

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

ZAKLJUČNA NALOGA

ZAKLJUČNA NALOGA
BIOLOGIJA STRESA IN POSTTRAVMATSKA
STRESNA MOTNJA

NIKOLINA JERETIČ

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

Zaključna naloga

Biologija stresa in posttravmatska stresna motnja

(Stress Biology and Post Traumatic Stress Disorder)

Ime in priimek: Nikolina Jeretič

Študijski program: Biopsihologija

Mentor:izr. prof. dr. Gorazd Drevenšek

Koper, julij 2013

Ključna dokumentacijska informacija

Ime in PRIIMEK: Nikolina JERETIČ

Naslov zaključne naloge: **Biologija stresa in posttravmatska stresna motnja**

Kraj: Koper

Leto: 2013

Število listov: 33

Število slik: 13

Število referenc: 53

Mentor: izr. prof. dr. Gorazd Drevenšek

UDK:

Ključne besede: stres, hipotalamus-hipofiza-nadledvična stresna (HPA) os, kortizol, kronični stres, posttravmatska stresna motnja (PTSM)

Izvleček:

Stres je stanje ogrožene homeostaze, ki povzroči različne fiziološke spremembe. Le-te so lahko tudi patološke, kar je odvisno od resnosti, tipa ter trajanja stresa. Poleg osnovnih definicij stresa in posttravmatske stresne motnje (PTSM) je ključen predmet naloge prikaz biološkega ozadja stresnega odziva, ki temelji na dosedanjih spoznanjih na področjih nevroanatomije in nevrokemije. Posebna pozornost je namenjena HPA stresni osi (hipotalamus-hipofiza-nadledvična stresna os), ki ima bistven pomen pri odzivu na stres. V nalogi je opisana PTSM, ki se lahko razvije na podlagi dolgoročne izpostavljenosti različnim travmatičnim dogodkom in je pojasnjena s pomočjo prikaza biološkega ozadja. Namen dela je pregled študij biologije stresa kot podlaga za boljše razumevanje in diagnosticiranje PTSM. Menim, da je trenutno diagnosticiranje PTSM samo na podlagi kliničnih intervjujev pomanjkljivo. Bolniki namreč včasih napačno interpretirajo svoja čustva. Pogosto zato, ker se na vse možne načine trudijo izogniti situacijam in pogovorom, ki bi jih lahko spominjali na travmatične dogodke. Cilj dela je usmeritev pozornosti na bolj celosten pristop pri diagnosticiranju PTSM, kar bi lahko omogočili kvantitativni označevalci pridobljeni iz krvi, urina ali fMRI v kombinaciji s kliničnim intervjujem.

Key words documentation

Name and SURNAME: Nikolina JERETIČ

Title of the final project paper: **Stress Biology and Post Traumatic Stress Disorder**

Place: Koper

Year: 2013

Number of pages: 33 Number of figures: 13

Number of references: 53

Mentor: izr. prof. dr. Gorazd Drevenšek

UDK:

Keywords: stress, hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, cortisol, chronic stress, posttraumatic stress disorder (PTSD)

Abstract:

Stress is a state of threatened homeostasis which can produce a variety of physiological and pathological changes depending on its severity, type and duration. Having considered the definition of stress and posttraumatic stress disorder (PTSD), the main purpose of the present thesis is to present the biological processes related to the stress response system by taking into account recent findings in the area of neuroanatomy and neurochemistry. A special emphasis will be paid to hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA axis) which plays a key role in stress response. The paper examines PTSD which can develop due to continuous exposure to traumatic events by focusing on the related biological processes. The purpose is to consider stress biology as a basis for a more effective understanding of PTSD and its diagnosing. It is argued that the present system of PTSD diagnosis which is exclusively based on clinical interviews is not adequate since patients may have difficulties interpreting their own emotions. One of the reasons for this is the fact that they often try to avoid talking about situations which may remind them of the traumatic events. The paper is thus aimed at promoting a more holistic approach to PTSD diagnosis by combining clinical interviews with quantitative biomarkers extracted from blood and urine samples or using fMRI.

Zahvala

Hvala vsem, ki ste mi stali ob strani, posebej pa moji ekipi
Sebastjanu, Zoji, Klei in Timonu <3

Kazalo vsebine

1	UVOD.....	1
2	STRES IN HOMEOSTAZA	4
3	BIOLOŠKO OZADJE STRESA	6
3.1	Nevroanatomija.....	6
3.1.1	Hipotalamus.....	7
3.1.2	Amigdala	8
3.1.3	Hipokampus.....	9
3.1.4	Locus coeruleus (LC)	10
3.1.5	Raphe nucleus.....	11
3.1.6	Endokrina regulacija pri stresu	12
3.2	Nevrokemični prenašalci pri stresnem odzivu.....	13
3.2.1	Kortikotropin – sproščujoči hormon (CRF)	14
3.2.2	Adrenokortikotropni hormon (ACTH)	14
3.2.3	Kortizol.....	14
3.2.4	Noradrenalin (NA).....	14
3.2.5	Serotonin (5HT).....	15
3.2.6	Nevropeptid Y (NPY).....	15
4	BIOLOŠKI MEHANIZEM PRI STRESU	16
	Hipotalamus-hipofiza-nadledvična stresna (HPA) os	16
5	OBVLADOVANJE STRESA	19
6	STRESNE MOTNJE	21
6.1	Generalizirana anksiozna motnja.....	21
6.2	Splošni prilagoditveni sindrom.....	21
7	POSTTRAVMATSKA STRESNA MOTNJA (PTSM)	23
7.1	Pojmovanje PTSM.....	23
7.2	Živalski modeli in stres.....	23
7.3	Učinki zgodnjega stresa na razvoj PTSM.....	24
7.4	Epigenetski vpliv na stres	25
8	CELOVIT PRISTOP PRI DIAGNOSTICIRANJU PTSM.....	27
9	SKLEPI.....	29
10	VIRI.....	30

Kazalo slik

Slika 1 Homeostatični sistem (povzeto po Dougherty, 2000)	5
Slika 2 Centri v možganih, ki so aktivni ob stresu (pridobljeno na http://en.wikipedia.org/wiki/File:PTSD_stress_brain.gif , 7.7.2013)	7
Slika 3 Lokacija hipotalamusa in hipofize (povzeto po Bear idr., 2007).	8
Slika 4 Lokacija amigdale in hipokapusa v možganih (povzeto po Bear idr., 2007).	9
Slika 5 Prikaz hipokampusa (pridobljeno na http://www.sinapsa.org/tm/media/priponke/a55-Vpliv%20stresa%20na%20mozgane.pdf , 7.7.2013).	10
Slika 6 Noradrenergični difuzni modulatorni sistem, ki izhaja iz locus coeruleus (povzeto po Bear idr., 2007).	11
Slika 7 Serotonergični difuzni modulatorni sistem, ki izhaja iz jederrafe (povzeto po Bear idr., 2007).	12
Slika 8 Pomembnejše endokrine žleze in njihova lega v telesu (povzeto po Meyer in Quenzer, 2005).	13
Slika 9 Hipotalamus-hipofiza-nadledvična (HPA) os (povzeto po Meyer in Quenzer, 2005).	17
Slika 10 Regulacija HPA osi	18
Slika 11 Hierarhija naravnih odgovorov na izzive in stresorje (pridobljeno na http://cinderellareleased.wordpress.com/tre-traumatension-release-exercises/ , 7.7.2013)	19
Slika 12 Splošni prilagoditveni sindrom (pridobljeno na http://www.izboljsanje-delovnega- okolja.si/sl/raziskave/stres , 7.7.2013).....	22
Slika 13 Povprečne ravni kortizola v krvi, pri potomcih tistih, ki so preživeli holokavst, in kontrolne skupine (povzeto po Yehuda idr., 2000).	25

Seznam kratic

PTSM	posttravmatska stresna motnja
HPA	hipotalamus hipofiza nadledvična stresna os
CRF	kortikotropin sproščujoči hormon
LC	locus coeruleus
NA	noradrenalin
ACTH	adrenokortikotropni hormon
TSH	tiroideo stimulirajoči hormon
FSH	folikle stimulirajoči hormon
LH	luteinizirajoči hormon
GH	rastni hormon
PRL	prolaktin
NPY	neuropeptid y
PS	prenatalni stres
WHO	World Health Organization
APA	American Psychological Association
NCCMH	National Collaborating Centre for Mental Health

1 UVOD

Stres je stanje spremenjene homeostaze, ki povzroči različne fiziološke spremembe kot odgovor na stresorje. Le-te so lahko tudi patološke, kar je odvisno od resnosti, tipa ter trajanja stresa (Ravindran, Rathinaswamy, Samson in Senthilvelan, 2005). Živi organizmi so nenehno pod vplivom dražljajev iz zunanjega okolja, ki so lahko za organizem neugodni. Vsak organizem ima zato vgrajen notranji prilagoditveni mehanizem, ki mu omogoča uravnati vplive iz okolja. Tako je denimo strah ključno čustvo evolucijskega značaja, ki omogoča preživetje, saj motivira organizem k obrambnemu vedenju. Izzivi okolja, v katerega smo vpeti, predstavljajo za posameznika stresorje, s katerimi se lahko učinkovito spoprijema (Hadany, Beker, Eshel in Feldman, 2006).

Stresorji so pojavi, ki obremenjujejo našo osebnost. V veliki meri je kakovost življenja posameznika odvisna prav od tega, kako se spoprijema 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). Drugače povedano, izkušnje nas gradijo in so globoko zasidrane v biološke procese slehernega organizma.

Stres ima lahko pozitiven ali negativen učinek na posameznikovo blagostanje. V primeru učinkovitega spoprijemanja z okoljskimi izzivi oz. takrat, ko posameznik spremembe doživlja kot izziv, govorimo o pozitivnih učinkih. Oseba bo reagirala emocionalno pozitivno ter bo bolj aktivno usmerjena k rešitvi problema (Musek, 2005).

Negativen učinek pa nastopi takrat, ko se posameznik v daljšem obdobju počuti nezmožnega prilagajanja zahtevam okolja. Oseba zaznava delovanje stresorja v negativni luči kot grožnjo ali izgubo ter se odziva z negativnimi emocijami (jeza, strah, tesnoba, depresija). Soočanje s stresom bo emocionalno negativno usmerjeno in manj uspešno (Musek, 2005). Posledica je kronična izčrpanost in bolezen (Aich, Potte in Griebel, 2009)

Stres zajema širok spekter pojavov, zato ga je težko natančno opredeliti (Aich idr, 2009). Grški filozof Hipokrat je prvi poskusil definirati besedo stres v odnosu do ravnovesja, ko je ravnovesje enačil z zdravjem, neravnovesje pa z boleznijo (Chrousos, Loriaux in Gold, 1988, po Aich idr., 2009).

V začetku 20. stoletja pa je endokrinolog Hans Selye (Goldberger in Breznitz, 1982) predlagal koncept splošnega prilagoditvenega sindroma, ki je predstavljal prvo biološko teorijo stresa. Biološki stresni odziv je bistven prilagoditveni in zaščitni mehanizem, ki

Jeretič N. Biologija stresa in posttravmatska stresna motnja.

Univerza na Primorskem, Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije, 2013

nam pomaga v ogrožajočih situacijah (Kolassa in Elbert, 2007), saj sproži odziv »boj ali beg« ter vse biološke procese, ki temu sledijo.

Pri razumevanju biološkega odzivanja na stres imajo sicer ključno vlogo poskusi na živalih (Jaggi, Bhatia, Kumar, Singh, Anand in Dhawan, 2011), ki omogočajo uporabo invazivnih metod, ki bi bile neetične za uporabo pri človeku (Meyer in Quenzer, 2005).

V odgovoru na stres sta ključna osrednji živčni sistem in endokrini sistem. Simpatično živčevje poskuša organizem pripraviti na vplive iz okolja tako, da aktivira HPA stresno os (hipotalamus-hipofiza-nadledvična stresna os) (Bear, Connors in Paradiso, 2007). Hormonske spremembe, ki so del fiziološkega odziva na stres, se nanašajo na povišano izločanje kortizola ter adrenalina in noradrenalina (Robles, Glaser in Kiecolt-Glaser, 2005). Delovanje tega mehanizma vpliva na kognicijo, na način kako razmišljamo, se odločamo in vedemo (Shansky in Lipps, 2013).

