

Chronický stres jako rizikový faktor onemocnění CNS

Pro reakci lidského organismu na stres má zásadní význam aktivita regulační osy hypothalamus-hypofýza-nadledvinky (HPA, hypothalamic-pituitary-adrenal axis). Krátkodobá stimulace této osy akutním stresem vede k přechodně zvýšené hladině katecholaminů a glukokortikoidů. Při chronickém stresu vzniká maladaptivní reakce s dlouhodobě zvýšenou hladinou glukokortikoidů, především kortizolu, která způsobuje v organismu řadu patologických změn. Mezi systémy takto poškozované chronickým stresem patří i samotný centrální nervový systém (CNS), který se tak nejen podílí na patologických mechanismech zprostředkujících reakci na stres, ale i na negativních důsledcích tohoto stresu.

Oblasti mozku významné pro reakci na stres

Pro reakci na chronický stres mají zvláštní význam některé specifické oblasti mozku. Patří mezi ně hipokampus, amygdala a prefrontální kůra (PFC, prefrontal cortex). Hipokampus je oblast ve středním temporálním laloku, který slouží k učení a zapamatování prostorových informací a zpracování kontextových aspektů emočních událostí a regulaci viscerálních funkcí, včetně osy hypothalamus-hypofýza-nadledvinky. Amygdala sousedí s hipokampem, přiřazuje emoční význam událostem v prostředí a reguluje fyziologické a behaviorální reakce na tyto události. PFC je součástí frontálního laloku, je spojena s hipokampem a široce zapojena do vyšších kognitivních funkcí i do řízení emocí, včetně reakce na stres. Pokud je situace subjektivně vnímána jako stresující, tyto oblasti reagují koordinovaně. Amygdala a hipokampus, tedy limbické mozkové struktury, zpracovávají zkušenosti propojením s nižšími vegetativními oblastmi jako je hypothalamus a mozkový kmen a vyššími kortikálními oblastmi, zejména PFC. Existují mechanismy, pomocí nichž se PFC pokouší uplatnit určitou míru kontroly nad limbickými strukturami, a opačně směřující mechanismy, kterými limbické mozkové struktury vykonávají určitou míru kontroly nad PFC. Projekce z amygdaly do kortexu mohou být intenzivnější než projekce probíhající obráceným směrem. Proto mohou emoce (například strach) převzít kontrolu nad chováním.¹



Emoce, především strach, jsou důležitým prostředníkem nebo mobilizátorem aktivity a přinášejí fyziologické a behaviorální důsledky, jako je útok nebo útěk.

Emoce, především strach, jsou důležitým prostředníkem nebo mobilizátorem aktivity a přinášejí fyziologické a behaviorální důsledky, jako je útok nebo útěk. Další částí limbického systému je thalamus, který vysílá motorické a senzorické signály do PFC, kde jsou zpracovávány a interpretovány. V rámci silných emocí jako je strach, existují dvě cesty. První zahrnuje senzorické informace postupující z thalamu do mozkové kůry a poté do amygdaly, která

pak aktivuje sympatický nervový systém (SNS) a osu HPA s výslednou zvýšenou hladinou kortizolu a adrenalinu. Druhá cesta zahrnuje smyslové informace postupující z thalamu přímo do amygdaly (v důsledku toho, že jsou spouštěny zkušenostmi, které dříve vytvářely strach), nejprve obchází mozkovou kůru (PFC) a přímo aktivuje SNS. Mezi hipokampem a PFC dochází k mnoha vzájemným kontaktům. Například pokud by se aktivovala některá z výše uve-

dených cest, může hipokampus (bohatý na receptory glukokortikoidů) modulovat stresovou reakci inhibicí nebo aktivací kortikoliberinu (CRH, corticotropin releasing hormone) z hypothalamu, který prostřednictvím osy HPA stimuluje uvolnění kortizolu z kůry nadledvin. V situacích chronického stresu může dojít k poruše hipokampu, který pak není schopen ukončit stresovou reakci, což vede ke zvýšené aktivitě osy HPA a následnému škodlivému dlouhodobému zvýšení hladin kortizolu a katecholaminů. Stresová reakce je také spojena se stresovou reaktivitou amygdaly; ta určuje emocionální obsah událostí (jako je strach), hipokampus přispívá k vytváření kontextu těchto událostí.^{2,3}

