

UNIVERZA NA PRIMORSKEM  
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN  
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

ZAKLJUČNA NALOGA  
RAK NA DOJKI, OKSITOCIN IN SEPARACIJSKA  
ANKSIOZNOST

UNIVERZA NA PRIMORSKEM  
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN  
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

Zaključna naloga

**Rak na dojki, oksitocin in separacijska anksioznost**

(Breast cancer, oxytocin and separation anxiety)

Ime in priimek: Špela Križanec

Študijski program: Biopsihologija

Mentor: izr. prof. dr. Gorazd Drevenšek

Somentor: doc. dr. Ana Arzenšek

Koper, september 2014

## Ključna dokumentacijska informacija

Ime in PRIIMEK: Špela KRIŽANEC

Naslov zaključne naloge: Rak na dojki, oksitocin in separacijska anksioznost

Kraj: Koper

Leto: 2014

Število listov: 63

Število slik: 16

Število tabel: 1

Število referenc: 159

Mentor: izr. prof. dr. Gorazd Drevenšek

Somentor: doc. dr. Ana Arzenšek

Ključne besede: Stres, amigdala, oksitocin, separacijska anksioznost, rak na dojki

Izvelek: : Rak dojke je v razvitem svetu najpogostejši rak žensk in zato pomemben javnozdravstveni problem. Glede na predhodne raziskave je samo okoli 25% primerov raka na dojki možno razložiti z dejavniki tveganja, ostali pa ostajajo nepojasneni.

V zaključni nalogi avtorica predstavi že dokazane psihološke povezave stresnega življenjskega dogodka, osebnosti in mehanizmov soočanja z nastankom raka na dojki. Pomembno povezanost se je izkazala le pri obrambnih mehanizmih in mehanizmih soočanja. Raziskave kažejo, da naj bi osebe, podvržene raku na dojki, tekom življenja uporabljale več obrambnih mehanizmov ter imele slabše razvite mehanizme soočanja. Oboje pa ima ob stiku s stresnim življenjskim dogodkom negativen vpliv na posameznika. Čustva so potlačena, mehanizmov za konstruktivno soočenje pa premalo.

Stresni življenjski dogodek predstavlja, za nekatere mame, ločitev od otroka. Pojem, imenovan separacijska anksioznost, je tako konstrukt, ki predstavlja materino skrb, žalost ali krivdo, ko je ločena od otroka. Raziskovalci so ugotovili, da mame, ki imajo separacijsko anksioznost, uporabljajo izogibajoč stil navezanosti. Imajo slabšo zmožnost čustvovanja in slabše mehanizme soočanja s stresom. Raziskovalci so pri omenjenih komponentah našli povezave z amigdalo, oksitocinom in dopaminergičnim nagrajevalnim sistemom. Vnos oksitocina tako izboljša interpretacijo stresne situacije, kar pomeni, da vpliva na amigdalo in spodbuja socialne stike preko dopaminergičnega centra.

Na podlagi pregleda že obstoječih raziskav avtorica meni, da je potrebno nadaljnje raziskovanje povezav separacijske anksioznosti z omenjenimi nevrobioloških strukturami.

## Key words documentation

Name and SURNAME: Špela KRIŽANEC

Title of the final project paper: Breast cancer, oxytocin and separation anxiety

Place: Koper

Year: 2014

Number of pages: 63

Number of figures: 16

Number of tables: 1

Number of references: 159

Mentor: Assoc. Prof. Gorazd Drevenšek, PhD

Co-mentor: Assist. Prof. Ana Arzenšek, PhD

Keywords: Stress, amygdala, oxytocin, separation anxiety, breast cancer

Abstract: Breast cancer is one of the most common women's cancer and it represents an important public health problem in the developing world. According to preliminary researches, only about 25% of breast cancers can be explained by risk factors, while other possible causes remain unexplained. In the final thesis, author presented an overview of existing psychological connections between stressful life events, personality, coping mechanisms and the development of breast cancer. Author found a significant correlation in defence mechanisms and in coping responses only. Researches show, that women, who use more defensive mechanisms and less coping responses, are more likely to develop breast cancer. Uses of both strategies have negative effects when facing stressful life event. Emotions are suppressed and there is not enough constructive coping mechanisms to deal with stressful situation.

Separation from the child can represent stressful life event for some mothers. The concept, called separation anxiety is a construct that represents mother's care, sadness and guilt, while being separated from her child. Researchers have found that mothers, who have separation anxiety, use avoidant attachment style. They have reduced emotional expression and poorer coping responses to stress. Another important finding is a link between reduced emotional expression and poorer coping responses to stress with amygdala, oxytocin and dopaminergic rewarding system. Administration of oxytocin can improve interpretation of stressful situations, which affects amygdala and encourages social interaction through dopaminergic center.

Based on the review of existing research, author believes that it is necessary to explore the connection between separation anxiety and neurobiological structures further.

## ZAHVALA

Najprej bi se rada zahvalila mentorju, dr. Gorazdu Drevenšku, ki me je že na začetku šolskega leta prepričal s stavkom: »Vse je v glavi,« in mi z vsakim novim predavanjem pomagal pri gradnji zaključne naloge. Ker je točno razumel kaj želim, me pri tem spodbujal, motiviral in mi dal predvsem to, kar sem pri pisanju najbolj potrebovala, – dovolj svobode.

Zahvala tudi dr. Ani Arzenšek, ki je bila pripravljena tako hitro sprejeti vlogo somentorice. Hvala tudi za misel, da naj ob pisanju uživam. Vzela sem jo zares, v pravem pomenu besede ☺.

Moji družini...

Očiju - za dobre gene pisanja

Urošu – za omogočeno potovanje,

Rokiju – za neskončne ure govorjenja,

brez katerih res ni šlo...

Mamici – ker imam jo tako rada,

da naloga pravzaprav je zaradi nje nastala.

Zahvala tudi Petriki moji dragi,

ki mi je srčno stala ob strani,

mi pomagala in bodrila

ter v knjižnico z mano po knjige hodila.

Brez vas ne bi bilo isto.

Zahvala pa predvsem meni, ker sem ohranila vztrajnost in zaupanje vase, ker sem verjela, da bom nalogo napisala točno tako kot sem si želela; s srcem, veseljem in močno voljo.

Hkrati pa bi se rada zahvalila tudi TEBI, bralcu, ki si si vzela čas. Če bom z zaključno nalogo uspela spodbuditi zavedanje o odgovornosti in skrbi zase, bom dosegla svoj namen.

Če bo zaključna naloga koga vzpodbudila, da spremeni odnos do sebe, do drugih in do sveta, še toliko lepše. V vsakem primeru pa ti želim prijetno branje.

## KAZALO VSEBINE

1 UVOD.....	1
2 PSIHOLOŠKI ASPEKTI, DISTRES IN NASTANEK RAKA NA DOJKI.....	2
2.1 Stres.....	3
2.2 Stresni življenjski dogodki.....	7
2.3 Osebnostne komponente .....	8
2.4 Mehanizmi soočanja in obrambe .....	11
3 BIOLOGIJA STRESA .....	13
3.1 Homeostaza.....	13
3.2 Akutni in kronični stress .....	14
3.3 Psihonevroimunologija .....	15
3.4 Stres in imunski sistem .....	18
3.5 Možganski centri, vključeni v stresni odgovor .....	21
3.5.1 Hipotalamus.....	21
3.5.2 Hipofiza.....	22
3.5.3 Hipokampus.....	22
3.5.4 Amigdala .....	22
3.5.5 Locus coeruleus (LC) .....	23
3.6 Endokrini odziv na stres in HPA os .....	23
3.6.1 Kortikotropin sproščajoč hormon (CRH).....	24
3.6.2 Adrenokortikotropni hormon (ACTH).....	24
3.6.3 Kortizol.....	25
3.6.4 Oksitocin .....	26
4 SEPARACIJSKA ANKSIOZNOST .....	31
4.1 Teorija navezanosti .....	31
4.2 Stili navezanosti .....	32
4.3 Stil navezanosti in soočanje s stresom .....	33
4.4 Nevrobiologija teorije navezanosti .....	34
4.4.1 Amigdala in oksitocin .....	35
4.4.2 Dopaminergični center in dopamine .....	36
5 SEPARACIJSKA ANKSIOZNOST, OKSITOCIN IN RAK NA DOJKI.....	37

6 Zaključek .....	40
7 Literatura .....	41

**KAZALO SLIK**

<i>Slika 1.01</i> Psihološki vidiki v povezavi z rakom.....	3
<i>Slika 2.02</i> Sindrom splošne prilagoditve.....	4
<i>Slika 2.03</i> Interakcijski model vplivanja stresa.....	5
<i>Slika 2.04</i> Lazarusov model soočanja s stresnimi situacijami.....	5
<i>Slika 2.05</i> Posledice delovanja stresorjev.....	6
<i>Slika 3.01</i> Negativna povratna zanka.....	13
<i>Slika 3.02</i> Potencialni efekt ponavljajočega stresorja na biologijo raka.....	15
<i>Slika 3.03</i> Odziv organizma na stres.....	16
<i>Slika 3.04</i> Prikaz delovanja imunskih celic na rakavo celico.....	20
<i>Slika 3.05</i> Prikaz ključnih struktur, ki so povezane s stresnim odzivom.....	21
<i>Slika 3.06</i> Nevroendokrini sistem pri delovanju stresa.....	24
<i>Slika 3.07</i> Nevrofiziologija oksitocina.....	27
<i>Slika 3.08</i> Vpliv oksitocina na aktivnost nevrottransmitterjev.....	29
<i>Slika 3.09</i> Prikaz vpliva stresa na povišano in zmanjšano raven oksitocina.....	30
<i>Slika 4.01</i> Model štirih stilov navezanosti.....	32
<i>Slika 5.01</i> Povezanost separacijske anksioznosti, oksitocina in raka na dojki.....	38



## **KAZALO TABEL**

<i>Tabela 2.01</i> Finska kohortna študija med letom 1982-1996.....	7
---	---

## 1 UVOD

Po več kot 30 letih raziskovanja ostaja vprašanje, kako psihološki dejavniki vplivajo na razvoj in napredek raka, še vedno odprto. Iskanja povezanosti med psihološkimi dejavniki in nastankom raka so se na najbolj zanesljiv način lotevali predvsem preko povezave osebnostnih komponent z okvaro endokrinih in imunskih dejavnikov (Garssen in Goodkin, 1999; Sephton in Spiegel, 2003). Raziskovali so na kakšen način stres zmanjša sposobnost obrambe našega organizma pred boleznijo (Garssen in Goodkin, 1999; Garssen, 2004).

Predlogi, da psihosocialni stresorji vplivajo na psihično zdravje posameznika in posledično tudi na fizično zdravje, se pojavljajo skozi stoletja preko številnih medicinskih zapisov (Smith, 2006), kljub temu pa je v današnjem svetu povezava um-telo še dokaj nedokazana. Razlog, zakaj je temu tako, se skriva v metodoloških omejitvah, saj je psihološke dejavnike težko izmeriti, drugi razlog pa lahko najdemo v pomanjkljivem prekrivanju medicinske in psihološke paradigme in posledični rezerviranosti, predvsem s strani medicinske stroke, do raziskav v tej smeri.

Psihosomatski pristop k zdravljenju postavlja v usmeritvi medicine zahteve po temeljnih spremembah. Le-te pa lahko dajo napredek le v primeru, da ne bodo zasenčile dosedanjega znanja, pridobljenega pri študiju anatomije, biokemije, onkologije in psihonevroimunologije. Cilj bi torej moral biti predvsem v dopolnjevanju dosežkov teh disciplin iz obeh stališč, to je terapevtskega in diagnostičnega (Luban-Plozza, Pöldinger, Kröger, Kralj in Petelin, 1993).

Povezava psiholoških komponent, endokrinega in imunskega sistema z nastankom raka pa ni pomembna le za raziskovalce, temveč predvsem za bolnike, ki jih bolezen prizadane. Na primer – raziskovalni podatek, da osebnostna lastnost borbenost vpliva na večjo verjetnost, da bo oseba zbolela za rakom na dojki (Greer in Pettingale, 1979), lahko bolnike motivira, da le-to vnesejo v lastni mehanizem soočanja z rakom, četudi se to ne sklada z njihovo osebnostjo (Garssen, 2004).

Namen zaključne naloge je pripraviti pregled psiholoških vidikov, ki so povezani z nastankom raka na dojki pri ženskah. Poleg tega želim raziskati, katere so tiste psihološke komponente, ki so povezane z verjetnostjo, da bo ženska zbolela za rakom na dojki, ter hkrati poiskati nevrobiološko osnovo, ki se s to komponento ujema. Cilj zaključne naloge je določiti psihološko komponento, ki je v tesni povezavi z nastankom raka dojke, in zanjo najti ustrezno nevrobiološko podlago. Problem, na katerega želim opozoriti, je to, da se moramo zavedati, da imamo do neke mere sami vpliv na nastanek in razvoj bolezni ter tako predstaviti idejo, da mora pozameznik prevzeti odgovornost in skrb zase in za svoje zdravje.

## **2 PSIHOLOŠKI ASPEKTI, DISTRES IN NASTANEK RAKA NA DOJKI**

»Zdravje ni vse, vendar je brez zdravja vse drugo nič« (Schopenhauer, 1788-1860).

Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) je leta 1948 definirala zdravje kot: stanje popolne telesne, duševne in socialne blaginje in ne le kot odsotnost bolezni ali onemoglosti. Glede na novejša raziskava, ki so bile potrebne zaradi drugačnega, predvsem hitrejšega načina življenja, pa lahko definicijo prilagodimo in sicer; da zdravje ne bi več pomenilo le odsotnosti bolezni oz. nemoči, temveč, da ga v bodoče razumemo kot čim boljše telesno in duševno stanje posameznika ter socialno blaginjo, ki je dosegljiva v danem okolju (Gradišek, Požarnik in Repovš, 1991).

Pomena zdravja se je potrebno zavedati vsak dan in ne le takrat, ko zbolimo. Blaginji se približamo šele takrat, ko vsakodnevno skrbimo za sebe preko krepitev telesnih, duševnih, čustvenih, duhovnih, osebnih in socialnih dejavnikov ter preko tega skrbimo za krepitev imunske odpornosti proti škodljivim vplivom okolja in bolezenskim dejavnikom (Gradišek, idr., 1991).

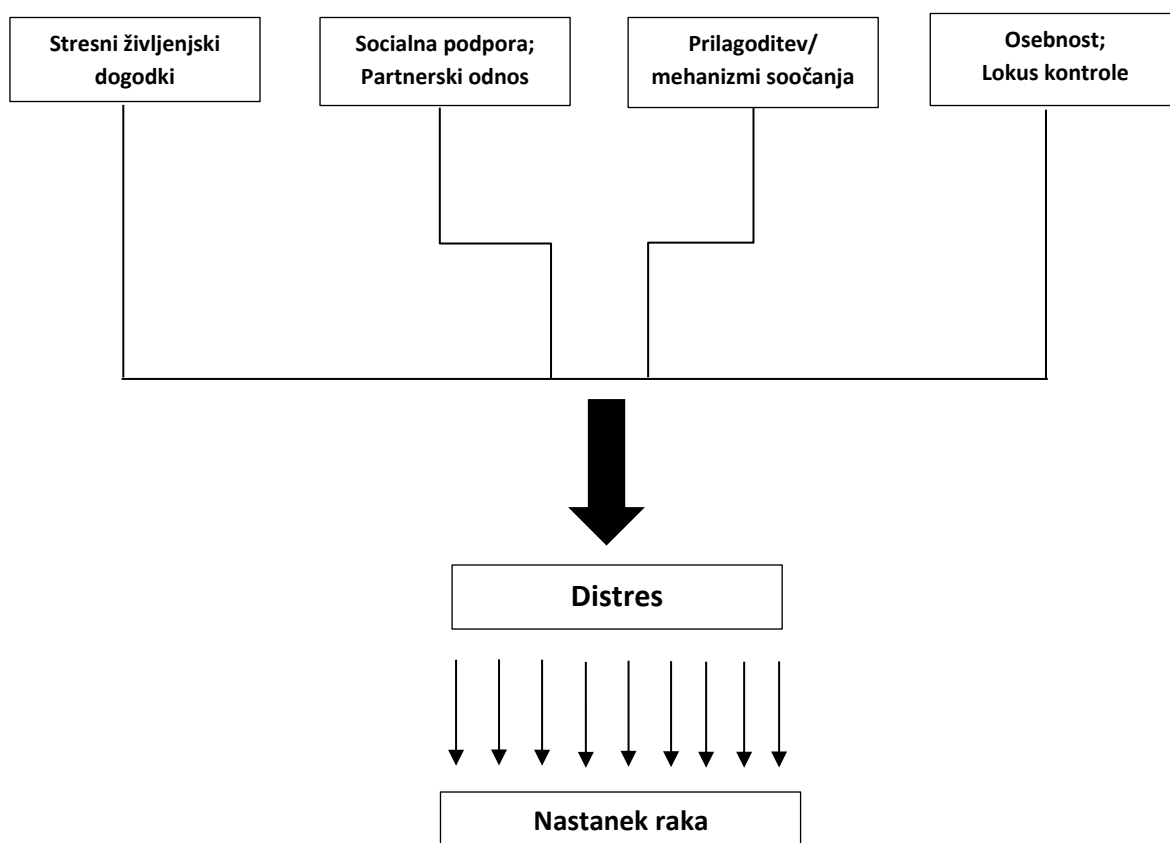
Pri številnih boleznih velja, da so možnosti zdravljenja veliko boljše, če je odkrita dovolj zgodaj. Pri tem nam lahko pomagajo dejavniki tveganja, ki omogočajo zgodnejše odkrivanje bolezni in s tem tudi večjo možnost ozdravitve.

Dejavnik tveganja lahko razumemo kot lastnost posameznika ali nevarnost naravnega oz. družbenega okolja, ki poveča verjetnost za to, da oseba zboli za določeno boleznijo (Zaletel-Kragelj, Eržen, Premik in Pahor, 2007).

Rak dojke je v razvitem svetu najpogostejši rak žensk in je zato pomemben javnozdravstveni problem. V Sloveniji je trenutna pojavnost 60/100 000 žensk, številka pa vsako leto še naraste. Veliko dejavnikov tveganja je bilo že dokazanih kot pomembnih za nastanek bolezni: dejavniki materinstva (zgodnja menarha, pozna mena, starost več kot 30 let ob prvem porodu, neplodnost, majhno število otrok, opustitev dojenja), eksogeni hormoni (oralna kontracepcija, hormonsko nadomestno zdravljenje), življenjski slog (alkohol, prehrana, bogata z nasičenimi maščobnimi kislinami, debelost), ionizirajoče sevanje, mamografska nepregledanost dojk in dednost. Pri zadnji moramo ločiti med dednimi oblikami raka na dojki, ki so posledica mutacij genov BRCA1 in BRCA2, in družinskimi oblikami, pri katerih v določenih družinah opažajo večjo pojavnost raka dojke, kot v ostali populaciji žensk, a vzroki ostajajo neznani. Ocenjeno je, da se samo okoli 25% primerov raka na dojki da pojasniti z zgoraj naštetimi dejavniki tveganja (Novaković idr., 2009). Etiologija raka na dojki je tako v veliki meri še vedno nepojasnjena in dejavniki tveganja pomanjkljivo raziskani.

Nekateri raziskovalci so ugotovili, da lahko psihološki dejavniki spremenijo imunsko in endokrino funkcijo in imajo negativne učinke na razvoj in napredovanje raka (Spiegel in Kato, 1996; Kiecolt-Glaser, 1999; Glaser idr., 1999; Garssen in Goodkin, 1999).

Cilj tega poglavja je pregled raziskav psiholoških komponent, ki lahko vplivajo na nastanek raka na dojki pri ženskah. Osredotočila se bom na stresne življenjske dogodke, osebnost in mehanizme soočanja s stresom (Slika 2.01).



Slika 2.01. Psihološki vidiki v povezavi z rakom (povzeto po: Garssen, 2004).

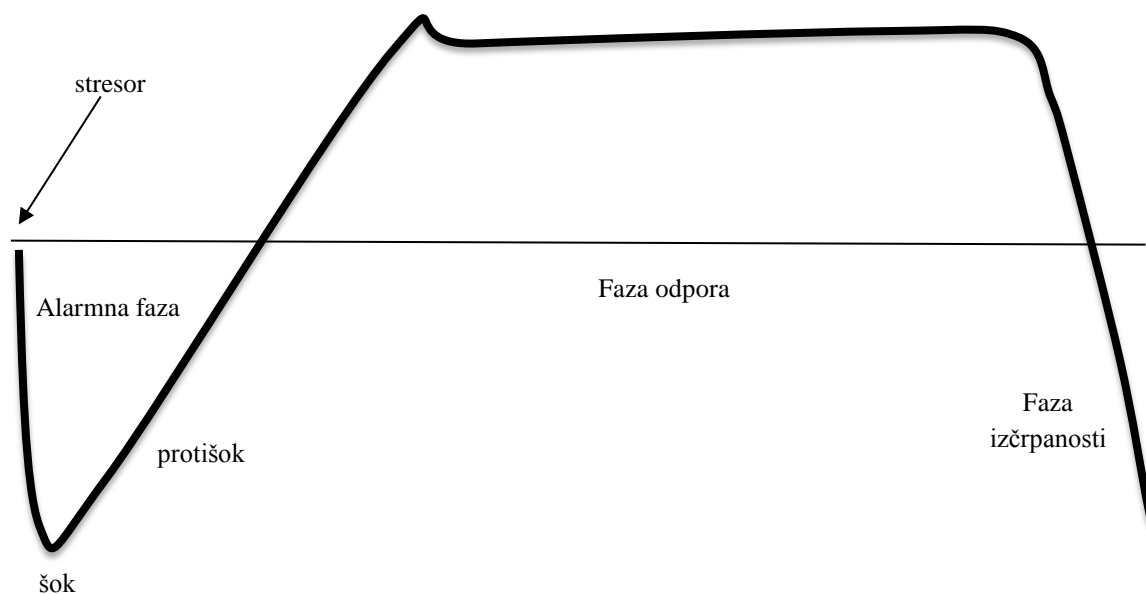
## 2.1 Stres

Beseda stres izvira iz latinske besede "*stringere*", ki pomeni tesno zvezati, in je bila od 14. stoletja naprej uporabljena v povezavi s stiskami, težavami in nezaželenostmi. Že grški filozof Hipokrat je skušal stres v odnosu do ravnovesja definirati tako, da je ravnovesje enačil z zdravjem, neravnovesje pa z boleznijo (Chrousos, Loriaux in Gold, 1988, po Aich idr., 2009).

