.

Selye sa venoval aj popularizácii konceptu stresovej reakcie. Napísal 38 kníh a viac ako 1700 odborných článkov. Medzi jeho najznámejšie diela patrí kniha *The Stress of Life* (1956), ktorá vyšla aj v slovenskom preklade (Selye, 1966). Jeho zásluhou sa pojem stres stal súčasťou väčšiny súčasných jazykov.

Všeobecný adaptačný syndróm

Pretože veľké množstvo rôznych faktorov, ktorým Selye exponoval laboratórne potkany, vyvolávalo rovnaké zmeny, zaviedol pre túto reakciu označenie všeobecný adaptačný syndróm (general adaptation syndrome, GAS). Všeobecný, pretože účinkom bola všeobecná systémová reakcia, adaptačný, pretože odpoveď bola úpravou, prispôbením sa, reakciou na stresor a syndróm, pretože pozorované zmeny boli koordinované a vykazovali vzájomnú závislosť. Podľa Selyeho GAS zahŕňa tri stupne, poplachovú fázu, fázu odolnosti a nakoniec fázu vyčerpania (obr. 38; Selye, 1998; Skarlandtová a spol., 2010):

- **Poplachová fáza:** z časového hľadiska ide o bezprostrednú reakciu na pôsobenie stresora, typickou je reakcia „útok-útek“. Táto fáza je charakterizovaná aktiváciou sympatikového nervového systému a HPA osi, čo vedie k uvoľneniu katecholamínov a kortizolu, pričom v tejto fáze sa uplatňuje predovšetkým účinok katecholamínov.

- **Fáza odolnosti:** zahŕňa adaptáciu na pôsobenie stresora a aktiváciu adaptačných mechanizmov, ktoré umožňujú odolávať pôsobeniu stresorov, alebo ich účinkov na organizmus aspoň minimalizovať. Organizmus teda počas tejto fázy volí najefektívnejšie a najekonomickejšie obranné postupy. V tejto fáze prevažuje pôsobenie glukokortikoidov.
- **Fáza vyčerpania:** Ak stresor pôsobí dlhodobo, alebo prekročí ochranné schopnosti organizmu, nasleduje fáza vyčerpania, počas ktorej sú vyčerpané adaptačné prostriedky a začínú sa prejavovať známky opotrebovania, alebo systémového poškodenia. V tejto fáze dochádza napríklad k rozvoju steroidného diabetu, hypertenzie a porúch imunitných mechanizmov. V súčasnom výskume stresovej reakcie u laboratórnych zvierat, nie je fáza vyčerpania pozorovaná. Je to dané tým, že v experimentoch sa používajú zvieratá, v ktorých organizme sa nenachádzajú špecifické patogénne mikroorganizmy. Preto aj v prípade, že sú zvieratá exponované chronickým stresorom, ktoré pôsobia inhibične na ich imunitné funkcie, nedochádza k vzniku infekčných chorôb a tým ani k rozvoju fázy vyčerpania.

Podľa Selyeho teórie jedinci prekonávajú prvé dve štádiá GAS v bežnom živote opakovane, následkom čoho dochádza k adaptácii alebo návyku na pôsobenie stresorov, s ktorými sa denne stretávajú. Selye tvrdil, že mnoho zdravotných ťažkostí, ako napríklad rôznorodé emočné poruchy, mierne intenzívne bolesti hlavy, nespavosť, žalúdočná nevoľnosť, žalúdočné a dvanástnikové vredy, niektoré druhy reumatických ochorení a kardiovaskulárne a obličkové ochorenia, vznikajú aj v dôsledku neprimeranej adaptácie na potenciálne škodlivé faktory. Medzi ďalšie ochorenia, o ktorých predpokladal, že sa na ich etiopatogenéze môže podieľať chronické pôsobenie stresu, zaradil metabolický syndróm a neuropsychické ochorenia.

Iným typom reakcie organizmu na poškodzujúce podnety je lokálny adaptačný syndróm (LAS). Ide o lokalizovanú formu GAS. Tento fenomén, pôvodne opísaný Selyem, predstavuje klasickú, ohraničenú zápalovú reakciu (Goldstein, 1995; Porth, 2004).

Imunohistochemické, elektrofyziologické a biochemické štúdie

V druhej polovici 20. storočia došlo k akcelerácii vo výskume týkajúcom sa anatomických a funkčných charakteristík autonómneho nervového systému a HPA osi. Imunohistochemické metódy umožnili študovať detaily inervácie tkanív autonómnymi nervami. Neurochemické metódy preukázali prítomnosť viacerých kotransmiterov zo skupiny neuropeptidov, plyných mediátorov a purínov, ktoré sú uvoľňované spoločne s klasickými neurotransmitermi, noradrenalinom alebo acetylcholinom z nervových zakončení sympatika a parasympatika. Elektrofyziologické metódy umožnili študovať aktivitu jednotlivých vlákien autonómneho nervového systému, ktoré sú špecializované pre špecifické funkcie (napr. vazomotorické, pilomotorické). Značkovacie techniky sa využili na identifikáciu nervových štruktúr a okruhov podieľajúcich sa na centrálnej regulácii činnosti autonómnych nervov, inervujúcich jednotlivé orgány. Stereotaktické zásahy u laboratórnych zvierat a neinvazívne zobrazovacie metódy u ľudí umožnili študovať úlohu mozgových štruktúr pri regulácii činnosti organizmu autonómnym nervovým systémom a HPA osou za rôznych podmienok (Jänig, 2006).

V 70. rokoch 20. storočia bolo preukázané, že okrem interakcií s endokrinným systémom, autonómny nervový systém obojsmerne komunikuje aj s imunitným systémom.

Tieto nálezy preukázali, že neuro-endokrinno-imunitné interakcie sa významnou mierou podieľajú na regulácii činnosti tkanív organizmu. Význam týchto interakcií sa zvyšuje počas pôsobenia stresorov a patologických stavov.

Výskum neuroendokrinnej stresovej reakcie na Slovensku

Výskumu neuroendokrinnej stresovej reakcie sa na Slovensku venujú viaceré laboratória Ústavu experimentálnej endokrinológie SAV. V prvej polovici 50. rokov 20. storočia MUDr. Ladislav Mikulaj v spolupráci s pracovníkmi II. chirurgickej kliniky, predovšetkým s doc. MUDr. Ladislavom Kuželom, riešil dynamiku vyplavovania a degradácie hormónov kôry nadobličiek u pacientov a u experimentálnych zvierat počas operačného stresu. Tieto práce priniesli nový, v tej dobe málo zohľadňovaný pohľad na odpoveď organizmu na traumy (Kužela a Mikulaj, 1956a; b). Neskôr, počas prvých na Slovensku vykonávaných operačných zákrokov na ľudskom srdci dokázali, že počas obdobia, keď je pacient pripojený na mimotelový krvný obeh, dochádza k pomerne závažnému zásahu do vnútorného prostredia organizmu, k relatívnej nadobličkovej insuficiencii (Šiška a spol., 1963). MUDr. Štefan Németh študoval funkciu štítnej žľazy u pacientov po podaní endotoxínu, elektrokonvulzívnej terapii a počas chirurgickej traumy (Németh, 1958; Németh a Ličko, 1961). Na rozdiel od hormónov kôry nadobličky, štítna žľaza sa len málo podieľa na odpovedi organizmu na krátkodobé, i keď intenzívne záťažové podnety. Pozitívnu črtou tohto prístupu bolo vzťahovanie zistených zmien na konkrétnu sledovanú situáciu.

Návšteva zakladateľa koncepcie stresu, Dr. H. Selyeho v roku 1961 ovplyvnila ďalšie obdobie výskumu Ústavu experimentálnej endokrinológie v tejto oblasti jeho teóriou o nespecifickom charaktere stresovej odpovede. Tento vplyv si pracovné skupiny revidovali na základe vlastného výskumu až po viac ako 15. rokoch. Po Selyeho návšteve dostal vedúci fyziologického oddelenia Dr. Mikulaj pozvanie na polročný pobyt na jeho pracovisko v Kanade. Z kanadského pracoviska priniesol Selyeho model imobilizácie potkana, ktorý sa neskôr veľmi podrobne rozpracoval a z hľadiska neuroendokrinnej regulácie sa na Ústave experimentálnej endokrinológie získalo najviac výsledkov práve na základe využitia tohto experimentálneho modelu stresu. Dr. Mikulaj vypracoval veľmi podnetný projekt adaptácie organizmu na opakovaný stresový podnet, na ktorom pracovalo niekoľko výskumných skupín ústavu, a ktorý sa rozvinul do celoštátnej a medzinárodnej vedeckej spolupráce s účasťou pracovísk psychológie, zoológie a živočíšnej produkcie.

Skupina Dr. Mikulaja sa venovala výskumu mechanizmov adaptácie na pôsobenie záťažových podnetov. V tomto období sa hodnotila adaptačná reakcia u experimentálnych zvierat pomocou sledovania aktivity HPA osi, konkrétne stanovením plazmatických hladín glukokortikoidov. Oddelenie endokrinných adaptácií teda ešte neskúmalo stresovú reakciu, ale adaptačné deje, ktoré nasledovali po pôsobení stresových podnetov. Výskum sa zameriaval na aferentné, centrálné a eferentné deje podmieňujúce adaptačné reakcie. Skúmal sa aferentný prenos signálov súvisiaci s pôsobením stresorov, pričom sa predpokladalo, že dochádza k adaptácii na pôsobenie záťažových podnetov (napr. chlad, teplo) na úrovni aferentného prenosu signálov, podobne ako je to pri pôsobení podnetov na čuchové a chuťové receptory. Okrem toho sa skúmali adaptačné procesy na úrovni centrálného nervového systému, ako aj adaptačné deje na úrovni eferentných (motorických) dráh.

V roku 1960 do skupiny Dr. Mikulaja nastúpil RNDr. Richard Kvetňanský. Bol poverený rozpracovaním problematiky výskumu aktivity sympatiko-adrenálneho systému v strese a počas adaptácie na opakovaný stres. Na základe získaných výsledkov bol v roku 1969 akceptovaný na študijný pobyt do National Institutes of Health (NIH) v Bethesde (USA), kde v skupine prof. I. J. Kopina a nositeľa Nobelovej ceny prof. J. Axelroda dosiahol množstvo originálnych výsledkov. Na toto významné pracovisko priniesol problematiku stresu a podarilo sa mu presadiť používanie imobilizačného stresu v NIH. Toto mu zabezpečilo širokú medzinárodnú spoluprácu a množstvo publikácií v najvýznamnejších odborných časopisoch (napr. *Nature*, *PNAS*, *Endocrinology*).

Z najvýznamnejších metodologických prístupov a výsledkov skupiny Dr. Kvetňanského možno uviesť:

- Zavedenie rádioenzymatickej metódy na súčasné stanovenie koncentrácie adrenalínu, noradrenalínu a dopamínu v plazme ako aj v mikromnožstvách tkanív, zavedenie metódy na bezstresový odber krvi u potkanov pomocou chronicky implantovaného katétra a metódy na izoláciu jednotlivých mikroštruktúr mozgu.
- Zistenie, že stres, predovšetkým opakovaný, spôsobuje zvýšenie biosyntézy katecholamínov a zvyšuje aktivitu ich biosyntetických enzýmov v dreni nadobličiek, sympatikových gangliách a v mikrooblastiach mozgu.
- Po prvý raz sa podarilo zachytiť vplyv miernych psychosociálnych stresorov na hladiny katecholamínov v plazme, ktorý sa po dekapitácii zvierat nepodarilo nájsť.
- Pri skúmaní zdroja cirkulujúcich katecholamínov vyplavených počas stresovej reakcie sa kombináciou adrenalektómie, medulektómie a sympatektómie dokázalo, že takmer všetok adrenalin pochádza z drene nadobličiek, kým iba 30 % cirkulujúceho noradrenalínu je z drene nadobličiek a zvyšných 70 % sa uvoľňuje zo sympatikových nervových zakončení.
- Zistenie, že u opakovane stresovaných potkanov nastalo zvýšenie aktivity sympatiko-adrenálneho systému v porovnaní s prvou expozíciou a zvýšenie hladín katecholamínov v plazme, a to v dôsledku zvýšenej aktivity enzýmov syntetizujúcich katecholamíny a zníženej degradácie katecholamínov.
- Potvrdenie regulácie zvýšených hladín katecholamínov u opakovane stresovaných zvierat mechanizmami nervového aj endokrinného systému. Dokázala sa interakcia hormónov drene a kôry nadobličiek. Tak napríklad glukokortikoidy aktivujú enzým PNMT v dreni nadobličiek, ktorý je významný pre biosyntézu adrenalínu.
- Ako prví určili koncentráciu katecholamínov a enzýmov ich biosyntézy v 25-tich jadrách hypotalamu, mozgového kmeňa a predĺženej miechy v mozgu potkanov exponovaných stresorom. Zistené zmeny koncentrácií katecholamínov dokazujú významnú účasť týchto oblastí v regulácii neuroendokrinnnej stresovej reakcie.
- Pre aplikáciu výsledkov v klinickej praxi je významný nález zvýšených hladín katecholamínov a enzýmov ich biosyntézy v tkanivách a v krvi spontánne hypertenzných potkanov exponovaných stresorom.

- Dôkaz zvýšenej aktivity sympatiko-adrenálneho systému na fyzickú záťaž v stave bezťažby počas kozmických letov. Problematika aktivácie stresovej neuroendokrinnnej reakcie u zvierat sa riešila v rámci programu INTERKOZMOS a na podklade laboratórnych výsledkov bol postavený program stresového experimentu na biosputniku Kosmos 1129. Výsledky z troch letov biodružíc Kosmos 782, 936 a 1129 ukázali, že stav bezťažby nepredstavuje z hľadiska aktivity sympatiko-adrenálneho systému intenzívny stresový podnet. Dlhodobý kozmický let však senzibilizuje tento systém stresovej reakcie voči pôsobeniu stresorov v poletovej fáze na Zemi. Dr. Kvetňanský taktiež koordinoval vedecké projekty počas kozmického letu prvého slovenského kozmonauta na stanici Mir.

Prioritné výsledky vo vzťahu k stresu sa na ústave získali aj v oblasti ďalších endokrinných systémov. Priniesli sa prvotné dôkazy o tom, že po opakovanom imobilizačnom strese nastáva pokles sekrécie anabolického hormónu testosterónu, zatiaľ čo krátkodobé fyzické cvičenie u ľudí naopak vyvoláva vzostup jeho koncentrácie v krvi. Za prelomové výsledky možno považovať dôkazy, ktoré ukončili dlhodobý vedecký spor o úlohu cirkulujúcich katecholamínov v regulácii vyplavovania adrenokortikotropného hormónu počas stresu. Preukázala sa plasticita hypotalamických neurónov počas stresu, a to dôkazom zvýšenej génovej expresie vazopresínu v kortikoliberinových neurónoch u stresovaných zvierat.

Keďže regulačné centrá stresovej reakcie sa nachádzajú v mozgu, bolo dôležité preskúmať funkciu hematoencefalickej bariéry, ktorá chráni mozog pred pôsobením nežiaducich látok prítomných v krvi. Zistilo sa, že ak nastane čo len krátkodobé zvýšenie priepustnosti hematoencefalickej bariéry, látky prítomné v krvi ovplyvnia centrálnu neuroendokrinnú reguláciu. Tento jav je významný z pohľadu pôsobenia stresových podnetov, pretože sa preukázalo, že počas stresových situácií dochádza k narušeniu hematoencefalickej bariéry. Na základe publikovania unikátneho modelu zvýšenia priepustnosti hematoencefalickej bariéry prišla ponuka na spoluprácu z laboratória objaviteľa kortikoliberínu (W. Vale, Salk Institute, USA). Po prvýkrát bola popísaná fyziologická úloha nimi novoobjaveného hormónu, potkanieho melanín koncentrujúceho hormónu, a to jeho vplyv na centrálnu reguláciu vyplavovania ACTH. Okrem toho sa preukázala úloha centrálneho angiotenzínu II v regulácii činnosti sympatiko-adrenálneho systému a vyplavovania ACTH v reakcii na pôsobenie stresorov. Dokázalo sa, že aktivácia kortikoliberínových receptorov sa podieľa na regulácii sekrécie stresových hormónov, ako aj na regulácii tvorby CRH v hypotalame. Taktiež sa popísali viaceré pohlavné rozdiely v reakcii organizmu na pôsobenie stresorov u ľudí aj u zvierat.

Ústav zaujal z medzinárodného hľadiska popredné miesto v získaní poznatkov u úlohu glutamátergického systému v strese. Dokázalo sa, že aktivácia glutamátových receptorov stimuluje uvoľňovanie viacerých stresových hormónov. Priniesli sa prvotné dôkazy o tom, že endogénne excitačné aminokyseliny sa podieľajú na regulácii sekrécie ACTH a katecholamínov počas stresu. Po prvý raz sa popísali selektívne zmeny génovej expresie viacerých podjednotiek glutamátových receptorov v mozgu po vystavení akútnym a opakovaným stresovým podnetom. Ďalší výskum na ústave ukázal úlohu glutamátergickej neurotransmisie nielen v stresovej odpovedi, ale aj v dobrovoľnom cvičení, v návykovom správaní, v rozvoji depresívnych príznakov v animálnych modeloch a v hormonálnej odpovedi počas psychosociálneho stresu u ľudí.

Experimentálna trauma v Noble-Collipovom bubne sa používala ako experimentálny model traumatického stresu predovšetkým v pokusoch skupiny Dr. Š. Németha.

Počas traumy dochádza k aktivácii hormónov drene a kôry nadobličiek, hyperglykémii a zvýšeniu koncentrácie laktátu, pyruvátu a voľných mastných kyselín v krvi. Ukázalo sa, že počas dennej aplikácie tejto traumy v priebehu šesť týždňov sa výrazne zvyšuje rezistencia organizmu, znižuje sa endokrinná a metabolická odpoveď. U zvierat adaptovaných na traumy sú príznaky reparačného obdobia výrazne zmiernené.

Na výskum Dr. Mikulaja a Dr. Németha u potkanov nadviazalo ďalšie štúdium odpovede neuroendokrinného systému u pacientov (inzulínová hypoglykémia, elektrokonvulzívna liečba, chirurgická trauma, účinok endotoxínu) a rozšírilo sa o sledovanie zdravých dobrovoľníkov počas štandardizovaných laboratórnych modelov stresu (fyzická práca, prehriatie, chlad, ortostáza a iné). Poznanie regulačných mechanizmov neuroendokrinnéj odpovede na konkrétny stresový podnet je predpokladom pre racionálne ovplyvnenie reakcie organizmu počas profesionálnych záťažových situácií, pri maximálnych športových výkonoch a pri náročných diagnostických a liečebných zákrokoch. V každej z použitých záťažových situácií došlo k rýchlemu vyplaveniu katecholamínov, pričom sa ich vzájomný pomer menil podľa druhu záťaže. V chlade (30 min pri 4°C) sa zvýšila len koncentrácia cirkulujúceho noradrenalínu, adrenalín a ostatné hormóny sa nezmenili (Vigas a spol., 1988), počas hypoglykémie sa zvyšoval len adrenalín, pri fyzickej záťaži obidva katecholamíny, ale viac noradrenalín. Pri prehriatí (sauna bez následného ochladenia) sa výrazne zvyšovala koncentrácia prolaktínu (Vigaš, 1985), zistilo sa aj zvýšenie β -endorfinu, ktorého následkom môže byť eufória po saune (Jezova a spol., 1985). Výrazné zvýšenie sekrécie rastového hormónu (10 až 20 násobok východiskovej koncentrácie) sa zistilo okrem chladu a psychického stresu po väčšine podnetov, na rozdiel od kortizolu, ktorý sa zvýšil približne dvojnásobne (Vigas a spol., 1986).

Výsledky dokázali, že spektrum vyplavených hormónov a ich kvantitatívne vzťahy v strese, závisia u človeka od charakteru podnetu a v sledovaných patofyziologických situáciách majú špecifický charakter.

V regulácii neuroendokrinnéj odpovede na stresové podnety (operačná trauma, hypoglykémia, pracovná záťaž) sa pomocou farmakologického ovplyvnenia sledovala úloha významných neurotransmiterov. Práce D. Ježovej, I. Klimeša, J. Jurčovičovej a P. Tatára dokázali významný podiel centrálného α -adrenergického systému v mechanizme aktivácie HPA osi, somatotropnej a laktotropnej funkcie, pričom jednotlivé hypotalamo-hypofýzové osi riadia rozdielne podtypy α -adrenergických receptorov (Vigaš, 1985). Tieto výsledky prispeli do celkového súboru poznatkov nervových mechanizmov stimulácie sekrécie hormónov, ktoré sa v neuroendokrinológii využili na nové diagnostické testy, a ktoré sa dodnes využívajú v klinickej praxi. V spolupráci s klinickými pracoviskami sa pracovníci ústavu podieľali na riešení endokrinných a metabolických mechanizmov v patogenéze esenciálnej hypertenzie (J. Koška, A. Penesová), regulácii imunitných procesov pri reumatických chorobách (R. Imrich, Ž. Rádková, L. Macho) a v kozmickom výskume (R. Kvetňanský, L. Macho).

V priebehu experimentov na zvieratách a v klinických štúdiách na dobrovoľníkoch, sa opakovane nedarilo potvrdiť Selyeho koncepciu nešpecifickej odpovede organizmu na stresový podnet. V práci pracovníkov ústavu sa hromadili dôkazy o špecifickej neuroendokrinnéj stresovej reakcii, závislej od charakteru stresora. U potkana, na ktorom sa vykonali základné experimenty pre formulovanie Selyeho koncepcie stresu, sa jednoznačne dokázalo, že endokrinná odpoveď je prísne špecifická, pričom vyplavenie hormónov drene a kôry nadobličiek po opakovanom uchopení potkana rukou jedného expe-

rimentátora sa postupne znižuje. Ak však takto pripravené zviera rovnakým spôsobom uchopí iný experimentátor, dôjde k nadmernej endokrinnnej reakcii, ktorá je vyššia ako po prvom stresovaní potkana. Predpokladom pre potvrdenie nešpecifického charakteru stresovej odpovede by bola existencia tzv. skríženej adaptácie. Zvieratá adaptované na jeden stresový podnet by mali byť rezistentné aj na pôsobenie iných, prinajmenšom podobných typov stresorov. Výsledky získané v dobre kontrolovaných podmienkach na ústave dokázali opak, a to, že u zvierat adaptovaných na jeden psychický stresor došlo k zvýšenej neuroendokrinnnej odpovedi na iný psychický podnet (Dobrákovová a Jurčovicová, 1984). Podobne aj zvieratá adaptované na traumy v Noble-Collipovom bubne mali extrémne zvýšené vyplavovanie katecholamínov, pokiaľ boli exponované imobilizačnému stresu. Dnes je špecifická reakcia organizmu na záťažový podnet v odborných kruhoch prijatá. Obraz nešpecifickej, generalizovanej odpovede sa pozoruje len po extrémnych podnetoch (Tsigos a Chrousos, 2002).

Výsledky výskumu stresu priniesli rad pôvodných poznatkov, ktoré sa zaradili medzi podstatné prínosy v tejto vednej oblasti, citované v článkoch, súborných referátoch a monografiách v zahraničí. Na pracovisku sa od roku 1975 pravidelne organizovali medzinárodné sympóziá riešiace problematiku stresu z rozličných hľadísk. Medzi najvýznamnejšie patrí Sympóziium o katecholamínoch a iných neurotransmiteroch v strese (predseda Dr. R. Kvetňanský, spoluorganizátor sympózií prof. D. Ježová), ktoré sa v júni 2011 konalo už po desiaty raz. Zúčastňujú sa na nich najvýznamnejší vedeckí pracovníci z oblasti výskumu stresu z USA, Veľkej Británie, Francúzska, Nemecka a ďalších krajín. Organizátor týchto sympózií Dr. R. Kvetňanský zostavil a publikoval 9 vedeckých monografií.