Tyto mechanismy mají svůj význam i v reakci CNS na chronický stres. Pokud je určitý sled událostí přijímán jako dlouhodobě stresující emocionální zkušenost, může dojít k silné reakci amygdaly, a v hipokampu mohou nastat specifické neuroplastické změny, které vedou ke sníženému spojení s PFC. To má za následek zvýšenou zranitelnost vůči životním zkušenostem a následně menší kontrolu směrem shora dolů. Jinak řečeno, snížená funkčnost hipokampu v důsledku chronického stresu zhoršuje inhibiční kontrolu PFC nad amygdalou. A snižuje schopnost zpracovávat informace v nových situacích a rozhodovat o tom, jak se vypořádat s novými stresory.^{4,5}

Stres, atrofie a poškození mozkových struktur: mechanismy neurodegenerace

Působením chronického stresu může mozek procházet strukturálními změnami, které vedou k atrofii hipokampu, amygdaly a PFC. S chronickým stresem se dendrity v neuronech v hipokampu a PFC zmenšují, zkracují a méně rozvětvují a tyto změny vedou ke poruchám funkce synapsí.⁶ Tyto změny dále poškozují kognitivní funkce. Neurodegenerativní změny a stres úzce souvisí. Byla prokázána souvislost mezi intenzitou chronického stresu, rizikem s věkem související degenerace CNS a střední délkou dožití. Excesivní reakce na dlouhodobý stres může být do jisté míry geneticky podmíněna, ale také může jít o faktor získaný v raném dětství. Patofyziologie vlivu stresu na CNS, jak již bylo uvedeno, úzce souvisí s funkcí hipokampu a amygdaly, jejíž funkce je důležitá pro „trénink“ v tlumení strachu. Stres má významný vliv na degeneraci neuronů v mozku, zejména v hipokampu; zvláště významná je přitom role uvolňování CRH a produkce kortizolu. Mezi patofyziologickými mechanismy vzniku různých neurodegenerativních onemocnění vlivem chronického stresu existují obdoby.⁷

Jednou ze základních hypotéz vlivu stresu na CNS je hypotéza glukokortikoidní kaskády, tedy chronické excitace

osy HPA s následnou zvýšenou hladinou kortizolu, která vede postupně k trvalému poškození mozkových struktur jako je hipokampus a PFC. Glukokortikoidy také potencují uvolňování škodlivých extracelulárních hladin excitotoxických aminokyselin (EAA) pod vlivem stresu, jako je glutamát, což se děje například v hipokampu, amygdale a PFC. Skutečnost, že se všechny tyto oblasti mozku stávají terčem chronického stresu, naznačuje, že výsledná atrofie a poškození těchto struktur může být způsobeno společným mechanismem.⁸ Součástí tohoto mechanismu mohou být například molekuly zapojené do stresem indukované dendritické remodelace, glukokortikoidy, deficit glutamátu v mozku, zvýšené uvolňování EAA a změny aktivity gliových buněk, které mohou vést ke ztrátě neuronů v těchto oblastech CNS.⁵

Pokud jde o charakter stresových situací, které mohou způsobit uvedené změny v CNS, existují například důkazy o škodlivých účincích vyplývajících ze sociální izolace, osamělosti, svůj vliv má i nízký socioekonomický status (SES). Například chronický stres spojený s tím, že jednotlivci vnímají sami sebe jako osoby s nízkým sociálním postavením, je spojen se sníženým objemem šedé hmoty v přední cingulární části PFC. Tato oblast hraje roli v tom, jak lidé zažívají emoce a reagují na psychosociální

Existují například důkazy o škodlivých účincích vyplývajících ze sociální izolace, osamělosti, svůj vliv má i nízký socioekonomický status.





stres. Předpokládá se, že tento mechanismus je důležitý pro míru dopadu stresu na stav CNS.⁹ Mechanismy neurodegenerativních změn způsobených stresem u různých neurodegenerativních onemocnění mohou být obdobné. Zaměříme se na tři z nich: Alzheimerovu chorobu, Parkinsonovu nemoc a roztroušenou sklerózu.

