

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Molekulární biologie a biochemie organismů
Studijní obor: B-MOBIBO



Alžběta Fiedlerová

Úloha HPA osy v rozvoji afektivních poruch

The role of the HPA axis in the development of affective disorders

Bakalářská práce

Vedoucí práce: Mgr. Petr Telenský, Ph.D.

Praha, 2024


Poděkování:

Ráda bych poděkovala vedoucímu bakalářské práce Mgr. Petru Telenskému, Ph.D. za spolupráci a konzultace při zpracování mé bakalářské práce a zejména pak za cenné rady, podnětné připomínky a čas, který mi věnoval při konzultacích této práce.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze 26. 4. 2024

Podpis 

ABSTRAKT

Tato bakalářská práce se zaměřuje na vliv hypotalamo-hypofýzo-nadledvinové osy (HPA osy) na rozvoj afektivních onemocnění. Afektivní onemocnění, jako je velká depresivní porucha nebo posttraumatický stresový syndrom, jsou vážnými psychickými onemocněními, která mají závažný dopad na život jedince trpícího touto poruchou. HPA osa hraje klíčovou roli v adaptaci organismu na stresové situace. Dysfunkce HPA osy může významně ovlivnit homeostázu organismu díky zvýšeným či sníženým hladinám hormonů a neurotransmiterů či deregulacím stresového systému. To může vést k rozvoji afektivních poruch. Tato práce se zaměřuje na analýzu souvislostí mezi aktivitou HPA osy a vznikem afektivních poruch a zkoumá možnosti terapeutické léčby této osy jako potenciálního cíle léčby těchto poruch. Výsledky této rešerše jednotlivých vědeckých článků podporují porozumění mechanismům, které spojují HPA osu s afektivními poruchami a nabízejí perspektivu pro budoucí výzkum.

Klíčová slova: HPA osa, kortizol, velká depresivní porucha, úzkostná porucha, posttraumatický stresový syndrom, bipolární porucha

ABSTRACT

This bachelor thesis focuses on the influence of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA axis) on the development of affective disorders. Affective disorders such as Major Depressive Disorder or Posttraumatic Stress Syndrome are serious mental illnesses that have a serious impact on the life of the individual suffering from the disorder. The HPA axis plays a key role in the adaptation of individual to stressful situations. Dysfunction of the HPA axis can significantly affect the homeostasis of the organism, due to increased or decreased levels of hormones and neurotransmitters or deregulation of the stress system. This can lead to the development of affective disorders. This thesis focuses on the analysis of the connections between the activity of the HPA axis and the emergence of affective disorders and examines the possibilities of therapeutic treatment of this axis as a potential target for the treatment of these disorders. The results of this review of individual scientific articles support the understanding of the mechanism that links the HPA axis to affective disorders and offer a perspective for future research.

Key words: HPA axis, cortisol, major depressive disorder, anxiety disorder, posttraumatic stress disorder, bipolar disorder

Obsah

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | Úvod..... | 1 |
| 2 | Mechanismy působení stresu na mozek..... | 2 |
| 2.1 | Působení akutního stresu na mozek..... | 3 |
| 2.2 | Vliv raného stresu na vývoj jedince..... | 5 |
| 2.3 | Vliv chronického stresu na organismus..... | 8 |
| 2.4 | Vliv traumatu na mozek..... | 10 |
| 3 | Afektivní onemocnění indukovaná stresem..... | 11 |
| 3.1 | Depresivní porucha (MDD)..... | 11 |
| 3.2 | Bipolární porucha..... | 13 |
| 3.3 | Úzkostná porucha..... | 14 |
| 3.4 | Panické poruchy..... | 15 |
| 3.5 | Posttraumatická stresová porucha (PTSD)..... | 16 |
| 4 | Současná antidepressiva a momentálně zkoumané možnosti léčby afektivních onemocnění ve vztahu k HPA ose..... | 17 |
| 4.1 | Současná antidepressiva a jejich vliv na HPA osu..... | 18 |
| 4.2 | Zkoumané možnosti léčby ve vztahu k HPA ose..... | 19 |
| 5 | Diskuze..... | 20 |
| 5.1 | Abnormality HPA osy při afektivních onemocněních..... | 21 |
| 5.1.1 | Změny v regulaci HPA osy..... | 21 |
| 5.1.2 | Snížené a zvýšené hladiny HPA osy..... | 22 |
| 6 | Závěr..... | 23 |
| 7 | Použitá literatura..... | 24 |

Seznam použitých zkratek a symbolů

| | |
|-------|--|
| ACTH | Adrenocorticotropine, adrenokortikotropin |
| AVP | Arginine vasopressin, arginin vazopresin |
| BD | Bipolar Disorder, Bipolární porucha |
| BZD | Benzodiazepines, benzodiazepiny |
| cAMP | Cyclic adenosine monophosphate, cykloadenomonofosfát |
| CRH | Corticosteroid releasing hormone, kortikoliberin |
| DHEA | Dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosteron |
| DHEAS | Dehydroepiandrosterone sulfate, sulfát dehydroepiandrosteronu |
| dmPFC | Dorsal Medial Prefrontal cortex, dorzomediální prefrontální kortex |
| DST | Dexamethasone suppressive test, Dexametazonový supresní test |
| FA | Ferulic Acid, kyselina ferulová |
| GR | Receptor pro glukokortikoidy |
| HPA | Hypothalamis-Pituitary-Adrenocortical axis, osa hypotalamus-hypofýza-nadledviny |
| LE | Life Events, Životní události (většinou negativní, stresové události) |
| MDD | Major Depressive Disorder, Velká depresivní porucha |
| MR | Receptor pro mineralokortikoidy |
| PA | Panic Attack, Panické ataky |
| PFC | Prefrontal cortex, prefrontální kortex |
| PTSD | Posttraumatic Stress Disorder, Posttraumatický stresový syndrom |
| PVN | Paraventricular nukleus, paraventriculární jádro |
| SAAD | Slow-acting Antidepressant drugs, antidepresiva s pomalým nástupem |
| SSRI | Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu |
| TCA | Tricyclic antidepressants, tricyklická antidepresiva |

1 Úvod

V dnešní době trpí těžkou formou určité duševní poruchy přibližně čtyři procenta světové populace (Jarolímek, 2012). V České republice by mělo podle analýzy trpět duševním onemocněním téměř 10 % Čechů. Celkový počet pacientů s nějakou formou psychiatrické nemoci vzrostl za posledních deset let o 22 %. Zatímco někteří odbornou pomoc vyhledají, jiní ani nevědí, co přesně jejich problémy způsobuje a jak se jejich neřešení může podepsat na jejich zdravotním stavu nejen v daný okamžik, ale hlavně do budoucna (Čr, n.d.).

Psychická onemocnění můžou mít totiž hned několik spouštěčů či příčin vzniku. Ať už se jedná o komplexní faktory, genetické predispozice nebo faktory vnějšího prostředí, mezi které patří jak biologické, psychologické, sociální nebo spirituální podněty. Jedním z těchto spouštěčů je i stres. Velká část populace se potýká se stresem na denní bázi, někteří se ho snaží nějak omezit, jiní ho považují za součást každodenního života a zvykli si s ním fungovat. Málokdo ale ví, jak dlouhodobý stres ovlivňuje jeho tělo, působí na receptory v jeho nervových drahách a jak ovlivňuje sekrece hormonů. Právě stres, který je pro některé úplně banalitou, je jednou z nejčastějších příčin vzniku afektivních onemocnění. Má vliv na naše tělo v jakémkoliv okamžiku našeho života, aniž bychom si to sami uvědomovali. Například raný stres, který může být způsoben nestabilním prostředím během dětství a dospívání může u jedince způsobovat změny v sekreci glukokortikoidů, které ovlivňují tělo v průběhu dospělosti. Nebo chronický stres, který může v jakémkoliv věku způsobovat u jedince rozvoj onemocnění jako je deprese, úzkost nebo bipolární porucha. Stejně tak na mozek působí i neočekávaný stres v podobě traumatu, který způsobuje vznik posttraumatického stresové poruchy.

Obsahem této práce je rešerše a následná diskuze článků obsahujících téma afektivních onemocnění způsobených stresem, a to jak tím působícím dlouhodobě, tak v podobě traumatického zážitku. Hlavním tématem bude HPA osa a nejen její vliv na rozvoj afektivních onemocnění, ale také její změny, ke kterým dochází během těchto onemocnění. Cílem této práce je prostudovat souvislosti mezi aktivitou HPA osy a rozvojem afektivních onemocnění a zvýšit porozumění mechanismům, které stojí za těmito onemocněními. Na základě dostupných vědeckých poznatků budou zkoumány možnosti terapeutického zásahu do fungování HPA osy s cílem prevence a léčby afektivních poruch.

Přínosem této práce je pochopení a seznámení s problematikou afektivních onemocnění a možností léčby těchto poruch s ohledem na hormonální HPA osu. Studium HPA osy a jejího vlivu na rozvoj afektivních onemocnění může přinést nové poznatky ohledně mechanismů vzniku těchto poruch a zlepšit možnosti jejich diagnostiky a léčby. Práce na toto téma mohou být inspirací pro další výzkum v oblasti neurobiologie a psychiatrie a mohou přispět k rozvoji léčebných metod pro ty, kteří některou z afektivních poruch trpí. Díky lepšímu porozumění vztahu mezi HPA osou a psychickými onemocněními bude možné vyvinout nové terapeutické strategie zaměřené konkrétně na regulaci

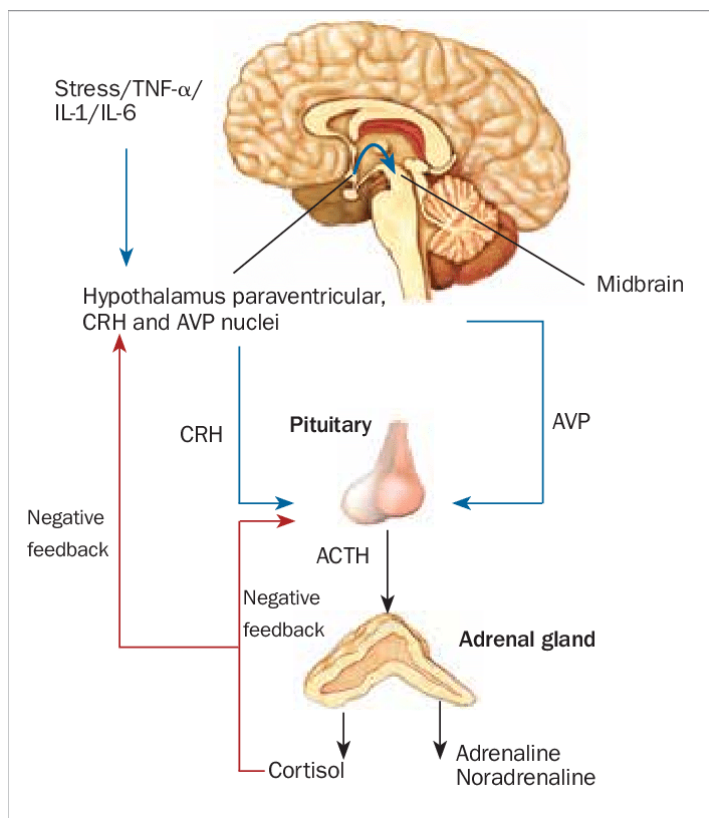
stresového systému, a tím zlepšit prognózu pro již diagnostikované pacienty. Celkově lze tedy říct, že tato bakalářská práce shrnuje a přináší poznatky o oblasti psychického zdraví, které propojuje s fyziologickou funkcí HPA osy.

2 Mechanismy působení stresu na mozek

Slovo stres používáme v běžné řeči k vyjádření situací, které nás určitým způsobem ovlivňují na emocionální i fyziologické úrovni. Stres, který pociťujeme díky různým vnitřním i vnějším faktorům, působí v první řadě na mozek, jenž je klíčovým orgánem v reakci na daný stimul a který rozeznává, jak ohrožující pro nás situace je, a případně jestli odpověď na ni pro nás bude adaptivní, nebo způsobí poškození (Nederhof & Schmidt, 2012).

Stresor aktivuje odpověď endokrinního, nervového a imunitního systému. Z anatomického hlediska je v odpovědi na stres stimulován centrální nervový systém a periferní tkáň. Stresový podnět působí na paraventriculární jádro (PVN) hypotalamu, anteriorní lalok hypofýzy a nadledviny. Celé této soustavy se běžně říká HPA osa a hraje důležitou roli v regulaci adaptivní odpovědi na stres (Smith & Vale, 2006). Mezi další důležité neuroendokrinní dráhy patří systém locus coeruleus/norepinephrine autonomní nervový systém (Nicolaidis et al., 2014).

Vlivem stresoru dochází k aktivaci paraventriculárního jádra hypotalamu, které syntetizuje CRH (corticosteroid releasing hormone) a AVP (argininvasopresine). CRH je uvolněno do portálního oběhu, odkud putuje k hypofýze. Tam se CRH váže na CRF1 receptory a aktivuje cAMP dráhu, která indukuje uvolnění ACTH (adrenokortikotropin) do cévního oběhu. V přítomnosti CRH AVP vyvolává podobnou reakci tím, že se váže na receptor V_{1b} , který je exprimován na hypofýze. Cirkulující ACTH se váže na MC2R receptory (melanocortin 2 receptors) exprimované na nadledvinách, kde stimuluje syntézu glukokortikoidů a jejich sekreci do systémového oběhu. Glukokortikoidy regulují fyziologické procesy a zpětnovazebně inhibují aktivaci HPA osy díky intracelulárním receptorům, které jsou hojně zastoupeny v mozku i periferních tkáních (Smith & Vale, 2006). Glukokortikoidy se váží na dva typy receptorů. Prvním typem jsou receptory pro mineralokortikoidy (MR), na které se glukokortikoidy vážou s vyšší afinitou, tudíž i při nižších koncentracích glukokortikoidů v krvi. Druhým typem jsou receptory pro glukokortikoidy (GR), na které se ale glukokortikoidy váží s nižší afinitou v porovnání s MR. Oba dva typy receptorů přispívají ke zpětnovazebné negativní regulaci HPA osy (Chen et al., 2015).