Výskum centrálnych mechanizmov regulujúcich stresovú reakciu

V rámci Laboratória pre výskum stresu Ústavu experimentálnej endokrinológie SAV, sa v súčasnosti skúmajú dráhy a štruktúry, ktoré sa podieľajú na centrálnej regulácii stresovej reakcie u laboratórnych zvierat. Výskum sa zameriava na:

- vplyv jednorázového a opakovaného stresu na aktivitu vybraných štruktúr mozgu. Podarilo sa podrobne charakterizovať zmeny v génovej expresii enzýmov biosyntézy katecholamínov v adrenergických a noradrenergických štruktúrach mozgového kmeňa potkanov a myší. Okrem toho bolo preukázané, že v nucleus paraventricularis hypothalami dochádza ku génovej expresii enzýmov biosyntézy katecholamínov, a navyše, táto sa u zvierat exponovaných imobilizačnému stresu mení (Pirnik a spol., 2004; Mravec a spol., 2007; Kiss a spol., 2008).
- vplyv vyradenia vybraných nervových štruktúr a nervových dráh na priebeh neuroendokrinnnej stresovej reakcie. Pomocou mechanického prerušenia nervových dráh s použitím tzv. Halaszovho nožíka a elektrokoagulačnej lézie mozgových štruktúr, sa určoval význam vybraných štruktúr a dráh v regulácii aktivity sympatiko-adrenálneho systému a HPA osi u potkanov exponovaných rozličným typom stresorov (napr. imobilizácia, formálnom indukovaná bolesť). Zistilo sa, že vyradenie iba jednej katecholaminergickej štruktúry (napr. noradrenergických neurónov A5 alebo A7) nevyvoláva výraznejšie zmeny v neuroendokrinnnej stresovej reakcii. Pravdepodobne je to dôsledok toho, že na regulácii aktivity sympatiko-adrenálneho systému a HPA osi sa podieľa relatívne veľké množstvo štruktúr

Autor	Definícia
Bernard	Zaviedol pojem vnútorné prostredie (<i>milieu interieur</i>).
Cannon	Zaviedol pojem homeostáza (<i>homeostasis</i>). Skúmal úlohu sympatikového nervového systému v reakcii na záťažové situácie. Zaviedol pojem „útok alebo útek“.
Selye	Spopularizoval pojem stres, zaviedol pojmy eustres, distres, stresor a všeobecná adaptačná reakcia. Na rozdiel od Cannona sa Selye vo svojom výskume stresovej reakcie zameril hlavne na HPA os, ktorá preň predstavovala hlavnú zložku stresovej reakcie. Stres definoval ako nešpecifickú reakciu organizmu na akúkoľvek záťaž, ktorá naň pôsobí.
Mason	Kritizoval Selyeho doktrínu nešpecifickosti. Úzkosť a strach chápal ako hlavné faktory podieľajúce sa na nešpecifických reakciách pri vystavení jedinca rôznym stresorom.
Hennesy a Levin	Zaviedli psychoendokrinnú hypotézu stresu a nepokoja.
Krantz a Lazar	Definovali psychologický stres v termínoch „výmeny“ medzi organizmom a jeho vonkajším prostredím.
Munck a Guyre	Zahrnuli inhibičné účinky glukokortikoidov do vývinu „ochorení z adaptácie“.
Levine a Ursin	Zahrnuli adaptačnú biologickú reakciu do definície stresu.
Weiner	Definoval stres ako externý zážitok alebo fenomén organizmu.
Chrousos a Gold	Definovali stres ako stav disharmónie alebo ohrozenia homeostázy vyvolávajúci ako špecifické, tak nešpecifické reakcie. Genetický polymorfizmus chápu ako významný určujúci faktor individuálnej stresovej reakcie.
Palkovits, Kvetnansky et al.	Definovali stresovú reakciu ako špecifickú reakciu organizmu, ktorej neuroendokrinná charakteristika závisí od typu pôsobiaceho stresora. Každý stresor teda vyvoláva špecifickú neurochemickú reakciu na základe aktivácie pre daný stresor špecifických dráh a okruhov.
Goldstein	Definoval stres ako stav, keď očakávanie, či už geneticky naprogramované, získané predchádzajúcim učením alebo odvodené na základe okolností, nezodpovedá tomu, ako situácia v skutočnosti prebieha. Tento nesúlad medzi tým, čo je pozorované alebo pociťované a tým, čo je predpokladané alebo naprogramované, vyvoláva komplexné kompenzačné reakcie.
McEwen	Zaviedol pojem allostáza na označenie procesov adaptácie organizmu vystaveného rôznym stresorom.
Koolhaas et al.	Zdôrazňujú význam prediktability a kontrolovateľnosti ako zásadných faktorov, ktoré určujú rozsah stresovej reakcie. Ako stresor definujú podnet alebo podmienky vonkajšieho prostredia, kedy požiadavky súvisiace so stresovou reakciou prekračujú adaptačnú kapacitu organizmu.

Tabuľka 13. Teórie súvisiace s charakterizáciou stresovej reakcie (upravené podľa Pacak a Palkovits, 2001; Koolhaas a spol., 2011).

a dráh mozgu (redundancia systémov stresovej reakcie), a preto vyradenie iba jednej z nich nemá výraznejší dopad na túto reakciu. Na druhej strane, prerušenie dráh prenášajúcich signály medzi koordinačným centrom stresovej reakcie, nucleus paraventricularis hypothalami, a inými štruktúrami mozgu viedlo k signifikantným zmenám v reakcii sympatiko-adrenálneho systému a HPA osi u potkanov exponovaných imobilizačnému stresu (Kvetnansky a spol., 2006).

Výskum periférnych mechanizmov regulujúcich stresovú reakciu

Zatiaľ čo centrálné mechanizmy podieľajúce sa na regulácii neuroendokrinnnej stresovej reakcie sú relatívne dobre popísané, vplyv aferentného prenosu signálov z periférnych orgánov na rozsah a trvanie stresovej reakcie je popísaný menej podrobne. V súčasnosti sa skúma úloha prenosu signálov prostredníctvom aferentných dráh nervus vagus v regulácii aktivity sympatiko-adrenálneho systému a HPA osi u potkanov exponovaných stresorom (Mravec, 2011).

Vývoj definície stresovej reakcie

Definícia stresovej reakcie prekonala v posledných desaťročiach viacero zmien. Avšak aj napriek významným pokrokom vo výskume stresovej reakcie stále neexistuje jej jednotná a všeobecne akceptovaná definícia (tab.13). Jedna zo súčasných definícií stresu ho definuje ako stav (aktuálneho alebo predpokladaného) ohrozenia homeostázy, pričom dochádza k aktivácii adaptačnej, kompenzačnej špecifickej reakcie organizmu, ktorej cieľom je zachovať homeostázu. Táto adaptačná reakcia odráža aktiváciu špecifických centrálnych okruhov a je geneticky programovaná a modulovaná faktormi vonkajšieho prostredia (Pacak a Palkovits, 2001).

Fylogenéza systémov neuroendokrinnej stresovej reakcie

Súčasná teória charakterizujúca stres a distres vychádza z konceptu, ktorý uviedol do odbornej literatúry Charles Darwin. Autonómne zmeny, ktoré sprevádzajú emočné zážitky a ich behaviorálne prejavy sa vyvinuli, pretože predstavovali výhodu v rámci prírodného výberu, kedy jednou z výhod autonómnej aktivácie je rýchle, prípadne dopredné (anticipačné) prispôbenie činnosti organizmu pôsobiacim podnetom. Ďalšiu výhodu stresovej reakcie predstavuje fakt, že vyvoláva všeobecne zrozumiteľné vonkajšie prejavy, ktoré slúžia na komunikáciu medzi živočíchmi.

Darwin vyslovil predpoklad, že emočné prejavy a ich autonómny doprovod sa vyvinuli pôsobením síl prírodného výberu. Predpokladal, že autonómny doprovod emócií poskytol výhody nielen v príprave organizmu na naliehavé a núdzové reakcie, ale zároveň poskytol podklad pre viditeľné prejavy, ktoré slúžia významným a univerzálne pochopiteľným komunikačným funkciám v rámci daného živočíšneho druhu.

Prírodný výber uprednostnil evolúciu stresovej reakcie, nakoľko táto predstavuje základný prostriedok pre udržiavanie stabilného vnútorného prostredia organizmu. U vyšších živočíchov sa stresová reakcia vyvinula do vysokej komplexity, keď sa počas pôsobenia stresorov okrem sympatikoadrenálneho systému a HPA osi podieľajú na udržiavaní homeostázy aj ďalšie efektorové systémy. Každý z týchto systémov prekonal viacero evolučných zmien.

U vyšších stavovcov (vtáky, cicavce) je prítomná koordinovaná stresová reakcia, ktorej súčasťou je regulácia aktivity orgánových systémov noradrenalinom uvoľneným zo sympatikových nervových zakončení, katecholamínmi vyplavenými z drene nadobličiek a glukokortikoidmi uvoľnenými z kôry nadobličiek. U nižších stavovcov, obzvlášť u rýb, je autonómny nervový systém menej komplexný, a preto na reguláciu fyziologických funkcií počas stresovej reakcie slúžia prevažne katecholamíny a glukokortikoidy uvoľnené z nadobličiek. Príkladom je úplné chýbanie autonómnej inervácie kardiovaskulárneho systému u nižších stavovcov (napr. sliznatka), zatiaľ čo srdce u chrupavčitých rýb (napr. raje) je inervované iba parasympatikovými cholinergickými nervovými vláknami. Regulácia činnosti srdca je preto u týchto živočíšnych druhov závislá hlavne od cirkulujúcich katecholamínov uvoľnených z chrómafínných buniek, ktoré predstavujú modifikované postgangliové sympatikové neuróny. Významným evolučným trendom v usporiadaní systémov chrómafínných buniek u stavovcov je postupný prechod od priestorovo roztrúsených zhlukov chrómafínných buniek (často zmiešaných s inými

typmi buniek, obzvlášť s bunkami produkujúcimi steroidy) k samostatným endokrinným žľazám (Perry a Capaldo, 2010).

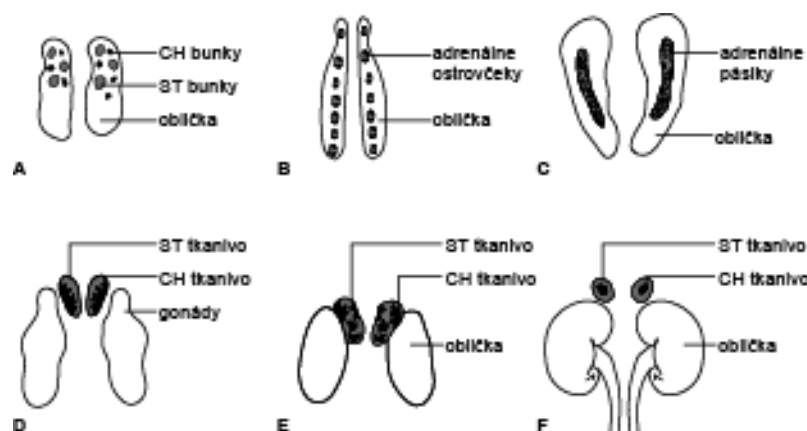
Katecholaminergický systém

Morské hviezdice obsahujú prekursor katecholamínov, látku L-DOPA, ale neobsahujú katecholamíny ani enzýmy podieľajúce sa na premene L-DOPA na katecholamíny. U väčšiny bezstavovcov je hlavným katecholamínom dopamín. Koncentrácie noradrenalínu, ak sú detegovateľné, sú nižšie ako koncentrácie dopamínu, adrenalín nie je prítomný. V orgánoch alebo v plazme obojživelníkov je hlavným katecholamínom adrenalín, u plazov môže prevažovať buď noradrenalín alebo adrenalín, pričom u cicavcov prevažuje noradrenalín. Z 31 skúmaných živočíšnych skupín majú mihule najvyššie bazálne koncentrácie cirkulujúceho dopamínu a adrenalínu, žraloky a domestikované zvieratá majú najvyššie koncentrácie noradrenalínu, a naopak úhory majú najnižšiu koncentráciu noradrenalínu.

Pôsobenie selekčných faktorov, ktoré uprednostňovali evolúciu koordinovanej aktivity systémov hormonálnej stresovej reakcie, umožňuje vysvetliť anatomické usporiadanie kôry a drene nadobličiek. U cicavcov nadobličková kôra obklopuje dreň. Tieto dve zložky nadobličiek majú veľmi rozdielny embryonálny pôvod. Chrómafínné bunky drene nadobličiek pochádzajú z ektodermálnych sympatíkových neuroblastov, ktoré migrujú anteriórne a prenikajú cez fetálnu nadobličku, ktorá je mezodermového pôvodu. Pretože krv preteká v nadobličkách z kôry do drene, má to za následok, že krv pretekajúca dreňou nadobličiek obsahuje vysokú koncentráciu steroidných hormónov pochádzajúcich z kôry. Glukokortikoidy sa významnou mierou podieľajú na regulácii syntézy adrenalínu v dreni nadobličiek. Predpokladá sa, že aj angiotenzín II tvorený v kôre, pôsobí stimulačne na uvoľňovanie hormónov z drene nadobličiek (Goldstein, 2001).

Hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálna os

HPA os ako neuroendokrinný stresový systém, predstavuje evolučne starý fyziologický systém, ktorý zohráva významnú úlohu v reakcii organizmov na zmeny vonkajšieho prostredia. U všetkých stavovcov, ktoré boli skúmané, syntetizujú neurosekrečné neuróny v hypotalame neuropeptidy zo skupiny kortikoliberínov, ktoré stimulujú v adenohipofýze uvoľňovanie adrenokortikotropného hormónu. Tento tropný hormón je uvoľňovaný do systémovej cirkulácie a viaže sa na receptory buniek kôry nadobličiek, čím stimuluje biosyntézu kortikoidov. Kortikoidy predstavujú u stavovcov primárne „stresové hormóny“ a u cicavcov sa delia do dvoch skupín, na glukokortikoidy a mineralokortikoidy, s rozdielnymi fyziologickými účinkami. Tieto rozdiely sú ale menej zreteľné u stavovcov, ktoré nepatria medzi cicavce. Tak napríklad u kostnatých rýb kortizol, klasický glukokortikoid u ľudí, zohráva významnú úlohu v regulácii vodno-soľnej rovnováhy (Denver, 2009).



Obrázok 39. Schematické znázornenie anatomickej lokalizácie a vzťahov medzi steroidogénnym tkanivom (ST; červená farba), chrómafínnym tkanivom (CH; čierna farba), obličkami a gonádami u stavovcov. A – kostnaté ryby; B – mloky; C – žaby; D – jaštery; E – vtáky; F – cicavce (upravené podľa Perry a Capaldo, 2010).

Lokalizácia chrómafínných buniek a buniek syntetizujúcich steroidy

Lokalizácia chrómafínných buniek a buniek syntetizujúcich steroidné hormóny (napr. glukokortikoidy) a vzájomné usporiadanie chrómafínných a steroidogénných buniek sa medzi jednotlivými živočíšnymi triedami výrazne líši (obr. 39).

Ryby

Usporiadanie chrómafínných buniek sa u rôznych skupín rýb výrazne líši. U sliznatiek a mihúľ sa chrómafínné bunky nachádzajú v srdci, ako aj vo veľkých vlnách, ktorými sa krv vracia do srdca. U pásožiabrovcov, ktoré predstavujú evolučne vyšší stupeň ako kruhoústnice, sú chrómafínné bunky lokalizované v oblasti paravertebrálnych autonómnych ganglií, v tzv. axilárnych telieskach. Chrómafínné bunky v axilárnych telieskach sú u týchto rýb primárnym zdrojom cirkulujúcich katecholamínov. U rýb, ktoré majú žiabre aj pľúca, sa chrómafínné bunky nachádzajú v interkostálnych artériách, ľavej zadnej srdcovej véne a v srdcovej predsieni. U kostnatých rýb, ktoré predstavujú evolučne najpokročilejšie ryby, sa chrómafínné bunky nachádzajú v stene zadnej srdcovej vény a v tesnom okolí lymfatického tkaniva obličiek, obzvlášť v anteriórnej časti obličiek. Vo všeobecnosti sú chrómafínné bunky často pozorované buď ako samostatné bunky, alebo ako zoskupenia viacerých buniek. Zoskupenia chrómafínných buniek s intrarenálnymi bunkami syntetizujúcimi steroidy sa líši medzi rôznymi druhmi kostnatých rýb. U viacerých druhov sa predpokladá prítomnosť parakrinných interakcií medzi chrómafínnymi a intrarenálnymi bunkami.

Primárnymi cirkulujúcimi katecholamínmi u rýb sú adrenalín a noradrenalín, ktoré sú syntetizované rôznymi chrómafínnymi bunkami, aj keď boli popísané chrómafínné bunky obsahujúce vezikuly s oboma týmito katecholamínmi (Perry a Capaldo, 2010).

Obojživelníky

U obojživelníkov sú chrómafinné bunky lokalizované v nadobličkách, ktoré ležia na ventrálnom povrchu mezonefrických obličiek, kde sú zoskupené s bunkami syntetizujúcimi steroidy. Ďalšie chrómafinné bunky sa môžu nachádzať v mimonadobličkových chrómafinných tkanivách, v paravertebrálnych sympatikových gangliách a v abdominálnej paraaortickej oblasti, avšak úloha buniek v týchto oblastiach nie je známa. Usporiadanie adrenálnych chrómafinných buniek sa výrazne líši medzi žabami a mlokmí. U mlokov vytvára steroidogénne tkanivo množstvo malých teliesok, nachádzajúcich sa obzvlášť v oblasti ventrálného povrchu obličiek, pričom tieto telieska sú prestúpené aj skupinami chrómafinných buniek. U nižších vetiev mlokov sú chrómafinné bunky izolované, alebo sú usporiadané v malých skupinách, väčšinou oddelene od interrenálnych buniek a často v kontakte s renálnymi bunkami. U vyšších mlokov môžu byť chrómafinné bunky zoskupené alebo izolované a nachádzajú sa na periférii skupín steroidogénnych buniek, môžu sa ale nachádzať aj izolovane v blízkosti renálnych tubulov alebo ciev. Uvedená rôznorodá lokalizácia sa zväčša vyskytuje u *Amphiumidae* a *Ambystomidae*, zatiaľ čo u *Salamandridae* a *Plethodontidae* sú chrómafinné bunky zoskupené a premiešané so steroidogénnymi bunkami. U žiab sú prítomné neprerušené pramienky obsahujúce zoskupenia chrómafinných buniek. Kompaktnosť a spojitosť chrómafinných a steroidogénnych tkanív sa postupne zvyšuje od evolučne nižších k vyšším skupinám, ako žiab, tak mlokov. U žiab sú zväčša bunky obsahujúce noradrenalín a adrenalín premiešané, bez toho, že by vykazovali preferenčné usporiadanie. Hoci aj u mlokov boli identifikované podtypy chrómafinných buniek, situácia môže byť komplikovanejšia, pretože u mloka *Triturus carnifex* je prítomný iba jeden typ chrómafinných buniek tvoriacich katecholamíny noradrenalín a adrenalín, v závislosti od funkčného cyklu súvisiaceho s teplotou vonkajšieho prostredia. V prípade, že sú teploty extrémne (zima a leto), obsahujú chrómafinné bunky veľké množstvo noradrenalínu a malé množstvo adrenalínu. Pri miernych teplotách (jar a jeseň) sa zvyšuje tvorba adrenalínu a chrómafinné bunky obsahujú takmer rovnaké množstvá noradrenalínu a adrenalínu.

Okrem katecholamínov syntetizujú a uvoľňujú chrómafinné bunky viacero peptidov, ako sú átriálny natriuretický peptid, mozgový natriuretický peptid, sérotonín, arginín-vazotocín, endozepíny, neuropeptid Y, vazoaktívny intestinálny polypeptid, kalcitonínu génovo podobný peptid a enkefalíny (Perry a Capaldo, 2010).

Plazy

U plazov tvoria nadobličky ohraničené telieska, oddelené od obličiek, pričom sa nachádzajú v tesnej blízkosti gonád a vývodných ciest vnútorných pohlavných orgánov. Výnimkou je usporiadanie nadobličiek u korytnačiek, u ktorých sú nadobličky v tesnom kontakte s ventrálnym povrchom obličiek, podobne, ako je tomu u žiab. Vo všeobecnosti sú chrómafinné a steroidogénne tkanivá zoskupené, avšak existuje výrazná variácia v stupni ich vzájomného premiešania, a preto nie je možné vytvoriť jeden všeobecne platný popis pre celú triedu. U krokodílov a korytnačiek sú chrómafinné a steroidogénne tkanivá výrazne premiešané. U *Rhinocephalia* väčšina chrómafinných tkanív vytvára zreteľné dorzálné útvary vybiehajúce medzi interrenálne povrazce, navyše mnoho ostrovčekov tvorených chrómafinným tkanivom je prítomných v steroidogénnom parenchýme a niektoré zhluky chrómafinných buniek sú prítomné na ventrálnom povrchu žľazy. U šupináčov vykazujú podobnú distribúciu s výnimkou ventrálného chrómafin-

ného tkaniva, ktoré zvyčajne u plazov chýba. Avšak existuje veľká variabilita vo vzájomnej lokalizácii chrómafinných a steroidogénnych tkanív a to nielen medzi druhmi patriacimi do rôznych čeľadí alebo podčeľadí, ale aj v rámci jedného rodu. Napríklad u *Podarcis hispanica* je chrómafinné tkanivo takmer úplne oddelené od steroidogénnej zóny a vytvára kompaktnú dorzálnu hmotu, zatiaľ čo u *Varanus exanthematicus* vytvára takmer neprerušovaný obal okolo steroidogénneho parenchýmu, pričom vysiela výbežky do centra žľazy, kde sa nachádzajú ostrovčeky chrómafinných buniek. U *Python reticularis* je zadný prúžok redukovaný a väčšina chrómafinných buniek vytvára početné ostrovčeky roztrúsené v parenchýme. Tieto rozdiely v usporiadaní korelujú s fylogenezou živočíšnych druhov, pričom vo všeobecnosti vyšší stupeň separácie medzi chrómafinným a steroidogénnym tkanivom je typický pre evolučne staršie druhy, zatiaľ čo trend k tesnejšiemu spojeniu medzi týmito dvoma typmi tkanív je charakteristický pre vývojovo mladšie druhy plazov.

Distribúcia buniek syntetizujúcich noradrenalín a adrenalín je rozdielna u rôznych tried plazov, pričom vo všeobecnosti ostrovčeky premiešané so steroidogénnym parenchýmom sú tvorené bunkami syntetizujúcimi adrenalín, zatiaľ čo bunky syntetizujúce noradrenalín a adrenalín sú prítomné v povrchových tkanivách. U mnohých šupináčov, ako je napríklad *Podarcis sicula*, sa bunky syntetizujúce noradrenalín nachádzajú vo vonkajšej vrstve zadných pramienkov, zatiaľ čo adrenalín syntetizujúce bunky sa nachádzajú vo vnútorných vrstvách, vo výbežkoch medzi steroidogénnymi povrazcami a ostrovčkami roztrúsenými medzi nimi. Podobné evolučné zákonitosti platia aj pre pomer počtu buniek syntetizujúcich noradrenalín a adrenalín, ktorý odráža stupeň separácie steroidogénnych a chrómafinných tkanív. Variácia v pomere katecholamínov odráža stupeň premiešania chrómafinných a steroidogénnych tkanív; vyššie hodnoty tohto pomeru a tým vyšší počet buniek syntetizujúcich noradrenalín korešponduje s vyšším stupňom separácie týchto dvoch tkanív, zatiaľ čo nižšia hodnota tohto pomeru (väčší počet buniek syntetizujúcich adrenalín) korešponduje s vyšším stupňom premiešania chrómafinných a steroidogénnych tkanív. Dôvodom tejto korešpondencie je to, že u plazov (podobne ako u cicavcov) je enzým PNMT, ktorý katalyzuje premenu noradrenalínu na adrenalín, aktivovaný glukokortikoidmi. Preto v prípade, že sú tieto dve tkanivá oddelené, prísun glukokortikoidov ku chrómafinným bunkám je znížený, zatiaľ čo v prípade, že stupeň premiešania je vysoký, prísun glukokortikoidov ku chrómafinným bunkám je zvýšený.

Okrem katecholamínov, chrómafinné bunky plazov syntetizujú a uvoľňujú látky, ktoré sa podieľajú aj na modulácii aktivity steroidogénnych tkanív; ANP a NPY (*Lacerta viridis*), sérotonín, vazoaktívny intestinálny polypeptid, substancia P, inhibín, hypofýzový adenylátcyklázu aktivujúci polypeptid (*Podarcis sicula*) a neurotenzín (*Waglerophis merremii*; Perry a Capaldo, 2010).

Vtáky

U vtákov môžu nadobličky predstavovať jednu mediálnu štruktúru alebo dve oddelené žľazy, vždy však v tesnom vzájomnom kontakte, v blízkosti obličiek. Žľaza je obklopená voľnou kapsulou (na rozdiel od cicavcov, kde je kapsula s nadobličkou pevne spojená), pričom oddelená steroidogénna kôra a dreň obsahujúca chrómafinné bunky nie sú prítomné. Skôr sú prítomné zhluky alebo pramienky chrómafinných buniek premiešaných s krvnými cievami a intrarenálnymi steroidogénnymi povrazcami, usporiadanými radiálne ako v subkapsulárnej zóne, tak vo vnútornej časti žľazy.

Na rozdiel od cicavcov je enzým PNMT prítomný vo všetkých chrómafínných bunkách drene nadobličiek, čím ho nemožno považovať za marker umožňujúci rozlišovať medzi bunkami syntetizujúcimi noradrenalín a adrenalín. PNMT existuje vo svojej aktívnej forme iba v bunkách obsahujúcich adrenalín. Chrómafínné bunky sú zvyčajne zmiešané a bez preferenčného usporiadania, avšak na rozdiel od ostatných skupín stavovcov, existuje u vtákov výrazná medzidruhová variácia v pomere medzi bunkami syntetizujúcimi noradrenalín a adrenalín. Tento pomer pravdepodobne odzrkadľuje rozdielne fylogenetické vzťahy u vtákov; evolučne staršie vtáky syntetizujú viac noradrenalínu, evolučne mladšie viac adrenalínu. Vtáky patriace do strednej evolučnej pozície vykazujú pomer v syntéze noradrenalínu a adrenalínu približne 1:1.

Medzi ďalšie látky uvoľňované chrómafínnymi bunkami u vtákov patria sérotonín, galanín, cholecystokinín, metionín-enkefalin, neuropeptid Y, somatostatín a ANP (Perry a Capaldo, 2010).

Cicavce

Nadobličky sú u cicavcov lokalizované na anteriórnom, resp. hornom póle obličiek. V porovnaní s inými stavovcami sú u cicavcov nadobličky usporiadané do vrstiev. Chrómafínné bunky sa nachádzajú v dreni, ktorá je obklopená kôrou, v ktorej sa nachádzajú steroidogénne bunky. Kôra nadobličiek je tvorená trom koncentricky usporiadanými vrstvami (zona glomerulosa, zona fasciculata a zona reticularis).

Anatomické usporiadanie nadobličiek u cicavcov je pozoruhodné tým, že dreň a kôra majú rozdielny embryonálny pôvod. Kôra nadobličiek pochádza z celómového epitelu a hormóny, ktoré syntetizujú jej bunky sú v lipidoch solubilné steroidy. Dreň nadobličiek pochádza z neuroektodermy a hormóny, ktoré uvoľňuje, sú rozpustné vo vode. Zatiaľ čo kôra nadobličiek predstavuje pravú endokrinnú žľazu, ktorej aktivita je regulovaná humorálne prostredníctvom ACTH, dreň nadobličiek predstavuje neuroendokrinný prevodník, uvoľňovanie katecholamínov je regulované nervovo prostredníctvom pregangliových sympatikových neurónov.