Alzheimerova nemoc

Jak bylo prokázáno, dlouhodobý stres způsobuje poruchy výkonnosti paměti, což je jeden ze základních projevů Alzheimerovy nemoci (AN). Navíc v reakci na stres může docházet neurodegenerativními mechanismy k atrofii hipokampu, tedy struktury, která hraje zásadní roli v ukládání různých událostí a vjemů v dlouhodobé paměti. Neuronální degenerace a ztráta synaptických spojení je hlavním korelátorem závažnosti kognitivní poruchy. Ztrátou synaptických spojení jsou postiženy aferentní i eferentní dráhy hipokampu, což souvisí s klinickým obrazem demence. Deficit paměti je způsoben stresem spojenou vysokou produkcí kortizolu, která potlačuje hipokampální aktivitu a vede ve svém důsledku k atrofii hipokampu. Souhrnně řečeno, stresem způsobená aktivace osy HPA může vést k procesům způsobujícím destrukci hipokampu a poruchy paměti; zásadní roli

v tom hrají glukokortikoidy. Na rozdíl od působení katecholaminů, které způsobují poruchy vybavování emočně laděných vzpomínek (spojených s funkcí amygdaly), glukokortikoidy ovlivňují hipokampální synaptickou plasticitu a dlouhodobě zvýšená hladina kortizolu může vést ke ztrátě neuronů, zvláště v oblasti hipokampu.¹⁰

U seniorů je hipokampus citlivější na stres a tato zranitelnost může být u AN zvýšena. Mezi faktory, které se účastní neurodegenerace u Alzheimerovy choroby, patří tvorba amyloidu beta, který vytváří tzv. senilní plaky, dále degenerace tau-proteinu a kyslíkové radikály, respektive oxidativní stres. Oxidativní stres vede k zánětlivým změnám, je zesilován dlouhodobým psychosociálním stresem a je důležitým faktorem změn v neuronální signalizaci, které vedou u pacientů s AN k neurodegeneraci a demenci. Svou roli v tomto procesu hraje zánětlivá aktivace mikroglie (mikroglia), která je významným faktorem vzniku senilních plaků. Svou významnou úlohu má zvýšená produkce prozánětlivě působícího interleukinu-6 (IL-6). Bylo prokázáno, že dlouhodobý psychosociální stres je spojen se zvýšenou expresí IL-6, chronický stres proto může významně přispět k etiopatogenetickým procesům, které jsou podkladem vzniku AN.¹¹⁻¹³

Dlouhodobý stres způsobuje poruchy výkonnosti paměti, což je jeden ze základních projevů Alzheimerovy nemoci.

Jak bylo uvedeno, působení chronického stresu jako rizikového faktoru vzniku neurodegenerativních chorob je přinejmenším zčásti zprostředkováno perzistující zvýšenou hladinou glukokortikoidů (GC). Glukokortikoidy mají zásadní modulující účinek na funkci mozku od raného dětství až po pozdní životní fáze. Jejich působení je zprostředkováno dvěma typy receptorů: mineralokortikoidním (MR) a glukokortikoidním (GR); oba typy patří k superrodině nukleárních receptorů působících jako transkripční modulátory. Tato vazba kortizolu na MR a GR může ovlivňovat transkripci některých genů v mozkových buňkách. Expozice těchto buněk dlouhodobě zvýšené hladině kortizolu může vést k indukci remodelace neuronů, ztrátě synapsí a změnám ve funkci glie, s degenerativními změnami mozkových struktur.¹⁴ Kromě působení na expresi genů ovlivňuje zvýšená hladina kortizolu při chronickém stresu i epigenetické mechanismy, které například regulují metylaci DNA a modifikaci histonů.^{15,16} Tyto mechanismy jsou pravděpodobně příčinou jevu, kdy dlouhodobý stres v průběhu dětství může přispívat ke vzniku AN.^{17,18} Alzheimerovu nemoc je možno považovat za multifaktoriální onemocnění, k jehož vzniku přispívá řada vlivů (genetických a environmentálních), přičemž dlouhodobý stres je jedním z důležitých faktorů. Kromě toho může mít etiologický význam skutečnost, že chronický stres a zvýšená hladina kortizolu jsou rizikovým faktorem deprese (viz níže); a právě deprese zvyšuje riziko produkce beta amyloidu v neuronech mozku a vzniku AN.¹⁹