Cannon (1929) je bil prvi, ki je uporabil pojem stresa preko preučevanja odzivov živali v nevarnih situacijah. Oblikoval je pojem »boj ali beg« (ang. »*fight or flight*«), ki je znan tudi kot »akutni stresni odziv« in je še danes splošno sprejeta oblika človeške reakcije.

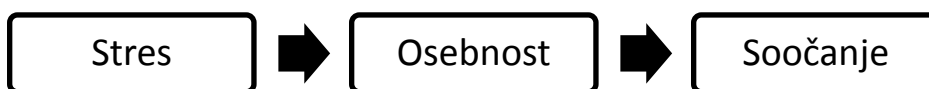
V medicino je izraz uvedel Hans Selye, leta 1949. Po njegovi definiciji je stres sklop odzivov našega organizma na delovanje stresorjev, ki potekajo po zakonitem vzorcu (Selye, 1956, 1974). Selye je Cannonovo definicijo stresa »boj ali beg« povezal v teoretični model stresa in ga poimenoval »sindrom splošne prilagoditve« (Slika 2.02). Prva, alarmna stopnja (oz. »boj ali beg«), je sestavljena iz dveh podstopenj: podstopnje šoka in podstopnje protišoka. Sprva povzroči stresor upad in nezmožnost delovanja (šok), kmalu pa se pojavijo znaki pripravljanja na soočanje s stresom (protišok). V naslednji fazi, fazi odpora, se okrepi delovanje in motivacija organizma, da bi uspešno premagal stresorje. Če je pri tem uspešen, se delovanje povrne na raven pred pred delovanjem stresorja, če pa je stres podaljšan, je potrebno obrambo vzdrževati, kar pomeni za telo velik napor. Energetske zaloge se praznijo kar posledično vodi v fazo izčrpanosti. V tej fazi so adaptivni mehanizmi porušeni in zato prihaja do motenj v delovanju organizma. V skrajnem primeru se lahko konča s smrtjo (Musek, 2010).

Selyejev model pa, na drugi strani, pove zelo malo o psiholoških komponentah stresa. Njegov model ima pomembno vlogo pri razumevanju s stresom povezanih bolezni, vseeno pa z njim ni mogoče pojasniti razlik med posamezniki. Četudi imajo le-ti podobno stresno življenje, ne zbolijo vsi (Solomon, 2002).



Slika 2.02. Sindrom splošne prilagoditve (povzeto po Selye, 1956).

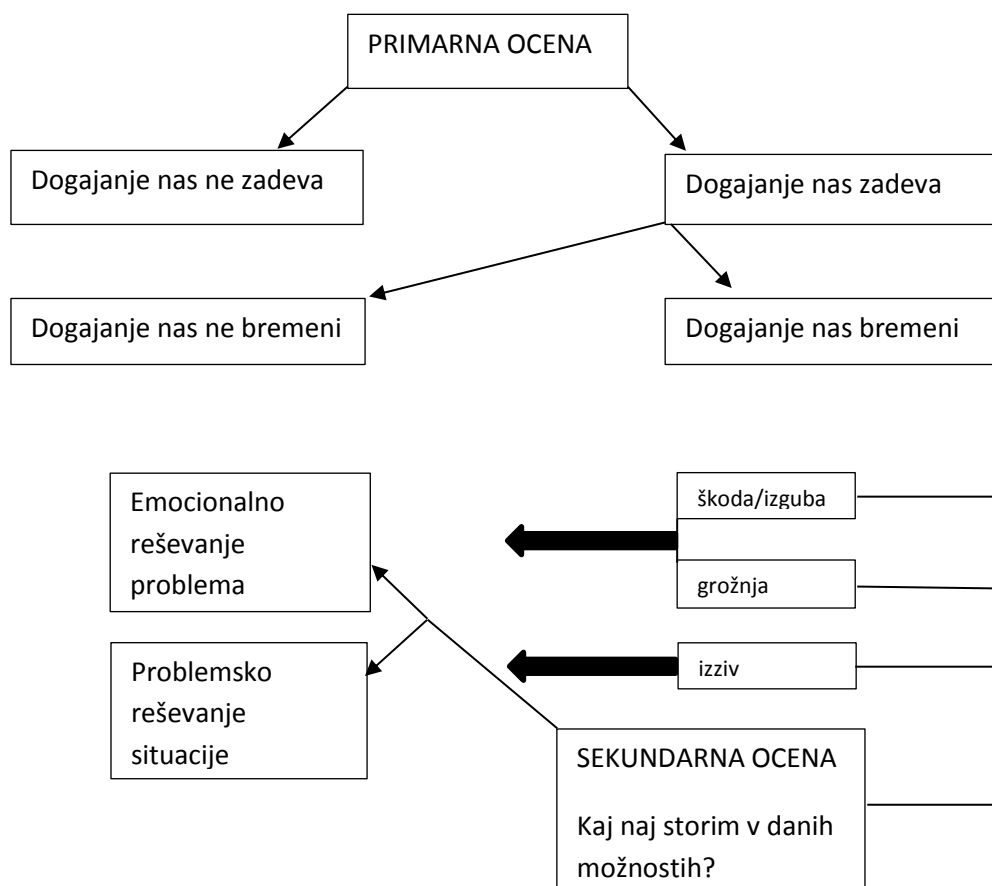
Zato se zdi smiselno gledati na stres kot na interakcijo komponent, ki se prepletajo in druga na drugo medsebojno vplivajo. Te komponente (Slika 2.03) so stresor, osebnost posameznika, ki vpliva na to, na kakšen način bo oseba videla stresno situacijo, in stresna reakcija posameznika, ki je odvisna od njegovega značilnega mehanizma (Starc, 2008).



Slika 2.03. Interakcijski model vplivanja stresa (povzeto po Musek, 2008)

Stres torej nastaja kot neizogibna posledica naših odnosov z nenehno spreminjajočim se okoljem, ki se mu moramo prilagajati (Gregson in Looker, 1994). Kako uspešno se bomo stresu prilagodili, pa je odvisno od naše osebnosti in mehanizmov soočanja.

Vsak posameznik ima unikaten način spoprijemanja s stresom. Od osebnostnih značilnosti je odvisno, kako bo posameznik dojemal stres in tudi, kakšen bo izhod iz stresne situacije. Podobne stresne situacije bodo imele na različne ljudi pogosto različne učinke, hkrati pa ima lahko isti posameznik v različnih obdobjih svojega življenja različne reakcije na isti ali podoben stresor (Musek, 1999).

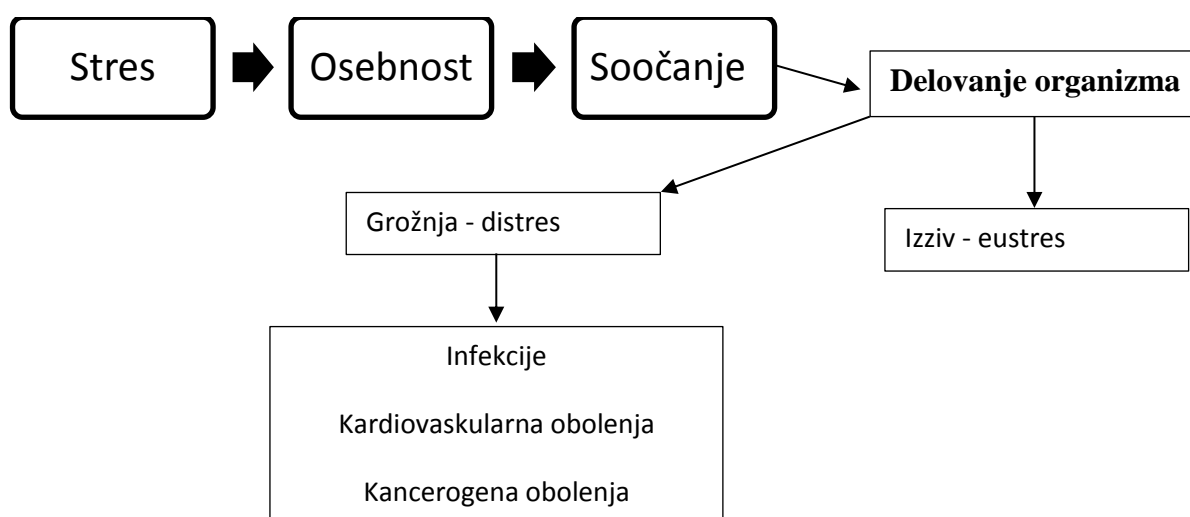


Slika 2.04. Lazarusov model soočanja s stresnimi situacijami (povzeto po Musek, 2008)

Glede na študije Lazarusa in Folkmana (1984) poteka naše soočanje s stresom v točno določenem zaporedju faz (Slika 4). V stresni situaciji se vedno najprej opredelimo glede na to, ali nas dogajanje zadeva, in če nas, ali nas tudi bremeni. Če nas bremeni, ocenimo stresno situacijo in izide ocenjevanja razvrstimo v tri kategorije: kot neizbežno škodo ali izgubo, kot grožnjo, da bo do izgube prišlo, ali pa kot izziv, ki nas spodbudi k spopadanju s stresnim problemom. Prvi dve oceni (stres kot izguba ali grožnja) spremlja negativno čustvovanje (nemočna jeza, razočaranje, strah, depresivnost, zaskrbljenost in obup), tretja ocena (izziv) pa je opredeljena pozitivno (Musek, 2008).

Soočanje s stresom je torej odvisno od primarne ocene stresne situacije (izguba/škoda, grožnja ali izziv) in od ocene možnosti ravnanja (sekundarna ocena). Primarna ocena izziva pogosto vodi k problemskemu reševanju situacije in je uspešnejša od emocionalnega reševanja situacije, ki je značilna za oceno izgube/škode ali grožnje.

V povezavi z zdravjem in boleznijo sta največkrat uporabljena izraza, povezana s stresom glede na izziv ali grožnjo, eustres in distres. Distres oz. kronični stres predstavlja daljše obdobje posameznikove nezmožnosti prilagajanja zahtevam okolja. Oseba zazna delovanje stresorja kot grožnjo ali izgubo in se nanj odziva z negativnimi emocijami kot so jeza, strah, tesnoba ali depresija. Tako je soočanje s stresom emocionalno negativno usmerjeno in posledično manj uspešno (Musek, 2005). Posledica je slabše delovanje imunskega sistema, kar se skozi daljše časovno obdobje lahko razvije v infekcije, kardiovaskularna in kancerogena obolenja (Slika 2.05) (Aich, Potte in Griebel, 2009).



Slika 2.05. Posledice delovanja stresorjev (povzeto po Musek, 2008)

Navkljub odličnim teoretskim modelom, ki jasno nakazujejo povezavo med stresom in dovzetnostjo osebe za bolezen, pa do danes hipoteze, da stres povzroča raka na dojki pri ženskah, niso mogli potrditi. Nekatere raziskave kažejo na pozitivno povezanost (van der

Pompe, Antoni, Visser in Garssen, 1996; Glaser in Kiecolt-Glaser, 2005; Santen idr., 2007) medtem ko druge te povezanosti niso mogle potrditi (Surtees, Wainwright, Luben, Khaw in Bingham, 2010; Edwards, Cooper, Pearl, de Paredes, O'Leary in Wilhelm, 1990).

Povezanosti raka na dojki s stresom se bom v nadaljevanju lotila posredno - preko stresnih življenjskih dogodkov, osebnostnih komponent in obrambnih mehanizmov.

## 2.2 Stresni življenjski dogodki

Pomembna stresna motnja, imenovana »stresni življenjski dogodek«, je klasificirana kot akutna motnja anksioznosti. Motnja je opredeljena kot nenadna neprijetna izkušnja, ki povzroči psihološke in biološke spremembe v organizmu. Največkrat navedeni dogodki so: separacija, izguba bližnje osebe, osebni ali družinski zdravstveni problemi in sprememba finančnega statusa (Lin idr., 2013). Kadar motnja traja 3 ali več mesecev je definirana kot kronična stresna motnja (Tas, Karalar, Aliustaoglu, Can in Cinar, 2012).

Pomembna študija, ki je primerjala stresni življenjski dogodek in nastanek raka na dojki pri 10 808 ženskah, je bila nadaljevanje Finske študije dvojčkov, ki je potekala od leta 1982 do leta 1996. V nadaljevalni študiji so bili stresni življenjski dogodki in dejavniki tveganja za nastanek raka na dojki ocenjeni preko samoocenjevalnega vprašalnika Holmesa in Raheja (1967). Nastal je v raziskavi, kjer je nekaj tisoč oseb ocenjevalo, kateri dogodki so pri njih povzročili življenjske krize. Obremenitveno vrednost dogodkov so nato ocenjevali z lestvico od 1 (najnižja obremenitev) do 100 (najvišja obremenitev). Preko finskega Registra raka je bilo po študiji zapisanih 180 primerov raka na dojki. Multivariatna analiza je pokazala statistično pomembno povezanost med stresnim dogodkom ločitvijo, kot je zakonska ločitev in separacija, kot ločitev od partnerja, smrt zakonskega partnerja in smrtjo sorodnika/bližnjega prijatelja (Tabela 2.01) (Lillberg idr., 2002).

Tabela 2.01

*Finska kohortna študija med letom 1982-1996*

Stresni življenjski dogodki	95 % interval zaupanja (x)	Ocena po Holmes in Rahe (1967)
Ločitev ali separacija	1.25	69
Smrt moža	1.03	100
Smrt sorodnika ali bližnjega prijatelja	1.00	50
Ločitev od otrok	0.88	29
Pomemben konflikt v bližnjih odnosih	0.76	/
Nesreča ali poškodba	0.66	53
Izguba službe	0.63	74
Sprememba zdravja družinskega člana	0.45	44

Povezava med stresnimi življenjskimi dogodki, oceno dogodka Holmesa in Raheja in stresnimi dogodki Finske Kohortne študije. Pri 95% intervalu zaupanja so pomembno povezanost dosegli le ločitev/separacija, smrt moža in smrt sorodnika ali bližnjega prijatelja ( $x > 1$ ) (povzeto po Lillberg idr., 2002).



Poleg zgornje študije, ki je potrdila povezavo med nastankom raka na dojki in stresnim življenjskim dogodkom, so povezavo našle tudi nekatere druge (Van den Brandt idr., 2000; Schernhammer, 2004; Glaser in Kiecolt-Glaser, 2005; Santen idr., 2007). Nekaterе druge študije (Barraclough idr., 1992; Giraldi, Rodani, Cartei in Grassi, 1997; Maunsell, Brisson, Mondor, Verreault in Deschênes, 2001) pa te povezave niso mogle potrditi, kar pomeni, da povezava ostaja nekonsistentna.

Če bi preučevali le povezavo med stresnim življenjskim dogodkom in nastankom raka, bi lahko sklepali, da je le-ta nezanesljiva. Stresne življenjske dogodke bi bilo veliko bolj smiselno raziskovati v interakciji z drugimi psihološkimi dejavniki, kot je posameznikova osebnost in sposobnost soočanja z njimi (Garssen, 2004).

### 2.3 Osebnostne komponente

Glede osebnosti je jasno: lahko jo je opazovati, a težko kategorizirati. Allport (1961) je osebnost definiral kot »dinamično organizacijo tistih psihofizičnih sistemov pri posamezniku, ki določajo značilne načine njegovega prilagajanja okolju«. Obvladovanje stresa lahko opišemo kot »osebnost v akciji pod vplivom stresa« (Bolger, 1990) oz., kot pravi Vollrath (2001), da mora biti obvladovanje stresa na novo definirano kot proces osebnosti. Obe ideji podpirajo raziskovalni podatki, da imata osebnost in obvladovanje stresa deljeno genetsko osnovo in medsebojno korelacijo (McWilliams, Cox in Enns, 2003).

V okviru zdravja lahko torej osebnost razumemo kot dejavnik soočanja s stresom. Avtorji (Dean in Surtees, 1989; Greer, Morris in Pettingale, 1979; Yousfi, Matthews, Ameland in Schmidt-Rathjens, 2004) navajajo, da je osebnost povezana z mnogimi vedenjskimi in biološkimi dejavniki in je stabilna skozi čas. Zaradi omenjenih razlogov je osebnost pogosto navedena kot potencialni dejavnik tveganja za razvoj bolezni, vključno z nastankom raka.

Priznani model za merjenje osebnosti je Eysenckov osebnostni vprašalnik (Eysenck Personality Questionnaire – revised; Dean in Surtees, 1989), samoocenjevalni vprašalnik, ki ocenjuje tri dimenzije osebnosti in sicer nevroticizem, ekstravertnost in psihoticizem. Vključuje tudi lestvico lažnivosti, ki meri, koliko oseba prireja odgovore (Dazzi, 2011). Rezultati novejših študij niso potrdili hipoteze, da osebnostne poteze, izmerjene z Eysenckovim vprašalnikom (ekstravertnost, nevroticizem, psihoticizem) predstavljajo dejavnike tveganja za nastanek raka (Kruk in Aboul-Enin, 2004).

Vloga osebnosti pri iskanju vzroka nastanka raka pri osebah, ki so ga prebolele, je kontroverzna. Med štirimi študijami, opravljenimi na osebah, ki so prebolele raka, so z

uporabo Eysenckovega vprašalnika našli le eno statistično pomembno povezavo in sicer povezavo med visokim rezultatom na lestvici lažnivosti in povečanim tveganjem smrti (Peled, Carmil, Siboni-Samochoa in Shoham-Vardi, 2008). Dve drugi študiji pa nista našli nobene povezave med ekstravertnostjo, nevroticizmom in smrtjo (Greer idr., 1979, Cohen, Janicki-Deverts in Miller, 2007). Omenjene raziskave so imele omejitve glede spremenljivk kot so kajenje cigaret in pitje alkohola, po drugi strani pa niso imele možnosti kategorizacije osebnosti pred postavljeno diagnozo raka.

Kmalu zatem so na Kitajskem izvedli še eno kohortno študijo (Nakaya idr., 2003), kjer so raziskovali vpliv osebnostnih potez ljudi, ki so preboleli raka, na pojav raka. To je prva raziskava, kjer so imeli dostop do osebnosti bolnikov pred postavljeno diagnozo raka. Ideja, da psihološki stres vpliva na razvoj raka na dojki, je bila podprta z rezultati kohortnih študij in študij na primerih (Lillberg idr., 2003; Nakaya idr., 2003, Jacobs in Bovasso, 2000; Kruk in Aboul-Enein, 2004; Peled idr., 2008). Zgodnje raziskave so pokazale, da ima samo nekaj psihosocialnih dejavnikov vpliv na rast in razvoj tumorja (Greer idr., 1979) in da je psihološki stres povezan še z drugimi komponentami, kot so biološki mehanizmi, obrambni mehanizmi in način življenja, ter da lahko vpliva na razvoj karcinoma na dojki (Cohen, Janicki-Deverts in Miller, 2007; McGregor in Antoni, 2009).

Petfaktorski model osebnosti ali model »petih velikih« (*»big five model«*) se je razvil iz implicitne teorije osebnosti in postal pomemben merski inštrument za merjenje petih velikih faktorskih dimenzij. Sestavljajo ga: ekstravertnost, prijetnost, vestnost, nevroticizem in odprtost (Musek, 2005).

Osebnostna dimenzija nevroticizma je dokazana komponenta pri nastanku bolezni (Gunthert, Cohen in Armeli, 1999). Osebe z višjim nevroticizmom navajajo več negativnih stresnih dogodkov (Ormel in Wohlfarth, 1991), več dnevnih stresorjev (Bolger in Zuckerman, 1995) in se bolj negativno odzovejo na stresno dogajanje (Innes in Kitto, 1989). Musek (2010) navaja, da sta tudi anksioznost in depresivnost pomembni komponenti nevroticizma, poleg njiju pa še nagnjenost k obsesivnosti in kompulzivnosti.

Vestnost je osebnostna dimenzija, ki jo definira odnos do vrednot, dolžnosti, odgovornosti, reda, samokontroli, marljivosti, storilnosti in dovršenosti. Povezana naj bi bila z boljšim telesnim zdravjem in je napovedni dejavnik dolgoživosti (Friedman in Brownell, 1995). Osebe, ki so vestne, so bolj pozorne na svoje telo in tako prej odkrijejo nastanek bolezni ter si tako omogočijo boljši izid zdravljenja.