Anatomické usporiadanie kôry a drene nadobličiek je podmienené ich funkčnými interakciami. Z nich asi najvýznamnejší je regulačný vplyv glukokortikoidov na biosyntézu adrenalínu. To odráža aj usporiadanie ciev nadobličiek. Steroidné hormóny tvorené v kôre sú krvnou cestou transportované do drene, kde glukokortikoidy ovplyvňujú biosyntézu adrenalínu (Pohorecky a Wurtman, 1971; podrobnejšie pozri časť Sympatikoadrenálny systém).

Glukokortikoidy u sociálnych cicavcov

Hladiny glukokortikoidov závisia od viacerých faktorov, medzi ktoré patria aj pohlavie a sociálne postavenie jedinca v skupine. Vzťah medzi sociálnym postavením a hladinami glukokortikoidov vykazuje značnú variabilitu a nie je možné ho vždy odvodiť iba na podklade behaviorálnych štúdií. Variabilitu tohto vzťahu môže ovplyvniť napríklad fylogénéza, správanie, faktory súvisiace so sociálnym usporiadaním skupiny a rozmnožovaním, ako aj domestikácia. V prípade, že je sociálna hierarchia vopred určená, je stabilná a pre jej udržanie sa nemusí viesť boj, potom mávajú dominantní jedinci vyššie hladiny glukokortikoidov. Naopak, ak je dominancia udržiavaná neustálym bojom, mávajú dominantní jedinci hladiny glukokortikoidov nižšie. U niektorých živočíšnych

druhov sa ale hladiny glukokortikoidov medzi dominantnými a submisívnymi jedincami nelíšia. V prípade, že podriadení jedinci reprodukčne nekonkurujú dominantným, môžu byť vystavení menšiemu napádaniu, čoho dôsledkom môžu byť nižšie hladiny glukokortikoidov. Naopak, v prípade, že si dominantní jedinci svoje výhradné rozmnožovanie vynucujú pomocou agresie, sú submisívni jedinci stresovaní a majú vyššie hladiny glukokortikoidov. Väčšinou je uvedená sociálna kontracepcia (rozmnožovanie sa iba dominantného páru) podmienená vopred daným sociálnym usporiadaním a teda nezávisí od samotnej výšky hladín glukokortikoidov.

Na základe vyššie uvedených faktov sa môže zdať, že dominantné postavenie je výhodnejšie, nakoľko dominantní jedinci kontrolujú rozdelenie limitovaných zdrojov (napr. potrava, partneri k páreniu) a väčšinou teda majú väčší reprodukčný úspech ako jedinci submisívni. Dominancia má ale aj svoje negatíva, ako sú napríklad vyššie hladiny glukokortikoidov podmienené stresom vznikajúcim v dôsledku obrany skupiny, teritória a udržiavania svojho vedúceho postavenia, čo môže spôsobovať zdravotné komplikácie (vysoký krvný tlak, alteráciu metabolizmu sacharidov a iné). Okrem toho, môžu byť u niektorých živočíšnych druhov zvýšené hladiny glukokortikoidov dôsledkom stresu, vznikajúceho pri vyššej hustote populácie (Skarlandtová a spol., 2010).

Experimentálny výskum stresu

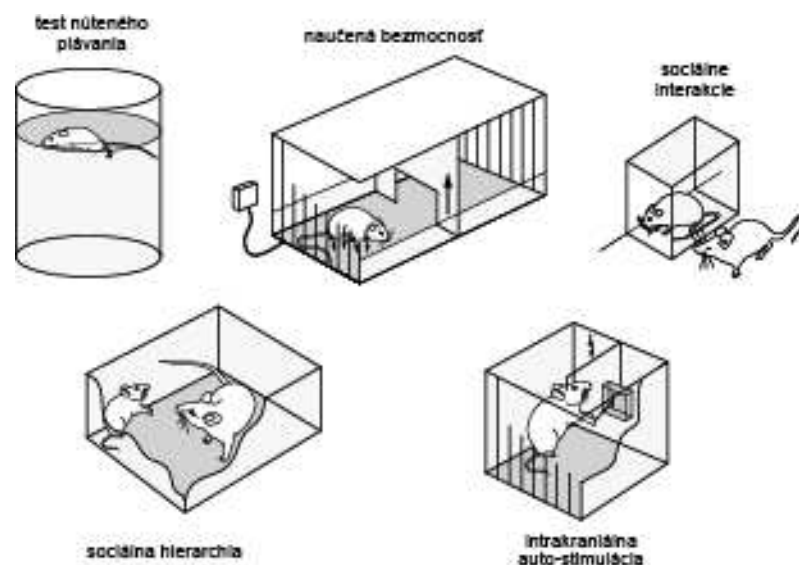
Výskum stresu prebieha v rámci experimentálnych štúdií, v ktorých sa využívajú laboratórne zvieratá, predovšetkým potkany a myši, ako aj v rámci klinických štúdií na dobrovoľníkoch (obr. 40).

Je potrebné uviesť, že vo všeobecnosti sa výskum stresu sústreďuje na sledovanie vplyvu „negatívnych“ podnetov, stresorov. Avšak „pozitívne“ podnety, ako je napríklad nové odmeňovanie, môžu taktiež viesť k značnej aktivácii stresovej reakcie, nakoľko jedinci sú výrazne motivovaní opakovane si zabezpečiť pôsobenie pozitívnych podnetov (Ulrich-Lai a Herman, 2009).

Výskum stresovej reakcie u laboratórnych zvierat

Modely stresu, v ktorých sa sleduje vplyv určitého stresora na neuroendokrinné, behaviorálne a ďalšie reakcie u laboratórnych zvierat, zásadnou mierou prispeli k objasneniu mechanizmov stresovej reakcie a jej vplyvu na fyziologické a patologické procesy prebiehajúce v organizme. Používanie modelov stresu vychádza z predpokladu, že biologické mechanizmy stresovej reakcie sú vo všeobecnosti u zvierat a ľudí podobné. Výskum stresu založený na využívaní modelov stresu rozpracoval Hans Selye. Od tohto obdobia sa postupne začali vzájomne dopĺňať experimentálne nálezy získané u experimentálnych zvierat a u dobrovoľníkov. Rozvoj molekulárnych a zobrazovacích metód umožnil výrazný pokrok vo výskume mechanizmov stresovej reakcie, ku ktorému došlo v posledných desaťročiach.

Pri používaní modelov stresu u zvierat vyvstáva otázka validity. Model, v ktorom sa skúma vplyv stresorov u zvierat totiž nikdy neumožní úplne napodobniť situáciu u ľudí, či už vzhľadom na použitý podnet, ktorý vyvoláva stresovú reakciu, alebo vzhľadom na reakcie, ktoré takýto podnet vyvolá. Ďalším faktorom je individualita stresovej reakcie. Zatiaľ čo v klinických štúdiách sa berie do úvahy význam individuálnej variácie vo vulnerabilite na pôsobiace stresory, štúdie používajúce zvieratá sa začínajú zaoberať významom individuálnych variácií v stresovej reakcii iba v poslednom období. Okrem toho, významným je aj fakt, že v interpretácii experimentálnych výsledkov dominujú maladaptívne dôsledky a možné prospešné a adaptačné aspekty sú diskutované iba výnimočne. Nakoľko však základným cieľom stresovej reakcie je zvládnuť pôsobenie nepriaznivých faktorov vonkajšieho prostredia, interpretácia dôsledkov stresovej reakcie by mala zahŕňať analýzu „výdavky-zisky“ vo vzťahu k záťaži pôsobiacej vo vonkajšom prostredí (Koolhaas a spol., 2006).



Obrázok 40. Schematické znázornenie vybraných modelov stresu používaných u laboratórnych zvierat (upravené podľa Krishnan a Nestler, 2008).

Validita

Validita modelov stresu používajúcich laboratórne zvieratá pri výskume ľudských chorôb sa posudzuje podľa viacerých kritérií. Model by mal dostatočne napodobňovať ako vznik, tak aj symptomatológiu so stresom súvisiacej choroby u ľudí. Model by mal taktiež vychádzať z rovnakých fyziologických a neurobiologických mechanizmov ako daná choroba u ľudí. Okrem toho by mala byť liečba, ktorá je účinná pri liečbe ľudí, účinná aj v danom modeli (Koolhaas a spol., 2006).

Modely stresu a experimentálne zvieratá

Pri štúdiu stresu sa využíva celé spektrum modelov, z ktorých niektoré sú založené na relatívne selektívnom pôsobení jedného stresora (napr. hemorágia, hypoglykémia), zatiaľ čo iné predstavujú komplex rôznych stresorov (napr. imobilizačný stres). Pri štúdiu stresu sa najčastejšie používajú hlodavce (napr. potkan, myš). U týchto zvierat je možné sledovať aj účinky pôsobenia psychologických stresorov, avšak pri interpretácii získaných údajov je potrebné brať do úvahy fakt, že zásadným rozdielom medzi stresovou reakciou u laboratórnych zvierat a reakciou u ľudí je psychologické spracovanie signálov sprevádzajúcich pôsobenie stresorov.

Typ stresora

Pri výskume stresu predstavuje významný faktor kontrolovateľnosť a predpovedateľnosť. Pri pôsobení stresora sú to práve kontrolovateľnosť a predpovedateľnosť, ktoré vý-

znamnou mierou podmieňujú výsledný negatívny vplyv pôsobiaceho stresora na organizmus. Pri výskume stresu sa často chybne predpokladá, že kontrolovateľnosť a predpovedateľnosť sú faktory, ktoré môžu dosahovať iba dve hodnoty (napr. úplnú alebo žiadnu kontrolovateľnosť). Pritom v každodenných situáciách môže kontrolovateľnosť a predpovedateľnosť dosahovať rôzne hodnoty (Koolhaas a spol., 2006).

Frekvencia, dĺžka trvania a intenzita stresora

Okrem typu stresora sú významnými faktormi podmieňujúcimi jeho vplyv na organizmus frekvencia, dĺžka trvania a intenzita stresora. Chronické pôsobenie stresora sa vo všeobecnosti považuje za faktor, ktorý významnou mierou podmieňuje negatívne pôsobenie na činnosť organizmu. Avšak viaceré modely chronického stresu sú založené na striedavom používaní akútneho averzívneho podnetu, ktoré sa denne menia. Príkladom chronického stresu je umiestnenie subordinovaného jedinca do blízkosti dominantného jedinca tak, že sa nachádzajú navzájom relatívne blízko, pričom sú ale fyzicky separovaní (Koolhaas a spol., 2006).

Imobilizačný stres

Ukutočňuje sa v dvoch základných prevedeniach:

- obmedzenie pohybu (restrain): laboratórne zviera je umiestnené do nádoby trubcového tvaru, ktorej rozmery sú približne rovnaké, ako rozmery tela zvieraťa;
- imobilizácia (immobilization): predstavuje komplexný stresový model, ktorý zahŕňa obmedzenie pohybu, zabránenie príjmu potravy a vody, nové prostredie, separáciu, zvýšené straty tepla, sťaženie respirácie a obmedzenie prekrvenia končatín spojené s bolestivou signalizáciou. Laboratórne zvieratá majú fixované všetky štyri končatiny o obalené kovové nadstavce špeciálnych, na tento účel upravených imobilizačných dosiek.

Uchopenie zvieraťa

Uchopenie zvieraťa do ruky (handling) predstavuje v porovnaní s imobilizáciou miernejší typ stresora. Rozsah neuroendokrinného stresového reakcie závisí od toho, či so zvieraťom daný experimentátor už v minulosti manipuloval (ak áno, ako často), či bol handling spojený s bolestivým podnetom (napr. injekčná aplikácia látok), ako aj od ďalších faktorov (napr. od typu rukavice použitej experimentátorom).

Éterový stres

Éterové výpary výrazne stimulujú čuchové oblasti mozgu. Zvieratá sa exponujú 3-minútovému pôsobeniu éterových výparov, ktoré predstavujú výrazný pachový stimul. Do sklenej nádoby sa vloží vata nasiaknutá éterom, ktorá sa prekryje krytom s otvormi, na ktorý sa následne umiestni experimentálne zviera. Nádoba sa uzatvorí vekom, čím sa dosiahne dostatočná koncentrácia éterových výparov.

Hypoglykemický stres

Inzulín navodzuje hypoglykemický stres, ktorý výrazne zvyšuje aktivitu adrenomedulárnej zložky sympatikoadrenálneho systému, čo vedie k zvýšeniu plazmatických hladín adrenalínu. Inzulín (5 IU/kg hmotnosti zvierťa) sa aplikuje intraperitoneálne. V experimentoch, v ktorých sa má zabrániť vplyvu bolestivého podnetu spôsobeného vpichom ihly, sa podáva inzulín zvieratám prostredníctvom intraperitoneálne implantovanej kanyly.

Obdobou hypoglykemického stresu je glukoprivácia navodená podaním 2-deoxyglukózy. Táto látka je bunkami vychytávaná podobne ako glukóza, a následne vstupuje do metabolických procesov, v ktorých je glukóza substrátom. 2-deoxyglukóza pôsobí ako kompetitívny inhibítor glykolýzy a inhibítor membránového transportu pre glukózu a manózu (Rezek a Kroeger, 1976).

Modely nociceptívneho stresu

Formalínový stres

Subkutánna aplikácia formalínu predstavuje jeden z najrozšírenejších zvieracích modelov bolesti. 4%-ný formalín v objeme 0,2 ml/100 g hmotnosti zvierťa sa aplikuje subkutánne v oblasti zadnej končatiny. Formalín sa aplikuje injekčnou ihlou zvieratám fixovaným úchopom. V experimentoch, v ktorých sa má zabrániť stresu z manipulácie, ako aj bolestivému vplyvu vpichu ihly, sa formalín podáva kanylou implantovanou do subkutánneho priestoru femorálnej oblasti.

Kapsaicínom indukovaná bolesť

Podobne ako subkutánne podanie formalínu, aj subkutánne podanie kapsaicínu predstavuje často používaný zvierací model bolesti. V experimentoch sa podáva 0,2 ml/100 g hmotnosti zvierťa 0,2 %-ného kapsaicínu. Kapsaicín je potrebné rozpustiť v roztoku, ktorý je tvorený 10 %-ami 90 %-ného etanolu, 20 %-ami Tween 80 a 70 %-ami fyziologického roztoku.

Chladový stres

Zvieratá sa umiestnia do miestnosti, ktorej teplota sa pohybuje v rozmedzí 3–5°C. Pri dlhodobejšej expozícii chladu (kontinuálne, počas 28 dní) v prvej etape dochádza v dôsledku intenzívnej aktivácie termoregulačných mechanizmov k poklesu telesnej hmotnosti experimentálnych zvierat. Neskôr sa ich telesná hmotnosť začne zvyšovať, ale už nedosiahne úroveň hmotnosti zvierat rovnakého veku chovaných pri laboratórnej teplote. Pre pôsobenie chladového stresu je charakteristická prednostná aktivácia sympatikoneurálneho systému.

Hemoragický stres

Zvieratá majú do cievneho riečiska implantovanú kanylu, prostredníctvom ktorej je možné znížiť objem cirkulujúcej krvi (5–30 %). Odobratie väčšieho množstva krvi vedie k rozvoju šokového stavu.

Intraperitoneálna aplikácia hypertonického roztoku

Injekčne sa intraperitoneálne aplikuje hypertonický roztok NaCl. Aplikácia hypertonického roztoku NaCl pôsobí iritačne na peritoneum a vyvoláva zmeny v osmolalite krvnej plazmy.

Test núteného plávania

Test sa používa ako model testovania účinku antidepresív u hlodavcov a zároveň pôsobí ako silný stresový faktor. Zviera sa umiestni do úzkej valcovej nádoby naplnenej vodou, z ktorej nemá možnosť úniku. Zaznamenáva sa správanie zvieraťa, ktoré možno rozdeliť do troch fáz. V iniciálnej fáze (*struggling*) sa zviera snaží aktívne uniknúť z nádoby. V nasledujúcej fáze (*swimming*) sa zviera drží nad hladinou a vykonáva krúživé pohyby vo valci. V poslednej fáze (*floating*) už zviera nevykonáva žiadny aktívny pohyb, iba pohyb nevyhnutný na udržanie hlavy nad hladinou vody.

Sociálne stresory

Jednotlivé druhy cicavcov žijú v určitých sociálnych útvaroch. Narušenie sociálnych vzťahov pritom predstavuje jeden z najvýraznejších stresorov. Viaceré štúdie preukázali, že stabilita sociálneho prostredia je významným faktorom ovplyvňujúcim zdravotný stav jedinca a vznik chorôb. Príkladom je vyšší výskyt hypertenzie a iných kardiovaskulárnych porúch u myši a opíc žijúcich v nestabilných sociálnych skupinách, pričom tieto sa vyskytujú hlavne u dominantných a submisívnych samcov. Žalúdočné vredy sa vyskytujú hlavne u jedincov vylúčených zo sociálnej skupiny. Podobne existuje preukázaný vzťah medzi pozíciou v spoločenskej hierarchii a chorobami podmienenými dysfunkciou imunitného systému.

Význam sociálnych faktorov bol preukázaný aj stres redukujúcim a pufrujúcim účinkom sociálnej podpory, pričom tento fenomén je dávno známy u ľudí, ale jeho mechanizmy sú známe iba čiastočne. Sociálna podpora je významným faktorom aj u zvierat (Koolhaas a spol., 2006).

Expozícia dominantnému jedincovi alebo predátorovi

Subordinovaný jedinec je exponovaný dominantnému jedincovi, prípadne zviera, ktoré je prirodzenou korisťou, sa vystaví vizuálnemu kontaktu s predátorom. Ide o model stresu, s ktorým sa človek stretáva pomerne často. Subordinované myši vykazujú anxiété podobné správanie v otvorenom priestore a vo vyvýšenom plusovom bludisku a tiež dochádza k zvýšenému obratu noradrenalínu v ich mozgu (Costa-Pinto a Palermo-Neto, 2010).

Izolačný stres

Najčastejšie používané laboratórne zvieratá, potkany a myši, sú živočíchy, ktoré žijú v skupinách. Ak sú potkan alebo myš umiestnené v chovnej nádobe osamote, vedie to k vzniku tzv. separačného stresu. Napríklad, aj keď sú u myši, ktoré boli vystavené izolačnému stresu, kľudové hladiny kortikosterónu podobné kontrolným hodnotám, expozícia takýchto jedincov imobilizačnému stresu vedie k vyššiemu vyplaveniu kortikosterónu (Hermes a spol., 2009). Okrem toho izolované myši trávajú menej času

v otvorených ramenách vyvýšeného plusového bludiska, čo poukazuje na vyššiu mieru anxiety týchto jedincov (Costa-Pinto a Palermo-Neto, 2010).

Model založený na pozorovaní iného jedinca exponovaného stresoru

Jedinec môže pozorovať iného jedinca toho istého živočíšneho druhu, ktorý je vystavený pôsobeniu určitého stresora (napr. elektrickému šoku). Jedinec (pozorovateľ) vykazuje podobné zmeny v aktivite mozgu, správaní a imunitných reakciách ako jedinec priamo vystavený pôsobeniu stresora (Costa-Pinto a Palermo-Neto, 2010).

Model opatrovateľskej starostlivosti

Laboratórne zviera je umiestnené do kletky spoločne s chorým jedincom toho istého živočíšneho druhu. Tento model umožňuje sledovať vnímanie symptómov choroby jedincom žijúcim spoločne s chorým zvieraťom (Costa-Pinto a Palermo-Neto, 2010).

Separačný stres

Mláďatá sú vo včasnom veku separované na určité obdobie od matky. Tento typ stresu umožňuje študovať vplyv faktorov pôsobiacich vo včasných vývinových štádiách na reaktivitu jedinca v dospelosti.

Klinicky používané stresory

Pre štúdium vplyvu stresu na ľudský organizmus je možné používať iba tie stresory, ktoré nevyvolávajú nadmernú bolesť, utrpenie a ani ireverzibilné štrukturálne a funkčné poškodenie tkanív. Medzi najčastejšie používané stresory v klinických štúdiách na dobrovoľníkoch patria:

- riešenie matematických úloh v určenom časovom intervale;
- vystúpenie pred publikom;
- inzulínom indukovaná hypoglykémia;
- ortostáza.

Metódy využívané na posúdenie aktivity systémov stresovej reakcie

Dreň nadobličiek

Posúdiť funkcie drene nadobličiek je relatívne jednoduché. Plazmatické hladiny adrenalínu odrážajú aktivitu drene nadobličiek, aj keď krátky biologický polčas adrenalínu v plazme, vychytávanie svalmi a technická obtiažnosť pri detekcii bazálnych hladín obmedzujú využitie tohto prístupu. Vylučovanie adrenalínu v moči umožňuje posúdenie adrenomedulárnej sekrécie v čase, aj keď obmedzená senzitivita adrenalínu v moči na zmeny v sekrécii drene nadobličiek a zmeny vo vychytávaní katecholamínov, spôsobené obličkovými ochoreniami, komplikujú interpretáciu údajov získaných z analýzy moču. Zvýšenie hladín adrenalínu v plazme a moči je ale dobrým ukazovateľom adrenomedulárnej aktivácie (Young a Landsberg, 1998).

Sympatikový nervový systém

Posúdenie aktivity sympatikového nervového systému je oveľa problematickejšie. Každý postup, ktorý bol použitý na posúdenie funkčného stavu sympatikových nervov má určité výhody aj nevýhody a žiaden z nich nie je úplne vyhovujúci z pohľadu senzitivity a špecificity. Preto sa často používa súčasne viac ako jeden postup (Young a Landsberg, 1998).

Hladiny noradrenalínu v plazme a moči

Plazmatický noradrenalin je tvorený malou časťou synapticky uvoľneného neurotransmitera, ktorý sa vyhol spätnému vychytaniu a metabolizmu v noradrenergickej synapse. Dôsledkom je fakt, že plazmatické hladiny noradrenalínu sú zväčša pod prahom potrebným na stimuláciu adrenergických receptorov. Oproti tomu adrenalin stimuluje adrenergické receptory už pri fyziologických hladinách, ako je možné očakávať pri cirkulujúcich hormónoch. Plazmatické hladiny noradrenalínu nepredstavujú citlivý ukazovateľ sympatikovej nervovej aktivity. Ak je noradrenalin podaný infúzne, hladiny

potrebné pre stimuláciu sympatikom sprostredkovaných procesov prevyšujú plazmatické hladiny noradrenalinu, ktoré sú prítomné počas fyziologickej stimulácie daného procesu. Naviac, keď je sympatikový nervový systém aktivovaný, procesy sprostredkované aktiváciou adrenergických receptorov sú stimulované ešte pred tým, ako je možné dokázať zvýšenie cirkulujúceho noradrenalinu. Sprievodný vzostup v odstraňovaní noradrenalinu môže sprevádzať zmeny v sympatikovej nervovej aktivite, čím dochádza k obmedzeniu vplyvu zmien v sympatikovej nervovej aktivite na plazmatické hladiny noradrenalinu. Preto aj keď vzostup hladín noradrenalinu nie je výrazný, v špecifických situáciách to nevylučuje možnosť, že dochádza k významnej aktivácii sympatikového nervového systému.

Periférne plazmatické hladiny noradrenalinu postrádajú špecifitu z dvoch dôvodov. Po prvé, dreň nadobličiek uvoľňuje ako adrenalin, tak noradrenalin a preto vzostup plazmatických hladín noradrenalinu nemusí odrážať iba aktivitu sympatikových nervov. Po druhé, venózna koncentrácia noradrenalinu je ovplyvňovaná procesmi, ktoré pomáhajú odstraňovať noradrenalin z arteriálnej plazmy a uvoľňovať ho do venóznej krvi. Odstraňovanie sa pohybuje medzi 30–50 % a je veľmi citlivé na krvný prietok, zatiaľ čo uvoľňovanie noradrenalinu závisí od vyplavovania zo sympatikových nervových zakončení. Pretože krvný prietok a aktivita sympatikového nervového systému varujú počas rôznych podmienok, venózne hladiny závisia od uvedených faktorov ako aj od arteriálnych hladín noradrenalinu, ktorý sa nachádza v krvi pretekajúcej inervovaným tkanivom. Plazmatický noradrenalin v antekubitálnej venóznej plazme odráža primárne uvoľňovanie noradrenalinu v tkanivách predlaktia. Pretože sympatiková nervová aktivita v jednotlivých tkanivách alebo orgánových systémoch nie je uniformná, hladiny noradrenalinu vo venóznej plazme z predlaktia nemusia odrážať zmeny v sympatikovej aktivite v iných tkanivách. Príkladom sú rozdielne hodnoty plazmatických hladín noradrenalinu u kriticky chorých pacientov určené v krvi odobratej z vena cubiti a v krvi získanej odberom z centrálného venózneho katétra.

Aj napriek uvedeným obmedzeniam hladiny noradrenalinu určené z antekubitálnej venóznej krvi umožňujú odhadnúť stupeň sympatikovej nervovej aktivity. Aktivita sympatikových nervov a plazmatické koncentrácie noradrenalinu navzájom korešpondujú počas rôznych situácií a liečba, ktorá znižuje sympatikovú nervovú aktivitu, tak tiež znižuje plazmatické hladiny noradrenalinu u zvierat aj u ľudí. Naviac, fyziologické vplyvy, ktoré zvyšujú aktivitu sympatikového nervového systému, vyvolávajú aj zvýšenie plazmatických hladín noradrenalinu (napríklad pri zmene polohy tela). Rozsah vzostupu plazmatických hladín noradrenalinu je ukazovateľom funkčnej rezervy sympatikového nervového systému. Neschopnosť zvýšiť plazmatické hladiny noradrenalinu počas poklesu krvného tlaku poukazuje na dysfunkciu sympatikového nervového systému.

Rovnaké kritérium platí aj pre vylučovanie noradrenalinu močom. Aj keď časť noradrenalinu v moči pochádza z renálnych sympatikových nervov, prevažná časť odráža koncentráciu noradrenalinu v arteriálnej krvi. Vylučovanie noradrenalinu do moču je primeraným parametrom pre odhad plazmatických koncentrácií noradrenalinu integrovaného v čase a počas väčšiny situácií odráža aktivitu sympatikového nervového systému (Young a Landsberg, 1998).