Naše telo se na stresne dejavnike odziva na povsem fiziološki ravni z odzivanjem simpatičnega živčevja in posledično telesnega odziva za boj ali beg (Meyer in Quenzer, 2005). Taka telesna reakcija sproža niz bioloških procesov, ki se med ostalim nanašajo na pospešitev srčnega utripa in krčenje srčne mišice, razširitev dihalnih poti, spodbuditev tvorbe ter sproščanja glukoze v krvni obtok ter na povečanje mišične moči. Življenjske funkcije, ki niso pogoj za trenutno preživetje, se upočasnijo.

V primeru dolgotrajnega stresa lahko ta mehanizem negativno vpliva na delovanje imunskega sistema (Van Venrooij, Fluitman, Lijmer, Kavelaars, Heijnen, Westenberg, Kahn in Gispen-de Wied, 2010). Posledično lahko dolgotrajni stres privede tudi do razvoja posttravmatske stresne motnje (PTSM). Pri tem biološki mehanizem, ki ima sicer evolucijsko nalogo prilagajanja okolju, postane preobčutljiv in deluje s trajno okrepljeno obrambno usmeritvijo (Cantor, 2009). Izpostavljenost kroničnem stresu v zgodnjem obdobju življenja pa ima lahko trajne in dolgoročno škodljive fiziološke, psihološke ter vedenjske učinke na posameznika (Stern, 2011). Med ostalim lahko v kasnejšem obdobju življenja privede do depresije, anksioznosti, kognitivnih primanjkljajev ter motenj spomina.

Kroničen in travmatičen stres ima za posledico strukturalne in funkcionalne spremembe na možganih, v predelu hipokampusa, amigdale ter medialne prefrontalne skorje (Kolassa in Elbert, 2007). Dolgoročna izpostavljenost različnim travmatičnim dogodkom zvišuje možnost razvoja PTSM, ki ima za posledico zmanjšanje hipokampalnega volumna (Kolassa in Elbert, 2007). Posttravmatska motnja predstavlja kasnejši odgovor (navadno v šestih mesecih) na izjemno hud dogodek, največkrat na nasilje, ki ogroža življenje (Tomori

Jeretič N. Biologija stresa in posttravmatska stresna motnja.

Univerza na Primorskem, Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije, 2013

in Zihlerl, 1999). Bolj pogosta je pri ženskah (Cohen in Yehuda, 2011; Bangasser, 2013) ter ima za posledico akutne in kronične spremembe v stresnem odzivanju hipotalamus-hipofiza-nadledvične stresne (HPA) osi (De Kloet, Vermetten, Geuze, Kavelaars, Heijnen in Westenberg, 2006).

Namen dela je napraviti pregled študij o biologiji stresa v povezavi s PTSM. Poudarek naloge je poznavanje bioloških mehanizmov stresa, posebej na HPA stresni osi, ki ima bistven pomen pri odzivu na stres. Dolgoročna izpostavljenost različnim travmatičnim dogodkom zvišuje možnost razvoja PTSM. Le-ta je trenutno diagnosticirana samo na podlagi kliničnih intervjujev, kjer bolniki včasih napačno interpretirajo svoja čustva. Pogosto zato, ker se trudijo na vse možne načine izogniti situacijam in pogovorom, ki bi jih lahko spominjali na travmatične dogodke (Meyer in Quenzer, 2005). Cilj dela je usmeritev pozornosti na bolj celosten pristop pri diagnosticiranju PTSM, kar bi lahko omogočili kvantitativni biomarkerji pridobljeni iz krvi, urina ali fMRI v kombinaciji s kliničnim intervjujem.

2 STRES IN HOMEOSTAZA

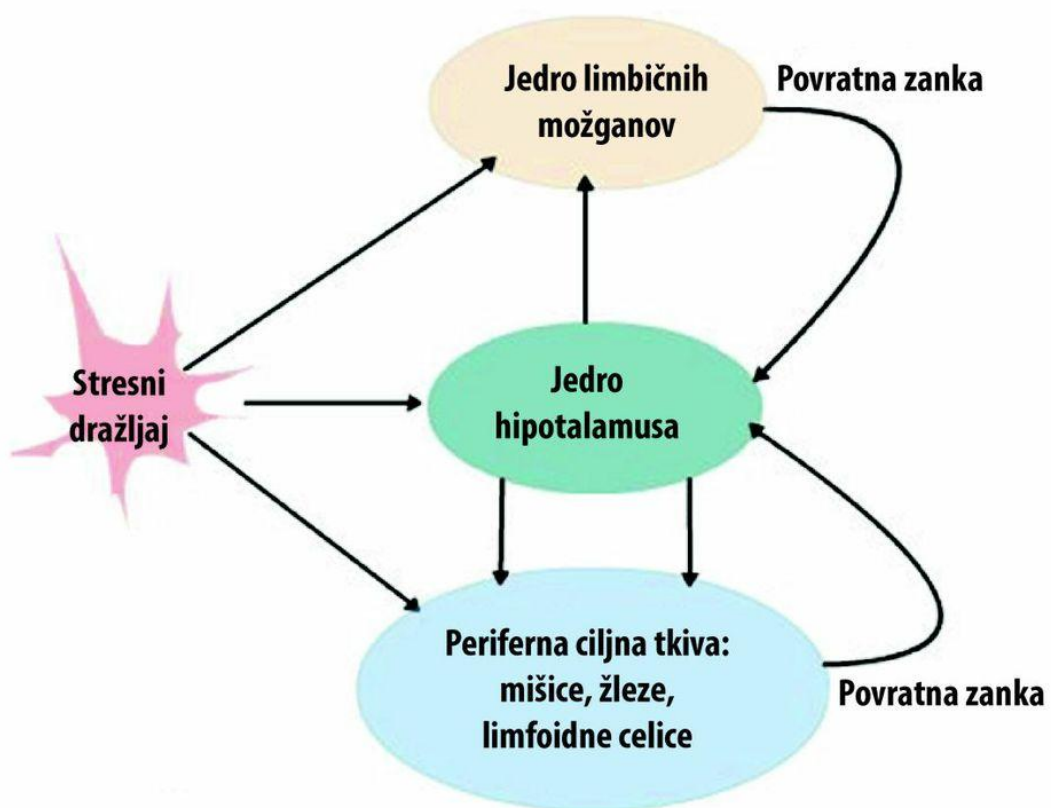
Homeostaza je osrednji koncept za razumevanje delovanja stresa. Večina biokemičnih procesov v organizmu teži k ohranjanju homeostaze oz. dinamičnega ravnovesja. Pri sesalcih sta osnovna pogoja za preživetje vzdrževanje ozkega razpona telesne temperature ter pravšnje razmerje krvnih sestavin (Bear idr., 2007). Okoljski dejavniki, notranji ali zunanji dražljaji, nenehno spreminjajo homeostazo organizma okoli ravnovesja, ki je najbolj optimalno za preživetje organizma. Stres uravnava homeostazo telesa tako, da spodbuja delovanje živčnega, endokrinega in imunskega sistema.

Stresni dejavniki so tisti, ki povzročajo večji odklon od dinamičnega ravnovesja organizma. Življenjsko ogrožajoče situacije, kot so fizično nasilje ali dolgotrajno stradanje, lahko močno ogrozijo homeostazo. Po drugi strani močno prizadevanje organizma za ponovno vzpostavitev prejšnjih pogojev ali pa tistih, ki omogočajo ravnovesje homeostaze, pogosto terja veliko energije in naravnih virov (Jaggi idr, 2011). V takih primerih biološki odziv organizma na boj ali beg črpa zalogo energije v telesu in se osredotoča na premagovanje trenutnih izzivov.

Selye je prvi, ki je uporabil izraz stres v biološkem smislu ter ga opredelil kot »nespecifični odziv na katero koli zahtevo, pred katero je postavljeno telo« (Gozhenko, Gurkalova, Zukow, Kwasnik in Mroczkowska, 2009). Kljub številnim opredelitvam pojma stres je uravnavanje homeostaze še vedno osrednji del stresnega odziva.

Stres ogroža homeostazo, kar ima za posledico aktivacijo kaskadnih reakcij v telesu, ki pomagajo pri soočenju organizma s stresom v obliki prilagoditve. V primeru, da organizem ne zmore prilagoditve na okoljske spremembe, lahko pride do duševnih motenj kot je anoreksija, depresija in podobno (Jaggi idr., 2011).

Pri regulaciji homeostaze so bistveni možgani. Uravnavanje homeostaze je predvsem naloga hipotalamusa, ki skrbi za vzdrževanje telesnega notranjega okolja v ozkem fiziološkem območju (Bear idr., 2007).



Slika 1 Homeostatični sistem (povzeto po Dougherty, 2000).

3 BIOLOŠKO OZADJE STRESA

Stres ima močan vpliv na biološki odziv posameznika. Biologija poskuša razložiti glavne koncepte stresa z uporabo paradigme dražljaj – odziv, ki je na splošno primerljiva s tem, kako deluje psiho-biološki senzorični sistem. Osrednji živčni sistem (možgani in hrbtenjača) igra na podlagi tesnega sodelovanja z endokrinim sistemom ključno vlogo v mehanizmih, ki so povezani s telesnim doživljanjem stresa.

Avtonomni živčni sistem je razdeljen na dve komponenti: simpatični in parasimpatični del (Bear idr, 2007). Oba dela delujeta na večino telesnih organov komplementarno. Fiziološke funkcije v telesu omogočajo organizmu adaptacijo na okoljske dejavnike (Meyer in Quenzer, 2005).

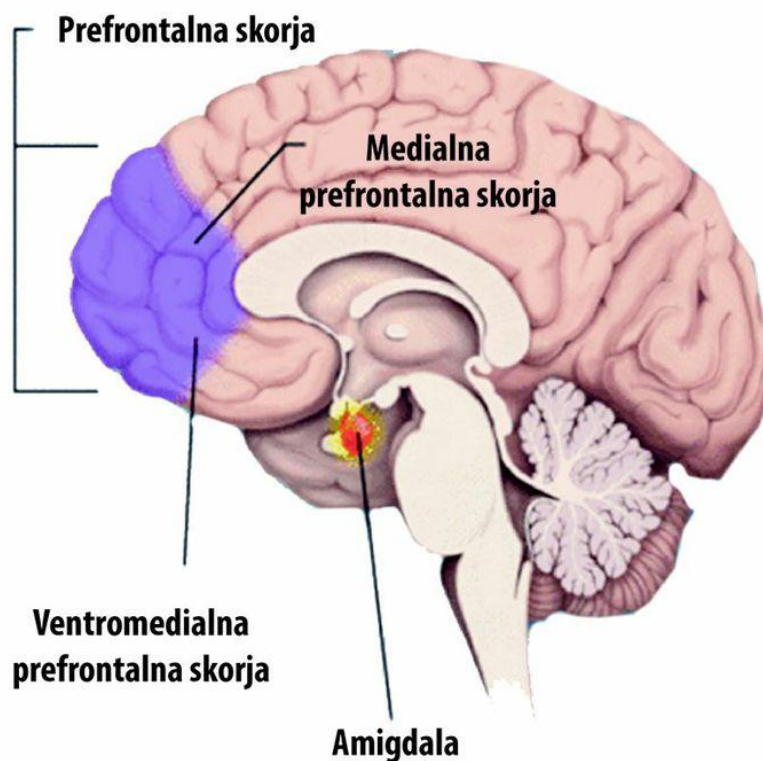
Primarni aktivirani sistem ob stresu je simpatik, ki organizem prilagodi na vplive iz okolja. Aktivacija *simpatičnega dela* v primeru stresa ali vznemirjenja (boj ali beg) se zgodi, ko je nujna povečana poraba energije in deluje tako, da zvišuje srčni utrip, krvni pritisk, spodbuja izločanje adrenalina ter povečuje pretok krvi v skeletne mišice (Filipovic, in Pajovic, 2009).