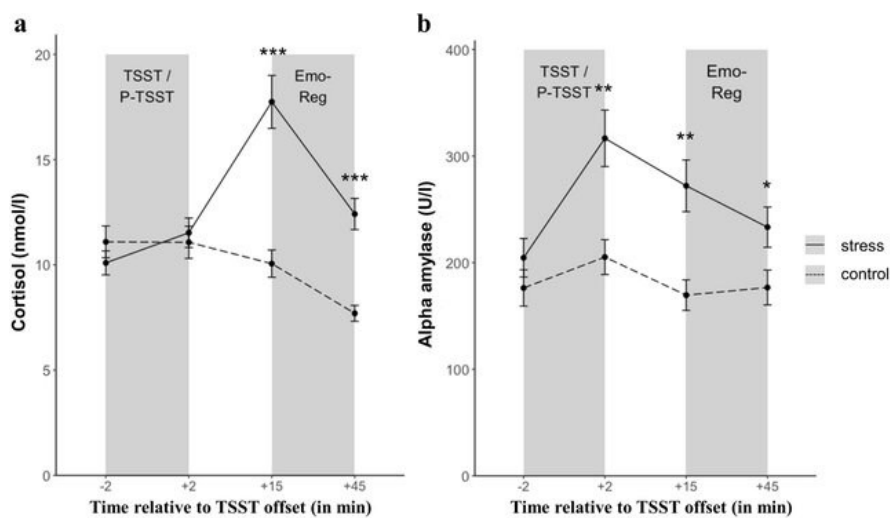
Obrázek č.1 – Zobrazení jednotlivých částí a mechanismus HPA osy (Saranapala & Torpy, 2015)

2.1 Působení akutního stresu na mozek

Akutní stres je nejběžnější formou stresu vycházející z nároků a tlaku nedávné minulosti a očekávaného tlaku vyplývajícího z blízké budoucnosti. Akutní stres trvá v řádu několika minut a aktivuje příslušné buňky, které uvolňují hormony a další chemické látky do krevního oběhu. Díky tomu připravují organismus na daný stresor či hrozící zranění nebo infekci během „flight-or-fight“ odpovědi (Morey et al., 2015). Ačkoliv je akutní stres důležitou odpovědí na nenadálou situaci, na kterou je třeba organismus adaptovat, dlouhé trvání akutního stresu nebo nepřiměřená odpověď systému přechází ve stres chronický, který může zvyšovat riziko zdravotních problémů a vzniku afektivních onemocnění (McEwen, 2007).

Při ohrožení homeostázy organismu dochází k aktivaci dvou fyziologických systémů, které zapříčiňují adaptivní odpověď organismu na akutní stres. Prvním z nich je HPA osa a druhým sympato-adrenomedulární (SAM) (McEwen, 2007). Jako první v reakci na stresor dochází k aktivaci systému SAM, která nastává v řádu vteřin po působení stresoru a zahrnuje zvýšené uvolňování epinefrinu a norepinefrinu z nervového systému sympatiku. Epinefrin (adrenalin) a norepinefrin společně s acetylcholinem patří mezi katecholaminy. Uvolnění norepinefrinu koordinuje a moduluje autonomní, endokrinní a neuroendokrinní reakce prostřednictvím rozsáhlých mozkových a míšních spojení,

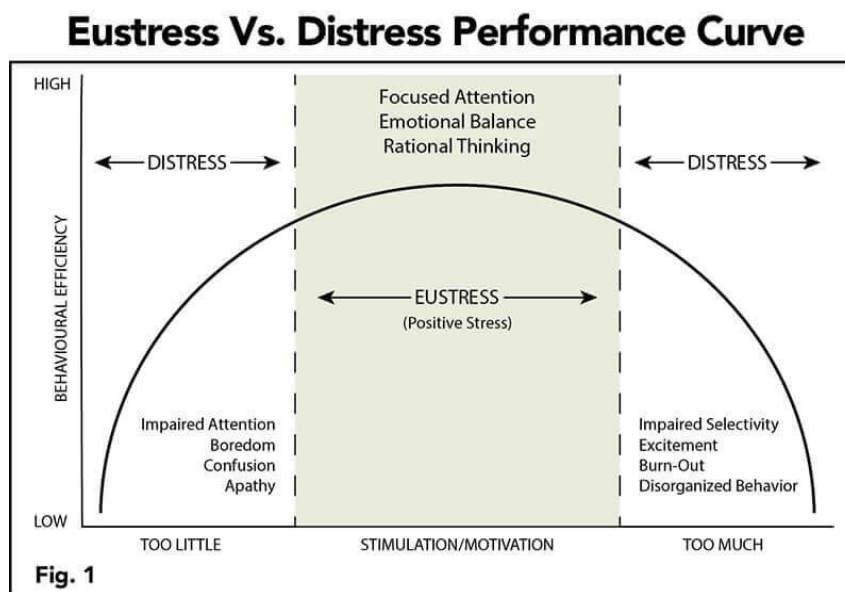
zatímco přes locus coeruleus ovlivňuje PVN, což umožňuje modulaci HPA osy (Armario et al., 2020). Když organismus čelí stresoru, dochází ke stimulaci PVN, čímž je aktivována HPA osa. CRH z hypotalamu je vyplavováno do hypofyzárního portálního systému a následně je ACTH uvolňováno z laloků hypofýzy. Během této hormonální sekrece, která nastává s odstupem několika minut, dochází ke zvýšené sekreci a uvolňování glukokortikoidů do krevního oběhu (Nicolaidis et al., 2014). Glukokortikoidy se váží na MR a GR, které jsou přítomny ve všech typech tkání včetně mozku. (Chen et al., 2015). Obecně se má za to, že aktivace SAM zprostředkovává rychlé reakce s krátkodobými účinky, zatímco aktivace HPA osy vede jak ke krátkodobým, tak dlouhodobým účinkům (Tank & Wong, 2015). Interakce těchto stresových systémů fungují kooperativně anebo sekvenčně a působí opačným způsobem ve většině viscerálních orgánů (Godoy et al., 2018).



Obrázek č.2 – Nástup hladin kortizolu (marker HPA) a α -amylázy (marker SAM) po vystavení stresu v řádu minut (Langer et al, 2020).

Přestože je termín stres často spojován s negativními vlivy na organismus, v rámci akutního stresu rozlišujeme dva základní pojmy, tzv. eustres a distres. Distres je stres, který nás ovlivňuje negativně, zatímco eustres je stres, který nás ovlivňuje pozitivním způsobem (Connolly, 1977). Za určitých okolností může mít vystavení organismu stresu potenciál zvýšit odolnost jedince a v důsledku ho lépe adaptovat na další podobné situace. Tyto nižší dávky stresu, které napomáhají k adaptaci organismu, na něj mají pozitivní efekt. Právě tento pozitivní efekt stresu na organismus označujeme jako eustres, který můžeme charakterizovat na tzv. křivce invertovaného U, kde eustres odpovídá ideální hladině stresu, při které dochází k přizpůsobení jedince podmínkám vyvolaným stresorem. Invertované U je popsáno jako vztah mezi vzruchem (stupněm stresu) a výkonem (Yerkes & Dodson, 1908). Tento fyziologický princip křivky invertovaného U zachycuje vztah mezi hladinou glukokortikoidů a několika fyziologickými cíli (např. kortizol ve vztahu s mitochondriální funkcí vnesen na U invertovanou křivku je klíčovým regulátorem oxidativního stresu) (Du et al., 2009).

V případě distresu je stres vyvoláván negativním, nepříjemným stresorem, který v subjektu vyvolává negativní emoce. Přestože hormonální reakce těla je při distresu stejná jako u eustresu, jedná se právě o emocionální průběh a faktor okolností, které přispívají k reakci jedince a mohou namísto adaptace vyvolat patologické změny v organismu (Bienertova-Vasku et al., 2020). Distres často vede k apatii, zmatenosti, únavě a vytváří pocit diskomfortu. Přestože stav distresu může trvat pouze v řádu několika minut, tak jeho dlouhotrvající efekt může přetrvávat až několik týdnů či měsíců. Právě distres v rámci invertovaného U odpovídá hodnotám, při kterých je hladina stresu vyšší či nižší než optimum a v obou příkladech je výkon organismu nižší než při eustresu (Dhabhar & McEwen, 1999).



Obrázek č.3 – Křivka invertovaného U značící eustres a distres (Mona_Wandita, n.d.)

2.2 Vliv raného stresu na vývoj jedince

Negativní zážitky v nízkém věku mají důležitý vliv na vývoj dětského nervového systému i na psychologický vývoj jedince. Tyto zkušenosti působí na neurální plasticitu a formují změny buněčných procesů. Díky tomu vytváří modifikace v psychologických procesech, které se v jedinci formují po zbytek života a ovlivňují jeho vnímání a reakce na různé podněty (Levitt, 2003). Jedním ze tří faktorů ovlivňujících vážnost působení stresoru na jedince je načasování. Podle studií je navrženo, že existují tzv. senzitivní okna ve vývoji jedince, při kterých působení stresoru ovlivňuje jedince ve větší míře. Těmito okny je míněno prenatální období, nízký dětský věk a adolescence či puberta (Andersen, 2003).

Během těhotenství dochází k formování HPA osy plodu, která je velmi citlivá k vlivům vnějšího prostředí. Vystavení nestabilnímu prostředí, mezi které patří maternální stres, úzkosti, deprese nebo zvýšená hladina glukokortikoidů u matky mohou ovlivňovat vývoj HPA osy plodu (Chan et al., 2018). V reakci na vlivy vnějšího prostředí vznikají změny HPA osy, které v daný okamžik přispívají k adaptaci

na tyto vlivy, ale z dlouhodobějšího hlediska mohou být nevýhodné pro měnící se prostředí okolo dítěte, což může být hrozbou pro zdravotní stav v pozdějším životě (Reynolds, 2013). Některé studie na zvířatech nachází spojení mezi nízkou porodní vahou, změnami funkce HPA osy a rizikem pro vznik afektivního onemocnění (Phillips et al., 2000; Reynolds et al., 2001).

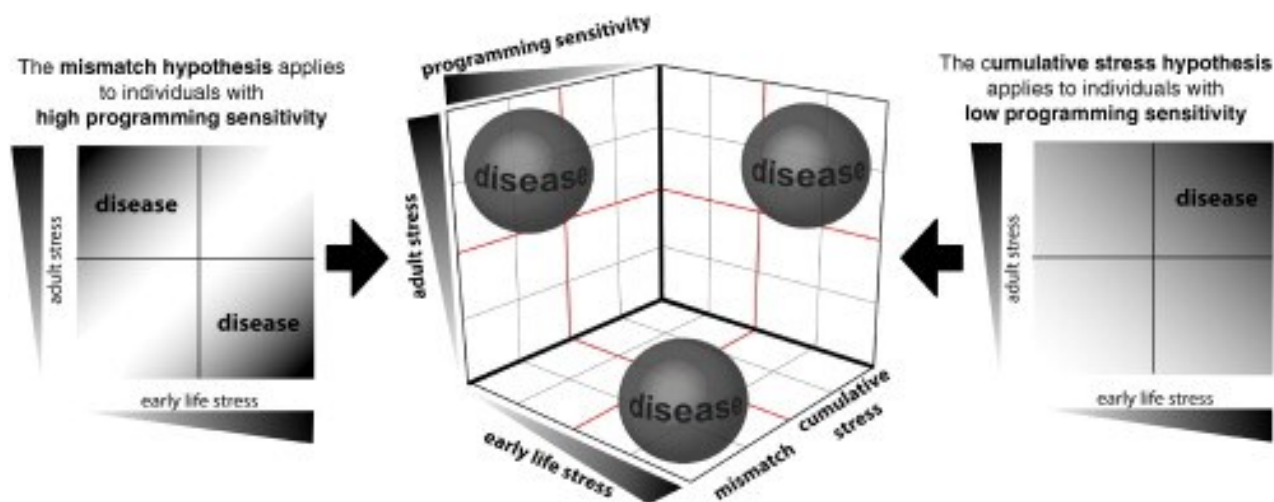
Batolecí věk a velmi brzké dětství jsou období, během kterých dochází k růstu synapsí a neustálému vývoji mozku, což znamená, že jsou tato okna velmi citlivá na jakékoliv vnější faktory a prožívání stresových situací v těchto obdobích má dlouhotrvající efekt na vývoj jedince (Hill et al., 2010). Prožíváním chronického či akutního stresu ve velmi nízkém věku chápeme nedostatečnou péči o dítě, nestabilní prostředí, trauma anebo násilí na dítěti. Všechny tyto formy stresorů mohou u dětí ve vyšší míře aktivovat psychologické, behaviorální i fyziologické odpovědi na stres, díky čemuž může docházet k deregulaci těchto systémů a výsledkem může být vznik psychologických patologií (McEwen, 2017). Studie na zvířatech dokumentují, že vystavování ranému stresu vede ke změnám v mechanismech, které regulují genovou expresi, což zahrnuje modifikace DNA metylace (Chan et al., 2018). Několik genů asociovaných s regulací HPA osy a souvisejícího chování je náchylných k epigenetické modulaci. Epigenetické mechanismy programování HPA osy mají vliv na vývoj mozku a chování jedince.

Přestože lidský i zvířecí model navrhuje, že stres působící během prvních dní, týdnů a měsíců života má přímý vliv na vývoj nervové soustavy a mozku (Essex et al., 2013; Hambrick et al., 2018), ukázalo se, že psychosociální stresory ovlivňují vývoj nejen chování, ale i fyziologie mozku i u dětí ve věku 4-11 let. Jedním z důsledků vystavování psychosociálnímu stresu ve středním dětském věku je vznik a rozvoj afektivních onemocnění. Psychosociálním stresem v tomto věku rozumíme nedostatečnou péči o dítě, zanedbávání, sexuální či fyzické obtěžování nebo psychické týrání. Právě tyto faktory v dětství zapříčiňují chronickou aktivaci systému zodpovědného za odpověď na stres (HPA osy, imunitního a autonomního nervového systému), díky čemuž mohou zvyšovat risk pro rozvoj depresivní, bipolární nebo úzkostné poruchy (McEwen, 2017) (Ganzel et al., 2010). U lidí byly kumulativní změny vyvolané stresem spojeny s rozdíly v objemu hipokampu, PFC a amygdaly a se změnami v reaktivitě autonomního nervového systému či hladinách kortizolu (Evans et al., 2016). Právě kumulativní stres je spíše než fyzické obtěžování, spojován s výskytem depresivních syndromů v dospělém věku (Sousa et al., 2018).

