

A stressz biológiája

A stresszkutatás tudománytörténete

A stressz fogalma nagyon régi. Már az őskori embernek is feltűnhetett, hogy mindig hasonló reakciók lépnek fel, ha valami már „túl sok neki” (tartós hőség, hideg, félelem, betegségek stb.). Ez az érzés ösztönösen figyelmeztette arra, hogy túllépte saját képességeinek határait. Ilyen értelemben már az ősembernek is volt stressze. Észre kellett vennie, hogy amikor bármiféle tartós és szokatlan nehézséggel küzd, a reakciók meghatározott sorrendben jelentkeznek: kezdetben úgy érzi, bajba jutott, egy idő múlva megszokja, végül nem bírja tovább.

A stressz szó a latin 'stingere' szóból ered, ami nehézséget, problémát jelent. A stresszről az első tudományos kutatást Galilei végezte 1633-ban, amikor megfigyelte, hogy egy megfeszített húr ereje arányos a rúd keresztmetszetével. Hook (1679) a húrokat tanulmányozva felfedezte a rugalmasság törvényét. Ennek értelmében egy test rugalmassági határain belül az erő arányos a megnyúlással. 1807-ben Young meghatározta a rugalmasság Young-féle állandóját, mely megadja az anyag keménységét a rugalmasság függvényében. Cauchy 1822-ben a stresszt az egységre jutó nyomásként határozta meg.

A stressz fogalma a XX. században került a biológiai fogalomtárba. 1915-ben Cannon fiziológus a stressz-választ a „küzdj vagy fuss”, „üss vagy fuss” válaszként írta le. Az általános alkalmazkodási szindróma Selye (1973) nevéhez fűződik. A terhelések jelölésére bevezette a *stresszor* kifejezést, az erre adott biológiai válaszra pedig a *stressz* szót. A biológiai stresszt a testi funkciók vagy sérülések eredményeképpen a testben létrejövő általános változások összességéként határozta meg.

A fizikában tehát a stressz erőt, a biológiában pedig változást, választ jelent. E két terület ellentétes szóhasználatának feloldására Dato 1978-ban úgy határozta meg a stresszt, mint a terhelés és a vele szemben álló alkalmazkodóképesség különbségét:

Stressz = Terhelés – Alkalmazkodóképesség ($S = T - A$)

A stressz képlete általános érvényű, a szerves és szervetlen struktúrákra egyaránt alkalmazható.

Természetesen léteznek összetettebb megközelítések is, például az embert ért ingerek (negatív külső hatások), az ingerekre adott (érzelmi, pszichológiai, viselkedési) válaszok és a kölcsönhatási tényezők (a külső erők és az azok nyomában fellépő ellenállás) felől.

A stressz szó a latin 'stingere' szóból ered, ami nehézséget, problémát jelent.

Tehát különböző specifikus hatások nem specifikus válaszokat váltanak ki. Bizonyos reakciók bármilyen természetű igénybevételnél jelentkeznek.

Selye szerint a stressz jellegzetes, nem specifikus, különböző fázisokban lezajló történet, amelyet a belső és a külső stresszorok úgy váltanak ki, hogy megzavarják a szervezet homeosztázisát (Selye, 1973, 441–445). A stressz a szervezet *nem specifikus* válasza bármilyen igénybevételre. A meghatározás megértéséhez tisztázandó, hogy minden fajta igénybevétel valamely tekintetben egyedi, azaz *specifikus*. Például a hidegtől vacogunk, hogy több hőt termeljünk, meleg hatására izzadunk, mivel a verejték párolgása a bőr felszínén hűti a testet. Minden hormonnak, gyógyszernek vannak specifikus hatásai. Tehát különböző specifikus hatások nem specifikus válaszokat váltanak ki. Bizonyos reakciók bár-

milyen természetű igénybevételnél jelentkeznek.

A stressz kifejezést sokszor pontatlanul használják; sok zavaros és ellentmondásos meghatározás született. Fontos kihangsúlyozni, hogy a stressz nem csupán *idegfeszültség*. A biológiai stressz nem azonosítható az idegrendszer kimerülésével, vagy az esetlegesen kialakuló érzelmi viharokkal. A stresszorok mozgósítják a fenyegető vagy kellemetlen élethelyzetekben fellépő érzelmi vagy riasztó reakciókkal kapcsolatos élettani rendszert.