Aktivacija *parasimpatika* pa prevladuje takrat, ko se energetske zaloge lahko ohranijo in skladiščijo za poznejšo uporabo. Ta sistem vpliva na povečano izločanje slin, prebavo, shranjevanje glukoze in drugih hranil ter upočasnjuje srčni utrip in dihanje. Parasimpatik obnavlja vire energije, ki se aktivirajo pri aktivaciji simpatika (Meyer in Quenzer, 2005).

Telesna stresna reakcija vključuje skorjo velikih možganov (zaznava, ocena nevarnosti, itd.), limbični sistem (strah, jeza, itd.) ter hipotalamus (adrenalin, noradrenalin), ki vpliva na endokrini sistem.

3.1. Nevroanatomija

Možgani igrajo ključno vlogo pri telesnem dojetanju in odzivanju na stres na (Kolassa in Elbert, 2007). Vendar je težko določiti, katere regije so v možganih odgovorne za posamezne vidike odgovora na stres. Razumevanje, da možgani delujejo bolj kot omrežja ter da se informacije o stresnih dogodkih prenašajo preko več možganskih regij (iz skorje čutnih področij na več bazalnih struktur in obratno), nam lahko pomaga pojasniti, kako so stres in njegove negativne posledice močno vpete v nevronski komunikacijski disfunkciji (Kolassa in Elbert, 2007). Kljub nujnosti celovitega pogleda na delovanje možganov pa imajo ključno vlogo pri odzivanju na stresne dejavnike nekatere pomembne posamezne možganske strukture.



Slika 2 Centri v možganih, ki so aktivni ob stresu (pridobljeno na http://en.wikipedia.org/wiki/File:PTSD_stress_brain.gif, 7.7.2013)

3.1.1 Hipotalamus

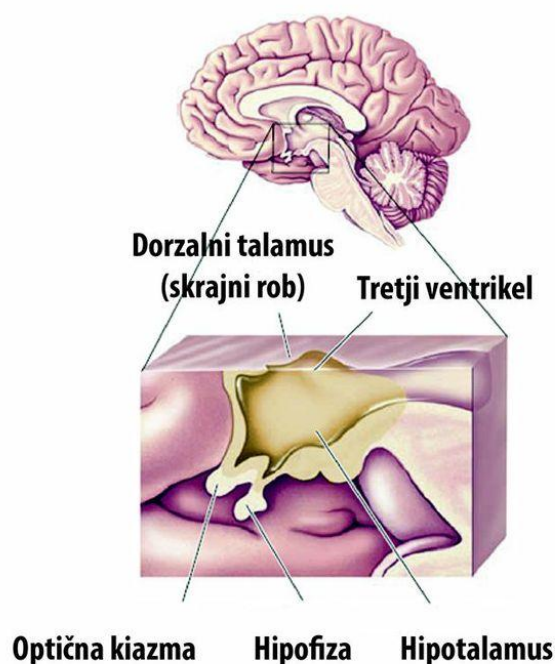
Hipotalamus je majhen del možganov, ki se nahaja pod talamusom in nad možganskim deblom. Čeprav je hipotalamus majhen skupek jeder, in predstavlja manj kot 1% možganske mase, je vpliv hipotalamusa na fiziologijo telesa ogromen (Bear idr., 2007).

Hipotalamus združuje somatske (hotno živčevje) in viscelarne (maščobno tkivo) odzive v skladu s potrebami možganov. Že majhna lezija v hipotalamusu lahko povzroči motnje pri široko razpršenih telesnih funkcijah, ki so tako dramatične, da se pogosto končajo s smrtnim izidom (Bear idr., 2007).

Ena izmed njegovih najpomembnejših nalog je povezovanje med živčnim in endokrinim sistemom telesa (Kapoor, Dunn, Kostaki, Andrews in Matthews, 2006). Ta struktura ima karakteristike relejnega jedra možganov, ker »komunicira« z različnimi drugimi deli možganov. Ima sposobnost izločanja hormonov v krvni obtok telesa, kar ima daljnosežne in dolgotrajne učinke na fiziološke procese, kot je na primer metabolizem. Med odgovorom na stres izloča hipotalamus različne hormone, in sicer kortikotropin-

sproščujoči hormon (CRF), ki spodbuja hipofizo ter tako aktivira močno urejeno pot stresnega odziva.

Vloga hipotalamusa pri uravnavanju homeostaze je bistvenega pomena za preživetje in razmnoževanje. Razlog za to funkcije leži v njegovi strukturi organizaciji ter povezanosti s skoraj vsemi pomembnimi možganskimi predeli, na katere ima pomemben vpliv (Dougherty, 2000).



Slika 3 Lokacija hipotalamusa in hipofize (povzeto po Bear idr., 2007).

3.1.2 Amigdala

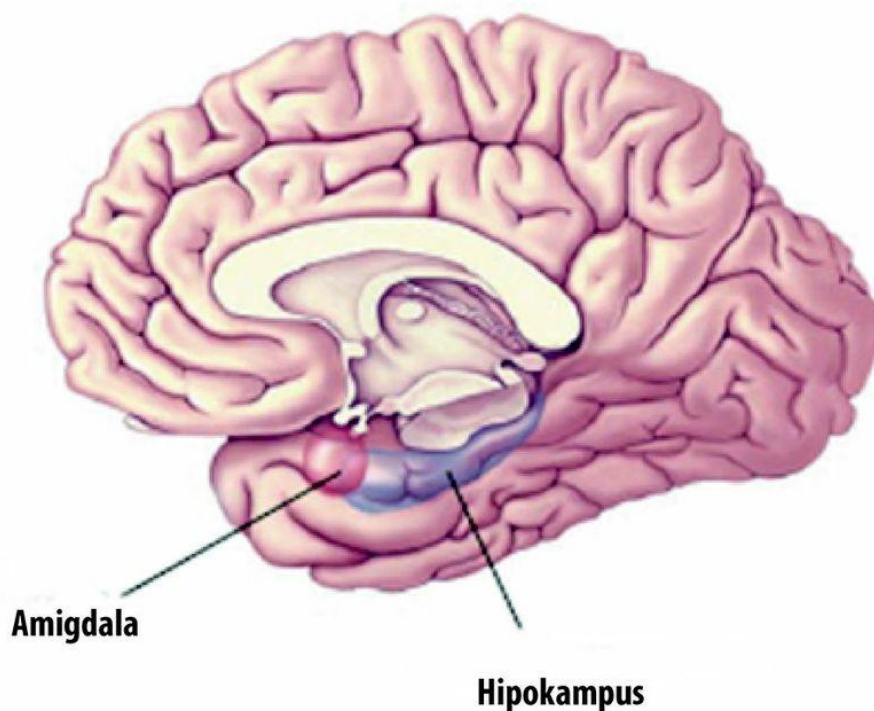
Amigdala je majhna, "mandlju" podobna struktura, ki se nahaja globoko v medialnem temporalnem režnju možganov. Kot del limbične strukture možganov ter v povezavi z hipotalamusom, hipokampusom in locus coeruleus (LC) ima pomembno vlogo pri regulaciji mehanizma odzivanja na stres. Njena vloga, poleg obravnavanja čustev, je še posebej pomembna, ko gre za občutke tesnobe ali strahu (Bear idr., 2007).

Amigdala je središče obrambnega sistema, ki sodeluje pri pridobivanju in izražanju pogojenega strahu. Sprejema senzorične informacije in jih projicira v različne subkortikalne možganske strukture, ki sodelujejo pri posredovanju posebnih znakov strahu in tesnobe. Ti znaki so obrazna mimika strahu, sproščanje stresnega hormona, galvanski

Jeretič N. Biologija stresa in posttravmatska stresna motnja.

Univerza na Primorskem, Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije, 2013

odziv kože¹, zvišanje krvnega tlaka, hipoalgezija (zmanjšana občutljivost na boleče dražljaje) ter otrplost. Amigdala tako igra ključno vlogo pri posredovanju stresnega vpliva na vedenje in pri spreminjanju hipokampalne funkcije (Kolassa in Elbert, 2007; Adamec, Blundell in Burton, 2005; Park, Zoladz, Conrad, Fleshner in Diamond, 2008).



Slika 4 Lokacija amigdale in hipokapusa v možganih (povzeto po Bear idr., 2007).

3.1.3 Hipokampus

Hipokampus je struktura, ki se obojestransko nahaja globoko v medialnem temporalnem režnju možganov, bočno od amigdale ter je del limbične strukture možganov. Hipokampus ima pomembno vlogo pri oblikovanju spomina.

Čeprav je vpet v delovanje številnih možganskih struktur, je za namen pričujočega dela pomembna njegova povezava z možgansko skorjo, hipotalamusom ter amigdalo. Mehanizmi, ki uravnavajo čustva in kognicijo, so neločljivo povezani (Shansky in Lipps, 2013). Med stresom ima hipokampus še posebej pomembno kognitivno funkcijo (Stern, 2011), saj ima oblikovanje spomina na stresne dogodke velik vpliv na kasnejše izboljšanje, zaviranje ali celo samostojno ustvarjanje stresnega odziva.

¹Galvanski odziv kože predstavlja električno prevodnost kože, ki je povezana z aktivnostjo žlez znojnic.

Hipokampus je predel možganov, ki je najbolj občutljiv za poškodbe pod vplivom kroničnega stresa (Stern, 2011; Graham in Milad, 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 (Meyer in Quenzer, 2005). Posledično, prihaja do poškodbe hipokampalnih nevronov ter zmanjšanje občutljivosti HPA osi na negativno glukokortikoidno povratno zanko. Posledica opisanih kaskadnih procesov je motnja v funkcioniranju možganov.



Slika 5 Prikaz hipokampusa (pridobljeno na <http://www.sinapsa.org/tm/media/priponke/a55-Vpliv%20stresa%20na%20mozgane.pdf>, 7.7.2013).

3.1.4 Locus coeruleus (LC)

Locus coeruleus je lociran v ponsu možganskega debla, ki je glavno mesto sinteze živčnega prenašalca noradrenalina (NA), ki ima pomembno vlogo pri aktivaciji simpatičnega živčevja ob stresu (boj ali beg). Povezan je v mrežo možganskega delovanja tudi s hipotalamusom, amigdalo in jedrom rafe ter hrbtenjačo.

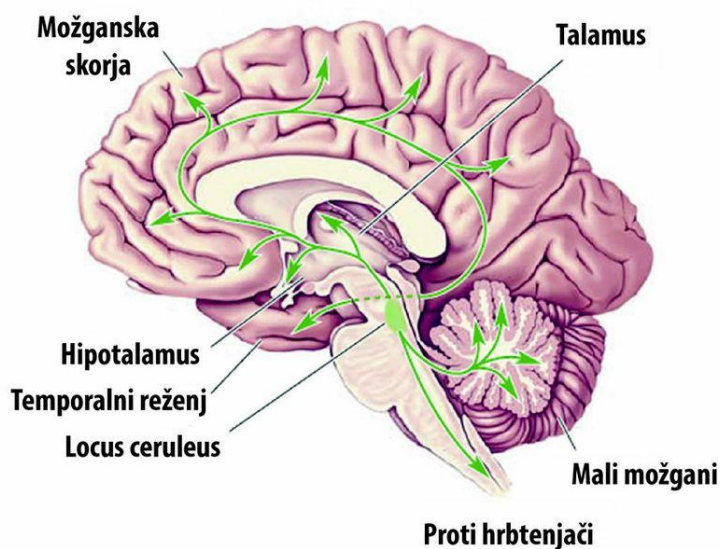
LC ima v povezavi s stresom kompleksno in večmodalno vlogo tudi pri kogniciji (Ramos in Arnsten, 2007). NA lahko namreč do določene mere deluje na povečanje delovnega spomina, medtem ko ima presežek NA za posledico zmanjšanje delovnega spomina.