V adolescentním věku dochází u jedince ke změnám chování a dalším procesům vývoje mozku a neurologických drah, které přispívají citlivosti jedince na stres. Během puberty navíc dochází v jedinci k hormonálním změnám, které mohou přispívat ke zranitelnosti adolescentů pro vznik psychopatologií (Cicchetti & Rogosch, 2002). Podle studií se zvyšuje aktivita HPA osy. Z těchto studií, při kterých se zkoumá množství kortizolu ze vzorku slin a moči, většina potvrzuje, že dochází k nárůstu množství kortizolu v období dospívání. Nárůst začíná během pozdního dětství a znatelný nárůst nastává ve věku 13 let a pokračuje až přes adolescentní věk (Kenny et al., 1966). Právě tato zvýšená aktivita může

přispívát k vyšší citlivosti vůči stresu. Navíc jsou i důkazy o tom, že se od dětství po dospívání zvyšuje míra výskytu stresových událostí (Gest et al., 1999). Mezi hlavní stresové události v tomto věku se řadí ty, které jsou závislé na chování jedince, mezi ně patří konflikty s přáteli nebo členy rodiny, mezilidské problémy ve škole atd. Právě tyto faktory – vliv změny hormonů, zvýšená aktivita HPA, změna chování jedince – mohou přispívát ke zvýšené citlivosti jedince vůči stresorům, což může zvýšit pravděpodobnost pro rozvoj mentálních onemocnění.

Při rozvoji afektivních onemocnění v důsledku působení raného stresu na jedince hovoříme hlavně o dvou teoriích: teorie kumulativního stresu a mismatch teorie. Jak už bylo zmíněno prenatální prostředí, maternální stres, a hlavně maternální úzkost mají vliv na kognitivní funkce a změny funkce HPA osy (O'Connor et al., 2005). Stejně tak má vystavování stresorům vliv na rozvoj neurofyziologických funkcí i v nízkém dětském či pubertálním věku. Pokud dochází k vystavování stresorům kontinuálně během dětství i dospělosti, dochází k tomu, že stresující zážitky mají za následek opotřebením fyziologických systémů, což vede ke kumulativnímu poškození a následně ke zvýšenému riziku vzniku onemocnění. Mismatch teorie hovoří o vystavování stresovým zkušenostem během plastických vývojových fází v raném věku, které spouštějí adaptivní mechanismy, a ty zvyšují zdatnost jedince v těchto podmínkách v dospělosti. V důsledku toho shoda raného života a podmínek prostředí v dospělosti podporuje zdraví a odolnost jedince, zatímco nesoulad zvyšuje pravděpodobnost rozvoje afektivního onemocnění (Nederhof & Schmidt, 2012). Důležitým faktorem, který nesmíme opomíjet, je tzv. citlivost programování (programming sensitivity). Tu můžeme definovat jako schopnost jedince adaptovat svůj fenotyp v reakci na podněty z prostředí, aby v budoucnu zvýšil svou zdatnost za podobných podmínek prostředí. Navíc se pak stále více ukazuje, že ty rysy, které určují vnímavost jednotlivce k negativním aspektům prostředí, určují také náchylnost k pozitivním vlivům prostředí (Ellis & Boyce, 2008). V těchto případech se jedná o „hypotézu 2 zásahů“, kde k prvnímu zásahu dochází v dětství a ke druhému během dospělosti (A. K. Walker et al., 2009). Pokud do schéma přidáme i faktor individuálních rozdílů v citlivosti na programování, vyjde nám, že jedinci s vysokou citlivostí by měli těžit ze shody mezi stresem v raném dětství a dospělosti, zatímco u jedinců s nižší citlivostí a adaptabilitou na okolní prostředí by stejná situace vedla k neustálému opotřebením systému a následnému vzniku onemocnění. (Ellenbroek et al., 2005). Podobnou myšlenku zachycuje „hypotéza 3 zásahů“, kterou navrhli De Kloet et al., (2007), kde prvním zásahem by bylo specifické genetické prostředí, přičemž by stresory v dětství a dospělosti byly považovány za druhý a třetí zásah.



Obrázek č.4 – Mismatch teorie a kumulativní teorie (Nederhof & Schmidt, 2012)

2.3 Vliv chronického stresu na organismus

Stres se často opakuje anebo prodlužuje, což způsobuje chronickou aktivaci neuronů ovládajících stresovou reakci. Vystavování chronickému stresu pak způsobuje výrazné změny jak ve výchozí funkci HPA osy, tak v mechanismu stresové reakce, která je dlouhodobé povahy a vyvolávají různé regulační mechanismy (Herman et al., 1995). Je důležité považovat chronický stres za kumulativní proces. Odezva HPA osy nastává na každý jednotlivý stresor v průběhu opakované nebo dlouhodobé expozice a následně se kumulativní zátěž glukokortikoidů zvyšuje. To je zřejmé ze somatických změn v tkáních citlivých na glukokortikoidy. V některých případech může docházet ke zvětšování nadledvin, což je důsledkem opakované expozice ACTH, navíc se nadledviny stávají citlivějšími pro ACTH, což znamená, že glukokortikoidní reakce na daný stresor může být zesílena (Ulrich-Lai & Herman, 2009). Kromě toho mohou režimy chronického stresu vést ke zvýšení výchozího uvolňování glukokortikoidů (Herman et al., 1995). Mechanismus tohoto zvýšení může souviset se ztrátou zpětnovazebné regulace glukokortikoidů, která by mohla souviset se snížením syntézy receptorů pro glukokortikoidy (GR) v oblastech jako je hipokampus nebo prefrontální kortex (Herman et al., 1999). Dále byla v souladu s předchozími důkazy detekována zvýšená exprese vazopresinu v paraventriculárním jádře, což podporuje teorii, že pod vlivem chronického stresu hraje vazopresin výrazněji důležitější roli v regulaci funkce HPA osy (Aguilera, 1994).

Bylo prokázáno, že chronický stres souvisí s makroskopickými změnami v určitých částech mozku, které se skládají z objemových a fyzických modifikací neuronových sítí. Například několik studií na zvířatech popsalo účinky související se stresem v prefrontálním kortexu (PFC) a limbickém systému, které jsou charakterizovány zmenšením objemu některých struktur a změnami neuronální plasticity v důsledku dendritické atrofie (Lucassen et al., 2014). Změny podobné těmto byly nalezeny posmrtně i u pacientů trpících depresemi, což naznačuje, že by také mohly být základem depresivních poruch. Ty

jsou u lidí často spojovány s chronickým stresem. Tuto hypotézu podporují i zobrazovací studie, které prokázaly strukturální změny v mozku jedinců trpících různými typy poruch souvisejících s chronickou psychosociální zátěží, stejně tak ale i s traumatem nebo velkou negativní životní událostí. Konkrétně Blix et al. (2013) pozorovali atrofii bazálních ganglií a významné snížení šedé hmoty v určitých oblastech PFC u jedinců vystavených dlouhodobému pracovnímu stresu. Jednalo se o jedince ve věku 36-55 let, u kterých byla diagnostikována zvýšená reakce na silný stres a porucha přizpůsobení podle Mezinárodní klasifikace nemocí a kteří pracovali 60 až 70 hodin týdně. Podobné změny, ale v nižší míře, byly pozorovány i u kontrolní skupiny, která se skládala ze stejně starých jedinců bez anamnézy chronického stresu nebo dědičnosti neuropsychiatrických poruch. Obecně platí, že důsledky změn v oblasti mozku mohou expandovat do dalších funkčně propojených oblastí a mohou způsobit emocionální, behaviorální či kognitivní dysfunkce, které jsou běžně spojovány s chronickým stresem a které následně zvyšují zranitelnost jedince vůči psychiatrickým poruchám (Mariotti, 2015). Chronický stres nemá vliv pouze na vznik afektivních onemocnění, ale jedinci trpící chronickým stresem jsou náchylnější k určitým infekcím či rozvoji autoimunitních onemocnění, jejichž vznik může být podpořen zvýšenými hladinami glukokortikoidů a katecholaminů. Mezi tato autoimunitní onemocnění patří například lupus erythematosus, Gravesovo onemocnění a některé alergické stavy (Chrousos, 2009).

Následky chronického stresu nejenže korelují s úbytkem synapsí některých mozkových částí, jako např. hipokampu, ale dochází také k dendritické hypertrofii a synaptické remodelaci neuronů basolaterální amygdaly, která souvisí s glutamátem. Zvýšená aktivita v amygdale je nezbytná pro regulaci strachu a úzkostí, které jsou zahrnuty do emočních abnormalit souvisejících se stresem nejen u lidí, ale i zvířecích modelů. Navíc amygdala vykazuje množství funkčních změn v důsledku chronického stresu, které jsou úzce spjaty se změnami v úzkosti (Lüthi & Lüscher, 2014). Například na rozdíl od stresem indukované dendritické retrakce pozorované v jiných locusech uvnitř kortikolimbického systému (jako je dorzomediální prefrontální kortex dmPFC) a hipokampu, projekční neurony uvnitř basolaterální amygdaly vykazují dlouhodobou dendritickou hypertrofii po působení chronického stresu, ale dendritické retrakce po akutním stresu (Maroun et al., 2013).

Vystavování jedince chronickému stresu nemá tedy na mozek pouze negativní vliv. Působením dlouhodobého stresu a nadměrného vyplavování glukokortikoidů sice dochází k degradaci a změnám neuronů v hipokampu a centrech prefrontálního kortexu, zároveň ale dochází i k reorganizaci amygdaly a nárůstu tkáně, což značí, že působení stresu není pro organismus pouze patologické, ale primárně dochází k adaptaci jedince na tyto podmínky a alternaci mozkových center za účelem zvýšit možnosti jedince na přežití daných podmínek vnějšího prostředí.

2.4 Vliv traumatu na mozek

Trauma je dle definice šokující, děsivá nebo nebezpečná událost, která často překračuje běžné lidské zkušenosti a emocionálně ovlivňuje jedince. Mezi tyto události můžeme zařadit sexuální či fyzické násilí, život ohrožující nehodu, boj o život nebo přírodní katastrofy (Yehuda et al., 2015). Traumatické zážitky mohou změnit podobu neuronových sítí, což může vyvolávat příznaky zhoršující fungování jedince. Celkově vzato, symptomy, které se objevují po traumatickém zážitku, charakterizují diagnózu PTSD (posttraumatický stresový syndrom neboli Posttraumatic Stress Disorder) a další související psychiatrické stavy (McFarlane, 2010).

Během stresové události dochází k uvolňování kortizolu, což je konečný hormon HPA osy (McEwen, 2007). Stresem zprostředkovaný tímto procesem je kritický pro traumatické události, které zahrnují prodlouženou nebo zvýšenou sekreci katecholaminů z HPA osy (Yehuda, 2002). Katecholaminy jsou typem neurohormonů, mezi něž řadíme epinefrin (adrenalin), norepinefrin a dopamin a které mohou sloužit jako neurotransmitery nebo hormony. Tyto sloučeniny zčásti usnadňují učící se adaptivní složku stresové reakce (Yehuda et al., 2015). Uvolňování katecholaminů je řízeno tzv. SAM osou a může být inhibováno správnou funkcí HPA osy tím, že zvýšené hodnoty CRH ovlivňují aktivitu locus coeruleus prostřednictvím aferentních projekcí z amygdaly a jader mozkového kmene (McCall et al., 2015). Právě pro stresové poruchy způsobené traumatem (např. PTSD) jsou charakteristické snížené bazální hladiny glukokortikoidů a zvýšené hladiny katecholaminů (Yehuda, 2002). U jedinců, u kterých se později rozvinula PTSD, byla pozorována snížená glukokortikoidní signalizace po traumatickém zážitku (van Zuiden et al, 2011). Předpokládá se, že nedostatečná regulace glukokortikoidů, při expozici traumatu vede k uvolňování katecholaminů ze sympatického nervového systému, což umožňuje vznik traumatické paměti. Uvolňování stresových hormonů může ovlivňovat procesy vytváření nových paměťových drah a způsob jakým je traumatická paměť nakonec získána a znovu prožívána u pacientů trpících PTSD (Wolf, 2008).

V závislosti na původu traumatu se do určité míry liší symptomatologie jedinců s PTSD. Trauma prožité jako jediná událost, jako je přírodní katastrofa nebo náhlá nehoda, je přímo spojeno s diagnózou PTSD (Creamer et al, 2004). Naproti tomu traumata, která jsou prodloužená, opakovaná a která si mohou lidé úmyslně způsobit, jsou spojena s větší symptomatologií, navíc tento typ vede k vyšší náchylnosti k rozvoji disociativního podtypu PTSD (Wolf et al, 2012). U jedinců, u kterých se po traumatu rozvinula PTSD, je zvýšena excitace a aktivace motorických drah přednostně v přítomnosti aktuální hrozby. Zpočátku mohou tyto změny poskytnout výhodu přežití během traumatu, ale po ukončení traumatické epizody se původní reaktivita aktivní odpovědi může stát více senzibilizována (Bracha, 2004). Senzibilizace se týká procesu, kdy lze stejnou úroveň fyziologické a nervové aktivace vyvolat méně intenzivním stresorem. Tato zvýšená citlivost ve skutečnosti umožňuje, aby stavová paměť vyvolala hluboké změny v mozku. Opětovné prožívání traumatu díky těmto vzniklým drahám prostřednictvím

obnovení fyziologického stavu je charakteristické pro PTSD (McLaughlin et al, 2010). Jedinci s PTSD vykazují chronickou a trvale zvýšenou aktivitu motorických drah ve srovnání s osobami, u kterých se PTSD nerozvinulo. Fyziologické změny jsou vyvolány během výchozích stavů a v reakci na spouštěče traumatického onemocnění. Tyto symptomy mohou představovat pozůstatky stavu „flight-or-fight“, který byl vyvolán během nevyřešené traumatické zkušenosti u jedince s PTSD (Yehuda & LeDoux, 2007).

