

EMRI ZSUZSA

A STRESSZVÁLASZ ÁLTALÁNOS JELLEMZŐI ÉS OPTIMALIZÁCIÓJA

Eszterházy Károly Katolikus Egyetem Állattani Tanszék

Absztrakt

A stresszválasz minden gerincesben hasonlóan működik, segítségével tudnak az élőlények a környezeti változásokkal megbirkózni. Fő mediátorai a hipotalamusz–hipofízis–mellékvesekéreg (HPA) tengely hormonjai, de ezek mellett a katekolaminok, a vazopresszin és az oxitocin is részt vesz kialakításában. A válasz optimalizálása a glükokortikoid (GC) termelésének szabályozásával történik, a stresszérzékenységgel kapcsolatos genetikai variációkat is ezzel a rendszerrel kapcsolatban tartanak számon. A GC-szint circadián- és ultradiánritmust is mutat, ezek kellenek a HPA-tengely optimális működéséhez, hiányukban a stresszválasz elnyújtottá válik. Ez egyrészt a szervezet kimerüléséhez vezethet, másrészt megváltozik az génátírás, amely akár pszichopatológiai kórképek kialakulásához is vezethet.

Kulcsszavak: *glükokortikoidok, hipotalamusz–hipofízis–mellékvesekéreg tengely, stresszválasz*

Abstract

The stress response is similar in all vertebrates, and it helps them to cope with environmental changes. Its main mediators are the hormones of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis, but in addition to these hormones, catecholamines, vasopressin and oxytocin also participate in its formation. The stress response is optimized by regulating glucocorticoid (GC) production, and genetic variations related to stress sensitivity show heterogeneity in connection with this system. GC levels show both circadian and ultradian rhythms, which are needed for the optimal functioning of the HPA axis; in their absence, the stress response becomes prolonged. This can lead to exhaustion of the body, and changes in gene transcription which even lead to the development of psychopathological disorders.

Keywords: *glucocorticoids, hypothalamus-pituitary-adrenal axis, stress response*

Bevezetés

A stressz fontos szerepet játszik a túlélésében, az optimális stresszválasz kialakításának képessége növeli az élőlény fitneszét. A stresszreakció a teljes szervezetet érinti, és eredetileg rövid ideig tartó reakcióként alakult ki. Manapság a stresszes élethelyzetek hosszan fennállhatnak, mivel a legtöbb modern stresszhatás nem jelent közvetlen életveszélyt, viszont a stresszreakció hosszú idejű fennállásának számos egészségkárosító hatása van. Az a stresszreakció, amely evolúciós örökségünk, egyáltalán nem a mai kor gyorsan változó kihívásaihoz keletkezett, de számos olyan szabályozási lehetőséget foglal magában, amelyekkel ma is segítheti a sikeres alkalmazkodást élethelyzeteinkhez. Ebben a cikkben a stresszválasz néhány olyan evolúciós örökségét foglalom össze, amelyek segítenek megérteni, hogy biológiai oldalról hogyan történik a stresszválasz optimalizálása, és hogy a környezeti tényezők hogyan befolyásolják a stresszválasz kialakulását.

Selye János vezette be a stressz fogalmát és írta le azt a folyamatot, az általános adaptációs szindrómát (General adaptation syndrome, GAS), amely válaszul a legkülönbébb stresszhelyzetekre kialakul (SELYE, 1950). Már Selye felfigyelt az adenokortikotróp hormon (ACTH) és a glükokortikoid (GC) -szint emelkedése mellett jelentkező egyedi komponensekre, amelyek a genetikai adottságoktól, illetve az egyed előéletétől függttek (SELYE, 1976). A későbbi vizsgálatok ezeknek az egyéni válasszintázatoknak a fontosságát hangsúlyozták, és Selye elméletét olyan elemekkel egészítették ki, amelyek segítségével magyarázható az egyéni stresszérzékenység, illetve az egyes stresszorokra adott válaszok különbözősége (PACAK & PALKOVITS, 2001). Goldstein (1995) definíciója a stresszt olyan állapotként határozza meg, amely akkor alakul ki, amikor a genetikailag programozott, vagy előzetes tanulással megállapított, vagy a körülményekből levezethető elvárásaink nem egyeznek meg a belső vagy külső környezet jelenlegi vagy elvárt észlelésével. Az eltérés aközött, amit megfigyelünk vagy érzékelünk, és amit vártunk vagy amire programozva voltunk, kompenzációs válaszok meghatározott mintázatát váltja ki. Ez a definíció már válasszintázatokról beszél, melyek egyéni jellegzetességeket mutatnak az egyén genetikai, fiziológiai vagy pszichikai jellemzőitől függően, és magában foglal egy tanult komponenszt, amely segítségével az egyed alkalmazkodni tud környezetéhez, és a stresszválaszt úgy alakítja, hogy az optimális legyen túléléséhez.

Az optimális mértékű stresszválasz teszi lehetővé a túlélést a változó környezeti hatások mellett. A stresszválasz alapmechanizmusa minden gerincesben azonos, az egyes komponensek nagysága, hossza azonban fajon belül is változó, egyedi sajátosság. A stresszválasz egyedi jellemzőin múlik az, hogy valaki könnyen megbirkózik-e a kihívásokkal, vagy sem, és az is, hogy számára a stresszes életmód milyen egészségügyi kockázatokkal jár (HANKIN és MTSAI., 2015). A stresszválasz a szervezetet úgy készíti fel a maximális igénybevételre, hogy

átalakítja a metabolikus folyamatokat, fokozza a keringést és a légzést, majd a vészhelyzet elmúltával visszaállítja az alapműködést.