LC posreduje kar nekaj učinkov simpatičnega živčevja med stresom (Benarroch, 2009). Stres aktivira LC tako, da se odzove s povečanjem izločanja NA, kar posledično vpliva na

kognitivne funkcije (prek prefrontalnega korteksa), povečanje motivacije (preko nukleus akumbensa), aktivacijo HPA osi in povečano delovanje simpatičnega živčevja ter na zaviranje delovanja parasimpatika². Pri aktivaciji HPA osi spodbuja NA izločanje CRF iz hipotalamusa, ki inducira sproščanje adrenokortikotropnega hormona (ACTH) iz sprednjega dela hipofize, kar spet vpliva na sintezo kortizola v nadledvični žlezi.

Rezultati raziskave (Bracha, Garcia-Rill, Mrak in Skinner, 2005) pridobljeni na podlagi obdukcije ameriških vojnih veteranov s PTSM kažejo na patološko fiziologijo LC. Obdukcija je namreč pokazala zmanjšano število nevronov v LC na desni strani možganov.

Noradrenalinski sistem



Slika 6 Noradrenergični difuzni modulatorni sistem, ki izhaja iz locus coeruleus (povzeto po Bear idr., 2007).

Slika 6 prikazuje majhno gručo nevronov LC, čigar aksoni segajo do večine predelov avtonomnega živčevja vključno z hrbtenjačo, malimi možgani, talamusom ter možgansko skorjo (Bear idr., 2007).

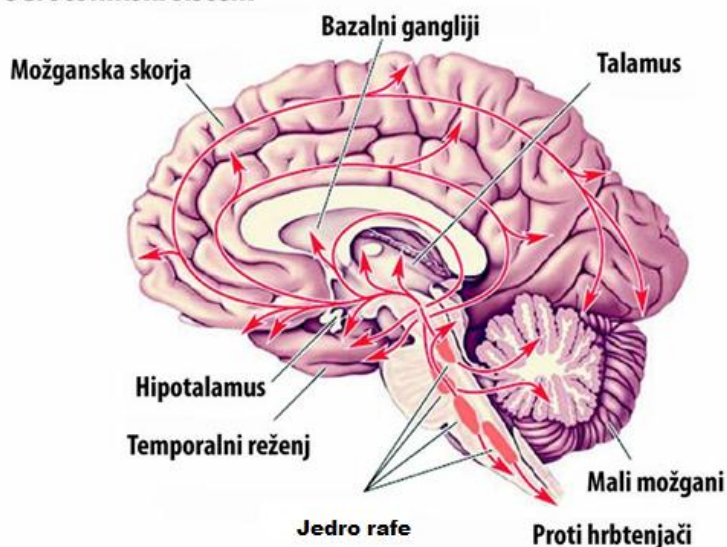
3.1.5 Raphe nucleus

Jedro rafe je locirano v ponsu možganskega debla, ki je glavno mesto sinteze neurotransmiterja serotonina (5-HT). Serotonin ima pomembno vlogo pri regulaciji razpoloženja še posebej, ko je stres povezan z depresijo in anksioznostjo. Deluje v povezavi z široko mrežo možganskih struktur, še posebej s hipotalamusom. Med ostalim

² Parasimpatično živčevje umirja fiziološko delovanje telesa ter prevladuje pri počitku ali v spanju.

ima vpliv na modulacijo cirkadianega ritma³ ter občutka za bolečino (Bear idr., 2007).

Serotoninski sistem



Slika 7 Serotonergični difuzni modulatorni sistem, ki izhaja iz jeder rafe (povzeto po Bear idr., 2007).

Slika 7 prikazuje jedra rafe, ki se razprostirajo vzdolž sredinske osi možganskega debla ter se široko projicirajo na vse ravni avtonomnega živčevja (Bear idr., 2007).

3.1.6 Endokrina regulacija pri stresu

Endokrina regulacija temelji na sproščanju določenih hormonov v krvni obtok. Hormone izločajo posebni organi – žleze z notranjim izločanjem. Hormoni lahko prepotujejo dolge razdalje preden dosežejo tarčno celico, ki je lahko kjerkoli v telesu. Za odgovor mora tarčna celica vsebovati specifične receptorje za hormon. Včasih je ista snov (npr. NA, adrenalin) uporabljena tako kot nevrottransmitter v možganih in kot hormon znotraj endokrinega sistema (Meyer in Quenzer, 2005).

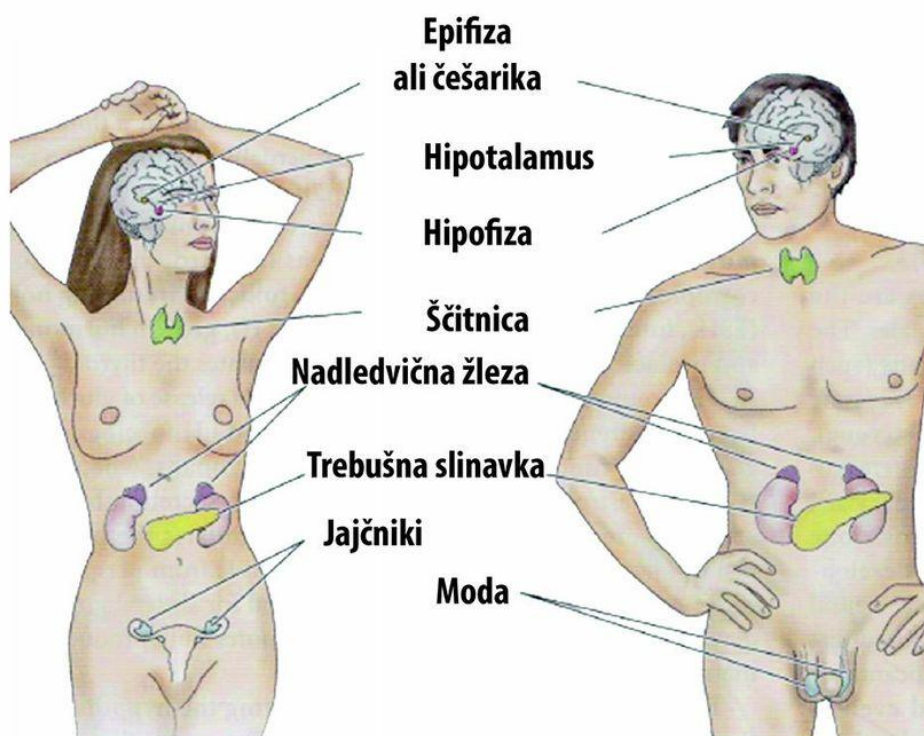
V našem telesu je več žlez z notranjim izločanjem (Meyer in Quenzer, 2005). Vsaka izloča enega ali več hormonov. Za namen pričajočega dela sta posebej pomembni dve žlezi: nadledvična žleza ter hipofiza.

Nadledvična žleza leži nad ledvicami. Notranji del imenujemo sredica in je povezana s simpatičnim živčnim sistemom. Celice znotraj sredice imenujemo kromafinske celice, ki izločajo adrenalin in noradrenalin kot odziv na stres (boj ali beg). Ko sta oba v krvi,

³Cirkadiani ritem nadzoruje nastop, vzorec in prenehanje spanja.

mobilizirata nastajanje glukoze (sladkor) v jetrih, da bi zagotovila takojšnjo zalogo energije, ter preusmerjata kri iz notranjih organov (npr. iz organov zadolženih za prebavo) v mišice za potrebe fizične aktivnosti. Zunanji del nadledvične žleze se imenuje skorja in izloča hormone glukokortikoide (kortizol). Njihova glavna funkcija je uravnavanje glukoze v krvi in shranjevanje odvečne glukoze za bodočo uporabo.

Hipofiza (»glavna žleza«) se enako kot pri nadledvični žlezi deli na dva dela, ki izločata dve skupini hormonov. Sprednji del izloča tirotropin (tiroideo stimulirajoči hormon, TSH), kortikotropin (adrenokortikotropni hormon, ACTH), folikle stimulirajoči hormon (FSH), luteinizirajoči hormon (LH), rastni hormon (GH) in terprolaktin (PRL). Zadnji del izloča vazopresin (spodbuja zadrževanje vode v telesu) in oksitocin (spodbuja krčenje maternice pri porodu ter izločanje mleka pri dojenju) (Meyer in Quenzer, 2005).



Slika 8 Pomembnejše endokrine žleze in njihova lega v telesu (povzeto po Meyer in Quenzer, 2005).

3.2 Nevrokemični prenašalci pri stresnem odzivu

Delovanje možganov je uravnavano s sproščanjem določenih hormonov oz. živčnih prenašalcev, ki imajo pri stresu prav posebno vlogo. Med bolj pomembnimi je zagotovo kortikotropin – sproščujoči hormon (CRF), adrenokortikotropni hormon (ACTH), stresni hormon kortizol, kateholamini (noradrenalin in serotonin) ter neuropeptid Y (NPY)

3.2.1 Kortikotropin – sproščujoči hormon (CRF)

Kortikotropin, sproščujoči hormon, je nevrohormon, ki ga izloča hipotalamus pri stresnem odzivu. Ta spodbuja sprednji režanj hipofize pri izločanju ACTH (Nestler, Hyman in Malenka, 2009).

CRF ima neposredno vlogo pri posredovanju učinkov stresa na hipokampus (Stern, 2011). Učinek stresa in CRF na hipokampus je odvisen od vrste, intenzitete ter dolžine trajanja stresa. Izpostavljenost kroničnem stresu v zgodnjem obdobju življenja ima lahko trajne in dolgoročno škodljive učinke na fiziologijo in vedenje.

3.2.2 Adrenokortikotropni hormon (ACTH)

V telesni krvni obtok izloča adrenokortikotropni hormon sprednji režanj hipofize, ki spodbuja skorjo nadledvične žleze k sproščanju kortizola.

3.2.3 Kortizol

Kortizol je steroidni hormon, ki spada v skupino steroidov, imenovanih glukokortikoidi. Sintetizira se iz holesterola v skorji nadledvične žleze, ki ga potem sprošča pri stresnem odzivu v krvni obtok. Stres ne spodbuja sproščanje kortizola le v primeru neželenih fizioloških (izguba krvi) ali psiholoških vplivov iz okolja, temveč lahko sproščanje kortizola stimulirajo tudi pozitivna čustva, kot je recimo zaljubljenost (Bear idr., 2007).

Njegova glavna naloga je porazdelitev energetskih rezerv (glukoze) v regije telesa, ki jo najbolj potrebujejo (npr. možgani ali velike mišice v primeru »boj ali beg« odziva), ter zaviranje imunskega sistema, da organizem pripravi na spoprijemanje s tujki.

Študije kažejo, da kronično previsok kortizol poškoduje hipokampus in povzroča prezgodnje staranje možganov (Bear idr., 2007).

3.2.4 Noradrenalin (NA)

Noradrenalin služi kot primarni živčni prenašalec v osrednjem živčevju in deluje predvsem preko simpatičnega dela, regulira cikel spanja in budnosti ter stopnjo vznburjenosti med stresnim odzivom boja ali bega (Nestler idr., 2009).

Kot odgovor na grožnjo se namreč iz LC sprošča NA v amigdalo in ostale predele prefrontalnega limbičnega sistema, kar lahko zviša raven tesnobe. V povezavi z amigdalo ima NA pomembno vlogo pri oblikovanju spominov, ki so pod vplivom negativnih čustev. Tak mehanizem omogoča lažji priklic spominov pri napovedovanju nevarnosti (Nestler idr., 2009).

3.2.5 Serotonin (5HT)

Serotonin je nevrottransmitter, ki se sintetizira v jedru rafe (pons možganskega debla) od koder se projicira v večino možganskih predelov (Bear, 2007).

5HT ima pomemben vpliv na spanje, vzburjenje, pozornost, predelavo čutnih informacij v možganski skorji, pomembne vidike čustev (vključno z agresijo) ter regulacijo razpoloženja. S stresom povzročene motnje serotonina povezujejo s tesnobo, strahom in z depresijo podobnimi simptomi (Nestler idr., 2009).