Lydia Temoshok (1992) je na podlagi dolgoletnega opazovanja bolnikov, obolelih za rakom ugotovila, da ima kar 75% obravnavanih bolnikov osebnosti tip C oz. »navznoter izraženo jezo«. Glede na teoretični model Temoshokove (1992), sta glavna osebnostna dejavnika, ki vplivata na večjo verjetnost, da bo ženska zbolela za rakom na dojki, močan obrambni mehanizem (zanikanje in potlačevanje negativnih emocij) in posledično

nezmožnost izražanja lastnih potreb. Osebe tipa C naj bi bile po nadaljnjih raziskavah nagnjene k perfekcionizmu, imele naj bi pomanjkanje samo-kontrole v stresnih situacijah, poročajo o občutih nemoči in nekoristnosti (Temoshok idr., 1985; Temoshok, 1986).

Četudi se zdi teoretični model obetaven, kasnejše raziskave (Wellisch in Yager, 1983; Bleiker, Hendriks, Otten, Verbeek in van Der Ploeg, 2008; Eskelinen in Ollonen, 2011) te povezave niso našle. V literaturi lahko zasledimo uporabo tega modela, četudi ga nobena nadaljna študija ni potrdila. Osebnost kot dejavnik tveganja preko »rakave osebnosti« tako ostaja vprašljiv, vseeno pa se ga zdi smiselno upoštevati v nadaljnjih raziskavah, zlasti preko povezave imunskega in hormonalnega sistema (Eskelinen in Ollonen, 2011).

Grossarth – Maticsek in Eysenck sta leta 1989 razvila osebnostni vprašalnik, ki meri šest različnih tipov reakcij. Uporabljen je bil za vzorec oseb, ki trpijo zaradi različnih vrst psihosomatskih obolenj ter na vzorcu študentov (Schmitz, 1999). Glede na vprašalnik, naj bi bil osebnostni tip 1 (inhibicija v samo-izražanju) bolj dovzeten za nastanek raka, osebnostni tip 2 (ovire v samo-izražanju) za koronarne bolezni, osebnostni tip 3 bolj podvržen psihopatskemu vedenju, osebnostni tip 4 naj bi veljal za zdrave in avtonomne osebe, osebnostni tip 5 za depresijo in tip 6 naj bi imel večje antisocialne tendence, kriminalno vedenje in večjo podvrženost odvisnosti od drog (Rotter, 1966). Leta 1990 sta Grossarth-Maticsek in Eysenck predlagala povezavo med obema, osebnostnim tipom 1 (potlačeno izražanje čustev) in osebnostnim tipom 5 (racionalne/ neemocionalne težnje) z incidenco raka. Oba osebnostna tipa naj bi bila povezana z manj učinkovitim soočanjem s stresom, ki se kaže skozi visoke nivoje kortizola in povezanim upadom imunskega sistema (Grossarth-Maticsek in Eysenck, 1990). Kasnejša raziskava je lahko potrdila le povezanost osebnostnega tipa 1 z nastankom raka na dojki (Lamogne, 2013).

V literaturi, ki povzema študije povezanosti osebnostnih komponent z rakom na dojki, najdemo tudi komponento lokus kontrole, ki se je izkazala za pomembno (Wallston in Wallston, 1982; Hallal, 1982). Gre za osebnostni konstrukt, ki se je razvil iz teorije socialnega učenja in predstavlja posplošeno pričakovanje posameznika o odgovornosti za lastno zdravje. Posameznikov »lokus« je lahko obrnjen navznoter (oseba verjame, da ima nadzor nad življenjem in nad svojim zdravjem) ali navzven (oseba verjame, da sta življenje in zdravje kontrolirana s strani dejavnikov, na katerega nima vpliva) (Rotter, 1966).

Raziskava je pokazala statistično nepomembno povezanost med lokusom obrnjenim navzven in rakom na dojki ter statistično pomembno povezanost med lokusom, obrnjenim navznoter in verjetnostjo, da oseba ne bo zbolela za rakom na dojki (Rowe, Montgomery, Duberstein in Bovbjerg, 2005). Osebe, ki verjamejo, da imajo nadzor nad svojim zdravjem, posledično živijo bolj zdravo in znajo bolj skrbeti zase, ker vedo, da to vpliva na ohranjanje ali izboljšanje njihovega zdravja.

## 2.4 Mehanizmi soočanja in obrambe

Delovanju stresorjev se v življenju ne moremo izogniti. Kakovost našega življenja je v veliki meri odvisna od načina spoprijemanja z različnimi stresnimi situacijami (Musek, 2005). Posameznik ima pomembno vlogo pri oblikovanju, izbiri in konceptualizaciji svojih izkušenj, pri tem pa tako pozitivne kot negativne izkušnje puščajo trajno sled na nevrofiziologiji organizma (Rutter, 2012). Mehanizmi soočanja in obrambe nam tako nudijo neke vrste obrambe, da se zaščitimo pred stresorji, ki lahko resno ogrožajo naše zdravje. Soočanje (ang. coping) posameznika s stresom je kognitivni in vedenjski trud z namenom obvladovati, tolerirati ali zmanjšati zunanje ali notranje stresorje (Folkman in Lazarus, 1980).

Ko sem govorila o stresu, sem pri načinih soočanja s stresom pri Folkmanovem in Lazarusovem modelu ločila dva načina spoprijemanja s stresnimi situacijami in sicer problemsko in emocionalno reševanje situacije. V povezavi z načini spoprijemanja sem našla pet različnih raziskav, opravljenih z namenom raziskovanja načinov soočanja in tveganjem za nastanek raka na dojki. Zanimivo je to, da nobena od štirih raziskav (Edwards idr., 1990; Schmitz, 1992, Price idr., 2001; Cooper in Faragher, 1993) ni našla pomembne povezave med raziskovalnimi dejavniki, le ena študija (Cooper in Faragher, 1993) je pokazala majhno statistično pomembno razliko med zdravimi ženskami in ženskami obolelimi za rakom na dojki. Pri obolelih ženskah prevladuje kot mehanizem soočanja konfrontacija. Rezultati so v nasprotju s splošnim znanjem, da osebe obolele z rakom na dojki uporabljajo manj konstruktivne mehanizme, kot je konfrontacija. To bi lahko pripisali tudi majhnemu številu v raziskavo vključenih oseb in posledično statistično pomankljivim rezultatom.

Četudi raziskave niso mogle potrditi neposredne povezave, je ena študija (Ollonen, Lehtonen in Eskelenin, 2005) ob primerjavi treh različnih skupin – zdrave osebe, osebe obolele z rakom na dojki in osebe z benignim rakom na dojki - vseeno našla razlike v načinih soočanja. Skupina žensk, za katere se je kasneje izkazalo, da imajo raka na dojki, je uporabljala bistveno manj mehanizmov soočanja, ti pa so večinoma bili povezani z supresijo, sublimacijo in strpnim toleriranjem. Zdrave ženske in ženske z benignim rakom na dojki pa so v primerjavi z ženskami, obolelimi za rakom na dojki, pri vseh komponentah mehanizmov soočenja dosegle boljše rezultate. Rezultati mehanizmov soočenja pa so bili še posebej izraženi pri objektivnosti, koncentraciji, empatiji intelektualizaciji, regresiji ega in logični analizi. Našli so tudi razlike v obrambnih mehanizmih posameznic – in sicer skupina z rakom, je pokazala večjo rabo obrambnih mehanizmov.

Obrambni mehanizmi so v DSM-IV (Ameriško psihiatrično združenje, 2005) definirani kot avtomatični psihični procesi, ki posameznika varujejo pred anksioznostjo in zaznavanjem nevarnosti na notranje ali zunanje stresorje. Obrambni mehanizmi tako niso več definirani kot nezavedno potlačevanje, temveč kot vedenjski slog, ki ga posameznik opazuje in o njem poroča (Cooper in Faragher, 1993).

Študija (Cooper in Faragher, 1993) je pokazala, da ženske obolele za rakom na dojki uporabljajo več obrambnih mehanizmov. Zdrave ženske in ženske z malignim rakom na dojki, uporabljajo manj obrambnih mehanizmov, med katerimi prevladujeta racionalizacija in regresija. Ženske, pri katerih se je kasneje izkazalo, da imajo raka na dojki, pa največkrat uporabljajo mehanizem racionalizacije, sledijo zanikanje, intelektualizacija in reakcijska formacija. Zanikanje in represija čustev negativno vplivata na delovanje imunskega sistema posameznika (Schwarz in Geyer, 1984), zato se ta ugotovitev zdi smiselna.

Na temo psiholoških dejavnikov in nastankom raka je bilo v zadnjem času narejenih nemalo raziskav. Okoli 70% (Garssen, 2004) jih je pokazalo povezavo, a se med seboj izključujejo, tako da ne moremo z gotovostjo reči, da vplivajo na nastanek in razvoj raka.

Garssen (2004) navaja, da so rezultati primerjave osebnostnih lastnosti z nastankom raka šibki zaradi primerjave rakavih bolnikov z zdravimi. Zaskrbljenost pacienta ob svoji diagnozi in medicinska zdravljenja, ki sledijo bolezni, lahko vplivajo na odgovore v vprašalnikih in s tem prikazane osebnostne komponente ter na mehanizme soočanja in na socialno podporo.

Glede na statistično nepomembne rezultate, ki jih prinaša merjenje psiholoških komponent, se zdi veliko bolj smiselno osredotočiti na interakcije različnih psiholoških in bioloških dejavnikov, ki vplivajo na nastanek bolezni.

### 3 BIOLOGIJA STRESA

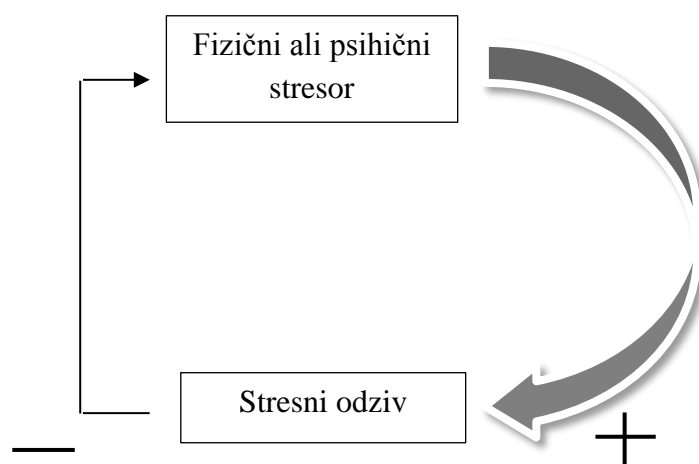
Primarna naloga stresa je, da pomaga organizmu preživeti in je značilna za vse sesalce. Stresni odziv je biološka in merljiva reakcija ter predstavlja pozitiven mehanizem in kot tak se je v razvoju živalske vrste tudi ohranil. Deluje tako, da pripravi imunski sistem na potencialne nevarnosti, katere zaznajo naši možgani preko čutil. A vendar, ta isti sistem ki nam pomaga preživeti, lahko deluje tudi škodljivo, če je stresni odziv aktiviran predolgo (kot je to razvidno pri kroničnem stresu) ali celo usmerjen proti nam.

Stresni odziv je reakcija celotnega telesa in predstavlja psiho-nevro-endokrino reakcijo, to pomeni vez med duševnim in telesnim stanjem, med jezo in infarktom, med žalostjo in rakavim obolenjem (Starc, 2008).

#### 3.1 Homeostaza

Osnovni koncept za razumevanje delovanja stresa je homeostaza. Pojem se nanaša na sposobnost uravnavanja biokemičnih procesov v organizmu k stabilnosti in ravnotežju (Bear, Connors in Paradiso, 2007). Stabilnost notranjega okolja ni statična, ampak dinamična, stalno izzvana z notranjimi in zunanji dražljaji – imenovanimi stresorji (Chrousos in Gold, 1992).

Za vzdrževanje homeostaze je torej nujno potrebno zaznavanje sprememb ali motenj, tako v notranjem, kot v zunanjem okolju. Zaznavanje sprememb ureja homeostatski sistem preko povratnih zank (Slika 3.01), od katerih je večina negativnih povratnih zank. To pomeni, da organizem teži h temu, da uravnava odklon od normalne vrednosti, teži h t.i. homeostazi (Štiblar-Martinčič, Cör, Cvetko, Marš in Legan, 2008).



Slika 3.01. Zunanji ali notranji stresor povzroči odgovor organizma, ki nato reagira preko negativne povratne zanke tako, da zmanjša vpliv stresorja

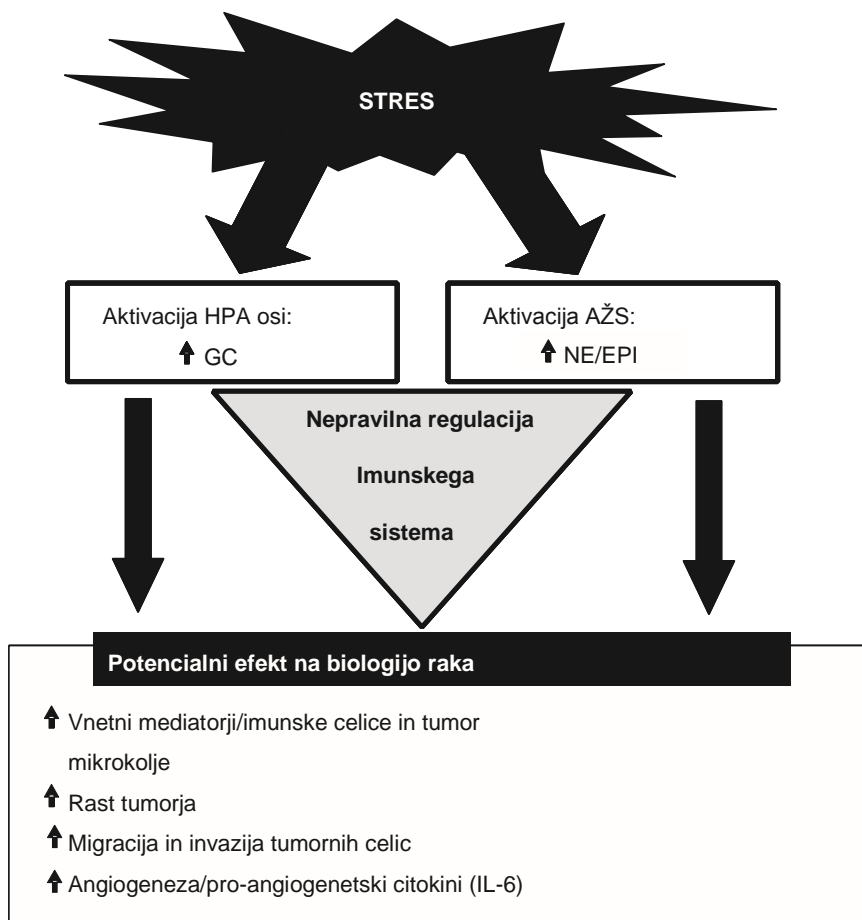
### 3.2 Akutni in kronični stress

Pomembno razlikovanje stresa je njegovo trajanje in intenziteta, na podlagi česar sta se izoblikovali dve različni vrsti stresa: akutni in kronični stres. Akutni stres je definiran kot stres, ki traja od minute pa do nekaj ur in kronični stres, ki traja zaporedno več ur na dan, nekaj tednov ali mesecev. Intenziteto stresa ter raziskovanje, za kateri stres gre, se danes da meriti preko ravni stresnih hormonov, živčnih prenašalcev ali drugih fizioloških sprememb, kot je recimo bitje srca in krvni tlak (Dhabhar, 2008).

Akutni stres ima značilen potek s hitrim začetkom, ustreznim trajanjem in s končanjem odziva. Medtem ko ima kronični stress preburen odziv oz. se pojavi kot nezmožnost organizma se spopasti z njim. Četudi je akutni stres večinoma »zdravi stres«, nam pomaga preživeti, kadar je prekomerno vzdražen, pa povzroči pretirano simpatično-adrenergično stimulacijo in deluje negativno na srčno-žilni sistem (arterijska hipertenzija, motnje srčnega ritma, srčni infarkt in smrt). Prekomerna stimulacija osi hipofiza-hipotalamus-nadledvična žleza (HPA), kjer se prekomerno izloča hormon kortizol, pa je odgovorna za nastanek presnovnih in avtoimunih bolezni, psihiatričnih obolenj in tudi nekaterih vrst raka (Starc, 2008).

Kadar stres deluje akutno, se lahko organizem hitro prilagodi in prepreči poškodbe. Tak stres imenujemo tudi simpatiko-adrenalinski odziv (»boj ali beg« / aktivacija AŽS) in deluje povsem refleksno. Preko čutil zaznamo stresno situacijo, nato podatke obdelamo v možganski skorji (zaznavanje in ocena nevarnosti). Obdelava podatkov se nadaljuje v amigdali (strah, jeza, itd.), ki shranjuje informacije o »nevarnih« situacijah, da se lahko v primeru identične situacije organizem bolje pripravi. Končne informacije pridejo po nevronih do hipotalamusa, ki preko simpatičnega živčnega sistema (SŽS) aktivira sredico nadledvične žleze, kar povzroči sproščanje adrenalina (EPI) in noradrenalina (EPI). Naloga adrenalina je povišanje koncentracije glukoze v krvi (kar nam daje več energije da se s stresno situacijo spopademo) in izločanje kortizola, kar povzroči delovanje imunskih celic in s tem povezano izločanje citokinov (kateri so posredniki imunskega sistema) ter fibrinogena (za takojšnje celjenje poškodb). Kortizol po končani stresni situaciji preko negativne povratne zanke ponovno spravi telo v homeostazo (Glaser in Kiecolt-Glaser, 2005).

Nasprotno pa kronična hiperaktivnost stresnega sistema ogroža homeostazo, zmanjša delovanje imunskega sistema in v primeru da organizem ne zmore prilagoditve na zunanje spremembe, lahko vodi do nastanka raka. Slika 3.02 prikazuje model možnega vpliva dalj časa trajajočega stesorja na nastanek raka.



Slika 3.02. Potencialni efekt ponavljajočega stresorja na biologijo raka (povzeto po Powell idr., 2013)

Raziskovalci so v kliničnih in živalskih študijah aktivirali HPA os in avtonomni žični sistem (AŽS) preko ponavljajočih psihocialnih stresorjev. To je privedlo do motenj v imunski regulaciji glukokortikoidov, noradrenalina in adrenalina (Powell, Tarr in Sheridan, 2013). Dokazano je, da kronični stres vpliva na imunski sistem in kot tak, vedno pomeni izziv homeostaze in posledično grožnjo zdravju

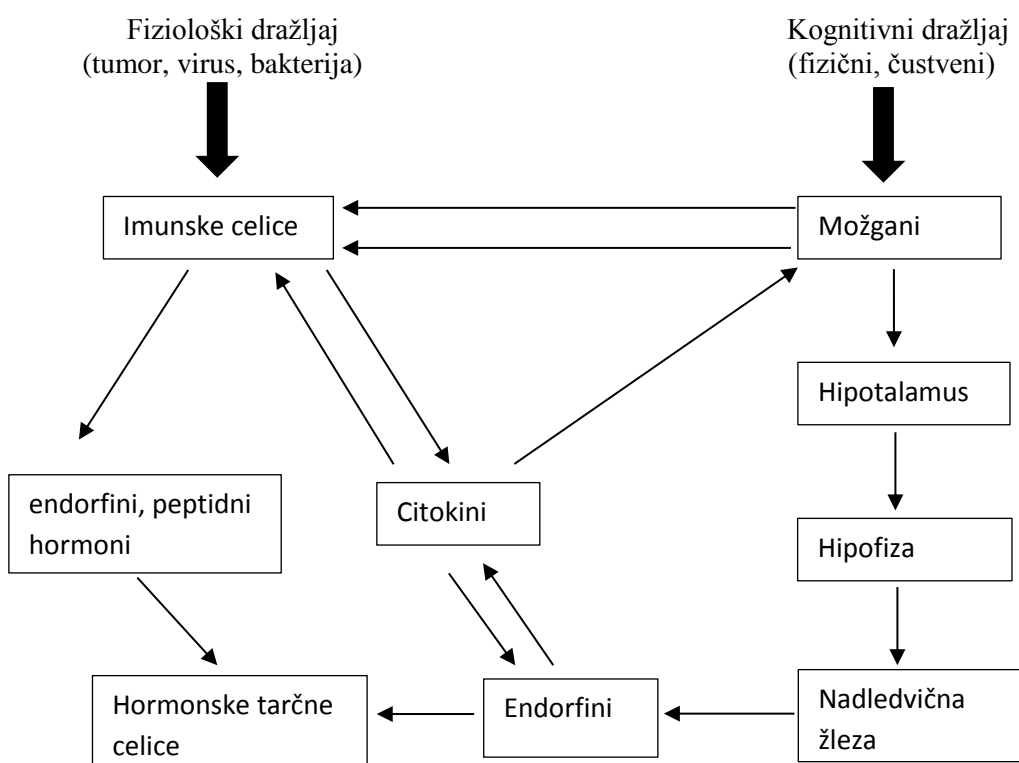
### 3.3 Psihonevroimunologija

Psihonevroimunologija je znanstveno področje, ki raziskuje povezave med psihičnim zdravjem ter endokrinim in imunskim sistemom. Sistem čutil preko aktiviranja neuroendokrinega sistema ščiti organizem pred vidnimi nevarnostmi, medtem ko ga imunski sistem ščiti pred nevidnimi. Oba sistema povezujejo nevrottransmiterji (živčni prenašalci), ki prenašajo dražljaje znotraj živčnega sistema.