Parkinsonova nemoc

Parkinsonova nemoc je komplexní neurodegenerativní onemocnění zahrnující motorické a nonmotorické příznaky. Příčinou hlavních motorických příznaků jako je akinezie, klidový třes a rigidita je především zánik dopaminergních neuronů (50-60 %) v substantia nigra pars compacta (SNpc). K nemotorickým příznakům patří například olfaktorická dysfunkce, poruchy spánku, deprese, úzkost, apatie a únava (tyto příznaky se vyskytují až u 58 % pacientů), ale také kognitivní deficit (vyskytuje se až u 36 % pacientů). Celulární mechanismy vzniku těchto nonmotorických symptomů mají některé společné rysy s mechanismy vzniku Alzheimerovy nemoci, zvláště molekulární cesty aktivované stresem. Obdobně jako u pacientů s Alzheimerovou nemocí dochází u pacientů s Parkinsonovou nemocí často k dysregulaci osy HPA ze zvýšenými hladinami kortizolu. Dosavadní výzkum ukazuje, že v iniciálních stádiích Parkinsonovy nemoci mohou se stresem související změny aktivity komplexu kortizol-glukokortikoidní receptor negativně ovlivňovat kognitivní funkce jak v dopaminergních, tak nondopaminergních (serotonergních a noradrenergických) neuronálních obvodech. Svou roli v patogenezi Parkinsonovy nemoci hraje i zvýšená produkce prozánětlivých cytokinů a zánětlivé změny mikroglie, které jsou podporovány chronickým stresem a zvýšenými hladinami kortizolu. Stresem aktivovaný zánět mikroglie je také jednou z příčin poruch nálady a kognitivních poruch u pacientů s Parkinsonovou nemocí; tyto poruchy souvisejí s redukcí neurogenézí v subgranulární oblasti hipokampu.²⁰⁻²¹

Vliv stresu na výskyt neurodegenerativních onemocnění byl i předmětem studií,

kteří překvapivě ukázaly, že dlouhodobý stres zvyšuje riziko vzniku demence, způsobených nejen neurodegenerativními chorobami, ale i demence vaskulárního původu.²²

Roztroušená skleróza

Roztroušená skleróza (RS) je neurodegenerativní autoimunitní onemocnění bílé hmoty mozku, které vede ke ztrátě myelinu v zánětlivých ložiscích a k difúzní ztrátě axonů. Začíná nejčastěji mezi 20. a 30. rokem a jako jeden z rizikových faktorů se uvádí dlouhodobý stres. Pacienti s RS mohou mít na počátku onemocnění hypoaktivní osu HPA, ale v pozdějších stádiích se často objevují u pacientů zvýšené hladiny kortizolu. Komplexní patofyziologie tohoto hyperkortizolismu u RS nebyla ještě zcela uspokojivě vysvětlena, ale stres v jejím vzniku hraje významnou roli. Stres a jeho vliv na osu HPA může být tedy významným faktorem vzniku RS. Existují určité patofyziologické souvislosti mezi RS a tzv. experimentální autoimunitní encefalomyelitidou (EAE). Obě tato onemocnění vykazují etiologické spojení se stresem. Navíc RS se považuje za zánětlivé onemocnění podněcované oxidem dusnatým (NO), v jehož vzniku hraje roli aktivace prozánětlivých cytokinů. Stresem aktivované zánětlivé procesy se považují za významný etiologický faktor vzniku RS. Glukokortikoidy, výsledný produkt stresové aktivace osy HPA, jsou důležitým faktorem koordinace imunitních funkcí a pravděpodobně představují velmi důležitý faktor etiopatogenetického mechanismu vzniku RS. Vztah mezi psychosociálním stresem a vznikem i průběhem RS byl zkoumán v několika studiích, které ukázaly, že chronický psychosociální stres,

například způsobený interpersonálními konflikty nebo dlouhodobým utrpením ze ztráty blízké osoby, špatná sociální situace, úzkost a deprese se mohou stát rizikovými faktory vzniku exacerbací RS. S tím souvisí i fakt, že kognitivně-behaviorální psychoterapie zaměřená na management stresových situací se stává stále důležitější součástí komplexní léčby pacientů s RS.^{13,23-25}