3.2.6 Neuropeptid Y (NPY)

Neuropeptid Y je protein, ki nastaja v hipotalamusu in deluje kot kemični prenašalec v možganih. NPY je najbolj pogost neuropeptid v možganski skorji. Nahaja se tudi v dorzalnem delu hrbtenjače ter jedru hipotalamusa. Skupaj z NA se sprošča v LC in simpatičnem živčevju (Nestler idr., 2009).

Ima pomembno vlogo pri regulaciji apetita, hranjenja in sitosti ter, kot kažejo nove znanstvene ugotovitve, tudi pri anksioznosti in stresu, še posebej pri odpornosti na stres (Sajdyk, Johnson, Leitermann, Dietrich, Morin, Donald, Gehlert, Urban in Shekhar, 2008).

Rezultati študije (Sajdyk idr., 2008) dokazujejo, da ponavljajoči vnos NPY neposredno v bazolateralo jedro amigdale (BLA) razvija določeno vedenjsko prožnost v odzivu na stresne dejavnike, kar je bilo preverjeno s testom socialne interakcije. Vendar ta odziv ni imel nobenega vpliva na aktivnost HPA stresne osi.

4 BIOLOŠKI MEHANIZEM PRI STRESU

Biološki mehanizem sproži hiter odziv telesa na prisotnost nevarnosti in tako pripravi organizem na stresni odziv »boj ali beg«. Pri tem ima ključno vlogo HPA os, ki sproži kaskadne učinke na endokrini sistem organizma.

Hipotalamus-hipofiza-nadledvična stresna (HPA) os

Odzive na stres lahko razdelimo v tri medsebojno povezane faze in sicer alarmno reakcijo, odpor in izčrpanost (Gozhenko idr., 2009).

Alarmna reakcija sporoči telesu prisotnost nevarnosti, ta pa se pripravi na boj ali beg, kar sproži niz reakcij avtonomnega živčnega sistema (hitrejše utripanje srca, zvišanje krvnega tlaka, pospešeno dihanje). Kot odgovor na stresor se v telesu sproži delovanje HPA stresne osi.

Različni živčni prenašalci iz hipotalamusa uravnavajo izločanje CRF-ja, na kar se iz hipofize v kri sprosti hormon ACTH. Ta naprej vpliva na izločanje glukokortikoidov in kortizola iz nadledvične žleze, ki igrajo pomembno vlogo pri mobilizaciji energije potrebne za spopadanje s stresom. Povišan nivo kortizola v krvi povzroča zaviranje sproščanja CRF-ja v hipotalamusu in s tem delovanje HPA stresne osi (Meyer in Quenzer, 2005).

V fazi odpora/prilagoditve se telo z zmanjšano zunanjo grožnjo povrne nazaj v stanje biokemične uravnovešenosti, zniža se krvni tlak, umiri se bitje srca in dihanje. V primeru dolgotrajnejše izpostavljenosti stresorjem bo telo zasilne spremembe zamenjalo s prilagoditvami. Kljub odsotnosti stresorja ostanejo prisotni nekateri fizični znaki značilni za alarmno reakcijo, kar povzroča črpanje energije in življenjsko pomembnih zalog nujno potrebnih za zdravo funkcioniranje.

Po šestih do osmih tednih izpostavljenosti intenzivnemu stresu pa nastopi *faza izčrpanosti* oz. izgorelosti (Kajtna, 2005). Takšno stanje povzroča nenormalno delovanje HPA stresne osi (Fernández-Guasti, Fiedler, Herrera in Handa, 2012) saj kljub povišanemu nivoju glukokortikoidov in kortizola v krvi še vedno prihaja do sproščanja CRF-ja v hipotalamusu.

Številne študije so pokazale, da so stres, depresija in anksioznost močno povezani. Anksioznost namreč pogosto spremlja depresija, prav stresno okolje pa pogosto sproži

Jeretič N. Biologija stresa in posttravmatska stresna motnja.

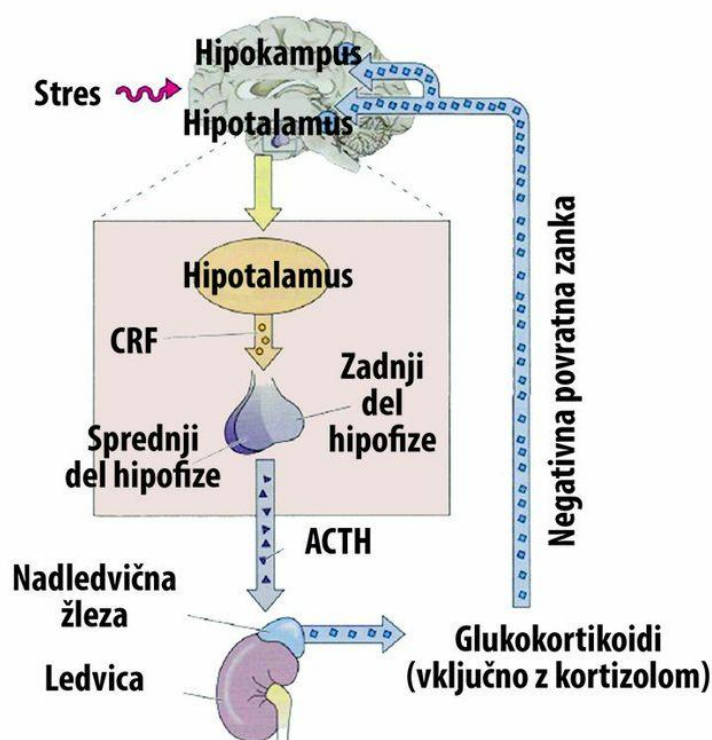
Univerza na Primorskem, Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije, 2013

epizodo depresije. Pri številnih bolnikih z depresijo so ugotovili povišano raven kortizola v krvi, ki se je po zdravljenju znižala (Meyer in Quenzer, 2005).

HPA os ima tudi pomembno vlogo pri regulaciji vnosa hrane pri stresu (Bazhan in Zelena, 2013). Pri ljudeh in živalih vpliva stres na vnos hrane dvosmerno (anoreksija ali debelost) odvisno od intenzitete stresa ter okoljskih dejavnikov.

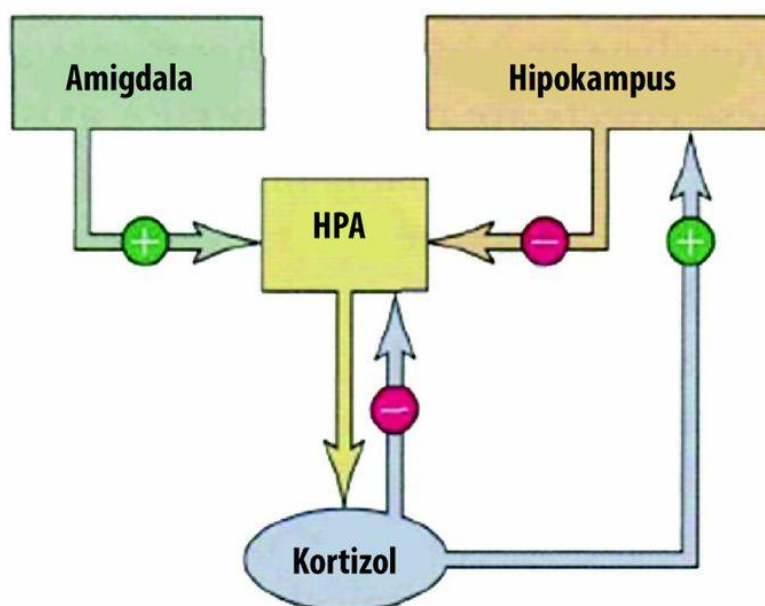
Prenatalni stres (PS) in materina izpostavljenost prekomerni meri glukokortikoidov lahko povzroči trajno funkcijsko spremembo HPA osi ter s stresom povezanega vedenja (Kapoor idr., 2006; Fernández-Guasti idr., 2012). Drugi avtorji poročajo o negativnih vplivih travme v zgodnjem otroštvu na kasnejše doživljanje stresnih dejavnikov (Stern, 2011; McCrory, De Brito in Viding, 2012).

Glukokortikoidi imajo bistven pomen za številne vidike normalnega razvoja možganov, vendar ima izpostavljenost možganov zarodka s presežkom glukokortikoidov lahko vseživljenjske učinke na nevroendokrine funkcije (Stern, 2011). Stalne spremembe v delovanju endokrinega sistema vpliva na zdravje ljudi in živali.



Slika 9 Hipotalamus-hipofiza-nadledvična (HPA) os (povzeto po Meyer in Quenzer, 2005).

Slika 9 kaže normalen odziv na stres. Odziv na stres vključuje aktivacijo hipotalamusa, ki sproži plaz dogodkov, ki se začnejo s sprostitvijo CRF. CRF deluje na sprednji del hipofize, ki potem sprošča ACTH. Le-ta pa povzroča, da skorja nadledvične žleze sprošča kortizol in druge glukokortikoide v splošni obtok zato, da poveča proizvodnjo energije, ki je potrebna za spopadanje s stresom. Visoka raven glukokortikoidov v krvi aktivira mehanizem dvojno negativne povratne zanke, ki neposredno zmanjšuje sproščanje CRF iz hipotalamusa, medtem ko istočasno deluje na hipokampus ter zavira delovanje HPA osi.

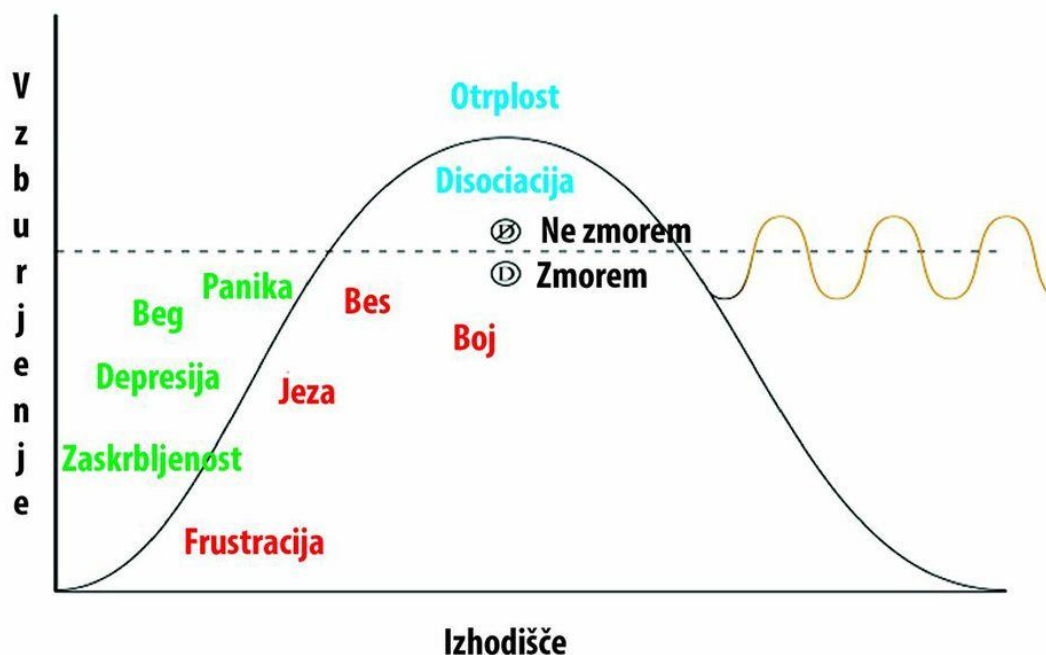


Slika 10 Regulacija HPA osi

Na sliki 10 je razvidno, da amigdala aktivira hipotalamus, ki sprošča CRF in posledično sproža HPA stresni odgovor, ki ima za posledico zvišano raven kortizola v krvi. Visoka raven kortizola v krvi stimulira hipokampus, ki ima zaviralni nadzor nad HPA osjo, da prepreči odvečno sproščanje kortizola. Kortizol ima tudi zaviralni povratni nadzor nad hipotalamusom.