Človeški fiziološki sistem, kot je živčni, endokrini in imunski, se je razvil kot odgovor na selektivne pritiskne evolucije (Angold, Costello, Erkanli in Worthman, 1999). Razvil se je torej z namenom pomagati organizmu preživeti. Zato je vsak sistem zase edinstven, a hkrati tudi prepleten in povezan z drugimi sistemi. Skupaj s človeškim organizmom kot celoto pa je sposoben samoorganizacije, spreminjanja in prilaganja na zunanje in notranje dražljaje (Green McDonald, O'Connell in Lutgendorf, 2013).

Slika 3.03 prikazuje, kako različni fiziološki odzivi vodijo do različnih funkcionalnih sistemov, pri katerih ima vsak svojo funkcijo. Različna funkcionalnost sistemov pa omogoča višjo raven povezovanja in delovanja. V tej poenostavljeni shemi, možgani »prevedejo« čustvene in kognitivne informacije v spremembe imunskega in endokrinega sistema. Imunski sistem nato pošlje informacijo preko hipotalamusa v živčni sistem o naravi in obsegu okužbe. Glede na nedavne raziskave iz psihonevroimunologije je znano, da so imunski odgovori fiziološko podrejeni psihonevroendokrinim nadzorom, ki so mediatorji čustev in zavedanja (Messina idr., 2010).



Slika 3.03. Odziv organizma na stre in prikaz prenosa informacije med možgani, HPA osjo in imunskim sistemom (povzeto po Halfon in Hochstein, 2002)

Ena glavnih značilnosti imunskega sistema je sposobnost razlikovanja med lastnimi in tujimi celicami ter med antigeni v škodljivih in neškodljivih povezavah. A vendar se imunski sistem ni razvil le za to, da sproži imunske odzive kadar pride do reakcije, temveč

tudi služi vzdrževanju homeostaze in tolerance proti lastnim antigenom. Mehanizmi, ki na tak način zagotvaljajo imunsko homeostazo, so zelo kompleksni in prepleteni z drugimi sistemi, kot je živčni in hormonalni sistem. Tako kot drugi biološki mehanizmi, tudi ta ni popoln, kar pomeni, da lahko neprimerna toleranca do antigenov, kot je to pri rakavih celicah, vodi k neomejeni rasti celic (Levings, Bacchetta, Schulz in Roncarolo, 2002).

Regulatorne celice (oz. celice pomagalke – limfociti T) so ključni akterji pri vzdrževanju imunske homeostaze, kjer je njihova vloga pri oblikovanju imunskega odziva nedvoumna. Nedavna raziskava povezave različnih sistemov je pokazala, da so osebe, ki so nagnjene k samo-kaznovanju (mazohizem), pokazale bistveno slabše klinične izide bolezni. Izkazalo se je, da samo-kaznovanje spodbuja nastajanje specifičnih celic pomagalk (regulatorne CD4+ in CD25+), katerih sposobnost je zatreti imunsko ukrepanje proti raku (Messina, 2010.). Še bolj zanimivo se zdi, da se omenjene celice razvijejo v priželjcu kot samostojna celična vrsta in so v posamezniku prisotne že od njegovega rojstva (Švajger in Jeras, 2009).

Način delovanja stresa je odvisen od vrste dejavnikov, od katerih pa se zdi ključen zgodnji razvoj posameznika (Mason, 1991; Meaney idr., 1994). Endokrini, imunski sistem in osrednji živčni sistem se odzivajo na spremembe okolja med razvojem in ravno interakcijska narava teh sistemov nakazuje, da sprememba v enem sistemu povzroča posledice na ostale sisteme in posledično večja verjetnost za dovzetnost za nastanek raka. Plastičnost v večini razvojnih fizioloških sistemov ima pomembno adaptacijsko funkcijo, ki omogoča organizmu, da odgovori na zahteve okolja. Vsekakor pa lahko tudi kratkoročna “porušitev” prilagoditvenih sistemov za reševanje zahtev okolja v razvojnem obdobju, vpliva na dolgoročno posledice fiziološke funkcije in tako poveča dovzetnost za bolezen. Raziskave kažejo, da to velja še posebej, ko se intenziteta stresorjev močno razlikuje med otroštvom in odraslostjo (Cantor, 2009). To pomeni, da smo bolj dovzetni za bolezni, če v mladosti nismo razvili uspešnih strategij, ki bi nam v prihodnje lahko pomagale pri reševanju večjih stresorjev.

Vpliv vzgoje matere na otroka predstavlja trenutno najbolj raziskovane vplive okolja na endokrini razvoj (Liu idr., 1997; Kaufman, Plotsky, Nemeroff in Charney, 2000; Wellberg in Seckl, 2001) in nastanek raka. Izpostavljenost kroničnemu stresu v zgodnjem obdobju življenja ima lahko trajne posledice na biološke mehanizme odgovorov, ki tako postanejo preobčutljivi in delujejo s trajno okrepljeno obrambno usmeritvijo (Cantor, 2009).

### 3.4 Stres in imunski sistem

Človeški organizem je stalno pod pritiski okolja, ogrožajo ga številni mikroorganizmi in tuje snovi (bakterije, virusi). Za obrambo pred temi delci, ima organizem na voljo dve vrsti obrambe in sicer specifično in nespecifično obrambo (Štiblar-Martinčič idr., 2008). Med nespecifične obrambe spadajo vnetja, interferoni, celice ubijalke (ang. killer cell), komplementni sistem (sistem 11 beljakovin in 8 dodanih faktorjev) (Starc, 2008). Vstop tujim snovem nespecifična obramba onemogoča preko kislega pH v koži, migetalk v sluznici dihalnih poti ali kislega okolja v želodcu (Štiblar-Martinčič, 2008). A vendar če omenjeni dejavniki ne morejo preprečiti vstopa tujih organizmov, se pojavi vnetna reakcija, ki povzroči povišano temperaturo, bolečino, izgubo teka, brezvoljnost. Vse te reakcije pomagajo organizmu, da prihrani energijo, zmanjša vnetje ter kako drugače pripomore k hitrejšemu okrevanju (Sršen, 2013). Nespecifična obramba temelji na celičnem procesu imenovanem fagocitoza, pri katerem tuje delce, ki ogrožajo naše telo «požrejo» fagociti (levkociti, monociti in makrofagi). Najprej pridejo v področje, ki je vneto levkociti (med njimi je 60-70% nevrotrofilcev), ki fagocitirajo škodljive snovi, za njimi pa še makrofagi, ki so zaradi svoje velikosti sposobni odstraniti več bakterij. Mrtve celice, ostanki celic ali tuje snovi, ki pa kljub temu pridejo v limfo – pa izzovejo specifično obrambno reakcijo oz. aktivacijo imunskega sistema (Štiblar-Martinčič idr., 2008).

Imunski sistem sestavljajo celice in organi, ki so razporejeni po celem telesu z namenom zaščite organizma pred tujki in mikroorganizmi. Naloga imunskega sistema je preprečevanje vstopa mikroorganizmov v organizem in prepoznavanje ter uničevanje tujkov, ki škodijo organizmu, kot so recimo rakaste celice. Ključna značilnost imunskega sistema je sposobnost razločevanja med telesu lastnimi in tujimi molekulami. Predstavlja lahko posamezne celice (limfociti, protitelesa, citokini, sistem komplementa), ki so razporejene po telesu, ali pa limfne organe (priželjc, vranica, bezgavke) (Starc, 2008).

Najpomembnejše celice imunskega sistema so limfociti. Poznamo dve vrsti, limfocite B in limfocite T. Limfociti T prepoznajo antigen (to je vsaka snov, ki v telesu povzroči imunsko reakcijo) in nato nanj reagirajo. Aktivirani limfociti so torej nosilci celične imunosti. Potem ko pridejo v stik z antigenom, s škodljivo molekulo, se preoblikujejo v spominsko celico, celico T pomagalko, v celico zaviralko ali v celico T ubijalko. Vsaka od teh preoblikovanih celic ima svojo funkcijo in namen. Za nastanek raka, so med drugimi pomembne celice ubijalke (NK celice). Njihova funkcija je uničevanje virusno okuženih in rakastih celic (Štiblar-Martinčič idr., 2008)

Celoten imunski sistem nadzirajo citokini. Ti predstavljajo glavne posrednike za komunikacijo z nevroendokrinim sistemom – kar se kaže z aktivacijo locus coeruleusa in

izločanjem CRH (stresni hormon) iz hipotalamusa. Citokine izločajo zgoraj omenjene imunske celice kot so limfociti, monociti, makrofagi, fibroplasti in druge (Štiblar-Martinčič idr., 2008).

Stres spremeni delovanje imunskega sistema. Eden izmed najbolj podcenjenih učinkov stresa na imunski sistem je sposobnost stresa, da povzroči spremembe v delovanju levkocitov (imunske celice). Spremembe, ki jih povzroči stres na organizem, pomembno vplivajo na imunski sistem posameznih delov telesa, ki so bodisi obogatena ali osiromašena levkocitov (Dhabhar, 2008).

Akutni stres lahko vpliva na različne imunske celice - dendrite celic, nevrotrofilce, makrofage in limfocite - nastajanje in funkcijo le-teh. Akutni stres pozitivno učinkuje na delovanje imunskega sistema, kajti poveča spomin levkocitov T, kar se odraža kot pomembno in dolgotrajno povečanje imunskega sistema. V tem primeru stres lahko pridobiva na imunski zaščiti (Dhabhar in Viswanathan, 2005). V nasprotju z akutnim stresom, pa kronični zavira imunski odziv preko mehanizmov, ki vključujejo zmanjšanje števila levkocitov, spremembo delovanja levkocitov in spremembe ravnovesja citokinov (Glaser in Kiecolt-Glaser, 2005).

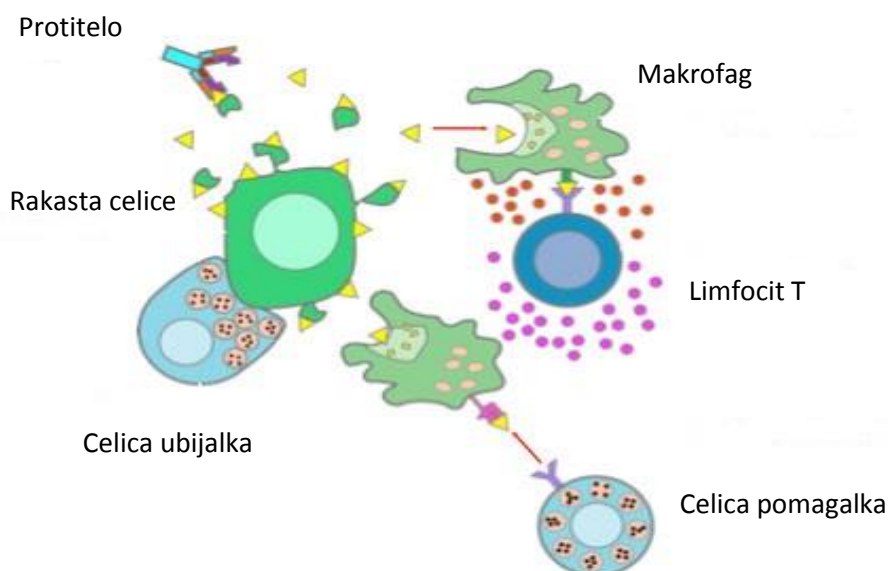
Tumor označuje katerokoli nenormalno tkivo, ki nastane v organizmu. Ali je to tkivo nevarno za nastanek bolezni ali ne, pa je odvisno od vrste tumorja. Ta je lahko benigni, kar pomeni da ni nevaren in nerakotvoren, lahko pa je maligni, kar pomeni, da ima sposobnost širjenja v sosednja tkiva in lahko v primeru nezdravljenja povzroči, smrt.

Za rakave celice je značilna nenadzorovana celična delitev celic in nastane kot posledica poškodbe DNA oziroma mutacije genov. Ključna sposobnost rakavih celic je, da napadejo druga tkiva. To lahko naredijo preko »invazije«, kar pomeni da se neposredno vrastejo v sosednje tkivo ali z »zasevanjem«, to je razširjanje rakavih celic na druga mesta (metastaze). Zdrave celice se ob nepopravljivih poškodbah navadno odstranijo z apoptozo. Gre za naravni proces celične razgradnje in je ključen za normalno fiziološko delovanje. Rakaste celice pa se izognejo apoptozi in se še naprej nenadzorovano delijo (Novaković, 2009).

Glavni odziv imunskega sistema na tumorje je, da odstrani nenormalne celice preko celic ubijalk, včasih tudi ob pomoči celic pomagalk. Nekatere tumorske celice pa vseeno napadejo imunski sistem in postanejo rakave celice (Novaković, 2009). Nedavna raziskava (Kiecolt-Glaser, McGuire, Robles in Glaser, 2002) je uspela dokazati povezavo med psihološkim stresom in imunsko down-regulacijo, katero spremenijo celice ubijalke.

Benigne tumorske tvorbe imajo pogosto na površju zmanjšano število specializiranih celic in tako se izogibajo, da bi jih celice ubijalke prepoznale (izogibajo se apoptozi). Druge tumorske celice, »nevarne« (maligne), pa hkrati sproščajo molekule, ki še dodatno zavirajo imunski sistem. Taka molekula je recimo citokin TGF-  $\beta$ , ki zavre aktivnost makrofagov in limfocitov. V takem primeru lahko nastane imunska toleranca in lastni imunski sistem se več ne bori proti tumorskim celicam in rak začne napredovati (Dhabhar, 2008).

Slika 3.4 prikazuje kako se organizem bori proti tuji snovi. Prikazuje, kako skuša imunski sistem, preko celic ubijalk, celic pomagalk, limfocita T in makrofagov odstraniti rakavo celico. Vsaka imunska celica ima v procesu svojo funkcijo, tako na primer makrofag deluje preko fagocitoze, celica pomagalka usmerja in »pomaga« pri procesu, celica ubijalka pa preko perforinov in grancimov (beljakovine, katere izloča) skuša spodbuditi apoptozo pri rakavih celicah.

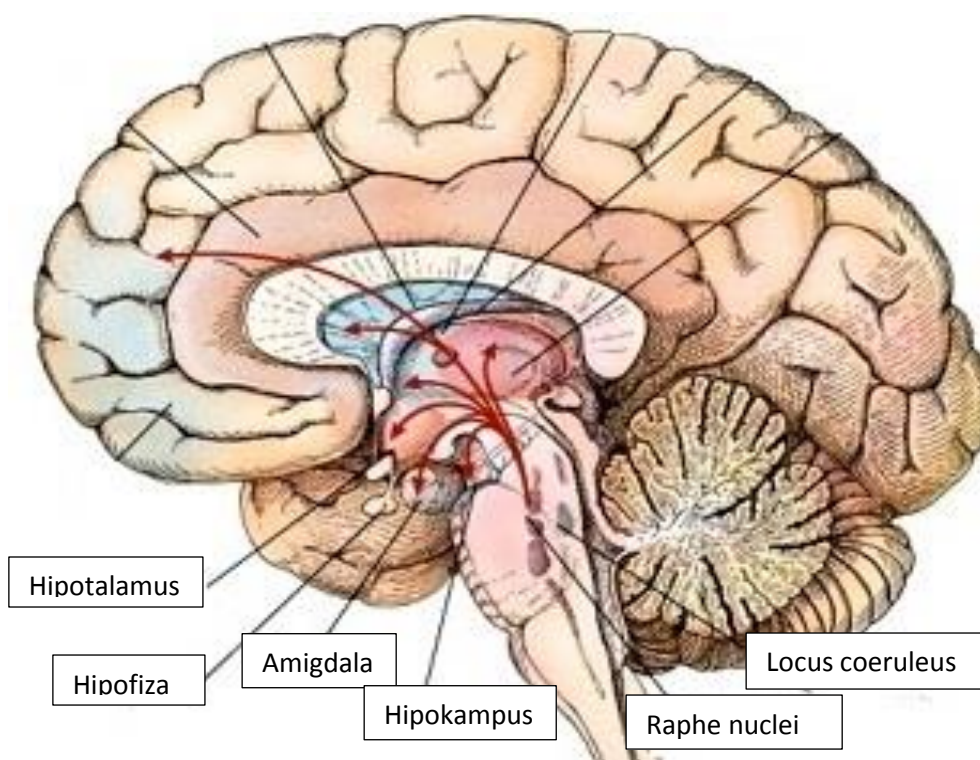


Slika 3.04. Prikaz delovanja imunskih celic na rakavo celico (povzeto po National Cancer Institut)

Stres vpliva na razvoj rakavih bolezni preko dveh različnih mehanizmov: zmanjšane delovanja imunskega sistema (imunska toleranca) in pospeševanja rasti rakavih celic. Raziskave kažejo, da je imunska toleranca povezana z delovanjem HPA osi in posledično kortizolom, pospeševanje rasti rakavih celic pa z delovanjem kateholaminov (adrenalin, noradrenalin) (Starc, 2008).

### 3.5 Možganski centri, vključeni v stresni odgovor

Strukture, ki so udeležene pri stresnem odgovoru najdemo v centralnem živčnem sistemu in v perifernih tkivih (Smith in Vale, 2006). Težko je določiti regije v možganih, ki so odgovorne za posamezne vidike odgovora na stres (Kolassa in Elbert, 2007). Uravnavanje homeostaze pa je predvsem naloga hipotalamusa, ki skrbi za vzdrževanje telesnega notranjega okolja v ozkem fiziološkem območju (Bear, Connors in Paradiso, 2007) (Slika 3.05).



Slika 3.05. Prikaz ključnih struktur, ki so povezane s stresnim odzivom (pridobljeno na <http://www.dirkhanson.org/neuroaddiction.html>, 5.8.2014)

#### 3.5.1 Hipotalamus

Hipotalamus je primarna struktura možganov, odgovorna za ohranjanje homeostaze (McEwen, 2007). Čeprav predstavlja manj kot 1% celotnega možganskega volumna, je vpliv hipotalamusa na fiziologijo telesa izjemen (Bear idr., 2007). Povezan je z nevronskimi mrežami drugih struktur preko možganske skorje in limbičnega sistema tako, da uravnava odzive simpatika in parasimpatika (McEwen, 2007). Zaradi njegove strukturno organizacijske povezanosti s skoraj vsemi pomembnimi možganskimi predeli, na katere ima osrednji vpliv (Dougherty, 2013), je ključna naloga hipotalamusa v

povezovanju živčnega in endokrinega sistema (Kapoor, Dunn, Kostaki, Andrews in Matthews, 2006). Sodeluje pri stresnem odgovoru tako, da izloča kortikotropin – sproščujoči hormon (CRH) ter tako aktivira HPA stresno os (hipotalamus – hipofiza – nadledvična žleza).

### **3.5.2 Hipofiza**

Hipofiza leži neposredno pod hipotalamusom in je sestavljena iz dveh režnjev: sprednjega, ki je žlezni, imenovan adenohipofiza in zadnjega, ki je živčni, imenovan nevrohipofiza. S hipotalamusom je povezana preko lijaka (infundibulum). Pri odzivu na stres je pomemben adrenokortikotropni hormon (ACTH), ki ga sprošča adenohipofiza, ki spodbuja izločanje steroidnih hormonov iz nadledvične žleze. Za nadaljno razumevanje pa se zdi smiselno omeniti tudi hormone nevrohipofize. To so hormoni, ki se nahajajo v hipotalamusu in se kot sekretorna zrnca skladiščijo v živčnih končičih nevrohipofize. Živčne celice hipotalamusa so torej živčne celice s sposobnostjo izločanja. Živčni končiči, ki izvirajo iz hipotalamusa, izločajo v nevrohipofizo antidiuretski hormon (ADH) in oksitocin (Štiblar-Martinčič, Cör, Cvetko, Marš in Legan, 2008).

### **3.5.3 Hipokampus**

Hipokampus je del limbične strukture možganov, ki se nahaja ob medialnem temporalnem režnju možganov. Med stresom ima hipokampus pomembno funkcijo, kajti vpliva na oblikovanje spomina o stresnih dogodkih ter kasnejšen vpliv na izboljšanje, zaviranje ali celo samostojno ustvarjanje stresnega odziva (Stern, 2011). Hipokampus je najbolj občutljiv predel možganov za poškodbe, ki se lahko zgodijo pod vplivom kroničnega stresa (Graham in Milad, 2011; Stern, 2011). Pod vplivom delovanja negativne glukokortikoidne povratne zanke lahko hipokampus stres tudi preprečuje. Kronična izpostavljenost organizma glukokortikoidom ima za posledico zmanjšanje kortikosteroidnih receptorjev (»down regulacija«) v hipokampusu (Davis in Whalen, 2001). Posledično, prihaja do poškodbe hipokampalnih nevronov ter zmanjšanja občutljivosti HPA osi na negativno glukokortikoidno povratno zanko.