Azt is tisztázni kell, hogy a stressz nem mindig valamely káros hatás következménye. Lényegtelen, hogy a stresszor maga kellemes-e vagy kellemetlen, hatása kizárólag attól függ, hogy mennyire veszi igénybe a szervezet alkalmazkodóképességét.

A stresszt nem lehet elkerülni. Ugyanis bármit teszünk, vagy bármi történik velünk, energiára mindig szükségünk van az élet fenntartásához, a káros hatások leküzdéséhez és az állandóan változó környezeti befolyásokhoz való alkalmazkodáshoz.

A stressz kellemetlen vagy kellemes élményeket kísérhet. Semleges környezetben a legalacsonyabb az élettani stressz-szint, de sohasem csökken nullára. Ez ugyanis a halált jelentené. A kellemes és kellemetlen érzelmi felindulásokat egyaránt az élettani stressz megfelelő növekedése kíséri, de ez nem feltétlenül *distressz*, tehát nem része minden esetben a kellemetlen és káros stresszek nagy csoportjának. Az is nyilvánvaló, hogy mind az ingerek hiánya, mind a túlzott ingerlés a stressz növekedéséhez vezet, ami néha már *distresszt* okoz.

A stressz biológiája

Homeosztázis modern szemléletben

A homeosztázis az élettudományok egyik legalapvetőbb fogalma. A fogalmat Bernard munkáira alapozva (1973) Cannon vezette be (1929), és azóta a belső környezet állandósága az élő működés általánosan elfogadott princípiumává vált. A bio-medikális kutatás középpontjában a homeosztázis megszűnése, betegség keletkezésének jeleként is érzékelhető.

Bernard elemezte elsőként a szervezet belső környezetét, ő alkotta meg az erre ma is használatos „belső környezet” fogalmat („milieu interne”) (Bernard, 1973, 80–100). Úgy tartotta, hogy a belső környezet megőrzi stabilitását a külső világ változásainak ellenében is. Cannon ezt az elképzelést dolgozta ki részletesen, így bevezette a *homeosztázis* elnevezést. A stabilitást veszélyeztető hatásokat zavaroknak tekintette, amelyek megindítják a kompenzáló folyamatokat. A későbbiekben az ilyen rendszereket homeosztátoknak nevezték el. A homeosztátok működési alapelve a negatív visszacsatolás (Machin, 1973, 328–352).

Több vizsgálati eredmény is arra utalt, hogy a belső környezet mégsem állandó. A szívritmus és a vérnyomás, illetve a közöttük levő korreláció napszakosan változik még akkor is, ha a külső körülmények nem változnak. A korreláció alacsony éjjel és hajnalban, nagyon magas délelőtt (Engel, 1989). Más példák alapján is elmondható, hogy a működő szervezetben a viszonyok nem-lineárisak és nem állandók. Továbbá kimutatható, hogy a rendszer rugalmassága fontos része az anyagcsere-szabályozásban fontos adaptivitásnak is (Karádi, 2004, Lukáts, 2005.). Például a szintén stabilnak gondolt hőszabályozás esetén is hasonló eredményeket kaptak. Bonyolult anyagcsere funkciók is dinamikus és jelentős mértékben változnak, ha a viselkedés azt kívánja meg. A vérnyomás is rugalmasan követi a viselkedési változásokat. Természetesen több más példa is hozható. Nem hagyható figyelmen kívül az sem, hogy az a szervezet, amely a változó körülmények által kiváltott viselkedéshez nem igazítja hozzá belső működését, valószínűleg nagyon rövid idő alatt elpusztul.

Tovább fűzve a gondolatot, optimális belső működés csak akkor képzelhető el, ha a szervezetet nem fenyegeti veszély, biztonságban érzi magát. A folyamatos belső változékonyság a szervezet integritásának alapvető feltétele. Ilyen értelemben tehát a homeosztázis az integritás állandó megőrzését jelenti, és ennek feltétele a belső változékonyság. Ezek egymást feltételező mechanizmusok, egyik nem fogható fel a másik nélkül, a szervezet pedig egyik nélkül sem létezhet.