Kanylačné techniky u zvierat

U zvierat sú určovania hladín plazmatických katecholamínov často obtiažne interpretovateľné, nakoľko pri získavaní vzoriek plazmy je často potrebné manipulovať so zvieraťom (napr. uchopenie, znehybnenie), čo vedie k rýchlemu vzostupu plazmatických hladín katecholamínov a s určitým oneskorením aj k vzostupu plazmatických hladín kortikosterónu. Z toho dôvodu sa používa metóda implantácie chronickej kanyly do venózneho (vena jugularis) alebo arteriálneho (chvostová artéria) systému laboratorného zvieraťa. Táto metóda umožňuje bezstresový a opakovaný odber krvi u daného zvieraťa (Mravec, 2009).

Kinetické techniky

Kinetické štúdie, využívajúce infúziu rádioaktívne značeného noradrenalínu, môžu byť senzitívnejšie ako jednoduché meranie plazmatického noradrenalínu pri určovaní celkového stupňa sympatikovej nervovej aktivity. Tieto postupy umožňujú vypočítať rýchlosť, s akou sa objaví v cirkulácii noradrenalín a korigovať alterácie odstraňovania plazmatického noradrenalínu, čo obmedzuje zmeny v plazmatických hladinách noradrenalínu. V prípade, že sa spoja s katetrizáciou vény v špecifických anatomických oblastiach alebo orgánových systémoch, umožňujú kinetické metódy výpočet podielu rôznych oblastí organizmu na celkovom obsahu noradrenalínu v plazme. Počas fyziologických situácií sa na celkovom cirkulujúcom množstve noradrenalínu podieľajú podstatným dielom pľúca, avšak pri hypertenzii, cirhóze alebo kongestívnom zlyhaní srdca stupeň uvoľňovania noradrenalínu v srdci a obličkách môže byť zvýšený aj vtedy, keď množstvo noradrenalínu určené v krvi odobranej z vény predlaktia je buď normálne alebo mierne zvýšené. Pokus o odvodenie ďalších informácií z infúzie značeného noradrenalínu pri využití komplexných matematických modelov nepriniesol informácie s väčšou výpovednou hodnotou, ako poskytovali informácie získané z analýzy rýchlosti objavenia sa a odstraňovania noradrenalínu z plazmy. Napriek ich výhodám sa ale infúzia značeného noradrenalínu širšie v klinickej praxi nevyužíva.

U zvierat, kinetické techniky určovania obratu noradrenalínu v sympatikových nervoch jednotlivých tkanív zodpovedajú frekvencii akčných potenciálov v sympatikových nervoch a preto poskytujú tkanivovo špecifické informácie, týkajúce sa sympatikovej aktivity v periférnych tkanivách. Určovanie obratu noradrenalínu v tkanivách sa u ľudí nepoužíva (Young a Landsberg, 1998).

Záznam elektrickej nervovej aktivity

Alternatívny prístup určovania aktivity sympatikového nervového systému zahŕňa priamy záznam prenosu signálov sympatikovými nervami. Snímacie elektródy sú umiestnené transkutánne, zvyčajne na peroneálny nerv dolnej končatiny, čo umožňuje posúdiť prenos nervových vzruchov v sympatikových vláknach inervujúcich kostrové svaly. Tieto postupy sú invazívne, technicky náročné a realizovateľné iba v krátkodobých štúdiách, ale prinášajú užitočné informácie, týkajúce sa regulácie sympatikovej nervovej aktivity v danom tkanive. Avšak uvoľňovanie neurotransmiterov zo sympatikových nervových zakončení nie je lineárne závislé od frekvencie akčných potenciálov. Navyše, veľké množstvo faktorov ovplyvňuje presynaptickú membránu v zmysle zvýšenia alebo zníženia pravdepodobnosti, že prichádzajúce akčné podnety spustia uvoľnenie

neurotransmitera. Okrem toho, hustota sympatikovej inervácie v periférnych tkanivách je modifikovaná počas vývinu, alebo v dôsledku pôsobenia patologických procesov. Pretože sú eferentné signály distribuované na všetky vetvy dendritického vetvenia, zmeny v denzite sympatikových nervových zakončení môžu narušiť vzťahy medzi prenosom signálov a uvoľňovaním neurotransmitera. Tento metodický problém je možné prekonať kombinovaným meraním plazmatických hladín noradrenalínu a záznamom elektrickej nervovej aktivity (Young a Landsberg, 1998).

Ďalšie prístupy

Na určovanie sympatikovej nervovej aktivity sa používa niekoľko ďalších metód. Počas exocytózy sú spoločne s katecholamínmi uvoľňované aj ďalšie látky, ako napríklad DBH a chromogranín. Aj keď plazmatická aktivita DBH a hladiny chromogranínu A sú zvýšené v situáciách, počas ktorých dochádza k vzostupu sympatikovej nervovej aktivity, tieto zmeny sú malé v porovnaní so zmenami plazmatických hladín noradrenalínu a stupňom stimulácie sympatikového nervového systému. Tieto metódy sú preto relatívne málo senzitívny ukazovateľmi sympatikovej nervovej aktivity. Preto určovanie aktivity DBH a hladín chromogranínu A nie je vhodnou alternatívou vzhľadom na určovanie plazmatických hladín noradrenalínu ako markera, ktorý umožňuje posúdiť sympatikovú aktivitu u ľudí (Young a Landsberg, 1998).

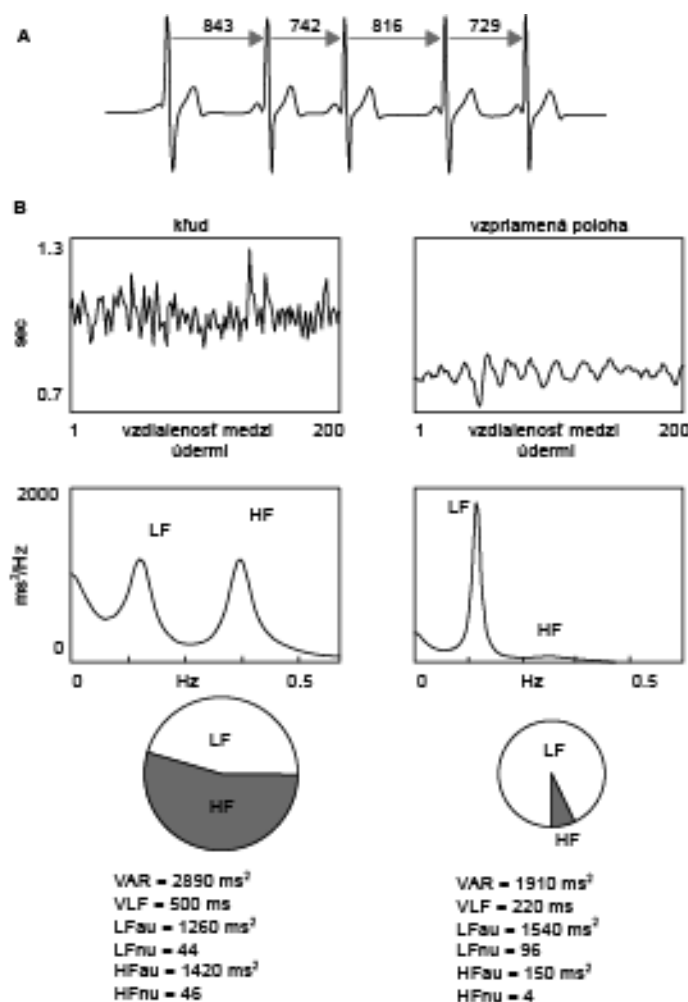
Neinvazívne metódy

Medzi klinicky využiteľné neinvazívne metódy, umožňujúce posúdiť aktivitu systémov stresovej reakcie, HPA osi a sympatiko-adrenálneho systému, patrí vyšetrenie potu, slín a variability srdcovej frekvencie (HRV). Výhodou uvedených metód je ich nenáročnosť, minimálna záťaž pre pacienta a možnosť opakovaného vyšetrenia. Preto je ich možné použiť v rôznych situáciách (Marques a spol., 2010).

Variabilita srdcovej frekvencie

Záznam variability srdcovej frekvencie umožňuje posúdiť aktivitu sympatikových nervov inervujúcich srdce. Spektrálna analýza srdcovej frekvencie je založená na matematickej analýze spontánnej fluktuácie v srdcovej frekvencii. Avšak spektrálna analýza srdcovej frekvencie nepredstavuje jednoznačnú metódu umožňujúcu určiť kardiálnu sympatikovú aktivitu.

Srdcová frekvencia závisí od aktivity pacemakerových buniek sinoatriálneho uzla. Ani za bazálnych okolností nie sú však intervaly medzi nasledujúcimi kontrakciami rovnaké (obr. 41). Srdcová frekvencia neustále varíruje v dôsledku mnohých spolupôsobiacich faktorov. Podobne ako veľa iných orgánov, aj srdce je inervované oboma základnými oddielmi autonómneho nervového systému. Bunky sinoatriálneho uzla sú inervované parasympatikovými vláknami nervus vagus a vláknami torakálneho oddielu sympatikového nervového systému, ktoré spomaľujú alebo zrýchľujú srdcovú frekvenciu. Ak sa vagové a sympatikové motorické dráhy, ktoré inervujú srdce, farmakologicky zablokujú (napr. podanie atropínu a propranololu), bude srdcová frekvencia vyššia ako za kontrolných podmienok. To znamená, že činnosť srdca je tonicky inhibovaná vagovými nervami. Pokojová rovnováha autonómnych nervov, ktoré inervujú srdce, uprednostňuje šetrenie energie prevahou parasympatikových vplyvov na činnosť srdca.



Obrázok 41. Variabilita srdcovej frekvencie. Aj za pokojových podmienok je časový interval medzi nasledujúcimi kontrakciami srdca premenlivý, čo na EKG zázname dokumentuje rozdielna vzdialenosť medzi nasledujúcimi R vlnami (A). Variabilita srdcovej frekvencie v pokoji a pri zaujatí vzpriamenej polohy (B; upravené podľa Montano a spol., 2009).

Kľudová srdcová frekvencia je preto v dôsledku prevažujúceho vagotonusu charakterizovaná relatívne veľkou variabilitou časových intervalov medzi dvoma nasledujúcimi kontrakciami, nakoľko sympatický účinok na srdce je príliš nízky na to, aby vyvolal rýchle zmeny v časových intervaloch medzi kontrakciami (Thayer a Sternberg, 2006).

Analýza HRV poskytuje informácie o autonómnej regulácii činnosti kardiovaskulárneho systému za fyziologických aj patologických situácií, ako sú hypertenzia, akútne

infarkt myokardu, srdcové zlyhávanie, diabetes mellitus a riziko náhlej srdcovej smrti (Manzella a Paolisso, 2005; Valentini a Parati, 2009).

Metódy, ktoré umožňujú posúdiť HRV, zahŕňajú hodnotenie časových charakteristík a frekvenčných spektier. Spektrálna analýza sa často používa na posúdenie autonómnej regulácie činnosti srdca. U ľudí sa veľkosť spektrálnej hustoty srdcovej frekvencie zvyčajne analyzuje v 3 frekvenčných oblastiach: veľmi nízka frekvencia (vLF; pod 0,04 Hz), nízka frekvencia (LF; 0,04–0,15 Hz) a vysoká frekvencia (HF, 0,16–0,4 Hz), pričom vo väčšine publikácií sa pozornosť zameriava na určenie LF a HF zložiek variability srdcovej frekvencie. Variabilita srdcovej frekvencie v oblasti HF odráža hlavne parasympatikový vplyv na činnosť srdca, zatiaľ čo variabilita v oblasti LF odráža ako sympatikový, tak aj parasympatikový modulačný vplyv (obr. 41; Valentini a Parati, 2009).

Stres a emócie

Emócie významnou mierou ovplyvňujú poznávacie procesy a správanie. Okrem toho spájajú procesy prebiehajúce v centrálnom nervovom systéme s fyziologickými zmenami v činnosti vnútorných orgánov. Tieto spoje sú tvorené početnými neuroendokrinnými mechanizmami, prostredníctvom ktorých na jednej strane mozog ovplyvňuje činnosť orgánových systémov, na druhej strane ovplyvňujú orgánové systémy činnosť mozgu. Emócie ovplyvňujú prostredníctvom modulácie činnosti autonómneho a neuroendokrinného systému orgánové systémy, čo vedie k zmenám v kardiovaskulárnych, metabolických a imunitných funkciách. Okrem tohto „eferentného“ pôsobenia, existuje aj pôsobenie „aferentné“, kedy zmeny v činnosti orgánových systémov spätne ovplyvňujú činnosť mozgu. Mozog na základe monitorovania aktivity vnútorných orgánov moduluje priebeh emočných procesov (Worthman, 2009).

Teórie vzniku emócií

Až do konca 19. storočia prevládal tradičný pohľad na mechanizmy zodpovedné za vyvolanie a prejavy emócií, ktorý vychádzal z predpokladu, že najprv dochádza k rozpoznaní významného podnetu alebo udalosti, napríklad rozpoznanie približujúceho sa predátora. Toto rozpoznanie následne vyvoláva v mozgovej kôre uvedomelý emočný pocit, v uvedenom prípade rozpoznanie predátora to bude pocit strachu. Tento pocit následne vedie k centrálnej aktivácii periférnych orgánov a tkanív, ako sú srdce, krvné cievy, dreň nadobličiek a potné žľazy. Výsledkom spozorovania predátora je potom zvýšenie srdcovej frekvencie, krvného tlaku a vylučovania potu. Na základe uvedenej tradičnej predstavy, udalosť s emočným nábojom vyvoláva reflexnú autonómnú reakciu organizmu (Kandel a spol., 2000).

Jamesova-Langeho teória

V roku 1884 americký psychológ William James zamietol tradičný pohľad, že emócie sú vyvolané kognitívnou aktivitou. V článku *What is emotion?* James predložil hypotézu, že kognitívne pociťovanie emócií je sekundárne vzhľadom na fyziologické prejavy emócií. Predpokladal, že keď sa nachádzame v potenciálne nebezpečnej situácii, napríklad ak sme ohrozovaní divým zvieratom, samotný kognitívny proces nevedie k vzniku vedome pociťovaného emočného stavu. Emócia strachu vzniká až sekundárne a to v dôsledku zvýšenej aktivity kardiovaskulárneho, respiračného a ďalších systémov,

vyvolanej útekou pred divým zvieraťom. Predpokladal teda, že počas nebezpečnej situácie najskôr dochádza k inštinktívnej reakcii (napr. „útok alebo útek“) a až následné zmeny v činnosti orgánov (zvýšená srdcová a dychová frekvencia) vyvolávajú vedomé pociťovanie emócií (napr. strachu).

Na základe vyššie uvedenej myšlienky, James a dánsky psychológ Carl Lange uviedli alternatívnu hypotézu vzniku emócií. Predpokladali, že vedomé pociťovanie emócií vzniká až potom, ako mozgová kôra prijala signály o zmenách vo fyziologickom stave organizmu. Určité fyziologické zmeny teda predchádzajú vzniku pocitov. Podľa ich predstavy vzostup alebo pokles krvného tlaku, srdcovej frekvencie a svalového napätia vzniká primárne a až následne sú tieto zmeny fyziologických funkcií vnímané ako pocity. Ak sa teda jedinec nachádza v situácii, kedy dochádza k jeho ohrozeniu, pociťuje strach, pretože jeho mozgová kôra prijíma signály o zrýchlenej srdcovej frekvencii a potiacich sa dlaniach. James v tejto súvislosti napísal: „Sme zarmútení preto, že plačeme a sme vystrašení, pretože sa trasíme a teda neplačeme preto, že sme zarmútení a ani sa netrasíme preto, že sme vystrašení“. Na základe tohto pohľadu predstavujú emócie kognitívne reakcie na signály z periférnych orgánov (obr. 42).

V súčasnosti existuje viacero experimentálnych pozorovaní, ktoré podporujú určité aspekty Jamesovej-Langeho teórie. Tak napríklad objektívne rozlíšiteľným emóciám možno priradiť špecifické vzorce autonómnych, endokrinných a behaviorálnych reakcií. Okrem toho, pacienti s prerušenou miechou, ktorým čiastočne chýba spätnoväzbová signalizácia z vnútorných orgánov, vykazujú zníženú intenzitu v pociťovaní svojich emócií.

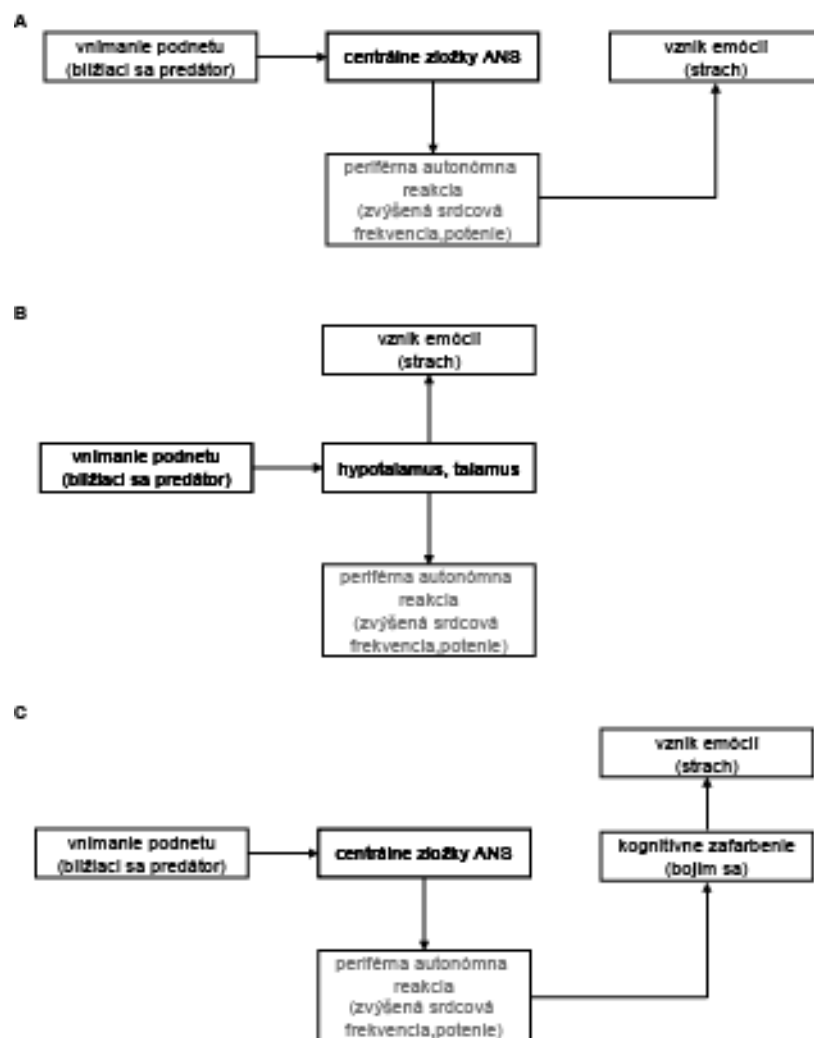
Jamesova-Langeho teória ale nedokáže vysvetliť viaceré aspekty emočného správania. Tak napríklad emócie často pretrvávajú aj potom, ako fyziologické zmeny v aktivite orgánov odzneli. Ak by teda spätnoväzbová signalizácia z orgánov predstavovala jediný faktor podieľajúci sa na vzniku emócií, potom by emócie nemali trvať dlhšie ako trvajú zmeny v aktivite orgánov. Okrem toho niektoré pocity vznikajú skôr, ako dôjde k zmenám v činnosti organizmu, ktoré sú spojené s danými pocitmi. Pri vzniku emócií teda musia zohrávať úlohu aj ďalšie mechanizmy a nie iba prenos signálov z periférie do kôry.

Nedávne štúdie poukazujú na to, že reakcie autonómneho nervového systému nie sú uniformné a stereotypné, ako sa pôvodne domnieval Cannon. Rozdielne emočné stavy sú typicky sprevádzané rôznym vzorcom autonómnych reakcií, ako sú napríklad zmeny v krvnom prietoku a srdcovej frekvencii (Kandel a spol., 2000).

Cannonova-Bardova teória

Nedostatky Jamesovej-Langeho teórie sa pokúsili vyriešiť Cannon a Philip Bard, ktorí predložili hypotézu, že dve podkôrové štruktúry, hypothalamus a talamus, zohrávajú pri vzniku emócií kľúčovú úlohu, pričom sa tieto štruktúry podieľajú aj na regulácii periférnych prejavov emócií a zároveň prenášajú do kortexu informácie potrebné pre kognitívne spracovanie emócií (obr. 42). Táto hypotéza vychádzala z experimentov, ktoré uskutočnili Cannon a Bard. Použili mačky, ktorým odstránili celú mozgovú kôru. Tieto zvieratá mali zachované integrované emočné reakcie, označované ako predstieraná zúrivosť (sham rage), nakoľko reakcie vykazovali neprítomnosť vedomého pociťovania, ktoré je charakteristické pre skutočnú, prirodzenú sa vyskytujúcu reakciu zúrivosti.

Predstieraná zúrivosť sa líši od prirodzenej reakcie aj tým, že ju možno vyvolať aj veľmi miernymi podnetmi, ako je slabý dotyk, alebo sa môže vyskytovať aj spon-



Obrázok 42. Schematické znázornenie mechanizmov vzniku emócií podľa Jamesovej-Langeho teórie (A), Cannonovej-Barovej teórie (B) a Schachterovej teórie (C).

tánne, bez provokácie. Bez ohľadu na spôsob vyvolania, odznieva reakcia predstieranaj zúrivosti veľmi rýchlo po tom, ako prestal pôsobiť podnet, ktorý ju vyvolal. Okrem toho, táto reakcia nie je zameraná konkrétnym smerom a zvieratá sa počas nej často samé porania. Keď Bard skúmal predstieranú zúrivosť pomocou série postupujúcich transekcí mozgu, zistil, že ak je transekciami poškodený aj hypotalamus, koordinovaná reakcia zanikne, pričom ostanú iba izolované súčasti tejto reakcie.

Otázka, či uvedomelé pociťovanie je dôsledkom zmien v aktivite orgánov (Jamesova-Langeho teória) alebo či sú telesné zmeny dôsledkom pociťovania, pretrvávala

v modernom výskume emócií. Emócie sú v súčasnosti chápané ako výsledok dynamických, pretrvávajúcich interakcií, pravdepodobne na úrovni amygdaly, hypotalamu a mozgovej kôry (Kandel a spol., 2000).

Schachterova teória

Jamesovu-Langeho teóriu emócií zásadne upravil najskôr Stanley Schachter a neskôr Antonio Damasio. V 60. rokoch 20. storočia Schachter začal zdôrazňovať význam kontextu pri vzniku emócií, podobne ako je to pri zraku, keď dochádza k spracovaniu nejednoznačných zrkavých podnetov. V súlade s Jamesovou-Langeho teóriou je emočné pociťovanie priamym dôsledkom prenosu signálov z periférie do mozgovej kôry. Avšak namiesto tohto jednoduchého vzťahu Schachter predpokladal, že mozgová kôra aktívne prevádza periférne signály, aj nešpecifické, na špecifické pocity. Predpokladal, že kôra vytvára kognitívnu reakciu na periférne signály v súlade s očakávaním jedinca a sociálnym kontextom danej situácie (obr. 42).

V klasickej štúdii Schachter injekčne podal dobrovoľníkom adrenalín, pričom niektorí z nich boli informovaní o vedľajších účinkoch (napr. búšenie srdca), ďalší informovaní neboli. Každý jedinec bol následne exponovaný situácii, ktorá bola nepríjemná a vyvolala mrzutosť a zlosť, alebo naopak, bola príjemná a vyvolala pobavenie. Jedinci, ktorí boli informovaní o účinkoch podaného adrenalínu, vykazovali menšiu mieru hnevu alebo potešenia. Podľa Schachtera tieto zistenia poukazovali na to, že informovaní jedinci prisúdili svoj nepokoj aplikovanej chemickej látke, zatiaľ čo jedinci z druhej (neinformovanej) skupiny pociťovali svoj nepokoj ako emočnú reakciu, konkrétne ako väčší hnev alebo väčšie potešenie, v závislosti od situácie, ktorej boli vystavení. Novšie experimenty preukázali, že celkový nepokoj, resp. nabudenie vyvolané cvičením, môže tiež viesť k špecifickému (napr. sexuálnemu) nabudeniu (Kandel a spol., 2000).

Teória somatických markerov

Schachterovu modifikáciu Jamesovej-Langeho teórie neskôr ďalej zmodifikoval Antonio Damasio a A. D. Craig, ktorí tvrdia, že stav pociťovania, vnímanie emócií, je v podstate príbehom, ktorý vytvára mozog preto, aby vysvetlil telesné reakcie (Kandel a spol., 2000). Hypotéza somatických markerov je postavená na predpoklade, že súbor signálov súvisiacich s aktivitou telesných orgánov a tkanív ovplyvňuje vznik emócií. Tieto signály sú okrem toho významnou mierou zapojené v rozhodovacích procesoch a modulácii pozornosti, ako aj v tvorbe pracovnej pamäte a výbavnosti pamäťových stôp (Domschke a spol., 2010).

Arnoldovej teória

Magda Arnold predpokladá, že emócie sú výsledkom nevedomého vyhodnotenia situácie ako potenciálne škodlivej alebo prospešnej, pričom pociťovanie je vedomým odrazom nevedomého odhadu situácie. Pociťovanie teda predstavuje tendenciu reagovať určitým spôsobom, nie reakciu samotnú. Emócie sa podľa tejto predstavy vzájomne líšia preto, že vyvolávajú tendencie pre rôzne aktivity. Arnoldovej teória teda nevyžaduje pre pociťovanie emócií autonómnú reakciu (Kandel a spol., 2000).