### **3.5.4 Amigdala**

Amigdala se nahaja v medialnem temporalnem režnju možganov in predstavlja del limbične strukture. Pri uravnavi odziva na stres ima pomembno vlogo preko povezave hipotalamusa, hipokampusa in locus coeruleus (LC) pri obdelavi čustvenih dražljajev (Davis in Whalen, 2001), natančneje pri tesnobi in strahu (Bear idr., 2007). Sodeluje pa tudi pri prepoznavi obraznih izrazov (Adolphs, 2002), tudi kadar se obrazne mimike ne

zavedamo (18). Dokazi iz živalskih in človeških raziskav (Cahill in McGaugh, 1998; Hamann, 2001) jasno kažejo, da je amigdala pomembna pri krepitvi spomina, povezanega s čustvenim vznburjenjem. Glede na njeno vlogo pri spreminjanju hipokampalne funkcije in povezanostjo s stresnim vplivom na vedenje, je v zadnjem času osrednji cilj raziskav (Matsuoka, Yamawaki, Inagaki, Akechi in Uchitomi, 2003; Adamec, Blundell in Burton, 2005; Kolassa in Elbert, 2007; Park, Zoladz, Conrad, Fleshner in Diamond, 2008).

### **3.5.5 Locus coeruleus (LC)**

LC se nahaja v ponsu možganskega debla in predstavlja glavno mesto sinteze živčnega prenašalca noradrenalina (NA), ki ima pri akutnem stresu pomembno vlogo pri aktivaciji simpatika - boj ali beg. Locus coeruleus je pomemben zlasti zaradi prepletenosti s hipotalamusom, amigdalo, hrbtenjačo in jedrom rafe.

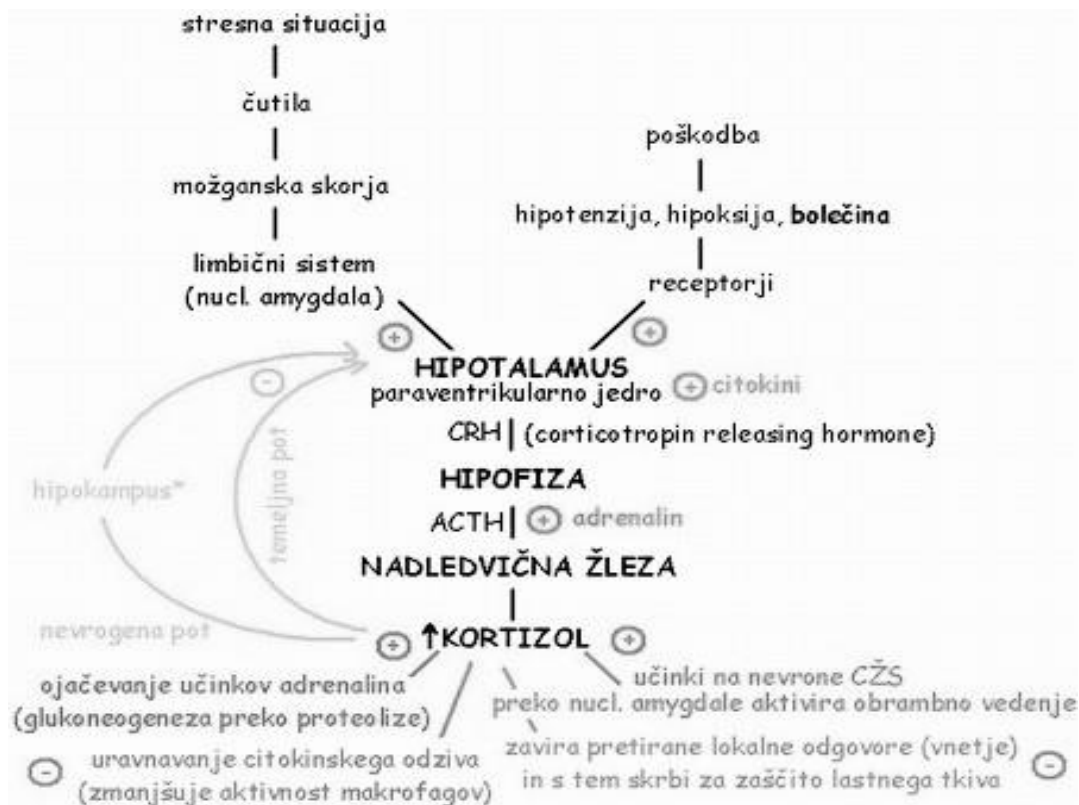
V stresno reakcijo so neposredno ali posredno vpleteni celi možgani, a vendar je pri odgovoru na stres bistven predvsem centralni živčni sistem, ki nadzira nadaljnjo delovanje organizma, vključno z endokrinim sistemom.

## **3.6 Endokrini odziv na stres in HPA os**

Stresni odziv je Hans Selye leta 1936 definiral kot stanje, kjer se sočasno aktivirata os hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza (HPA) in avtonomni živčni sistem (Reiche, Nunes in Morimoto, 2004). Stresni odziv je torej odgovor notranjega in zunanjega dražljaja na zgoraj omenjeni poti.

Na sliki 3.06 je prikazan odziv na stres, ki nastane ob stresni situaciji. Živčno-senzorni signali, odgovorni za procesiranje informacije o stresu, so locirani v paraventrikularnem nukleusu hipotalamusa ter v locus coeruleus-u (LC) - noradrenergičnemu centru (Reiche idr., 2004). V odgovor na stres, paraventrikularni nukleus hipotalamusa sprosti kortikotropin sproščajoči hormon (CRH - hormon hipotalamusa), kar aktivira HPA os.





Slika 3.06. Neuroendokrini sistem pri delovanju stresa (povzeto po Medeno srce, 2009)

### 3.6.1 Kortikotropin sproščajoč hormon (CRH)

CRH je hormon hipotalamusa in ima neposredno vlogo pri posredovanju učinkov stresa na hipokampus. Učinek stresa in CRH na hipokampus je odvisen od vrste, intenzitete in dolžine stresorja (Stern, 2011).

Nadalje CRH povzroči sproščanje hormonov neurohipofize, oksitocina in arginin – vazopresina ter peptidov adenohipofize, ki nastanejo z diferenciacijo proopiomelanortinov (POMC). Najpomembnejši v odgovoru na stres so predvsem adrenokortikotropni hormon (ACTH) in opioda endorfin in enkafalin, ki zmanjšata občutljivost na bolečino (Moynihan, 2003).

### 3.6.2 Adrenokortikotropni hormon (ACTH)

ACTH je hormon hipotalamusa, ki se sprosti iz adenohipofize v krvni obtok, kjer se nato veže na posebne receptorje nadledvične žleze. Od tam ACTH nadalje povzroči sproščanje glukokortikoidov iz skorje nadledvične žleze – kortizol in adrenalin (NA) in noradrenalin (EPI) iz sredice nadledvične žleze.

### 3.6.3 Kortizol

Kortizol je steroidni hormon skupine glukokortikoidov, ki ga izloča skorja nadledvične žleze. Zaradi svojih negativnih vplivov in ključne vloge v centralnem živčnem sistemu, je kortizol v večini raziskav glavni predmet preučevanja (Liu idr., 1997, Heinrichs, Baumgartner, Kirschbaum in Ehlert, 2003; Smith in Vale, 2006; Miller, Chen in Zhou, 2007). Vključen je v učenje, spomin, čustva, v presnovni sistem, kjer uravnava shranjevanje in izkoriščanje glukoze. Pomemben je tudi iz vidika imunskega sistema, kjer regulira velikost in trajanje vnetnih odzivov ter nastajanje limfocitov, ki predstavljajo obrambne celice imunskega sistema (Miller, 2007). Kortizol ima pomembno vlogo pri razvoju mlečnih žlez in njeni funkciji ter jih lahko naredi ob prisotnosti stresa bolj občutljive. Občutljivost mlečnih žlez pa lahko vpliva na disfunkcije ostalih hormonov, na primer oksitocina. Prav tako ima vpliv na nekatere vidike delovanja estrogena v mlečnih žlezah, kjer lahko povzroči nastajanje tumorskih sprememb v času delovanja stresa (Antonova, Aronson in Mueller, 2011). Raziskave kažejo, da lahko kronična izpostavljenost kortizolu poškoduje hipokampalne celice in vpliva na okvaro negativne povratne zanke. Navkljub negativnim učinkom, ki jih lahko ima kortizol na organizem, pa lahko njegovo sproščanje vzpodbuja tudi pozitivna čustva, kot je recimo zaljubljenost (Bear idr., 2007).

Najstarejše raziskave o kroničnem stresu kažejo na zmanjšan nivo kortizola v krvi. A vendar so te raziskave v nasprotju z osnovno vlogo HPA osi, ko stres poviša raven kortizola. Študije, ki so se lotile tega nasprotja, so našle nekaj možnih hipotez, ki bi to razjasnile. Možne razlage so čas merjenja ravni kortizola (ali so ga merili zjutraj, popoldne ali zvečer), narava stresorja, posameziskova zmožnost spopasti se s stresom in čustveno stanje posameznika (ali se sprošča, kadar se počutimo nemočni ali zaljubljeni). Pri slednjem se zdi zanimivo, da naj bi na povišano raven kortizola vplivalo čustvo sram in izguba bližnje osebe (Miller idr., 2007). V tej isti raziskavi (Miller idr., 2007) so prišli do ugotovitve, da naj bi osebe, ki so doživele izgubo, imele visok kortizol popoldan in zvečer – v primerjavi z ostalimi preiskovanci kroničnega stresa. Raziskava je zanimiva, kajti visok kortizol zjutraj nam omogoči, da se s stresorjem spopademo in ga proti večeru umirimo. Pri osebah, ki so doživele izgubo, kakršnakoli že ta je, pa organizem posamezniku ne daje možnosti spopasti se s stresnim dogodkom, pač pa le ogroža zdravje posameznika.

Prvotna vloga kortizola je povečanje energije in omogočanje, da se s stresom lažje soočimo. Ko dobimo energijo, potrebno za soočanje s situacijo in če jo uspešno rešimo, možgani sporočijo hipotalamusu da spravi raven kortizola nazaj na prvotno raven – kar povzroči aktivacijo negativne povratne zanke in posledično vzpostavi homeostazo. Motnje v HPA osi - premajhna ali pretirana aktivacija le te, pa vedno prispeva v razvoju bolezni (Smith in Vale, 2006).

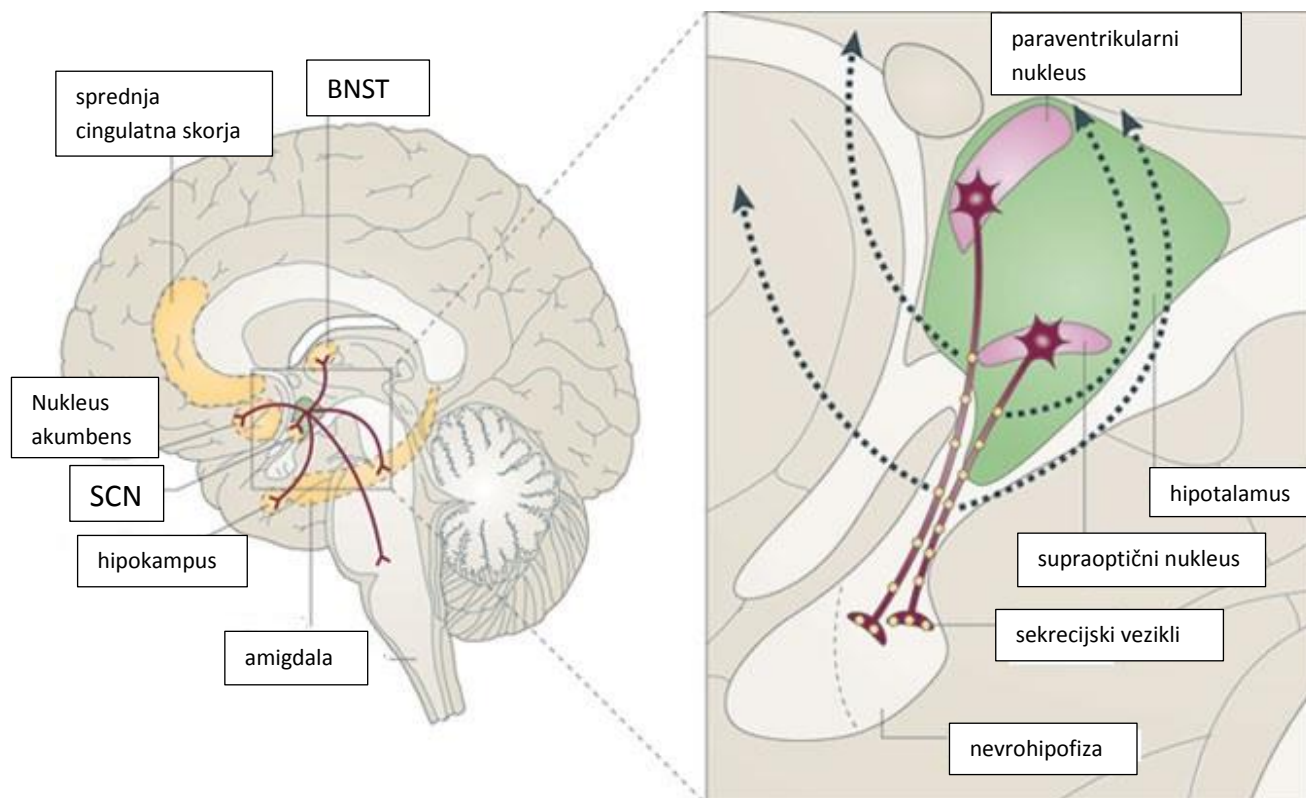
Pri kroničnemu stresu sta pomembna hormon oksitocin in antidiuretični hormon (ADH), oba hormona nevrohipofize. Oba peptida imata pomembno vlogo pri uravnavanju socialne kognicije in vedenja, kot je navezanost in prepoznava obraznih izrazov (strah, jeza, veselje) (Meyer-Lindenberg, Domes, Kirsch in Heinrichs, 2011).

Živalske študije ADH so pokazale, da hormon poveča sproščanje ACTH in pospeši prenos nevronov v amigdali. Tudi dve kasnejši študiji sta tezo potrdili: Vnos vazopresina je pospešil izločanje kortizola in pri preiskovanih osebah se je ob izzvanem socialnem stresnem testu pospešil srčni utrip (Ebstein idr., 2009; Shalev idr., 2011). Sklepamo lahko, da ADH vpliva na povečanje stresnega odgovora.

### **3.6.4 Oksitocin**

#### *3.6.4.1 Anatomija oksitocina*

Oksitocin, hormon nevrohipofize, se sintetizira v paraventricularnem in supraoptičnem jedru hipotalamusa (slika 3.07). Preko aksonov potuje v zadnji režanj hipofize (nevrohipofiza), kjer je shranjen v sekretijske vezikle in od tam se sprosti v krvni obtok. Oksitocin nato potuje po možganih vzdolž aksonov živčnih končičev hipotalamusa na različna področja, v amigdalo, hipokampus, supraoptično jedro (SCN), BNST, raphe nuclei, vonjalni bulbus, striatum, LC in bazalna možganska jedra – tam deluje kot nevromodulator ali živčni prenašalec. Oksitocin ima periferno in centralno delovanje, o povezanosti obeh funkcij pa zaenkrat še ni znano (Meyer-Lindenberg idr., 2011). Oksinergični živčni sistem je enakomerno razvit pri obeh spolih, le da ima pri ženskah večji vpliv zaradi delovanja estrogena. Estrogen vzpodbuja sintezo in sproščanje oksitocina in poveča število njegovih receptorjev v določenih predelih možganov (Petersson, Lundberg in Uvnas-Moberg, 1999).



Slika 3.07. Nevrofiziologija oksitocina; BNST = SCN = supraoptično jedro (povzeto po Lindenberg, Domes, Kirsch in Heinrichs, 2011)

#### 3.6.4.2 Oksitocin in HPA stresna os

O delovanju oksitocina na HPA stresno os obstaja več dokazov (Kirschbaum, Pirke in Hellhammer, 1993; Ebstein idr., 2009; Taylor idr., 2006). Hormon vpliva na HPA os preko treh različnih področij – dve področji potekata preko perifernega in tretja preko centralnega sistema (Kikusui, Winslow in Mori, 2006).

Prvo področje delovanja oksitocina poteka preko perifernega sistema, kjer periferni oksitocin deluje na nadledvično žlezo. Ta posledično zavira izločanje kortikosteroidov. Študiji (Legros, Chiodera, Geenen in Von Frenckell, 1987; Legros, Chiodera in Geenen, 1988) sta pokazali, da so posamezniki, ki so jim vbrizgali oksitocin, in nato še ACTH, imeli slabši odziv na kortizol. Rezultati torej kažejo, da periferni oksitocin ob dodajanju hormona ACTH zavira sintezo kortikosteroidov v nadledvični žlezi.

Drugo področje so dokazali v poskusu, kjer so periferno vnesli oksitocin in je ta sam zaviral sprostitvev ACTH iz hipofize. Eksogeni CRF so vbrizgali v doječe podgane in izmerili nivo ACTH odziva, kateri je bil po administraciji manjši (Neumann, Krömer, Toschi in Ebner, 2000).

Tretjo področje delovanja hormona pa je centralni sistem, kjer ima oksitocin zaviralno vlogo pri aktivaciji CRH v hipotalamusu. Dokazali so, da so imeli posamezniki, ki so oksitocin prejeli neposredno v možgane (intracerebroventrikularno), imeli ob stresu slabši odzivi na v CRH (Neuman idr., 2000).

Oksitocin ima na možgane različne vplive, odvisno od tega ali deluje preko perifernega ali preko centralnega živčnega sistema. Glede na zgornje raziskave lahko sklepamo, da vnos oksitocina vpliva na zmanjšano sproščanje CRH, tudi brez posredovanja ACTH.

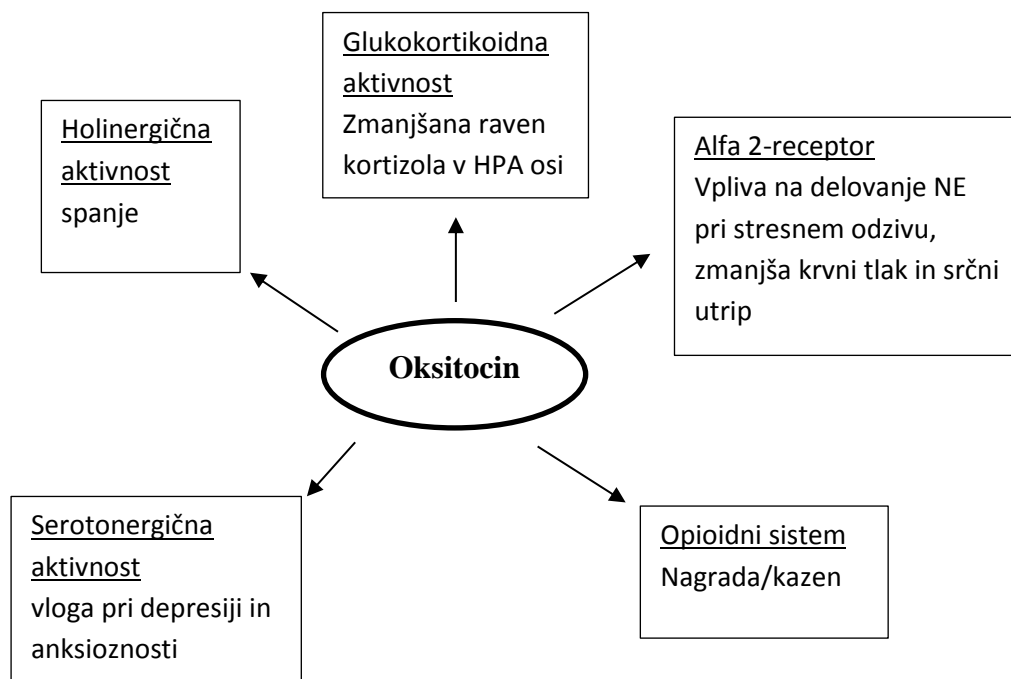
Zaenkrat je znan le en receptor za oksitocin in sicer v centralnem živčnem sistemu. Obstaja pa verjetnost, da obstajajo različni receptorji oz. podtipi oksitocina, ki bi lahko hkrati pojasnili nasprotujoče rezultate v študijah (Uvnas-Moberg in Petersson, 2005). Hipoteza o več receptorjih za oksitocin se zdi toliko bolj verjetna zaradi dokazov raziskave (Petersson idr., 1999), kjer določenih vplivov oksitocina v CZS niso mogli zmanjšati z intravenskim vnosom antagonistov oksitocina.

#### *4.6.4.3 Fiziološki pomen oksitocina*

Morda je razlog, da obstajata dve različni hipotezi o vplivu oksitocina tudi to, da verjetno obstajajo različni receptorji zanj. Prva hipoteza (Taylor idr., 2006) poudarja, da je povišan oksitocin pokazatelj vsaj nekaterih vrst stresa (kronični problemi z odnosi), medtem ko druga hipoteza pravi obratno – da povišan oksitocin zmanjšuje stresne odzive.