A szükséges belső változásoknak azonnal kell bekövetkezniük, de nem szabad egy bizonyos mértéket túllépniük (még extrém helyzetben sem), mert ellenkező esetben a szervezet épsége kerül veszélybe. A válasznak mindig a kihíváshoz kell igazodnia, ezt követi a viselkedés állandó változása is. Ez a *kontrollált változékonyság*.

A korábban leírt homeosztatisztikus mechanizmusok feladata ilyen értelemben elsősorban nem az egyes belső változók értékének állandó szinten tartása, hanem a kontrollált változékonyság biztosítása. Ahogy a szervezet egyik állapotból a másikba lép át, a belső alrendszerek más és más értéket vesznek fel. Az átváltásnak pont olyannak kell lennie, amire szükség van, de még nem káros.

Tovább fűzve a gondolatot, optimális belső működés csak akkor képzelhető el, ha a szervezetet nem fenyegeti veszély, biztonságban érzi magát.

Evolúciós előnyt jelentett, ha egy szervezet képessé vált előre jósolni egy vagy több bekövetkező eseményt.

A szabályozó rendszerek olyankor viselkednek homeosztátként, ha a külső környezet stabil, és az egyén állapota ennek megfelelően változatlan. Ilyenkor állapot-ugrásra (aktív-inaktív) nincs szükség, a belső környezet valóban stabil és állandó, a ritmikus jelenségeket leszámítva.

Ehhez nagyon hasonló gondolat fedezhető fel Richet írásában: „Az élőlény stabil. Ennek így kell lennie azért, hogy az őt körülvevő, gyakran ártalmas, kolosszális erők ne pusztítsák el, ne semmisít-

sék meg, ne zilálják szét. Ezzel ellentétben stabilitását csak úgy tarthatja fenn, ha ingerelhető, és képes saját magát a külső ingereknek megfelelően módosítani, illetve választania hozzá tudja igazítani az ingerekhez. Egyfajta értelemben azért stabil, mert módosítható – a mérsékelt instabilitás szükséges feltétele a szervezet igazi stabilitásának.” (Richet, 1973, 171).

A homeosztázis szempontjából nagyon érdekesek a ritmikus jelenségek is. Mindig is előnyt jelentett a szervezetek szempontjából, ha a környezet változásaira a leggyorsabban, a legjobban és a lehető legkisebb energiabefektetéssel tudnak reagálni. Evolúciós előnyt jelentett, ha egy szervezet képessé vált előre jósolni egy vagy több bekövetkező eseményt. A ritmikus vagy periodikus eseményekhez való igazodás pontosan ilyennek tekinthető. Ilyen értelemben a ritmikus, periodikus működési minták valójában az integritás megőrzésének olyan formái, amelyek előre reagálnak egy várható környezeti változásra. Ezáltal minimalizálhatják annak káros hatását, vagy maximalizálhatják a hasznot. Ebből következően a belső ritmusok zavara erős kihívás a homeosztázis számára, és mint ilyen, könnyen válhat betegségek forrásává.

A homeosztázis – kontrollált változékonyság kettős igénye nagyon bonyolult szabályozást igényel a szervezet minden szintjén. Ide értendő a viszcerális (vegetatív) szabályozás mellett a magatartás szabályozásának minden szintje, így a pszichés működés, a szocio-kulturális magatartás is. Ennek értelmében a komplex viselkedés-szabályozás is a szervezet integritásának fenntartását szolgálja éppúgy, mint a zsigeri reflexek (Bárdos, 2003).

Carlson és munkatársai (Carlson és mtsai, 1998) a *funkcionális homeosztázis* fogalmat javasolták annak leírására, hogy a szervezet képes ellenállni a betegség romboló hatásának. Ez a megnevezés arra az extra erőfeszítésre utal, amit a szervezetnek az integritás megőrzése érdekében kell produkálnia. Ha bármely okból az integritás veszélyben van, a szervezet vészjelzéseket ad saját maga számára, tudatát az adott helyzetre irányítja akár más tevékenységek kizárása által is, és megpróbálja megvédeni magát. Ez megmagyarázza például azt, hogy hogyan keletkezhet pszichés alapon fájdalom. Arra is magyarázatot ad, hogy a pszichogén, illetve a szociális fájdalom a fizikai fájdalom feldolgozására szakosodott agyi rendszereket aktiválja. Eisenberg és Lieberman ezt így fogalmazta meg 2004-ben: „Nemrégiben azt javasoltuk, hogy a fizikai fájdalom az a fájdalom, amit testi sérüléskor érzünk – és a szociális fájdalom – az a fájdalom, amit szociális sérüléskor