Prefrontálny kortex, stresová reakcia a emócie

Tradične sa za najvyššie centrum, podieľajúce sa na integrácii autonómnych funkcií a emočných reakcií považoval hypotalamus. Predpokladalo sa, že kôrové vstupy do hypotalamu vykazujú inhibičné pôsobenie a slúžia ako mechanizmus obmedzujúci neprimerané emočné reakcie, ktoré by mohli interferovať s vyššími kognitívnymi funkciami, ako sú koncentrácia a uvažovanie. Avšak v poslednom období sa uvedený pohľad výrazne zmenil. Nové dôkazy pozmenili pôvodné predstavy o emóciách, úlohe autonómnych reakcií ako aj kognitívnych funkcií. Výsledkom bola aj zmena pohľadu na úlohu prefrontálneho kortexu.

Úloha emócií sa zmenila z rušivých a nežiaducich reliktných reakcií živočíšneho správania na motivačné reakcie a reakcie zameranej pozornosti, ktoré sú nevyhnutné pre správanie umožňujúce prekonať záťažové a život ohrozujúce situácie, ako aj pre kognitívne procesy ako také. V súčasnosti je všeobecne akceptované, že autonómne reakcie, ktoré sprevádzajú emócie, nielen pripravujú organizmus na vykonanie určitých adaptačných reakcií, ale že autonómne reakcie spätne ovplyvňujú činnosť centrálného nervového systému, kde modulujú kognitívne procesy, ako sú tvorba pamäte a rozhodovanie. Príkladom je významná úloha, ktorú zohrávajú stresové hormóny, glukokortikoidy a katecholamíny, v procesoch spojených s tvorbou pamäťových stôp. Ďalším príkladom sú nálezy tvoriace podklad hypotézy somatických markerov (pozri vyššie).

V poslednom období sa zmenil aj pohľad na úlohu prefrontálneho kortexu. Aj keď je všeobecne akceptované, že prefrontálny kortex má významnú úlohu vo vyšších kognitívnych funkciách, ako sú učenie a tvorba pamäťových stôp, je tiež preukázané, že určité emócie špecificky aktivujú prefrontálny kortex (napr. emócie súvisiace s pôsobením psychosociálnych stresorov). Okrem toho, stimuláciou prefrontálneho kortexu je možné vyvolať rôzne autonómne reakcie. Je to podmienené aj tým, že neuróny prefrontálneho kortexu inervujú rôzne úrovne centrálného systému, regulujúceho aktivitu autonómneho nervového systému. Prefrontálny kortex inervuje napríklad hypotalamus, mozgový kmeň, okrem toho bola popísaná aj priama inervácia sympatikových pregangliových neurónov miechy, čo naznačuje, že prefrontálny kortex je skôr integračným centrom autonómnych a behaviorálnych reakcií, ako jednoduchým inhibítorom emočných reakcií sprevádzajúcich aktiváciu autonómneho nervového systému. Nakoľko prefrontálny kortex prijíma aj signály z vnútorných orgánov, zdá sa, že zohráva úlohu vo vyhodnocovaní zmien vo vnútornom a vonkajšom prostredí organizmu a na základe toho aktivuje primerané behaviorálne a autonómne reakcie (Van Eden a Buijs, 2000).

Stresová reakcia a podmieňovanie

Viaceré experimentálne a klinické nálezy naznačujú, že podmieňovanie zohráva významnú úlohu aj v stresových reakciách.

Obojstrannosť podmieneného spojenia

Experimentálne štúdie, využívajúce tradičné podmienené reflexné, ako aj elektrofyziologické metódy preukázali, že aktiváciou spätného podmieneného spojenia pôsobením podnetu, ktorý je z časového hľadiska na druhom mieste spojenej dvojice, je možné v podmienenom reflexe vyvolať aktivitu, ktorá zaujíma pri inštrumentárnom podmie-

ňovaní v tejto dvojici prvé miesto. Príkladom je inštrumentárne podmieňovanie u psa. V prípade, že u psa flexia jednej z predných končatín vyvolá prísun krmítka s potravou a flexia druhostrannej prednej končatiny vyvolá prísun nádoby s vodou, tak po vypracovaní odpovedajúcich inštrumentárnych podmienených reflexov má každý druh motivačného podráždenia, bez ohľadu na to, akým faktorom bolo spôsobené, za následok flexiu príslušnej prednej končatiny. Ak pes dostáva pri flexii jednej prednej končatiny potravu z ľavého krmítka a pri flexii druhostrannej končatiny potravu z pravého krmítka, tak po vypracovaní odpovedajúcich inštrumentárnych reflexov podanie potravy v niektorom z krmítok vedie väčšinou k miernej flexii príslušnej končatiny. Aj keď sa vytvára obojstranné podmienené spojenie pri väčšine foriem podmienených reflexov, aj tak sa táto vlastnosť najzreteľnejšie prejavuje pri podmienených reflexoch inštrumentárneho charakteru (Asratyan, 1974; Asraťan, 1976).

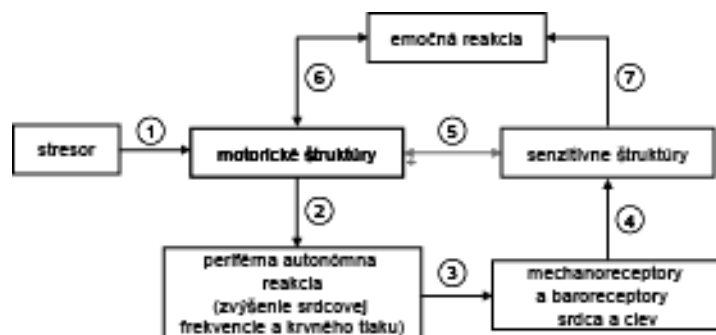
Stresová reakcia z pohľadu podmieňovania

Na stresovú reakciu možno nazerať aj ako na podmienenú reakciu. Tak napríklad opakované vystavenie bolestivým podnetom, vedie následne k aktivácii stresovej reakcie pred vlastným pôsobením bolestivého podnetu, už pri príchode na miesto, kde bolestivý podnet v minulosti pôsobil (napr. opakovaná návšteva zubnej ambulancie). Ide teda o klasické podmieňovanie.

Situácia s podmieňovaním stresovej reakcie však pravdepodobne vykazuje vyššiu mieru komplexity. Je dokonca možné, že stresovú reakciu môžu vyvolať, prípadne accentovať zmeny v aktivite vnútorných orgánov, ku ktorým dochádza v dôsledku vlastnej stresovej reakcie. Môže ísť o dôsledok obojsmerného podmieneného spojenia popísaného vyššie. Príkladom takéhoto podnetu môže byť zvýšenie srdcovej frekvencie a krvného tlaku. Jedinec reaguje na pôsobenie väčšiny stresorov (obzvlášť psychosociálnych a bolestivých) zvýšením srdcovej frekvencie a krvného tlaku. V podstate sa teda môže jednať o podmienenú reakciu vyššieho rádu, kedy stresor vedie k zvýšeniu srdcovej frekvencie a krvného tlaku (motorická zložka) a zároveň dochádza k signalizácii súvisiacej so zvýšením srdcovej frekvencie a krvného tlaku (senzitívna zložka). Viac-menej súbežná aktivácia motorickej a senzitívnej zložky okruhov aktivovaných stresorom môže spôsobiť, že vzniká obojsmerné spojenie medzi štruktúrami spúšťajúcimi stresovú reakciu, konkrétne tými, ktoré prostredníctvom autonómneho nervového systému regulujú srdcovú frekvenciu a krvný tlak, a štruktúrami, ktoré prijímajú periférne signály súvisiace so srdcovou frekvenciou a krvným tlakom (obr. 43). Ak sa teda vychádza z obojsmernosti podmieneného spojenia, potom je možné, že samotné zvýšenie srdcovej frekvencie môže spätne aktivovať motorické zložky stresovej reakcie. Počas vlastnej stresovej reakcie potom signalizácia súvisiaca so zvýšením srdcovej frekvencie a krvného tlaku môže pôsobiť na stresovú reakciu stimulačne.

Inhibíciou vzostupu srdcovej frekvencie či už pred aktiváciou stresovej reakcie, alebo počas nej, možno potom znížovať rozsah stresovej reakcie. Túto hypotézu podporuje napríklad účinok β -blokátorov na rozsah stresovej reakcie. U myší podanie periférne účinkujúceho β_1 -blokátora atenololu, narušilo pozitívne spätnoväzbové pôsobenie na centrálnu zložku úzkostnej reakcie a tým obmedzilo rozsah lokomočnej aktivity (Janitzky a spol., 2007).

Pravdaže inhibičný účinok β -blokátorov podaných pred pôsobením stresorov na stresovú reakciu je pravdepodobne komplexnejší a okrem inhibície vzostupu aktivity vnútorných orgánov (napr. srdcovej frekvencie) zahŕňa pri centrálne pôsobiacich lát-



Obrázok 43. Schematické znázornenie interakcií medzi jednotlivými zložkami periférneho a autonómneho nervového systému aktivovaných pôsobením stresorov. Stresor vyvoláva aktiváciu motorických štruktúr mozgu a miechy (1), ktoré regulujú činnosť vnútorných orgánov. Zvýšená srdcová frekvencia a krvný tlak prostredníctvom stimulácie mechanoreceptorov a baroreceptorov (2) aktivuje senzitívne štruktúry mozgu (napr. kôra inzuly; 4). Aktivácia motorických ako aj senzitívnych štruktúr sa podieľa na vzniku emočnej reakcie (6,7). V dôsledku pôsobenia stresorov dochádza k viac-menej súbežnej aktivácii motorických a senzitívnych štruktúr, čo na základe teórie podmieňovania vytvára podklad pre vznik obojsmerných spojov medzi súbežne aktivovanými mozgovými štruktúrami (5). Aktivácia senzitívnych štruktúr potom môže pôsobiť stimulačne (+) na motorické štruktúry a tým potencovať rozsah stresovej reakcie.

kach z tejto skupiny taktiež aj pôsobenie na centrálné štruktúry, prostredníctvom ktorých môžu β -blokátory znižovať anxiétu, aj keď výsledky klinických štúdií účinnosti β -blokátorov v terapii anxiety nie sú konzistentné (Domschke a spol., 2010).

Literatúra

- Abercrombie ED, Jacobs BL.* Single-unit response of noradrenergic neurons in the locus coeruleus of freely moving cats. I. Acutely presented stressful and nonstressful stimuli. *J Neurosci* 1987; 7: 2837-43.
- Adameova A, Abdellatif Y, Dhalla NS.* Role of the excessive amounts of circulating catecholamines and glucocorticoids in stress-induced heart disease. *Can J Physiol Pharmacol* 2009; 87: 493-514.
- Andersen BL, Thornton LM, Shapiro CL, Farrar WB, Mundy BL, Yang HC, Carson WE, 3rd.* Biobehavioral, immune, and health benefits following recurrence for psychological intervention participants. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 3270-8.
- Andresen MC, Doyle MW, Bailey TW, Jin YH.* Differentiation of autonomic reflex control begins with cellular mechanisms at the first synapse within the nucleus tractus solitarius. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37: 549-58.
- Andresen MC, Kunze DL.* Nucleus tractus solitarius—gateway to neural circulatory control. *Annu Rev Physiol* 1994; 56: 93-116.
- Arnsten AF.* Catecholamine regulation of the prefrontal cortex. *J Psychopharmacol* 1997; 11: 151-62.
- Asraťan EA.* Ivan Petrovič Pavlov. Praha: Avicenum, 1976; 348 s.
- Asratyan EA.* Conditional reflex theory and motivational behavior. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 1974; 34: 15-31.
- Aston-Jones G, Rajkowski J, Cohen J.* Role of locus coeruleus in attention and behavioral flexibility. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1309-20.
- Azevedo ER, Parker JD.* Parasympathetic control of cardiac sympathetic activity: normal ventricular function versus congestive heart failure. *Circulation* 1999; 100: 274-9.
- Babic T, Ciriello J.* Medullary and spinal cord projections from cardiovascular responsive sites in the rostral ventromedial medulla. *J Comp Neurol* 2004; 469: 391-412.
- Basbaum AI.* Anatomical studies of the noradrenergic projection to the spinal cord dorsal horn In: JM Besson, G Guilbaud (Eds). *Towards the Use of Noradrenergic Agonist for the Treatment of Pain*. New York: Elsevier Science Publishers 1992; s. 77-89.
- Bassett JR, West SH.* Vascularization of the adrenal cortex: its possible involvement in the regulation of steroid hormone release. *Microsc Res Tech* 1997; 36: 546-57.
- Benarroch EE.* Paraventricular nucleus, stress response, and cardiovascular disease. *Clin Auton Res* 2005; 15: 254-63.
- Benthem L, Mundinger TO, Taborsky GJ, Jr.* Parasympathetic inhibition of sympathetic neural activity to the pancreas. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E378-81.

- Bernard C. An Introduction to the Study of Experimental Medicine. Mineola: Dover Publications, 1957; 272 s.
- Berthoud HR, Neuhuber WL. Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. *Auton Neurosci* 2000; 85: 1-17.
- Berthoud HR, Powley TL. Characterization of vagal innervation to the rat celiac, suprarenal and mesenteric ganglia. *J Auton Nerv Syst* 1993; 42: 153-69.
- Bhatia V, Tandon RK. Stress and the gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 332-9.
- Bhattacharyya MR, Steptoe A. Emotional triggers of acute coronary syndromes: strength of evidence, biological processes, and clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis* 2007; 49: 353-65.
- Bjorklund A, Lindvall O. Catecholaminergic brain stem regulatory systems In: VB Mountcastle (Eds). *Handbook of Physiology*. Bethesda: American Physiological Society, 1986; s. 155-235.
- Blessing WW, Chalmers JP. Direct projection of catecholamine (presumably dopamine)-containing neurons from hypothalamus to spinal cord. *Neurosci Lett* 1979; 11: 35-40.
- Boehm S, Kubista H. Fine tuning of sympathetic transmitter release via ionotropic and metabotropic presynaptic receptors. *Pharmacol Rev* 2002; 54: 43-99.
- Buijs RM, Chun SJ, Nijima A, Romijn HJ, Nagai K. Parasympathetic and sympathetic control of the pancreas: a role for the suprachiasmatic nucleus and other hypothalamic centers that are involved in the regulation of food intake. *J Comp Neurol* 2001; 431: 405-23.
- Buijs RM, van der Vliet J, Garidou ML, Huitinga I, Escobar C. Spleen vagal denervation inhibits the production of antibodies to circulating antigens. *PLoS ONE* 2008; 3: e3152.
- Buijs RM, Van Eden CG. The integration of stress by the hypothalamus, amygdala and prefrontal cortex: balance between the autonomic nervous system and the neuroendocrine system. *Prog Brain Res* 2000; 126: 117-32.
- Buren J, Eriksson JW. Is insulin resistance caused by defects in insulin's target cells or by a stressed mind? *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21: 487-94.
- Byrum CE, Guyenet PG. Afferent and efferent connections of the A5 noradrenergic cell group in the rat. *J Comp Neurol* 1987; 261: 529-42.
- Cameron OG. Visceral brain-body information transfer. *Neuroimage* 2009; 47: 787-94.
- Cannon WB. Organization for physiological homeostasis. *Physiol Rev* 1929; 9: 399-431.
- Cannon WB. *The Wisdom of the Body*. New York: W. W. Norton and Company, 1963; 340 s.
- Cao L, Liu X, Lin EJ, Wang C, Choi EY, Riban V, Lin B, During MJ. Environmental and genetic activation of a brain-adipocyte BDNF/leptin axis causes cancer remission and inhibition. *Cell* 2010; 142: 52-64.
- Card JP, Sved JC, Craig B, Raizada M, Vazquez J, Sved AF. Efferent projections of rat rostroventrolateral medulla C1 catecholamine neurons: Implications for the central control of cardiovascular regulation. *J Comp Neurol* 2006; 499: 840-59.

- Clark FM, Proudfit HK. The projections of noradrenergic neurons in the A5 catecholamine cell group to the spinal cord in the rat: anatomical evidence that A5 neurons modulate nociception. *Brain Res* 1993; 616: 200-10.
- Costa-Pinto FA, Palermo-Neto J. Neuroimmune interactions in stress. *Neuroimmunomodulation* 2010; 17: 196-9.
- Coupland RE, Parker TL, Kesse WK, Mohamed AA. The innervation of the adrenal gland. III. Vagal innervation. *J Anat* 1989; 163: 173-81.
- Dagerlind A, Goldstein M, Hokfelt T. Most ganglion cells in the rat adrenal medulla are noradrenergic. *Neuroreport* 1990; 1: 137-40.
- Dagerlind A, Peltto-Huikko M, Diez M, Hokfelt T. Adrenal medullary ganglion neurons project into the splanchnic nerve. *Neuroscience* 1995; 69: 1019-23.
- Dayas CV, Buller KM, Day TA. Medullary neurones regulate hypothalamic corticotropin-releasing factor cell responses to an emotional stressor. *Neuroscience* 2001; 105: 707-19.
- De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev* 1998; 19: 269-301.
- Denton DA, McKinley MJ, Weisinger RS. Hypothalamic integration of body fluid regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 7397-404.
- Denver RJ. Structural and functional evolution of vertebrate neuroendocrine stress systems. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1163: 1-16.
- Deuchars SA, Milligan CJ, Stornetta RL, Deuchars J. GABAergic neurons in the central region of the spinal cord: a novel substrate for sympathetic inhibition. *J Neurosci* 2005; 25: 1063-70.
- Dobrákovová M, Jurčovicová J. Corticosterone and prolactin responses to repeated handling and transfer of male rats. *Exp Clin Endocrinol* 1984; 83: 21-7.
- Domschke K, Stevens S, Pfeleiderer B, Gerlach AL. Interoceptive sensitivity in anxiety and anxiety disorders: an overview and integration of neurobiological findings. *Clin Psychol Rev* 2010; 30: 1-11.
- Dossey L. Optimism. *Explore (NY)* 2006; 2: 89-96.
- Dunser MW, Hasibeder WR. Sympathetic overstimulation during critical illness: adverse effects of adrenergic stress. *J Intensive Care Med* 2009; 24: 293-316.
- Ek M, Kurosawa M, Lundeberg T, Ericsson A. Activation of vagal afferents after intravenous injection of interleukin-1 β : role of endogenous prostaglandins. *J Neurosci* 1998; 18: 9471-9.
- Elam M, Svensson TH, Thoren P. Differentiated cardiovascular afferent regulation of locus coeruleus neurons and sympathetic nerves. *Brain Res* 1985; 358: 77-84.
- Elam M, Thoren P, Svensson TH. Locus coeruleus neurons and sympathetic nerves: activation by visceral afferents. *Brain Res* 1986; 375: 117-25.
- Elghozi JL, Julien C. Sympathetic control of short-term heart rate variability and its pharmacological modulation. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21: 337-47.
- Ericsson A, Kovacs KJ, Sawchenko PE. A functional anatomical analysis of central pathways subserving the effects of interleukin-1 on stress-related neuroendocrine neurons. *J Neurosci* 1994; 14: 897-913.

- Feinstein DL, Heneka MT, Gavriluk V, Dello Russo C, Weinberg G, Galea E. Noradrenergic regulation of inflammatory gene expression in brain. *Neurochem Int* 2002; 41: 357-65.
- Ferguson AV, Latchford KJ, Samson WK. The paraventricular nucleus of the hypothalamus - a potential target for integrative treatment of autonomic dysfunction. *Expert Opin Ther Targets* 2008; 12: 717-27.
- Finger S. *Origins of neuroscience*. Oxford: Oxford University Press, 2001; 462 s.
- Fink G. *Stress Science: Neuroendocrinology*. 1st edition. San Diego: Academic Press, 2010; 829 s.
- Fujita S, Bohland M, Sanchez-Watts G, Watts AG, Donovan CM. Hypoglycemic detection at the portal vein is mediated by capsaicin-sensitive primary sensory neurons. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: E96-E101.
- Furness JB. The organisation of the autonomic nervous system: peripheral connections. *Auton Neurosci* 2006; 130: 1-5.
- Galea E, Heneka MT, Dello Russo C, Feinstein DL. Intrinsic regulation of brain inflammatory responses. *Cell Mol Neurobiol* 2003; 23: 625-35.
- Gamboa-Esteves FO, Tavares I, Almeida A, Batten TF, McWilliam PN, Lima D. Projection sites of superficial and deep spinal dorsal horn cells in the nucleus tractus solitarius of the rat. *Brain Res* 2001; 921: 195-205.
- Ganong WF. Circumventricular organs: definition and role in the regulation of endocrine and autonomic function. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27: 422-7.
- Ganong WF. *Přehled lékařské fyziologie*. Dvacáté vydání. Praha: Galén, 2005; 890 s.
- Geerling JC, Shin JW, Chimenti PC, Loewy AD. Paraventricular hypothalamic nucleus: Axonal projections to the brainstem. *J Comp Neurol* 2009; 518: 1460-99.
- Giese-Davis J, Collie K, Rancourt KM, Neri E, Kraemer HC, Spiegel D. Decrease in depression symptoms is associated with longer survival in patients with metastatic breast cancer: a secondary analysis. *J Clin Oncol* 2011; 29: 413-20.
- Goehler LE, Gaykema RP, Opitz N, Reddaway R, Badr N, Lyte M. Activation in vagal afferents and central autonomic pathways: early responses to intestinal infection with *Campylobacter jejuni*. *Brain Behav Immun* 2005; 19: 334-44.
- Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 254-75.
- Gold SM, Mohr DC, Huitinga I, Flachenecker P, Sternberg EM, Heesen C. The role of stress-response systems for the pathogenesis and progression of MS. *Trends Immunol* 2005; 26: 644-52.
- Goldstein DS. *Stress, Catecholamines, and Cardiovascular Disease*. Oxford: Oxford University Press, 1995; 539 s.
- Goldstein DS. *The autonomic nervous system in health and disease*. New York: Marcel Dekker, Inc., 2001; 618 s.
- Goldstein DS. Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. *Lancet Neurol* 2003; 2: 669-76.
- Goldstein DS. Adrenal responses to stress. *Cell Mol Neurobiol* 2010; 30: 1433-40.

- Goldstein DS, Kopin IJ. Evolution of concepts of stress. *Stress* 2007; 10: 109-20.
- Goldstein DS, Kopin IJ. Adrenomedullary, adrenocortical, and sympathoneural responses to stressors: a meta-analysis. *Endocr Regul* 2008; 42: 111-9.
- Gouin JP, Hantsoo L, Kiecolt-Glaser JK. Immune dysregulation and chronic stress among older adults: a review. *Neuroimmunomodulation* 2008; 15: 251-9.
- Greiner M, Paredes A, Araya V, Lara HE. Role of stress and sympathetic innervation in the development of polycystic ovary syndrome. *Endocrine* 2005; 28: 319-24.
- Gross CG. Claude Bernard and the Constancy of the Internal Environment. *Neuroscientist* 1998; 4: 380-5.
- Gross CG. Three before their time: neuroscientists whose ideas were ignored by their contemporaries. *Exp Brain Res* 2009; 192: 321-34.
- Grundy D. Signalling the state of the digestive tract. *Auton Neurosci* 2006; 125: 76-80.
- Hardebo JE, Owman C. Barrier mechanisms for neurotransmitter monoamines and their precursors at the blood-brain interface. *Ann Neurol* 1980; 8: 1-31.
- Hasan W, Smith PG. Nerve growth factor expression in parasympathetic neurons: regulation by sympathetic innervation. *Eur J Neurosci* 2000; 12: 4391-7.
- Heneka MT, Nadrigny F, Regen T, Martinez-Hernandez A, Dumitrescu-Ozimek L, Terwel D, Jandanhazi-Kurutz D, Walter J, Kirchhoff F, Hanisch UK, Kummer MP. Locus ceruleus controls Alzheimer's disease pathology by modulating microglial functions through norepinephrine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 6058-63.
- Hermann GE, Emch GS, Tovar CA, Rogers RC. c-Fos generation in the dorsal vagal complex after systemic endotoxin is not dependent on the vagus nerve. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280: R289-99.
- Hermes GL, Delgado B, Tretiakova M, Cavigelli SA, Krausz T, Conzen SD, McClintock MK. Social isolation dysregulates endocrine and behavioral stress while increasing malignant burden of spontaneous mammary tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 22393-8.
- Herring N, Lokale MN, Danson EJ, Heaton DA, Paterson DJ. Neuropeptide Y reduces acetylcholine release and vagal bradycardia via a Y2 receptor-mediated, protein kinase C-dependent pathway. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 44: 477-85.
- Herring N, Paterson DJ. Neuromodulators of peripheral cardiac sympatho-vagal balance. *Exp Physiol* 2009; 94: 46-53.
- Heym C, Braun B, Klimaschewski L, Kummer W. Chemical codes of sensory neurons innervating the guinea-pig adrenal gland. *Cell Tissue Res* 1995; 279: 169-81.
- Heym C, Common B, Yin S, Klimaschewski L, Couraud JY, Bachmann S. Neurochemistry, connectivity and plasticity of small intensely fluorescent (SIF) cells in the rat superior cervical ganglion. *Ann Anat* 1993; 175: 309-19.
- Holgert H, Dagerlind A, Hokfelt T. Phenotype of intraadrenal ganglion neurons during postnatal development in rat. *J Comp Neurol* 1996; 371: 603-20.
- Hosey MM. What molecular events underlie heterologous desensitization? Focus on "receptor phosphorylation does not mediate cross talk between muscarinic M(3) and bradykinin B(2) receptors". *Am J Physiol* 1999; 277: C856-8.