Večina študij zagovarja drugo hipotezo, ki pravi, da oksitocin zmanjšuje stresne odzive (Pedersen, Ascher, Monroe in Prange, 1982; Carter, 1998; Neumann, Kromer, Toschi in Ebner, 2000; Heinrichs, Meinlschmidt, Neumann, Wagner, Kirschbaum in Ehlert, 2001; Ferguson, Young in Insel, 2002; Heinrichs, Baumgartner, Kirschbaum in Ehlert, 2003; Young in Wang, 2004; Kosfeld, Heinrichs, Zak, Fischbacher in Fehr, 2005; Domes, Heinrichs, Michel, Berger in Herpertz, 2007). Pri glodalcih, naj bi neuropeptid oksitocin izboljšal socialni spomin (Ferguson idr., 2002), zmanjšal anksioznost v socialnih interakcijah in imel pomembno vlogo pri navezanosti (Neumann idr., 2000), kot je parjenje (Carter, 1998; Young idr., 2004) in materinska skrb (Pedersen idr., 1982). Raziskave, ki potrjujejo to tezo so dokazale, da je oksitocin tudi pri ljudeh pomemben modulator pri obdelavi socialnih dražljajev. Ugotovljeno je bilo, da zmanjša anksioznost (Heinrichs idr., 2001; Heinrichs idr., 2003) in povzroči večje zaupanje (Kosfeld idr., 2005). Sistemsko dajanje oksitocina pri podganah povzroča protivnetne in antioksidantne učinke (Uvnas-Moberg in Petersson, 2005), kar je bistveno za posameznikovo zdravje, predvsem pri kroničnih boleznih kot je rak (Powell idr., 2013).

Četudi lahko kratkoročne učinke oksitocina veliko lažje in bolj korektno izmerimo (so tudi lažje in hitreje ponovljivi), so za nas veliko bolj zanimivi dolgoročno učinki. Ti pa so veliko bolj kompleksni in navadno uravnavani preko drugih mehanizmov (slika 3.08), kar nam predstavlja oviro pri raziskovanju in manjšo zanesljivost rezultatov.



Slika 3.08. Vpliv oksitocina na holinergično, glukokortikoidno in serotonergično aktivnost, na opioidni sistem ter alfa 2-receptor (povzeto po Uvnäs-Moberg in Petersson, 2005)

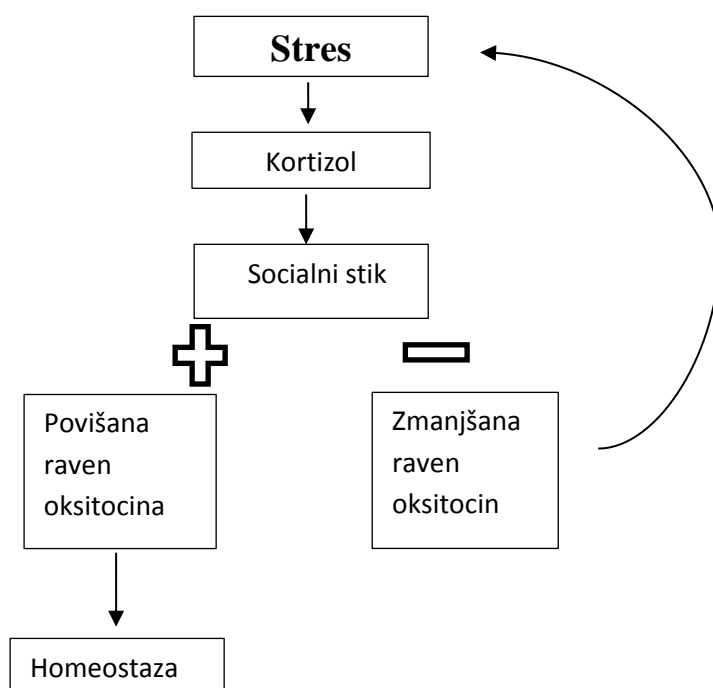
Vnos višjih odmerkov oksitocina lahko povzroči tako anksiolitične, kot tudi sedativne učinke. Anksiolitični učinke uravnava amigdala, ki ima mnogo oksitocinskih receptorjev. To priča študija, kjer so miši z izbitim genom razvile socialno amnezijo (Petersson idr., 1999). Sedativni učinki pa so povezani z opioidnim sistemom (Petersson, Alster, Lundeborg in Uvnäs-Moberg, 1996), ki je pomemben pri motivaciji, natančneje pri nagradi in kazni.

Nedavna študija je pokazala, da že enkratni odmerek oksitocina vpliva na zmanjšano delovanje amigdale in na pozitivne in negativne dražljaje (jeza, strah in veselje) (Domes, Heinrichs, Michel, Berger in Herpertz, 2007). Rezultati so pomembni, kajti to pomeni da oseba pod vplivom oksitocina zazna manj nevarnosti, namišljene ali resnične, kar posledično pomeni manj stresa.

V študiji socialnega stresnega testa (ang. trier social test) so dokazali, da ima oksitocin vpliv tudi na kortizol, glavni stresni hormon. Preiskovancem, ki so vbrizgali oksitocin, so v primerjavi s tistimi, ki jim niso vbrizgali oksitocina, ob isti stresni situaciji, izmerili manjšo

raven kortizola. Hkrati pa so nedavne raziskave pokazale, da zgodnja stresna izkušnja kot je na primer separacija od mame, zmanjša učinek oksitocina na kortizol v kasnejšem življenju (Meyer-Lindenberg idr., 2011). To pomeni, da se osrednji sistem oksitocina in njegovo delovanje na HPA os izoblikuje v otroštvu.

Slika 3.09 prikazuje vpliv stresa na povečano izločanje kortizola. To spodbudi da poiščemo socialni stik. V primeru da to naredimo, začne organizem izločati oksitocin in homeostaza se zopet vzpostavi. V primeru pa da do socialnega stika ne pride (se izoliramo), se zmanjša raven oksitocina v plazmi, kar lahko vodi do neuspelega zaključka negativne povratne zanke in posledično povečenega stresnega odziva.



Slika 3.09. Prikaz vpliva stresa na povišano in zmanjšano raven oksitocina

Ali posameznik v stresni situaciji poišče socialno podporo, je v veliki meri odvisno od odnosa, ki ga otrok vzpostavi v zgodnjem otroštvu. Ta odnos je pomemben zaradi kasnejšega uravnavanja čustev v stresnih razmerah. Vpliva torej na način, kako se bo otrok v življenju soočal s stresnimi dogodki in bo posledično tudi bolj izpostavljen nastanku bolezni, kot je recimo rak. Iz tega lahko sklepamo, da način navezanosti na starša vpliva na otrokovo uravnavanje HPA osi.

## 4 SEPARACIJSKA ANKSIOZNOST

Separacijska anksioznost je bila v DSM-IV (diagnostični statistični priročnik duševnih motenj) primarno definirana kot starostno omejena motnja, ki se pojavi pred 18 letom starosti. A vendar je bila pred kratkim ta starostna meja zabrisana v DSM-V, kajti opazili so porast separacijske anksioznosti pri odraslih. To podpira empirična študija (Bögels, Knappe in Clark, 2013) kjer trdijo, da je motnja bolj pogosta kot je bilo prej mišljeno in da potrebuje svojo klinično kategorijo (Redlich idr., 2014).

Separacijska anksioznost matere je konstrukt, ki opisuje materino izkušnjo skrbi, žalosti ali krivde, med kratkotrajno separacijo od njenega otroka. Je pomemben psihološki konstrukt, ki oblikuje materino vedenje (Hock in Schirtzinger, 1992). Raziskav, ki bi iskale neposredno povezanost med separacijsko anksioznostjo matere in njenim nastankom raka na dojki pri ženskah, zaenkrat še ni – vseeno pa se tej povezavi lahko približamo preko raziskovanja teorij navezanosti, ki so se povezave s pojavom raka na dojki že dotaknile (Schmitz, 1992; McKenna idr 1999, Suslow 2000, Mayselless in Scher, 2000).

### 4.1 Teorija navezanosti

V drugi polovici osemdesetih let se je začelo raziskovanje različnih stilov navezanosti s socialno in čustveno prilagoditvijo odraslih pod vplivom dveh konceptualno in metodološko različnih smeri (Možina, 2007). Prva smer je razvila Intervju o navezanosti v odraslosti (Adult Attachment Interview - AAI) pod okriljem M. Main (1991). AAI je delno strukturiran intervju, narejen z namenom da zbuja spomine in čustva v povezavi z zavračanjem, razpoloženjem, boleznijo, kot tudi z izkušnjami izgube, separacije in travme. Intervju nudi razlage za starševsko vedenje, opisuje naravo trenutnih odnosov s starši in tudi vpliv zgodnjih otroških izkušenj na razvoj in osebnost (Mayselless in Scher, 2000).

Druga smer, ki je nastala s poudarkom na raziskovalni metodologiji psihologije osebnosti pa je primerjala navezanost v odraslosti s pomočjo kategorij navezanosti v otroštvu in/ali na predpostavki o notranjih delovnih modelih (Možina, 2007).

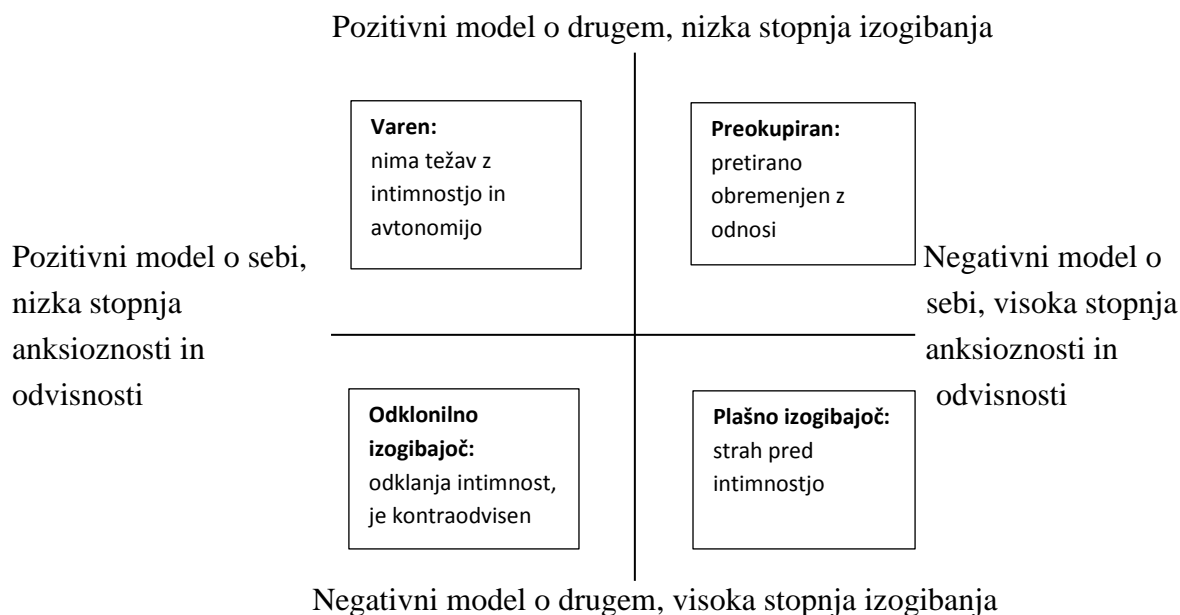
Ainsworth (1987) je za ugotavljanje kategorij navezanosti v otroštvu razvila eksperimentalno metodo, imenovano tuja situacija. V eksperimentu so ugotavljali, ali ima otrok v odnosu do mame občutek varnosti. Na podlagi rezultatov so razvili tri tipe navezanosti pri otrocih in sicer varno navezani otroci, plašno izogibajoče navezani otroci, plašno ambivalentno navezani otroci in še kasneje dodana kategorija negotove navezanosti oz. dezorganizirani – dezorientirani tip (Cugmas, 1988; Main in Solomon, 1968, po Hopkins, 1990).



Na osnovi odnosov s starši v otroštvu, otrok izoblikuje predstavo o starševski dostopnosti oz. notranjih delovnih modelih. Ti predstavljajo kognitivne mehanizme, ki se skrivajo v ozadju njegovega vedenja (Možina, 2007). Bolj kot se otrok razvija, odraščča, vse bolj navezanost uravnava sam. Glede na to kakšne notranje delovne modele ima, bo tudi iskal takšne ljudi in situacije in na ta način sam vplival na svoje življenje (Bowlby, 1998).

## 4.2 Stili navezanosti

Glede na predpostavko o notranjem delovnem modelu, sta Bartholomew in Horowitz (1991) razvila sistem štirih stilov navezanosti v odraslosti (slika 4.01): varno navezani posameznik, plašno izogibajoče navezani posameznik, odklonilno izogibajoče navezani posameznik in preokupirano navezani posameznik. Vsak model je razdeljen na pozitivni in negativni vidik sebe in drugih. Pozitivni model o drugih nakazuje na to, kako posameznik dojema dosegljivost in podporo drugih. Negativni model pa se povezuje s stopnjo izogibanja. Horizontalna in vertikalna os nakazujeta na to, kako posameznik vidi sebe – če pozitivno, se bo to videlo skozi nizko stopnjo anksioznosti in odvisnosti, če je pa vidik sebe negativno interpretiran, bo imel posameznik visoko stopnjo anksioznosti in odvisnosti (Možina, 2007).



Slika 4.01. Model štirih stilov navezanosti (povzeto po Kobal, 2007)

### 4.3 Stil navezanosti in soočanje s stresom

Mehanizem navezanosti deluje v funkciji zaščite pred nevarnostmi in je povezan s stresnimi situacijami pri posamezniku. Ko posameznik zazna situacijo kot nevarno, bo lahko iskal zaščito (varni stil), se odzval z agresivnostjo (preokupirani stil) ali se umaknil (izogibajoči stil) (Bowbly, 1998).

Naše soočanje s stresom je v tesni povezavi s stili navezanosti, notranjimi delovnimi modeli in s tem kako interpretiramo sebe in druge. Kako se soočamo s stresom, je torej v veliki meri odvisno od predhodnih izkušenj, ki smo jih pridobili na podlagi izkušenj s pomembnimi drugimi. Scohore (1994) govori tudi o nevrobioloških razlikah v razvoju na podlagi zgodnjih izkušenj.

Sroufe (1997) pravi, da lahko sistem navezanosti razumemo kot neke vrste sistem za uravnavanje čustev. Oseba z varno navezanim stilom razvije in ohranja sposobnost samouravnavanja čustev, medtem ko ljudje z izogibajočim stilom navezanosti čustva premalo izražajo, preokupirani pa preveč (Možina, 2007).

Posamezniki s preokupiranim oz. anksiozno - ambivalentnim stilom navezanosti si v stresnih situacijah želijo povečati bližino s pomembno drugo osebo, tako da si zagotovijo občutek varnosti. Sistem navezanosti je hiperaktiven in oklepajoč, ljubezen pa skušajo pridobiti s pretirano pozornostjo in kontrolirajočim vedenjem.

Nedavne raziskave nakazujejo na pomembne razlike v odzivih na stres med različnimi stili navezanosti (Mikulincer, Orbach in Iavnieli, 1998), a vendar se je pomembna povezanost v povezavi z rakom na dojki pokazala le z izogibajočim stilom navezanosti (bolj odklonilno kot plašno izogibajoči).

Kot vidimo, stil navezanosti nima pomembne vloge le glede odnosov (čustvena raven), temveč tudi s tem, kako se posameznik sooča s stresnimi situacijami. Na podlagi teh dveh delitev so se razlikovale tudi naslednje študije:

- Pri kognitivnem tipu raziskav (Mikulincer, Gillath in Shaver, 2002) so ugotavljali, kako se različni tipi navezanosti vedejo ob procesiranju ogrožajočih informacij. Raziskava je pokazala, da izogibajoče navezani pri razmišljanju o rešitvi »otrpnejo«. Nagnjeni so k minimaliziranju čustvenih informacij, zanikaju čustev, namer in želja, ter se večinoma zanašajo na naučene vedenjske vzorce, ki so jih pridobili tekom otroštva. Izogibajoče navezani tako težje zapustijo naučene vzorce in ti se prenašajo iz roda v rod, preko mame na hčer.

- Pri čustvenem tipu pa so raziskovali različne stile navezanosti v povezavi s procesiranjem čustev (Vrtička in Vuilleumier, 2012). Študija je raziskovala kako različni stili navezanosti reagirajo na različna čustva (strah, jeza, veselje). Rezultati so pokazali, da osebe z ne-varno navezanim stilom prej zaznajo obrazne ekspresije neznanih ljudi. Natančneje, osebe z anksioznim stilom navezanosti so bile bolj vznemirjene ob prikazu oseb z jeznim in prestrašenim obrazom, medtem ko varno navezne posameznike te obrazi niso vznemirili. Osebe z izogibajočim stilom pa so pokazale le manj vznemirjenosti pri veselih obrazih (Niedenthal, Brauer, Robin in Innes-Ker, 2002). Raziskava narejena v povezavi s čustvenim spominov je pokazala, da si posamezniki z izogibajočim stilom navezanosti bolj zapomnijo čustvo jezo, medtem ko anksiozno navezani strah (Vrtička in Vuilleumier, 2012).

Med stili navezanosti so torej razlike med posamezniki na čustveni in kognitivni ravni. Obe ravni pa imata različne funkcije delovanja in delujeta na implicitni (nezavednem) in eksplicitni (zavedni) ravni obdelave. Vsekakor pa natančni mehanizmi, ki so vključeni pri obeh ravneh, ostajajo zaenkrat neraziskani, četudi splošni modeli socialne kognicije in čustvene obdelave kažejo, da bi bilo to potrebno (Lieberman, 2007).

Izogibajoč stil navezanosti je torej generalno povezan s problematičnim uravnavanjem čustev, kar vodi do slabših izidov v stresnih situacijah, kajti čustva ostanejo ujeta. In četudi ti mehanizmi delujejo v vsakodnevnem življenju, se ob stresnem življenjskem dogodku porušijo in posamezniki tako ostanejo preplavljeni s čustvi, ki jih ne zmorejo več obvladovati (Vrtička in Vuilleumier, 2012).

Še vedno pa ostaja vprašanje, ali je taka aktivnost posledica kroničnega stresa v otroštvu ali naučenih mehanizmov (down-regulacija ali desenzitizacija) in kakšno vlogo igra pri temu genetika (npr. zmanjšanje določenega živčnega prenašalca) (Vrtička in Vuilleumier, 2012).

#### **4.4 Nevrobiologija teorije navezanosti**

V zadnjih letih je bil opazen napredek pri raziskovanju teorije navezanosti, zlasti na področju nevrobiologije. Raziskovalce je zanimalo, kateri so tisti možganski predeli, ki so vključeni pri določenem stilu navezanosti. V teoriji in praksi najdemo dve možni možganski regiji, ki bi to povezanost lahko pojasnili: amigdala in druga preko dopaminergični možganski center.

#### 4.4.1 Amigdala in oksitocin

Glede na to, da je amigdala področje možganov, kjer se vsaka informacija, ki pride iz okolja, predela oz. interpretira, se zdi logično, da so jo raziskovali tudi v povezavi s separacijsko anksioznostjo in teorijo navezanosti. V amigdali pa med drugim najdemo tudi največ oksitocinskih receptorjev, o čemer priča raziskava prej omenjenih knock-out miši (Petersson idr., 1999).

Študija (Carthy, Horesh, Apter in Gross, 2010) je poročala, da je povečana aktivnost amigdale pri mladostnikih močno povezana s separacijsko anksioznostjo in skrbjo glede ločitve od staršev in družine. Tudi vedenjske študije so pokazale, da otroci s separacijsko anksioznostjo kažejo motnje v čustvenem uravnavanju in hitreje interpretirajo situacijo kot nevarno (Killgore in Yurgelun-Todd, 2005). Druga študija, kjer je bila prvič uporabljena metoda neuroimaging-a, je poročala, da so imeli posamezniki s separacijsko anksioznostjo, katerim so prikazovali negativne obraze, večjo aktivnost in večji volumen amigdale (Redlich, 2014).

Obrazna ekspresija se tako kaže kot pomemben dejavnik živih bitij, saj nam lažja ocenjevanje socialnih situacij (Redlich, 2014). Pomembna pa je tudi iz vidika raziskovanja, kajti na podlagi ocenjevanja obrazne ekspresije drugih lahko raziskovalci sklepajo o vedenjskem vzorcu, ki sledi.

Glede na te ugotovitve so raziskovalci predpostavili, da je pri separacijski anksioznosti pomembna subjektivna interpretacija mimike drugih. Zaradi strahu pred zapustitvijo je lahko povečana aktivnost amigdale povezana s povečanim stresnim odzivom, ki nato pri izogibajoče navezanih vodi v izogibanje in redukcijo čustvenega izražanja (Redlich, 2014).

V povezavi z oksitocinom in procesiranjem čustvenih ekspresij je vpliv amigdale očiten. Vnos oksitocina izboljša prepoznavo emocij in občutkov varne navezanosti. Procesiranje informacij tako vpliva na to, kako stresne situacije doživljamo ter tudi na to, kako se z njimi soočamo (Domes idr., 2007). Študija (Strathearn, Fonagy, Amico in Montague, 2009) je ugotovila, da imajo osebe z ne-varno navezanim stilom v konfliktnih situacijah povišano aktivnost avtonomnega živčnega sistema (povišan srčni utrip). Oksitocin je torej pomemben pri regulaciji stresnega odziva in pri varno navezanih spodbudi motivacijo po socialnih stikih (Glaser in Kiecolt-Glaser, 2005), za kar človek porabi sproščen stresni hormon, kortizol.

