PSIHONEUROENDOKRINOLOGIJA STRESA

Peljhan, Katarina

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:752684

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository

zir.nsk.hr

UNIRI DIGITALNA KNJIŽNICA

Image not found or type unknown

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Katarina Peljhan

PSIHONEUROENDOKRINOLOGIJA STRESA

Diplomski rad

Rijeka, 2018.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Katarina Peljhan

PSIHONEUROENDOKRINOLOGIJA STRESA

Diplomski rad

Rijeka, 2018.

Mentor rada: doc. dr. sc. Sanja Klobučar Majanović, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana _____ u/na _____ pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Tomislav Jakljević, dr. med.

2. izv. prof. dr. sc. Goran Hauser, dr. med.

3. prof. dr. sc. Ines Mrakovčić-Šutić, dr. med.

Rad sadrži _____stranica, _____ slika, _____ tablica i _____ literaturnih navoda.

Sadržaj rada

1. Uvod.....5

1.1. Stresori.....8

2. Svrha rada.....9

3. Akutni stresni odgovor.....10

3.1. Os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HHN) 11

3.1.1. Hipotalamus i CRH.....12

3.1.2. Hipofiza i ACTH.....14

3.1.3. Nadbubrežna žlijezda i kortizol.....15

3.1.4. Regulacija osi HHN.....17

4. Kronični stres.....18

4.1. Patofiziološka podloga disfunkcije kortizola.....20

5. Stres i imunološki sustav.....21

5.1. Utjecaj akutnog stresa na imunološki sustav.....23

5.2. Utjecaj kroničnog stresa na imunološki sustav.....24

6. Psihološki faktori i stres.....26

6.1. Otpornost na stres.....26

6.2. Osobnost i nošenje sa stresom.....27

6.2.1. Razvoj maladaptivnih strategija nošenja sa stresom.....29

7. Rasprava.....32

8. Zaključci.....34

9. Sažetak.....35

10. Summary.....36

11. Literatura.....38

12. Životopis.....41

Popis skraćenica i akronima

ACTH (eng. *adrenocorticotrophic hormone)* - adrenokortikotropni hormon

AVP – arginin-vazopresin

CRH/CRF (eng. *corticotropin releasing hormone/corticotropin releasing factor)* - hormon koji otpušta kortikotropin/čimbenik otpuštanja kortikotropina

fMRI (eng. *functional magnetic resonance imaging)* - magnetska rezonanca

GR – glukokortikoidni receptor

HHN – hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda

MR – mineralokortikoidni receptor

mPFC - medijalni prefrontalni korteks

NK stanice (eng. *natural killer cells)* - stanice prirodne ubojice

POMC - proopiomelanokortin

PVN - paraventrikularna jezgra

SŽS – središnji živčani sustav

1. Uvod

Stres je stanje disharmonije u kojemu je organizam izbačen iz homeostaze, dinamičke ravnoteže fizioloških procesa koja čini preduvjet za zdravlje cjelokupnog organizma, u alostazu. Drugim riječima, stres je skup fizičkih i psihičkih promjena koje nastaju pri poremećajima homeostaze i obuhvaća različite oblike životnih iskustava i tjelesne reakcije na ta iskustva. (1)

Stresor je bilo koji događaj ili doživljaj koji u organizmu aktivira neuroendokrine mehanizme koji polučuju metaboličke, bihevioralne i druge učinke, a nazivaju se stresni odgovor. Stanje stresa, iako često nosi negativnu konotaciju, zapravo je koristan mehanizam evolucijski razvijen kao prilagodba na promjenu uvjeta u okolini, zbog čega se nekad naziva i adaptacijskim sindromom. Naime, čovjek, kao i sva druga živa bića, dio je prirode koja nije statična, već obiluje nepredvidljivošću i promjenama; prilagodljivost tim promjenama ono je što omogućuje opstanak jedinke, stoga je stresni odgovor vitalno važan fiziološki mehanizam preživljavanja. Alostaza stoga kroz mijenjanje fiziologije omogućava održavanje stabilnosti i funkcioniranja organizma u tim promijenjenim uvjetima okoliša.

Iako se isprva smatralo da između stresora i stresnog odgovora postoji jednostavna uzročno-posljedična veza u smislu podražaja i reakcije, danas se zna da je taj odnos kompleksniji, a ključni međukorak je percepcija i evaluacija potencijalnog stresora od strane pojedinca. Naime, dok fizički stresori poput infekcije ili ozljede predstavljaju nedvojbenu prijetnju integritetu organizma, potencijalni psihosocijalni stresori prolaze svojevrstan „filter“ prije nego što bivaju označeni stresogenima, a on uključuje socijalni kontekst stresora, individualnu otpornost na stres, obilježja ličnosti (npr. optimizam ili pesimizam, dominantnost ili

submisivnost), strategije nošenja sa stresom, prethodna iskustva koja uvjetuju različitu reaktivnost pojedinca na određeni stresor, životnu dob, spol, socioekonomski status i gensku podlogu. Upravo je to razlog zbog kojeg isti događaj dvjema osobama ne mora predstavljati jednak izvor stresa. Jednom kad događaju bude pripisana karakteristika stresora, a pogotovo ako se radi o situaciji nepoznatog uzroka ili onoj koju nije moguće kontrolirati, pokreće se stresni odgovor odnosno adaptacijski sindrom koji će biti detaljno opisan dalje u radu. (1)

Stres se prema vremenskom trajanju ugrubo može podijeliti na akutni i kronični. Akutni stres je kratkotrajno, intenzivno stanje stresa koje dovodi do aktivacije medijatora (središnjeg i autonomnog živčanog sustava te neuroendokrinog sustava s posljedičnim otpuštanjem noradrenalina, adrenalina i, s odgodom, kortizola) koji pokreću efektorske mehanizme (kardiovaskularni, muskuloskeletni, imunosni i druge izvršne sustave) čija je svrha *fight-or-flight* reakcija. Mobiliziraju se energetski supstrati i obrambene snage da bi se prijeteća situacija nadvladala, a organizam vratio u homeostazu.

Kronični stres nastupa zbog produljenog trajanja nekog stresora ili ponavljanjem akutnog stresa bez adekvatnog perioda odmora te je obilježen produljenim lučenjem kortizola i posljedično produljenim stanjem alostaze. Iako omogućava održavanje integriteta organizma, prilagođavanje stresnim uvjetima života tijekom dugog vremenskog perioda dovodi do nagomilavanja tzv. alostatskog opterećenja, odnosno iscrpljenja i disregulacije endokrinog, imunološkog i drugih efektorskih sustava što nosi brojne negativne posljedice po zdravlje. (1) (2)

Različita fiziološka reakcija na isti stresor u različitih pojedinaca ili u iste osobe u različitim periodima života posljedica je i različite reaktivnosti na stres, čak i kad su strategije nošenja, razina funkcioniranja i stupanj percipiranog stresa usporedivi. Osobe koje imaju jak stresni odgovor na svakodnevne izazove i frustracije (visoku reaktivnost na stres) pokazuju višu

razinu aktivacije simpatičkog dijela autonomnog živčanog sustava te bi mogle biti pod većim zdravstvenim rizikom. (3)

Po karakteru, stres se dijeli na onaj koji se može i onaj koji se ne može izbjeći, a prema kvaliteti, na eustres („dobar“ stres; kratkotrajan stres koji povećava fizičku aktivnost, entuzijazam i kreativnost, pobuđuje inspiraciju i motivaciju) i distres („loš“ stres; izaziva osjećaj neugode i nepoznatog, a može biti akutan i kroničan). Hoće li neki stresor izazvati eustres ili distres, znatno ovisi o percepciji samog stresora i situacije od strane pojedinca koji ga doživljava. Postoji i podjela stresa prema intenzitetu, prema kojoj on može biti umjeren, srednje jak, jak i ekstreman. Hiperstres (psihotrauma) stanje je vrlo poremećene homeostaze u kojem se osoba više ne može suočiti sa stresom i nadvladati ga. I najmanji dodatni stres u ovakvom stanju izaziva snažnu emocionalnu reakciju. S druge strane, hipostres je stanje u kojem nema izazova te prevladava osjećaj dosade i gubitka poticaja.

Tri su faze u stresnom odgovoru: uzbuna ili alarm, koja je neposredan odgovor na djelovanje stresora i očituje se kao jedna od tri reakcije – borba, bijeg ili blokiranje (*fight-flight-freeze*), zatim faza prilagodbe ili adaptacije koja je rezultat uspješnih reakcija na stresor i omogućava ovladavanje novim sposobnostima i vještinama, jača otpornost, a ljudima omogućava rast i razvoj osobnosti te naposljetku faza iscrpljenja do koje dolazi pri dugotrajnom djelovanju stresora ili pri neuspješnoj prilagodbi. U potonjem slučaju dolazi do pada otpornosti organizma, iscrpljenja efektorskih sustava i do ubrzanog razvoja ili veće podložnosti nastanku bolesti. (1)

1.1. Stresori

Postoji nekoliko različitih podjela stresora, nepovoljnih fizičkih i psihičkih čimbenika koji izbacuju organizam iz stanja ravnoteže. Oni mogu biti fizikalni ili fizikalno kemijski, biološki i procesivni.