Depresivní a úzkostné poruchy

Dlouhodobý stres se považuje za součást komplexu mechanismů vzniku některých duševních poruch, především deprese a úzkostných poruch. Role stresujících událostí předcházejících rozvoji deprese je v současné psychiatrii uznávána jako významný etiologický faktor. Studie ukazují, že se stresující události v období před počátkem depresivní fáze vyskytují u pacientů s touto poruchou častěji než u zdravých lidí. Vliv předcházejících stresujících událostí je relativně specifický právě pro rozvoj deprese, jak ukazuje srovnání s dalšími duševními poruchami. Ukazuje to také větší výskyt stresujících událostí před depresí, která se sekundárně rozvine jako komplikace jiné diagnózy. Stresující životní události jsou asociovány jak s „neurotickým“, tak i s „endogenním“ typem deprese. Stresující životní události mohou také modifikovat léčebnou odpověď na antidepresiva. Spojení mezi stresujícími událostmi a depresí bylo potvrzeno ve studiích, které ukázaly kauzální vztah mezi stresovými životními událostmi a depresí.

V reaktivitě na stresové podněty a pozdějším vzniku deprese mohou hrát roli stresující zážitky z raného dětství, které činí psychiku zranitelnější. Navíc stresem způsobené strukturální změny v některých oblastech mozku, především v hipokampu, mohou hrát roli v rozvoji poruch jako je deprese nebo posttraumatická stresová porucha. Pokud jde o vznik depresivní poruchy, patologická hyperreaktivita, respektive zvýšená citlivost vůči stresu na základě traumatických zážitků v dětství je často zmiňována jako etiopatogenetický faktor vzniku depresivní a úzkostné poruchy. CRH zvyšuje senzitivitu organismu na stresové podněty; hyperaktivita CRH, která vede ke zvýšeným hladinám kortizolu, může být rizikovým faktorem rozvoje depresivní a úzkostné poruchy. Excesivní či neadekvátní reakce stresové osy, deficit serotoninu a hy-



perkortizolismus patří k faktorům, které tvoří součást patofyziologie deprese a úzkostné poruchy. Pokud jde o signální molekuly, oxid dusnatý hraje významnou roli v patofyziologii deprese a úzkosti i vzhledem k tomu, že zasahuje do průběhu stresové odpovědi. Také stimulace produkce noradrenalinu, která je součástí reakce na stres, patří k rizikovým faktorům rozvoje deprese: kortikální noradrenergí degenerace, která může vzniknout i následkem prolongovaného stresu a hyperaktivity SNS, patří k faktorům patogeneze deprese. Obě jmenované komponenty stresové odpovědi, osa HPA a SNS, mohou hrát roli v rozvoji depresivní a úzkostné poruchy.

Studie ukázaly, že stres v raném dětství je spojen se zvýšeným rizikem vzniku afektivních poruch (včetně úzkostných) v dospělosti. Existuje vztah mezi těmito stresovými podněty, stimulací osy HPA, zvýšenou hladinou kortizolu a rozvojem deprese, generalizované úzkostné poruchy, panické poruchy a fobií. Svou roli v dysfunkci osy HPA v této souvislosti hraje nerovnováha mezi glukokortikoidními a mineralokortikoidními receptory. U úzkostných poruch je narušena funkce glukokortikoidních receptorů. Obecně lze říci, že dlouhodobý stres může vést k trvalejším změnám reakce na stres v pozdějším období, především v oblasti reaktivity osy HPA. Tyto přetrvávající změny mohou predisponovat jedince k rozvoji psychopatologických změn, jako jsou uvedené afektivní poruchy, včetně vzniku stavů jako je posttraumatická stresová porucha (PTSD, posttraumatic stress disorder), která se řadí mezi úzkostné poruchy.²⁶⁻²⁸