tapasztalunk, amikor a szociális kapcsolatokat fenyegeti valami, például sérülnek vagy elvesznek – megosztóznak az idegi és feldolgozási mechanizmusokon. Ez a megosztott rendszer felelős azoknak a referencia-ingereknek a feldolgozásáért, amelyek károsak lehetnek a túlélés szempontjából, legyenek azok fizikai veszélyek vagy szociális szeparáció.” (Eisenberg és Lieberman, 2004, 294–300).

Fiziológiai stresszreakció

A stressz egyidejűleg több folyamatot is beindít a szervezetünkben. Selye (1973) elgondolása szerint a stressz jellegzetes, aspecifikus, különböző fázisokban lezajló testi tör-ténés, amit a belső és külső stresszorok úgy váltanak ki, hogy megzavarják a szervezet homeosztázisát. Mára már egyértelművé vált, hogy az emberek nagyon eltérő reakciókat mutatnak, tehát nem szabványos sémák alapján dolgozzák fel a teherterét jelentő hely-zeteket. Ma már stresszen éppúgy értik a személyiség reakcióját, mint az e reakció által kiváltott következményeket (Engel, 2002).

A stressz jellemzésére szolgálhat például a viselkedés megfigyelése, a vegetatív-en-dokrin változások követése, a teljesítmény módosulásainak mérése stb.

A stressz stresszorokhoz kötött fogalom, és általában negatív emóciókkal társul. *Külső stresszorok* lehetnek: a szenzoros túlingerlés vagy éppen a szenzoros depriváció, a veszélyhelyzet, az elsődleges szükségletek (pl. élelem, víz) hiánya, a szociális behatások (pl. interperszonális konfliktus). *Belső stresszorok*: a lelki egyensúly hiánya (pl. kilátástalanság, bizonytalan jövőkép stb.).

A stresszorok lehetséges száma, milyensége és kombinációja szinte végtelen. A *köz-belépő variánsokat* az egyéni (öröklött vagy szerzett) tulajdonságok és képességek kép-viselik. Az ember valamilyen aktuális új helyzetben egyedi stresszreakciót mutat: sajátos a szituáció elején mutatkozó helyzetértékelés, és sajátos az általa kiváltott biológiai stresszválasz is. A korábbi élmények viszonyítási alapként szolgálnak, mivel meghatározzák azt, ahogyan az ember megítéli az új helyzetet. Másrészt közvetlen „lenyomatot” is alkotnak a biológiai stresszreakció-mintázatban. Fontosak a mentális folyamatok jel-legzetességei, az alkalmazkodási szint, a pszichikus elhárítási lehetőségek kidolgozottsá-ga, de ide tartoznak azok a körülmények is, hogy mennyire védett az illető, milyen erő-sek a családi és társas kapcsolatai, milyen a neveltetése. Ezeket a variánsokat némiképp befolyásolja az egészségi állapot és a testi erőnlét is.

A limbikus rendszer a test belső állapotairól szóló hírek és az agykéreg által külvilág-ról adott tudósítások összekapcsolásával alakítja ki a hangulati állapotokat, az érzelme-ket, a motivációkat és késztetéseket. A helyzetfel-mérést követően, amennyiben az veszélyesnek ígér-kezik, a nagyagykéreg és a limbikus rendszer vész-helyzetet hirdet. Ebben fő szerepe az *amygdalának* van, mivel ezek a homloklebeny mélyében meghú-zódó mandula formájú magvak tárolják a korábbi érzelmi tapasztalatokat.

A stresszorok lehetséges száma, milyensége és kombinációja szinte végtelen.

Tehát a „pánikzenekar” összehangolt működése teszi lehetővé a szervezet számára, hogy megküzdjön a fenyegető helyzettel.