Fizikalni i kemijski stresori su primjerice toplina, hladnoća, buka, strujni udar, nadražajne i otrovne tvari, dok se u biološke stresore svrstavaju npr. bol, infekcija, ozljeda, akutno krvarenje, manjak sna i anafilaktička reakcija. To su sistemni stresori koji su nedvojbeno ugrožavajući te pobuđuju brz fiziološki odgovor u kojem se signali provode od moždanog debla do paraventrikularne jezgre hipotalamusa katekolaminergičnim ili neuropeptidnim neuronima izazivajući u kratkom vremenu oslobađanje ACTH i pojačavajući aktivnost glavne hormonske osi prilagodbe na stres, osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HHN).

Treća skupina stresora, procesivni neurogeni stresori, je skupina u koju se ubrajaju psihosocijalni, emocionalni i bihevioralni stresori. Oni dolaze do paraventrikularnih jezgara hipotalamusa neizravno, iz prefrontalnog korteksa i limbičkih struktura (amigdala, hipokampusa), u kojima su uspoređeni s prijašnjim iskustvom. Tek tako obrađeni signali dolaze do hipotalamusa gdje aktiviraju os HHN. Upravo su procesivni stresori oni najčešće prisutni u svakodnevnom životu; umjereni procesivni stresori su primjerice nesuglasice na radnom mjestu, nedostatak vremena ili novca te raskorak između želja i mogućnosti, dok su veliki životni stresori smrt bliske osobe, gubitak posla, rastava i slično. Oni ponekad mogu izazvati poremećaje tjelesnog ili psihičkog zdravlja poput psihosomatskih bolesti, reaktivne depresije, anksioznosti ili psihotičnih stanja, a sve je više dokaza da povećanjem alostatskog opterećenja pridonose razvoju kroničnih nezaraznih bolesti. Najteža skupina procesivnih stresora su psihotraume koje nastaju u situacijama u kojima postoji prijetnja tjelesnom i

psihičkom integritetu poput prirodnih katastrofa (poplave, potresi, razorni uragani), prometnih katastrofa ili kolektivnog nasilja (otmice, fizičko, psihičko i seksualno zlostavljanje, svjedočenje pogubljenjima i slično). Njihov stresogeni učinak traje dugo nakon prolaska samog iskustva, a zbog intenziteta događaja i nemogućnosti pojedinca da se s njima nosi, postoji mogućnost razvoja posttraumatskog stresnog poremećaja. (1)

Bivajući u stalnoj interakciji sa svojom okolinom, čovjek je neprestano izložen različitim vrstama stresora koji najčešće nisu životno ugrožavajući, ali su sveprisutni u suvremenom užurbanom načinu života u kojem najčešće nema perioda odmora potrebnog da bi se organizam vratio u homeostazu. To je razlog zbog kojeg je stresni odgovor često pretjeran, prolongiran i štetan, odnosno pretvoren u stanje kroničnog stresa koji održavanjem disbalansa organizma gubi svoju zaštitnu funkciju i narušava mentalno i tjelesno zdravlje te umjesto u prilagodbu vodi u dugotrajnu alostazu, psihofizičko iscrpljenje i razvoj bolesti.

2. Svrha rada

Svrha ovog diplomskog rada je opisati povezanost živčanog, endokrinog i imunosnog sustava u stresnom odgovoru te naglasiti važnost individualnih psihičkih faktora u evaluaciji potencijalnih psihosocijalnih stresora koji predstavljaju najznačajniji izvor stresa današnjem čovjeku, a samim time i u određivanju intenziteta i karaktera stresnog odgovora.

Često je teško odrediti točan trenutak kad zdrav čovjek postaje bolestan, pogotovo kad se radi o razvoju kroničnih nezaraznih bolesti, no moguće je da je on povezan s disregulacijom stresnog odgovora. Zbog sve češćeg povezivanja stresa i kroničnih nezaraznih bolesti, kroz

cjeloviti pristup ljudskom zdravlju svrha je ovog rada i proučiti koji su mogući mehanizmi u podlozi negativnog utjecaja kroničnog stresa na mentalno i tjelesno zdravlje.

3. Akutni stresni odgovor

Akutni stresni odgovor prvi je odgovor organizma na djelovanje nekog stresora, bio on sistemski ili psihosocijalni. U podlozi percepcije nekog vanjskog ili unutarnjeg čimbenika kao prijetećeg nalazi se strah, a u takvoj evaluaciji imaju ulogu amigdala, hipokampus i prefrontalni korteks.

Akutni stresni odgovor sastoji se od neposrednog i odgođenog dijela. Neposredni odgovor uključuje alarmnu reakciju, odnosno reakciju borba-bijeg-blokada (*fight-flight-freeze*) koja je posredovana brzom aktivacijom simpatičkog dijela autonomnog živčanog sustava što izaziva otpuštanje adrenalina i noradrenalina iz srži nadbubrežne žlijezde u krvotok. Posljedično dolazi do proupalnog djelovanja, ubrzanja bazalnog metabolizma i disanja, povišenja krvnog tlaka i povećanja protoka krvi u organima ključnim za preživljavanje jedinke u ugrožavajućoj situaciji, primjerice u srcu i skeletnim mišićima. (4) Metabolički učinci adrenalina i noradrenalina uključuju stimulaciju glikogenolize u jetri aktivacijom fosforilaze i inhibicijom glikogen-sintetaze, te stimulaciju glikogenolize u mišićima čime dovode do povećane proizvodnje laktata koji u jetri postaju supstratom za glukoneogenezu. Djelujući na lipazu u masnom tkivu izazivaju jaku lipolizu i porast koncentracije slobodnih masnih kiselina u krvi s posljedičnom pojačanom beta-oksidacijom u jetri i ketogenezom kad se kapacitet Krebsova ciklusa za prihvat acetil-CoA nastalog beta-oksidacijom napuni. (1)

U drugoj fazi nastupa neuroendokrini odgovor koji dolazi s odgodom, ali traje dulje i reguliran je na razini gena. Limbičke i hipotalamičke moždane strukture koordiniraju emocionalne, kognitivne, bihevioralne i autonomne informacije koje zajedno određuju jačinu i specifičnost bihevioralnog, neuralnog i hormonskog odgovora pojedinca na stres. U toj se fazi događa aktivacija osi HHN čiji je glavni rezultat otpuštanje kortizola u krvotok. Otprilike 15 minuta nakon početka djelovanja stresora, razine kortizola sistemski narastu i ostaju povišene nekoliko sati. (5) Za to vrijeme, kortizol mobilizira glukozu i tkivne supstrate za izvor energije, suprimira rad organskih sustava koji nisu bitni za preživljavanje akutno stresne situacije te čini protutežu katekolaminima oslabljujući upalnu reakciju i smanjujući osjet boli, sve da bi omogućio adekvatno nošenje sa stresorom i povratak u homeostazu. (6) Ključna uloga kortizola u imunosupresiji jasno je vidljiva u činjenici da se u liječenju brojnih upalnih stanja koriste upravo njegove sintetičke zamjene.

3.1. Os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda

Os HHN je ustroj u kojem se susreću, isprepleću i međudjeluju tri velika i važna organska sustava – središnji živčani, endokrini i imunološki sustav te ona zajedno sa simpatičkim sustavom povezuje središnji živčani sustav s periferijom tijela. Os HHN nije jedini sustav regulacije stresa, ali je najvažniji i najbolje istražen stoga će biti opisan u ovome radu. U široj slici, ipak, danas se spominje pojam „neurosimfonija stresa“ da se opiše uključenost brojnih neuralnih mreža u stresni odgovor. (2)

Sistemski stresori poput infekcije, gladovanja, dehidracije ili šoka stimuliraju periferne neuralne puteve te se senzorne informacije preko neurona prvog ili drugog reda prenose direktno u paraventrikularnu jezgru (PVN) hipotalamusa gdje smjesta izazivaju reakciju,

odnosno, otpuštanje CRH. Psihosocijalni stresori aktiviraju os HHN multisinaptičkim limbičkim putevima prema PVN nakon interpretacije ovisno o prethodnim iskustvima. Provedene fMRI studije pokazale su da u akutnom stresu dolazi do velikih promjena u aktivnosti više moždanih struktura limbičkog sustava i frontalnog režnja, uključujući hipokampus, amigdale i prednji cingularni korteks. (6)

Važnu ulogu u moduliranju stresne reakcije ima i medijalni prefrontalni korteks (mPFC) koji se povezuje s regulacijom emocija te obiluje vezama s drugim regijama mozga poput amigdala i hipotalamusa, a smatra se da posreduje u glukokortikoidnom signaliziranju i negativnoj povratnoj sprezi vezano za psihičke stresore.

Os HHN je u interakciji s drugim sustavima koji posreduju i reguliraju stresni odgovor, a svaki stresogeni događaj pokreće niz medijatora (monoamina, neuropeptida, steroidnih hormona) koji ostvaruju svoje učinke prema obrascima ovisno o vrsti i trajanju stresora, kontekstu u kojem se javlja te razvojnom stadiju organizma kao i individualnim karakteristikama poput genetske podloge. Budući da dolazi do vremenskog i prostornog preklapanja u otpuštanju pojedinih medijatora, ostvaruje se i njihovo međudjelovanje.