3 Afektivní onemocnění indukovaná stresem

Stres definuje stav, při kterém dochází k ohrožení homeostázy. V odpovědi na toto ohrožení si organismus vyvinul systém, který provádí odpovídající centrální či periferní neuroendokrinní odpověď. Pokud je tato adaptivní odpověď organismu nepřiměřená, může dojít hned k několika různým deregulacím, kvůli kterým dochází ke vzniku různým patologických stavů. Glukokortikoidy, které jsou posledním produktem při aktivaci HPA osy, mohou při nepřiměřeném množství způsobovat fyziologické či behaviorální změny v odpovědi na stres. Právě s těmito změnami jsou běžně spojována onemocnění, tzv. afektivní onemocnění, jejichž vznik je podpořen akutní či chronickou deregulací stresového systému (Nicolaidides et al., 2014).

Mezi afektivní poruchy, které jsou způsobené zvýšenou alostatickou zátěží, patří velká depresivní porucha (MDD, Major Depressive Disorder), bipolární porucha (BP, Bipolar Disorder), úzkostné a panické poruchy a posttraumatická stresová porucha (PTSD, Posttraumatic Stress Disorder). Všechny tyto poruchy lze považovat za stresové poruchy, kde klíčové nervové okruhy, které regulují stresovou reaktivitu, nefungují optimálně. Tyto deregulace mohou zahrnovat zvýšenou reaktivitu na ohrožující podněty, sníženou schopnost ukončit stresovou reakci anebo suboptimální spojení mezi vnitřními afektivními stavy a vnějším prostředím. Tato dysfunkce může mít za následek extrémní a zdánlivě náhodné změny nálad u bipolární poruchy, nebo nadměrné množství negativních stavů při velké depresi (McEwen & Akil, 2020). Hlavním faktorem rozvoje afektivního onemocnění je zranitelnost jedince vůči těmto poruchám, která souvisí s tím, jak reaguje na vlivy prostředí (Smoller & Finn, 2003).

3.1 Depresivní porucha (MDD)

MDD je nejčastější formou duševního onemocnění. Jedná se o zdravotní stav, který zahrnuje abnormality afektu, nálady a neurovegetativní funkce, jako jsou poruchy spánku či chuti k jídlu, kognice a psychomotorické aktivity. Jedinci s tímto onemocněním často vykazují poměrně širokou variabilitu klinických symptomů a projevů. Existují i debaty o tom, jestli MDD koncipovat jako nemoc nebo jako extrémní stav stále více narušené afektivní regulace (Fava and Kendler, 2000). Pro MDD jsou čtyři hlavní rizikové faktory – pohlaví (u žen je vyšší pravděpodobnost rozvoje MDD (Blazer et al., 1994)),

stresující životní události (Kessler, 1997), nepříznivé zážitky z dětství a určité osobnostní predispozice (Fava and Kendler, 2000).

Výzkumy a klinické studie prokazují spojitost mezi zvýšenou citlivostí jedince na stres a predispozicemi k rozvoji depresivního onemocnění. Přestože je stresová reakce nezbytná pro adaptaci, chronický stres může urychlit procesy, způsobit nukleární degradaci a vést k depresi nebo jiným afektivním poruchám. Chronický nebo akutní stres u jedince geneticky predisponovaného k citlivosti na stres může způsobit deregulaci homeostatické rovnováhy narušením normálních mechanismů zpětnovazebné regulace HPA osy. V souhrnu se předpokládá, že za akutních, ale hlavně chronických psychických stavů dochází k zásadním změnám synaptické plasticity a vytváření vzpomínek souvisejících se stresem, což se odráží v zaujatých naučených kognitivních a behaviorálních vzorcích. Tímto způsobem pravděpodobně tyto vzpomínky a stresové reakce přispívají k rozvoji MDD (Richter-Levin & Xu, 2018). Rozvoj velké depresivní poruchy zahrnuje selhání neurocirkulace postihující místa v celém mozku, včetně hypotalamu, hipokampu a amygdaly (Nestler et al., 2002). Jedná se o oblasti důležité pro regulaci chování a reakcí, které mohou být narušeny symptomy deprese (např. poruchy spánku, cirkadiálních rytů, reakce na stres, učení a paměť). Dochází ke změnám v expresi CRH v centrálním jádru amygdaly spojovaných se zvýšenou emocionalitou a odpovědí na stres, což je pravděpodobně faktor přispívající ke zvýšené citlivosti pro nástup onemocnění (Adamec & McKay, 1993). Deregulace CRH je spojována s rozvojem deprese. Zvýšené hladiny CRH v mozkomíšním moku a snížené centrální CRF receptory byly nalezeny při posmrtném vyšetření obětí sebevražd, u nichž byla diagnostikována MDD. Dále byla u více než poloviny pacientů s depresí nahlášena nadměrná aktivace HPA osy (Nemeroff et al., 1984). Není však jasné, zda zvýšení hormonů HPA osy je primárním přispěvatelem deprese, nebo je to sekundární reakce na dosud neurčenou příčinu.

MDD není porucha výhradně omezená na dospělou či starší populaci, protože podstatná část pacientů zažívá první epizody již v dětství a dospívání. Při výskytech s časným nástupem jedinci trpí epizodami i v dospělosti. Pro většinu lidí je velká depresivní porucha celoživotní epizodická porucha s mnoha recidivami, přičemž téměř čtvrtina pacientů s MDD prodělává chronické neutuchající epizody. Velká depresivní porucha je komplexní onemocnění vykazující velkou variabilitu příznaků, jejíž chronický a recidivující průběh jsou hlavními klinickými problémy, které často vyžadují profylaktickou léčbu (Mueller & Leon, 1996). Podle metaanalýzy Shorey et al. (2022) 34 % adolescentů (ve věku 10-19 let) na celém světě je ohroženo rozvojem klinické deprese, což převyšuje odhady rozvoje poruchy u jedinců ve věku 18-25 let.

Rozvoj MDD významně ovlivnila i pandemie COVID-19 a následná omezení, jelikož se výskyt MDD v roce 2020 po vypuknutí pandemie zvýšil o 27,6 %. Robinson et al. (2022) zjistili nárůst depresivních symptomů, které vzrůstaly a zůstávaly významně vyšší i v pozdějších fázích pandemie. Závažnější depresivní symptomy byly pozorovány, když byly vyšší počty případů nakažených koronavirem hlášeny

v médiích (Salanti et al., 2022). Závažnější depresivní příznaky a nárůst prevalence MDD byly pozorovány u citlivějších jedinců, konkrétně hlavně u žen, mladších lidí nebo u seniorů (Santomauro et al., 2021). Pandemie hrála roli v podporování rozvoje sebevražedných myšlenek u akutních pacientů s MDD i v obecné populaci, která tyto známky vykazovala po karanténním uzavření (John et al., 2021).

3.2 Bipolární porucha

BD je psychiatrický stav charakterizovaný opakujícími se epizodami alternované nálady – depresivní, hypomanická/manická, smíšená – které jsou prokládané obdobími symptomatické remise a euthymie (Tournikioti et al., 2018). Jedná se o stav, který je výsledkem interakcí mezi genetickými a environmentálními rizikovými faktory. V souvislosti s tím bylo jako jeden z hlavních rizikových faktorů navrženo dětské týrání, ať už se jednalo o zneužívání nebo zanedbávání (Aas et al., 2016), stejně tak ale i klíčové stresové události v životě jedince (tzv. „life events“ neboli LE). Analýzy potvrzují, že pacienti s BD zažili významně více LE než zdraví jedinci (Lex et al., 2017). Průběh BD negativně ovlivňují i faktory jako jsou narušení sociálního rytmu, sezónní faktory nebo neúspěchy související s dosažením nějakého cíle (Proudfoot et al., 2011).

Expozice rizikovým faktorům vnějšího prostředí, jako je právě týrání v dětství, propojují bipolární poruchu s deregulací HPA osy a s vyššími hladinami cirkulujícího kortizolu (Belvederi Murri et al., 2016). Některé studie se zabývaly interakcí mezi stresem v raném věku a komplexními sadami genů HPA osy u pacientů s BD. Díky nim byla stanovena hypotéza, že kvůli rizikovým faktorům v nízkém věku dochází ke změnám genové exprese HPA osy a metylaci některých genů (Grillault Laroche et al., 2020), což ovlivňuje fungování a regulaci HPA osy i v pozdějším životě jedince a může zvyšovat pravděpodobnost rozvoje BD během života.

Bylo zjištěno, že u pacientů s BD se vyskytuje jak snížená, tak zvýšená aktivita HPA osy. Přestože byla ve více případech zaznamenána zvýšená aktivita HPA, u některých pacientů byla zaznamenána snížená aktivita, která běžně souvisí s poruchami, jako jsou PTSD, chronický únavový syndrom, syndrom vyhoření nebo psychosomatické stavy související se stresem. Pacienti s bipolární poruchou trpí afektivními symptomy, které mohou být uznávány jako stresory. Kvůli tomu, že jimi trpí 40-50 % času, dochází během života k značnému nahromadění stresu. Toto chronické opotřebení je poté jednou z možností vzniku hypokortizolismu u bipolární poruchy (Maripuu et al., 2017). Data ukazují, že přirozený průběh BP vede k vývoji od hyperkortizolismu k hypokortizolismu. To navrhuje předpoklad, že zásadním pro hypokortizolismus není specifická stresová událost během anamnézy, ale nahromaděná stresová zátěž během života (Miller et al., 2007).

Podle spekulací může deregulace HPA osy přispívat k rozvoji kognitivní poruchy. Mnoho pacientů trpících touto poruchou vykazuje markery hyperaktivity HPA osy, jako je hyperkortizolémie, což je

častějším případem než výše zmiňovaná hypokortizolémie. Vyšší hladiny bazálního kortizolu jsou pak spojovány s horším výkonem ve vizuálně prostorovém asociativním učení a plánování. To je možné vysvětlit tím, že paměťový systém je negativně ovlivňován chronickou expozicí vysokým hladinám glukokortikoidů. Tím pádem lze říct, že u bipolární poruchy hyperkortizolémie může z dlouhodobého hlediska vést k toxicitě pro hipokampus, ke snížení počtu glukokortikoidních receptorů, a nakonec k buněčné smrti a ztrátě tkáně v oblasti temporálního laloku, což zhoršuje nejen paměť, ale celkové kognitivní funkce jedince (Tournikioti et al., 2018).

3.3 Úzkostná porucha

Úzkostné poruchy jsou velmi rozšířené a zahrnují poruchy, které sdílejí rysy nadměrného strachu, úzkosti a související poruchy chování (American Psychiatric Publishing, 2016). K roku 2019 trpělo těmito poruchami více než 300 mil lidí. Jejich prevalence se po pandemii COVID-19 dokonce zvýšila o 25 % hlavně u žen a mladých lidí (WHO, 2023). Úzkost jako taková je charakterizována řadou psychických a fyzických symptomů, mezi něž patří např. celkový pocit nepohodlí a obav v reakci na nepodmíněné difúzní podněty (Koch, 1999). Zdraví jedinci pociťují úzkost během prožívání podnětů, které jsou nějakým způsobem děsivé, ale neohrožují jedince jako takového přímo, např. rychle se přibližující předměty, hlasité zvuky. Stav úzkosti má z biologického hlediska tu výhodu, že pomáhá jedinci připravit se na setkání s potenciální hrozbou. Nevýhodná je ale situace, kdy dochází k opakovanému působení potenciální hrozby, a tudíž přetrvává pocit úzkosti a strachu. Samotné úzkostné poruchy se rozvíjejí, když se symptomy objeví bez jakéhokoli rozpoznatelného podnětu, anebo když daný podnět není adekvátní reakcí, která se následně dostaví (Y. Lee et al., 1994).

Úzkost je velmi úzce spojována se strachem, jelikož mají podobné fenotypové projevy. Dokonce je reakce na strach charakterizována symptomy přenášenými neuroendokrinními či autonomními centry, které do značné míry zahrnují stejné dráhy aktivované při úzkostech (D. L. Walker et al., 2003). Tyto společné dráhy jsou však excitovány za podmínek, které vedou k aktivaci odlišných iniciačních center. Souhrnně lze říci, že stavy strachu a úzkosti jsou zprostředkovány společnými drahami, které se však aktivují ve výrazně odlišných časových rámcích a v reakci na konkrétní podmiňující podněty (Pêgo et al., 2010).

Úzkostné poruchy prokazatelně souvisejí s abnormalitami HPA osy, které jsou ale odlišné od těch, které byly pozorovány u pacientů s depresivní poruchou (Risbrough & Stein, 2006). Pacienti s úzkostnými poruchami vykazují široké spektrum změn aktivity HPA osy, což je nejspíš proto, že úzkostné poruchy představují velmi heterogenní skupinu patologických stavů. HPA osa je u některých podskupin úzkostných poruch významně senzibilizovaná (Mathew et al., 2008). Síť zahrnující amygdalu, prefrontální kortex a hipokampus byla ústředním bodem pro modely úzkostných poruch. Amygdala hraje klíčovou roli při hodnocení hrozeb a při zprostředkování reakce na potenciální hrozbu

prostřednictvím sestupných projekcí do oblastí, které zprostředkovávají autonomní reakce (McDonald, 1992). Právě amygdala má hrát důležitou roli v úzkosti jako takové. Navíc byla prokázána role GR v modulaci chování spojeného s úzkostmi (Boyle et al., 2006). Amygdala je bohatě osídlena receptory pro kortikosteroidy a CRH, které se objevují během stresu a mají domnělou roli v integraci polysenzorických informací, která vyvrcholí v expresi emočního chování. Právě proto jsou tyto oblasti mozku spojeny s výzkumem úzkostného chování souvisejícího se stresem (Cullinan et al., 1995; Mathew et al., 2008).