A emlősök stresszválaszának általános jellemzői

Stresszválasz a biológiai organizáció minden szintjén van. A stresszválasz fenotipikus flexibilitáshoz vezet, reverzibilisen változtatja meg az élőlény működését a pillanatnyi túlélés érdekében. A gerinces stresszválasz ősi, erősen konzerválódott reakció, már az állkapocs nélküliekben elkülönülnek a GC-ok a szexszteroidoktól, és kialakul a hipotalamusz–hipofízis–mellékvesekéreg (Hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) tengely is (BOUYOUCOS és MTSAL, 2021). A szteroidok transzkripciós faktorokként működnek, a sejtmagba bejutva módosítják a génátírást (BAKER, 2019). Gerinces jellegzetesség, hogy a hosszan tartó stresszválaszt követően a szervezet kimerül, erre már Selye János (1950) is figyelte, akkor amikor a GAS szakaszait jellemezte.

A glükokortikoid (GC) -válasz jellemzői

A HPA-tengely aktiválódásakor a mellékvesekéregből GC-ok szabadulnak fel, amelyek elsődleges funkciója a stresszválasz alatt a vércukorszint emelése, a glükóz tartalékolása az idegrendszer számára. A GC-ok nemcsak a stresszválaszban vesznek részt, hanem az egyed-fejlődésben, ozmoregulációban, reprodukcióban és az immunválaszban is (BUCKINGHAM, 2006). A GC-ok kötődnek a mineralokortikoid- és a kortizolreceptorhoz is. A kortizolreceptorok szelektívek a GC-okra, de az affinitásuk alacsony. A kortizolreceptorok a hipofízis *pars intermedia* része kivételével minden sejtmaggal rendelkező sejten megtalálhatóak. A mineralokortikoid-receptorok affinitása magas a GC-okhoz, nem kizárólagosan a GC-okat kötik, hanem hasonlóan nagy affinitással a mineralokortikoidokat, és kisebb affinitással a szexuálszteroidokat is. A mineralokortikoid-receptorok a vesében, a vastagbél hámfájában, a szívizomsejteken és csak néhány agyi területen fordulnak elő (BOUYOUCOS és MTSAL, 2021). Alacsony GC-szint esetén a GC-ok főleg a mineralokortikoid-receptoron hatnak, a reprodukció, migráció és a napi energiaigény változásához kapcsolódó szabályozást végzik. Magas GC-szintnél a mineralokortikoid-receptorok telítődnek, a GC-ok főleg a kortizolreceptorokhoz és szállító fehérjékhez kötnek. A GC-ok olyan élettani folyamatokat és viselkedést aktiválnak, amelyek segítenek az élőlénynek a túlélésben és az energia-egyensúly megőrzésében: növelik az energiafelvételt (stressz hatására elhízás), a mozgást (nyugtalan-ság, menekülés), fokozzák a zsír mobilizálását, az energiaigényes, de nem létszükségletű folyamatokat, mint az ivarsejtképzés vagy az adaptív immunválasz, gátolják (ANGELIER & WINGFIELD, 2013).

Az allosztázis fogalma

A stresszválasz elsődleges célja a homeosztázis fenntartása, de ez nem jelenti azt, hogy stresszhelyzetben is a nyugalmi homeosztázisra jellemző értékek megőrzése lenne a cél. A szervezet stressz alatti állapotának jellemzésére vezette be McEwen (1998) az allosztázis és az allosztatikus folyamatok fogalmát, amelyek különböznek a homeosztatikusan reagálóktól, mivel az egyes homeosztatikusan jellemzőket nem tartják egy szűk koncentrációtartományban, jelzései nem állandóak, és a szabályozó folyamatok a szükségletek előrejelzésére irányulnak. Például a vércukorszint magasabb lesz, mint nyugalomban, hogy a stresszhelyzet leküzdéséhez szükséges reakciók energiaigénye biztosítva legyen. Az allosztatikus folyamatokban katekolaminok, a mellékvesekéreg szteroidjai, citokinek, szöveti mediátorok és azonnali korai gének vesznek részt (McEWEN, 1998). A fenyegető helyzet elmúltával a GC-ok elbomlanak, és visszaállhat az eredeti homeosztázis (ANGELIER & WINGFIELD, 2013).