Závěr

Je stále zřejmější, že chronický stres je rizikovým faktorem vzniku řady onemocnění, která mohou postihnout jakýkoli systém organismu, včetně centrálního nervového systému. Stres má zásadní vliv na nervový systém, jeho struktury a funkce, protože je úzce spojen s jeho efekty a existuje souvislost mezi dlouhodobým stresem a vznikem neurodegenerativních chorob i některých duševních nemocí jako jsou depresivní a úzkostné poruchy. Dlouhodobým stresem jsou postiženy zvláště některé mozkové struktury, například hipokampus a amygdala. Produkty aktivova-

ných stresových odpovědí; katecholaminy a glukokortikoidy, jsou nedílnou součástí etiopatogeneze neurodegenerativních a duševních poruch. Další upřesňování jednotlivých molekulárních mechanismů je předmětem rozvíjejícího se výzkumu. V současnosti je evidentní, že stres může hrát důležitou roli ve vzniku a průběhu neurodegenerativních onemocnění a duševních poruch. Může způsobit nebo zhoršit taková onemocnění v závislosti na typu stresoru a době jeho působení na organismus. Samozřejmě existují i individuální rozdíly v citlivosti na tyto patogenní faktory. Strategie zvládání stresu a zvyšování kvality života u pacientů s neurodegenerativními a duševními poruchami proto představují důležitou komponentu léčby (ale i prevence) těchto onemocnění; tato témata jsou i výzvou pro budoucí lékařskou praxi a výzkum. ■

Literatura

1. McEwen BS, Gianaros PJ. Stress- and allostasis-induced brain plasticity. *Annu Rev Med* 2011;62:431-445.
2. Sharpley CF. Neurobiological pathways between chronic stress and depression: dysregulated adaptive mechanisms? *Clin Med Insights Psychiatry* 2009;2:33-45.
3. Admon R, Lubin G, Stern O, et al. Human vulnerability to stress depends on amygdala's predisposition and hippocampal plasticity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:14120-14125.
4. Godsil BP, Kiss JP, Spedding M, Jay TM. The hippocampal-prefrontal pathway: The weak link in psychiatric disorders? *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:1165-1181.
5. McEwen BS, Nasca C, Gray JD. Stress effects on neuronal structure: hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 2016;41:3-23.
6. McEwen BS, Getz L. Lifetime experiences, the brain and personalized medicine: An integrative perspective. *Metabolism* 2013;62,Suppl 1:S20-6.
7. Márquez C, Poirier GL, Cordero MI, et al. Peripuberty stress leads to abnormal aggression, altered amygdala and orbitofrontal reactivity and increased prefrontal MAOA gene expression. *Transl Psychiatry* 2013;3:e216.
8. McEwen BS. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain Res* 2000;886:172-189.
9. McEwen BS, Gianaros PJ. Central role of the brain in stress and adaptation: Links to socioeconomic status, health, and disease. *Ann NY Acad Sci* 2010;1186:190-222.
10. McEwen BS, Sapolsky RM. Stress and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol* 1995;5:205-216.
11. Maccioni RB, Munoz JP, Barbeito L. The molecular bases of Alzheimer's disease and other