- Huston JM, Ochani M, Rosas-Ballina M, Liao H, Ochani K, Pavlov VA, Gallowitsch-Puerta M, Ashok M, Czura CJ, Foxwell B, Tracey KJ, Ulloa L. Splenectomy inactivates the cholinergic antiinflammatory pathway during lethal endotoxemia and polymicrobial sepsis. *J Exp Med* 2006; 203: 1623-8.
- Chandler BM, Sonnenblick EH, Pool PE. Mechanochemistry of cardiac muscle. 3. Effects of norepinephrine on the utilization of high-energy phosphates. *Circ Res* 1968; 22: 729-35.
- Charvát J. Život, adaptace a stress. Praha: Avicenum, 1973; 156 s.
- Cheng L, Wang SH, Chen QC, Liao XM. Moderate noise induced cognition impairment of mice and its underlying mechanisms. *Physiol Behav* 2011; in press.
- Janitzky K, Linke R, Yilmazer-Hanke DM, Grecksch G, Schwegler H. Disrupted visceral feedback reduces locomotor activity and influences background contextual fear conditioning in C57BL/6J OlaHsd mice. *Behav Brain Res* 2007; 182: 109-18.
- Jarrott B. Changes in central catecholaminergic neurons in cardiovascular diseases. In: PK Ganguly (Eds). *Catecholamines and Heart Disease*. Boca Raton: CRC Press 1991; s. 177-200.
- Jänig W. The integrative action of the autonomic nervous system. *Neurobiology of homeostasis*. Cambridge: Cambridge University Press, 2006; 610 s.
- Jezova D, Vidas M, Tatar P, Jurcovicova J, Palat M. Rise in plasma beta-endorphin and ACTH in response to hyperthermia in sauna. *Horm Metab Res* 1985; 17: 693-4.
- Joshi S, Levatte MA, Dekaban GA, Weaver LC. Identification of spinal interneurons antecedent to adrenal sympathetic preganglionic neurons using trans-synaptic transport of herpes simplex virus type 1. *Neuroscience* 1995; 65: 893-903.
- Junqueira L, Carneiro J. *Basic Histology: Text & Atlas*, 11th ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2005; 544 s.
- Kajiwara R, Sand O, Kidokoro Y, Barish ME, Iijima T. Functional organization of chromaffin cells and cholinergic synaptic transmission in rat adrenal medulla. *Jpn J Physiol* 1997; 47: 449-64.
- Kalantaridou SN, Zoumakis E, Makriganakis A, Lavasidis LG, Vrekoussis T, Chrousos GP. Corticotropin-releasing hormone, stress and human reproduction: an update. *J Reprod Immunol* 2010; 85: 33-9.
- Kalinin S, Feinstein DL, Xu HL, Huesa G, Pelligrino DA, Galea E. Degeneration of noradrenergic fibres from the locus coeruleus causes tight-junction disorganisation in the rat brain. *Eur J Neurosci* 2006; 24: 3393-400.
- Kalsbeek A, Foppen E, Scholij I, Van Heijningen C, van der Vliet J, Fliers E, Buijs RM. Circadian control of the daily plasma glucose rhythm: an interplay of GABA and glutamate. *PLoS ONE* 2008; 3: e3194.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principles of Neural Science*. 4th edition. New York: McGraw-Hill Medical, 2000; 1414 s.
- Kappeler L, Meaney MJ. Enriching stress research. *Cell* 2010; 142: 15-7.
- Kawagishi K, Fukushima N, Yokouchi K, Sumitomo N, Kakegawa A, Moriizumi T. Tyrosine hydroxylase-immunoreactive fibers in the human vagus nerve. *J Clin Neurosci* 2008; 15: 1023-6.

- Kawai Y. Ultrastructure of neuronal circuitry in sympathetic ganglia. *Microsc Res Tech* 1996; 35: 146-56.
- Kerman IA, Yates BJ. Patterning of somatosympathetic reflexes. *Am J Physiol* 1999; 277: R716-24.
- Kesse WK, Parker TL, Coupland RE. The innervation of the adrenal gland. I. The source of pre- and postganglionic nerve fibres to the rat adrenal gland. *J Anat* 1988; 157: 33-41.
- Kiss A, Mravec B, Palkovits M, Kvetnansky R. Stress-induced changes in tyrosine hydroxylase gene expression in rat hypothalamic paraventricular, periventricular, and dorsomedial nuclei. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1148: 74-85.
- Kiss JZ, Palkovits M, Zaborszky L, Tribollet E, Szabo D, Makara GB. Quantitative histological studies on the hypothalamic paraventricular nucleus in rats: I. Number of cells and synaptic boutons. *Brain Res* 1983; 262: 217-24.
- Kjaer M, Galbo H. Effect of physical training on the capacity to secrete epinephrine. *J Appl Physiol* 1988; 64: 11-6.
- Kloner RA. Natural and unnatural triggers of myocardial infarction. *Prog Cardiovasc Dis* 2006; 48: 285-300.
- Koganezawa T, Shimomura Y, Terui N. The role of the RVLM neurons in the viscerosympathetic reflex: a mini review. *Auton Neurosci* 2008; 142: 17-9.
- Koolhaas JM, Bartolomucci A, Buwalda B, de Boer SF, Flugge G, Korte SM, Meerlo P, Murison R, Olivier B, Palanza P, Richter-Levin G, Sgoifo A, Steimer T, Stiedl O, van Dijk G, Wöhr M, Fuchs E. Stress revisited: a critical evaluation of the stress concept. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35: 1291-301.
- Koolhaas JM, de Boer SF, Buwalda B. Stress and adaptation: toward ecologically relevant animal models. *Current Directions in Psychological Science* 2006; 15: 109-12.
- Koolhaas JM, de Boer SF, Coppens CM, Buwalda B. Neuroendocrinology of coping styles: towards understanding the biology of individual variation. *Front Neuroendocrinol* 2010; 31: 307-21.
- Koska J, Ksinantova L, Sebkova E, Kvetnansky R, Klimes I, Chrousos G, Pacak K. Endocrine regulation of subcutaneous fat metabolism during cold exposure in humans. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 967: 500-5.
- Kreis ME, Jiang W, Kirkup AJ, Grundy D. Cosensitivity of vagal mucosal afferents to histamine and 5-HT in the rat jejunum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283: G612-7.
- Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 2008; 455: 894-902.
- Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th edition. Philadelphia: Saunders, 2008; 1936 s.
- Kubista H, Boehm S. Molecular mechanisms underlying the modulation of exocytotic noradrenaline release via presynaptic receptors. *Pharmacol Ther* 2006; 112: 213-42.
- Kukanova B, Mravec B. Complex intracardiac nervous system. *Bratisl Lek Listy* 2006; 107: 45-51.

- Kumar NN, Allen K, Parker L, Damanhuri H, Goodchild AK. Neuropeptide coding of sympathetic preganglionic neurons; focus on adrenally projecting populations. *Neuroscience* 2010; 170: 789-99.
- Kužela L, Mikulaj L. Vplyv narkózy na funkciu kôry nadobličiek a metabolizmus kortikosteroidov. *Bratisl Lek Listy* 1956a; 36: 74-9.
- Kužela L, Mikulaj L. Vplyv narkózy na funkciu kôry nadobličiek a metabolizmus kortikosteroidov. II. Účinok prolongácie a premedikácie. *Bratisl Lek Listy* 1956b; 36: 577-82.
- Kvetnansky R, Bodnar I, Shahar T, Uhereczky G, Krizanova O, Mravec B. Effect of lesion of a5 and a7 brainstem noradrenergic areas or transection of brainstem pathways on sympathoadrenal activity in rats during immobilization stress. *Neurochem Res* 2006; 31: 267-75.
- Kvetnansky R, Goldstein DS, Weise VK, Holmes C, Szemeredi K, Bagdy G, Kopin IJ. Effects of handling or immobilization on plasma levels of 3,4-dihydroxyphenylalanine, catecholamines, and metabolites in rats. *J Neurochem* 1992; 58: 2296-302.
- Kvetnansky R, Pacak K, Fukuhara K, Viskupic E, Hiremagalur B, Nankova B, Goldstein DS, Sabban EL, Kopin IJ. Sympathoadrenal system in stress. Interaction with the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 771: 131-58.
- Kvetnansky R, Sabban EL, Palkovits M. Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genetic approaches. *Physiol Rev* 2009; 89: 535-606.
- Langer SZ. 25 years since the discovery of presynaptic receptors: present knowledge and future perspectives. *Trends Pharmacol Sci* 1997; 18: 95-9.
- Langer SZ. Presynaptic autoreceptors regulating transmitter release. *Neurochem Int* 2008; 52: 26-30.
- Langer SZ, Hicks PE. Physiology of the sympathetic nerve ending. *Br J Anaesth* 1984; 56: 689-700.
- Larsen PJ, Mikkelsen JD. Functional identification of central afferent projections conveying information of acute "stress" to the hypothalamic paraventricular nucleus. *J Neurosci* 1995; 15: 2609-27.
- Latour MG, Cardin S, Helie R, Yamaguchi N, Lavoie JM. Effect of hepatic vagotomy on plasma catecholamines during exercise-induced hypoglycemia. *J Appl Physiol* 1995; 78: 1629-34.
- Leserman J. Role of depression, stress, and trauma in HIV disease progression. *Psychosom Med* 2008; 70: 539-45.
- Llewellyn-Smith IJ. Anatomy of synaptic circuits controlling the activity of sympathetic preganglionic neurons. *J Chem Neuroanat* 2009; 38: 231-9.
- Marques AH, Silverman MN, Sternberg EM. Evaluation of stress systems by applying noninvasive methodologies: measurements of neuroimmune biomarkers in the sweat, heart rate variability and salivary cortisol. *Neuroimmunomodulation* 2010; 17: 205-8.
- Matsumura K, Kobayashi S. Signaling the brain in inflammation: the role of endothelial cells. *Front Biosci* 2004; 9: 2819-26.

- Matthews MR. Small, intensely fluorescent cells and the paraneuron concept. *J Electron Microsc Tech* 1989; 12: 408-16.
- Maubert E, Tramu G, Croix D, Beauvillain JC, Dupouy JP. Co-localization of vaso-active intestinal polypeptide and neuropeptide Y immunoreactivities in the nerve fibers of the rat adrenal gland. *Neurosci Lett* 1990; 113: 121-6.
- McDonald RD, Yagi K, Stockton E. Human Eosinophil Response to Acute Physical Exertion. *Psychosom Med* 1961; 23: 63-6.
- McEwen BS. *The End of Stress As We Know It*. Washington: National Academies Press, 2002; 285 s.
- McEwen BS. Protection and damage from acute and chronic stress: allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1032: 1-7.
- McKittrick DJ, Calaresu FR. Nucleus ambiguus inhibits activity of cardiovascular units in RVLM. *Brain Res* 1996; 742: 203-10.
- Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 732-41.
- Miller MA, Rahe RH. Life changes scaling for the 1990s. *J Psychosom Res* 1997; 43: 279-92.
- Miyashita T, Williams CL. Epinephrine administration increases neural impulses propagated along the vagus nerve: Role of peripheral beta-adrenergic receptors. *Neurobiol Learn Mem* 2006; 85: 116-24.
- Mohamed AA, Parker TL, Coupland RE. The innervation of the adrenal gland. II. The source of spinal afferent nerve fibres to the guinea-pig adrenal gland. *J Anat* 1988; 160: 51-8.
- Mokáč M. Hypoglykémia. Martin: P+M Turany, 2005; 652 s.
- Montano N, Porta A, Cogliati C, Costantino G, Tobaldini E, Casali KR, Iellamo F. Heart rate variability explored in the frequency domain: a tool to investigate the link between heart and behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33: 71-80.
- Montero-Hadjadje M, Vaingankar S, Elias S, Tostivint H, Mahata SK, Anouar Y. Chromogranins A and B and secretogranin II: evolutionary and functional aspects. *Acta Physiol (Oxf)* 2008; 192: 309-24.
- Morris B. The inconstancy of the milieu interieur. *Immunol Cell Biol* 1987; 65 (Pt 1): 49-55.
- Morrison SF, Cao WH. Different adrenal sympathetic preganglionic neurons regulate epinephrine and norepinephrine secretion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279: R1763-75.
- Mravec B. A new focus on interoceptive properties of adrenal medulla. *Auton Neurosci* 2005; 120: 10-7.
- Mravec B. Model bezstresového odberu krvi u potkana. In: J Holzerová (Eds). *Modelovanie chorôb a chorobných stavov*. Bratislava: Univerzita Komenského, 2009; s. 49-51.
- Mravec B. Role of catecholamine-induced activation of vagal afferent pathways in regulation of sympathoadrenal system activity: negative feedback loop of stress response. *Endocr Regul* 2011; 45: 37-41.

- Mravec B, Hulin I. Does vagus nerve constitute a self-organization complexity or a "hidden network"? Bratisl Lek Listy 2006; 107: 3-8.
- Mravec B, Lukackova R, Bodnar I, Kiss A, Pacak K, Palkovits M, Kvetnansky R. Stress-induced alterations in catecholamine enzymes gene expression in the hypothalamic dorsomedial nucleus are modulated by caudal brain and not hypothalamic paraventricular nucleus neurons. Brain Res Bull 2007; 74: 147-54.
- Mulders WH, Meek J, Hafmans TG, Cools AR. The hypothalamic paraventricular nucleus in two types of Wistar rats with different stress responses. I. Morphometric comparison. Brain Res 1995; 689: 47-60.
- Myslivecek J, Kvetnansky R. The effects of stress on muscarinic receptors. Heterologous receptor regulation: yes or no? Auton Autacoid Pharmacol 2006; 26: 235-51.
- Myslivecek J, Trojan S. Regulation of adrenoceptors and muscarinic receptors in the heart. Gen Physiol Biophys 2003; 22: 3-14.
- Mysliveček J, Trojan S. Regulace přenosu signálu receptory spřaženými s G proteiny (desenzitizace, fosforylace, down-regulace). Psychiatrie 2002; 6: 31-5.
- Nakamura K, Matsumura K, Hubschle T, Nakamura Y, Hioki H, Fujiyama F, Boldogkoi Z, König M, Thiel HJ, Gerstberger R, Kobayashi S, Kaneko T. Identification of sympathetic premotor neurons in medullary raphe regions mediating fever and other thermoregulatory functions. J Neurosci 2004; 24: 5370-80.
- Nakamura K, Matsumura K, Kobayashi S, Kaneko T. Sympathetic premotor neurons mediating thermoregulatory functions. Neurosci Res 2005; 51: 1-8.
- Németh S. Early changes in blood content of protein-bound iodine in men after non-specific interventions; effects of fever & electroshock therapy. Schweiz Med Wochenschr 1958; 88: 242-4.
- Németh S, Ličko V. Thyroid gland function and artificial fever. Endokrinologie 1961; 41: 187-93.
- Nijima A. Electrophysiological study on the vagal innervation of the adrenal gland in the rat. J Auton Nerv Syst 1992; 41: 87-92.
- Noback CR, Strominger NL, Demarest RJ, Ruggiero DA. The human nervous system. Structure and function. 6th edition. New Jersey: Humana Press, 2005; 477 s.
- Nuseir K, Proudfit HK. Bidirectional modulation of nociception by GABA neurons in the dorsolateral pontine tegmentum that tonically inhibit spinally projecting noradrenergic A7 neurons. Neuroscience 2000; 96: 773-83.
- O'Sullivan JB, Ryan KM, Curtin NM, Harkin A, Connor TJ. Noradrenaline reuptake inhibitors limit neuroinflammation in rat cortex following a systemic inflammatory challenge: implications for depression and neurodegeneration. Int J Neuropsychopharmacol 2009; 12: 687-99.
- O'Sullivan JB, Ryan KM, Harkin A, Connor TJ. Noradrenaline reuptake inhibitors inhibit expression of chemokines IP-10 and RANTES and cell adhesion molecules VCAM-1 and ICAM-1 in the CNS following a systemic inflammatory challenge. J Neuroimmunol 2010; 220: 34-42.
- Ondicova K, Mravec B. Multilevel interactions between the sympathetic and parasympathetic nervous systems: a minireview. Endocr Regul 2010; 44: 69-75.

- Oomori Y, Okuno S, Fujisawa H, Iuchi H, Ishikawa K, Satoh Y, Ono K. Ganglion cells immunoreactive for catecholamine-synthesizing enzymes, neuropeptide Y and vasoactive intestinal polypeptide in the rat adrenal gland. *Cell Tissue Res* 1994; 275: 201-13.
- Orth DN, Kovacs WJ. The adrenal cortex. In: JD Wilson, DW Foster, HM Kronenberg. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998; s. 517-664.
- Osaka T, Kobayashi A, Inoue S. Vago-sympathoadrenal reflex in thermogenesis induced by osmotic stimulation of the intestines in the rat. *J Physiol* 2002; 540: 665-71.
- Pacak K, Palkovits M. Stressor specificity of central neuroendocrine responses: implications for stress-related disorders. *Endocr Rev* 2001; 22: 502-48.
- Pacak K, Palkovits M, Yadid G, Kvetnansky R, Kopin IJ, Goldstein DS. Heterogeneous neurochemical responses to different stressors: a test of Selye's doctrine of nonspecificity. *Am J Physiol* 1998; 275: R1247-55.
- Palkovits M. Interconnections between the neuroendocrine hypothalamus and the central autonomic system. Geoffrey Harris Memorial Lecture, Kitakyushu, Japan, October 1998. *Front Neuroendocrinol* 1999; 20: 270-95.
- Palkovits M. Stress-related central neuronal regulatory circuits. In: R McCarty, G Aguilera, EL Sabban, R Kvetnansky (Eds). *Stress - Neural, Endocrine and Molecular Studies*. London: Taylor and Francis, 2002; s. 1-9.
- Pan B, Castro-Lopes JM, Coimbra A. Chemical sensory deafferentation abolishes hypothalamic pituitary activation induced by noxious stimulation or electroacupuncture but only decreases that caused by immobilization stress. A c-fos study. *Neuroscience* 1997; 78: 1059-68.
- Parratt JR. The effect of adrenaline, noradrenaline, and propranolol on myocardial blood flow and metabolic heat production in monkeys and baboons. *Cardiovasc Res* 1969; 3: 306-14.
- Parratt JR, Wadsworth RM. The effect of "selective" beta-adrenoceptor blocking drugs on the myocardial circulation. *Br J Pharmacol* 1970; 39: 296-308.
- Paton JF. The Sharpey-Schafer prize lecture: nucleus tractus solitarii: integrating structures. *Exp Physiol* 1999; 84: 815-33.
- Perry SF, Capaldo A. The autonomic nervous system and chromaffin tissue: Neuroendocrine regulation of catecholamine secretion in non-mammalian vertebrates. *Auton Neurosci* 2010.
- Perry VH. The influence of systemic inflammation on inflammation in the brain: implications for chronic neurodegenerative disease. *Brain Behav Immun* 2004; 18: 407-13.
- Petrovický P. Anatomie s topografií a klinickými aplikacemi. III. svazek. *Neuroanatomie, smyslová ústrojí a kůže*. Martin: Vydavatelství Osveta, 2002; 542 s.
- Pilo B, John TM, Pemsingh RS, George JC. Post-vagotomy changes in the ultrastructure of the thyroid gland and circulating levels of its hormones in the pigeon. *Cytobios* 1984; 41: 175-80.
- Pirnik Z, Mravec B, Kubovcakova L, Mikkelsen JD, Kiss A. Hypertonic saline and immobilization induce Fos expression in mouse brain catecholaminergic cell groups: colocalization with tyrosine hydroxylase and neuropeptide Y. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1018: 398-404.

- Pocock G, Richards CD, Daly MdB.* Human Physiology - The Basis of Medicine. 2nd edition. Oxford: Oxford University Press, 2004; 734 s.
- Pohorecky LA, Wurtman RJ.* Adrenocortical control of epinephrine synthesis. *Pharmacol Rev* 1971; 23: 1-35.
- Porges SW.* Cardiac vagal tone: a physiological index of stress. *Neurosci Biobehav Rev* 1995; 19: 225-33.
- Porth CM.* Pathophysiology: Concepts of Altered Health States. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 1616 s.
- Potts JT.* Exercise and sensory integration. Role of the nucleus tractus solitarius. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 940: 221-36.
- Powley TL.* Central control of autonomic functions: organization of the autonomic nervous system. In: LR Squire, D Berg, FE Bloom, S du Lac, A Ghosh, NC Spitzer (Eds). *Fundamental Neuroscience*. 3rd edition. Burlington: Academic Press, 2008; s. 807-28.
- Powley TL, Phillips RJ.* Musings on the wanderer: what's new in our understanding of vago-vagal reflexes? I. Morphology and topography of vagal afferents innervating the GI tract. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283: G1217-25.
- Randall DC, Brown DR, McGuirt AS, Thompson GW, Armour JA, Ardell JL.* Interactions within the intrinsic cardiac nervous system contribute to chronotropic regulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285: R1066-75.
- Raybould HE, Glatzle J, Freeman SL, Whited K, Darcel N, Liou A, Bohan D.* Detection of macronutrients in the intestinal wall. *Auton Neurosci* 2006; 125: 28-33.
- Reiche EM, Nunes SO, Morimoto HK.* Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5: 617-25.
- Rezek M, Kroeger EA.* Glucose antimetabolites and hunger (theoretical article). *J Nutr* 1976; 106: 143-57.
- Ridley M.* Červená královna. Praha: Portál, 2007; 320 s.
- Rissman RA, Lee KF, Vale W, Sawchenko PE.* Corticotropin-releasing factor receptors differentially regulate stress-induced tau phosphorylation. *J Neurosci* 2007; 27: 6552-62.
- Rivier C, Rivest S.* Effect of stress on the activity of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis: peripheral and central mechanisms. *Biol Reprod* 1991; 45: 523-32.
- Roberts CS.* Cannon of Harvard. In: HK Walker, WD Hall, JW Hurst (Eds). *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd edition. Boston: Butterworths, 1990; s. 383-5.
- Roe AD, Staup MA, Serrats J, Sawchenko PE, Rissman RA.* Lipopolysaccharide-induced tau phosphorylation and kinase activity - modulation, but not mediation, by corticotropin-releasing factor receptors. *Eur J Neurosci* 2011; 34: 448-56.
- Roozendaal B, McEwen BS, Chattarji S.* Stress, memory and the amygdala. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10: 423-33.
- Rosas-Ballina M, Ochani M, Parrish WR, Ochani K, Harris YT, Huston JM, Chavan S, Tracey KJ.* Splenic nerve is required for cholinergic antiinflammatory pathway control of TNF in endotoxemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 11008-13.

- Ross K. Mapping pathways from stress to cancer progression. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 914-5, 7.
- Ruggiero DA, Underwood MD, Mann JJ, Anwar M, Arango V. The human nucleus of the solitary tract: visceral pathways revealed with an "in vitro" postmortem tracing method. *J Auton Nerv Syst* 2000; 79: 181-90.
- Sabban EL, Kvetnansky R. Stress-triggered activation of gene expression in catecholaminergic systems: dynamics of transcriptional events. *Trends Neurosci* 2001; 24: 91-8.
- Segerstrom SC, Schipper LJ, Greenberg RN. Caregiving, repetitive thought, and immune response to vaccination in older adults. *Brain Behav Immun* 2008; 22: 744-52.
- Selye H. *Život a stres*. Bratislava: Obzor, 1966; 460 s.
- Selye H. *In vivo*. Bratislava: Vydavateľstvo Slovenskej akadémie vied, 1968; 164 s.
- Selye H. *The Stress of Life*. New York: McGraw-Hill, 1984; 516 s.
- Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. 1936. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10: 230-1.
- Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, Maron MS, Hauser RG, Lesser JN, Haas TS, Hodges JS, Maron BJ. Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 333-41.
- Schafer MK, Eiden LE, Weihe E. Cholinergic neurons and terminal fields revealed by immunohistochemistry for the vesicular acetylcholine transporter. II. The peripheral nervous system. *Neuroscience* 1998; 84: 361-76.
- Scheer FA, Hu K, Evoniuk H, Kelly EE, Malhotra A, Hilton MF, Shea SA. Impact of the human circadian system, exercise, and their interaction on cardiovascular function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 20541-6.
- Schlenker EH. Integration in the PVN: another piece of the puzzle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 289: R653-5.
- Schreihöfer AM, Stornetta RL, Guyenet PG. Regulation of sympathetic tone and arterial pressure by rostral ventrolateral medulla after depletion of C1 cells in rat. *J Physiol* 2000; 529 Pt 1: 221-36.
- Schulkin J. Social allostasis: anticipatory regulation of the internal milieu. *Frontiers in Evolutionary Neuroscience* 2011; 2: 1-15.
- Siso S, Jeffrey M, Gonzalez L. Sensory circumventricular organs in health and disease. *Acta Neuropathol* 2010; 120: 689-705.
- Skarlandtová H, Fraňková M, Frynta D, Kittnar O. Stres a stresové hormony u savců. *Cesk Fyziol* 2010; 59: 32-6.
- Smith AD, Castro SL, Zigmond MJ. Stress-induced Parkinson's disease: a working hypothesis. *Physiol Behav* 2002; 77: 527-31.
- Smith PM, Ferguson AV. Circulating signals as critical regulators of autonomic state—central roles for the subfornical organ. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 299: R405-15.
- Smith SM, Vale WW. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues Clin Neurosci* 2006; 8: 383-95.