Dijelovi limbičkog sustava, poglavito amigdala, signaliziraju paraventrikularnoj jezgri hipotalamusa da otpusti CRH. (1) (2) (6)

3.1.1. Hipotalamus i CRH

Hipotalamus je moždana struktura koja čini dno i lateralne strane treće moždane komore te se sastoji od većeg broja jezgara grupiranih u tri područja: prednje optičko, srednje tuberoinfundibularno i mamilarno područje. U prednjem optičkom području nalazi se

paraventrikularna jezgra (PVN) koja sadrži tijela neurona magnocelularnog i parvocelularnog sustava. Aksoni magnocelularnih neurona kroz eminenciju medijanu protežu se do neurohipofize gdje završavaju i luče hormone oksitocin i vazopresin. Sekretorni neuroni parvocelularnog sustava (koji se nalaze raspršeni i u drugim jezgrama hipotalamusa) završavaju u hipofiznom držku gdje oslobađaju svoje neurohormone u hipotalamo-hipofizni portalni optok krvi na vanjskom dijelu eminencije medijane. Portalnim optokom oni dospijevaju u adenohipofizu gdje stimuliraju ili inhibiraju lučenje njenih hormona u sustavnu cirkulaciju. Od hormona parvocelularnih neurona kao ACTH sekretagozi važni su CRH, koji je temeljni pokretač aktivnosti cijele osi HHN i stresnog odgovora, te arginin vazopresin (AVP).

Jednom otpušten, CRH potiče lučenje adrenokortikotropnog hormona (ACTH) iz prednjeg režnja hipofize, koji nadalje potiče adrenokorteks na lučenje kortizola. Regulacija osi HHN vrši se preko sustava negativne povratne sprege, vezanjem kortizola za mineralokortikoidne receptore (MR) koji su visokog afiniteta i glukokortikoidne (GR), nižeg afiniteta. Zajedno, MR i GR reguliraju osjetljivost mozga na stres i na taj način moduliraju pažnju, vigilitet, ponašanje, formiranje sjećanja te s vremenom prilagodbu i nošenje sa stresom. U stanjima poput anksioznosti i depresije zapažena je aberantna ekspresija GR u mozgu, npr. povećanje njegove ekspresije u hipokampusu i amigdali, što pokazuje da su te regije osjetljive na stres.

CRH se proizvodi i izvan osi HHN i ima utjecaja na autonomni i neuroendokrini akutni stresni odgovor. CRH i njegovi receptori nalaze se i u dijelovima limbičkog sustava, moždanom deblu i leđnoj moždini.

Dok je akutni, kratkotrajni stres pozitivan i adaptivan, kronični stres može dovesti do promjene u odnosu MR/GR receptora ili do njihove *down*-regulacije u pojedinim dijelovima mozga (npr. hipokampusu u kojem su MR i GR posebno gusti) te na taj način rezultirati

poremećajem negativne povratne sprege kortizola koji onda preplavljuje organizam. Budući da dovodi do smanjenja volumena hipokampusa koji uglavnom ima inhibitorni učinak na lučenje CRH, smatra se da kronični stres uzrokuje dezinhibiciju CRH pojačavajući aktivnost osi HHN i lučenje kortizola čime se zatvara krug u kojem dolazi do dodatnog štetnog utjecaja na hipokampus. (1) (6)

3.1.2. Hipofiza i ACTH

Glavna endokrina žlijezda u organizmu, hipofiza, nalazi se na bazi lubanje te je funkcionalno i anatomski, hipofiznim drškom, povezana s hipotalamusom. Njezin stražnji dio, neurohipofiza, produžetak je hipotalamusa budući da se sastoji od glija stanica i aksona sekretornih neurona čija se tijela nalaze u hipotalamičkim jezgrama, dok je prednji dio, adenohipofiza, građen od više vrsta endokrinih stanica koje su pod utjecajem hipotalamičkih hormona što u nju dospijevaju hipotalamo-hipofiznim portalnim sustavom. Hormoni adenohipofize su adrenokortikotropin, hormon rasta, tireotropin, gonadotropini (luteinizirajući i folikulostimulirajući hormon) i prolaktin, dok neurohipofiza luči oksitocin i antidiuretski hormon. Hipofiza regulira rad svih drugih endokrinih žlijezda u tijelu i predstavlja poveznicu između neurološkog i endokrinog sustava s periferijom i brojnim fiziološkim funkcijama organizma (imunosne reakcije, metabolizam, promet vode i elektrolita, reproduktivne funkcije). (1)

ACTH nastaje iz proopiomelanokortina (POMC), preprohormona koji je prekursor i za nekoliko drugih molekula, među ostalim za opioidne peptide i melanotropin. Transkripcija gena za POMC pokreće se vezanjem CRH za membranske receptore stanica adenohipofize.

Nakon oslobađanja iz adenohipofize u sistemnu cirkulaciju, ACTH dolazi do kore nadbubrežne žlijezde gdje se veže na membranske receptore stanica zone fascikulate u kojoj potiče steroidogenezu putem G-proteina i adenilat-ciklaze. Unutar nekoliko minuta pokreću se sinteza i promjene u fosforilaciji određenih proteina što dovodi do promjene u njihovoj funkciji; ti novosintetizirani proteini potom pomažu i ubrzavaju transport kolesterola, supstrata za sintezu svih steroidnih hormona, od mjesta njegovog uskladištenja ili sinteze na unutarnju mitohondrijsku membranu gdje se odvija sinteza steroida (kortizola, aldosterona i androgena). Kontrola oslobađanja ACTH odvija se preko CRH (i AVP-a te u manjoj mjeri oksitocina) i sustava negativne povratne sprege kortizolom na razini hipofize. Lučenje ACTH odvija se u pulsevima tijekom dana, a najveća mu je koncentracija u krvi između 6 i 8 sati ujutro. (1) (6)

3.1.3. Nadbubrežna žlijezda i kortizol

Nadbubrežna je žlijezda parni endokrini organ smješten obostrano retroperitonealno nad gornjim polovima bubrega. Svaka se nadbubrežna žlijezda sastoji od kore i srži. Kora čini 90% težine žlijezde i ima tri zone: zonu glomerulozu koja čini vanjski sloj, zonu fascikulatu u sredini te zonu retikularis koja čini unutarnji sloj. U kori se nalaze steroidogene stanice koje sadrže sitne masne kapljice, liposome, ispunjene kolesterolom, glavnim supstratom za sintezu steroidnih hormona. Tri su skupine steroidnih hormona koje izlučuje kora nadbubrežne žlijezde: glukokortikoidi (koji djeluju uglavnom na metabolizam), mineralokortikoidi (djeluju na promet vode i elektrolita) i androgeni steroidi (s djelovanjem na spolne funkcije). Srž je nadbubrežne žlijezde građena od kromafinog tkiva i izlučuje adrenalin. (1) (2)

ACTH potiče lučenje svih steroidnih hormona adrenokorteksa, a od najveće važnosti za stresni odgovor su glukokortikoidi čiji je glavni predstavnik kortizol. U krvi su glukokortikoidi reverzibilno vezani za proteinski nosač transkortin, a svoj učinak ostvaruju preko unutarstaničnih mineralokortikoidnih (MR) i glukokortikoidnih receptora (GR) putem kojih reguliraju gensku ekspresiju u ciljnim stanicama. GR su izraženi primjerice u hepatocitima, miocitima, stanicama imunosnog sustava te stanicama središnjeg živčanog sustava, posebice hipokampusa, hipotalamusa, hipofize i glija stanicama. Nakon prolaska kroz staničnu membranu i vezanja kortizola za GR, nastaje receptorski kompleks i koji se potom seli u staničnu jezgru te, vežući se na posebne dijelove DNA (elemente koji odgovaraju na glukokortikoide ili GRE prema eng. *glucocorticoid response elements*) djeluju kao transkripcijski faktori za određene gene.

Uloga kortizola je regulacija metabolizma glukoze, proteina i lipida. Njegova je funkcija katabolička i permisivna - on ne pokreće izravno metaboličke procese, već dopušta da se oni dogode. Osim što pojačava glikogenolizu pojačavajući djelovanje glukagona, kortizol povezuje metabolizam ugljikohidrata i proteina na način da potiče glukoneogenezu iz aminokiselina. Na taj se način u stanju stresa, a osobito u gladovanju, osigurava dostatna količina glukoze u krvi, iako su za njenu brzu regulaciju važniji glukagon i adrenalin. Istovremeno, kortizol uzrokuje proteolizu i pražnjenje tjelesnih zaliha bjelančevina, pogotovo u kostima, mišićima i vezivu, dok je obnavljanje tih istih zaliha unatoč dostatnoj količini aminokiselina u hrani onemogućeno. Djelovanje kortizola na masno tkivo je kompleksno; iako na postreceptorskoj razini antagonizira djelovanje inzulina ograničavajući iskorištavanje glukoze u masnom i mišićnom tkivu, djeluje blago lipolitično te je nuždan za mobilizaciju masti adrenalinom, s druge strane kortizol povećava apetit i unos kalorija, kao i aktivnost adipocitne lipoprotein-lipaze i glukoza-6-fosfat dehidrogenaze, čime pojačava lipogenezu. Ujedno, on izaziva preraspodjelu masti u smislu nakupljanja masnog tkiva na vratu i trbuhu.

Iz svih tih razloga, kronična aktivacija osi HHN dovodi do inzulinske rezistencije i visceralnog tipa debljine, ujedno smanjujući koštanu i mišićnu masu.