5 OBVLADOVANJE STRESA

Stresni dejavniki so prisotni na vseh ravneh vsakdanjega življenja v službi, šoli, med vrstniki, sodelavci, družinskimi člani ter v primeru smrti. Drugi vplivi stresnih dejavnikov se razlikujejo glede na starost posameznika.



Slika 11 Hierarhija naravnih odgovorov na izzive in stresorje (pridobljeno na <http://cinderellareleased.wordpress.com/tre-traumatension-release-exercises/>, 7.7.2013).

Kot je razvidno na sliki 11, naravna odziva boj ali beg nista travmatična sama po sebi, saj sta del naravnih sposobnosti organizma za preživetje.

Distres je nasprotje eustresa, pozitivnega stresa, ki motivira ljudi. Psihološka stiska (distres) je povezana s povečanim tveganjem za prezgodnjo umrljivost. Rezultati študije, ki temelji na meta analizi učinkov psihološkega distresa, kažejo, da obstaja jasna povezava med odzivom na psihološko stisko in glavnimi vzroki smrtnosti že ob nižjih ravneh stiske (Russ, Stamatakis, Hamer, Starr, Kivimäk in Batty, 2012). Študija potrjuje dejstvo, da ljudje v nenehni stiski pogosteje zbolijo.

Kroničen stres in depresija lahko porušita normalno delovanje imunskega sistema (Robles idr., 2005). V primeru vnetnih procesov ali poškodb namreč prihaja do povečane produkcije proinflammatoryh citokinov, ki imajo vlogo obrambnega mehanizma.

Škodljive vplive stresa lahko preprečujemo s spremenjenim življenjskim slogom, ki vključuje uravnoteženo prehrano in telesno aktivnost (Kajtna, 2005). Redna telesna vadba namreč prispeva k boljšemu počutju, znižuje srčni utrip v mirovanju, krepi imunski sistem, pozitivno vpliva na kognitivne sposobnosti, sproščeni endorfini med vadbo pa povzročajo doživljanje pozitivnih čustev.

Tudi Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) poudarja, da prinaša redno gibanje in ukvarjanje s športom mnoge koristi, saj spodbuja duševno blaginjo, zmanjšuje stres, občutja strahu, depresije in osamljenosti (WHO, 2005).

Učinkovite so tudi različne tehnike sproščanja - avtogeni trening, joga, meditacija, progresivna mišična sprostitvev itd., ki pospešujejo delovanje parasimpatičnega živčnega sistema in zmanjšujejo delovanje simpatičnega živčnega sistema. Posledica sproščanja je upad nivoja NA, adrenalina in kortizola, kar povzroča nasprotne telesne odzive kot med stresno reakcijo (Kajtna, 2005).

WHO definira zdravje kot stanje popolne telesne, duševne in socialne blaginje in ne le kot odsotnost bolezni; duševno zdravje pa kot stanje blagostanja, v katerem se posameznik zaveda svojih zmožnosti, se učinkovito spoprijema z izzivi okolja ter prinaša korist družbi kot celoti (WHO, 2005). Iz definicij je razvidno, da sta duševno in telesno zdravje ozko prepletene dejavnika, ki prispevata k splošni kakovosti življenja.

O pomembnosti športa in fizične aktivnosti v okvirjih duševnega zdravja opozarjata tudi Carless in Douglas (2010). Prav v gibalni aktivnosti vidita potencial, ki lahko posamezniku nudi možnost ponovnega vzpostavljanja in razvoja socialnih stikov, mu daje občutek ponosa in dosežka ter upanja v prihodnost.

Sklepamo lahko, da je aktivno preživljanje prostega časa izjemnega pomena, kar ima nedvomen vpliv na osebnost oz. pozitivno samopodobo slehernega posameznika. Pomembno je poudariti, da je telesna aktivnost le ena od strategij, ki lahko izboljša duševno zdravje (Afermann in Stoll, 2000).

Tudi psihoterapija je lahko učinkoviti način spoprijemanja s stresom. Ljudje razvijajo svojo osebnost in občutek sebe na podlagi medosebnih odnosov v zgodnjem otroštvu (Žvelc, 2011). Travme v zgodnjem otroštvu puščajo globok pečat tako na fiziologiji (Gillespie in Nemeroff, 2007; Stern, 2011; McCrory idr. 2012) kot tudi psihologiji (Žvelc, 2011) posameznika. Pogovor s strokovno osebo pa lahko pomaga na poti k iskanju bolj učinkovitih načinov spoprijemanja z življenjskimi izzivi.

6 STRESNE MOTNJE

Psihična travma lahko zapusti trajne psihološke posledice oziroma motnje, ki se opredeljujejo glede na simptomatiko in travmatični dogodek (Tomori in Ziherl, 1999).

6.1 Generalizirana anksiozna motnja

Osnovna značilnost je anksioznost, ki je splošna in trajna ter ni omejena na nobeno zunanjo okoliščino (Tomori in Ziherl, 1999). Posamezniki so nenehno zaskrbljeni in stalno napovedujejo, pričakujejo ali si zamišljajo grozne dogodke. Življenje je zanje v večini stresno in že najmanjši dogodki izzovejo zaskrbljenost (zamujanje na zmenek, nedokončana naloga, manjša napaka, ki so jo storili).

Najpogostejši telesni simptomi so mišična napetost in vznemirjenost, ki vodita v izčrpanost, slabo koncentracijo, vzkipljivost in težave s spanjem. Drugi simptomi so glavoboli, telesna utrujenost, potenje, slabost, hladne in vlažne dlani, težko požiranje, živčnost ter prebavne težave (Meyer in Quenzer, 2005).

6.2 Splošni prilagoditveni sindrom

Eden od dosežkov moderne medicine je zagotovo poudarek pomembnosti vloge endokrinih žlez pri adaptaciji organizma na vpliv patogenih dejavnikov, zlasti sistema hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza. Kanadski znanstvenik Hans Selye je razvil najbolj razširjeno teorijo o stresu (Gozhenko idr., 2009). Selye je stres pojmoval kot nespecifično reakcijo organizma na močen vpliv različnih stresorjev. Ugotovil je, da so biološki odzivi organizma na stres enaki, ne glede na raznolikost stresorjev (travma, okužba, podhladitev, zastropitev, narkoza, mišična obremenitev, močna čustva in podobno). Stres se manifestira kot splošni prilagoditveni sindrom, ki ga lahko razdelimo v tri medsebojno povezane faze in sicer alarmno reakcijo, odpor in izčrpanost (Gozhenko idr., 2009).

Alarmna reakcija pomeni, da prihaja do takojšnje aktivacije, ki se sestoji iz faze šoka in faze antišoka. V fazi šoka telo lahko prenaša spremembe kot so hipovolemija (izguba krvi in plazme, dehidracija organizma), hipoosmolarnost (povečanje volumna zunajcelične tekočine, kar zvišuje arterijski tlak), hiponatremija (koncentracija natrija v krvi pade), hipokloremija (izgubo elektrolitov) ter hipoglikemija (nenormalno znižana koncentracija

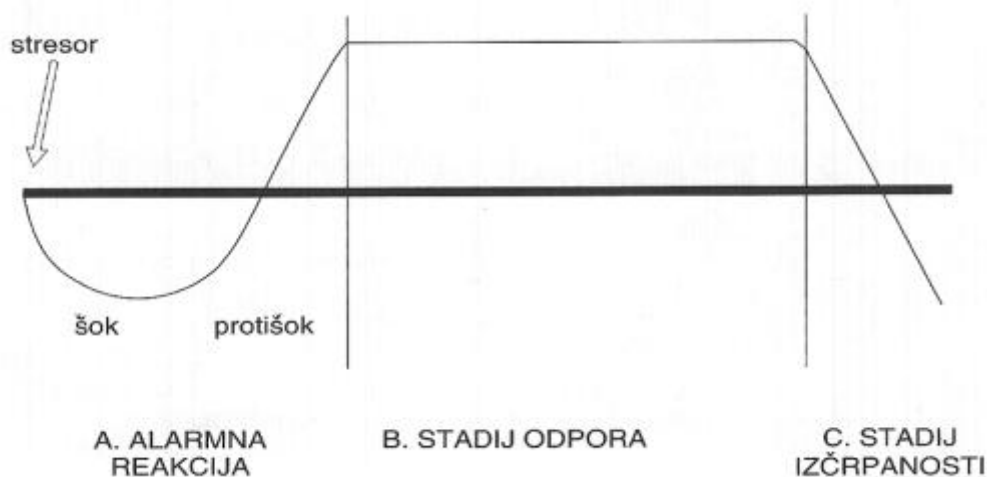
Jeretič N. Biologija stresa in posttravmatska stresna motnja.

Univerza na Primorskem, Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije, 2013

glukoze v krvi). Odpornost organizma na stresorje začasno pade pod normalno raven, kar povzroči določeno stopnjo šoka (npr. krvožilni šok). V fazi antišoka prihaja do obratnih sprememb; krvni tlak se zviša, poveča se mišični tonus ter raven glukoze v krvi, kar ima za posledico prehajanje v naslednjo fazo, fazo odpora.

Najbolj patogeni učinki *faze odpora* so povečano sproščanja kortikotropina in kortikosteroidov. Nadledvična žleza sprošča velike količine glukokortikoidov, kar lahko pripelje do glukoneogeneze⁴. Stresni hormoni kot so kateholamini in glukokortikoidi imajo pomembno adaptivno funkcijo, kar organizmu povečuje možnost preživetja. Toda če so učinki stresa podaljšani, lahko prihaja do izčrpavanja energetskih virov organizma in posledično do faze izčrpanosti.

V *fazi izčrpanosti* so adaptivni mehanizmi porušeni ter pride do motenj v delovanju organizma. Učinki stresa so odvisni od moči in trajanja vplivov stresorjev ter zaščitnih mehanizmov organizma (Gozhenko idr., 2009).



Slika 12 Splošni prilagoditveni sindrom (pridobljeno na <http://www.izboljšanje-delovnega-okolja.si/sl/raziskave/stres>, 7.7.2013)

Pogosta in dolgotrajna fiziološka dogajanja stresne reakcije vplivajo na srce in ožilje, na prebavni sistem, na imunski sistem. Kroničen stres lahko tako preraste v različne bolezni. Poleg tega se spremenijo vedenjski vzorci in življenjski stil, npr. povečano pitje alkohola, povečano kajenje, premalo spanja, spremenjeni prehrabni vzorci ipd., kar povečuje tveganje za razvoj različnih bolezni.

⁴ Tvorba glukoze iz beljakovin, zaradi pomanjkanja vnosa ogljikovih hidratov

7 POSTTRAVMATSKA STRESNA MOTNJA (PTSM)

7.1 Pojmovanje PTSM

Travmatični dogodki kot so vojne, naravne katastrofe (potresi ali orkani), teroristični napadi, prometne nesreče, spolne zlorabe in druge oblike hudega nasilja imajo lahko za posledico hude in kronične čustvene motnje (Bear idr., 2007; Meyer in Quenzer, 2005). Vojni veterani so pri tem najbolj ranljiva skupina, čeprav so ogroženi tudi vsi tisti, ki so žrtve nasilja ali ki so doživeli hudo prometno nesrečo ali nenadoma izgubili ljubljeno osebo (Meyer in Quenzer, 2005). Zaradi vpliva naštetih zunanjih dejavnikov lahko pride do razvoja PTSM s simptomi povečane tesnobe, motnje spomina in vsiljivih misli (Bear idr, 2007; McNally, 2006) kot tudi nočnih mor in nenadnih prebliskov travmatičnih dogodkov (Meyer in Quenzer, 2005).

Ameriško psihiatrično združenje (APA) (2013), definira PTSM kot hudo stanje, ki se lahko razvije potem, ko je oseba izpostavljena enemu ali večjem številu travmatičnih dogodkov kot so spolne zlorabe, hude telesne poškodbe ali grožnje smrti. Pri postavljanju diagnoze se upoštevajo simptomi kot so moteči ponavljajoči prebliski, izogibanje ali izguba spominov na dogodek in visoka stopnja tesnobe, ki je prisotna več kot mesec dni po travmatičnem dogodku. Osnovni simptom PTSM je ponovno podoživljanje travmatičnega dogodka, kot da bi se dejansko dogajal v sedanjosti (Jaggi idr., 2011).