- Sobel B, Jequier E, Sjoerdsma A, Lovenberg W. Effect of catecholamines and adrenergic blocking agents on oxidative phosphorylation in rat heart mitochondria. *Circ Res* 1966; 19: 1050-61.
- Spiegel D. Mind matters in cancer survival. *JAMA* 2011; 305: 502-3.
- Stead RH, Colley EC, Wang B, Partosoedarso E, Lin J, Stanis A, Hillsley K. Vagal influences over mast cells. *Auton Neurosci* 2006; 125: 53-61.
- Sterling P. 1. Principles of allostasis: optimal design, predictive regulation, pathophysiology, and rational therapeutics. In: J Schulkin. *Allostasis, homeostasis, and the costs of physiological adaptation*. Cambridge: Cambridge University Press, 2004; s. 17-64.
- Sternberg EM. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 318-28.
- Strack AM, Sawyer WB, Marubio LM, Loewy AD. Spinal origin of sympathetic pre-ganglionic neurons in the rat. *Brain Res* 1988; 455: 187-91.
- Strack AM, Sawyer WB, Platt KB, Loewy AD. CNS cell groups regulating the sympathetic outflow to adrenal gland as revealed by transneuronal cell body labeling with pseudorabies virus. *Brain Res* 1989; 491: 274-96.
- Sugama S, Conti B. Interleukin-18 and stress. *Brain Res Rev* 2008; 58: 85-95.
- Sun MK. Central neural organization and control of sympathetic nervous system in mammals. *Prog Neurobiol* 1995; 47: 157-233.
- Szántová M. Podporné faktory v liečbe chronických hepatitíd. *Trendy v hepatológii* 2010; 2: 25-9.
- Šiška K, Kuzela L, Mikulaj L. Adrenal Cortex Activity during Extracorporeal Blood Circulation. *Bratisl Lek Listy* 1963; 2: 143-8.
- Tanaka K, Chiba T. Microvascular organization of sympathetic ganglia, with special reference to small intensely-fluorescent cells. *Microsc Res Tech* 1996; 35: 137-45.
- Thaker PH, Sood AK. Neuroendocrine influences on cancer biology. *Semin Cancer Biol* 2008; 18: 164-70.
- Thayer JF. On the importance of inhibition: central and peripheral manifestations of nonlinear inhibitory processes in neural systems. *Dose Response* 2006; 4: 2-21.
- Thayer JF, Sternberg E. Beyond heart rate variability: vagal regulation of allostatic systems. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1088: 361-72.
- Tilan J, Kitlinska J. Sympathetic Neurotransmitters and Tumor Angiogenesis-Link between Stress and Cancer Progression. *J Oncol* 2010; 2010: 539706.
- Toth IE, Vizi ES, Hinson JP, Vinson GP. Innervation of the adrenal cortex, its physiological relevance, with primary focus on the noradrenergic transmission. *Microsc Res Tech* 1997; 36: 534-45.
- Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest* 2007; 117: 289-96.
- Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res* 2002; 53: 865-71.
- Uchida S, Hara K, Kobayashi A, Otsuki K, Yamagata H, Hobara T, Suzuki T, Miyata N, Watanabe Y. Epigenetic status of *gdnf* in the ventral striatum determines susceptibility and adaptation to daily stressful events. *Neuron* 2011; 69: 359-72.

- Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10: 397-409.
- Valentini M, Parati G. Variables influencing heart rate. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 52: 11-9.
- van den Top M, Nolan MF, Lee K, Richardson PJ, Buijs RM, Davies CH, Spanswick D. Orexins induce increased excitability and synchronisation of rat sympathetic preganglionic neurones. *J Physiol* 2003; 549: 809-21.
- Van Der Zanden EP, Boeckxstaens GE, de Jonge WJ. The vagus nerve as a modulator of intestinal inflammation. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 6-17.
- van Dijk G, Buwalda B. Neurobiology of the metabolic syndrome: an allostatic perspective. *Eur J Pharmacol* 2008; 585: 137-46.
- Van Eden CG, Buijs RM. Functional neuroanatomy of the prefrontal cortex: autonomic interactions. *Prog Brain Res* 2000; 126: 49-62.
- Vedhara K, McDermott MP, Evans TG, Treanor JJ, Plummer S, Tallon D, Cruttenden KA, Schifitto G. Chronic stress in nonelderly caregivers: psychological, endocrine and immune implications. *J Psychosom Res* 2002; 53: 1153-61.
- Verberne AJ, Saita M, Sartor DM. Chemical stimulation of vagal afferent neurons and sympathetic vasomotor tone. *Brain Res Brain Res Rev* 2003; 41: 288-305.
- Vere CC, Streba CT, Streba LM, Ionescu AG, Sima F. Psychosocial stress and liver disease status. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2980-6.
- Vigas M, Jezova D. Activation of the neuroendocrine system during changes in homeostasis during stress conditions. *Bratisl Lek Listy* 1996; 97: 63-71.
- Vigas M, Jurcovicova J, Jezova D, Tatar P. Secretion of growth hormone, prolactin, ACTH and testosterone after blockade of opiate receptors during stress in humans and rats. *Bratisl Lek Listy* 1986; 86: 3-13.
- Vigas M, Martino E, Bukovska M, Langer P. Effect of acute cold exposure and insulin hypoglycemia on plasma thyrotropin levels by IRMA in healthy young males. *Endocrinol Exp* 1988; 22: 229-34.
- Vigaš M. Neuroendokrinná reakcia v strese u človeka. Bratislava: VEDA, 1985; 246 s.
- Warner A, Ovadia H, Tarcic N, Weidenfeld J. The effect of restraint stress on glucocorticoid receptors in mouse spleen lymphocytes: involvement of the sympathetic nervous system. *Neuroimmunomodulation* 2010; 17: 298-304.
- Westlund KN, Bowker RM, Ziegler MG, Coulter JD. Noradrenergic projections to the spinal cord of the rat. *Brain Res* 1983; 263: 15-31.
- Wetzel GT, Brown JH. Presynaptic modulation of acetylcholine release from cardiac parasympathetic neurons. *Am J Physiol* 1985; 248: H33-9.
- Winslow R. Hearts actually can break *Wall Street Journal - Eastern Edition* 2010; 255: D1-D2.
- Wood GE, Young LT, Reagan LP, Chen B, McEwen BS. Stress-induced structural remodeling in hippocampus: prevention by lithium treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 3973-8.
- Worthman CM. Habits of the heart: life history and the developmental neuroendocrinology of emotion. *Am J Hum Biol* 2009; 21: 772-81.

- Yang EV. Role for catecholamines in tumor progression: possible use for beta-blockers in the treatment of cancer. *Cancer Biol Ther* 2010; 10: 30-2.
- Yang M, Zhao X, Miselis RR. The origin of catecholaminergic nerve fibers in the sub-diaphragmatic vagus nerve of rat. *J Auton Nerv Syst* 1999; 76: 108-17.
- Young JB, Landsberg L. Catecholamines and the adrenal medulla. In: JD Wilson, DW Foster, HM Kronenberg (Eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998; s. 665-716.
- Zhou XF, Livett BG. Capsaicin-sensitive sensory neurons are involved in the plasma catecholamine response of rats to selective stressors. *J Physiol* 1991; 433: 393-407.
- Zhou XF, Oldfield BJ, Livett BG. Substance P-containing sensory neurons in the rat dorsal root ganglia innervate the adrenal medulla. *J Auton Nerv Syst* 1991; 33: 247-54.
- Zhuo H, Ichikawa H, Helke CJ. Neurochemistry of the nodose ganglion. *Prog Neurobiol* 1997; 52: 79-107.

Zoznam skratiek

11 β -HSD	11 β -hydroxysteroiddehydrogenáza
20 α -HSD	20 α -hydroxysteroiddehydrogenáza
21OX	21oxidáza
3 α -HSD	3 α -hydroxysteroiddehydrogenáza
3 β -HSD	3 β -hydroxysteroiddehydrogenáza
5-HT	sérotonín
5 β -R	5 β -reduktáza
6 β -OHASE	6 β -hydroxyláza
AADC	dekarboxyláza L-aromatických aminokyselín
AC	adenylátcykláza
ACTH	adrenokortikotropný hormón
AH	adenohypofýza
AHS	adrenomedulárny hormonálny systém
Ach	acetylcholín
Am	amygdala
AMPA receptor	iónotropný typ receptora pre glutamát (agonistom je kyselina α -amino-3-hydroxy-5-metyl-4-izoxazolepropionová)
ANP	atriálny natriuretický peptid
AP	area postrema
AT ₁ receptor	receptor typu 1 pre angiotenzín
ATP	adenozíntrifosfát
AVP	vazopresín
BBB	hematoencefalická bariéra
BDNF	mozgový rastový faktor
BNST	nucleus interstitialis striae terminalis
cAMP	cyklický adenosínmonofosfát
cGMP	cyklický guanosínmonofosfát
CGRP	kalcitonínu génovo príbuzný peptid (calcitonin gene-related peptide)
CNS	centrálny nervový systém
CO ₂	oxid uhličitý

COMT	katechol-O-metyltransferáza
Con A	konkanavalín A
CRH	kortikoliberín
CRIF	kortikostatín
CVLM	kaudálna ventrolaterálna predĺžená miecha
CYP	cytochróm P450
CYP11A1	desmoláza (enzým odstraňujúci postranný reťazec molekuly cholesterolu)
CYP11B1	11 β -hydroxyláza
CYP11B2	aldosterónsyntáza; kortikosterón 18-metylkortikosterónoxidáza/lyáza
CYP17	17 α -hydroxyláza/17,20-lyáza
CYP21A2	21-hydroxyláza
DAG	1,2-diacylglycerol
DBH	dopamín β -hydroxyláza
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DOPA	3,4-dihydroxyfenylalanín
DRG	ganglion zadných koreňov miechy
DVC	dorzálny vagový komplex
EKG	elektrokardiograf
EPI	epifýza
FSH	folikuly stimulujúci hormón
GABA	kyselina γ -aminomaslová
GAS	všeobecný adaptačný syndróm ("general adaptation syndrome")
GLUT4	transportér typu 4 pre glukózu
GnRH	gonadoliberín
GR	glukokortikoidné receptory
GRE	úsek DNA reagujúci na väzbu komplexu glukokortikoid-receptor
HMG-CoA	3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzým A
HPA os	hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálna os
HPO os	hypotalamo-hypofýzo-ovariálna os
HRV	variabilita srdcovej frekvencie
HYP0	hypotalamus
ICA bunky	vnútorné srdcové adrenergické bunky
IGF-1	inzulínu podobný rastový faktor typu I

IL	interleukín
IN	interneuróny
IP3	inozitol 1,4,5-trisfosfát
I κ B	inhibítor NF- κ B
LAS	lokálny adaptačný syndróm
LC	locus coeruleus
LCU	miera stresu, ktorú vyvolávajú životné udalosti
LDL	lipoproteíny s nízkou hustotou
LH	luteinizačný hormón
MAO	monoaminooxidáza
ME	eminencia mediana
MeA	mediálne jadrá amygdaly
MePO	mediálna preoptická hypotalamická oblasť
MMP-2/MMP-9	metaloproteáza typu 2/9
mPFCx	mediálny prefrontálny kortex
mPOH	mediálny preoptický hypotalamus
MR	mineralokortikoidné receptory
mRNA	mediátorová kyselina ribonukleová
NA	nucleus ambiguus
NDNV	nucleus dorsalis motorius nervi vagi
NE	noradrenálín
NF- κ B	nukleárny faktor κ B
NH	neurohypofýza
NK bunky	prirodzené zabíjače („natural killer cells“)
NMDA	iónotropný typ receptora pre glutamát (agonistom je N-metyl-d-aspartát)
NO	oxid dusnatý
NPY	neuropeptid Y
NPY R	receptor pre neuropeptid Y
NTS	nucleus tractus solitarii
OFCx	orbitofrontálny kortex
OVLT	organum vasculosum laminae terminalis
PEPCK	fosfoenolpyruvátkarboxykináza
PFCx	prefrontálny kortex

pH	záporný dekadický logaritmus koncentrácie vodíkových iónov
PHA	fytohemaglutinín
PLC	fosfolipáza C
PMN	premotorické autonómne neuróny
PNMT	fenyletanolamín N-metyltransferáza
PNS	periférny nervový systém
PoGN	postgangliové neuróny
POMC	proopiomelanokortín
PrGN	pregangliové neuróny
PSNS	parasympatikový nervový systém
PVN	nucleus paraventricularis hypothalami
RAAS	renín-angiotenzín-aldosterónový systém
REM spánok	fáza spánku s rýchlymi pohybmi očí
RVLM	rostrálna ventrolaterálna predĺžená miecha
s.p.	nastavená (fyziologická) hodnota („set point“)
SCC	enzým odstraňujúci bočný reťazec molekuly cholesterolu
SCN	nucleus suprachiasmaticus
SCx	senzorický kortex
SFO	organum subfornicale
SIF bunky	malé intenzívne fluoreskujúce bunky („small intensive fluorescent cells“)
SN	senzitívne neuróny
SNS	sympatikový nervový systém
SPN	sympatikové pregangliové neuróny
TH	tyrozínhydroxyláza
TNF- α	tumor nekrotizujúci faktor alfa
TRPV1 receptor	vaniloidný receptor typu 1
TSH	tyreostimulačný hormón
VEGF	vaskulárny endoteliálny rastový faktor
VLDL	lipoproteíny s veľmi nízkou hustotou

Zoznam tabuliek

1	Prehľad psychologických stresorov a hodnôt vyjadrujúcich mieru stresu, ktorú vyvolávajú životné udalosti	27
2	Špecifická neuroendokrinná stresová reakcia preukázaná pri pôsobení rozličných záťažových podnetov u ľudí a experimentálnych zvierat	32
3	Prehľad výskytu vybraných receptorov v senzitivných cirkumventrikulárnych orgánoch	44
4	Aktivácia mozgových štruktúr u potkanov exponovaných vybraným stresorom, hodnotená na základe imunoreaktivity pre Fos	65
5	Lokalizácia sympatikových pregangliových a postgangliových neurónov u človeka	82
6	Prehľad reakcií efektorových tkanív a orgánov vyvolaných aktiváciou zložiek autonómneho nervového systému a cirkulujúcimi katecholamínmi	84
7	Klasifikácia receptorov pre noradrenalin a adrenalin a mechanizmy transdukcie signálu	108
8	Prehľad účinkov katecholamínov v závislosti od stimulácie jednotlivých typov adrenergických receptorov	109
9	Distribúcia adrenergických receptorov v jednotlivých úsekoch cievneho riečiska	114
10	Účinky glukokortikoidov na metabolizmus sacharidov	150
11	Imunitné abnormality pozorované u starších opatrovateľov	213
12	Neuroplastické reakcie mozgových štruktúr na chronické pôsobenie stresorov	238
13	Teórie súvisiace s charakterizáciou stresovej reakcie	266

Zoznam obrázkov

1	Schematické znázornenie vnútorného prostredia	4
2	Schematické znázornenie mechanizmov podieľajúcich sa na regulácii glykémie	8
3	Koncept homeostázy	12
4	Schéma usporiadania homeostatu s viacerými efektormi	13
5	Schéma usporiadania homeostatov so spoločným efektorovým systémom .	14
6	Koncept allostázy	19
7	Typy allostatickej záťaže	21
8	Rozdiely v sekrécii adrenalínu, noradrenalínu a adrenokortikotropného hormónu u potkanov exponovaných experimentálnym stresorom	31
9	Vzťahy medzi zmenami plazmatických hladín adrenalínu a noradrenalínu, adrenalínu a ACTH a noradrenalínu a ACTH pri expozícii 15 rôznym typom stresorov	34
10	Prenos signálov o pôsobení stresorov nervovými a humorálnymi dráhami do centrálného nervového systému	39
11	Neuronálne okruhy podieľajúce sa na stresovej reakcii	40
12	Schematické znázornenie dráh zabezpečujúcich senzitivnu inerváciu vnútorných orgánov	41
13	Schematické znázornenie štruktúr a dráh aktivovaných pôsobením psychických, humorálnych, endokrinných a viscerálnych faktorov	48
14	Schematické znázornenie lokalizácie noradrenalinergických neurónov a noradrenalinergických dráh v mozgu	50
15	Schematické znázornenie lokalizácie adrenalinergických neurónov a adrenalinergických dráh v mozgu	53
16	Schematické znázornenie lokalizácie sérotoninergických neurónov a sérotoninergických dráh v mozgu	55
17	Lokalizácia cirkumventrikulárnych orgánov v mozgu človeka a endokrinných žliaz mozgu s fenestrovanými kapilármi	56
18	Zvýšenie plazmatických hladín prozápalových cytokínov vedie k aktivácii viacerých mozgových štruktúr	66
19	Dráhy neuroendokrinnej stresovej reakcie	68
20	Schematické znázornenie inervácie vnútorných orgánov sympatikovým a parasympatikovým nervovým systémom	76
21	Schematické znázornenie axónu sympatikového postgangliového neurónu a jeho vetvenia v okolí efektorových buniek	87
22	Schematické znázornenie umiestnenia nadobličiek a inervácie drene nadobličiek	89
23	Schéma biosyntézy katecholamínov	100

24	Schéma metabolizmu katecholamínov	105
25	Cirkulačné zmeny vyvolané u ľudí pomalou intravenóznou aplikáciou adrenalinu a noradrenalinu	116
26	Úloha nervus vagus pri tvorbe pamäťových stôp na pôsobenie podnetov s emočným doprovodom	131
27	Hladiny noradrenalinu a adrenalinu v ľudskej venóznej krvi pri rôznych fyziológických a patologických stavoch	132
28	Schematické znázornenie štruktúr, ktoré regulujú aktivitu neurónov mediálnej parvocelulárnej oblasti nucleus paraventricularis hypothalami syntetizujúcich kortikoliberín	138
29	Schematické znázornenie histologickej štruktúry kôry a drene nadobličiek	141
30	Schematické znázornenie regulácie činnosti hypotalamo-hypofýzo-adreno- kortikálnej osi	144
31	Schéma biosyntézy glukokortikoidov	146
32	Schéma metabolizmu kortizolu	148
33	Cirkadiánne rytmy aktivity adrenomedulárneho hormonálneho systému, sympatikového nervového systému a hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikál- nej osi vyjadrené zmenami plazmatických hladín adrenalinu, noradrenalinu a kortizolu u ľudí	160
34	Schematické znázornenie interakcií, prebiehajúcich medzi sympatikovým a parasympatikovým nervovým systémom (nervus vagus)	169
35	Schematické znázornenie mechanizmov a dráh podieľajúcich sa na regulácii nádorového rastu v dôsledku distresu a eustresu	219
36	Schematické znázornenie zmeny tvaru ľavej komory pri Tako-tsubo kardiomyopatii	226
37	Schematické znázornenie vplyvu chronického stresu na plasticitu neurónov	239
38	Časový priebeh zmien v rezistencii organizmu na pôsobenie stresorov vzhľadom na jednotlivé fázy všeobecného adaptačného syndrómu	259
39	Schematické znázornenie anatomickej lokalizácie a vzťahov medzi steroidogénnym tkanivom, chrómafinným tkanivom, obličkami a gonádami u stavovcov	271
40	Schematické znázornenie vybraných modelov stresu používaných u laboratórnych zvierat	278
41	Variabilita srdcovej frekvencie	287
42	Schematické znázornenie mechanizmov vzniku emócií podľa Jamesovej- Langeho teórie, Cannonovej-Barovej teórie a Schachterovej teórie	291
43	Schematické znázornenie interakcií medzi jednotlivými zložkami periférneho a autonómneho nervového systému aktivovaných pôsobením stresorov	295

Index

A

acetát 145
acetylcholin 77, 81, 86, 87, 89, 102, 103, 108, 111, 114, 117, 168, 173, 174, 209, 260
adaptácia 21, 22, 245, 247-9, 259-61, 265, 266
adenohypofýza 56, 70, 137, 139, 140, 141, 210, 235, 270
adenozíntrifosfát 108
adenylátcykláza 88, 107-11, 120, 146
adiponektín 219, 227
adrenalektómia 13, 104, 126, 129, 163, 182, 194
adrenalin 7, 9, 29-34, 40, 50-3, 68, 75, 83, 89, 96-9, 101-6, 115, 162, 175, 181, 190, 195, 210, 216, 222, 233, 256, 270, 272-4, 283, 292
adrenomedulín 90
AIDS 212
alkoholizmus 205, 249
allostáza 17-19, 21, 266
amenorea 178, 235, 236
aminokyseliny 4, 42, 90, 120, 127, 150, 153, 249
amygdala
 bazolaterálna 59, 63, 130, 237
 centrálna 58, 60, 61, 64-6, 167, 204, 238
 mediálne jadrá 60, 61, 138
amygdala 21, 22, 39, 53, 57-62, 68, 71, 131, 144, 171, 204, 292
androgény 112, 128, 129, 140, 141, 235
angina pectoris 15, 20
angiotenzín II 44, 56, 70, 71, 101, 103, 139, 141, 154, 165, 171, 221, 270
anovulácia 178, 236
antagonizmus

 zvýraznený (accentuated antagonism) 174
antidepresíva 281
anxieta 20, 21, 238, 243, 281, 282, 295
area
 hypothalamica lateralis 65
 perifornicalis 71, 171
 postrema 39, 44, 49, 51, 56, 65, 130
 ventralis tegmenti 63
arteria
 iliaca 79
 subclavia 79
 koronárne 15, 84, 114, 221-3, 225
astma 211
astrocyty 156, 240
ateroskleróza 114, 210, 217, 249
atropín 75, 232, 286

B

baktérie
 rast 202
bariéra
 hematoencefalická 43, 44, 49, 50, 55, 71, 90, 113, 130, 131, 139, 155, 171, 241
baroreceptory 11, 14, 15, 20, 45, 54, 115, 123, 127, 169, 170, 295
baroreflex 15, 60, 168, 170, 177, 193, 247
barostat 13-5
Bauman Dale 17
BDNF 218, 219
Bernard Claude 3, 255, 256, 266
bolesť
 funkčná abdominálna 233
 somatická 45, 47
 viscerálna 45

bolesť 9, 23, 25, 30, 32, 37, 50, 52, 54,
65, 178, 199, 203, 249, 260, 265,
279, 280, 294
bradykinín 103, 118, 119
bronchy 82, 109, 116, 117
bubon
Noble-Collipov 264, 265
bunky
dendritické 211
enterochrómafinné 233
gangliové 90
glomusové 42
chrómafinné 75, 78, 89-91, 99, 101,
142, 157, 175, 186, 269-74
ICA 104
juxtaglomerulárne 85, 109, 126
Kupfferove 233
Leydigove 129, 235
NK 85, 211, 213, 233, 244
proliferácia 118, 121, 123, 142, 152,
153, 210, 211, 215-8, 244
SIF 81

C

cesty
dýchacie 76
cGMP 88, 104, 155
cirhóza
pečeň 233, 243, 285
cirkulácia
zlyhanie 12, 193, 194
Craig A. D. 292
CRH 33, 39, 51, 53, 58, 66-70, 137-40,
144, 157, 161, 204, 210, 232, 235
CVLM 170
cyklus spánok-bdenie 248
CYP11A1 146
CYP11B1 146
CYP11B2 146
CYP17 146
CYP21A2 146
cytochróm P450 126, 128
cAMP 101, 104, 108, 110, 111, 112,
118-20, 125, 127-9, 147, 174, 216,
224

Cannon Walter Bradford 7, 9, 13, 24,
95, 256, 257, 266, 290, 291
cvičenie 15, 18, 24, 28, 32, 34, 178, 193,
232, 292
cytokíny 5, 18, 43, 44, 46, 66, 71, 138,
152, 171, 209, 210, 217, 240, 244

Č

črevá
bariérové funkcie 232
hrubé 110, 155, 216-8, 231-3
tenké 82
črevo 106, 116, 117

D

Damasio Antonio 292
DBH 100, 101, 286
defibrilátor 16
dehydratácia 23
dekarboxyláza L-aromatických amino-
kyselín 100, 101
depresia 22, 25, 64, 156, 205, 217, 219,
231, 235, 237-9
desmoláza 146
diabetes
steroidný 227
diabetes insipidus 23
diabetes mellitus 16, 23, 186, 208, 210,
227-9, 288
distres 23, 28, 29, 32, 33, 47, 96, 181,
218, 219, 231, 256, 266, 269
DNA
reparácia 215
DOPA 99, 100
dopamín β -hydroxyláza 101
dopamín 81, 90, 100, 101, 103, 142, 241,
270
dráha
cholinergická protizápalová 173
dráhy
nebezpečenstva 55
senzorické 38
somatosenzitívne 38, 51
viscerosenzitívne 38, 40, 49, 51, 171
draslík 109, 124, 189, 194, 225
ductus thoracicus 151

duodénium 129

dysfunkcia

autonómna 16

kognitívna 53

E

EKG 226, 287

elektródy 285

Elliot Thomas R. 257

eminentia mediana 56, 57, 70, 137, 140

emócie

Arnoldovej teória 292

Cannonova-Bardova teória 290

Jamesova-Langeho teória 289-92

Schachterova teória 291, 292

teória somatických markerov 292

teórie 289

emócie 29, 253, 267, 289-95

endorfín 28, 109, 178, 235, 264

endotoxín 261, 264

enkefalin 28, 58, 70, 78, 86, 90, 95, 185, 272, 274

epifýza 56, 80, 130, 159

erytropoetín 125, 130

estrogény 112, 140, 197, 209

eustres 28, 218, 219, 250, 266

Eyer Joseph 41

ezofág 41, 82, 231

F

faktor

mozgový rastový 218

nukleárny κ B

vaskulárny endoteliálny rastový 215

faktory

epigenetické 238

psychosociálne 26, 215, 248

fáza

odolnosti 259, 260

poplachová 259

vyčerpania 259, 260

fenyletanolamín N-metyltransferáza

100, 157

fibrinogén 118

flóra

úst bakteriálna 212

folikul

Graafov 117

Fos 65, 205

fosfáty 124, 125, 193, 222

fosfoenolpyruvátkarboxykináza 150

fosfolipáza A 109, 152

fosfolipáza C 108

frekvencia

dychová 17, 18, 59

srdcová variabilita 286-8

srdcová 10, 19, 57, 59-61, 83, 88, 115, 143, 162, 167, 170, 175, 189, 204, 223, 247, 287, 289-91, 294

funkcie

kognitívne 53, 144, 155, 201, 229, 289, 293

fytohemaglutinín 213

G

GABA 42, 138, 144, 237

galanín 58, 70, 86, 114, 174, 185, 204, 274

ganglia

hypogastrica 82

lumbalia 82

paravertebrálne 76-9, 81, 82, 92, 147, 271, 272

pelvina 82

prevertebrálne 77, 78, 80, 81, 92, 172, 173, 175

sacralia 82

sympatikové 38, 52, 68, 78, 89, 92, 157, 162

thoracica 82

ganglion

cervicale superius 77, 79

coeliacum 77, 78, 82, 172, 173

impar 79

inferius nervi vagi (nodosum) 39, 41, 42

stellatum 79, 82

superius nervi vagi (jugulare) 41, 42

zadných koreňov miechy 38, 39, 45, 81, 91

gastrín 129, 130

gingivitída
 nekrotizujúca 212
glukagón 7, 8, 11, 85, 109, 119, 120,
 125, 127, 149, 150, 182, 186, 194,
 195, 227
glukokortikoidy
 biosyntéza 128, 137, 142, 143, 145,
 146
 exkrécia 20, 29, 59, 67, 140, 146, 159
 metabolizmus 147
 plazmatické hladiny 21, 22, 129, 199,
 241
 receptory 44, 138, 144, 147
 účinky 97, 101, 112, 119, 125, 131,
 149-57, 161, 209, 215, 218, 224,
 227, 235, 237, 258, 266
glukokortikoidy 18, 24, 68, 97, 135, 141,
 145, 204, 217, 269-91, 273-5, 293
glukoneogenéza 29, 85, 109, 120, 121,
 149, 150, 153, 186, 217
glukóza 6-8, 11, 16, 22, 23, 29, 42, 71,
 120-2, 125, 127, 149-51, 171, 185,
 186, 189, 195, 227, 280
GLUT4 120, 122
glutamát 42, 44, 45, 139, 241
glykémia
 regulácia 8, 11, 190
glykémia 7, 9, 43, 119, 149, 185
glykogén 8, 121, 149, 150, 182, 222
glykogenogenéza 149
glykolýza 280
Goldstein David 266