Osim inzulina, kortizol inhibira i anabolička djelovanja hormona rasta i spolnih steroida na ciljna tkiva. Kortizol povećava srčani i krvožilni tonus, sumprimira imunološki sustav i koči sve endokrine sustave koji nisu potrebni za osnovno funkcioniranje organizma, potiče kataboličke, a potiskuje anaboličke procese te sve procese koji su vezani za rast, razmnožavanje i cijeljenje tkiva.

U bazalnim uvjetima, razina je kortizola najviša ujutro te kroz dan pada, najniža je predvečer i navečer da bi nakon prvih nekoliko sati sna naglo skočila. U uvjetima kroničnog stresa, nema jutarnjeg porasta kortizola u odgovoru na buđenje, što je jedan od znakova disregulacije osi HHN.

Danas se smatra da je glavna uloga kortizola vraćanje organizma iz alostaze u homeostazu, a iako je njegovo akutno oslobađanje korisno, prekomjerno i produljeno lučenje ima štetne učinke. (1) (2) (3)

3.1.4. Regulacija osi HHN

S obzirom na kataboličko djelovanje kortizola, mora postojati mehanizam obuzdavanja njegova lučenja, a on se odvija na razini hipotalamusa, hipofize i nadbubrežne žlijezde. Postoje tri vrste negativne povratne sprege kortizola: brza, intermedijarna ili produžena i spora.

Brza se aktivira pri naglom povišenju koncentracije kortizola u krvi te inhibira lučenje CRH i ACTH bez utjecaja na njihovu sintezu. Djeluje kratko, nekoliko sekunda do nekoliko minuta

te vjerojatno nastaje posljedično djelovanju glukokortikoida na staničnu membranu, među ostalim neurosekretornih aksona u eminenciji medijani, a ne vezanju za unutarstanične GR. Intermedijarni se mehanizam očituje 30-90 minuta nakon otpuštanja kortizola; dovodi do izrazitog smanjenja izlučivanja ACTH, ali u početku još nema smanjenja njegove sinteze kao ni sinteze CRH. Ovaj je mehanizam ovisan o dozi i smatra se da se odvija na razini mineralokortikoidnih receptora na neuronima PVN hipotalamusa i glukokortikoidnih receptora kortikotropinskih neurona hipofize. Spora negativna povratna sprega traje nekoliko sati, također je ovisna o dozi glukokortikoida te se očituje 30-60 minuta nakon oslobađanja tih hormona u krvotok. Ovaj mehanizam uključuje smanjenje sinteze CRH i AVP preko smanjenja genske ekspresije i smanjenja mRNA za proopiomelanokortin u neuronima parvocelularnog sustava PVN hipotalamusa. (1) (2)

4. Kronični stres

Nasuprot pozitivnom djelovanju akutnog stresnog odgovora koji omogućuje preživljavanje ugrožavajućih situacija i prilagodbu promijenjenim uvjetima u okolini, kronični stres gubi te funkcije i razvojem alostatskog opterećenja ima negativne posljedice po zdravlje. Zbog ponavljanja akutnih stresora bez perioda odmora i oporavka organizma od posljedica lučenja katekolamina i kortizola, događa se senzitizacija stresnog odgovora u kojoj je povećana ekscitabilnost PVN te se neuroendokrina kaskada odgovora na stres lakše pokreće. Kronična reaktivacija senzitiziranog stresnog odgovora i ponavljani naleti povišenja razine kortizola u krvi iscrpljuju os HHN te rezultiraju disfunkcijom kortizola. Tako s vremenom u kroničnom stresu u većini slučajeva dolazi do hipokortizolizma i smanjenja jutarnjeg porasta kortizola u

odgovoru na buđenje što pridonosi jutarnjem osjećaju umora i iscrpljenosti, boli i upali. Zapravo se radi ne samo o hipokortizolizmu, već o disregulaciji osi HHN koja u osoba izloženih kroničnom stresu pokazuje i smanjenu reaktivnost na akutne stresore. Iz tog se razloga pri reaktivaciji senzitiziranog stresnog odgovora proupalni učinak katekolamina ne može adekvatno obuzdati, što može intenzivirati i prolongirati ono što bi trebalo biti kratkotrajni upalni odgovor. Tjelesna ozljeda u periodu hipokortizolizma uzrokovanog kroničnim stresom stoga može rezultirati perzitentnim upalnim odgovorom koji remeti proces zarastanja. Tako zbog izostanka katekolaminima antagonizirajućeg učinka, disfunkcija kortizola remeti razrješenje akutnog stresnog odgovora i otvara put u dugotrajno održavanje upale niskog stupnja diljem organizma. (1) (2)

U kroničnom stresu dolazi i do promjena na razini mozga. Slikovne metode u pacijenata s afektivnim poremećajima povezanim s kroničnim stresom pokazale su smanjen volumen medijalnog PFC-a i hipokampusa (koji procesuiraju emocionalne i kognitivne informacije te djeluju inhibitorno na HHN os), a povećan volumen amigdale (koja potiče aktivnost HHN osi). PFC, koji je vrlo važan u obradi emocionalnih i kognitivnih informacija te modulira autonomni i neuroendokrini odgovor na stres, jedan je od dijelova mozga koji najdulje sazrijevaju te sadrži neurone s dendritičkim stablima kompleksnijim od onih u dijelovima mozga koji ranije završe svoj razvoj. I neuroni i glija stanice PFC-a pokazuju visok izražaj GR i MR što ukazuje na njihovu podložnost djelovanju stresa. Studija razvojnih promjena u izražaju GR u dorzolateralnom PFC-u od djetinjstva do odrasle dobi pokazala je da su djetinjstvo i kasna adolescencija periodi posebne ranjivosti na stres u razvoju korteksa u ljudi. (4) (5) (6)

4.1. Patofiziološka podloga disfunkcije kortizola

Nekoliko je mogućih neuroendokrinih promjena u podlozi disfunkcije kortizola: iscrpljenje kortizola zbog njegova prekomjernog i produljenog lučenja, nedostatne razine slobodnog (nevezanog) kortizola, oštećeno lučenje kortizola ili oštećena funkcija CRH, oštećenje na razini glukokortikoidnih receptora (rezistencija receptora ili *down*-regulacija tj. smanjenje broja receptora) te preosjetljivost sustava negativne povratne sprege.

U normalnim uvjetima, kortizol se veže za glukokortikoidne receptore i djeluje protuupalno. Međutim, produljena ili prekomjerna sekrecija može rezultirati kompenzatornim smanjenjem broja receptora ili njihovom rezistencijom koja sprječava vezanje kortizola, slično mehanizmu u podlozi inzulinske rezistencije. Također je moguće da ekstremni naleti povišenja razine kortizola povećavaju njegov afinitet za mineralokortikoidne receptore, a vezanjem za njih kortizol izaziva proupalni učinak. Nadalje, povišene koncentracije produkata upale mogu oštetiti glukokortikoidne receptore i tako dodatno pridonijeti disfunkciji kortizola. Poremećeno veznje kortizola za GR moglo bi poremetiti i mehanizam negativne povratne sprege kojim kortizol normalno inhibira lučenje CRH kad su njegove količine dostatne. CRH ima proupalno djelovanje jer uzrokuje aktivaciju mastocita, stimulira otpuštanje iz locusa coeruleusa u mozgu te dovodi do *up*-regulacije NMDA u amigdali, olakšavajući tako stresni odgovor baziran na strahu. Aktivacija CRH receptora nevezana uz bolni stresor može trigerirati bol u odsutnosti oštećenja tkiva, a povećan ekscitatorni dotok impulsa može dovesti do hiperpolarizacije postsinaptičkih potencijala, što čini amigdalu rezistentnom na inhibitorne signale porijeklom iz prefrontalnog korteksa.

Etiologija disfunkcije kortizola u kroničnom stresu vjerojatno je komplesna, multifaktorijalna te uključuje procese koji bi mogli biti specifični za pojedina tkiva kao i varirati ovisno o individualnim i okolišnim faktorima. (1) (5)

5. Stres i imunološki sustav

Poznato je da u ljudi koji prolaze kroz stresne i iscrpljujuće periode života dolazi do „pada imuniteta“ i veće podložnosti zaraznim bolestima (npr. u studenata pred ispit). Iz tog se razloga nekad smatralo da stres jednostavno dovodi do depresije imunološkog sustava, međutim istraživanjima se došlo do novih spoznaja koje upućuju na kompleksniji odnos stresa i imuniteta; stres može i pojačati i oslabiti obrambene snage organizma, što ovisi o brojnim čimbenicima, poput vremenskog trajanja stresora te reakcije na stresor i osobnog doživljaja stresora od strane pojedinca. Različiti načini prilagodbe stresnim uvjetima mogu imati različite reperkusije na imunosni sustav.