3.4 Panické poruchy

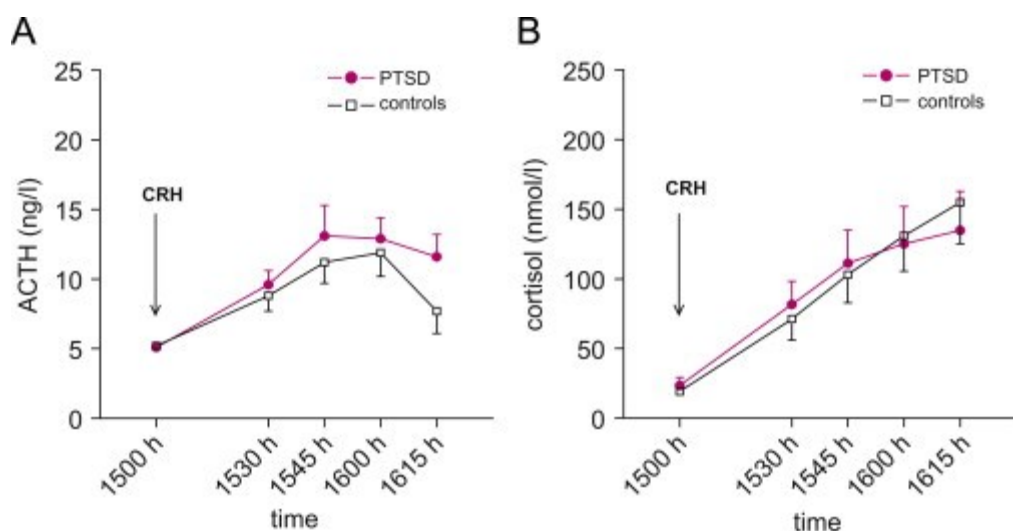
Panická porucha je podle klasifikace Mezinárodní klasifikace nemocí (WHO ICD-10, 2016) jednou z nejvíce zatěžujících úzkostných poruch. Kritickou událostí pro panické poruchy je opakovaný výskyt panických ataků (PA). Panické ataky jsou náhlé a neočekávané návaly extrémního strachu doprovázené velkými neurovegetativními změnami, které trvají okolo 20 min. V důsledku těchto epizod přetrvává v jedinci obava z další ataky a postupně může následovat vyhýbání se místům, která by mohla další ataky vybudit. Extrémní forma tohoto vyhýbání je pak známá jako agorafobie, při které postižený ani neopouští domov bez jakéhokoliv doprovodu (Graeff et al., 2005). Prožít panickou ataku znamená podstoupit ochromující zážitek. Hlavními příznaky PA jsou strach ze smrti nebo zešlání, tachykardie, třes, dušnost, pocení, bolest na hrudi nebo nauzea (American Psychiatric Association, 1994).

Většina příznaků panické ataky jsou typickými rysy intenzivní stresové reakce na závažné hrozby. To znamená, že záchvaty paniky jsou výsledkem poruchy regulace stresové reakce, což naznačuje zvýšenou citlivost autonomního nervového systému na stres a opožděnou habituaci u jedinců trpících panickou poruchou (Liebowitz et al., 1983). Studie, které se zabývají úlohou aktivace HPA osy během PA mají však nekonzistentní výsledky. Některé studie uvádí zvýšené hladiny kortizolu, zatímco jiné uvádí nezměněnou či pouze okrajovou aktivaci HPA osy během spontánních záchvatů. Většina studií hodnotících senzitivitu GR na úrovni hypofýzy neposkytla žádný důkaz pro zhoršenou inhibici negativní zpětné vazby HPA osy. Jiné testy však ukazují zvýšenou aktivitu hypotalamických neuropeptidů CRH a AVP (Ising et al., 2012). Některé studie prokázaly, že během panických atak nedochází ke zvýšené aktivaci HPA osy, namísto toho podněty, které vyvolávají spíše anticipační úzkost než skutečnou PA, zvyšují uvolňování stresových hormonů (Graeff et al., 2005). Celkově tedy můžeme usuzovat, že u pacientů s panickou poruchou nedochází k narušení zpětnovazebné regulace HPA osy, která ji inhibuje, ale pravděpodobně dochází ke zvýšené expresi hypotalamických neuropeptidů CRH a AVP, což vede k hyperaktivitě HPA osy během stimulace (Ising et al., 2012).

3.5 Posttraumatická stresová porucha (PTSD)

PTSD je definována jako patologická reakce na traumatické události, které zahrnují skutečnou nebo hrozící smrt, sexuální násilí nebo vážné zranění. Symptomy PTSD souvisejí se stresem, např. opakované prožívání traumatické události, negativní kognice a nálada, nebo vyhýbání se podnětům, které by mohly spouštět traumatické vzpomínky (American Psychiatric Publishing, 2016). Rozvoj a následné setrvávání PTSD je spojováno se změnami v různých neurobiologických systémech, např. změnami v regulaci HPA osy (Yehuda, 2002). Podle studií Yehuda & LeDoux (2007) bylo navrženo, že u jedinců, u nichž se po vystavení traumatu rozvine PTSD, nedochází k zotavení mechanismů stresové reakce a v navrácení fyziologických hodnot těchto mechanismů, které přispívají k udržování homeostázy.

Přestože se několik studií zabývalo změnami v regulaci HPA osy v případě PTSD pacientů, výsledky zůstávají nejednoznačné. Za bazálních podmínek byly opakovaně popsány nižší hladiny kortizolu v oběhu u jedinců trpících PTSD (Meewisse et al., 2007; Morris et al., 2012). Hypokortizolismus u PTSD je vysvětlován pomocí modelů chronického stresu, které navrhují, že aktivita HPA osy je v raných stádiích zvýšená, ale s prodlužujícím se trváním stresu klesá a následně dochází ke stavu hypokortizolismu (Miller et al., 2007). Jedním z typů měření fungování HPA osy pomocí farmakologických látek je dexametazonový supresní test (DST), který je nejčastěji používaným farmakologickým provokačním testem u neurobiologických výzkumů. Požití dexametazonu vede ke snížené regulaci HPA osy v důsledku inhibice negativní zpětné vazby, což vede k supresi osy a snížené sekreci kortizolu. U pacientů s PTSD byla zjištěna zvýšená zpětnovazebná regulace osy, což vede ke snížené sekreci, a tudíž nižším hladinám kortizolu. Před i po podání dexametazonu pacientům s PTSD byly hladiny kortizolu sníženy, zatímco u zdravých kontrol došlo ke snížení kortizolu až po podání dexametazonu (C. S. de Kloet et al., 2006). Dále se aktivita HPA osy zkoumá pomocí dodávání některých hormonů (např. CRH) nebo pomocí psychologických zátěžových testů. S ohledem na tyto testy v kontextu s PTSD lze pozorovat aktivaci HPA osy u reakcí připomínajících traumatický zážitek, které můžeme považovat za silnou stresovou reakci (Foa et al., 2007). Celková hypotéza tedy zní, že u PTSD je přítomen hypokortizolismus společně se zvýšenou funkcí negativní zpětné vazby (Schumacher et al., 2019).



Obrázek č. 5 – Rozdíl v reakci na kombinovaný DST-CRH test u pacientů s PTSD a zdravých kontrol (C. de Kloet et al., 2008)

Aktivace HPA osy má také za následek sekreci steroidního hormonu dehydroepiandrosteronu (DHEA), který je spojován s neurogenerativními, antiglukokortikoidními a neuroprotektivními účinky. DHEA je steroidní hormon patřící k slabým androgenům, který u obou pohlaví vzniká v kortexu nadledvin, u žen pak v menším množství ještě ve vaječnících. V krvi je přítomen zejména jako sulfát tzv. DHEAS. Vzhledem k současné sekreci kortizolu a DHEA se předpokládá, že změny související s PTSD mohou být patrné i v koncentracích DHEA (Kellner et al., 2010). Některé metaanalýzy zmiňují vyšší koncentraci DHEA po expozici traumatu, což by mohlo být interpretováno jako kompenzační mechanismus účinků glukokortikoidů (van Zuiden et al., 2017). Navíc bylo zjištěno, že vyskytující se vyšší koncentrace DHEA predikují vývoj symptomů PTSD po traumatickém zážitku (Mouthaan et al., 2014).

4 Současná antidepressiva a momentálně zkoumané možnosti léčby afektivních onemocnění ve vztahu k HPA ose

HPA osa se podílí na patofyziologii mnoha neuropsychiatrických poruch, např. u deprese můžeme pozorovat zvýšenou aktivitu této osy, naopak při PTSD je aktivita snížena. Přestože je na trhu k dispozici mnoho antidepressiv, velká část pacientů, zvláště pacientů s MDD, nereaguje na počáteční léčbu. Spousta antidepressiv, která jsou na trhu k dostání, mají navíc vedlejší účinky na léčené pacienty. Proto se do popředí výzkumného zájmu dostávají nové terapeutické strategie, které ovlivňují HPA osu, jako jsou antagonisté glukokortikoidních receptorů (GR), antagonisté vazopresinového receptoru V1B a nepsychoaktivní agonisté C1B receptoru (Mikulska et al., 2021).

4.1 Současná antidepresiva a jejich vliv na HPA osu

Mezi nejznámější antidepresiva používaná v současné době při léčbě afektivních onemocnění patří tricyklická antidepresiva (TCA), selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a benzodiazepiny (BZD), které v rámci svého širšího spektra mechanismů účinku mohou i přispívat k normalizaci HPA osy (Tafet & Nemeroff, 2020). Další využívanou látkou, která ale nepřispívá k normalizaci osy spíše jako k její ochraně, je např. lithium (Alda, 2015).

Farmakologickými účinky TCA a SSRI je blokáda vychytávání neurotransmiterů a následná regulace různých pre- a postsynaptických receptorů, stejně tak mohou vyvolat i změny v HPA ose, které jsou také spojovány s terapeutickými účinky. Některé jejich účinky jsou zapojeny do regulace GR, MR a CRH, tudíž do regulace HPA osy. Při dlouhodobé léčbě TCA došlo k inhibici transkripční regulace genu CRH s následným snížením CRH mRNA v hypotalamu, což vedlo ke snížení aktivity HPA osy (Michelson et al., 1997). Léky SSRI primárně ovlivňují neurotransmitter serotonin, který je důležitý při regulaci nálady, úzkostí, chuti k jídlu nebo spánku (Alexander, 2012). V případě SSRI, dlouhodobá léčba fluoxetinem zvýšila expresi GR mRNA v hipokampálních neuronech a některé studie naznačují, že může dokonce vyvolat obnovení funkce hipokampálních GR po chronickém stresu. Kromě toho byla po dlouhodobé léčbě fluoxetinem pozorována zvýšená aktivace hipokampálních GR, včetně fosforylace, a to i v případě, že nedošlo ke změně v sekreci glukokortikoidů (M. S. Lee et al., 2016). Kritickým nálezem často spojovaným s depresemi či chronickými úzkostmi je nadměrná aktivita amygdaly, která je zapříčiněna tím, že se glukokortikoidy váží na GR exprimované v CeA (centrální amygdala), díky čemuž stimulují expresi CRH. Zvýšená regulace CRH kortizolem v amygdale může způsobovat aktivaci celého systému, což vede k hyperaktivaci HPA osy. Regulační účinek indukovaný SSRI způsobuje snížené exprese genů pro GR, a tudíž expresi CRH v amygdale a může přispívat k inhibici HPA osy (Flandreau et al, 2012). BZD představují anxiolytika, jelikož vykazují inhibiční účinek na HPA osu, který je spojen s navázáním BZD na GABA-A receptor jako pozitivní alosterický modulátor. Inhibiční GABAergní vstup inervuje hypofyzotropní CRH neurony v PVN buď přímým vstupem z peri-PVN, nebo nepřímo z různých limbických struktur. Peri-PVN je oblast obsahující velké množství GABAergních neuronů, která je bohatě propojena s axony z limbických struktur, jako je hipokampus nebo PFC. GABAergní projekce zprostředkovávají inhibici hipokampu, která je nedílnou součástí regulace osy HPA (Cullinan et al., 2008). Po navázání dochází k hyperpolarizaci, která je způsobena zvýšenou aktivitou chloridových kanálů, a následně k inhibici cílových neuronů, ke které dochází díky inhibičnímu vlivu GABA na systém CRH a sníženým hladinám kortizolu (Bowery, 1989).

TCA, SSRI a BZD patří mezi nejčastěji předepisovaná antidepresiva v léčbě afektivních onemocnění. U MDD jsou často používané látky skupiny SSRI jako je fluoxetin, sertralín, paroxetin nebo citalopram. Tyto látky ale do jisté míry vyvolávají vedlejší účinky – většinou sexuální (ztráta libida), zažívací (ztráta chuti k jídlu a nevolnost), podrážděnost, bolesti hlavy, nespavost nebo úzkosti (Amick et al., 2015).

Fluoxetin je mimo jiné využíván i k léčbě obsedantně kompulzivní poruchy, mentální bulimie nebo panické poruchy. V případě léčby úzkostných poruch jsou účinnými antidepresivy TCA s duálními serotonergicko-noradrenergními účinky, jako je imipramin a amitriptylin, nebo SSRI, které jsou účinné u panické poruchy i obsedantně kompulzivní poruchy. SSRI mají u úzkostných poruch podobnou účinnost jako TCA, ale jsou lépe tolerovatelné a způsobují méně nežádoucích účinků. Jejich působení je ale relativně pomalé a omezené (Feighner, 1999). Léčiva schválená pro léčbu PTSD jsou SSRI setralin a paroxetin (Alexander, 2012). Mezi v současné době používaná antidepresiva při léčbě PTSD patří léky skupiny SAAD (=slow-acting antidepressant drugs), jako jsou např. tricyklická antidepresiva nebo inhibitory aminooxidázy. Mezi další využívaná medikamenty pro léčbu PTSD patří ketamin, prazosin nebo benzodiazepiny (Abdallah et al., 2019). Žádné z těchto léků, ale přímo neovlivňují mechanismus HPA osy a nenapomáhají její regeneraci. BZD, díky svému mechanismu posilujícímu GABAergní funkce v různých oblastech CNS a modulaci HPA osy, patří mezi vhodné látky pro pacienty trpící velkou depresivní či úzkostnou poruchou (Calogero et al., 1988).

Látkou, která je běžně využívána k léčbě bipolární poruchy, ale nespadá mezi TCA, SSRI ani BZD, je lithium. Lithium stabilizuje BP a snižuje jak frekvenci, tak délku afektivních epizod (Tondo et al., 2001). Můžeme předpokládat, že stabilizátory nálady snižují stresovou zátěž, která se postupně akumuluje, a tím působí proti rozvoji hypokortizolismu u pacientů s BP. Lithium může mít přímý ochranný účinek na HPA osu, kromě toho pacienti s dlouhodobou léčbou lithiem lépe odpovídají na tuto léčbu než na jiné metody (Alda, 2015).