A stresszreakcióra ható egyéb hormonok: katekolaminok, oxytocin és vazopresszin

HPA-tengely hormonjai mellett számos egyéb hormon vesz részt a stresszreakcióban. A katekolaminokat leginkább a kezdeti vészreakció mediátoraiként tartják számon, de bizonyos stresszhatásokra szintézisük tartósan megemelkedhet. Színjüket nemcsak a szimpatikus idegrendszer aktiválása, hanem a GC-ok is megemelik. A mellékvese portális keringése a mellékvesevelőben magas GC-szintet biztosít, ennek hatására az adrenalin- és noradrenalin-szintézist szabályozó feniletanolamin-N-metiltranszferáz enzim aktiválódik. A tartósan magas GC-szint az enzim upregulációjához, tartós katekolaminszint-emelkedéshez vezethet (WURTMAN, 2002). Egerekben a tartós katekolaminszint-emelkedés agresszív viselkedéssel társult (MIYATA ÉS MTSAI., 2025), emberekben a noradrenalin-szint tartós emelkedését olyan stresszhelyzetekben figyelték meg, amelyek fokozott figyelmet igényeltek, az adrenalin-szint növekedését pedig félelmetes vagy izgalommal járó helyzetekben, például erőszakos cselekményt bemutató TV-műsor alatt vagy nyilvános beszéd tartásakor (GERRA ÉS MTSAI., 1996).

Egyes egyedekben a kezdeti harcolj-menekülj válasz hamar lezárul, és az utódokról és saját magukról történő gondoskodás kerül előtérbe, aminek háttérben az oxitocinszint növekedése áll. Ez a reakció az egyén és az utód együttes túlélését biztosítja, és ugyanannak a rendszernek a szabályozása alatt áll, amely a szülő, főleg az anya és a gyermek közötti kötődés kialakítását végzi. Nőkre inkább jellemző ez a válasz, de stresszhelyzetben – nemtől függetlenül – a magasabb oxitocinszintet mutató egyedek viselkedése oldottabb, nyugodtabb, gondoskodóbb (TAYLOR ÉS MTSAI., 2000). Az oxytocin a hipofízis szintjén hat az ACTH felszabadulására, hatására csökken az ACTH- és ennek következtében a GC-szint (LEGROS, 2001). A hipofízis szintjén egy ellentétes irányú szabályozó mechanizmus is megvalósul. A vazopresszin perifériás, vízháztartásra gyakorolt hatása mellett az adenohipofízis

ACTH-termelő sejteire hatva növeli az ACTH- és a GC-szintet. A vazopresszin és a CRH hatása az ACTH-termelésre szinergikus, de a vazopresszinszint inkább a szorongással járó helyzetekben emelkedik. A vazopresszin hatással van a memóriakonsolidációra is, magas vazopresszinszintnél a stresszorhoz kapcsolódó emléknymok hatékonyabban rögzülnek, míg az oxytocin memóriára gyakorolt hatása evvel pont ellentétes (LEGROS, 2001).

A katekolaminok oxytocin- és vazopresszintermelése tehát szoros kapcsolatban áll a HPA-tengely működésével, hatásukat részben a HPA-tengely szabályozásával fejtik ki. Ezenfelül hatással vannak az idegrendszerre, jellegzetes magatartásformákat aktiválnak, illetve hatnak az emléknymrögzítési folyamatra, ezzel pedig az élőlény jövőbeli válaszcakcióira és az adott környezeti helyzethez történő alkalmazkodására.

A stresszválasz és az agy

A GC-ok fő célpontjai az agyban az amigdala, a hippocampusz és a prefrontális kéreg. A stressz rövid távon a tanulás katalizátora, a stresszhatással kapcsolatos emléknymok rögzítése segíti a veszélyes helyzetek elkerülését, illetve a már sikerrel alkalmazott viselkedési válasz gyors felidézése segíti a túlélést. A veszélyre időben történő felkészülést segíti elő a stresszválasz kialakítása már akkor, amikor még csak a veszélyt jelentő helyzetre utaló környezeti jeleket látjuk (orvosi váróterem, vizsgára történő várakozás).

A tartósan magas GC-szint viszont már megzavarja a tanulási folyamatokat. A hippocampusz és a prefrontális kéreg irányítása alatt levő flexibilis viselkedésszabályozás helyett egy ősbibb, kevésbé energiaigényes, rigid rendszer működését segíti elő. Ez a dorzális striátumhoz kötődő rendszer ösztönös viselkedési mintákat aktivál, amelyek nem feltétlenül segítik az alkalmazkodást a modern élet kihívásaihoz (SOUSA ÉS MTSAL., 2021).

A különböző viselkedési válaszok optimalizálásban asszociatív és nem asszociatív tanulási formák (habituáció és szenzitizáció) játszanak szerepet. A legtöbbet tanulmányozott válasz az asszociatív félelmi válasz kialakulása, amikor a stresszel kapcsolatos környezeti tényezőhöz az azonnali menekülési vagy megdermedési válasz kapcsolódik. Erős stresszhatás után azonban a viselkedés és a stresszérzékenység tartósan megváltozhat. Állatkísérletekben megfigyelték, hogy az erős stresszhatásokon átesett egyedeknek új, ismeretlen környezetben a felderítő és táplálékszerző viselkedéseik visszaszorulnak, helyettük szorongáshoz kapcsolódó viselkedési elemek jelennek meg. Ezek a változások az amigdala bazolaterális magjában és a ventrális hippocampuszban nem asszociatív tanulási mechanizmusok segítségével alakulnak ki (PENNINGTON ÉS MTSAL., 2024).