Kadar smo soočeni s stresno situacijo je bistveno, da težimo k socialnim stikom. V tem primeru se sprosti oksitocin, ki nato deluje na druge predele možganov, vse z namenom uravnati homeostazo. V amigdali ima tako oksitocin pozitivne učinke na prenos dopamina v nukleus akumbens, ki je ključen za tvorbo socialnih vezi. Ko do tega pride, se poviša nivo oksitocina v hipotalamusu, predelu možganov, ki je odgovoren za uravnavanje homeostatskega stresnega nevroendokrinega odgovora. Od tam oksitocin deluje na opioidni sistem, preko katerega zmanjša aktivnost CRF v paraventricularnem nukleusu hipotalamusa (Kikusui, Winslow in Mori, 2006) nato pa organizem zaključi stresni odziv preko negativne povratne zanke.

#### 4.4.2 Dopaminergični center in dopamine

Socialne interakcije so povezane z dopaminergičnim možganskim centrom (VTA, substantia nigra, striatum, orbitofrontalni korteks - OFC) (Haber in Knutson, 2009). Dopaminergičnemu možganskemu centru rečemo tudi »nagrajevalni sistem" (ang. "*reward system*"). Ko vzpostavimo nek socialni stik, je to za nas nagrada – počutimo se varno.

Zanimive so študije (Minagawa-Kawai idr., 2009; Lenzi idr., 2009; Kim idr., 2010), ki poudarjajo pomen nagrajevalnega kroga pri socialnih odnosih, še zlasti pri materinski in romantični ljubezni. Kadar je oseba varno navezana, doživlja v odnosih pozitivno okrepitev in občutek varnosti. Ravno zato se zdi toliko bolj zanimiva raziskava, kjer so pri izogibajoče navezanih posameznikih, v povezavi z dopaminergičnim sistemom, sprožili stresno situacijo in opazovali možgansko aktivnost. Ugotovili so, da ti posamezniki kažejo nižjo aktivnost v ventralnem striatumu in orbitofrontalnem korteksu (Vrtička in Vuilleumier, 2012).

Ugotovili so torej, da kažejo osebe z izogibajočim stilom navezanosti manjšo aktivacijo v možganskih regijah, povezanih z dopaminergično funkcijo in nagrado - še zlasti to velja za predel VTA in ventralni striatum. Korelacija z izogibajoče navezanimi je bila še posebej visoka kadar je bil nagrajevalni sistem povezan s socialnimi interakcijami (Vrtička, Andersson, Grandjean, Sander in Vuilleumier 2008).

Rezultati teh študij se skladajo s psihološko teorijo navezanosti, ki pravi, da osebe z izogibajočim stilom navezanosti ohranjajo fizično in psihično distanco ter navadno ne iščejo socialne podpore ob stresnih situacijah. Stil navezanosti je hkrati povezan s tem, da se osebe bolj zanašajo na sebe kot na druge, kar jim še bolj onemogoča iskanje pomoči, kadar jo potrebujejo. Takšne tendence imajo lahko za posledico okvarjeno down-regulacijo striatnih nagrajevalnih dejavnosti med socialnimi interakcijami (Vrtička idr., 2008).

## 5 SEPARACIJSKA ANKSIOZNOST, OKSITOCIN IN RAK NA DOJKI

Zanimivo je, da mame, ki imajo izogibajoči stil navezanosti, kažejo višji nivo separacijske anksioznosti do svojih otrok. Podobno, so tudi (Stifter, Coulehan in Fish, 1993) ugotovili, da otroci mam, ki imajo visoko separacijsko anksioznost, hitreje razvijejo izogibajoč stil navezanosti. Matere naj bi prekomerno kompenzirale občutke krivde ob svoji odsotnosti (npr. zaradi službe), kar pa naj bi se videlo skozi vsiljivo in prestimulativno vedenje.

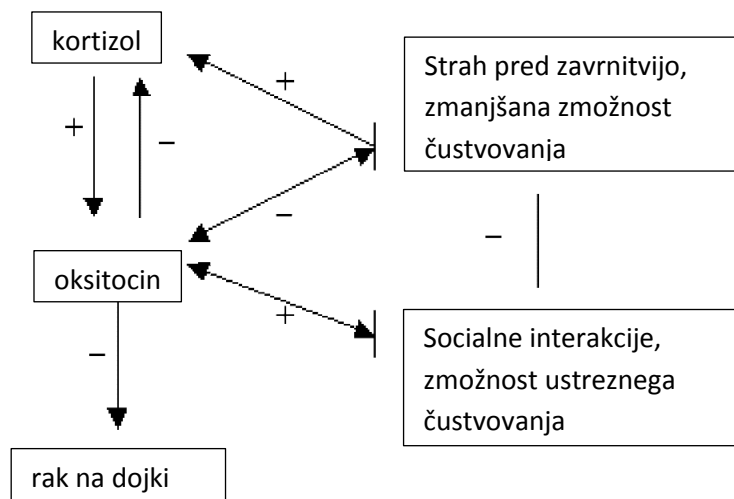
Posamezniki z izogibajočim stilom navezanosti v stresnih situacijah uravnajo čustva preko izključitve sistema navezanosti. Zanašajo se le na sebe, bežijo od bližnjih odnosov, minimalizirajo čustva in potrebe ter poudarjajo avtonomijo in nadzor. To vodi do zmanjšane zmožnosti čustvovanja in neprepoznavanja potreb do sebe in drugih (Možina, 2007).

V povezavi z rakom na dojki, je naslednja študija raziskovala kateri stil navezanosti je bolj pogost pri ženskah, ki za to boleznijo zbolijo. Ugotovili so, da imajo ženske, obolele z rakom na dojki višji nivo izogibajoče navezanosti v primerjavi s kontrolno skupino, ki tega obolenja nimajo. Izogibajoč stil navezanosti pa je bil v raziskavi povezan z zmanjšano zmožnostjo čustvovanja, kar se sklada z Temoshokovo in Grossart – Maticek in Eysenckovo teorijo o »rakavi osebnosti«. V študiji tako poudarjajo, da se glede na rezultate zdi, da moramo na stil navezanosti v povezavi z rakom na dojki gledati predvsem na to, kako se posameznik sooča s kroničnimi stresorji in kot tak igra pomembno vlogo pri nastanku raka na dojki (Tacón, Caldera in Bell, 2001).

Zmanjšana zmožnost čustvovanja je tako pogosto povezana z nastankom ali napredovanjem raka dojke, četudi trenutno ni dokazan noben fiziološki mehanizem, ki bi lahko to povezanost pojasnil. Nastanek raka na dojki in zmanjšana zmožnost čustvovanja sta bila povezana z zavrnitvijo in separacijsko anksioznostjo (McKenna, Zevon, Corn in Rounds, 1999).

Raziskave nevrobiologije navezanosti kažejo na to, da je oksitocin pomemben modulator procesa navezanosti. Koncentracija hormona oksitocina je ob soočenju z zavrnitvijo ali separacijo znižana (Tops, van Peer in Korf, 2007). Nedavni rezultati kažejo na to, da lahko oksitocin deluje kot zaščitni dejavnik tveganja pred nastankom raka ali upočasni njegov napredek (Cassoni, Sapino, Marrocco, Chini in Bussolati, 2004). Študija (Kikusui, Winslow in Mori, 2006) je pokazala interakcijo oksitocina s kortizolom v povezavi s strahom pred zavrnitvijo. V študiji, kjer so posameznike soočili s strahom pred zavrnitvijo – pokazali so jim posnetke, kjer sta si dva človeka podajala žogo, sam preiskovanec pa pri

igri ni bil udeležen – je pokazala znižan nivo oksitocina in povišan nivo kortizola. Iz študije je razvidno, da pri strahu pred zavrnitvijo oksitocin deluje skupaj s kortizolom.



Slika 5.01. Povezanost separacijske anksioznosti, oksitocina in raka na dojki (povzeto po Tops idr., 2007)

Slika 5.01 prikazuje povezavo separacijske anksioznosti, hormona oksitocina in raka na dojki. Strah pred zavrnitvijo naj bi tako pri osebah s separacijsko anksioznostjo sprožil zmanjšano zmožnost čustvovanja, kar se kaže preko povišane ravni kortizola in zmanjšane ravni oksitocina. Zmanjšana zmožnost čustvovanja tako vodi do še večje izolacije posameznika, kar pa zanj pomeni še več stresa.

Izogibajoče navezani so nagnjeni k uporabi manj mehanizmov soočenja, kar pomeni da se slabše soočajo stresom in posledično tudi slabše regulirajo stresne mehanizme, ki so v ozadju teh procesov. Nagnjeni so tudi k uporabi več obrambnih mehanizmov, kar pomeni da si težje priznajo napake in posledično jih tudi slabše odpravljajo. Poleg tega so nagnjeni tudi k uporabi več obrambnih mehanizmov, kar pomeni, da si težje priznajo napake in jih posledično slabše odpravljajo. Izogibajoče navezani tako sledijo naučenim vedenjskim vzorcem in kažejo slabše rezultate pri spreminjanju družinskih vzorcev. To bi morda lahko pomagalo pojasniti vzrok nastanka družinskih oblik raka na dojki, za katere je značilna povečana pojavnost, vzrok za to pa je zaenkrat še neznan.

Zdi se torej, da je separacijska anksioznost z amigdalo povezana v smislu interpretacije dražljajev, ki so posledica strahu pred zavrnitvijo. Dražljajem sledi zmanjšana zmožnost čustvovanja, ki pa lahko ob velikem stresnem dogodku vodi do nastanka raka na dojki. Vsekakor pa moramo biti pri sklepanjih glede kakršnihkoli povezanosti separacijske

anksioznosti z rakom na dojki previdni, saj danes obstaja le malo raziskav, ki bi to povezavo lahko tudi nedvoumno potrdile.



## 6 Zaključek

»Rak je oblika samokaznovanja, samomor enega dela telesa. Po dolgem, neprekinjenem obdobju stresa in šoka se bo samouničenje telesa pokazalo v obliki raka, in sicer šest ali sedem mesecev po sprožitvi enega izmed sprožilcev. To je lahko stres, bolečina, trpljenje, smrt starša, razočaranje, izreden šok. Samokaznovanje se utelesi v nekem organu kot avtodestruktivnost«

(Dr. Nela Sršen)

Kronični stres je, od zgodnjega otroštva pa do pozne odraslosti, napovednik najslabših zdravstvenih izidov. Danes vemo, da različni psihološki dejavniki pomembno vplivajo na naše zdravje in bolezni. Zavedamo se, da na zdravje pozitivno vplivajo že pozitivno razmišljanje, pogovori, pohvale. Po drugi strani pa pretirane skrbi, izbruhi jeze in sovražnost negativno vplivajo na organizem in povzročajo bolezni. Vsi ti dejavniki pa so med seboj tako prepleteni, da jih je na statistično pomembni ravni težko meriti in dokazovati. To pa seveda ne pomeni, da povezave ne obstajajo.

Zdi se, da sodobna medicina preveč zanemarja psihosomatski pristop, torej vplive uma na telo, medtem ko ga vzhodnjaška pretirano povečuje. Ravno zaradi tesne prepletenosti vseh sistemov organizma je povezovanje obeh pristopov nujno. Šele v zadnjih nekaj letih so raziskovalci začeli iskati prve interakcije med področji medicine in psihologije in ravno to jih je pripeljalo do najbolj zanimivih spoznanj.

O takem načinu dela priča tudi ta zaključna naloga. Zdi se, da imajo možganski strukturni sistemi, kot so amigdala, oksitocin in dopaminergični sistem nagrajevanja, pomembno vlogo pri nastanku raka. Četudi dokazi o morebitni povezanosti obstajajo, pa so le-ti še dokaj negotovi in premalo jasni. Zato menim, da so nadaljnje raziskave nujno potrebne.

Spoznanja bodočih raziskav bi bila zelo pomembna za bolezni, kot je rak na dojki, saj za njih velja, da so možnosti zdravljenja veliko boljše, če je bolezen odkrita dovolj zgodaj. Zaključna naloga bi do neke mere lahko pomagala pojasniti možne vzroke in mehanizme, ki so pomembni pri nastanku raka na dojki. Preko tega bi se ženske lahko začele prej zavedati, da lahko s prepoznavanjem lastnih vzorcev prevzamejo odgovornost in skrb za svoje zdravje.

Vsak je gospodar svojih odločitev in vsaka naša slaba odločitev, je sočasno samo naš (slab) problem.

## 7 Literatura

Adamec, R.E., Blundell, J. in Burton, P. (2005). Neural circuit changes mediating lasting brain and behavioral response to predator stress. *Neuroscience Biobehavioural Reviews* 29(8), 1225-1241.

Adolphs, R. (2002). Recognizing emotion from facial expressions: Psychological and neurological mechanisms. *Behavioural and Cognitive Neuroscience Reviews* 1(1), 21-62.

Aich, P., Potte, A.A. in Griebel, P.J. (2009). Modern approaches to understanding stress and disease susceptibility: A review with special emphasis on respiratory disease. *International Journal of General Medicine*, 2, 19-32.

Angold, A., Costello, E. J., Erkanli, A. in Worthman, C. M. (1999). Pubertal changes in hormone levels and depression in girls. *Psychological medicine*, 29(5), 1043-1053.

Antonova, L., Aronson, K., in Mueller, C. R. (2011). Stress and breast cancer: from epidemiology to molecular biology. *Breast Cancer Research*, 13(2), 208-230.

Barraclough, J., Pinder, P., Cruddas, M., Osmond, C., Taylor, I., in Perry, M. (1992). Life events and breast cancer prognosis. *British Medical Journal*, 304(6834), 1078-1081.

Bear, M.F., Connors, B.W. in Paradiso, M.A. (2007). *Neuroscience: exploring the brain - 3rd ed.* Philadelphia: Lippincott Williams in Wilkins.

Bleiker, E. M., Hendriks, J. H., Otten, J. D., Verbeek, A. L., in van Der Ploeg, H. M. (2008). Personality factors and breast cancer risk: A 13-year follow-up. *Journal of the National Cancer Institute*, 100(3), 213-218.

Bolger, N. (1990). Coping as a personality process: a prospective study. *Journal of personality and social psychology*, 59(3), 525-537.

Bolger, N., in Zuckerman, A. (1995). A framework for studying personality in the stress process. *Journal of personality and social psychology*, 69(5), 890-902.

Cahill, L. in McGaugh, J.L. (1998). Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. *Trends in Neuroscience*, 21(7), 294-299.

Carter, C.S. (1998): Neuroendocrine perspectives on social attachment and love. *Psychoneuroendocrinology*, 23(8), 779–818.

Carthy, T., Horesh, N., Apter, A., & Gross, J. J. (2010). Patterns of emotional reactivity and regulation in children with anxiety disorders. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 32(1), 23-36.

Cassoni, P., Sapino, A., Marrocco, T., Chini, B. in Bussolati, G. (2004). Oxytocin and oxytocin receptors in cancer cells and proliferation. *Journal of Neuroendocrinology*, 16(4), 362-364.

Cantor C. (2009). Post-traumatic stress disorder: evolutionary perspectives. *The Royal Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 43(11), 1038-1048.

Champagne, F. A. in Meaney, M. J. (2006). Stress during gestation alters postpartum maternal care and the development of the offspring in a rodent model. *Biological Psychiatry*, 59(12), 1227-1235.

Cheang, A. in Cooper, C. L. (1985). Psychosocial factors in breast cancer. *Stress Medicine*, 1(1), 61-66.

Chrousos, G. P. in Gold, P. W. (1992). The concepts of stress and stress system disorders: Overview of physical and behavioral homeostasis. *Jama*, 267(9), 1244-1252.

Cohen, S., Janicki-Deverts, D., in Miller, G. E. (2007). Psychological stress and disease. *Jama*, 298(14), 1685-1687.

Cooper, C. L., in Faragher, E. B. (1993). Psychosocial stress and breast cancer: The inter-relationship between stress events, coping strategies and personality. *Psychological Medicine*, 23(3), 653-662.

Corwin, E. J. (2000). *Handbook of pathophysiology*. Lippincott Williams in Wilkins.

Dazzi, C. (2011). The Eysenck personality questionnaire–Revised (EPQ-R): A confirmation of the factorial structure in the Italian context. *Personality and Individual Differences*, 50(6), 790-794.

Davis, M. in Whalen, P.J. (2001). The amygdala: Vigilance and emotion. *Molecular Psychiatry*, 6(1), 13-34.

Dean, C., in Surtees, P. G. (1989). Do psychological factors predict survival in breast cancer?. *Journal of Psychosomatic Research*, 33(5), 561-569.

Dhabhar, F. S., in Viswanathan, K. (2005). Short-term stress experienced at time of immunization induces a long-lasting increase in immunologic memory. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 289(3), 738-744.

Dhabhar, F. S. (2008). Enhancing versus suppressive effects of stress on immune function: Implications for immunoprotection versus immunopathology. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, 4(1), 2-11.

Dickerson, S. S. in Kemeny, M. E. (2004). Acute stressors and cortisol responses: A theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychological Bulletin*, 130(3), 355-391.

Dirk Hanson. (2009). Pridobljeno s <http://www.dirkhanson.org/neuroaddiction.html>

Domes, G., Heinrichs, M., Michel, A., Berger, C. in Herpertz, S.C. (2007). Oxytocin improves »mind-reading« in humans. *Biological Psychiatry*, 61(6), 731-733.

Domes, G., Heinrichs, M., Gläscher, J., Büchel, C., Braus, D. F. in Herpertz, S. C. (2007). Oxytocin attenuates amygdala responses to emotional faces regardless of valence. *Biological Psychiatry*, 62(10), 1187-1190.

Dougherty, P. (2013). Hypothalamus: structural organization. Neuroscience Online. Pridobljeno s <http://neuroscience.uth.tmc.edu/s4/chapter01.html>.

Duijts, S. F., Zeegers, M., in Borne, B. V. (2003). The association between stressful life events and breast cancer risk: A meta-analysis. *International Journal of Cancer*, 107(6), 1023-1029.

Ebstein, R. P., Israel, S., Lerer, E., Uzefovsky, F., Shalev, I., Gritsenko, I., ... in Yirmiya, N. (2009). Arginine vasopressin and oxytocin modulate human social behavior. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1167(1), 87-102.

Edwards, J. R., Cooper, C. L., Pearl, S. G., de Paredes, E. S., O'Leary, T. in Wilhelm, M. C. (1990). The relationship between psychosocial factors and breast cancer: some unexpected results. *Behavioral Medicine*, 16(1), 5-14.

Eskelinen, M., in Ollonen, P. (2011). Assessment of »Cancer-prone Personality« characteristics in healthy study subjects and in patients with breast Disease and breast cancer using the commitment questionnaire: A prospective case–control study in Finland. *Anticancer Research*, 31(11), 4013-4017.

Eysenck, H. J. (1991). Manual of the Eysenck personality scales (EPS Adult).

Ferguson, J.N., Young ,L.J. in Insel, T.R. (2002). The neuroendocrine basis of social recognition. *Frontiers in Neuroendocrinol*, 23, 200-224.

Flajžer, Ivanka. (2008). Stres in izgorelost na delovnem mestu srednješolskih učiteljev. Maribor: EPF.

Folkman, S., in Lazarus, R. S. (1980). An analysis of coping in a middle-aged community sample. *Journal of Health and Social Behavior*, 219-239.

Forsén, A. (1991). Psychosocial stress as a risk for breast cancer. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 55(2-4), 176-185.

Friedman, M. A. in Brownell, K. D. (1995). Psychological correlates of obesity: Moving to the next research generation. *Psychological Bulletin*, 117(1), 3-20.

Garssen, B., in Goodkin, K. (1999). On the role of immunological factors as mediators between psychosocial factors and cancer progression. *Psychiatry Research*, 85(1), 51-61.

Garssen, B. (2002). Psycho-oncology and cancer: Linking psychosocial factors with cancer development. *Annals of Oncology-English Edition*, 13(4), 171-176.

Garssen, B. (2004). Psychological factors and cancer development: Evidence after 30 years of research. *Clinical Psychology Review*, 24(3), 315-338.

Giraldi, T., Rodani, M. G., Cartei, G., in Grassi, L. (1997). Psychosocial factors and breast cancer: A 6-year Italian follow-up study. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 66(5), 229-236.

Glaser, R., Kiecolt-Glaser, J. K., Marucha, P. T., MacCallum, R. C., Laskowski, B. F. in Malarkey, W. B. (1999). Stress-related changes in proinflammatory cytokine production in wounds. *Archives of General Psychiatry*, 56(5), 450-456.

Glaser, R. in Kiecolt-Glaser, J. K. (2005). Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nature Reviews Immunology*, 5(3), 243-251.

Gradišek, A., Požarnik, H., Repovš, D. (1991). Zdravstvena vzgoja. 4. prenovljena izd., Ljubljana: DZS.

Graham, B.M. in Milad, M.R. (2011). The study of fear extinction: Implications for anxiety disorders. *American Journal of Psychiatry*, 168(12), 1255-1265.

Green McDonald, P., O'Connell, M. in Lutgendorf, S. K. (2013). Psychoneuroimmunology and cancer: A decade of discovery, paradigm shifts, and methodological innovations. *Brain, Behavior, and Immunity*, 30, 1-9.