Suprotno nekadašnjem mišljenju, imunološki sustav ne djeluje samostalno, već je u funkcionalnoj i anatomskoj povezanosti s neuroendokrinim sustavom s kojim ima određene sličnosti i ostvaruje dvosmjernu komunikaciju. Zajedničke osobine živčanog i imunološkog sustava uključuju sposobnost primanja, prenošenja i reagiranja na signale iz okoline, učenje na iskustvu, stvaranje memorije i djelovanje na sva ostala tkiva. Živčani i imunosni sustav također imaju brojne zajedničke medijatore (neurotransmitere, neuropeptide, hormone i citokine). Kad okolišni zahtjevi nadiđu sposobnosti organizma da se s njima nosi, aktiviraju se veliki endokrini sustavi u tijelu, posebice sustav koji objedinjuje simpatički živčani sustav i srž nadbubrežne žlijezde (simpatoadrenomedularni sustav, SAM) te os hipotalamus-hipofiza-

nadbubreg. Rezultat je lučenje adrenalina i kortizola u krvotok, otpuštanje noradrenalina sa živčanih završetaka u limfoidnim organima i stvaranja tzv. „adrenergičnog okoliša“ te aktivacije receptora za katekolamine i kortizol na leukocitima, što mijenja njihovo kretanje, proliferaciju, diferencijaciju i produkciju citokina. (7) (8)

Obrambene snage organizma obuhvaćaju nekoliko sustava od kojih su svi podložni utjecaju stresa. Ugrubo se oni dijele na urođeni imunosni odgovor i na stečeni/adaptivni imunosni sustav odnosno odgovor (specifičan, uključuje produkciju protutijela specifičnih za pojedini antigen).

Urođeni je imunitet prva linija obrane organizma; on je nespecifičan te se sastoji od fizičkih barijera poput kože i sluznica i od određenih sekretornih imunoglobulina, sustava komplementa te nekih imunosnih stanica (granulociti, makrofazi, NK stanice). Osnovni mehanizam obrane koji oni pokreću je upalna reakcija u sklopu koje neutrofili i makrofazi dolaze na mjesto ozljede ili infekcije te otpuštaju toksične molekule (kisikove radikale) koje oštećuju patogene i vrše fagocitozu kako patogena tako i oštećenog tkiva. Uz to, makrofazi luče citokine koji djeluju kao komunikacijske molekule potičući upalu, nastanak vrućice te cijeljenje rane. NK stanice prepoznaju stanice koje ne izražavaju vlastite antigene stoga imaju ulogu u obrani od virusnih infekcija i ranom prepoznavanju malignih stanica.

Adaptivni imunosni odgovor je sporiji, ali je specifičan za pojedini antigen, stoga je i učinkovitiji. Čine ga limfociti B koji produciraju protutijela specifična za pojedini antigen te citotoksični i pomagački limfociti T čija je uloga moduliranje imunosnog odgovora. Dok limfociti Th1 lučenjem svojih citokina potiču specifični celularni imunosni odgovor odnosno aktiviraju citotoksične limfocite T kao i NK stanice (usmjeren protiv intracelularnih patogena poput virusa), limfociti Th2 potiču humoralni odgovor (usmjeren protiv ekstracelularnih patogena poput bakterija i parazita) aktivirajući specifične limfocite B i mastocite.

Pritom se razlikuju utjecaj akutnog i kroničnog stresa na imunosne funkcije. (7) (8) (9) (10) (11)

5.1. Utjecaj akutnog stresa na imunološki sustav

Akutni stres ima brz i reverzibilan učinak na cirkulaciju leukocita i njihovu redistribuciju između limfnih organa i perifernih tkiva što se ostvaruje uglavnom preko aktivacije β-adrenergičkih receptora na njihovoj površini. Pod utjecajem simpatičke aktivnosti, dolazi do mobilizacije NK stanica koje napuštaju svoje položaje uz stijenke krvnih žila te posredstvom kemoatraktanata, citokina i liganda dolaze cirkulacijom do mjesta gdje su potrebne da bi pružile zaštitu od stresora. U mlađih osoba, osim broja cirkulirajućih NK stanica u krvi, raste i njihova aktivnost. Također se povećava broj cirkulirajućih citotoksičnih CD8+ limfocita.

Djelovanjem katekolamina na β-adrenergičke receptore na sluznicama pojačava se lučenje sekretornih IgA, čime jača prva linija obrane protiv invazije patogena. Akutni stres pridonosi bržem razrješenju infekcije kao i bržem cijeljenju rane te rezultira pojačanjem i staničnog i humoralnog imuniteta. Jačanje humoralne imunosti u osoba izloženih akutnom stresu vidi se primjerice u povećavanju proizvodnje protutijela u odgovoru na cijepljenje.

Redistribucija leukocita osigurava dotok imunosnih stanica do mjesta ozljede ili infekcije koje postaje mjestom upale, a glavni mehanizmi uključeni u taj proces su kemotaksija i ekspresija adhezijskih molekula. U uvjetima bez stresa, noradrenalin inhibira kemotaksiju leukocita, međutim u akutnom se stresu to mijenja i on počinje imati dijametralno suprotan učinak, pojačavajući kemotaksiju i omogućujući organizmu da mobilizira svoje obrambene snage protiv potencijalnog patogena.

Mnoga su istraživanja, međutim, pokazala da je akutna reakcija imunološkog sustava na stres promijenjena i manje učinkovita kod pojedinaca izloženih kroničnom stresu, što sugerira poremećaj u simpatički reguliranim zaštitnim zbivanjima. (1) (7) (8) (11)

5.2. Utjecaj kroničnog stresa na imunološki sustav

Kronična aktivacija i disregulacija HHN osi koja dolazi s kroničnim stresom remete ravnotežu Th1/Th2 citokinskih mreža, a rezultat je imunosni poremećaj koji bi mogao stvoriti predispoziciju za razvoj širokog spektra bolesti. (11)

Supresija aktivnosti limfocita Th1 dovodi do slabljenja stanične imunosti; *in vitro* se uočava smanjenje NK aktivnosti, smanjena sposobnost fagocitoze i proliferacija limfocita u odgovoru na mitogene, dok *in vivo* dolazi do povećane podložnosti infektivnim i neoplastičnim bolestima, kao i mogućnosti reaktivacije latentnih infekcija koje bi stanični imunosni odgovor trebao držati pod kontrolom. S druge strane, jača humoralni specifični imunosni odgovor posredovan limfocitima Th2, što vodi u povećanu podložnost autoimunim i alergijskim bolestima.

Prolongirano stanje stresa uzrokuje pad lučenja sekretornog IgA i promijenjen obrazac drugih sekretornih proteina na sluznicama čime slabi njihova zaštitna funkcija. Ovaj bi mehanizam mogao imati važnu ulogu u povećanoj podložnosti zaraznim bolestima koju kronični psihosocijalni stres izaziva, budući da olakšava patogenima prvi korak u izazivanju bolesti.

Dok akutni stres povoljno djeluje na imunitet jer povećavajući broj i aktivnost cirkulirajućih NK stanica promiče citotoksičnost ovisnu o protutijelima, kronični stres dovodi do pada reaktivnosti NK stanica na citokine te pada njihove aktivnosti i citotoksične sposobnosti u

superponiranom akutnom stresu. Time on polučuje negativan učinak na opće zdravlje budući da je oštećena funkcija NK stanica povezana s razvojem ili progresijom virusnih, autoimunih i neoplastičnih bolesti. Oporavak funkcionalnog kapaciteta NK stanica počinje unutar jednog mjeseca te doseže znatnu razinu 1-3 mjeseca nakon prestanka kroničnog stresa.

U kroničnom stresu dolazi do smanjenja broja i osjetljivosti β2-adrenergičkih receptora na površini limfocita, uslijed čega se smanjuje njihova reaktivnost, odnosno spremnost na mobilizaciju i migraciju u slučaju akutnog stresa, što dovodi do pada obrambene sposobnosti organizma. Isto se tako smanjuje njihova proliferativna aktivnost u odgovoru na mitogene, lektine i aktivaciju T staničnog receptora, kao i postotak ukupnih limfocita T i limfocita Th te se može povisiti titar antitijela na EBV, što je posljedica smanjenja učinkovitosti stanične imunosti čiji je zadatak držati latentni virus pod kontrolom.

U pojedinaca izloženih kroničnom stresu zabilježen je i značajno smanjen odgovor na kemotaktične tvari nakon izlaganja akutnom stresu te promijenjena funkcija noradrenalina koji kod takvih pojedinaca u bazalnim uvjetima uzrokuje jaču, a pri dodatnom akutnom stresu slabiju kemotaksiju umjesto da ona jača paralelno s intenzitetom stresa i adrenergičkom stimulacijom. Na taj način organizam gubi obrambenu snagu kad mu je najpotrebnija, dok se u bazalnim uvjetima (obilježenim kroničnim stresom) potiču upalni procesi poput ateroskleroze. Iscrpljenje simpatoadrenergičnog sustava uz nizak kortizol može dovesti do hiperaktivacije imunosnog sustava što povećava rizik od obolijevanja od upalnih i autoimunih bolesti uključujući artritis, sistemni eritematozni lupus, alergijske bolesti, astmu, atopijski dermatitis itd. (12) (13)

Visoke razine stresa uzrokuju smanjenje titra zaštitnih protutijela na različite patogene poput virusa influence, hepatitisa B i pneumonije, a također negativno utječu na imunološki odgovor na cjepivo. Smatra se da postoji kritični period (10 dana od primjene cjepiva) kad postoji veća

mogućnost negativnog utjecaja stresa na proizvodnju protutijela. Pokazalo se da psihološke intervencije u tom kritičnom periodu poboljšavaju proizvodnju protutijela te ih je moguće zakazati upravo u tom ranjivom razdoblju da bi se polučio najbolji odgovor na cjepivo. (11) (13)

6. Psihološki faktori i stres

Stresni događaj i stresni odgovor nisu samo podražaj i reakcija; takav bi pogled podrazumijevao jednostavan, predvidljiv i ponovljiv obrazac reagiranja, jednak uvijek i u svih ljudi. Komponenta koja se upliće između stresora i stresnog odgovora je doživljaj od strane pojedinca i to je subjektivni, teško mjerljivi faktor koji čini stresni odgovor kompleksnijim. Percepcija stresa ovisi o crtama osobnosti, otpornosti na stres i prijašnjem iskustvu, a pritom su važni i socijalni kontekst i podrška.