A stresszválasz ontogenezise

A vegetatív idegrendszer és a HPA-tengely a késő serdülőkorra éri el kifejezett állapotát, mivel a távoli területek közti agyi összeköttetések és ezek mielinizáltsága a jól működő

stresszválaszhoz is szükséges, és ezek kialakulása erre az időszakra esik. A gyermekkori stresszhatások emiatt kritikusak, hiszen azok még egy fejlődő rendszert alakítanak. A gyermekkori stresszhatások időzítése és fajtája dönti el, hogy a későbbiekben az egyén mennyire lesz ellenálló, mennyire jól birkózik meg a stresszhelyzetekkel, jól tudja-e kezelni azokat, vagy hajlamos lesz a különböző stresszbetegségekre. A stresszválasz az idegrendszer erőteljes formálója, különösen gyermekkorban gyakorol erőteljes hatást nemcsak az idegrendszeri kapcsolatokra, hanem a stresszel kapcsolatos endokrin- és autonóm válaszokra is. Ráadásul a stresszhormonok emelkedett szintje kedvez a gyulladásos reakcióknak, amelyek epigenetikai módosítást idéznek elő. A neuronális összeköttetések megváltozása, a hormonális és autonóm rendszer válaszána átalakulása és az epigenetikai módosítások szolgálhatják egy jól működő rendszer kiépülését, de kiindulópontjai lehetnek egy későbbi pszichiátriai problémának is (ATROOZ ÉS MTSAL., 2019).

A napi ritmus és a stresszválasz

GC-ok koncentrációja alaphelyzetben közvetlenül ébredés előtt a legmagasabb, és a nap folyamán folyamatosan csökken, amíg el nem éri az alvásra jellemző mélypontját. Ennek a napi ritmusnak a kialakításában a hipotalamikus *nucleus suprachiasmaticus*nak van szerepe. Az emberben az inaktív periódusban (éjszaka) a GC-koncentráció alacsony, mert a *nucleus suprachiasmaticus*ból kiinduló és a *nucleus paraventricularis*ban végződő pályák gátolják a CRH és a vazopreszin felszabadulását (Buijs és mtsai., 1993). A napközbeni stresszhatásokra történő GC-emelkedést az agytörzsi *locus coeruleus*ból és a limbikus rendszerből érkező serkentő hatás váltja ki. A napi ritmushoz kapcsolódó GC-szint fenntartásához az autonóm idegrendszer szimpatikus hatása is hozzájárul, szabályozza a mellékvesekéreg-sejtek érzékenységét az ACTH-ra úgy, hogy éjszaka alacsonya tartja az ACTH-érzékenységet. A megvilágításnak is szerepe van a GC-felszabadulás szabályozásában. Nappal enyhe változás a fényerősségben nem befolyásolja a GC-koncentrációt, de éjszaka igen, az éjszakai megvilágítás a GC-koncentráció növekedését váltja ki (RUSSELL & LIGHTMAN, 2019). A GC-hatás szempontjából nemcsak a GC-koncentráció circadián ritmusa, hanem a GC-felszabadulás ultradián ritmusa, a GC-koncentráció pulzálása is jelentős tényező. Amikor a GC-szint éppen emelkedést mutat, akkor nő a GC-kötődés a kortizolreceptorhoz, a GC-kortizolreceptor komplex a sejtmagba jut, ott a DNS-hez kötve fokozza egyes gének transzkripcióját. A GC-szint csökkenésekor pedig a GC-kortizolreceptor komplex leválik a DNS-ről, és ezzel a transzkripcióra gyakorolt hatása megszűnik. Ha a GC-szint folyamatosan magas (nem pulzáló), akkor ez a válasz megváltozik, egyes génekre a hatás kisebb mértékű lesz, például a tanulást, memóriakonszolidációt elősegítő fehérjéket kódoló

génekre gyakorolt hatás csökken, míg egyéb, a pulzáló felszabadulásnál egyáltalán nem aktiválódó gének átíródása pedig növekszik (STAVREVA ÉS MTSAI., 2009). Valószínűleg a génátírásban történő változás játszik szerepet a krónikus stressz következtében fellépő pszichopatológias kórképek kialakulásában (HANKIN ÉS MTSAI., 2015).

A napi ritmus felbomlásának következményei

Napi rendszeres tevékenységeink különböző erősségű igénybevételt jelentenek. Ezek követése és a nagyobb igénybevételt jelentő feladatokra való felkészülés úgy történik, hogy a stresszreakció és a napi ritmust kialakító struktúrák között folyamatos a kommunikáció, így metabolizmusunkat és kognitív képességeinket optimális szinten tarthatjuk a nap folyamán, a nagyobb erőforrást igénylő időszakokra fel tudunk előre készülni. Ez a felkészülés a különböző hormonok szintjében bekövetkező változások mellett az mRNS és a génkifejeződés szintjén bekövetkező változásokat is magában foglal (LIM & ALLADA, 2013). A napi ritmus felbomlása ezt az optimalizációt elrontja, emiatt a készenléti állapotot nehezebben tudjuk néhány kritikus időszakra időzíteni, teljesítményünk romlik, és az elnyújtott készenléti állapot kimerüléshez, a későbbiekben a stresszel kapcsolatos egészségügyi problémák megjelenéséhez vezet (RUSSELL & LIGHTMAN, 2019).

Metabolikus szindrómában, illetve a kettes típusú cukorbetegségben figyelték meg, hogy a GC-szint napi ritmusa elromlik, az ébredést nem előzi meg magas GC-szint, és a nap folyamán történő csökkenés is kisebb mértékű, ezzel párhuzamosan a hipotalamusz és a szimpatikus idegrendszer aktivált állapotban marad a nap folyamán (BJÖRNTORP ÉS MTSAI., 1999).