Stališče britanskega Nacionalnega kooperativnega centra za duševno zdravje (NCCMH) (2005) je, da večina ljudi, ki so doživeli travmatski dogodek, ne bo razvila motnje, a je pri tem ženska populacija bolj dovzetna za razvoj PTSM, medtem ko je razvoj motnje pri otrocih manj verjeten kot pri odraslih, posebej če so v času travme mlajši od 10 let.

7.2 Živalski modeli in stres

Živalski modeli so ključnega pomena za razumevanje patofiziologije s stresom povzročenih vedenjskih sprememb ter za razvoj učinkovitega zdravljenja. Študije na živalih omogočajo uvid v molekularne in celične spremembe, ki so povezane s stresom in posledično PTSM (Jaggi idr., 2011).

Živalski modeli na podlagi katerih lahko sklepamo o biološkem odzivu na stres so potapljanje v hladni vodi brez izhoda v sili, izolacija v hladnem okolju, stres povzročen z imobilizacijo/zadrževanjem, zadrževanje v hladni vodi, električni šoki, prisilno plavanje, prikrajšanje hrane pri dejavnosti, izolacija novorojenčka, izpostavljanje plenilcu, sprememba dnevno-nočne svetlobe, hrup, model PTSM in kronično nepredvidljiv model

Jeretič N. Biologija stresa in posttravmatska stresna motnja.

Univerza na Primorskem, Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije, 2013

stresa. Niz modelov je bil razvit s pomočjo simulacij kliničnih stanj bolečine z raznoliko etiologijo⁵. Za PTSM so ključni modeli na podlagi izpostavljenosti plenilskemu stresu in socialni stres (Jaggi idr., 2011).

Eden najpogostejših živalskih modelov za PTSM je izpostavljanje glodavcev vonju plenilca (Mackenzie, 2010). Pri tem modelu so podgane izpostavljene vonju plenilca (po navadi mačke) dvakrat, da bi lahko ustvarile spomin na travmatičen dogodek. Podgane so dejansko ločene od mačke s plastično pregrado. Pri drugem izpostavljanju se spremenijo prejšnji pogoji (svetloba, kletka in podobno), da bi zmanjšali vpliv predvidevanja.

Cohen in Yehuda (2011) na podlagi študije na živalih poročata o bistveno večji dovzetnosti za akuten in kroničen stres pri samcih kot pri samicah. Epidemiološke študije pa poročajo, da so ženske v primeru izpostavljenosti travmi bolj dovzete za razvoj s stresom povezanih motenj kot je akutna stresna motnja ter PTSM (Bangasser, 2013).

Idealen živalski model bi moral biti sposoben reproducirati vsakega od različnih vidikov stresnega odziva. Moral bi tudi omogočiti naravno posnemanje napredovanja bolezni (Jaggi idr., 2011).

7.3 Učinki zgodnjega stresa na razvoj PTSM

Živalski modeli ponujajo številne dokaze, da zgodnje izkušnje v življenju vplivajo na spoprijemanje s stresom v odraslosti (Meyer in Quenzer, 2005). V eksperimentu so dnevno za 15 minut ločevali mlade podgane od mater ter jih negovali. Kasneje so se pokazale pomembne razlike v odzivih na stresne situacije. Podgane ločene od matere so bile manj plašne v novih okoljih in aktivacija HPA osi je bila manjša. Med stresno situacijo so v krvi izmerili nižjo raven ACTH in glukokortikoida. Značilna je tudi nižja raven CRF v hipotalamusu.

Po drugi strani zgodnje negativne izkušnje pripomorejo k slabšim zmožnostim posameznika za spoprijemanje s stresom ter celo k razvoju nekaterih motenj (McCrorry idr., 2012).

Raziskave, ki pričajo o zgodnjem vpliva stresa na razvoj PTSM v kasnejšem obdobju življenja (Gillespie in Nemeroff, 2007), kažejo, da stresni življenjski dejavniki pomembno vplivajo na kodiranje DNA proteinov (Epel, Blackburn, Lin, Dhabhar, Alder, Morrow in

⁵Etiologija v medicinskem izrazju pomeni vedo o vzrokih bolezni, uporablja pa se tudi kot sopomenka za bolezenski vzrok.

Jeretič N. Biologija stresa in posttravmatska stresna motnja.

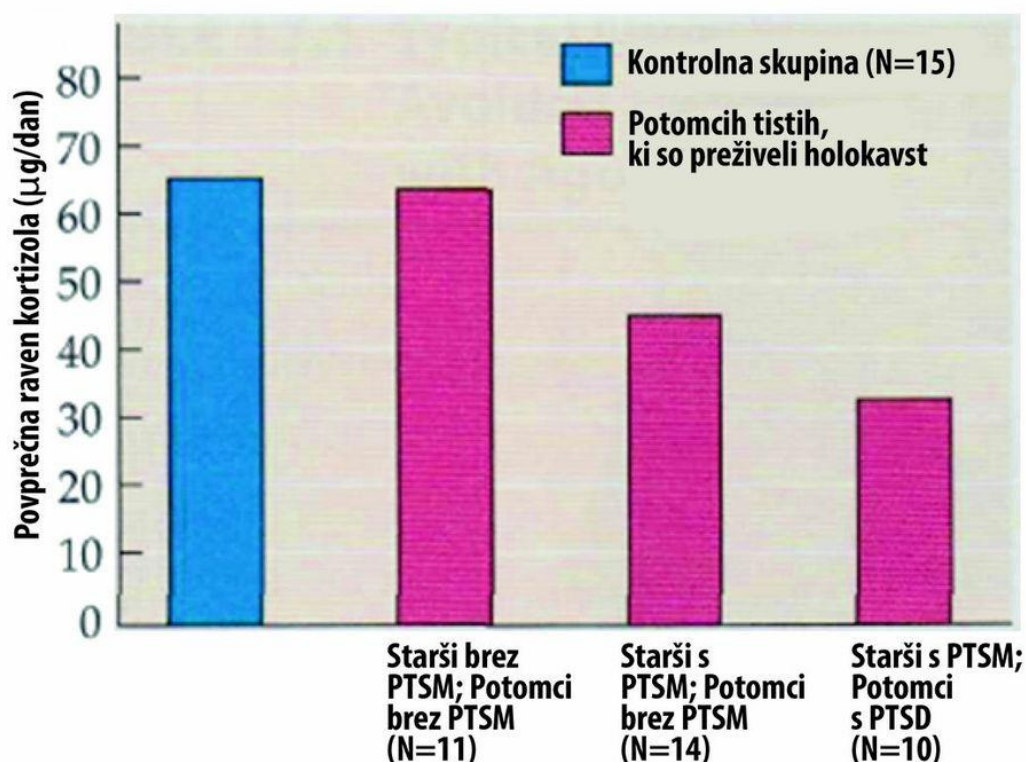
Univerza na Primorskem, Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije, 2013

Cawthon, 2004). Lahko sklepamo, da kroničen stres vpliva na izražanje genov in tako spreminja biologijo posameznika.

7.4 Epigenetski vpliv na stres

Pri otrocih staršev s PTSM je prisotno povečano tveganje za razvoj simptomov PTSM kot tudi nižja raven kortizola v krvi (Meyer in Quenzer, 2005). Hormonska razlika je lahko biomarker, ki napoveduje ranljivost.

Nizka raven stresnega hormona se povezuje z anksiozno motnjo, ker je mehanizem povratne zanke, ki ustavlja sproščanje kortizola pri ljudeh s PSTM preobčutljiv (Meyer in Quenzer, 2005; Bremner, Elzinga, Schmahl in Vermetten, 2008). Medtem ko zagotovo obstaja genetski prispevek k tej občutljivosti, je pomemben dejavnik tudi obseg socialne podpore po travmi. Dodaten dejavnik, ki povečuje tveganje ne samo za PTSM, temveč tudi za druge anksiozne motnje in z njimi povezane depresije, je zgodovina kroničnega stresa, zlorabe ali travme.



Slika 13 Povprečne ravni kortizola v krvi, pri potomcih tistih, ki so preživeli holokavst, in kontrolne skupine (povzeto po Yehuda idr., 2000).

Jeretič N. Biologija stresa in posttravmatska stresna motnja.

Univerza na Primorskem, Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije, 2013

Slika 13 kaže, da imajo preiskovanci, ki so potomci staršev brez zgodovine PTSM ter sami nimajo simptome motnje, podobno raven kortizola kot kontrolna skupina. Družinska zgodovina PTSM se povezuje z zmanjšanim nivojem kortizola v primeru odsotnosti simptomov. Najnižja raven kortizola je zabeležena pri preiskovancih s PTSM, ki so imeli tudi družinsko zgodovino te motnje (Yehuda idr., 2000).

8 CELOVIT PRISTOP PRI DIAGNOSTICIRANJU PTSM

PTSM je trenutno diagnosticirana samo na podlagi kliničnih intervjujev, kjer bolniki včasih napačno ali zavajajoče interpretirajo svoja čustva. Pogosto zato, ker se trudijo na vse možne načine izogniti situacijam in pogovorom, ki bi jih lahko spominjali na travmatične dogodke (Meyer in Quenzer, 2005).

Psihiatri, nevrobiologi, strokovnjaki na področju podatkovnega rudarjenja in še mnogi drugi znanstveniki s sorodnih področij združujejo moči v prizadevanju, da bi našli boljše načine diagnosticiranja in potencialnega zdravljenja PTSM, ki ima za posledico izčrpavajočo anksioznost (Graham in Milad, 2011) ali depresijo, pa tudi bolezni srca in ožilja. Pri tem uporabljajo sodobna znanja predvsem na področju genetike, radiologije (slikanje možganov) ter fizioloških meritev (Mackenzie, Nalivaiko, Beig, Day in Walker, 2010), da bi poskušali ugotoviti vzorce, ki se lahko uporabljajo za diagnosticiranje bolezni in potencialno izboljšanje zdravljenja.

Slikanja možganov kažejo na degenerativne spremembe v možganih žrtev travmatskih motenj zlasti v hipokampusu, amigdali ter medialnem prefrontalnem korteksu (Kolassa in Elbert, 2007; Shansky in Lipps, 2013). Motnje v delovanju prefrontalnega korteksa imajo lahko reverzibilen učinek, kar govori v prid nevroplastičnosti možganov (Liston, McEwen, Casey, in Posner, 2009).

Tehnologija DNA čipov in mikromrež ima veliko uporabnost pri odkrivanju genov vključenih v bolezenske fenotipe, diagnosticiranju obolenj in odkrivanju novih učinkovin na področju farmakogenomike in toksikologije (Juvan in Rozman, 2006), kar omogoča odkrivanje skupine biomarkerjev na različnih ravneh pri imunskem odzivu, ekspresiji genov in metabolizmu, ki so vpeti v stresni odziv organizma (Aich idr., 2009).

Cilj pri diagnosticiranju PTSM je razvoj bioloških označevalcev (biomarkerjev) na podlagi katerih bi zdravniki lahko bolj učinkovito napovedovali, katero zdravljenje bi pri posamezniku imelo najboljše učinke (Aich idr., 2009). Na današnji stopnji razvoja medicine ne poznamo niti posamezne vrste zdravljenja niti kombinacije (npr. psihoterapija in zdravila), ki bi bila povsem uspešna. Raznovrstni in dolgotrajni psihoterapevtski ukrepi le ublažijo simptomatiko in olajšajo trpljenje (Tomori in Ziherl, 1999). Vojni veterani so najbolj ranljiva skupina, čeprav so ogroženi tudi vsi tisti, ki so žrtve nasilja, ki so doživeli hudo prometno nesrečo ali pa nenadoma izgubili ljubljeno osebo (Meyer in Quenzer, 2005).

Jeretič N. Biologija stresa in posttravmatska stresna motnja.