6.1. Otpornost na stres

Otpornost na stres pojam je koji označava pozitivne resurse koje osoba može povući i aktivirati u stanju stresa da bi spriječila razvoj negativnih posljedica po svoje mentalno, a dugoročno i tjelesno zdravlje čime se povećava mogućnost uspješne prilagodbe na promijenjene uvjete okoline. (14) Ona podrazumijeva fleksibilnost i nije nešto općenito i stabilno u pojedine osobe, već je to kompleksan proces ovisan o pojedinoj situaciji koji podrazumijeva interakciju karakteristika pojedinca i karakteristika stresnog konteksta.

Dva su modela pristupa otpornosti. Jedan pristup otpornost smatra rezultatom skupa pozitivnih karakteristika osobe koje joj omogućuju da u određenoj potencijalno stresogenoj situaciji nastavi normalan život bez ulaska u stanje stresa, bez obzira na karakteristike stresora i okoline. Drugi pristup otpornost gleda kao niz protektivnih faktora koji ublažavaju učinak stresa na mehanizme adaptacije, a to su npr. razina obrazovanja, potpora obitelji, radni uvjeti, socijalno okruženje, tjelesno i mentalno zdravlje osobe, odnosno definira otpornost kao proces specifičan za situaciju, kontekst i vrijeme (to što je jednom osoba bila otporna, ne znači da će takva biti uvijek). Budući da je otpornost na stres kompleksna, najispravnije ju je gledati kroz kombinaciju ovih dvaju pristupa, tj. kombinaciju intrapersonalnih i interpersonalnih faktora. (14) (15)

6.2. Osobnost i nošenje sa stresom

Dok otpornost utječe na to kako se neka promjena u okolini vrednuje prije nego što je izazvala stresni odgovor, nošenje sa stresom uključuje razne strategije koje osoba primjenjuje nakon negativnog vrednovanja promjene. Već je Hipokrat povezao tipove osobnosti određene dominacijom djelovanja jednog od četiri tjelesna soka s rizikom od obolijevanja od nekih vrsta bolesti. Iako se danas podjela ljudi prema karakteru na melankolike, kolerike, sangvinike i flegmatike čini smiješnom, nova istraživanja iz područja neurokemije, neuroendokrinologije i neuroimunologije pokazuju da karakterne osobine i s njima povezani načini nošenja sa stresom uvelike određuju neuroendokrini odgovor na stres koji potom ima imunomodulatorne učinke preko receptora u organima i stanicama imunosnog sustava. (16)

Osobnost tipa „A“ imaju ljudi koji podliježu većem riziku od koronarne bolesti srca, a karakterizira ih kompetitivnost, pretjerana predanost poslu, nestrpljivost i „kratak fitilj“. (17) Nasuprot njima, „tip C“ karakteriziraju obrasci ponašanja poput negacije, potiskivanja

emocija (uglavnom ljutnje), izbjegavanje sukoba, visoka razina racionalizacije i želja za uklapanjem, a za takve se ljude pokazalo da češće obolijevaju od infektivnih i nekih vrsta malignih bolesti. (16)

Načini nošenja sa stresom mogu se ugrubo podijeliti na aktivne i pasivne te oni uvelike određuju neuroendokrini odgovor na stres. Studije na modelima glodavaca pokazale su da životinje s pasivnim načinom nošenja sa stresom imaju visoku razinu aktivacije osi HHN (određeno prema koncentracijama ACTH i kortikosterona, ekvivalenta kortizola u glodavaca, u krvi) i nisku aktivaciju simpatoadrenergičkog sustava (određeno mjerenjem koncentracije noradrenalina u krvi) u odgovoru na stres. Aktivnost osi HHN bila je kratka i intenzivna te se brzo iscrpila. U životinja koje su se aktivno nosile sa stresom, endokrini obrazac je bio upravo suprotan, s niskom aktivacijom osi HHN i visokom aktivacijom simpatoadrenergičkog sustava. (16) (18)

I u ljudi postoji povezanost između imunosnog sustava i karakternih osobina i nošenja sa stresom. Pasivni je stil nošenja sa stresom, karakteriziran među ostalim izraženom introverzijom i visokom razinom neurotičnosti ličnosti, tako povezan sa smanjenim brojem monocita, povišenim brojem eozinofila, sniženom proizvodnjom interferona od strane limfocita i stresom induciranim smanjenjem broja pomoćničkih limfocita T. (19) (20) Zbog niske razine aktivacije simpatoadrenalnog sustava, a visoke razine aktivacije osi HHN, pasivni je stil nošenja sa stresom povezan s imunosupresijom, podložnošću infektivnim i malignim bolestima. (21) S druge strane, ljudi s aktivnim načinom nošenja sa stresom pokazuju visoku aktivnost simpatoadrenergičkog sustava, a nisku aktivnost osi HHN, što pojačava imunosni odgovor te su takvi pojedinci pod većim rizikom za razvoj koronarne bolesti srca, alergijskih i autoimunih bolesti.

6.2.1. Razvoj maladaptivnih načina nošenja sa stresom

Atributom „maladaptivna“ označuje se strategija koja u danoj situaciji nije adekvatna, tj. ne dovodi do prilagodbe ili je neprikladna s obzirom na dob. Maladaptivni obrasci nošenja sa stresom su oni rigidni, koji ne uzimaju u obzir karakteristike stresne situacije te često čine dio uskog repertoara strategija iz kojih osoba izabire uvijek isto. Prema današnjem stajalištu, korijene maladaptivnih obrazaca nošenja sa stresom treba tražiti u djetinjstvu. Rana su iskustva ponavljanog, kroničnog stresa bez mogućnosti kontrole (ACEs - eng. *adverse childhood experiences*) ono što dovodi s jedne strane do disregulacije biološke stresne reaktivnosti, a s druge do razvoja atipičnih obrazaca emocionalnog, bihevioralnog i kognitivnog nošenja sa stresom što predisponira osobu za razvoj mentalnih i tjelesnih bolesti kasnije u životu. Posebice su česti izvori takvog stresa zlostavljanje i odrastanje u siromaštvu. (22)

Tijekom vremena razvijeno je nekoliko teorijskih modela koji opisuju nastanak i razvoj načina nošenja sa stresom u individue. Prema modelu odgovora na stres, najraniji se načini samoregulacije i smirivanja razvijaju u prvoj godini života, a uključuju sisanje palca i odvraćanje pogleda. Da bi dijete razvilo zdrav repertoar strategija nošenja sa stresom, potrebni su prisutnost blago ili srednje stresnih situacija te primjeri zdravih strategija nošenja sa stresom u roditelja ili drugih skrbnika. Dijete s vremenom, u predškolskoj dobi zamjenjuje plač i traženje fizičke utjehe traženjem pomoći i izbjegavanjem izvora stresa. Usporedno s razvojem kognitivnih sposobnosti, emocionalne svjesnosti i metakognicije u djeteta školske dobi, razvijaju se i kompleksnije kognitivne i bihevioralne strategije poput rješavanja problema i prilagodbe perspektive iz koje se gleda na stresnu situaciju. Te se strategije dalje

bruse i proširuju, pa tako do kasne adolescencije mladi obično barataju repertoarom različitih strategija (aktivne i pasivne, emocionalne, kognitivne i bihevioralne) te sposobnošću fleksibilne prilagodbe strategija nošenja sa stresom specifičnoj stresnoj situaciji (karakteriziranoj npr. hitnoćom ili nemogućnošću kontrole).

Međutim, ponekad se taj razvoj ne odvija idealno, pa osoba u nekom razvojnom trenutku zapne i prestane dalje razvijati i proširivati svoj repertoar strategija. Neki mladi ljudi stoga imaju nezdrave ili maladaptivne repertoare strategija nošenja sa stresom koji se previše oslanjanju na samo jednu strategiju (poput izbjegavanja, poricanja, bježanja od problema ili traženja kontakta sa skrbnikom u dobi kad to više nije prikladno) i kojima manjka fleksibilnost, pa se dominantne strategije primjenjuju rigidno neovisno o karakteristikama situacije. Ponavljano korištenje primitivnih strategija, izostanak pozitivnih uzora u roditeljskih modela ili ponavljana izloženost preplavljujućem stresu tijekom djetinjstva mogu dovesti do učvršćivanja maladaptivnih načina nošenja sa stresom. Upravo su takve nerazvijene i nezrele strategije nošenja sa stresom primarni mehanizmi koji povezuju stresno djetinjstvo sa psihopatologijom. (23)

S obzirom na kontekst u kojem su prvobitno nastale, „maladaptivne“ su strategije zapravo bile u početku korisne i adaptivne jer su dijete štitile od traumatičnih situacija na koje nije moglo utjecati. Unatoč prvobitnoj funkcionalnosti, ponavljanje i učvršćivanje tih strategija bilo je pogubno za razvoj šireg repertoara strategija i razvijanje unutarnje snage djeteta. Jednako kao što su stresni događaji doveli do regresije na primitivne strategije nošenja sa stresom te kočenja razvoja emocionalnog, kognitivnog i bihevioralnog aspekta djeteta, na tjelesnoj su razini dovele do senzitiziranja stresnog odgovora i mijenjanja fiziologije organizma putem disregulacije osi HHN, što predisponira osobu za razvoj kako psihopatologije, tako i tjelesnih bolesti u kasnijem životu ukoliko se ti obrasci ne promijene, a neuroendokrini mehanizmi ne vrate u normalu. Iz tih se razloga smatra da su nepovoljni uvjeti odrastanja (siromaštvo,

zlostavljanje, druge traume i negativne okolnosti) važan uzrok zdravstvenih nejednakosti među ljudima. (24)