H

hemorágia 9, 25, 30, 32, 46, 57, 65, 96,
 129, 130, 138, 194, 248, 278
hemostáza 11
hepatektómia 119
hepatitída B 243
hepatitída C 233, 243
hepatitídy
 chronické vírusové 233
herpes simplex 212, 244
hipokampus 22, 53, 57-62, 68, 131, 138,
 139, 143, 144, 156, 203, 204, 238
histamín 43, 45, 103, 152

HIV 212
hladovanie 25, 121, 122, 185, 186,
 189-91, 227, 236
hluk 23, 25, 240, 247, 258
HMG-CoA 122
hodnota
 nastavená 11-5, 18-20
homeorhéza 17
homeostaty
 mnohonásobné efekторы 12
 prestavenie 14, 15, 18, 29
 umelé 16
 zdieľanie efektora 13
homeostaty 9-11, 13
homeostáza
 intracelulárna 10
homeostáza 7-9, 266
horčík 109, 124, 125
hormón
 adrenokortikotropný 30, 31, 34, 68,
 138, 146, 270
 folikuly stimulujúci 157
 luteinizačný 129, 157, 197, 235
 rastový 151, 156, 165, 177, 178, 191,
 202, 209, 229, 264
 tyreostimulačný 157, 178
hormóny
 štítna žľaza 112, 123, 125, 127, 128,
 178, 202
horúčka 212
hyperalgézia 118
hyperplázia
 kompenzačná 126
hyperplázia 118, 128, 129, 183
hypertenzia 20, 153, 170, 177, 199, 205,
 208, 221, 224, 229, 249, 251, 260,
 281, 285, 287
hypofyzektómia 13, 101, 162
hypotalamus
 laterálny 62, 63
 mediálny preoptický 61
hypotalamus 38-40, 48, 65, 67, 94, 138,
 186, 219, 290, 291, 293

hypoxia
funkčná 221, 223
hypoxia 15, 25, 26, 37, 45, 46, 102, 114,
130, 138, 193-5, 216

Ch

chemokíny 240
chemoreceptory 15
chlad
aklimatizácia 183
chlad 9, 15, 26, 30, 32-4, 37, 65, 96, 120,
123, 132, 181-3, 190, 204, 205,
261, 264, 280
cholecystokinín 42, 70, 91, 169, 274
choroba
Alzheimerova 239, 240, 241, 244
čriev funkčná 231
čriev zápalová 232
Parkinsonova 239, 241
choroby
autoimunitné 151, 203, 208
metabolické 23, 199, 228
nádorové 210, 215-20, 229, 243, 257
neurodegeneratívne 239-41
psychické 156, 157, 201, 233, 237-40,
251, 260
chromogranín A 90, 286

I

IGF-1 153, 156
ileus
paralytický 117, 195
Imrich Richard 262
imunoreceptory 43
infekcia 43, 151, 205, 209, 210, 212,
243, 244, 248, 258
interakcie
axo-axonálne 172, 173
postsynaptické 174
presynaptické 173
interleukín 10 233
interleukín 18 210
interleukín 1 β 43, 46, 64, 66, 71, 138,
209, 213
interleukín 2 138, 213

interleukín 6 138, 209, 212, 213, 216,
233, 244
interneuróny 38, 40, 71, 80, 81, 91, 94,
95, 169, 171
inzulín 7-9, 11, 16, 22, 31, 83, 85, 109,
112, 119-22, 125, 127, 149, 186,
189-91, 194, 225, 227, 280, 282
inzulinorezistencia 228, 249, 251
IP₃ 108, 224
ischémia
funkčná 223
I κ B 152

J

James William 289
Ježová Daniela 264
Jurčovičová Jana 264

K

kalcitonín 125, 128
kalcitonínu génovo príbuzný peptid 88,
91, 272
kalmodulín 10
kanyla 280, 285
kapsaicín 39, 42, 280
karcinóm 216, 217
kardiomyopatia
Tako-tsubo 226
katecholamíny
biosyntéza 99, 263
exkrécia 40, 68, 89, 92, 102
metabolizmus 104
monitorovanie 98
plazmatické 21, 96, 98, 104, 264
spätne vychytávanie 86, 162
účinky 22, 50, 53, 67, 84, 97, 113, 189,
193, 215, 221, 228, 293
uskladňovanie 102
katecholamíny 18, 29, 42, 81, 99, 269
katechol-O-metyltransferáza 105, 106
klíby 118
Klimeš Iwar 264
koenzým A 122
kolitída 232

komplex
 dorzálny vagový 49
konkanavalín A 213
kontrola
 dopredná 18, 37, 38, 97, 143, 240, 269
Kopin Irwin 32
kortex
 infralimbický 59-61, 95
 inzulárny 49, 58
 mediálny prefrontálny 59, 62, 63, 204, 238
 orbitofrontálny 39, 68
 prefrontálny 68, 138, 293
 senzorický 39
kortikoliberín 21, 33, 68, 69, 70, 95, 128, 137, 138, 140, 144, 163, 204, 237, 238, 240, 270
kortikostatín 138
kortizol 22, 26, 137, 141, 143, 145, 160, 178, 195, 217, 228, 264
kortizón 147, 148, 217
Koška Juraj 264
koža 4, 82, 84, 85, 114
Kužela Ladislav 261
Kvetňanský Richard 262-5
kyselina
 3,4-dihydroxymandľová 105, 106
 vanilmandľová 104-6
 žalúdočná 231
 γ -aminomaslová 138, 139, 144

L

laktát 109, 119-22, 133, 150, 195
Lange Carl 290
larynx 167
leptín 138, 218, 219
lipidy 20, 42, 121, 122, 140, 151, 222, 229, 249
lipopolysacharid 44
lipoproteíny
 s nízkou hustotou 122, 145
 s veľmi nízkou hustotou 122
lišta
 neuronálna 157
locus coeruleus 39, 50-3, 65, 70, 130, 139, 204, 233, 241

Loewi Otto 257
lymfa 3
lymfocyty
 apoptóza 151
 B 151, 210, 213
 T 151, 210
lymfocyty 151, 209, 213, 215, 217

M

Macho Ladislav 264
makrofágy 85, 152, 173, 211, 216, 217
malnutricia 235, 249
manéver
 Valsalvov 15
MAO 87, 105-7, 162
mastocyty 43, 45, 231
McEwen Bruce 266
mechanizmus
 pozitívny spätnoväzbový 11
 spätnoväzbový 11, 18, 37, 49, 97, 125, 126, 203, 207, 238, 288, 292, 202
mechanoreceptory 43, 98, 295
melanóm 211, 216-8
menštruácia 197, 236
metabolizmus
 elektrolyty 25, 117, 123
 glykogén 119, 121, 149
 lipoproteíny 119, 122
 puríny 125
 voda 117, 123
metabolizmus 8, 17, 20, 70, 90, 109, 119, 126, 171, 189
metaloproteáza 216
metanefrín 104-6, 107
metionín-enkefalin 274
metódy
 diagnostické 262
miecha
 predĺžená kaudálna ventrolaterálna 170
 predĺžená rostrálna ventrolaterálna 48
mikrocirkulácia 81, 114
mikroglia 240
mikroorganizmy
 patogénne 23, 25, 260

Mikulaj Ladislav 261, 264
 mineralokortikoidy 112, 140, 141, 143,
 144, 153-5, 270
 monoaminoxidáza 87, 105, 106
 Mrosovsky Nicholas 17
 muscoli
 arrectores pillorum 80
 musculus
 ciliaris 84
 dilator pupillae 83, 84
 sfincter pupillae 83
 myelóm 216, 244
 myokard
 hypertrofia 20, 118
 infarkt 98, 132, 222, 225, 226, 288
 ischémia 23, 201, 223
 omráčený 202
 myokard 15, 115, 174, 224
 myokarditída 222

N

nádcha 212
 nadobličky
 dreň 9, 30, 46, 67, 75, 85, 89, 101,
 126, 141, 157, 175, 181, 185, 257,
 270
 dreň, cievne zásobenie 92
 dreň, inervácia 46, 78, 90, 98
 fylogénia 271
 kôra 68, 89, 140, 144
 kôra, cievne zásobenie 142
 kôra, inervácia 142, 147
 nádory
 prsíka 220, 243
 nádory 118, 186, 210, 211, 215-20, 229,
 257
 Németh Štefan 261, 264
 nervus
 facialis 48
 glossopharyngeus 41, 45, 48, 139
 hypogastricus 41, 77, 80, 82
 splanchnicus 41, 78, 90, 102
 trigeminus 48
 nervus vagus
 elektrická stimulácia 98, 172
 paragangliá 42

neuroblastóm 217
 neurohypofýza 56, 70, 123
 neuróny
 A1 46, 48, 50, 65, 70, 139, 171
 A2 50, 52, 65, 139
 A4 50-2
 A5 50, 52, 54, 65, 91, 95, 265
 A6 50-2, 65, 139
 A7 50-2, 65, 265
 adrenalinergické 49, 52, 53
 C1 48, 52-4, 57, 70, 94, 139, 170
 C2 52, 53
 C3 53
 catecholaminergické 40, 48-50, 54,
 57, 64, 66, 106, 131, 171
 noradrenalinergické 49-52, 69, 239
 postgangliové 77-81, 86, 87, 90, 95,
 133, 173, 175
 pregangliové 38, 47, 68, 77, 80, 81, 90,
 95, 169
 premotorické autonómne 47, 93, 94,
 169, 171
 sakrálne parasimpatikové pregan-
 gliové 171
 senzitivne 38, 40-3, 91, 98, 169
 serotonergické 48, 49, 54, 55, 159
 sympatikové postgangliové 52, 77, 78,
 80, 85, 86, 175
 sympatikové pregangliové 38, 47, 52,
 57, 67, 68, 77, 81, 89, 90, 170, 171
 sympatikové premotorické 93, 94, 171
 neuropatia
 autonómna 194
 neuropeptid Y 44, 62, 86, 87, 103, 114,
 117, 120, 127, 138, 173, 217, 272
 neurotenzín 58, 273
 neurozápal 239, 240
 neutrofily 151
 nevoľnosť 260
 NF- κ B 152
 nitroglycerín 15
 nocicepcia 52
 nociceptory 43, 45, 70, 118, 170
 noradrenalin 32, 40, 75, 86, 96, 99, 100,
 103, 105, 113, 116, 216, 239, 271,
 283
 normetanefrín 104-6

nuclei
 pontis 55, 65
 raphe 47, 54, 55, 65, 66, 91, 95, 159
nucleus
 accumbens 63
 ambiguus 47, 167, 170
 arcuatus 56, 58, 62, 65, 71, 138
 dorsalis motorius nervi vagi 47, 57,
 91, 170, 172, 232
 dorsomedialis hypothalami 47, 57,
 71, 171
 interstitialis striae terminalis 48, 58,
 61, 63, 64, 138, 171, 203, 237
 Kölliker-Fuse 47, 95
 parabrachialis 39, 40, 46, 54, 57, 58,
 64-6, 70, 95, 171
 parabrachialis lateralis 47
 paraventricularis hypothalami 38, 46,
 48, 56, 66, 67, 69, 94, 137, 138,
 144, 154, 159, 168, 170, 233, 266
 paraventricularis thalami 205
 preopticus medialis 65, 139
 prepositus 53
 suprachiasmaticus 62, 144, 154, 159,
 171
 supramamillaris 57, 60, 65
 supraopticus 46, 57, 65, 66, 154
 tractus solitarii 15, 39, 40, 41, 45, 47-
 9, 65, 66, 70, 130, 131, 138, 139,
 170
 ventromedialis 57, 58, 65

O

obezita 208, 225, 249
oblasť
 mediálna preoptická hypotalamická
 138
obličky 140, 148, 155, 177, 181, 185,
 187, 197, 221, 224, 229, 248, 260,
 271
odmeňovanie 63, 238, 277
odolnosť 248, 250
onkogény 217
orexin 95
organum

 subfornicale 39, 44, 48, 56, 66, 71,
 138, 139
 vasculosum laminae terminalis 39,
 44, 46, 56, 66, 138, 139
orgány
 cirkumventrikulárne 38, 39, 44, 47,
 49, 55, 56, 65, 66, 71, 139, 171
ortostáza 15, 25, 33, 34, 264, 282
os
 hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálna
 21, 32, 33, 47, 68, 70, 97, 135,
 143, 144, 159, 160, 161, 217, 238,
 270
 hypotalamo-hypofýzo-ovariálna 236
osmolalita 7, 9, 11, 14, 43-5, 71, 138,
 139, 154, 177, 281
osmoreceptory 11, 43
osmostat 13, 14
osteoporóza 153, 244
ovária
 polycystické 236
ovária 117, 126, 129, 216
ovulácia 117, 197, 235
oxid
 dusnatý 91, 103, 114, 117, 211
 uhľičitý 15, 18

P

pamäť
 konsolidácia 53, 130, 131
pamäť 19, 22, 29, 49, 54, 62, 131, 181,
 238, 292, 293
pankreas
 A bunky 7, 8
 B bunky 7, 8
pankreas 76, 82, 83, 85, 109, 127, 171,
 172, 181, 185, 194, 255
parathormón 125, 128, 153
patogénny 20, 23, 25, 30, 244, 260
pečeň 8, 76, 82, 85, 106, 107, 114,
 120-2, 148-50, 248
pečeň
 cirhóza 233
Penesová Adela 264
peptid
 atriálny natriuretický 130, 154

kalcitonínu génovo príbuzný 88, 91, 272
 vazoaktívny intestinálny 88, 91, 95, 272
 pH 4, 9-11, 42, 102, 109, 231
 plaký
 Peyerove 80
 plazma
 krvná 3
 plexus
 pelvicus 80
 plytvanie
 kyslíkom 115, 223
 popáleniny 195, 201
 porucha
 náľady 155
 posttraumatická stresová 22, 237
 príjmu potravy 205
 premenná
 monitorovaná 11, 12, 13, 19
 regulovaná 11, 18
 preťaženie
 allostatické 18, 20, 203, 205
 príjem
 potravy 8, 56, 62, 94, 189, 190, 227, 249
 vody 249
 progesterón 129, 145, 146, 197
 proopiomelanokortín 138, 139, 228
 prostaglandín E2 71, 154
 prostaglandíny 43-5, 103, 138, 152
 prostredie
 obohatené 218, 219
 vnútorné 3, 4, 247, 255, 266
 vnútorné, stálosť 3, 7, 9, 23, 248, 256, 269
 vnútorné, zloženie 3
 vonkajšie 62, 64, 93, 207, 228, 241, 266, 270
 proteín
 tau 240
 protilátky 152, 213, 244
 puríny 88, 103, 123, 125, 260

R

rany
 hojenie 153, 212, 213, 249

reakcia
 neuroendokrinná 13, 23, 29, 31, 32, 37, 40, 58, 67, 68, 137, 143, 159, 179, 199, 207, 235, 261
 poplachová 259
 stresová 21, 28, 31, 37, 144, 167, 199, 201, 203, 215, 237, 251, 269, 293
 stresová, nešpecifická 24, 30, 32, 96, 258, 261, 264, 266
 stresová, špecificita 30, 31, 33, 49, 95, 97, 264, 265
 „útok alebo útek“ 19, 24, 95, 201, 229, 256, 257, 266, 290
 znehynbenia 201
 reakcie
 behaviorálne 8, 13, 22, 38, 55, 60, 190, 207, 238, 247, 277
 obránné 94, 118, 260
 receptor
 AMPA 44
 AT₁ 44
 neuropeptid Y 44
 NMDA 44, 63
 TRPV1 42
 receptory
 adrenergické 103, 104, 107, 283
 desenzitizácia, heterológna 110, 111
 desenzitizácia, homológna 110-2
 glukokortikoidné 101, 143, 144, 147, 155-7, 237
 mineralokortikoidné 143, 144, 155, 204, 205
 muskarínové 86, 173, 174
 nikotínové 101, 103, 173
 α_1 -adrenergické 108, 114, 174
 α_2 -adrenergické 109, 114, 161, 182
 α -adrenergické 108, 173, 195, 216, 264
 β_1 -adrenergické 110, 114, 224
 β_2 -adrenergické 110, 114, 197, 224
 β_3 -adrenergické 110, 114, 174, 189
 β -adrenergické 109, 121, 162, 194, 210, 216, 224

reflex
 kardio-kardiálny 41
 reno-renálny 41
reflux
 gastroezofágový 231
REM spánok 155
renín 85, 109, 124, 125, 126, 127, 142,
 154, 177
retikulum
 sarkoplazmatické 221, 222
rezerva
 anatomická 248
 fyziologická 248
rezistencia
 inzulínová 225, 227-9, 249, 251
rheostáza 17
rovnováha
 acidobázická 7
roztok
 hypertonický 281
RVLM 48, 54, 95, 170, 171
rytmy
 cirkadiánne 159, 160, 171, 204, 217,
 228, 249

S

sarkóm
 Ewingov 217
SCC 148
sclerosis multiplex 241
Selye Hans 24, 257, 258, 277
sepsa 178
sérotónín 42, 43, 87, 95, 103, 138, 171,
 272-4
sily
 iónové 10
sinus caroticus 41, 170
slezina 76, 80, 83, 85, 118, 151, 173,
 210, 258
smäd 7, 25
sodík 4, 14, 85, 104, 109, 117, 124, 133,
 155, 177, 190, 221
somatostatín 42, 58, 86, 127, 129, 130,
 178, 274
sorbitol 10
spánok 159, 248-250

spojenia
 neuroefektorové 86, 172, 173
srdce
 hypertrofia 222
 zástava 32, 84
 zlyhanie 14, 168, 174, 222
srdce 76, 82, 84, 115, 155, 174, 177, 221,
 226, 269, 286
starnutie 212, 213, 244
stav
 zdravotný 207, 210, 218, 249, 250,
 259, 281
Sterling Peter 17
stres
 akútny 201, 209, 233, 249
 definícia 30, 267
 éterový 143, 279
 formalínový 280
 hemoragický 280
 hypoglykemický 280
 chladový 280
 chronický 205, 209, 212, 227, 235,
 237, 240
 imobilizačný 30, 54, 58, 264, 278, 279
 izolačný 281
 lekár 243
 modely 277, 278
 opatrovatelia 211, 212, 244
 oxidačný 25, 215, 223
 pacient 243
 separačný 211, 282
 formalínový 278
stres 20, 23
stresor 21, 23-6, 28, 32, 47, 65, 157, 224,
 259, 277, 295
stresory
 akútne 201
 biologické 25
 fyzikálne 25, 94, 138, 199, 204
 chemické 25
 chronické 203
 intenzita 25, 26
 klasifikácia 24-6, 30
 kultúrne 25
 metabolické 25, 29, 96
 monitorovanie 37

psychologické 25, 28, 44, 59, 138, 143,
199, 217, 227, 240, 247, 265
sociálne 25, 211
subiculum 58
substancia P 44, 86, 88, 273
substantia
 grisea centralis 50, 65
 nigra 65
svaly
 kostrové 82, 84, 96, 124, 153, 202,
 227, 285
synapsa
 typu en passant 86
syndróm
 Cushingov 154, 155, 156, 235
 dráždivého čreva 233
 lokálny adaptačný 260
 metabolický 260
 polycystických ovárií 129, 236
 všeobecný adaptačný 259
synkopa 32
systém
 adrenomedulárny hormonálny 29, 30,
 32, 257
 autonómny nervový 11, 61, 83, 260,
 269
 centrálny nervový 29, 42, 97, 138, 169
 endokrinný 202
 enterický nervový 75, 76
 intrakardiálny nervový 75, 76, 175
 kardiovaskulárny 9, 12, 24, 25, 48,
 56, 69, 90, 95, 113, 115, 133, 171,
 193, 194, 221, 229, 281, 287
 limbický 38, 40, 51, 65, 67, 68
 parasimpatikový nervový 75, 76,
 167-9
 periférny nervový 169
 renín-angiotenzín-aldosterónový 177
 reprodukčný 235
 sympatikoneurálny 28, 33, 75, 115,
 162, 163, 256, 280
 sympatikový nervový 9, 13, 32, 75,
 76, 96, 117, 181, 189, 219, 225,
 257, 283
sýtosť 190

Š

šok

hemoragický 248, 280
hypovolemický 12, 40
septický 201, 202

T

tachyfylaxia 110
talamus 40, 60, 68, 290, 291
Tatár Peter 264
techniky
 kanylačné 285
 kinetické 285
tekutina
 cerebrospinálna 3, 49
 synoviálna 118
 v seróznych dutinách 3
 vnútroočná 3, 117
teplota
 telesná 45, 117, 119, 122, 181, 187,
 247, 255
terapia
 elektrokonvulzívna 261, 264
termogenéza 109, 122, 123, 128, 181,
 183, 189
termoreceptory 43, 45, 70, 170, 181
test
 núteného plávania 40, 278, 281
testosterón 129, 140, 146, 178, 209, 235
tetrahydrobiopterín 99
tkanivo
 hnedé tukové 80, 120, 123, 183
 tukové 80, 85, 120, 218, 228, 248
tlak
 krvný 10, 15, 16, 57, 60, 90, 116, 154,
 170, 194, 221, 225, 275, 294, 295
 osmotický 4, 43
toxíny 25, 241
trakt
 gastrointestinálny 42, 76
trauma 178, 193, 194, 264
tréning
 fyzický 193
triáda
 patologická 24, 257, 258
truncus vagalis 175

tumor nekrotizujúci faktor α 49, 103,
138, 209, 233
týmus 80, 118, 209, 210, 257
tyreoidektómia 13
tyreoliberín 70, 95
tyrozín 87, 99, 100
tyrozínhydroxyláza 42, 99, 100, 204

U

účinky
parakrinné 174 UEE SAV 261, 264,
265
uzliny
lymfatické 80, 118, 151, 210
uzol
sinoatriálny 82, 83, 167, 174, 286

V

vagotómia
hepatálna 98
subdiafragmatická 98, 119
vagotómia 91, 172, 175
vakcinácia 212, 244
vápnik 4, 88, 108, 109, 124-8, 153,
221-3, 248
vazopresín 11, 14, 44, 69, 70, 95, 123,
137, 138, 140, 144, 154, 177
väzba
spätná 143, 207
VEGF 215-7
Vigaš Milan 264
vlákna
myelinizované 77
nemyelinizované 77, 78, 86
Purkyňove 84
volumoreceptory 45
vredy
peptické 155, 231, 232
výbava
genetická 248
vychytávanie
typu 1 104-6
typu 2 104-6
vývin 156
výživa 249

Z

zákrok
chirurgický 32, 132, 249
zápal
subklinický 229
zápal 41, 43, 45-7, 66, 118, 151, 168,
178, 217, 231, 239
záťaž
allostatická 20
mentálna 32
zdravie 199, 203, 212, 244, 250
zväzok
Hisov 84

Ž

žalúdok 82
žľaza
štítia 112, 119, 123, 125, 127, 128,
178, 202
žľazy
bronchiálne 84
nazofaryngeálne 85
potné 80, 85
slinné 76, 82, 85
slzné 76, 82, 84
žlčník 76, 82, 110, 117

Iné

1,2-diacylglycerol 108
11-deoxykortikosterón 145
11-deoxykortizol 145, 146, 148
11 β -HSD 148, 154
11 β -hydroxyláza 145, 146
17 α -hydroxypregnenolón 145
17 α -hydroxyprogesterón 145, 146
20 α -HSD 148
21 oxidáza 148
21 β -hydroxyláza 146
2-deoxyglukóza 185, 186, 278
3,4-dihydroxyfenylalanín 99
3,4-dihydroxyfenylglykol 105, 106
3 α -HSD 148
3 β -HSD 146

5 β -reduktáza 148

6 β -hydroxyláza 148

α_7 -podjednotka nikotínových recepto-
rov 173

β -amyloid 240

β -arrestín 110, 111

β -blokátory 189, 218, 294, 295

β -endorfin 235, 264



We make it visible.

- Dlhodobý spoľahlivý partner v mikroskopii a histológii
- Svetelné, konfokálne, elektrónové a iónové mikroskopy
- Široká ponuka zariadení pre prípravu histologických vzoriek



Superresolution confocal system ELYRA PS.1

Carl Zeiss, s.r.o – organizačná zložka Carl Zeiss Slovensko,
Račianska 77, 831 02 Bratislava
Tel: 02 5564 6791, Fax: 02 5564 6783, E-mail: zeiss@zeiss.sk



We make it visible.



Kryostat HYRAX C60

Carl Zeiss, s.r.o – organizačná zložka Carl Zeiss Slovensko,
Račianska 77, 831 02 Bratislava
Tel: 02 5564 6791, Fax: 02 5564 6783, E-mail: zeiss@zeiss.sk