Ideális stresszválasz – a stresszválasz költsége

A stresszválasz flexibilitása főleg a GC-termelés optimalizálásán keresztül valósul meg. Elméletileg minden környezeti helyzethez létezik egy optimális GC-válasz, amely elég energiát biztosít a szervezet számára, de feleslegesen nem mozgósít se zsírt, se proteint, és nem vonja el az erőforrásokat hosszú távon a szervezet megfelelő működéséhez szükséges folyamatoktól. Míg a túl magas stresszválasz az élőlény fitneszét amiatt csökkenti, hogy feleslegesen szervezi át a különböző élettani folyamatokat, és kimeríti a szervezetet az állandó készenléti állapot, addig a túl alacsony szintű stresszválasz hátránya az, hogy a stresszhelyzet az élőlényt felkészületlenül éri, és nem tud rá megfelelő választ adni. Ez legtöbb állatfajnál korai mortalitáshoz vezet. Az „ideális” stresszválasz kialakításához a HPA-axis flexibilitása mellett a veszély megfelelő észlelése is kell. Új környezeti hatásra, olyan ingerre, amelyre nincs evolúciós tapasztalat, nem megfelelő/nem effektív stresszválasz alakulhat ki.

Ennek hátterében több tényező állhat, például a megfelelő válasz hiánya (röpképtelen szürke dodó kipusztulása), a stresszor nem megfelelő észlelése, illetve a stresszonnal kapcsolatos információ nem megfelelő központi integrációja (ANGELIER & WINGFIELD, 2013).

A stresszválasz optimalizálása

A stresszreakcióhoz a GC-szint egy többlépcsős szabályozási folyamat eredményeképpen alakul ki, amelyben minden szintnek megvannak a saját szabályozó tényezői. A hipotalamuszban a *nucleus ventromedialis* CRH-termelő sejtjei a stresszválasz beindítói. CRH-ra szükség van a nyugalmi és a stressz alatti ACTH-szint fenntartásához is. Stressz alatt CRH mellett vazopresszin is ürül, ami tovább fokozza az ACTH-felszabadulást. A vazopresszin hatása az ACTH-koncentrációra CRH hiányában minimális. Krónikus stressz hatására a két rendszer eltérő adaptációt mutat, a CRH-válasz deszenzitizálódik, a vazopresszin-válasz viszont erősödik, a vazopresszin-receptorok száma növekszik, sőt a hipofízissejtek ploriferációját is leírták tartós vazopresszinszint-növekedéskor. A vazopresszinnek az akut stresszre adott válaszban valószínűleg nincs jelentősége, viszont krónikus stresszhelyzetben fenntartja a magas ACTH-szintet, és elősegíti a hipofízis alkalmazkodását a stresszhelyzethez (AGUILERA ÉS MTSAL, 2008). Az ACTH a mellékvesekéregben stimulálja a GC-szintézist. Ehhez megfelelő mennyiségű koleszterin kell, amely a celluláris raktárakból a mitokondriumokba a StAR (steroidogenic acute regulatory) -fehérje segítségével jut be. Mivel a StAR-fehérje szintézise *de novo* történik, csak az ACTH hatására kezdődik el, emiatt ez a lépés limitálja a GC-szintézis sebességét. Az ACTH nemcsak a StAR-proteint kódoló mRNS-szintet növeli, hanem egyéb GC-ok szintéziséhez szükséges enzimeket kódoló mRNS-ek szintjét is. Az ACTH nem az egyedüli hormon, amely a GC-szintre hat. Világosan, illetve akut stresszválaszt követően a szimpatikus idegrendszeri hatások felerősítik a ACTH hatását a GC-felszabadulásra. Egyes citokinnek az ACTH-tól függetlenül képesek növelni a GC-szintet (HERMAN ÉS MTSAL, 2016). A stresszválasz nagyságát a GC-szint ultradián ritmusa is befolyásolja, amikor a stresszhatás a pulzus felszálló ágában érkezik, akkor nagyobb emelkedést tapasztalhatunk, mint akkor, amikor már a leszálló fázisba értünk (LIGHTMAN ÉS MTSAL, 2008).

A genetikai háttér szerepe a stresszválaszban

Mivel a stresszválasz optimalizációja elsősorban a GC-termelés optimalizálását jelenti (RUSSELL & LIGHTMAN, 2019), nem meglepő, hogy a stresszválaszra ható genetikai tényezők leginkább ehhez kapcsolódnak, ilyenek például a mellékvesekéreg válaszkészsége ACTH-ra, a kortizolreceptor-funkciók, valamint a GC-ok hozzáférhetősége, ami a produkció mértékéből és a szállító funkciót betöltő kortikoglobulinok kapacitásából tevődik össze. A GC-szint növekedésének funkcionális következményei nagyban függenek a koncentrációemelkedést