Greer, S., Morris, T. in Pettingale, K. W. (1979). Psychological response to breast cancer: effect on outcome. *The Lancet*, 314(8146), 785-787.

Gregory Hislop, T., Waxler, N. E., Coldman, A. J., Mark Elwood, J. in Kan, L. (1987). The prognostic significance of psychosocial factors in women with breast cancer. *Journal of Chronic Diseases*, 40(7), 729-735.

Gregson, O. in Looker, T. (1994). The biological basis of stress management. *British Journal of Guidance and Counselling*, 22(1), 13-26.

Grossarth-Maticek R. in Eysenck H.J. (1990). Personality, stress and disease: Description and validation of a new inventory. *Psychological Reports*, 66(2), 355-373.

Gunderson, E. K. E. in Rahe, R. H. (1974). *Life stress and illness*. Charles C. Thomas Publisher.

Gunthert, K. C., Cohen, L. H. in Armeli, S. (1999). The role of neuroticism in daily stress and coping. *Journal of Personality and Social Psychology*, 77(5), 1087-1100.

Halfon, N. in Hochstein, M. (2002). Life course health development: an integrated framework for developing health, policy, and research. *Milbank Quarterly*, 80(3), 433-479.

Hallal, J. C. (1982). The relationship of health beliefs, health locus of control, and self concept to the practice of breast self-examination in adult women. *Nursing research*, 31(3), 137-142.

Hamann, S. (2001). Cognitive and neural mechanisms of emotional memory. *Trends Cognitive Science*, 5(9), 394–400.

Heinrichs, M., Meinlschmidt, G., Neumann, I., Wagner, S., Kirschbaum, C., Ehlert, U. in Hellhammer, D.H. (2001). Effects of suckling on hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to psychosocial stress in postpartum lactating women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(10), 4798–4804.

Heinrichs, M., Baumgartner, T., Kirschbaum, C., Ehlert, U. (2003). Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biological Psychiatry*, 54(2), 1389–1398.

Hock, E. in Schirzinger, M. B. (1992). Maternal separation anxiety: Its developmental course and relation to maternal mental health. *Child Development*, 63(1), 93-102.

Heim, S. in Mitelman, F. (1995). Cancer cytogenetics. *Wiley-Liss, New York*.

Holmes, T. H. in Rahe, R. H. (1967). The social readjustment rating scale. *Journal of Psychosomatic Research*, 11(2), 213-218.

Innes, J. M. in Kitto, S. (1989). Neuroticism, self-consciousness and coping strategies, and occupational stress in high school teachers. *Personality and Individual Differences*, 10(3), 303-312.

Insel, T. R. (2010). The challenge of translation in social neuroscience: A review of oxytocin, vasopressin, and affiliative behavior. *Neuron*, 65(6), 768-779.

Jacobs, J.R. in Bovasso, G. B. (2000). Early and chronic stress and their relation to breast cancer. *Psychological Medicine*, 30(03), 669-678.

Kaufman, J., Plotsky, P.M., Nemeroff, C.B. in Charney, D.S. (2000). Effects of early adverse experiences on brain structure and function: clinical implications. *Biological Psychiatry*, 48(8), 778–790.

Kiecolt-Glaser, J. K. (1999). Stress, personal relationships, and immune function: Health implications. *Brain, Behavior, and Immunity*, 13(1), 61-72.

Kiecolt-Glaser, J. K., McGuire, L., Robles, T. F. in Glaser, R. (2002). Psychoneuroimmunology: Psychological influences on immune function and health. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 70(3), 537.

Kikusui, T., Winslow, J. T. in Mori, Y. (2006). Social buffering: relief from stress and anxiety. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 361(1476), 2215-2228.

Killgore, W. D. in Yurgelun-Todd, D. A. (2005). Social anxiety predicts amygdala activation in adolescents viewing fearful faces. *Neuroreport*, 16(15), 1671-1675.

Kirschbaum, C., Pirke, K. M. in Hellhammer, D. H. (1993). The »Trier Social Stress Test« - a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*, 28(1-2), 76-81.

Kolassa, I.T. in Elbert, T. (2007). Structural and functional neuroplasticity in relation to traumatic stress. *Current Directions in Psychological Science*, 16(6), 321-325.

Kosfeld, M., Heinrichs, M., Zak, P.J., Fischbacher, U. in Fehr, E. (2005). Oxytocin increases trust in humans. *Nature*, 435(7042), 673-676.

Kruk, J. in Aboul-Enein, H. Y. (2004). Psychological stress and the risk of breast cancer: A case-control study. *Cancer Detection and Prevention*, 28(6), 399-408.

Lazarus, R. S. (1999). Hope: An emotion and a vital coping resource against despair. *Social Research*, 653-678.

Legros, J. J., Chiodera, P., Geenen, V. in Von Frenckell, R. (1987). Confirmation of the inhibitory influence of exogenous oxytocin on cortisol and ACTH in man: Evidence of reproducibility. *Acta Endocrinologica*, 114(3), 345-349.

Legros, J. J., Chiodera, P. in Geenen, V. (1988). Inhibitory action of exogenous oxytocin on plasma cortisol in normal human subjects: Evidence of action at the adrenal level. *Neuroendocrinology*, 48(2), 204-206.

Lemogne, C., Consoli, S. M., Geoffroy-Perez, B., Coeuret-Pellicer, M., Nabi, H., Melchior, M., ... in Cordier, S. (2013). Personality and the risk of cancer: A 16-year follow-up study of the GAZEL cohort. *Psychosomatic Medicine*, 75(3), 262-271.



Levings, M.K., Bacchetta, R., Schulz, U. in Roncarolo, M.G. (2002). The role of IL-10 and TGF- $\beta$  in the differentiation and effector function of T regulatory cells. *International Archives of Allergy and Immunology*, 129(4), 263-276.

Lillberg, K., Verkasalo, P. K., Kaprio, J., Teppo, L., Helenius, H. in Koskenvuo, M. (2003). Stressful life events and risk of breast cancer in 10,808 women: A cohort study. *American Journal of Epidemiology*, 157(5), 415-423.

Lin, Y., Wang, C., Zhong, Y., Huang, X., Peng, L., Shan, G., ... in Sun, Q. (2013). Striking life events associated with primary breast cancer susceptibility in women: A meta-analysis study. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 32(1), 53-61.

Liu, D., Diorio, J., Tannenbaum, B., Caldji, C., Francis, D., Freedman, A., ... in Meaney, M. J. (1997). Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science*, 277(5332), 1659-1662.

Luban-Plozza, B., Pöldinger, W., Kröger, F., Kralj, Z. in Petelin, M. (1993). *Psihosomatski Bolnik v Splošni Ambulanti in Njegovo Zdravljenje*. Državna založba Slovenije.

Mason, D. (1991). Genetic variation in the stress response: Susceptibility to experimental allergic encephalomyelitis and implications for human inflammatory disease. *Immunology Today*, 12(2), 57-60.

Matsuoka, Y., Yamawaki, S., Inagaki, M., Akechi, T. in Uchitomi, Y. (2003). A volumetric study of amygdala in cancer survivors with intrusive recollections. *Biological Psychiatry*, 54(7), 736-743.

Maunsell, E., Brisson, J., Mondor, M., Verreault, R. in Deschênes, L. (2001). Stressful life events and survival after breast cancer. *Psychosomatic Medicine*, 63(2), 306-315.

Mayseless, O. in Scher, A. (2000). Mother's attachment concerns regarding spouse and infant's temperament as modulators of maternal separation anxiety. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 41(7), 917-925.

McKenna, M. C., Zevon, M. A., Corn, B. in Rounds, J. (1999). Psychosocial factors and the development of breast cancer: A meta-analysis. *Health Psychology*, 18(5), 520-531.

McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiological Reviews*, 87(3), 873-904.

McGregor, B. A. in Antoni, M. H. (2009). Psychological intervention and health outcomes among women treated for breast cancer: A review of stress pathways and biological mediators. *Brain, Behavior, and Immunity*, 23(2), 159-166.

McWilliams, L. A., Cox, B. J. in Enns, M. W. (2003). Mood and anxiety disorders associated with chronic pain: An examination in a nationally representative sample. *Pain*, 106(1), 127-133.

Meaney, M.J., Tannenbaum, B., Francis, D., Bhatnagar, S., Shanks, N., Viau, V., ... in Plotsky, P. M. (1994). Early environmental programming hypothalamic - pituitary-adrenal responses to stress. *Seminars in the Neurosciences*, 6(4), 247-259.

Medeno srce (2009). Pridobljeno s  
<http://www.medenosrce.net/predmeti/patolo%C5%A1ka-fiziologija/98-literatura/2175-1--pafi-splosno>

Messina, G., Lissoni, P., Bartolacelli, E., Magotti, L., Clerici, M., Marchiori, P. in Colombo, E. (2010). Relationship between psychoncology and psychoneuroendocrinoimmunology (PNEI): Enhanced T-regulatory lymphocyte activity in cancer patients with self-punishment, evaluated by Rorschach test. *In Vivo*, 24(1), 75-78.

Meyer, J. S. in Quenzer, L. F. (2005). *Psychopharmacology: drugs, the brain, and behavior*. Sunderland: Sinauer Associates, Inc.

Meyer-Lindenberg, A., Domes, G., Kirsch, P. in Heinrichs, M. (2011). Oxytocin and vasopressin in the human brain: Social neuropeptides for translational medicine. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(9), 524-538.

Miller, G. E., Chen, E., & Zhou, E. S. (2007). If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychological Bulletin*, 133(1), 25-45.

Morris, J. S., Friston, K. J., Büchel, C., Frith, C. D., Young, A. W., Calder, A. J. in Dolan, R. J. (1998). A neuromodulatory role for the human amygdala in processing emotional facial expressions. *Brain*, 121(1), 47-57.

Moynihan, J. A. (2003). Mechanisms of stress-induced modulation of immunity. *Brain, Behavior, and Immunity*, 17(1), 11-16.

Možina, L. K. (2007). Stili navezanosti pomagajočih prostovoljcev in soočanje s stresom pri nudenju psihosocialne pomoči.

Musek, J. (1999). *Psihološki modeli in teorije osebnosti*. Ljubljana: Filozofska fakulteta, Oddelek za psihologijo.

Musek, J. (2005). *Predmet, metode in področja psihologije*. Ljubljana: Filozofska fakulteta, Oddelek za psihologijo.

Musek, J. (2010). Nevroticizem. V: J. Musek (ur.), *Psihologija življenja* (str. 120-127). Ljubljana. Filozofska fakulteta, Oddelek za psihologijo.

Nakaya, N., Tsubono, Y., Hosokawa, T., Nishino, Y., Ohkubo, T., Hozawa, A., ... in Hisamichi, S. (2003). Personality and the risk of cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 95(11), 799-805.

Neumann, I. D., Krömer, S. A., Toschi, N. in Ebner, K. (2000). Brain oxytocin inhibits the (re) activity of the hypothalamo–pituitary–adrenal axis in male rats: Involvement of hypothalamic and limbic brain regions. *Regulatory Peptides*, 96(1), 31-38.

Novaković, S., Hočevar, M., Novaković, B.J., Strojan, P., Žgajnar, J. (2009). *Onkologija. Raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka*. 1. Ljubljana: Mladinska knjiga.

Ollonen P., Lehtonen, J., in Eskelenin, M. (2005). Coping and defending as risk factors for breast cancer in patients with breast disease; a prospective case-control study in Kuopio, Finland. *Anticancer Research*, 25(6), 4623-4630.

Ormel, J. in Wohlfarth, T. (1991). How neuroticism, long-term difficulties, and life situation change influence psychological distress: a longitudinal model. *Journal of Personality and Social Psychology*, 60(5), 744-755.

Park, C.R., Zoladz, P.R., Conrad, C.D., Fleshner, M. in Diamond, D.M. (2008). Acute predator stress impairs the consolidation and retrieval of hippocampus-dependent memory in male and female rats. *Learning & Memory*, 15(4), 271-280.

Pedersen, C. A., Ascher, J. A., Monroe, Y. L. in Prange, A. J. (1982). Oxytocin induces maternal behavior in virgin female rats. *Science*, 216(4546), 648-650.

Peled, R., Carmil, D., Siboni-Samocho, O. in Shoham-Vardi, I. (2008). Breast cancer, psychological distress and life events among young women. *BMC cancer*, 8(1), 245-251.

Petersson, M., Alster, P., Lundeberg, T. in Uvnäs-Moberg, K. (1996). Oxytocin increases nociceptive thresholds in a long-term perspective in female and male rats. *Neuroscience Letters*, 212(2), 87-90.

Petersson, M., Lundeberg, T., & Uvnäs-Moberg, K. (1999). Oxytocin enhances the effects of clonidine on blood pressure and locomotor activity in rats. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 78(1), 49-56.

Petticrew, M., Fraser, J. M. in Regan, M. F. (1999). Adverse life-events and risk of breast cancer: A meta-analysis. *British Journal of Health Psychology*, 4(1), 1-17.

Petticrew, M., Bell, R. in Hunter, D. (2002). Influence of psychological coping on survival and recurrence in people with cancer: systematic review. *British Medical Journal*, 325(7372), 1066-1080

Powell, N. D., Tarr, A. J. in Sheridan, J. F. (2013). Psychosocial stress and inflammation in cancer. *Brain, Behavior, and Immunity*, 30, 41-47.

Price, M. A., Tennant, C. C., Butow, P. N., Smith, R. C., Kennedy, S. J., Kossoff, M. B. in Dunn, S. M. (2001). The role of psychosocial factors in the development of breast carcinoma: Part II. *Cancer*, 91(4), 686-697.

Redlich, R., Grotegerd, D., Opel, N., Kaufmann, C., Zwieterlood, P., Kugel, H., ... in Dannlowski, U. (2014). Are you gonna leave me? Separation Anxiety is associated with increased amygdala responsiveness and volume. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 26(35), 8915-8922.

Reiche, E. M. V., Nunes, S. O. V. in Morimoto, H. K. (2004). Stress, depression, the immune system, and cancer. *The Lancet Oncology*, 5(10), 617-625.

Ross, L., Boesen, E. H., Dalton, S. O., & Johansen, C. (2002). Mind and cancer: does psychosocial intervention improve survival and psychological well-being?. *European Journal of Cancer*, 38(11), 1447-1457.

Rotter, J. B. (1966). Generalized expectancies for internal versus external control of reinforcement. *Psychological Monographs: General and Applied*, 80(1), 1-28.

Rowe, J. L., Montgomery, G. H., Duberstein, P. R. in Bovbjerg, D. H. (2005). Health locus of control and perceived risk for breast cancer in healthy women. *Behavioral Medicine*, 31(1), 33-42.

Rutter, M. (2012). Achievements and challenges in the biology of environmental effects. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(2), 17149-17153.

Kapoor, A., Dunn, E., Kostaki A., Andrews, M.H. in Matthews, S.G. (2006). Fetal programming of hypothalamo-pituitary-adrenal function: Prenatal stress and glucocorticoids. *The Journal of Physiology*, 572(1), 31–44.

Santen, R. J., Boyd, N. F., Chlebowski, R. T., Cummings, S., Cuzick, J., Dowsett, M., ... in Ingle, J. (2007). Critical assessment of new risk factors for breast cancer: considerations for development of an improved risk prediction model. *Endocrine-Related Cancer*, 14(2), 169-187.

Schernhammer, E. S., Hankinson, S. E., Rosner, B., Kroenke, C. H., Willett, W. C., Colditz, G. A. in Kawachi, I. (2004). Job Stress and Breast Cancer Risk The Nurses' Health Study. *American Journal of Epidemiology*, 160(11), 1079-1086.

Schmitz, P. G. (1992). Personality, stress-reactions and disease. *Personality and Individual Differences*, 13(6), 683-691.

Schwarz, R. in Geyer, S. (1984). Social and psychological differences between cancer and noncancer patients: cause or consequence of the disease?. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 41(4), 195-199.

Sephton, S. in Spiegel, D. (2003). Circadian disruption in cancer: a neuroendocrine-immune pathway from stress to disease?. *Brain, Behavior, and Immunity*, 17(5), 321-328.

Shalev, I., Israel, S., Uzefovsky, F., Gritsenko, I., Kaitz, M. in Ebstein, R. P. (2011). Vasopressin needs an audience: neuropeptide elicited stress responses are contingent upon perceived social evaluative threats. *Hormones and Behavior*, 60(1), 121-127.

Smith, T. W. (2006). Personality as risk and resilience in physical health. *Current Directions in Psychological Science*, 15(5), 227-231.

Smith, S. M. in Vale, W. W. (2006). The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 8(4), 383-395.

Spiegel, D. in Kato, P. M. (1996). Psychosocial influences on cancer incidence and progression. *Harvard Review of Psychiatry*, 4(1), 10-26.

Sršen N. (2013). Rak na duši. Zagreb: LARA-TAO.

Starc, R. (2008). Bolezni zaradi stresa. *Ljubljana: Sirius AP*.

Strathearn, L., Fonagy, P., Amico, J. in Montague, P. R. (2009). Adult attachment predicts maternal brain and oxytocin response to infant cues. *Neuropsychopharmacology*, 34(13), 2655-2666.

Strathearn, L. (2011). Maternal neglect: oxytocin, dopamine and the neurobiology of attachment. *Journal of Neuroendocrinology*, 23(11), 1054-1065.

Stern, C. M. (2011). Corticotropin-Releasing Factor in the Hippocampus: Eustress or Distress?. *The Journal of Neuroscience*, 31(6), 1935–1936.

Sue Carter, C. (1998). Neuroendocrine perspectives on social attachment and love. *Psychoneuroendocrinology*, 23(8), 779-818.

Surtees, P. G., Wainwright, N. W., Luben, R. N., Khaw, K. T. in Bingham, S. A. (2010). No evidence that social stress is associated with breast cancer incidence. *Breast Cancer Research and Treatment*, 120(1), 169-174.

Štiblar-Martinčič, D., Cör, A., Cvetko, E., Marš, T. in Legan, M. (2008). *Anatomija, histologija, fiziologija*. Medicinska fakulteta.

Tas, F., Karalar, U., Aliustaoglu, M., Keskin, S., Can, G. in Cinar, F. E. (2012). The major stressful life events and cancer: stress history and cancer. *Medical Oncology*, 29(2), 1371-1377.

Taylor, S. E., Gonzaga, G. C., Klein, L. C., Hu, P., Greendale, G. A. in Seeman, T. E. (2006). Relation of oxytocin to psychological stress responses and hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity in older women. *Psychosomatic Medicine*, 68(2), 238-245.

Temoshok, L., Heller, B. W., Sagebiel, R. W., Blois, M. S., Sweet, D. M., DiClemente, R. J. in Gold, M. L. (1985). The relationship of psychosocial factors to prognostic indicators in cutaneous malignant melanoma. *Journal of Psychosomatic Research*, 29(2), 139-153.

Temoshok, L. (1986). Personality, coping style, emotion and cancer: Towards an integrative model. *Cancer Surveys*, 6(3), 545-567.

Temoshok, L. in Dreher, H. (1992). *The type C connection: The behavioral links to cancer and your health*. Random House.

Tops, M., van Peer, J. M. in Korf, J. (2007). Individual differences in emotional expressivity predict oxytocin responses to cortisol administration: Relevance to breast cancer?. *Biological Psychology*, 75(2), 119-123.

Uvnas-Moberg, K. in Petersson, M. (2005). Oxytocin, a mediator of anti-stress, well-being, social interaction, growth and healing. *Psychosomatic Medicine Psychotherapy*, 51(1), 57-80.

Van den Brandt, P. A., Spiegelman, D., Yaun, S. S., Adami, H. O., Beeson, L., Folsom, A. R., ... in Hunter, D. J. (2000). Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *American Journal of Epidemiology*, 152(6), 514-527.

van der Pompe, G., Antoni, M., Visser, A. in Garssen, B. (1996). Adjustment to breast cancer: The psychobiological effects of psychosocial interventions. *Patient Education and Counseling*, 28(2), 209-219.

Vollrath, M. (2001). Personality and stress. *Scandinavian Journal of Psychology*, 42(4), 335-347.

Wallston, K. A. in Wallston, B. S. (1982). Who is responsible for your health. *The construct of health locus of control, Social Psychology of Health and Illness, Erlbaum Associates, Hillsdale*, 65-88.

Wellisch, D. K. in Yager, J. (1983). Opinion: Is there a cancer-prone personality?. *A Cancer Journal For Clinicians*, 33(3), 145-153.

Young, L. J., & Wang, Z. (2004). The neurobiology of pair bonding. *Nature Neuroscience*, 7(10), 1048-1054.

Yousfi, S., Matthews, G., Amelang, M. in Schmidt-Rathjens, C. (2004). Personality and disease: Correlations of multiple trait scores with various illnesses. *Journal of Health Psychology*, 9(5), 627-647.

Welberg, L. A. M. in Seckl, J. R. (2001). Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of the brain. *Journal of Neuroendocrinology*, 13(2), 113-128.

Zaletel-Kragelj, L., Eržen, I., Premik, M. in Pahor, M. (2007). *Uvod v javno zdravje*. Medicinska fakulteta, Katedra za javno zdravje.

Žvajger, U. in Jeras, M. (2009). Celična terapija z regulatornimi limfociti T–celice kot zdravila. Strokovno glasilo Slovenske farmacije. *Pharmaceutical Journal of Slovenia*, 60, 143-168.