- neurodegenerative disorders. *Arch Med Res* 2001;32:367-381.
12. Hull M, Strauss S, Berger M, Volk B, Bauer J. The participation of interleukin-6, a stress-inducible cytokine, in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Behav Brain Res* 1996;78:37-41.
13. Esch T, Stefano GB, Fricchione, et al. The role of stress in neurodegenerative diseases and mental disorders. *Neuro Endocrinol Lett* 2002;23:199-208.
14. Sousa N, Almeida OFX. Disconnection and reconnection: the morphological basis of (mal)adaptation to stress. *Trends Neurosci* 2012;35:742-751.
15. Oakley RH, Cidlowski JA. The biology of the glucocorticoid receptor: newsignaling mechanisms in health and disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1033-1044.
16. Datson NA, Morsink MC, Meijer OC, et al. Central corticosteroid actions: search for gene targets. *Eur J Pharmacol* 2008;583:272-289.
17. Borenstein AR, Copenhagen CI, Mortimer JA. Early-life risk factors for Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006;20:63-72.
18. Simard M, Hudon C, van Reekum R. Psychological distress and risk for dementia. *Curr Psychiatry Rep* 2009;11:41-47.
19. Rapp MA, Schnaider-Beeri M, Grossman HT, et al. Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:161-167.
20. Dall'è E, Mabdandl MV. Early Life stress, depression and Parkinson's disease: a new approach. *Mol Brain* 2018;11:18.
21. Vyas S, Rodrigues AJ, Silva JM, et al. Chronic stress and glucocorticoids: from neuronal plasticity to neurodegeneration. *Neural Plast* 2016, Art. ID 6391686.
22. Song H, Sieurin J, Wirdefeldt K, et al. Association of stress-related disorders with subsequent neurodegenerative diseases. *JAMA Neurol* 2020;77:700-709.
23. Michelson D, Stone L, Galliven E, et al. Multiple sclerosis is associated with alterations in hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:848-853.
24. Streng H. [The relationship between psychological stress and the clinical course of multiple sclerosis. An update]. *Psychother Psychosom Medizin Psychol* 2001;51:166-175.
25. Mitsonis CI, Potagas C, Zervas I, et al. The effects of stressful life events on the course of multiple sclerosis: a review. *Int J Neurosci* 2009;119:315-35.
26. Paykel ES. Life events and affective disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2003: 61-66.
27. Horáček J, Rozehnalová E, Rösslerová H, et al. Vliv stresujících životních událostí na rozvoj depresivní poruchy a účinnost léčby v populaci nemocných ve vyšším věku. *Čes Slov Psychiatr* 2010;106:311-317.
28. Tennant C. Life events, stress and depression: a review of recent findings. *Aust N Z J Psychiatry* 2002;36:173-182.

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.



Dlouhodobá udržitelnost Centrálního nervového systému (CNS)

1. Neuroprotektce:

- CDP cholin – Rischiaril tbl, Citicolin inj.
- Vitaminy skupiny B – DMGFEX gtt.
- Vitamin C – LipoC Askor liq/cps
- Kyselina alfa lipoová
- Omega 3 nenasycené mastné kyseliny – DHA + EPA tbl
- Omezení vlivu působení elektromagnetického vlnění

2. Podpora neurogenese a kognitivních funkcí

- GUNA-AWARENESS v oblasti pediatrie
- GUNA-GERIATRICS pro pacienty 50+
- GUNA-BDNF, NT3, NT4 pro podporu plasticity neuronů
- Aminokyselina taurin
- Podpora spánkového režimu: GUNA-MELATONIN gtt., Ginkgo biloba

3. Mentální filtr

- Pro pacienty se sklonek ke sklíčené náladě: GUNA-MOOD gtt., GUNA-SEROTONIN gtt, 2LDEP cps
- GUNA-ANTI AGE STRESS pelety pro pacienty s akutními stresovými stavy
- ENERVIN gtt – při stresu maximálně po dobu 3 měsíců, případně při akutním stresu
- 2LMISEN cps při chronicky probíhajícím stresové zátěži

4. Podpora propojení mozek – střevo:

- Ochrana nervus vagus – viz neuroprotektce bod 1
- Střevní dysbalance: Colenter LD cps, GUNA-EUBIOFLOR gtt., Proflora sáčky, vitamin D, kefir
- Drenáž střeva a podpora funkce slinivky: EPAVIN gtt.
- Podpora střevní imunity: 2LMICI cps

9. Fyzická aktivita

- Podporuje tvorbu endogenních endorfinů – vhodné podpořit GUNA-ENDORPHIN

8. Vhodná strava:

- Brokolice – zdroj sulforafanu

7. Prevence a eradikace infekcí v oblasti CNS

- Vitamin C – Lipo C Askor liq/cps
- Prevence chronických a recidivujících infekcí: 2LEID
- Herpetické infekce HSV – 2LHERP
- Herpetické infekce EBV – 2LEBV
- Herpetické infekce Herpes zoster – 2LZONA

6. Regulace zánětlivých procesů:

- Vitamin C – Lipo C Askor liq/cps
- Epigenetická regulace zánětů
- 2LINFLAM cps

5. Podpora mitochondriální aktivity

- Vitaminy skupiny B- DMGFEX gtt.
- Vitamin C – Lipo C Askor liq/cps
- Koenzym Q 10 – GUNA-CELL gt.
- Epigenetická regulace na úrovni mitochondrií: 2LMIREG cps.