4.2 Zkoumané možnosti léčby ve vztahu k HPA ose

U MDD je popsána trvale zvýšená hladina kortizolu v séru a moči, potlačené uvolňování ACTH a zvýšené CRH. Hyperaktivita této osy tedy může být potenciálním cílem léčby deprese. Současná antidepresiva nejsou účinná u všech pacientů, a navíc běžně používané léčby vedou k několika vedlejším účinkům, jako jsou záchvaty, kardiotoxicita a sexuální dysfunkce (Xu et al., 2017). Mezi možné léčebné metody patří fytochemická léčba, která je výhodná z důvodu dobrého bezpečnostního profilu a vysoké biologické dostupnosti. Mezi přírodní polyfenoly patří resveratrol. Byly provedeny studie na potkanech, které prokazují, že jeho působení je založeno především na inhibici nadměrné reaktivity HPA osy a snižování hladin kortikosteronů v séru. Při jeho použití bylo pozorováno zmírnění příznaků deprese u potkanů, kteří byli vystavováni chronickému nepředvídatelnému mírnému stresu. Bylo prokázáno, že léčba resveratrolem snižuje hladiny kortikosteronu v séru testovaných potkanů. Zároveň resveratrol vede ke zvýšené produkci BDNF z astrocytů v hipokampu, jehož snížené hladiny byly pozorovány u depresivních jedinců hned v několika studiích. Jiné studie prokázaly, že resveratrol také inhibuje zpětné vychytávání monoaminů a významně snižuje úzkostné a depresivní chování (Ge J.-F. et al, 2013). Dalším polyfenolem s potenciálními antidepresivními vlastnostmi je kyselina ferulová (FA), která má silné protizánětlivé vlastnosti. Její antidepresivní účinek spočívá ve snížení sekrece

prozánětlivých cytokinů. Léčba pomocí FA snížila expresi neuronální NO syntázy (nNOS), která je indukována depresí v hipokampu. FA navíc inhibuje aktivaci NF-KB, která je indukována depresí v hipokampu potkanů (Yang et al., 2017). Preklinické studie na hlodavcích ukazují, že antagonisté vazopresinového receptoru V_{1B} , který je exprimován na hypofýze, jsou účinné při léčbě deprese, jelikož jejich působení je založeno na útlumu hyperaktivity HPA osy (Chaki, 2021). Kapsaicin a agonisté TRPV1 receptorů, které mohou aktivovat centrální TRPV1, mají vliv na synaptickou plasticitu a prostorovou paměť, čímž potlačují změny vyvolané vlivem vnějších či vnitřních stresorů. To naznačuje, že TRPV1 kanály jsou pravděpodobným cílem pro vývoj nových léků k prevenci a léčbě MDD (Li et al., 2008). Mifepriston je antagonistou glukokortikoidních receptorů (GR). Po podání léku se počty receptorů rychle zvyšují, což poukazuje na kompenzační aktivaci HPA osy. Podávání mifepristonu může zmírňovat příznaky deprese zvýšením regulace GR v kritických strukturách hypotalamu a limbického systému. Ve studiích na zvířecích modelech bylo pozorováno, že opakované podávání mifepristonu normalizuje stresem indukované snížení hipokampální neurogeneze. Stresem vyvolanou nadměrnou reaktivitu HPA osy může mifepriston inhibovat díky zvýšení neurogeneze v oblasti hipokampu. Klinické studie ukazují, že potlačuje aktivitu HPA osy u lidí s těžkým duševním onemocněním, včetně pacientů s depresí při schizofrenii (Cohan, 2016). Používání mifepristonu zatím prokazuje nejpříznivější výsledky.

U léčby bipolární poruchy je centrálním bodem kontinuální profylaxe stabilizující nálady pacienta. Má se za to, že se jedná o nejlepší léčbu pro zmírnění zátěže onemocnění v průběhu času. První volbou stabilizátorů BP je lithium (Tondo et al., 2001). Zatímco lithium může mít přímý ochranný účinek na HPA osu, u ostatních stabilizátorů to zatím nelze potvrdit. Právě z tohoto důvodu je lithium nejvyužívanějším stabilizátorem při léčbě bipolární poruchy.

Nejčastěji voleným přístupem u pacientů s PTSD je kognitivně behaviorální terapie zaměřená na trauma pacienta. Tato léčba zahrnuje metody mířené na vystavení traumatické paměti nebo vzpomínkám, stejně jako intervence využívající primárně kognitivní techniky, např. terapie kognitivního zpracování (Foa et al., 2007). Stále se ale vyvíjejí antidepresiva, která by přímo interagovala s HPA osou a napomáhala by navrácení správné regulace HPA osy. Studium biologických reakcí na psychoterapeutickou léčbu se stále rozvíjí a bylo navrženo, že by měly být prováděny systematické přehledy, jejichž cílem by bylo prozkoumat, které aspekty deregulace HPA osy odrážejí pretraumatické rizikové faktory, hypokortizolismus, vyšší koncentraci DHEA anebo zvýšenou inhibici negativní zpětné vazby, které jsou spojovány se současnou patologií PTSD (Schumacher et al., 2018).

5 Diskuze

Jak bylo v jednotlivých kapitolách postupně zmiňováno, vlivem různých stresorů dochází k aktivaci HPA osy. Záleží hlavně na intenzitě, načasování těchto vnitřních i vnějších podnětů a na citlivosti

jedince vůči stresu. U zdravého jedince funguje zpětnovazebná regulace osy, díky které dochází k inhibici osy při snížení stresu a hladiny hormonů jsou udržovány ve fyziologických hodnotách. Nadměrná aktivace však může vést k deregulacím a změnám, které tvoří základy neuropatologií a vzniku afektivních onemocnění. V této kapitole bych chtěla znovu shrnout a vzájemně porovnat, k jakým změnám HPA osy v jistých situacích dochází, jak se liší hladiny hormonů a které deregulace jsou charakteristické pro jednotlivá onemocnění.

5.1 Abnormality HPA osy při afektivních onemocněních

Obecně je stresová reakce a výsledná aktivace HPA osy míněna jako akutní stav nebo jako stav s omezenou dobou trvání. Časově omezená povaha procesů způsobuje doprovodný katabolický a imunosupresivní účinek, který je výhodný a bez nepříznivých následků. K abnormalitám pak dochází působením různých stresorů, přičemž záleží hlavně na intenzitě a trvání stresových reakcí. Díky nadměrné intenzitě či při dlouhodobém působení může docházet k modalitám HPA osy a k nadměrnému vyplavování některých z hormonů, nebo k inhibici receptorů a sníženým hladinám hormonů osy (Ryan, 1982). Tyto změny nemusí být způsobeny pouze chronickým stresem (dlouhodobě působícím stresem), ale i akutním stresem ve vysoké intenzitě, jako je tomu např. u PTSD.

Sledovaných abnormalit HPA osy během afektivních onemocnění je hned několik. Zvýšená a prodloužená produkce CRH u pacientů může vysvětlovat patogenezi, protože se očekává, že CRH způsobuje většinu z onemocnění a jejich příznaků (Tsigos & Chrousos, 1994). Chronická zvýšená sekrece kortizolu u některých typů afektivních onemocnění je považována za zodpovědnou za neuropatologické změny, mitochondriální dysfunkci nebo urychlené stárnutí (Gold et al., 2002). Narušení HPA osy může být důsledkem destruktivních procesů zahrnujících hypotalamus, hypofýzu nebo nadledvinky, což v konečném důsledku vede k adrenální insuficienci (Sternberg et al, 1992). Ukazuje se, že ložisko indukované adrenální suprese způsobené chronickým vyplavováním glukokortikoidů zahrnuje CRH neurony (Gomez et al., 1993).

5.1.1 Změny v regulaci HPA osy

Při syndromu deprese dochází k deregulaci generalizované stresové reakce, což vede k chronické aktivaci HPA osy, která je navíc spojena se sníženou aktivitou centrálních CRF receptorů (Gold, Goodwin, et al., 1988). Kromě deprese může zvýšená a prodloužená aktivace HPA osy souviset i se stavy, jako je panická porucha nebo úzkostná porucha (Gold, Pigott, et al., 1988), avšak u panické poruchy nedochází k abnormalitám zpětnovazebné regulace HPA osy, jako tomu u hyperaktivit bývá. V tomto případě je hyperaktivita způsobena nadměrným vyplavováním CRH a AVP (Ising et al., 2012). Úzkostné poruchy nejsou ale přímo charakterizovány hyperaktivitou HPA osy, jelikož se jedná o heterogenní skupinu, u které dochází k vícero změnám HPA osy (Mathew et al., 2008). Hyperaktivita

je ale nejčastěji pozorovanou, a tudíž úzkostné poruchy řadím mezi ty se zvýšenou aktivitou. Další formou deregulace stresového systému neboli HPA osy je hypoaktivace, která je pravým opakem trvalé aktivace a při které chronicky snížená sekrece CRH a zvýšená inhibiční vlastnost zpětnovazebné regulace mohou vést k patologickým stavům. Do této kategorie spadají pacienti se sezónní depresí, s depresí „atypického typu“ a pacienti s posttraumatickou stresovou poruchou (Demitrack et al., 1991). Poslední výše zmiňovanou afektivní poruchou je bipolární porucha, u které byly zaznamenány obě možnosti modality aktivace HPA osy, tudíž jak snížená, tak zvýšená aktivita HPA, ačkoliv zvýšená aktivita je zaznamenána ve větším množství případů (Maripuu et al., 2017).

| HYPOAKTIVITA HPA OSY | HYPERAKTIVITA HPA OSY |
|---|--------------------------|
| Posttraumatický stresový syndrom (PTSD) | Depresivní porucha (MDD) |
| Bipolární porucha | Panická porucha |
| | Úzkostná porucha |
| | Bipolární porucha |

Tabulka č.1 – Hypo a hyperaktivita HPA osy u jednotlivých onemocnění

5.1.2 Snížené a zvýšené hladiny HPA osy

Během depresivní poruchy dochází ke zvýšenému vylučování kortizolu a snížené odpovědi plazmatického ACTH na exogenní CRH (Gold et al., 1986). Hladiny CRH u pacientů s MDD byly pozorovány výrazně vyšší než u zdravých kontrol (Ising et al., 2012). Při PTSD byly pozorovány snížené hladiny vylučovaného volného kortizolu v moči (Yehuda et al., 1990). Pozorovány ale byly vyšší hladiny hormonu DHEA v krvi u pacientů s PTSD (Mouthaan et al., 2014). U pacientů s bipolární poruchou je specifický vývoj nemoci, který vede od hyperkortizolismu, stavu, během kterého působení stresoru zvyšuje hladiny cirkulujícího kortizolu, až k hypokortizolismu, kdy dochází k chronickému opotřebením HPA osy a hladiny kortizolu klesají pod fyziologický standart (Miller et al., 2007). Úzkostné poruchy jsou charakterizovány hned několika změnami HPA osy, přičemž můžeme pozorovat jak zvýšené, tak snížené hladiny kortizolu v krvi (Mathew et al., 2008). U panických poruch dochází ke zvýšeným hladinám kortizolu a zvýšené expresi hypotalamických neuropeptidů CRH a AVP (Ising et al., 2012).

| | |
|--|---|
| Depresivní porucha (MDD) | Zvýšený kortizol, snížené ACTH |
| Bipolární porucha | Zvýšené i snížené hladiny kortizolu |
| Úzkostné poruchy | Zvýšené i snížené hladiny kortizolu |
| Panické poruchy | Zvýšené hladiny kortizolu, CRH a AVP |
| Posttraumatický stresový syndrom (PTSD) | Snížené hladiny kortizolu, vyšší hladiny DHEA |

Tabulka č.2 – Zvýšené a snížené hladiny hormonů u jednotlivých onemocnění

6 Závěr

V této práci byly shrnuty výzkumy v oblasti vlivu HPA osy na rozvoj afektivních onemocnění, které poskytují důležité poznatky o vztazích mezi akutním stresem, chronickým stresem, stresem v raném vývoji, stresem způsobeným traumatickým zážitkem a neurobiologickými mechanismy, které přispívají ke vzniku těchto poruch. Z nynějších studií je možné identifikovat konkrétní mechanismy a fyziologické dráhy, které stojí za deregulací HPA osy a následně ovlivňují nervové dráhy spojené s afektivními poruchami.

Studie zmíněné v této práci poukazují na to, že stres může způsobovat změny v regulaci HPA osy, což má za následek narušení emoční rovnováhy jedince a v konečném důsledku může přispívat k rozvoji velké depresivní poruchy, úzkostných poruch či dalších afektivních onemocnění. Dále byly zmíněny stávající možnosti léčby afektivních onemocnění a potenciální nové metody, které by znamenaly efektivnější léčbu jednotlivých poruch bez rizika vedlejších nežádoucích účinků a které by se přímo zaměřovaly na roli HPA osy u těchto onemocnění.

V celkovém kontextu tato bakalářská práce poskytuje důležité poznatky o složitých interakcích mezi stresem, HPA osou a afektivními poruchami, což může sloužit jako základ pro vytváření pokročilejších léčebných metod a zlepšení péče pro lidi trpící těmito poruchami. Další výzkumy v této oblasti mohou napomoci hledání nových léčebných terapií a posílit chápání mechanismů, které stojí za rozvojem těchto afektivních onemocnění.

7 Použitá literatura

- Aas, M., Henry, C., Andreassen, O. A., Bellivier, F., Melle, I., & Etain, B. (2016).** The role of childhood trauma in bipolar disorders. In *International Journal of Bipolar Disorders* **4**(1).
- Abdallah, C. G., Averill, L. A., Akiki, T. J., Raza, M., Averill, C. L., Goma, H., Adikey, A., & Krystal, J. H. (2019).** The neurobiology and pharmacotherapy of posttraumatic stress disorder. In *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* **59**.
- Adamec, R. E., & McKay, D. (1993).** Amygdala kindling, anxiety, and corticotrophin releasing factor (CRF). *Physiology and Behavior*, **54**(3).
- Aguilera, G. (1994).** Regulation of pituitary ACTH secretion during chronic stress. *Frontiers in Neuroendocrinology*, **15**(4).
- Alda, M. (2015).** Lithium in the treatment of bipolar disorder: Pharmacology and pharmacogenetics. In *Molecular Psychiatry* **20**(6).
- Alexander, W. (2012).** Pharmacotherapy for Post-traumatic stress disorder in combat veterans: Focus on antidepressants and atypical antipsychotic agents. *P and T*, **37**(1).
- American Psychiatric Association. (1994).** Psychiatric Association (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.). Washington, DC. In *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.)*.
- American Psychiatric Publishing. (2016).** . American Psychiatric Association Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition [DSM-5®]. *American Psychiatric Publishing*, **51**(13).
- Amick, H. R., Gartlehner, G., Gaynes, B. N., Forneris, C., Asher, G. N., Morgan, L. C., Coker-Schwimmer, E., Boland, E., Lux, L. J., Gaylord, S., Bann, C., Pierl, C. B., & Lohr, K. N. (2015).** Comparative benefits and harms of second generation antidepressants and cognitive behavioral therapies in initial treatment of major depressive disorder: *Systematic review and meta-analysis*. *BMJ (Online)*, **351**.
- Andersen, S. L. (2003).** Trajectories of brain development: Point of vulnerability or window of opportunity? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **27**(1–2).
- Armario, A., Labad, J., & Nadal, R. (2020).** Focusing attention on biological markers of acute stressor intensity: Empirical evidence and limitations. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **111**.