Takvo je shvaćanje utjecaja kroničnog stresa preko psiholoških i fizioloških mehanizama na zdravlje u skladu s modelom iskustvene kanalizacije (25), najrecentnijim teorijskim razmatranjem navedenog problema. Taj model integrira prethodno spomenuti model alostatskog opterećenja i model adaptivne kalibracije, koji naglašava nužnost i korist bioloških i bihevioralnih prilagodbi na kronični stres te dolazi do zaključka da su visokoreaktivan biološki stresni odgovor, vigilancija i izbjegavajuće strategije nošenja ključni za preživljenje u prijetećem, nepovoljnom stresnom okolišu. Model iskustvene kanalizacije naglašava da funkcionalne biološke i bihevioralne prilagodbe na stresni okoliš imaju svoju cijenu. Primjerice, disregulirana os HHN i simpatoadrenergički sustav te posljedično senzitizirani i hiperreaktivni stresni odgovor događa se uvijek, a ne samo u opasnim situacijama. Omogućujući ugroženom djetetu rast i razvoj u prijetećem okolišu koji ne može promijeniti, istovremeno taj mehanizam dovodi do metaboličkog, kardiovaskularnog, endokrinog i imunološkog iscrpljivanja organizma vodeći u prerano narušenje tjelesnog zdravlja (npr. razvoj hipertenzije i centralne pretilosti, narušavanje imunoloških funkcija), prerano starenje i rizik od razvoja psihopatologije. Povećana osjetljivost na stres omogućuje djetetu da rano prepozna prijeteće situacije te učini jedino što u tom trenutku može, a to je povlačenje, no tako se učvršćuje strategija izbjegavanja koja, iako štiti dijete koje odrasta okruženo nasiljem i viktimizacijom, može kasnije izazvati kliničku anksioznost i depresiju. Naime, iako je izbjegavanje dugoročno povezano s psihičkim problemima, kratkoročno nije zato što predstavlja prilagodbeni mehanizam u danom kontekstu. (23) (26) U tim kompleksnim i ponavljajućim interakcijama nepovoljne okoline s fizičkim tijelom i psihičkim ustrojem osobe, kalibriraju se djetetovi biološki, bihevioralni i socioafektivni sustavi te se kanaliziraju u smjeru koji će omogućiti djetetu razvoj u kontekstu takva njegova okoliša,

nauštrb šireg i fleksibilnog repertoara strategija nošenja sa stresom koje bi bile prilagodbene u širokom spektru različitih situacija. (2) (24) (27)

7. Rasprava

Istraživanja u području psihoneuroendokrinologije i psihoneuroimunologije provedena u zadnjih nekoliko desetljeća donekle su rasvijetlila kompleksne interakcije između živčanog, endokrinog i imunološkog sustava. Stresni odgovor je vitalni adaptacijski mehanizam razvijen kako bi pružio mogućnost održanja jedinke na životu i njenog napretka u okolini u kojoj živi, međutim, period odmora je neophodan da bi se povratila homeostaza, a medijatorski i efektorski sustavi regenerirali i zadržali svoju funkcionalnost. Zdravlje i bolest su polovi na istom kontinuumu, a funkcija osi HHN mogla bi biti ključni faktor koji smješta pojedinca na neku točku tog kontinuuma s obzirom na njenu važnost u regulaciji metaboličkih i imunoloških procesa organizma. Bilo bi odveć jednostavno reći da je stres uzrok bolesti; on nema tu ulogu, ali može utjecati na izražaj bolesti za koju pojedinac ima genetsku sklonost, na progresiju i akutizaciju kronične bolesti ili na relaps zaliječene bolesti.

Unatoč čestom zanemarivanju njene važnosti, ljudska psiha utječe na tjelesno zdravlje, a glavni je mehanizam tog utjecaja neuroendokrini odgovor na stres unutar HHN osi. Upravo je neuroendokrini sustav stepenica na kojoj se unutarnji svijet čovjeka, njegove emocije, prethodna životna iskustva, crte ličnosti, načini nošenja sa stresom, kognitivni obrasci i cjelokupni psihički ustroj pretaču u biološka zbivanja pretvarajući se u kaskadu reakcija što označavaju fiziološki stresni odgovor i tako utječu na fiziološke procese niza organskih sustava u tijelu. Poseban je problem što stresni događaji mogu već u djetinjstvu učvrstiti

maladaptivne obrasce nošenja sa stresom, uzrokovati lošu kalibraciju stresne reaktivnosti i disregulirati os HHN čime se postavljaju slabi temelji za buduće zdravstveno stanje pojedinca. Gledanjem na maladaptivne strategije nošenja sa stresom kao na funkcionalne prilagodbe, pomiče se fokus sa jednostavnog karakteriziranja stilova nošenja sa stresom kao dobrih i loših, a otvara se složeniji pristup s pitanjima kako, kad i za koga su pojedine strategije nošenja adaptivne. Spoznaja da suženi spektar raspoloživih strategija kojima barataju djeca i odrasli koji su prošli toksični stres u ranom djetinjstvu predstavlja problem, otvara put intervencijama koje bi proširile repertoare strategija u tih ljudi.

Uzimajući u obzir dugoročne implikacije vezane za imunološki sustav i povezanost disregulacije osi HHN s razvojem kroničnih bolesti, spoznaja da je moguće utjecati na evaluaciju i percepciju stresnih događaja kao na ključni korak u pokretanju stresnog odgovora na psihosocijalne stresore te spoznaja da različiti obrasci nošenja sa stresom uzrokuju različite intenzitete neuroendokrinog odgovora, sa sobom donose i odgovornost i moć pojedinca da utječe na vlastito zdravlje. Međutim, povezanost disregulacije osi HHN s centralnom pretilošću, hipertenzijom i inzulinskom rezistencijom kao dijelovima metaboličkog sindroma smješta ju i na sam vrh ljestvice prioriteta u prevenciji kroničnih nezaraznih bolesti što je od javnozdravstvenog značaja te zahtijeva pristup i na razini društva.

Iako je teško reći gdje je granica zdravlja i bolesti, moguće je definirati što to znači zdrav način života. On bi trebao uključivati, osim bihevioralnog aspekta koji uključuje primjerice pravilnu prehranu, redovitu fizičku aktivnost, umjerenu konzumaciju alkohola i nepušenje, također i integriranost u zajednicu, izgradnju otpornosti na stres, održavanje mentalnog zdravlja i korištenje zdravih i zrelih strategija nošenja sa stresom. Društveno vrednovanje zdravlja kao prioriteta, jačanje socijalne podrške, okretanje salutogenezi, veći senzibilitet za međusobni utjecaj psihe i tijela te korištenje psihoterapije kao sredstva za gradnju otpornosti

mogli bi imati pozitivne učinke na opće zdravstveno stanje pojedinca i populacije već na razini primarne prevencije.

8. Zaključci

1. Akutni je stresni odgovor po svojoj naravi adaptivan i koristan jer stimulira imunosni sustav, mobilizira energetske supstrate i povećava protok krvi u skeletnim mišićima i srcu pripremajući tako organizam za *fight-ot-flight* reakciju.

2. Stanje kroničnog stresa je štetno zbog produljenog imunosupresivnog i kataboličkog djelovanja kortizola. Opetovanim ili neprekinutim izlaganjem stresu s vremenom se razvija s jedne strane senzitizacija stresnog odgovora, a s druge disfunkcija i iscrpljenje osi HHN koja ne može više dovoljno obuzdati djelovanje simpatoadrenergičkog sustava. Posljedice su proupalno stanje u organizmu te razvoj alostatskog opterećenja što čini pojedinca podložnijim nastanku zaraznih, alergijskih, autoimunih i nekih malignih bolesti kao i metaboličkog sindroma.

3. Kronični stres uzrokuje i promjene u mozgu, smanjujući volumen hipokampusa i prefrontalnog korteksa, a povećavajući volumen amigdala.

4. Osobnost, otpornost na stres i strategije nošenja sa stresom su faktori koji utječu na vrednovanje potencijalnih psihosocijalnih stresora. Različite emocije i načini reagiranja na stres povezani su s različitim neuroendokrinim odgovorom i posljedičnim fiziološkim promjenama na periferiji što naglašava njihovu važnost u regulaciji stresnog odgovora.

5. Maladaptivne strategije nošenja sa stresom korijen imaju u traumatičnim događajima u djetinjstvu. Nesiguran okoliš odrastanja dovodi s jedne strane do razvoja i učvršćivanja

maladaptivnih obrazaca nošenja sa stresom i kočenja emocionalnog, kognitivnog i bihevioralnog razvoja djeteta, a s druge senzitizira stresni odgovor i disregulira os HHN čime predisponira dijete za poremećaje ne samo mentalnog, već i tjelesnog zdravlja u odrasloj dobi. Intervencije vezane za strategije suočavanja mogle bi pomoći popraviti i iznova kalibrirati fiziološke sustave odgovora na stres.