Stressz és szorongás esetén az amygdala idegsejtjei nagy mennyiségű *glutamátot* választanak ki. Ez a neurotranszmitter eljut a hipotalamuszhoz, ahol aktiválja a *CRH* (*corticotropin-releasing hormone*) nevű *stresszfaktort* és az agytörzsi vészközpontokat.

A *CRH* aktiválja a hipofízist, ami *ACTH-t* (*adenokortikotrop-hormon*) választ ki. Az *ACTH* a véráramon keresztül eljut a mellékveséhez, és *kortizol* (*stresszhormon*) termelésre serkenti azt. Ez utóbbi növeli a szervezet energiaforrásait. A fizio-

lógiai történések a mellékvese *adrenalin* kiválasztásával egészülnek ki, ami segíti a küzdés vagy menekülés reakcióit.

Az agytörzsben található második figyelmeztető rendszer, különösen a *locus coeruleus*, a felszabaduló *noradrenalinon* keresztül vészüzemmódba kapcsolja a szívet és a vérkeringést. Ismert tény, hogy a noradrenalin hatással van a pulzusra, a vérkeringésre, a vérnyomásra és a légzésre. Tehát a „pánikzenekar” összehangolt működése teszi lehetővé a szervezet számára, hogy megküzdjön a fenyegető helyzettel.

A stresszgének aktiválódása környezeti hatásokra – epigenetikai folyamatok

A gének a szerkezeti és funkcionális fehérjék felépítésének terveit tartalmazzák. Minden élőlény örökítő anyaga testének minden sejtjében megtalálható. Az anyagcserét fehérjemolekulák szabályozzák. Ezért a gének nagyon fontos szerepet játszanak az életünkben. A gének azonban nem csak a fehérjeszintézishez szükséges tervrajz DNS-szekvenciái, szerkezetük ennél bonyolultabb. Minden gén előtt van egy „génkapcsoló”, ún. *regulátor-szekvencia*, ami a gén többi részéhez hasonlóan nukleotidokból épül fel. A kívülről érkező jelzőanyagok, az ún. *transzkripciós faktorok* ezekhez a regulátor-szekvenciákhoz kapcsolódnak. Ha ez bekövetkezik, akkor a regulátor-szekvencia után levő gén bekapcsolódik vagy kikapcsolódik a jelzőanyag minőségétől függően. A környezeti feltételektől függ, hogy vannak-e megfelelő jelzőanyagok. A sejtmagba bekerülő és ott a gént ki- vagy bekapcsoló jelzések csaknem mindegyike a környezetből érkezik. A külvilágból érkező jelzések szűrésében, irányításában az egész szervezet részt vesz. Tehát génműködésünket az egész szervezetünk felügyeli (Richards, 2006).

Az agyban számos gén szabályozása a pszichésen releváns jelzések állandó hatásának van alárendelve. A lelkileg átélt események tartós és hosszú távú hatásokat gyakorolhatnak bizonyos gének leolvashatóságára, mivel képesek megváltoztatni az epigenetikus mintázatukat. Külső hatásokra DNS-ünkhöz funkció csoportok (például metilcsoportok) kapcsolódnak, és ezeken a pontokon elzárják az utat a jelzőmolekulák előtt. Így tehát a jelzőmolekulák nem tudnak a génkapcsolókhoz kötődni, emiatt viszont a gén nem kapcsol aktív üzemmódra. A gén ilyenkor mintegy bezárul, olyan ez a szervezet számára, mintha a gén nem is létezne.

A környezeti tényezők nem csak lepecsételhetik, hanem fel is oldhatják a zárat. A hosszú ideig tartó lepecsételést tekintjük epigenetikai hatásnak. Az említett funkcióscsoportok egy mintázatot alkotnak, ez az ún. *epigenetikus minta*.

Stresszhelyzet esetén az agyunkban bekapcsolódik a CRH-t (corticotropin releasing hormone) kódoló gén, és ennek hatására kortizol termelődik a szervezetünkben. Más-képpen fogalmazva, a pszichés feszültség-helyzet aktiválja a *CRH-t kódoló gént*. A hipotalamuszban levő neuronokban aktiválódnak a CRH-t kódoló gének, így elkezdődik a CRH-hormon termelődése. Ha veszélyben érezzük magunkat, ez a folyamat a perc törtrésze alatt lezajlik.