- Belvederi Murri, M., Prestia, D., Mondelli, V., Pariante, C., Patti, S., Olivieri, B., Arzani, C., Masotti, M., Respino, M., Antonioli, M., Vassallo, L., Serafini, G., Perna, G., Pompili, M., & Amore, M. (2016).** The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. In *Psychoneuroendocrinology* **63**.
- Bienertova-Vasku, J., Lenart, P., & Scheringer, M. (2020).** Eustress and Distress: Neither Good Nor Bad, but Rather the Same? *BioEssays*, **42**(7).
- Blazer, D. G., Kessler, R. C., McGonagle, K. A., & Swartz, M. S. (1994).** The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: The National Comorbidity Survey. *American Journal of Psychiatry*, **151**(7).
- Blix, E., Perski, A., Berglund, H., & Savic, I. (2013).** Long-Term Occupational Stress Is Associated with Regional Reductions in Brain Tissue Volumes. *PLoS ONE*, **8**(6).
- Bowery, N. (1989).** GABAB receptors and their significance in mammalian pharmacology. In *Trends in Pharmacological Sciences* **10**(10).
- Boyle, M. P., Kolber, B. J., Vogt, S. K., Wozniak, D. F., & Muglia, L. J. (2006).** Forebrain glucocorticoid receptors modulate anxiety-associated locomotor activation and adrenal responsiveness. *Journal of Neuroscience*, **26**(7).
- Calogero, A. E., Gallucci, W. T., Chrousos, G. P., & Gold, P. W. (1988).** Interaction between GABAergic neurotransmission and rat hypothalamic corticotropin-releasing hormone secretion in vitro. *Brain Research*, **463**(1).
- Chaki, S. (2021).** Vasopressin V1BRceptor Antagonists as Potential Antidepressants. In *International Journal of Neuropsychopharmacology* **24**(6).
- Chan, J. C., Nugent, B. M., & Bale, T. L. (2018).** Parental Advisory: Maternal and Paternal Stress Can Impact Offspring Neurodevelopment. In *Biological Psychiatry* **83**(10).
- Chen, F., Zhou, L., Bai, Y., Zhou, R., & Chen, L. (2015).** Hypothalamic-pituitary-adrenal axis hyperactivity accounts for anxiety- and depression-like behaviors in rats perinatally exposed to bisphenol A. *Journal of Biomedical Research*, **29**(3).
- Chrousos, G. P. (2009).** Stress and disorders of the stress system. In *Nature Reviews Endocrinology* **5**(7).
- Cicchetti, D., & Rogosch, F. A. (2002).** A developmental psychopathology perspective on adolescence. In *Journal of Consulting and Clinical Psychology* **70**(1).

- Cohan, P. (2016).** Mifepristone Accelerates HPA Axis Recovery in Secondary Adrenal Insufficiency. *Case Reports in Endocrinology*, 2016.
- Connolly, J. (1977).** Stress in Health and Disease. By Hans Selye. London: Butterworths. 1976. Pp xliii+1172. Indexes 84 pp. Price £52. *British Journal of Psychiatry*, **131**(4).
- Cullinan, W. E., Herman, J. P., Battaglia, D. F., Akil, H., & Watson, S. J. (1995).** Pattern and time course of immediate early gene expression in rat brain following acute stress. *Neuroscience*, **64**(2).
- Cullinan, W. E., Ziegler, D. R., & Herman, J. P. (2008).** Functional role of local GABAergic influences on the HPA axis. In *Brain Structure and Function* **213**(1–2).
- Čr, Ú. (n.d.).** *Infografika: Duševní onemocnění v Česku | NZIP*. NZIP.cz. <https://www.nzip.cz/infografika-dusevni-onemocneni-v-cesku>
- de Kloet, C. S., Vermetten, E., Geuze, E., Kavelaars, A., Heijnen, C. J., & Westenberg, H. G. M. (2006).** Assessment of HPA-axis function in posttraumatic stress disorder: Pharmacological and non-pharmacological challenge tests, a review. In *Journal of Psychiatric Research* **40**(6).
- de Kloet, C., Vermetten, E., Lentjes, E., Geuze, E., van Pelt, J., Manuel, R., Heijnen, C., & Westenberg, H. (2008).** Differences in the response to the combined DEX-CRH test between PTSD patients with and without co-morbid depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology*, **33**(3).
- De Kloet, E. R., DeRijk, R. H., & Meijer, O. C. (2007).** Therapy insight: Is there an imbalanced response of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in depression? In *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism* **3**(2).
- Demitrack, M. A., Dale, J. K., Straus, S. E., Laue, L., Listwak, S. J., Kruesi, M. J. P., Chrousos, G. P., & Gold, P. W. (1991).** Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **73**(6).
- Dhabhar, F. S., & McEwen, B. S. (1999).** Enhancing versus suppressive effects of stress hormones on skin immune function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **96**(3).
- Du, J., Wang, Y., Hunter, R., Wei, Y., Blumenthal, R., Falke, C., Khairova, R., Zhou, R., Yuan, P., Machado-Vieira, R., McEwen, B. S., & Manji, H. K. (2009).** Dynamic regulation of mitochondrial function by glucocorticoids. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **106**(9).

- Ellenbroek, B. A., Van Der Kam, E. L., Van Der Elst, M. C. J., & Cools, A. R. (2005).** Individual differences in drug dependence in rats: The role of genetic factors and life events. *European Journal of Pharmacology*, **526**(1–3).
- Ellis, B. J., & Boyce, W. T. (2008).** Biological sensitivity to context. In *Current Directions in Psychological Science* **17**(3).
- Essex, M. J., Thomas Boyce, W., Hertzman, C., Lam, L. L., Armstrong, J. M., Neumann, S. M. A., & Kobor, M. S. (2013).** Epigenetic Vestiges of Early Developmental Adversity: Childhood Stress Exposure and DNA Methylation in Adolescence. *Child Development*, **84**(1).
- Evans, G. W., Swain, J. E., King, A. P., Wang, X., Javanbakht, A., Ho, S. S., Angstadt, M., Phan, K. L., Xie, H., & Liberzon, I. (2016).** Childhood Cumulative Risk Exposure and Adult Amygdala Volume and Function. *Journal of Neuroscience Research*, **94**(6).
- Fava M, Kendler KS. Major depressive disorder. Neuron. 2000 Nov;28(2):335-41.**
- Feighner, J. P. (1999).** Overview of antidepressants currently used to treat anxiety disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, **60**(22).
- Flandreau EI, Ressler KJ, Owens MJ, Nemeroff CB.** Chronic overexpression of corticotropin-releasing factor from the central amygdala produces HPA axis hyperactivity and behavioral anxiety associated with gene-expression changes in the hippocampus and paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Psychoneuroendocrinology*. **2012 Jan;37(1):27-38.**
- Foa, E. B., Hembree, E. A., & Rothbaum, B. O. (2007).** Prolonged exposure therapy for PTSD: Emotional processing of traumatic experiences: Therapist guide. In *Treatments that work*.
- Ganzel, B. L., Morris, P. A., & Wethington, E. (2010).** Allostasis and the Human Brain: Integrating Models of Stress From the Social and Life Sciences. *Psychological Review*, **117**(1).
- Ge JF, Peng L, Cheng JQ, Pan CX, Tang J, Chen FH, Li J.** Antidepressant-like effect of resveratrol: involvement of antioxidant effect and peripheral regulation on HPA axis. *Pharmacol Biochem Behav*. **2013 Dec;114-115:64-9.**
- Gest, S. D., Reed, M. G. J., & Masten, A. S. (1999).** Measuring developmental changes in exposure to adversity: A Life Chart and rating scale approach. *Development and Psychopathology*, **11**(1).
- Godoy, L. D., Rossignoli, M. T., Delfino-Pereira, P., Garcia-Cairasco, N., & Umeoka, E. H. de L. (2018).** A comprehensive overview on stress neurobiology: Basic concepts and clinical implications. In *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, **12**.

- Gold, P. W., Gabry, K. E., Yasuda, M. R., & Chrousos, G. P. (2002).** Divergent endocrine abnormalities in melancholic and atypical depression: Clinical and pathophysiologic implications. In *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* **31**(1).
- Gold, P. W., Goodwin, F. K., & Chrousos, G. P. (1988).** Clinical and Biochemical Manifestations of Depression. *New England Journal of Medicine*, **319**(7).
- Gold, P. W., Loriaux, D. L., Roy, A., Kling, M. A., Calabrese, J. R., Kellner, C. H., Nieman, L. K., Post, R. M., Pickar, D., Gallucci, W., Avgerinos, P., Paul, S., Oldfield, E. H., Cutler, G. B., & Chrousos, G. P. (1986).** Responses to Corticotropin-Releasing Hormone in the Hypercortisolism of Depression and Cushing's Disease. *New England Journal of Medicine*, **314**(21).
- Gold, P. W., Pigott, T. A., Kling, M. A., Kalogeras, K., & Chrousos, G. P. (1988).** Basic and clinical studies with corticotropin-releasing hormone. Implications for a possible role in panic disorder. In *Psychiatric Clinics of North America* **11**(2).
- Gomez, M. T., Magiakou, M. A., Mastorakos, G., & Chrousos, G. P. (1993).** The pituitary corticotroph is not the rate limiting step in the postoperative recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with Cushing syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **77**(1).
- Graeff, F. G., Garcia-Leal, C., Del-Ben, C. M., & Guimarães, F. S. (2005).** Does the panic attack activate the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Anais Da Academia Brasileira de Ciencias*, **77**(3).
- Grillault Laroche, D., Curis, E., Bellivier, F., Nepost, C., Courtin, C., Etain, B., & Marie-Claire, C. (2020).** Childhood maltreatment and HPA axis gene expression in bipolar disorders: A gene network analysis. *Psychoneuroendocrinology*, **120**.
- Hambrick, E. P., Brawner, T. W., & Perry, B. D. (2018).** Examining Developmental Adversity and Connectedness in Child Welfare-Involved Children. *Children Australia*, **43**(2).
- Herman, J. P., Adams, D., & Prewitt, C. (1995).** Regulatory changes in neuroendocrine stress-integrative circuitry produced by a variable stress paradigm. *Neuroendocrinology*, **61**(2).
- Herman, J. P., Watson, S. J., & Spencer, R. L. (1999).** Defense of adrenocorticosteroid receptor expression in rat hippocampus: Effects of stress and strain. *Endocrinology*, **140**(9).
- Hill, J., Inder, T., Neil, J., Dierker, D., Harwell, J., & Van Essen, D. (2010).** Similar patterns of cortical expansion during human development and evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **107**(29).

- Ising, M., Hohne, N., Siebertz, A., Parchmann, A.-M., Erhardt, A., & Keck, M. (2012).** Stress Response Regulation in Panic Disorder. *Current Pharmaceutical Design*, **18**(35).
- Jarolímek, Martin; Závíšek, Josef.** *Matky za život dětí s vážným duševním onemocněním*. 1. vyd. Praha: Sympathea, o.p.s., 2012. 90 s. S. 21.
- John, A., Eyles, E., Webb, R. T., Okolie, C., Schmidt, L., Arensman, E., Hawton, K., O'Connor, R. C., Kapur, N., Moran, P., O'Neill, S., McGuinness, L. A., Olorisade, B. K., Dekel, D., Macleod-Hall, C., Cheng, H.-Y., Higgins, J. P. T., & Gunnell, D. (2021).** The impact of the COVID-19 pandemic on self-harm and suicidal behaviour: update of living systematic review. *F1000Research*, **9**.
- Kellner, M., Muhtz, C., Peter, F., Dunker, S., Wiedemann, K., & Yassouridis, A. (2010).** Increased DHEA and DHEA-S plasma levels in patients with post-traumatic stress disorder and a history of childhood abuse. *Journal of Psychiatric Research*, **44**(4).
- Kenny, F. M., Gancayco, G. P., Heald, F. P., & Hung, W. (1966).** Cortisol production rate in adolescent males in different stages of sexual maturation. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **26**(11).
- Kessler, R. C. (1997).** The effects of stressful life events on depression. *Annual Review of Psychology*, **48**.
- Koch, M. (1999).** The neurobiology of startle. In *Progress in Neurobiology* **59**(2).
- Langer K, Hagedorn B, Stock LM, Otto T, Wolf OT, Jentsch VL.** Acute stress improves the effectivity of cognitive emotion regulation in men. *Sci Rep*. 2020 Jul 14;**10**(1):11571.
- Lee, M. S., Kim, Y. H., Park, W. S., Park, O. K., Kwon, S. H., Hong, K. S., Rhim, H., Shim, I., Morita, K., Wong, D. L., Patel, P. D., Lyons, D. M., Schatzberg, A. F., & Her, S. (2016).** Temporal variability of glucocorticoid receptor activity is functionally important for the therapeutic action of fluoxetine in the hippocampus. *Molecular Psychiatry*, **21**(2).
- Lee, Y., Schulkin, J., & Davis, M. (1994).** Effect of corticosterone on the enhancement of the acoustic startle reflex by corticotropin releasing factor (CRF). *Brain Research*, **666**(1).
- Levitt, P. (2003).** Structural and functional maturation of the developing primate brain. *Journal of Pediatrics*, **143**(4 SUPPL.).
- Lex, C., Bänzner, E., & Meyer, T. D. (2017).** Does stress play a significant role in bipolar disorder? A meta-analysis. In *Journal of Affective Disorders* **208**.