Univerza na Primorskem, Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije, 2013

Vsak primer PTSM je edinstven, ker je način na katerega se posameznik odzove na travmatski stres - odvisen od preteklih izkušenj (Kappor idr., 2006; Rutter, 2012), mehanizmov spoprijemanja s stresom ter socialne podpore, kakor tudi od genetike in hormonov. Vsi ti dejavniki vplivajo na doživljanje travmatične izkušnje ter puščajo strukturno in funkcionalno sled na možganih (Kolassa in Elbert, 2007).

Razvoj kvantitativnih biomarkerjev pridobljenih iz krvi, urina ali fMRI (Graham in Milad, 2011) omogoča širši vpogled pri diagnosticiranju PTSM. V postopku zdravljenja biomarkerji omogočajo uvid v učinkovitost predpisane terapije.

Šele na podlagi bioloških, psiholoških ter socialnih značilnosti slehernega posameznika je moč sklepati o simptomatiki oziroma možnih ukrepih pri zdravljenju PTSM.

9 SKLEPI

Ključna teza dela je usmeritev pozornosti na trenutno pomanjkljiv pristop k diagnosticiranju PTSM, ki temelji izključno na kliničnem intervjuju. Menim, da bi bil nujen celovitejši pristop, ki bi poleg kliničnih intervjujev vključeval tudi kvantitativne biomarkerje pridobljene iz krvi, urina ali fMRI. To bi pomembno dopolnilo sedanjo prakso in omogočilo diagnosticiranje PTSM tudi v številnih primerih, ki danes niso zaznani kot motnja.

V delu so po osnovni definiciji stresa ter razmerja med le-tem in homeostazo prikazana biološka struktura in biološki mehanizmi, na katerih temelji človekov odziv na stres. Predstavljena je nevroanatomija, endokrini sistem in nevrokemija kot osnovna podlaga za razumevanje tega pojava. V nadaljevanju je prikazana HPA stresna os kot temeljni biološki mehanizem, ki nam pomaga razumeti dinamiko odziva na stresne situacije.

Prikazu biološke strukture in bioloških mehanizmov sledi opis stresnih motenj s poudarkom na PTSM. Prikazane so biološke in psihološke posledice patološkega odziva na stres, ki je sicer v osnovi naravni mehanizem za ohranjanje homeostaze.

Prikaz biološke podlage psiholoških procesov na izpostavljenem področju omogoča celovitejši pogled na opisani pojav. Upoštevanje biološke podlage pri diagnosticiranju PTSM pa lahko pomembno vpliva na ustrezno odkrivanje te motnje in hitrejše odpravljanje negativnih posledic, ki jih ima na življenje prizadetega posameznika in njegove okolice.

10 VIRI

- Adamec, R.E., Blundell, J. in Burton, P. (2005). Neural circuit changes mediating lasting brain and behavioral response to predator stress. *Neurosci Biobehav Rev* 29, 1225-1241.
- Afrermand, D. in Stoll, O. (2000). Effects of physical exercise on self-concept and well being. *International Journal of Sport Psychology*, 30, 47–65.
- 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.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth ed.)*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Bangasser, D.A. (2013). Sex differences in stress-related receptors: "micro differences with "macro" implications for mood and anxiety disorders. *Biology of Sex Differences*, 4.
- Bazhan, N. in Zelena, D. Food intake regulation during stress by the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Brain Research Bulletin*, 95, 46-53.
- Bear, M.F., Connors, B.W. in Paradiso, M.A. (2007). *Neuroscience: exploring the brain - 3rd ed.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Benarroch, E.E. (2009). The locus coeruleus norepinephrine system: functional organization and potential clinical significance. *Neurology*, 17;73 (20), 1699-1704.
- Bracha, H.S., Garcia-Rill, E., Mrak, R.E. in Skinner, R. (2005). Postmortem locus coeruleus neuron count in three American veterans with probable or possible war-related PTSD. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 17(4), 503-509.
- Bremner, J.D., Elzinga, B., Schmahl, C. in Vermetten, E.E. (2008). Structural and functional plasticity of the human brain in post-traumatic stress disorder. *Prog Brain Res*, 167, 171-186.
- Cantor C. (2009). Post-traumatic stress disorder: evolutionary perspectives. *The Royal Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 43, 1038–1048.
- Carless, D. in Douglas, K. (2010). *Sport and Physical Activity for Mental Health*. Oxford: Wiley-Blackwell.
- Cohen, H. in Yehuda, R. (2011). Gender differences in animal models of posttraumatic stress disorder. *Disease Markers*, 30, 141-150.
- de Kloet, C.S., Vermetten, E., Geuze, E., Kavelaars, A., Heijnen, C.J. in Westenberg, H.G. (2006). Assessment of HPA-axis function in posttraumatic stress disorder: pharmacological and non-pharmacological challenge tests, a review. *J Psychiatr Res*. 40 (6), 550-67.
- Dougherty, P. Hypothalamus: structural organization. *Neuroscience Online*. Pridobljeno julij 2013 na <http://neuroscience.uth.tmc.edu/s4/chapter01.html>

- Epel, E.S., Blackburn, E.H., Lin, J., Dhabhar, F.S., Alder, N.E., Morrow, J.D. in Cawthon, R.M. (2004). Accelerated telomere shortening in response to life stress. *National Academy of Sciences*, 101 (49), 17312-17315).
- Fernández-Guasti, A., Fiedler, J. L., Herrera, L. in Handa, R. J. (2012). Sex, Stress, and Mood Disorders: At the Intersection of Adrenal and Gonadal Hormones. *Horm Metab Res*, 44 (08), 607-618.
- Filipovic, D. in Pajovic, S.B. (2009). Differential regulation of CuZnSOD expression in rat brain by acute and/or chronic stress. *Cell Mol Neurobiol*, 29, 673-681.
- Gillespie, C.F. in Nemeroff, C.B. (2007). Corticotropin-releasing factor and the psychobiology of early-life stress. *Current directions in psychological science*, 16 (2), 85-89.
- Gozhenko, A.I., Gurkalova, I.P., Zukow, W., Kwasnik, Z. in Mroczkowska, B. (2009). *PATHOLOGY - Theory. Medical Student's Library*. Radom: Walery Zukow.
- Graham, B.M. in Milad, M.R. (2011). The study of fear extinction: Implications for anxiety disorders. *Am J Psychiatry*, 168, 1255-1265.
- Hadany, L., Beker, T., Eshel, I. in Feldman, M.W. (2006). Why is stress so deadly? An evolutionary perspective. *The Royal Society*, 273, 881-885.
- Jaggi, A.S., Bhatia N., Kumar N., Singh N., Anand P. in Dhawan R. (2011). A review on animal models for screening potential anti-stress agents. *Neurol Sci*, 32, 993-1005.
- Juvan, P. in Rozman, D. (2006). Tehnologija DNA mikromrež in njena uporaba v medicini. *Informatica Medica Slovenica*, 11(1), 1-15.
- Kajtna, T. (2005). Stres in spoprijemanje s stresom. V T. Kajtna in M. Tušak (ur.), *Psihologija športne rekreacije* (str. 70-94). Ljubljana: Fakulteta za šport, Inštitut za šport.
- 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. *J Physiol* 572.1, 31-44.
- 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.
- Liston, C., McEwen, B.S., Casey, B.J. in Posner, C.M. (2009). Psychosocial stress reversibly disrupts prefrontal processing and attentional control. *National Academy of Sciences*, 106 (3), 912-917.
- Nestler, E.J., Hyman, S.E. in Malenka, R.C. (2009). *Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience*. New York: McGraw-Hill Companies, Inc.
- Mackenzie, L., Nalivaiko, E., Beig M.I., Day, T.A. in Walker F.R. (2010). Ability of predator odour exposure to elicit conditioned versus sensitised post traumatic stress disorder-like behaviours, and forebrain FosB expression, in rats. *Neuroscience*, 169, 733-742.

- McCrary, E., De Brito, S.A. in Viding, E. (2012). The link between child abuse and psychopathology: a review of neurobiological and genetic research. *J R Soc Med.*, 105 (4), 151-6.
- McNally, R.J. (2006). Cognitive abnormalities in posttraumatic stress disorder. *Trends in Cognitive Sciences*, 10, 271-277.
- Meyer, J. S. in Quenzer, L. F. (2005). *Psychopharmacology: drugs, the brain, and behavior*. Sunderland: Sinauer Associates, Inc.
- Musek, J. (2005). *Predmet, metode in področja psihologije*. Ljubljana: Filozofska fakulteta, Oddelek za psihologijo.
- National Collaborating Centre for Mental Health (UK) (2005). Post-Traumatic Stress Disorder: The Management of PTSD in Adults and Children in Primary and Secondary Care. *NICE Clinical Guidelines*, 26, Gaskell (Royal College of Psychiatrists). Pridobljeno julija 2013 na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56494/>
- Nestler, E.J., Hyman, S.E. in Malenka, R.C. (2009). *Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience*. New York: McGraw-Hill Medical.
- 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. *Learn Mem* (15), 271-280.
- Ramos, B.P. in Arnsten, A.F.T. (2007). Adrenergic pharmacology and cognition: Focus on the prefrontal cortex. *Pharmacology & Therapeutics*, 113, 523–536.
- Ravindran, R., Rathinaswamy, S.D., Samson, J. in Senthilvelan, M. (2005). Noise-stress-induced brain neurotransmitter changes and the effect of *Ocimum sanctum* (Linn) treatment in albino rats. *J Pharm Sci* (98), 354–360.
- Robles, T.F., Glaser, R. in Kiecolt-Glaser, J.K. (2005). Out of balance. A new look at chronic stress, depression, and immunity. *Current directions in psychological science*, 14 (2), 111-115.
- Russ, T.C., Stamatakis, E., Hamer, M., Starr, M.J., Kivimäk, M. in Batty, G.D. (2012). Association between psychological distress and mortality: individual participant pooled analysis of 10 prospective cohort studies. *BMJ* 345 (e4933).
- Rutter, M. (2012). Achievements and challenges in the biology of environmental effects. *PNAS*, 109 (2), 17149–17153.
- Sajdyk, T.J., Johnson, P.L., Leitermann, R.J., Fitz1, S.D., Dietrich, A., Morin, M., Donald R., Gehlert, D.R., Urban, J.H. in Shekhar, A. (2008). Neuropeptide Y in the Amygdala Induces Long-Term Resilience to Stress-Induced Reductions in Social Responses But Not Hypothalamic–Adrenal–Pituitary Axis Activity or Hyperthermia. *The Journal of Neuroscience* 28 (4), 893-903.
- Selye, H. (1982). History of the Stress Concept, Chapter 2. V L. Goldberger in S. Breznitz (ur.), *Handbook of stress: theoretical and clinical aspects*. Free Press.

Jeretič N. Biologija stresa in posttravmatska stresna motnja.

Univerza na Primorskem, Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije, 2013

Shansky, R.M. in Lipps, J. (2013). Stress-induced cognitive dysfunction: hormone-neurotransmitter interactions in the prefrontal cortex. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 123.

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

Tomori, M. in Zihlerl, S. (1999). *Psihiatrija*. Ljubljana: Medicinska fakulteta.

van Venrooij, J.A.E.M., Fluitman, S.B.A.H.A, Lijmer J.G., Kavelaars A., Heijnen Cobi J.,

Westenberg Herman G. M., Kahn R.S. in Gispen-de Wied Christine C. (2010). Impaired

Neuroendocrine and Immune Response to Acute Stress in Medication-Naive

Patients With a First Episode of Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 38 (2), 272–279.

World Health Organization (2005). Promoting Mental Health. Concepts, emerging evidence and practice. Pridobljeno aprila 2012 na

http://www.who.int/mental_health/evidence/MH_Promotion_Book.pdf

Yehuda, R., Bierer, L. M., Schmeidler, J., Aferiat, D. H , Breslau, I., and Dolan, S. (2000).

Low Cortisol and risk for PTSD in adult offspring of holocaust survivors. *Am. J.*

Psychiatry, 157, 1252-1259.

Žvelc, G. (2011). *Razvojne teorije v psihoterapiji*. Ljubljana: IPSA.