A CRH-gén aktiválása egy láncreakciót indít be: a termelt CRH a hipofízisbe (agyalapi mirigy) jut, ahol bekapcsolja a *POMC-kódoló gént* (*proopio-melanocortin gén*). A POMC-kódoló gén egyik terméke az ACTH (*adenocorticotrop hormon*), amely a véráramon keresztül mindenhol eljut a szervezetbe, többek között beindítja a kortizol termelését a mellékvesében. A külső stresszhelyzet érzékelésétől a kortizol termeléséig lezajló láncreakció-szerű folyamat csupán néhány perc alatt lezajlik (Koolhaas és mtsai, 2011).

A CRH-t kódoló génnek hatása azonban nem korlátozódik a POMC-kódoló gén bekapcsolására, és ezáltal a kortizol-termelés fokozására. A CRH számos hatást fejt ki az idegrendszerre, a vérkeringésre, az anyagcserére. Kimutatták például, hogy a kívülről bejuttatott CRH belső nyugtalanságot, szorongást, vérnyomás emelkedést, bőrpírt, étvágytalanságot stb. vált ki. Ha a CRH-t kódoló gén hosszú ideig van bekapcsolva, a CRH-ACTH kortizol „stressztengely” aktiválásával megbetegíti az embert.

A CRH tehát az egyik legfontosabb stresszgén, de korántsem az egyetlen. Stresszhelyzet esetén a nagyagykéreg és a limbikus rendszer nem csak a hipotalamusznak küld jelzéseket, hanem az agytörzsnek is. Itt olyan neuronhálózatok találhatók, amelyek a légzés- és pulzusszámot, a vérnyomást szabályozzák. Az agytörzsből indul a bolygóideg (vagus) is, amely a szív, gyomor és a belek szabályozásának legfontosabb idege. Az agytörzshöz érkező vészjelzésekre aktiválódnak bizonyos gének (c-Fos, tirozin-hidroxiláz enzimet kódoló gén stb.), és megindul az *adrenalin* és *noradrenalin* kiválasztás. Ezek hatására megemelkedik a légzés- és pulzusszám, fokozódik a vérkeringés, a szervezet felkészül a veszély elhárítására vagy menekülésre (üss vagy fuss!).

A külső hatásokra termelt neurotranszmitterek géneket aktiválnak, és megváltoztatják az anyagcserét. Bizonyítást nyert, hogy a pszichés feszültségek, félelmek számos fontos gén működésére hatással vannak. A pszichés stresszt átélő emberekben aktiválódik egy olyan jelzőanyag, amelyről kimutatták, hogy számos stresszgén kapcsolóját aktiválja (Skinner, 2008). A teherterelt okozó interperszonális helyzetek vagy feszültségek aktiválják a folyamatban részt vevő géneket, és velük együtt számos biológiai hatást váltanak ki (Hofmann, 2003). Ha gyorsan enyhül a helyzet okozta megterhelés, akkor a genetikai és egyéb testi változások visszafordulnak. A pozitív események, jó emberi kapcsolatok, ins-

Az agytörzsből indul a bolygóideg (vagus) is, amely a szív, gyomor és a belek szabályozásának legfontosabb idege.

Azoknál a gyermekeknél, akiknek életük korai szakaszában nélkülözniük kellett a szerető gondoskodást, blokkolva marad az antistresszgén.

piráló szellemi élmények serkentik a neurális növekedési faktorok képződést, ezáltal pedig az idegsejtek szaporodását (Weaver és mtsai., 2004). Azonban a terhelések tartóssá válása komoly egészségügyi következményekhez vezethet. E kapcsolatok megfigyelésével tanúivá válunk annak, hogy az agy hogyan változtatja biológiáját a pszichológiát (vagy fordítva?!).

Így tehát egyre inkább előtérbe kerülő gondolat, hogy *a gének nemcsak irányítanak, hanem őket is irányítja valami*. A gének kommunikálnak. Egy gén csak akkor lehet aktív, ha az egész szervezet ezt megengedi azáltal, hogy a megfelelő jelzőanyagot

az esemény színhelyére szállítja. De utána is csak akkor tárul fel a fehérjeszintézishez szükséges genetikai információ, ha a többi segítő molekula is rendelkezésre áll, és együttműködnek a génnel és egymással is. Tehát a gének nem csak kommunikálnak, hanem együttműködnek, *kooperálnak* is. A gének tehát „biológiai kommunikátorok” és „biológiai kooperátorok” (Bauer, 2008).

Azokat a hatásokat is igazolták, amelyeket a szerető/vagy éppen hiányos kora gyermekori gondoskodás fejt ki az agyi génekre. Azoknál a gyermekeknél, akiknek életük korai szakaszában nélkülözniük kellett a szerető gondoskodást, blokkolva marad az *antistresszgén* (*glukokortikoid-receptorgén*). A születéskor epigenetikus módon zárolódott antistresszgén agyi blokkolását az anyai szeretet, a gyengéd gondoskodás tudja feloldani. A kevésbé szerencsés gyermekek életük későbbi szakaszaiban sokkal nagyobb stresszgén aktivitással reagálnak a nehezebb életeseményekre, mint mások, így náluk sokkal nagyobb a pszichoszomatikus és depressziós megbetegedések kockázata (Weaver és mtsai, 2004).

Fontos tudni, hogy a későbbi tapasztalatok is epigenetikus hatással bírnak. Ezzel magyarázható, hogy a traumatikus, fájdalmas élményeknek tartós következményeik vannak. Ilyen elgondolás alapján érthetővé válik az is, hogy a kedvező, gyógyító kapcsolatok élménye is kedvező hatást gyakorol az epigenetikus mintázatokra.

Neuroimmunológia

Az életesemények az immunrendszerre és annak génjeire is nagy hatással vannak. Az egészséges szervezetben az immunrendszer és a stresszrendszer kölcsönösen egyensúlyban tartják, sőt, 24 órás ritmusban váltják is egymást. A bioritmus-kutatások kimutatták, hogy a kortizol-termelés a stressztengely működése révén minden reggel 4 és 6 óra között éri el a tetőpontját, 14 és 15 óra között jut a köztes mélyponthoz, majd 16 óra után éri el második csúcst, és éjjel jut nyugvópontra. Az immunrendszer alaptervékenysége ennek éppen az ellenkezője: az immunrendszer jelzőmolekuláinak, a *citokineknek* a nyugalmi termelése és a test hőmérséklete is megemelkedik a nap második felében, és éjjelkor éri el a mélypontját.

A citokinek fáradtságot okoznak, és mély alváshoz vezetnek. A kortizol nevű stresszhormon termelése kora reggel éri el a csúcspontját, nagyon jó ébresztő, aktiválja az összes teljesítményműködést. Másképpen kifejezve ez azt jelenti, hogy az egészséges ember stressztengelye mindig kora reggel és a nap első felében aktív, míg az immunrendszer génjei a második napszakban és éjjel a legaktívabbak. Ezt a cirkadián ritmust egyfelől a nappali fény 24 órás ritmusa, másfelől a szociális impulzusok (emberi kapcsolatok) tartják megfelelő ütemben.

Ha az immunrendszer és a stressztengely egyensúlya megbomlik, káros hatása van az egészségre. A krónikus stressz, a megoldhatatlannak ítélt problémák, a depressziós megbetegedések aktiválják az agyban a CRH-t kódoló központi stresszgént. Ezzel egyidejűleg megemelkedik a kortizol termelés is. A stressztengely tartós aktiválódása akadályozza az immunrendszer működését, esetenként egyszerűen elmaradnak az immunválasz bizonyos részfolyamatai. Például elmaradhat az immunrendszer jelzőmolekuláit kódoló gének aktiválása, és emiatt a láz sem emelkedik meg, amikor viszont arra lenne szükség a gyógyulás érdekében! Több kutatónak is feltűnt a láz hiánya és a depresszió közötti összefüggés. Pszichoneuroimmunológiai kutatások egyértelműen bizonyították, hogy az immunrendszer saját génjeire a depresszió gyakorolja a legnagyobb hatást a lelki terhek és az emberi kapcsolatok által. A depresszió a T- és NK-sejtek számának csökkenéséhez, alulműködéséhez vezet.