- Li, H. Bin, Mao, R. R., Zhang, J. C., Yang, Y., Cao, J., & Xu, L. (2008).** Antistress Effect of TRPV1 Channel on Synaptic Plasticity and Spatial Memory. *Biological Psychiatry*, **64**(4).
- Liebowitz, M. R., Fyer, A. J., & Appleby, I. (1983).** Lactate provocation of panic attacks. *Psychopharmacology Bulletin*, **19**(3).
- Lucassen, P. J., Pruessner, J., Sousa, N., Almeida, O. F. X., Van Dam, A. M., Rajkowska, G., Swaab, D. F., & Czeh, B. (2014).** Neuropathology of stress. In *Acta Neuropathologica* **127**(1).
- Lüthi, A., & Lüscher, C. (2014).** Pathological circuit function underlying addiction and anxiety disorders. In *Nature Neuroscience* **17**(12).
- Mariotti, A. (2015).** The effects of chronic stress on health: New insights into the molecular mechanisms of brain-body communication. In *Future Science OA* **1**(3).
- Maripuu, M., Wikgren, M., Karling, P., Adolfsson, R., & Norrback, K. F. (2017).** Hyper- and hypocortisolism in bipolar disorder - A beneficial influence of lithium on the HPA-axis? *Journal of Affective Disorders*, **213**.
- Maroun, M., Ioannides, P. J., Bergman, K. L., Kavushansky, A., Holmes, A., & Wellman, C. L. (2013).** Fear extinction deficits following acute stress associate with increased spine density and dendritic retraction in basolateral amygdala neurons. *European Journal of Neuroscience*, **38**(4).
- Mathew, S. J., Price, R. B., & Charney, D. S. (2008).** Recent advances in the neurobiology of anxiety disorders: Implications for novel therapeutics. In *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics* **148**(2).
- McCall, J. G., Al-Hasani, R., Siuda, E. R., Hong, D. Y., Norris, A. J., Ford, C. P., & Bruchas, M. R. (2015).** CRH Engagement of the Locus Coeruleus Noradrenergic System Mediates Stress-Induced Anxiety. *Neuron*, **87**(3).
- McDonald, A. J. (1992).** Cell types and intrinsic connections of the amygdala. In *The Amygdala: Neurobiological aspects of emotion, memory, and mental dysfunction*.
- McEwen, B. S. (2007).** Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. In *Physiological Reviews* **87**(3).
- McEwen, B. S. (2017).** The resilient brain: Epigenetics, stress and the lifecourse. *Psychoneuroendocrinology*, **83**.
- McEwen, B. S. (2019).** What Is the Confusion With Cortisol? In *Chronic Stress* (3).

- McEwen, B. S., & Akil, H. (2020).** Revisiting the stress concept: Implications for affective disorders. In *Journal of Neuroscience* **40**(1).
- McFarlane, A. C. (2010).** The long-term costs of traumatic stress: Intertwined physical and psychological consequences. *World Psychiatry*, **9**(1).
- Meewisse, M. L., Reitsma, J. B., De Vries, G. J., Gersons, B. P. R., & Olf, M. (2007).** Cortisol and post-traumatic stress disorder in adults: Systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, **191**(NOV).
- Michelson, D., Galliven, E., Hill, L., Demitrack, M., Chrousos, G., & Gold, P. (1997).** Chronic imipramine is associated with diminished hypothalamic-pituitary- adrenal axis responsivity in healthy humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **82**(8).
- Mikulska, J., Juszczak, G., Gawrońska-Grzywacz, M., & Herbet, M. (2021).** Hpa axis in the pathomechanism of depression and schizophrenia: New therapeutic strategies based on its participation. In *Brain Sciences* **11**(10).
- Miller, G. E., Chen, E., & Zhou, E. S. (2007).** If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. In *Psychological Bulletin* **133**(1).
- Mona_Wandita. (n.d.). STRES PSIKOSOSIAL.doc.** Scribd.
<https://es.scribd.com/document/476515548/STRES-PSIKOSOSIAL-doc>
- Morey, J. N., Boggero, I. A., Scott, A. B., & Segerstrom, S. C. (2015).** Current directions in stress and human immune function. In *Current Opinion in Psychology* **5**.
- Morris, M. C., Compas, B. E., & Garber, J. (2012).** Relations among posttraumatic stress disorder, comorbid major depression, and HPA function: A systematic review and meta-analysis. In *Clinical Psychology Review* **32**(4).
- Mouthaan, J., Sijbrandij, M., Luitse, J. S. K., Goslings, J. C., Gersons, B. P. R., & Olf, M. (2014).** The role of acute cortisol and DHEAS in predicting acute and chronic PTSD symptoms. *Psychoneuroendocrinology*, **45**.
- Mueller, T. I., & Leon, A. C. (1996).** Recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. *Psychiatric Clinics of North America*, **19**(1).
- Nederhof, E., & Schmidt, M. V. (2012).** Mismatch or cumulative stress: Toward an integrated hypothesis of programming effects. In *Physiology and Behavior* **106**(5).

- Nemeroff, C. B., Widerlöv, E., Bissette, G., Walléus, H., Karlsson, I., Eklund, K., Kilts, C. D., Loosen, P. T., & Vale, W. (1984).** Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science*, **226**(4680).
- Nestler, E. J., Barrot, M., DiLeone, R. J., Eisch, A. J., Gold, S. J., & Monteggia, L. M. (2002).** Neurobiology of depression. In *Neuron* **34**(1).
- Nicolaidis, N. C., Kyratzi, E., Lamprokostopoulou, A., Chrousos, G. P., & Charmandari, E. (2014).** Stress, the stress system and the role of glucocorticoids. *NeuroImmunoModulation*, **22**.
- O'Connor, T. G., Ben-Shlomo, Y., Heron, J., Golding, J., Adams, D., & Glover, V. (2005).** Prenatal anxiety predicts individual differences in cortisol in pre-adolescent children. *Biological Psychiatry*, **58**(3).
- Pêgo, J. M., Sousa, J. C., Almeida, O. F. X., & Sousa, N. (2010).** Stress and the neuroendocrinology of anxiety disorders. In *Current Topics in Behavioral Neurosciences* **2**.
- Phillips, D. I. W., Walker, B. R., Reynolds, R. M., Flanagan, D. E. H., Wood, P. J., Osmond, C., Barker, D. J. P., & Whorwood, C. B. (2000).** Low birth weight predicts elevated plasma cortisol concentrations in adults from 3 populations. *Hypertension*, **35**(6).
- Proudfoot, J., Doran, J., Manicavasagar, V., & Parker, G. (2011).** The precipitants of manic/hypomanic episodes in the context of bipolar disorder: A review. In *Journal of Affective Disorders* **133**(3).
- Reynolds, R. M. (2013).** Glucocorticoid excess and the developmental origins of disease: Two decades of testing the hypothesis - 2012 Curt Richter Award Winner. In *Psychoneuroendocrinology* **38**(1).
- Reynolds, R. M., Walker, B. R., Syddall, H. E., Andrew, R., Wood, P. J., Whorwood, C. B., & Phillips, D. I. W. (2001).** Altered Control of Cortisol Secretion in Adult Men with Low Birth Weight and Cardiovascular Risk Factors 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **86**(1).
- Richter-Levin, G., & Xu, L. (2018).** How could stress lead to major depressive disorder? In *IBRO Reports* **4**.
- Risbrough, V. B., & Stein, M. B. (2006).** Role of corticotropin releasing factor in anxiety disorders: A translational research perspective. *Hormones and Behavior*, **50**(4).
- Robinson, E., Sutin, A. R., Daly, M., & Jones, A. (2022).** A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies comparing mental health before versus during the COVID-19 pandemic in 2020. In *Journal of Affective Disorders* **296**.

- Ryan, K. J. (1982).** Steroids: Keys to Life. Rupert F. Witzmann , Rosemarie Peter . *The Quarterly Review of Biology*, **57**(3).
- Salanti, G., Peter, N., Tonia, T., Holloway, A., White, I. R., Darwish, L., Low, N., Egger, M., Haas, A. D., Fazel, S., Kessler, R. C., Herrman, H., Kieling, C., De Quervain, D. J. F., Vigod, S. N., Patel, V., Li, T., Cuijpers, P., Cipriani, A., ... MHCVID Crowd Investigators. (2022).** The Impact of the COVID-19 Pandemic and Associated Control Measures on the Mental Health of the General Population : A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*.
- Santomauro, D. F., Mantilla Herrera, A. M., Shadid, J., Zheng, P., Ashbaugh, C., Pigott, D. M., Abbafati, C., Adolph, C., Amlag, J. O., Aravkin, A. Y., Bang-Jensen, B. L., Bertolacci, G. J., Bloom, S. S., Castellano, R., Castro, E., Chakrabarti, S., Chattopadhyay, J., Cogen, R. M., Collins, J. K., ... Ferrari, A. J. (2021).** Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet*, **398**(10312).
- Saranapala, M., & Torpy, D. J. (2015).** Cushing's syndrome versus simple obesity: How can a needle be found in the haystack? *Endocrinology Today*, **4**(1).
- Schumacher, S., Niemeyer, H., Engel, S., Cwik, J. C., & Knaevelsrud, C. (2018).** Psychotherapeutic treatment and HPA axis regulation in posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. In *Psychoneuroendocrinology* **98**.
- Schumacher, S., Niemeyer, H., Engel, S., Cwik, J. C., Laufer, S., Klusmann, H., & Knaevelsrud, C. (2019).** HPA axis regulation in posttraumatic stress disorder: A meta-analysis focusing on potential moderators. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* **100**.
- Shorey, S., Ng, E. D., & Wong, C. H. J. (2022).** Global prevalence of depression and elevated depressive symptoms among adolescents: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Clinical Psychology*, **61**(2).
- Smith, S. M., & Vale, W. W. (2006).** The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. In *Dialogues in Clinical Neuroscience* **8**(4).
- Smoller, J. W., & Finn, C. T. (2003).** Family, Twin, and Adoption Studies of Bipolar Disorder. In *American Journal of Medical Genetics - Seminars in Medical Genetics*: **123 C** (1).
- Sousa, C., Mason, W. A., Herrenkohl, T. I., Prince, D., Herrenkohl, R. C., & Russo, M. J. (2018).** Direct and indirect effects of child abuse and environmental stress: A lifecourse perspective on adversity and depressive symptoms. *American Journal of Orthopsychiatry*, **88**(2).

- Sternberg EM, Chrousos GP, Wilder RL, Gold PW.** The stress response and the regulation of inflammatory disease. *Ann Intern Med.* 1992 Nov 15;117(10):854-66.
- Tafet, G. E., & Nemeroff, C. B. (2020).** Pharmacological Treatment of Anxiety Disorders: The Role of the HPA Axis. In *Frontiers in Psychiatry* 11.
- Tank, A. W., & Wong, D. L. (2015).** Peripheral and central effects of circulating catecholamines. *Comprehensive Physiology*, 5(1).
- Tondo, L., Baldessarini, R. J., & Floris, G. (2001).** Long-term clinical effectiveness of lithium maintenance treatment in types I and II bipolar disorders. *British Journal of Psychiatry*, 178(141).
- Tournikioti, K., Dikeos, D., Alevizaki, M., Michopoulos, I., Ferentinos, P., Porichi, E., Soldatos, C. R., & Douzenis, A. (2018).** Hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis parameters and neurocognitive evaluation in patients with bipolar disorder. *Psychiatrike = Psychiatriki*, 29(3).
- Tsigos, C., & Chrousos, G. P. (1994).** Physiology of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in health and dysregulation in psychiatric and autoimmune disorders. In *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 23(3).
- Ulrich-Lai, Y. M., & Herman, J. P. (2009).** Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. In *Nature Reviews Neuroscience* 10(6).
- van Zuiden, M., Haverkort, S. Q., Tan, Z., Daams, J., Lok, A., & Olf, M. (2017).** DHEA and DHEA-S levels in posttraumatic stress disorder: A meta-analytic review. In *Psychoneuroendocrinology* 84.
- Walker, A. K., Nakamura, T., Byrne, R. J., Naicker, S., Tynan, R. J., Hunter, M., & Hodgson, D. M. (2009).** Neonatal lipopolysaccharide and adult stress exposure predisposes rats to anxiety-like behaviour and blunted corticosterone responses: Implications for the double-hit hypothesis. *Psychoneuroendocrinology*, 34(10).
- Walker, D. L., Toufexis, D. J., & Davis, M. (2003).** Role of the bed nucleus of the stria terminalis versus the amygdala in fear, stress, and anxiety. *European Journal of Pharmacology*, 463(1-3).
- WHO ICD-10. (2016).** International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision (ICD-10). *World Health Organization*, 1(Chapter V).
- World Health Organization: WHO. (2023, September 27).** *Anxiety disorders*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/anxiety-disorders>

- Xu, Y. Y., Liang, J., & Xia, Q. R. (2017).** Novel insights into the pharmacological effects of resveratrol on the management of depression: A short review. In *Pharmazie* **72**(9).
- Yang, X. H., Song, S. Q., & Xu, Y. (2017).** Resveratrol ameliorates chronic unpredictable mild stress-induced depression-like behavior: Involvement of the HPA axis, inflammatory markers, BDNF, and WNT/ β -catenin pathway in rats. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **13**.
- Yehuda, R. (2002).** Current status of cortisol findings in post-traumatic stress disorder. In *Psychiatric Clinics of North America* **25**(2).
- Yehuda, R., Hoge, C. W., McFarlane, A. C., Vermetten, E., Lanius, R. A., Nievergelt, C. M., Hobfoll, S. E., Koenen, K. C., Neylan, T. C., & Hyman, S. E. (2015).** Post-traumatic stress disorder. In *Nature Reviews Disease Primers* **1**.
- Yehuda, R., & LeDoux, J. (2007).** Response Variation following Trauma: A Translational Neuroscience Approach to Understanding PTSD. In *Neuron* **56**(1).
- Yehuda, R., Southwick, S. M., Nussbaum, G., Wahby, V., Giller, E. L., & Mason, J. W. (1990).** Low urinary cortisol excretion in patients with posttraumatic stress disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease*, **178**(6).
- Yerkes, R. M., & Dodson, J. D. (1908).** The relation of strength of stimulus to rapidity of habit-formation. *Journal of Comparative Neurology and Psychology*, **18**(5).