előidéző molekuláris mechanizmusoktól (MORMEDE & MORMEDE, 2025). A stresszreakció genetikai hátterének felderítését nehezíti, hogy a környezet erősen hat a genetikai tényezőkre, és a stresszválaszban részt vevő gének között erőteljes a kölcsönhatás. Ennek ellenére egy nem túl erőteljes, de szignifikáns örökletesség bizonyítható néhány stresszválással kapcsolatos betegségnél, mint a szorongásnál, depressziónál vagy a szerhasználati problémáknál (HANKIN ÉS MTSAL, 2015). A stresszérzékenység kialakításában azon genotípusok szerepét tekintik bizonyítottnak, amelyek a stresszel kapcsolatos pszichopatológiai problémákkal, a stresszérzékenységgel és a HPA-tengely aktivitásával is kapcsolatba hozhatóak. Míg a pszichopatológiai problémák és gének közti kapcsolatról rengeteg tanulmányt találunk, addig a gének és a stresszreakció közötti kapcsolattal alig néhány cikk foglalkozik (BAHJI ÉS MTSAL, 2021). Huang és Starr (2020) összefoglalója a szerotonintranzporter gén promoterrégiójának (5-HTTLPR) polimorfizmusát, a CRH 1-es típusú receptorához kapcsolódó *CRHR1*-, valamint a mineralokortikoidreceptor-génekhez kapcsolódó *NRC31*- és *NRC32*-genotípusokat és a *FKBP5*-, a szteroidreceptorok válaszkészségének kialakításában fontos chaperonfehérje-változatokat tekinti a stresszreakcióhoz kapcsolódó genetikai variációknak. Az 5-HTTLPR polimorfizmusa a stresszreaktivitást befolyásolja, *CRHR1*-, *NRC31*- és *NRC32*-genotípusok a GC-szint diszregulációján keresztül változtatják meg a stresszválaszt, míg a *FKBP5*-chaperonfehérje mutációja kortizolreceptor-diszfunkciót és megváltozott kortizolreaktivitást idéz elő (HUANG & STARR, 2020).

A stressz hosszú távú következményei

A stresszreakció az evolúció során viszonylag rövid idejű élettani válaszként fejlődött ki. Manapság a szervezet folyamatosan aktivált állapotban maradhat. A stresszhez kapcsolódó hormonok ugyan rövid távon védik a szervezetet és elősegítik az alkalmazkodást (allosztázis állapot), de a homeosztázis aktív eszközökkel, stresszhormonokkal és egyéb mediátorokkal való fenntartása előbb-utóbb allosztatikus terheléshez vagy túlterheléshez vezet. Ezekben a helyzetekben már nem a stressz, hanem az ellenszabályozó mechanizmusok vezetnek károsodáshoz. A stresszválasz kimerülési stádiumában a szervezet fokozatosan elveszíti természetes önszabályozó képességét, és nem képes visszatérni normál nyugalmi állapotába. Ez kialakulhat amiatt, hogy a stresszválasz alatti adaptációt kiváltó hormonok és mediátorok hatása állandósul, a stressz elmúltával sem kapcsolnak ki, vagy amiatt, hogy a tartós aktivációhoz úgy alkalmazkodik a szervezet, hogy a túlhasznált részeket leépíti (downregulálja). Ekkor a hosszan tartó aktivált állapotot követően a rendszer visszatér ugyan az alapállapotba, de a következő stresszhelyzetnél, amikor újra szükség lenne rá, nem tud megfelelően bekapcsolni. Az állandósuló magas vérnyomás és vércukorszint például a

folyamatosan magas glükokortikoid-szint és a vérnyomást, illetve vércukorszintet szabályozó receptorok számának csökkenése következtében alakul ki (McEwen, 2007).

A HPA-válasz leállításában a hippokampusznak van kitüntetett szerepe. A hippokampusz károsodása elhúzódná a HPA-válaszhoz vezet, különösen a pszichikai stresszorokra. Mivel a HPA-tengely aktiválódásakor kialakuló magas glükokortikoid-szint károsítja a hippokampuszt, így a tartós stressz hatására a hippokampusz folyamatosan pusztul. Ezzel egy olyan öngerősítő folyamat alakul ki, amelyben pont az a mechanizmus sérül, amely segíthetne a tartós stressz megszüntetésében, ártalmainak mérséklésében. Idős emberekkel végzett longitudinális vizsgálatok alátámasztják ezt a modellt, Lupien és munkatársai (2005) kísérletükben a nyál kortizolkoncentrációját követték öt éves periódusban. Azoknak a személyeknek, akiknél legalább 1 évig fennálló kortizolszint-emelkedést tapasztaltak, a hippokampusz térfogata csökkent, és a hippokampuszfüggő memória feladatoknál a teljesítményük romlott.

Az emberek 33%-ára jellemző, hogy a megterhelő helyzetre reakciósztereotípiákkal válaszolnak. Ezek az állandóan ismétlődő reakciók a megbetegedési kockázat szempontjából döntő jelentőségűek. Ugyanaz a reakció alakul ki különböző okból kialakult megterhelő helyzetekben, például izgalom hatására hideggé válnak a végtagjai, heves szívdobogást érez, perisztaltikája felgyorsul, tartós izomfeszültség alakul ki a fej- és nyakizmokban. Ezek a reakciók eredetileg a stresszre adott fiziológias válasznak tekinthetők, például az izmok megfeszülése stresszhatásra a szervezet automatikus reakciója, véd az esetleges sérülés és a fájdalom ellen, de ha tartósan fennáll, izomfájdalomhoz, fejfájáshoz vezethet (APA, 2023).

Összegzés

A stresszreakció optimalizására a HPA-tengely egyes szintjein történő hormontermelés szabályozásával van lehetőségünk. A szabályozó folyamatok az optimális GC-szint elérésére irányulnak, egyrészt a GC-felszabadulás szabályozásával, másrészt a HPA-tengely működésének hosszú távú áthangolásával. A hosszú távú hatások segíthetik a rendszer optimális működését, de hosszan tartó stressz esetén olyan átalakulásokhoz is vezethetnek, amelyek krónikus betegségek vagy pszichopatológias kórképek kialakulásához járulhatnak hozzá. A stressz egészségkárosító hatása mögött gyakran a krónikus megterhelések állnak.

A HPA-tengely optimális működéséhez fontos a GC-szint circadián és ultradián ritmusának fenntartása. Hiányában a stresszválasz elnyújtott lesz, és a GC-ok transzkripcióra gyakorolt hatása, ezzel a stressz által aktivált folyamatok megváltoznak. Ezek a változások érintik a tanulási folyamatokat, az emléknymok rögzítését és felidézését. A hosszan tartó stressz rontja a hippokampusz és a prefrontális kéreg szabályozása alatt álló tudatos, flexibilis

magatartási válaszok felidézését, helyette a dorzális striátumhoz kötött ősi, rigid ösztönös magatartási minták aktivációja történik meg.

A HPA-tengely hormonjai mellett egyéb hormonok is részt vesznek a stresszválasz kialakításában, ilyenek például a katekolaminok, a vazopresszin és az oxytocin. Ezek a hormonok részben a GC-szint szabályozásán keresztül hatnak, de a tanulási folyamatokat és az emléknymrögzítést is befolyásolják. Mennyiségük függ a stresszhelyzettől, az egyed előéletétől és genetikai háttérétől, fontosak a stresszre adott viselkedési válaszok optimalizálásában, mivel a GC-ok hatására aktiválódó viselkedési mintákat kiegészítik vagy ellensúlyozzák egyéb, általuk aktivált viselkedési elemekkel.

A stresszválasz már a korai gerincesek szintjén kialakult, és azóta lényegében azonos központi reakciókon keresztül segíti a környezethez történő folyamatos alkalmazkodást. Az evolúció során egy rendkívül sokrétű, flexibilis szabályozó mechanizmusokat magába foglaló válaszrendszer épült ki az állandóan változó környezeti kihívások leküzdéséhez. Bár manapság ennek a rendszernek hibáiról, a stresszbetegségekről, pszichopatológiai kórképekről hallunk, ez az ősi válasz a mai modern világban is segítségünkre lehet, de ehhez ismernünk kell optimális működésének feltételeit és működési korlátait.

Irodalomjegyzék

- Aguilera, G., Subburaju, S., Young, S., & Chen, J. (2008). The parvocellular vasopressinergic system and responsiveness of the hypothalamic pituitary adrenal axis during chronic stress. *Progress in Brain Research*, 170, 29–39. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)00403-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)00403-2)
- APA (2023). American Psychological Association. Stress effects on the body. <https://www.apa.org/topics/stress/body> – utolsó módosítás: 2023, March 8. Megtekintve 2025. március 23.
- Angelier, F., & Wingfield, J. C. (2013). Importance of the glucocorticoid stress response in a changing world: theory, hypotheses and perspectives. *General and Comparative Endocrinology*, 190, 118–128. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2013.05.022>
- Atrooz, F., Liu, H., & Salim, S. (2019). Stress, psychiatric disorders, molecular targets, and more. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 167, 77–105. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2019.06.006>
- Bahji, A., Forth, E., Hargreaves, T., & Harkness, K. (2021). Genetic markers of the stress generation model: A systematic review. *Psychiatry Research*, 304, 114139. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114139>

- Baker M. E. (2019). Steroid receptors and vertebrate evolution. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 496, 110526. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110526>
- Björntorp, P., Holm, G., & Rosmond, R. (1999). Hypothalamic arousal, insulin resistance and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine : A Journal of the British Diabetic Association*, 16(5), 373–383. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.1999.00067.x>
- Bouyoucos, I. A., Schoen, A. N., Wahl, R. C., & Anderson, W. G. (2021). Ancient fishes and the functional evolution of the corticosteroid stress response in vertebrates. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part A, Molecular & Integrative Physiology*, 260, 111024. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2021.111024>
- Buckingham J. C. (2006). Glucocorticoids: exemplars of multi-tasking. *British Journal of Pharmacology*, 147 Suppl 1(Suppl 1), S258–S268. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706456>
- Buijs, R. M., Markman, M., Nunes-Cardoso, B., Hou, Y. X. & Shinn, S. (1993). Projections of the suprachiasmatic nucleus to stress-related areas in the rat hypothalamus: a light and electron microscopic study. *J. Comparative Neurology*. 335, 42–54. <https://doi.org/10.1002/cne.903350104>
- Gerra, G., Fertomani, G., Zaimovic, A., Caccavari, R., Reali, N., Maestri, D., Avanzini, P., Monica, C., Delsignore, R., & Brambilla, F. (1996). Neuroendocrine responses to emotional arousal in normal women. *Neuropsychobiology*, 33(4), 173–181. <https://doi.org/10.1159/000119273>
- Goldstein D. S. (1995). *Stress, catecholamines, and cardiovascular disease*. New York: Oxford University Press.
- Hankin, B. L., Badanes, L. S., Smolen, A., & Young, J. F. (2015). Cortisol reactivity to stress among youth: stability over time and genetic variants for stress sensitivity. *Journal of Abnormal Psychology*, 124(1), 54–67. <https://doi.org/10.1037/abn0000030>
- Herman, J. P., McKlveen, J. M., Ghosal, S., Kopp, B., Wulsin, A., Makinson, R., Scheimann, J., & Myers, B. (2016). Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. *Comprehensive Physiology*, 6(2), 603–621. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150015>
- Huang, M., & Starr, L. R. (2020). Interpersonal childhood adversity and stress generation in adolescence: Moderation by HPA axis multilocus genetic variation. *Development and Psychopathology*, 32(3), 865–878. <https://doi.org/10.1017/S0954579419001123>
- Legros J. J. (2001). Inhibitory effect of oxytocin on corticotrope function in humans: are vasopressin and oxytocin ying-yang neurohormones?. *Psychoneuroendocrinology*, 26(7), 649–655. [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(01\)00018-x](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(01)00018-x)

- Lightman, S. L., Wiles, C. C., Atkinson, H. C., Henley, D. E., Russell, G. M., Leendertz, J. A., McKenna, M. A., Spiga, F., Wood, S. A., & Conway-Campbell, B. L. (2008). The significance of glucocorticoid pulsatility. *European Journal of Pharmacology*, 583(2-3), 255–262. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.11.073>
- Lim, C., & Allada, R. (2013). Emerging roles for post-transcriptional regulation in circadian clocks. *Nature Neuroscience*, 16(11), 1544–1550. <https://doi.org/10.1038/nn.3543>
- Lupien, S. J., de Leon, M., de Santi, S., Convit, A., Tarshish, C., Nair, N. P., Thakur, M., McEwen, B. S., Hauger, R. L., & Meaney, M. J. (1998). Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nature Neuroscience*, 1(1), 69–73. <https://doi.org/10.1038/271>
- McEwen B. S. (1998). Protective and damaging effects of stress mediators. *The New England Journal of Medicine*, 338(3), 171–179. <https://doi.org/10.1056/NEJM199801153380307>
- McEwen B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiological Reviews*, 87(3), 873–904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2006>
- Mormede, E., & Mormede, P. (2025). Genetic Variation of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity in Farm Animals and Beyond. *Neuroendocrinology*, 115(2), 128–137. <https://doi.org/10.1159/000542831>
- Miyata, T., Nojima, E., & Minai, Y. (2025). Effects of Excessive Sucrose Intake on Aggressive Behavior and Peripheral Stress-Related Hormone and Catecholamines in BALB/c Mice during Adolescent Development. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 71(1), 16–24. <https://doi.org/10.3177/jnsv.71.16>
- Pacák, K., & Palkovits, M. (2001). Stressor specificity of central neuroendocrine responses: implications for stress-related disorders. *Endocrine Reviews*, 22(4), 502–548. <https://doi.org/10.1210/edrv.22.4.0436>
- Pennington, Z. T., LaBanca, A. R., Sompolpong, P., Abdel-Raheim, S. D., Ko, B., Christenson Wick, Z., Feng, Y., Dong, Z., Francisco, T. R., Bacon, M. E., Chen, L., Fulton, S. L., Maze, I., Shuman, T., & Cai, D. J. (2024). Dissociable contributions of the amygdala and ventral hippocampus to stress-induced changes in defensive behavior. *Cell Reports*, 43(11), 114871. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.114871>
- Russell, G., & Lightman, S. (2019). The human stress response. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(9), 525–534. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0228-0>
- Selye, H. (1950). Stress and the general adaptation syndrome. *British Medical Journal*. 7:1(4667) 1383-92. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.4667.138>
- Selye, H. (1976). Stress in health and disease. Boston: Butterworth.

- Sousa, G. M., Júnior, Vargas, H. D. Q., Barbosa, F. F., & Galvão-Coelho, N. L. (2021). Stress, memory, and implications for major depression. *Behavioural Brain Research*, 412, 113410. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113410>
- Stavreva, D. A., Wiench, M., John, S., Conway-Campbell, B. L., McKenna, M. A., Pooley, J. R., Johnson, T. A., Voss, T. C., Lightman, S. L., & Hager, G. L. (2009). Ultradian hormone stimulation induces glucocorticoid receptor-mediated pulses of gene transcription. *Nature Cell Biology*, 11(9), 1093–1102. <https://doi.org/10.1038/ncb1922>
- Taylor, S. E., Klein, L. C., Lewis, B. P., Gruenewald, T. L., Gurung, R. A., & Updegraff, J. A. (2000). Biobehavioral responses to stress in females: tend-and-befriend, not fight-or-flight. *Psychological Review*, 107(3), 411–429. <https://doi.org/10.1037/0033-295x.107.3.411>
- Wurtman R. J. (2002). Stress and the adrenocortical control of epinephrine synthesis. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 51(6 Suppl 1), 11–14. <https://doi.org/10.1053/meta.2002.33185>