Weizman már 1994-ben kimutatta (Weizman, 1994), hogy a depresszió okozta lelki stressz az immunrendszer több olyan génjét lekapcsolja, amelyek a jelzőmolekulák termeléséért felelősek. Inaktiválódik például az interleukin-1 is, az agyban ható jelzőanyag, ami alapvető szerepet játszik a láz kialakulásában. Ez magyarázhatja, hogy a depressziós emberek ritkán lázasodnak be. Tehát a pszichés terhelések nagymértékben képesek befolyásolni az immunrendszer és a gének működését.

Irodalom

Bárdos György (2003). *Viselkedésettan I.: Pszichovegetatív kölcsönhatások*. Scolar Kiadó, Budapest.

Bauer, J. (2008). *Das kooperative Gen – Abschied von Darwinismus*. Hoffmann und Campe.

Bernard, C.A. (1973). Lectures on the physiological properties and the pathological alterations of the liquids of the organism. In: Langley, L.L. (ed.). *Homeostasis. Origins of the Concept*. Dowden, Hutchinson and Ross Inc., Stroudsburg P:A., 80–100.

Carlson, J. E., Zocchi, K. A., Bettencourt, D. M., Gambrel, M. L., Freeman, J. L., Zhang, D., Goodwin, J. S. (1998). Measuring frailty in the hospitalised elderly: Concept of Functional Homeostasis. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*, 77, 252–257.

Eisenberger, N. I., Lieberman, M. D. (2004). Why rejection hurts: a common neural alarm system for physical and social pain. *Trends Cogn. Sci.*, 8, 294–300.

Engel, C. C., Adkins, J. A., Cowan, D. N. (2002). Caring for medically unexplained physical symptoms after toxic environmental exposures. Effects of cobtested causation. *Environ. Health Persp.*, 110. 4, 641–647.

Hofmann, H. A. (2003). Functional genomics of neural and behavioral plasticity. *J. Neurobiol.*, 54, 272–282.

Karádi Zoltán, Lukáts Balázs, Papp Szilárd, Takács Gábor, Egyed Róbert, Lénárd László (2004). The central glucose-monitoring neural network: major protector of the adaptive homeostatic balance for well being of the organism. *Internat. Cogn. Series*, 1269, 30–33.

Koolhaas, J. M., Bartolomucci, A., Buwalda, B., de Boer, S. F., Flügge, G., Korte, S. M., Maerlo, P., Murison, R., Olivier, B., Palanza, P., Richter-Levin, G., Sgoifo, A., Steiner, T., Stiedl, O., van Dijk, G., Wöhr, M., Fuchs, E. (2011). Stress revisited: a critical evaluation of the stress concept. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 35, 1291–1301.

Lukáts Balázs, Egyed Róbert, Lénárd László, Karádi Zoltán. (2005). Homeostatic alterations induced by interleukin-1 beta microinjection into the orbitofrontal cortex in the rat. *Appetite*, 45, 137–147.

Machin, K. E. (1973). Feedback theory and its application to biological systems. In: Langley, L. (ed.). *Homeostasis. Origins of the Concept*. Dowden, Hutchinson and Ross Inc., Stroudsburg P:A., 328–352.

Richards, E. (2006). Inherited epigenetic variation – revisiting soft inheritance. *Nat. Rev. Genet.*, 7, 395–400.

Richet, C. (1973). In: Langley, L.L. (ed.). *Homeostasis. Origins of the Concept*. Dowden, Hutchinson and Ross Inc., Stroudsburg P:A., 171.

Selye János (1973): Homeostasis and heterostasis. *Perspect. Biol. Med.*, 16, 441–445.

Skinner, M., Anway, M., Savenkova, M., Gore, A. (2008). Transgenerational epigenetic programming of the brain transcriptome and anxiety behavior. *PLoS ONE*, 3, e3745.

Weaver, I. C. G., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'Alessio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R., Dymov, S., Szyf, M., Meaney, M. J. (2004). Epigenetic programming of maternal behavior. *Nat. Neurosci.*, 7, 847–854.

Weizman, R. (1994). Cytokine Production in Major Depressed Patients Before and After Clomipramine Treatment. *Biological Psychiatry*, 35, 42–47.