9. Sažetak

Stresni odgovor ili adaptivni sindrom je prilagodbeni mehanizam na promijenjene uvjete okoliša u kojem u odgovoru na stresor dolazi do aktivacije simpatoadrenalnog sustava i glavne neuroendokrine osi prilagodbe na stres, osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Njen je krajnji produkt kortizol koji ima imunosupresivno i kataboličko djelovanje potičući glikogenolizu, proteolizu, glukoneogenezu iz aminokiselina i lipolizu te antagonizirajući djelovanje anaboličkih hormona inzulina, hormona rasta i spolnih steroida. Neuroendokrina imunomodulacija odvija se preko autonomne inervacije organa imunosnog sustava, kao i preko hormonskih receptora na imunosnim stanicama. Dok akutni stresni odgovor stimulira mobilizaciju leukocita, kemotaksiju i produkciju protutijela, kronični stres djeluje imunosupresivno. U kroničnom stresu dolazi do senzitizacije akutnog stresnog odgovora, ali i do disfunkcije osi HHN i njene smanjene reaktivnosti na superponirani akutni stres čime se promične proupalno djelovanje katekolamina. Povećavanje alostatskog opterećenja iscrpljuje organske sustave i dovodi do njihovog trošenja te ubrzanog razvoja bolesti. Smatra se da je upravo ovo mehanizam u podlozi razloga brojnih multifaktorijalnih bolesti koje danas čine velik dio morbiditeta i mortaliteta. Ponavljano korištenje primitivnih

strategija nošenja sa stresom što produljuje lučenje kortizola, izostanak pozitivnih uzora u roditeljskih modela ili ponavljana izloženost preplavljujućem stresu tijekom djetinjstva mogu dovesti do učvršćivanja maladaptivnih načina nošenja sa stresom. Izgradnja zdravih strategija nošenja sa stresom i gradnja otpornosti na stres kroz društvene i psihoterapijske intervencije te promicanje salutogeneze moglo bi imati pozitivne učinke na opće zdravlje kako pojedinca tako i populacije.

10. Summary

The stress response is an adaptive mechanism which enables adjustment to environmental changes. Stressors induce the activation of the sympathoadrenal system as well as hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis which is the most important adaptational system. Its activation results in the secretion of cortisol, a steroid hormone that has immunosuppressive and catabolic effects, including glycogenolysis, proteolysis, lipolysis and promotion of gluconeogenesis from amino acids as well as antagonising anabolic effects of insulin, growth hormone and sex steroids. Neuroendocrine modulation of the immune response is exerted through sympathetic and parasympathetic innervation of lymphoid organs as well as activation of hormone receptors on immune cells. While acute stress response promotes leukocyte mobilisation and function, chemotaxis and antibody production, chronic stress causes immunosuppression. Acute stress response sensitisation in periods of prolonged stress, along with HPA axis dysregulation, promotes the proinflammatory effect of catecholamines. Increasing allostatic load causes the wear and tear effect on the effector systems which might be an underlying mechanism in the development of various

multifactorial diseases which comprise a large part of morbidity and mortality today. Usage of primitive coping strategies which prolong cortisol secretion, lack of positive role models or repeated exposure to multiple adverse childhood experiences (ACEs) can cause the establishment of maladaptive coping strategies. Learning to use healthier coping strategies and increasing resilience though social and psychological interventions along with promoting salutogenesis could have positive effects on the general health of an individual and the whole population.

11. Literatura

1. Boranić, M i sur. Psihoneuroimunologija: povezanost imunosustava sa živčanim i endokrinim sustavom. Zagreb: Školska knjiga; 2008.

2. Doom JR, Gunnar MR. Stress physiology and developmental psychopathology: Past, present and future. Dev psychopathol. 2013;25(4 Pt 2):1359-73.

3. Cacioppo JT, Berntson GG, Malarkey WB, Kiecolt-Glaser JK, Sheridan JF, Poehlmann KM, et al. Autonomic, Neuroendocrine and Immune Responses to Psychological Stress: The Reactivity Hypothesis. Ann N Y Acad Sci. 1998;840:664-73.

4. Lucassen PJ, Pruessner J, Sousa N, Almeida OF, Van Dam AM, Rajkowska G et al. Neuropathology of stress. Acta Neuropathol. 2014;127:109-35.

5. Hannibal KE, Bishop MD. Chronic Stress, Cortisol Dysfunction and Pain: A Psychoneuroendocrine Rationale for Stress Management in Pain Rehabilitation. Phys Ther. 2014;94(12):1816-25.

6. Herman JP. Neural pathways of stress integration: Relevance to Alcohol Abuse. Alcohol Res. 2012;34(4):441-7.

7. Ziemssen T, Kern S. Psychoneuroimmunology: Cross-talk between the immune and nervous systems. J Neurol. 2007;254 Suppl 2:8-11.

8. Dragoş D, Tănăsescu MD, Davila C. The effect of stress on the defense systems. J Med Life. 2010;3(1):10-8.

9. Butts CL, Sternberg EM. Neuroendocine Factors Alter Host Defense by Modulating Immune Function. Cell Immunol. 2008;252(1-2):7-15.

10. Yang C, Gao J, Du, J, Yang X, Jiang J. Altered Neuroendocrine Immune Responses, A Two-Sword Weapon against Traumatic Inflammation. Int. J. Biol. Sci. 2017;13(11):1409-1419.

11. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological Stress and the Human Immune System: A Meta-Analytic Study of 30 Years of Inquiry. Psychol Bull. 2004;130(4):601-630.

12. Wilder RL. Neuroimmunoendocrinology of the rheumatic diseases: Past, present, and future. Ann N Y Acad Sci. 2012;966:13–19.

13. Marques-Deak A, Cizza G, Sternberg E. Brain-immune interactions and disease susceptibility. Mol Psychiatry. 2005;10(3):239–250.

14. Morote R, Hjemdal O, Martinez Uribe P, Corveleyn J. Psychometric properties of theResilience Scale for Adults (RSA) and its relationship with life-stress, anxiety and depression in a Hispanic Latin-American community sample. PLoS One.
2017;12(11): e0187954

15. Fletcher D, Sarkar M. Psychological Resilience: A Review and Critique of Definitions, Concepts and Theory. Eur Psychol. 2013;18(1)12-23.

16. Zozulya AA, Gabaeva MV, Sokolov OY, Surkina ID, Kost NV. Personality, Coping Style and Constitutional Neuroimmunology. J Immunotoxicol. 2008;5(2):221-5.

17. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of Psychological Factors on the Pathogenesis of Cardiovascular Disease and Implications for Therapy. Circulation. 1999;99(16):2192-217.

18. De Boer SF, Slangen JL, Van der Gugten J. Plasma catecholamine and corticosterone levels during active and passive shock-prod avoidance behavior in rats: Effects of chlordiazepoxide. Physiol Behav. 1990;47(6):1089–1098.

19. Jamner LD, Schwartz GE, Leigh H. The relationship between repressive and defensive coping styles and monocyte, eosinophile, and serum glucose levels: support for the opioid peptide hypothesis of repression. Psychosom Med. 1988;50(6):567–575.

20. Sakami S, Maeda M, Maruoka T, Nakata A, Komaki G, Kawamura N. Positive coping up- and down-regulates in vitro cytokine productions from T-cells dependent on stress levels. Psychother Psychosom. 2004;73(4):243–51.

21. Baltrusch HJ, Stangel W, Titze I. Stress, cancer and immunity. New developments in biopsychosocial and psychoneuroimmunologic research. Acta Neurol (Napoli) 1991;13(4):315–27.

22. Del Giudice M, Ellis BJ, Shirtcliff EA. The adaptive calibration model of stress responsivity. Neurosci Biobehav Rev. 2011; 35(7):1562–92.

23. Seiffge-Krenke I. Causal links between stressful events, coping style, and adolescent symptomatology. J Adolesc. 2000;23(6):675–91.

24. Wadsworth ME. Development of Maladaptive Coping: A Functional Adaptation to Chronic, Uncontrollable Stress. Child Dev Perspec. 2015;9(2):96-100.

25. Blair C, Raver CC. Child development in the context of adversity: Experiential canalization of brain and behavior. Am Psychol. 2012;67(4):309–18.

26. Reid-Quiñones K, Kliewer W, Shields BJ, Goodman K, Ray MH, Wheat E. Cognitive, affective, and behavioral responses to witnessed versus experienced violence. Am J Orthopsychiatry. 2011;81(1):51–60.

27. McEwen BS. The brain on stress: Toward an integrative approach to brain, body, and behavior. Perspect Psychol Sci. 2013;8(6):673–5.

12. Životopis

Katarina Peljhan rođena je u Osijeku 04.12.1993. godine. 2000. godine upisuje osnovnu školu „Nikola Tesla“ u Rijeci koju završava 2008. godine. Paralelno pohađa Osnovnu glazbenu školu Ivana Matetića Ronjgova u Rijeci koju završava također 2008. godine. Iste godine nastavlja svoje obrazovanje u Prvoj riječkoj hrvatskoj gimnaziji u kojoj upisuje opći smjer te ju završava 2012. godine. Uz obavezne predmete, na državnoj maturi polaže izborne predmete kemiju, biologiju i fiziku te 2012. godine upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij Medicina na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci.