

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

Neuroendokrina regulacija odgovora na stres
Neuroendocrine regulation of stress responses

SEMINARSKI RAD

Snježana Kodba
Preddiplomski studij molekularne biologije

Mentor: prof. dr. sc. Dubravka Hranilović

Zagreb, 2018.

Sadržaj

1. Uvod	3
2. Dijelovi živčanog sustava uključeni u odgovor na stres	3
2.1. Autonomni živčani sustav	3
2.2. Limbički sustav i sustav nagrade	5
3. Dijelovi endokrinog sustava uključenog u stres	6
3.1. Hipotalamus	6
3.2. Hipofiza	6
3.3. Nadbubrežne žlijezde.....	7
3.4. Os hipotalamus – hipofiza – nadbubrežne žlijezde	7
4. Neuralna regulacija endokrinih i autonomnih odgovora na stres.....	8
4.1. Pokretači stresa: moždano deblo i hipotalamus	10
4.2. Uzlazno-silazna regulacija: stresni krugovi limbičkog sustava	10
4.3. Uzlazno-silazna integracija negativne sprege glukokortikoida.....	11
4.4. Neuralna kontrola odgovora na kronični stres.....	11
5. Utjecaj stresa na mozak u raznim životnim razdobljima	11
5.1. Prenatalni stres.....	12
5.2. Postnatalni stres	13
5.3. Stres u adolescenciji.....	14
5.4. Stres u odrasloj dobi.....	15
5.5. Stres u starosti.....	16
6. Otpornost na stres	16
6.1. Psihosocijalni faktori otpornosti na stres	16
6.2. Hormoni i neurotransmitori	17
6.2.1. Otpornost vezana za funkciju HPA-osi.....	17
6.2.2. Otpornost vezana za noradrenergični sustav	17
6.3. Genetički utjecaj na otpornost.....	17
7. Zaključak	18
8. Literatura	19
9. Sažetak	21
10. Summary	21

1. Uvod

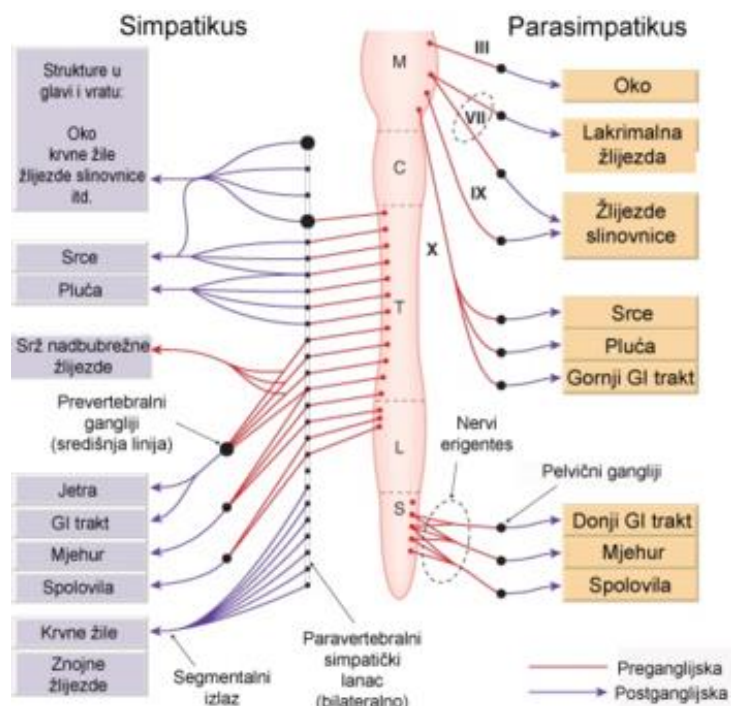
Stres se definira kao stvarno ili očekivano remećenje homeostaze ili kao očekivana prijetnja po dobrobit organizma. Posljedice izloženosti stresu se razlikuju ovisno o intenzitetu stresa, vremenskom trajanju izloženosti stresu te o mogućnosti jedinke da se odupre djelovanju stresora, koji može biti fizički, psihički ili socijalni štetni podražaj. Informacije vezane za stresor dolaze iz glavnih senzornih sustava te se prenose u mozak, koji regrutira živčani i endokrini sustav da bi minimizirao ukupan energetske trošak za životinju. Fiziološki odgovor na stres uključuje učinkovit i visoko konzerviran set povezanih sustava te teži održavanju fiziološkog integriteta čak i u najzahtjevnijim okolnostima (Ulrich-Lai i Herman, 2009).

2. Dijelovi živčanog sustava uključeni u odgovor na stres

2.1. Autonomni živčani sustav

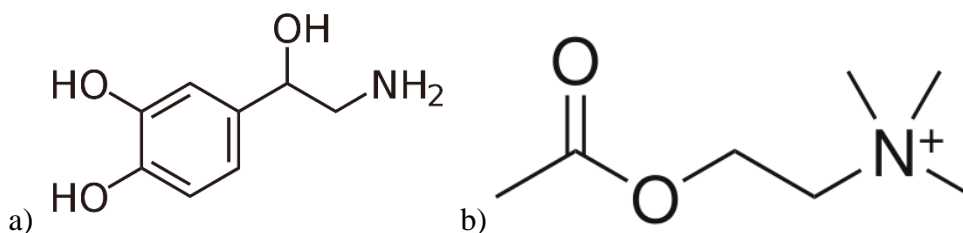
Živčani je sustav jedinstvena cjelina u svakom organizmu, izrazito važna po golemoj složenosti misaonih procesa te kontrolnih postupaka koje može obavljati. Dio živčanog sustava koji nadzire većinu viscelarnih funkcija u tijelu nazivamo autonomnim živčanim sustavom (engl. *autonomic nervous system*, ANS). On kontrolira brojne funkcije u tijelu, kao što su tjelesna temperatura i arterijski tlak, mijenjajući im intenzitet s obzirom na potrebe organizma. Također, brzina kojom autonomni živčani sustav obavlja tu funkciju može biti jako mala ili velika, ovisno o trenutnim zahtjevima organizma. Aktiviraju ga uglavnom centri koji su smješteni u leđnoj moždini, moždanom deblu i hipotalamusu, ali često djeluje i pomoću viscelarnih refleksa (Guyton 1995).

Autonomni živčani sustav može se podijeliti na simpatičku i parasimpatičku granu prikazane na Slici 1.



Slika 1. Građa i funkcionalna podjela autonomnog živčanog sustava (preuzeto s <http://www.poliklinika-nedic.hr/pn/sto-je-to-vegetativni-zivcani-sustav/>)

Simpatička i parasimpatička živčana vlakna gotovo uvijek luče jednu od dviju sinaptičkih prijenosnih tvari, noradrenalin ili acetilkolin. Vlakna koja luče noradrenalin nazivamo adrenergičnim vlaknima, a ona koja luče acetilkolin kolinergičnim. Svi predganglijski neuroni su kolinergični, neovisno o tome nalaze li se u simpatičkom ili parasimpatičkom živčanom sustavu, što znači da će se primjenom acetilkolina ili njemu sličnih tvari pobuditi i simpatički i parasimpatički predganglijski neuroni. U parasimpatičkom živčanom sustavu postganglijski su neuroni također kolinergični, dok su u simpatičkom živčanom sustavu, suprotno tome, uglavnom adrenergični. Prema tome, gotovo svi završetci parasimpatičkog sustava luče acetilkolin, a živčani završetci simpatičkog sustava luče noradrenalin. Izlučeni neurotransmiteri djeluju potom na različite organe te izazivaju odgovarajuće odgovore u organizmu. Iz tog razloga acetilkolin nazivamo parasimpatičkim neurotransmiterom, dok noradrenalin nazivamo simpatičkim neurotransmiterom (Vander i sur. 2001). Građa tih molekula prikazana je na Slici 2.



Slika 2. a) strukturna formula noradrenalina; b) strukturna formula acetilkolina
(preuzeto iz Guyton 1995)

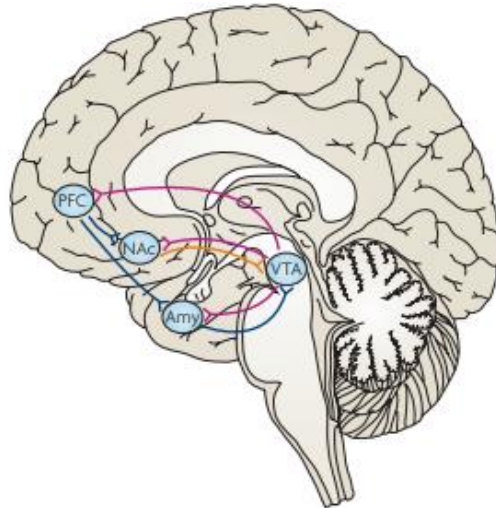
Prilikom masovnog odašiljanja impulsa, odnosno kad veliki dijelovi simpatičkog živčanog sustava odašilju signale istodobno, sposobnost organizma za obavljanje napornog mišićnog rada se naglo povećava. Načini na koje se to događa uključuju povećanje arterijskog tlaka te povećanje koncentracije glukoze u krvi, a oni omogućuju čovjeku mnogo veći tjelesni napor nego što tijelo obično može izdržati. S obzirom da i psihički i fizički stres mogu pobuditi simpatički sustav, njegova je svrha da omogući dodatne tjelesne aktivacije prilikom stresnih stanja, što nazivamo simpatičkom reakcijom na stres (Guyton 1995).

2.2. Limbički sustav i sustav nagrade

Jedna od funkcija živčanog sustava jest i nadzor nad ponašanjem jedinke. Limbički sustav obavlja glavnu tih funkcija, nadzirući emocionalno ponašanje te motivacijske nagone. Njegov glavni dio predstavlja hipotalamus te njemu pridružene strukture. Međutim, dijelovi limbičkog sustava sudjeluju također u nadzoru nad mnogim unutarnjim stanjima tijela, kao što su osmolarnost tjelesnih tekućina te nagonima hranjenja ili pijenja. Te unutarnje funkcije zajedno nazivamo vegetativne funkcije mozga, čiji je nadzor usko vezan uz ponašanje. Limbički je sustav građen kao povezani kompleks bazalnih elemenata mozga. U sredini je smješten hipotalamus, a oko njega se nalaze druge subkortikalne strukture limbičkog sustava, koje uključuju septum, paraolfaktorno područje, prednju jezgru talamusa, dijelove bazalnih ganglija, hipokampus i amigdal. Sve zajedno ih okružuje limbička kora. Iako je hipotalamus masom i veličinom malen, dvosmjernim je komunikacijskim putevima povezan sa svim razinama limbičkog sustava. Šalje izlazne signale u tri smjera: a) prema natrag i dolje u moždano deblo; b) prema gore u mnoga viša područja diencefalona i velikog mozga; c) u hipotalamični držak, što ga čini jednim od najvažnijih nadzornih puteva limbičkog sustava (Guyton 1995).

Poznato je kako organizam nastoji održati ponašanje koje mu se pokazalo ugodnim, dok s druge strane pokušava suzbiti obrasce ponašanja koje povezuje s neugodnim iskustvima. Za

taj fenomen su zaslužni određeni dijelovi limbičkog sustava koje nazivamo centrima nagrade i kazne (prikazani na Slici 3.), s obzirom da stimulacija tih regija dovodi do ugodnih ili neugodnih doživljaja. Ključni dio centra za nagradu, koji regulira odgovore organizma na nagradu te posreduje u nastanku ovisnosti, naziva se *nucleus accumbens* (NAc), dok je za osjet straha, tj. kazne odgovorna amigdala. Međutim, i prefrontalni korteks (PFC) je ponekad uključen u kontrolu limbičkog sustava te je izuzetno važan za regulaciju emocija. PFC regije osiguravaju kontrolu emocionalnih odgovora djelujući na amigdalu (Amy) i NAc.



Slika 3. Sustav nagrade. NAc predstavlja nucleus accumbens, Amy amigdalnu, PFC prefrontalni korteks, a VTA ventralno-tegmentalno područje (preuzeto iz Feder 2009)

3. Dijelovi endokrinog sustava uključenog u stres

3.1. Hipotalamus

Hipotalamus predstavlja skup specifičnih jezgara te pridruženih vlakana koja leže ispod talamusa. Djeluje kao integrirajući centar za brojne važne homeostatske funkcije te glavna poveznica između endokrinog i autonomnog živčanog sustava. Neke od uloga hipotalamusa uključuju kontrolu tjelesne temperature, kontrolu osjećaja žeđi te gladi, kontrolu sekrecije hormona adenohipofize te proizvodnju hormona neurohipofize. To je ujedno dio mozga koji je najviše uključen u direktno reguliranje unutarnjih čimbenika u tijelu (Guyton 1995).

3.2. Hipofiza

Hipofiza ili pituitarna žlijezda je mala žlijezda smještena u koštanom udubljenu u području moždane baze. Fiziološki se dijeli u dva različita dijela: adenohipofizu ili prednji hipofizni režanj te neurohipofizu ili stražnji hipofizni režanj. Između reznjeva se nalazi *pars intermedia*, malo te slabo prokrvljeno područje hipofize. Adenohipofiza luči šest važnih peptidnih hormona

koji imaju ulogu u nadzoru nad metaboličkim procesima u tijelu, dok neurohipofiza luči dva važna peptidna hormona. Hipofiza je vezana s hipotalamusom hipofiznim drškom što je izrazito važno jer hipotalamus nadzire gotovo svo lučenje hipofize kroz hormonske ili živčane poruke. Živčani signali koji potječu iz hipotalamusa i završavaju u stražnjem hipofiznom režnju nadziru lučenje neurohipofize, dok lučenje iz adenohipofize nadziru hipotalamični oslobađajući ili hipotalamični inhibicijski hormoni. Ti se hormoni luče u hipotalamusu te se hipotalamično-hipofiznim portalnim žilama prenose u adenohipofizu (Vander i sur. 2001).

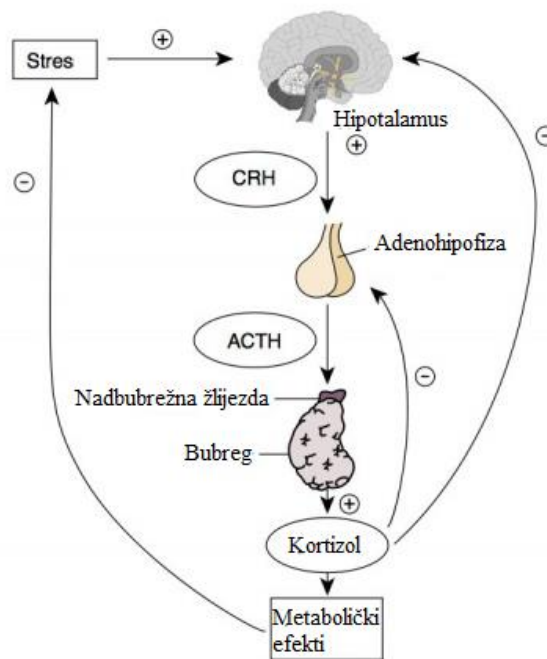
Opskrba krvlju prednjeg režnja hipofize potječe uglavnom iz krvi koja je prethodno protekla kroz donji dio hipotalamusa, a nakon toga kroz vaskularne sinuse prednjeg režnja hipofize. Prije nego što krv dođe u prednji režanj hipofize, dok prolazi kroz hipotalamus, iz hipotalamičnih jezgara se luče specifični inhibicijski i oslobađajući neurohormoni. Potom se ti hormoni prenose krvlju do prednjeg režnja hipofize, gdje djeluju na žljezdane stanice tako da nadziru otpuštanje hormona prednjeg režnja hipofize (Vander i sur. 2001).

3.3. Nadbubrežne žlijezde

Dvije nadbubrežne žlijezde smještene su na gornjim polovima obaju bubrega, a svaka se sastoji od dva dijela, srži nadbubrežne žlijezde i kore nadbubrežne žlijezde. Kora nadbubrežne žlijezde luči mineralokortikoide te glukokortikoide, među kojima je najvažniji kortizol. S druge strane, srž nadbubrežne žlijezde luči adrenalin i noradrenalin (Guyton 1995).

3.4. Os hipotalamus – hipofiza – nadbubrežne žlijezde

Stres pokreće aktivaciju osi hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda (engl. *hypothalamus-pituitary-adrenal axis*, HPA) prikazanu na Slici 4., koja završava proizvodnjom glukokortikoida u nadbubrežnoj žlijezdi. Glavni elementi te osi su hipotalamus koji izlučuje kortikotropin-otpuštajući hormon (engl. *corticotropin-releasing hormone*, CRH), hipofiza koja luči adrenokortikotropin ACTH (engl. *adrenocorticotropic hormone*, ACTH) te kora nadbubrežne žlijezde koja izlučuje kortizol, hormon stresa.



Slika 4. Os hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda (preuzeto iz Guyton 1995)

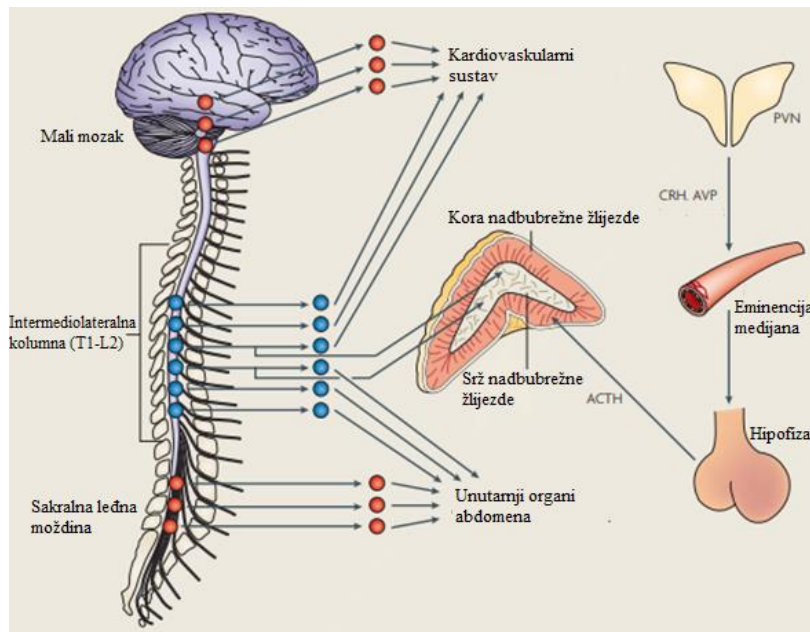
4. Neuralna regulacija endokrinih i autonomnih odgovora na stres

U odgovoru na stres postoji početna faza alarma koja prethodi fazi adaptacije na stres s dugotrajnom reakcijom putem HPA-osi. U fazi adaptacije ili otpora uključuju se kognitivni, bihevioralni i emocionalni odgovori koji su posredovani neuronskom mrežom između hipokampusa, mediolateralnog talamusa, prefrontalnog korteksa te limbičkog sustava. U toj inicijalnoj fazi stvaraju se katecholamini koji stimuliraju hipotalamus na sekreciju CRH i vazopresina, koji su pak poticaj hipofizi da luči ACTH. Međutim, konačni odgovor HPA-osi ovisit će o jačini i vremenu djelovanja stresora te o sposobnosti organizma da kompenzira stres. Ukoliko je stresor prejak ili predugo traje, slijedi faza iscrpljenosti u kojoj dolazi do trajnog oštećenja homeostatskih funkcija. Dugotrajna sekrecija velikih koncentracija kortizola dovodi do atrofije u području hipokampusa te oštećenja nekih neurona. Međutim, moguća je i inhibicija kortizola zbog hipersenzitivnosti receptora glukokortikoida (McEwen 1998).

Bez obzira na prirodu štetnog podražaja, njegov konačan učinak je stimulacija adrenokortikalne sekrecije s povišenjem serumskih glukokortikoida te aktivacija simpatičkog sustava i otpuštanje katecholamina (Thaler 1999).

ANS osigurava najbrži te gotovo istovremen odgovor na izloženost stresu – kroz svoj simpatički i parasimpatički ogranak, potičući brze promjene u fiziološkim stanjima organizma kroz neuralne inervacije organa (Iversen i sur. 2000).

Aktivacija HPA-osi pak rezultira u povećanju koncentracije cirkulirajućih glukokortikoida u tijelu. Najveće razine koncentracije plazmatskih glukokortikoida se primjećuju desetak minuta nakon početka stresa. Mehanizam aktivacije HPA-osi sastoji se od dva koraka te je trom u usporedbi sa sinaptičkim mehanizmima koji pokreću aktivaciju puta simpatikus-srž nadbubrežne žlijezde, međutim osigurava umnažanje i relativno produljenje sekrecijske epizode kao što je vidljivo na Slici 5. (Droste i sur. 2008).



Slika 5. Odgovori HPA-osi i ANS na stres (preuzeto iz Ulrich-Lai i Herman 2009)

Os simpatikus – srž nadbubrežne žlijezde te HPA-os su primarni sustavi za održavanje ili ponovno uspostavljanje homeostaze tijekom stresa. Izlaganje stresoru uzrokuje aktivaciju predganglijskih simpatičkih neurona (plavo na Slici 5.) u intermediolateralnoj kolumni torakolumbalne (T i L) leđne moždine. Ti predganglijski neuroni prenose informaciju u pre- ili paravertebralne ganglije koji pak onda dalje prenose informaciju do završnih organa te do srži nadbubrežne žlijezde. Takav odgovor povećava koncentraciju adrenalina i noradrenalina u tijelu, a naposljetku i broj otkucaja srca. Međutim, i parasimpatikus (crveno na Slici 5.) sudjeluje u odgovoru na stres. U parasimpatičkoj grani aktivacija kranijalno-sakralnih predganglijskih jezgara aktivira postganglijske jezgre smještene blizu završnih organa koje inerviraju.

U HPA-osi, izlaganje stresnom podražaju aktivira hipofiziotrofne neurone u paraventrikularnoj jezgri hipotalamusa (engl. *paraventricular nucleus*, PVN) te ih potiče na lučenje hormona kao što su CRH i arginin-vazopresin (AVP). Ti hormoni onda djeluju na

adenohipofizu koja počinje lučiti ACTH koji djeluje na srž nadbubrežne žlijezde, potičući je na lučenje glukokortikoida (Ulrich-Lai i Herman 2009).

Mozak naposljetku pokreće odgovor na stres koji je proporcionalan prirodi podražaja. Fizički stresori poput gubitka krvi, upale i boli zahtijevaju istovremenu „sistemsku“ reakciju koja se pokreće refleksnim mehanizmima. S druge strane, mozak također treba reagirati i na nefizičke, fiziogene stresore te to radi temeljeno na prethodnom iskustvu ili urođenim programima. Ti odgovori zahtijevaju procesiranje u prednjem mozgu i mogu se dogoditi u očekivanju ili reakciji na stres (Ulrich-Lai i Herman 2009).

4.1. Pokretači stresa: moždano deblo i hipotalamus

Moždano deblo prima podatke koji signaliziraju veće homeostatske poremećaje u tijelu, kao što su gubitak krvi, somatska bol ili upala. Simpatički odgovor na te podražaje uključuje refleksne puteve koji komuniciraju s područjima u meduli te predganglijskim simpatičkim neuronima u leđnoj moždini. Tijekom stresne situacije javlja se također koordinirana modulacija parasimpatičke grane ANS-a, kako bi se promijenio „vagusni tonus“ te kako bi se lakše kontroliralo trajanje autonomnog odgovora. Parasimpatički odgovor na stres je posredovan dvostranom jezgrom (engl. *nucleus ambiguus*) te dorzalnog motoričkog jezgrom vagusnog živca, vjerojatno kroz ulazne podatke iz jezgre solitarnog trakta (engl. *nucleus of solitary tract*, NTS) (Iversen i sur. 2000).

Signali homeostatske neravnoteže u moždanom deblu također vode do aktivacije HPA-osi: uzlazni putevi moždanog debla projiciraju se u PVN. Npr. katekolaminergične (kao što su noradrenergične i adrenergične) projekcije u hipofizotrofnoj zoni PVN potječu iz NTS, te sudjeluju u aktivaciji HPA-osi. Projekcije NTS u tu regiju otpuštaju dodatne neuroaktivne faktore (uključujući neuropeptid Y i somatostatin) koji mogu regulirati aktivaciju HPA-osi (Ulrich-Lai i Herman 2009).

4.2. Uzlazno-silazna regulacija: stresni krugovi limbičkog sustava

Psihogeni, kao i sistemski stresni podražaji su procesirani u mnogim strukturama limbičkog prednjeg mozga, uključujući amigdalnu, hipokampus te prefrontalni korteks. Te regije primaju asocijativne informacije iz supkortikalnih i kortikalnih regija koje su uključene u složeno senzoričko procesiranje i pamćenje. S druge strane, izlazni podatci iz tih limbičkih struktura konvergiraju na važna subkortikalna mjesta, dopuštajući nizvodno procesiranje limbičkih informacija. Te limbičke regije rade proporcionalno utjecaju aktivacije HPA-osi te vjerojatno imaju slične funkcije u autonomnom odgovoru na stres (Davis 1992).

4.3. Uzlazno-silazna integracija negativne sprege glukokortikoida

HPA-os je regulirana negativnom povratnom spregom pomoću svog primarnog produkta, glukokortikoida. Ta povratna, inhibitorna informacija je posredovana, barem jednim dijelom, limbičnim strukturama prednjeg mozga. Receptori glukokortikoida (GR) te receptori mineralokortikoida (MR) su uvelike eksprimirani u hipokampusu, a vjerojatno su i kolokalizirani u nekim neuronima. Oni imaju drugačije afinitete za kortikosteroide, koji mogu učiniti hipokampus jače osjetljivim na bazalno, ali i stresom inducirano podizanje koncentracije kortikosteroida (Davis 1992).

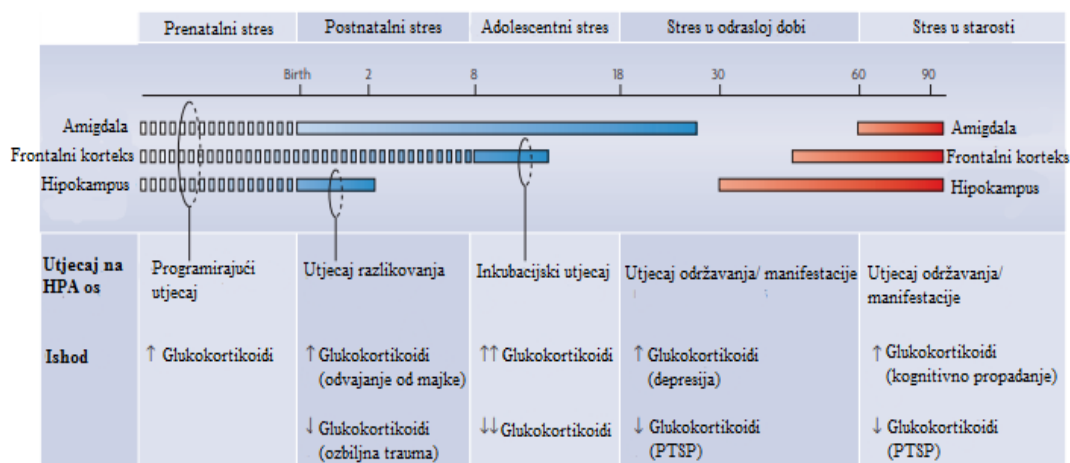
4.4. Neuralna kontrola odgovora na kronični stres

Izloženost kroničnom stresu može fizički promijeniti strukture i funkcije regija mozga koje su uključene u kontroliranje autonomnih te odgovora HPA-osi na stres. U hipokampusu i prefrontalnom korteksu kronično visoke koncentracije hormona stresa uzrokuju retrakciju apikalnih dendrita te reduciraju gustoću piramidalnih stanica u leđnoj moždini. No, kronični stres također inducira promjene u PVN, uključujući povećanu ekspresiju CRH te mRNA vazopresina, reduciranu ekspresiju GR te promijenjenu ekspresiju brojnih drugih receptora za neurotransmitere. Naposljetku, zapažene su neurokemijske promjene u brojnim regulatornim putevima vezanim za stres koji se projiciraju u PVN, uključujući povećanu ekspresiju enzima dekarboksilaze glutaminske kiseline (implicirajući povećane koncentracije GABA (engl. *gamma-amino butyric acid*)) u hipotalamusu (Ulrich-Lai i Herman 2009).

5. Utjecaj stresa na mozak u raznim životnim razdobljima

Kronična izloženost hormonima stresa, bilo da se događa tijekom prenatalnog razdoblja, djetinjstva, adolescencije, odrasle dobi ili kasne starosti, ima utjecaj na moždane strukture uključene u spoznaju i mentalno zdravlje. Međutim, specifični efekti na mozak, ponašanje i spoznaju pojavljuju se kao funkcija intenziteta i trajanja izlaganja stresu, a neke također ovise i prethodnom izlaganju nepovoljnim okolišnim situacijama (Lupien i sur. 2009).

Istraživanja na životinjama i ljudima pokazuju da je tijekom ranog djetinjstva i starosti mozak posebno osjetljiv na stres, vjerojatno zato jer prolazi kroz bitne strukturne i funkcionalne promjene tijekom tih perioda. Nadalje, istraživanja sada povezuju izloženost stresu vrlo rano u životu s povećanom reaktivnošću na stres i kognitivne deficite u odrasloj dobi, ukazujući da efekti stresa u različitim životnim razdobljima djeluju uzajamno te aditivno kao što je vidljivo na Slici 6. (Lupien i sur. 2009).



Slika 6. Model životnog ciklusa utjecaja stresa na organizam (preuzeto iz Lupien i sur. 2009)

Stres u prenatalnom razdoblju utječe na razvoj mnogih regija mozga koje su uključene u reguliranje HPA-osi, a među njima su hipokampus, amigdala i frontalni korteks mozga te ih na taj način programira za daljnji rad. Postnatalni stres ima različite učinke: odvajanje od majke za vrijeme djetinjstva vodi do povećane sekrecije glukokortikoida, dok je opetovano nasilje ili trauma povezano sa smanjenom sekrecijom glukokortikoida (Lupien i sur. 2009).

5.1. Prenatalni stres

Animalna istraživanja. U životinja izloženost stresu u ranom životu ima „programirajući“ učinak na HPA-os i mozak, odnosno stres je okolišni faktor koji djeluje tijekom osjetljivog razvojnog perioda pa utječe na strukturu i funkciju moždanog tkiva, što dovodi do efekata koji traju cijeli život. Jedinstveno ili višestruko ponovljeno izlaganje trudne štakorice stresu ili glukokortikoidima povećava majčinsku sekreciju glukokortikoida. Dio tih glukokortikoida prolazi kroz posteljicu i dolazi do fetusa, pojačavajući tako aktivnost fetalne HPA-osi te modificirajući razvoj mozga. U štakora prenatalni stres vodi do dugotrajnih pojačavanja aktivnosti HPA osi (Cottrell i Seckl 2009).

Glukokortikoidi su bitni za normalno sazrijevanje mozga: započinju terminalno sazrijevanje, remodeliraju aksone i dendrite te utječu na preživljavanje stanica. Povišena, kao i snižena razina glukokortikoida pogoršavaju razvoj i funkcioniranje mozga. Npr. dodavanje sintetičkih glukokortikoida trudnim štakoricama odgađa sazrijevanje neurona, mijelinizaciju te značajno utječe na strukturu neurona i formaciju sinapsa. Nadalje, mladi i odrasli štakori koji su bili izloženi prenatalnom stresu imaju smanjen broj MR te GR u hipokampusu, moguće zbog epigenetičkih efekta na transkripciju gena. Hipokampus inhibira aktivnost HPA-osi, međutim

redukcija MR i GR inducirana stresom bi mogla smanjiti tu inhibiciju, rezultirajući povećanjem bazalne i/ili stresom inducirane sekrecije glukokortikoida (Weaver i sur. 2004).

Vidljivi su efekti i u drugim regijama mozga. Štakori izloženi stresu tijekom zadnjeg tjedna trudnoće imaju značajno smanjenu gustoću dendrita u prednjem cingulatnom girusu i orbitofrontalnom korteksu. Nadalje, prenatalno izlaganje glukokortikoidima dovodi do povećane razine CRH u središnjoj jezgri amigdale, glavnom centru regulacije straha i anksioznosti (Lupien i sur. 2009).

Humana istraživanja. U slaganju sa životinjskim podacima, podatci iz retrospektivnih istraživanja na djeci čije su majke iskusile psihološki stres, nesretne događaje ili su primile egzogene glukokortikoide tijekom trudnoće također pokazuju da postoje dugotrajne neurorazvojne posljedice prenatalnog stresa. Majčin stres, anksioznost, depresija te terapija glukokortikoidima tijekom trudnoće su povezani s nižom tjelesnom masom djeteta prilikom rođenja ili manjom visinom. No, majčin stres, depresija i anksioznost su također povezani i s povećanom bazalnom aktivnošću HPA-osi tijekom različitih razdoblja života, uključujući 6 mjeseci te 5 i 10 godina (Morrison i O'Connor 2005).

Izlaganje prenatalnom stresu ima tri glavna efekta na ponašanje odraslih jedinki: poteškoće u učenju, osobito u starijih osoba; povećan rizik od uporabe opojnih sredstava te veću stopu ponašanja koje vodi u depresiju i anksioznost (Lupien i sur. 2009).

5.2. Postnatalni stres

Animalna istraživanja. Iako je u glodavaca postnatalni stres relativno slabog utjecaja na sveukupno stanje životinje, jedan od najgorih potencijalnih stresora za štence jest odvajanje od majke. Duži periodi razdvajanja (tri sata ili više svakog dana) aktiviraju u štenaca HPA-os, kao dokaz povećanih razina adrenokortikotropina i glukokortikoida u plazmi. Produljeno razdvajanje od majke također smanjuje broj CRH receptora, dok smanjena majčinska briga u štenaca može izazvati manji broj glukokortikoidnih receptora u hipokampusu. Međutim, efekti deprivacije majčinske skrbi mogu biti veći od samih utjecaja na HPA-os (Lupien i sur. 2009).

Humana istraživanja. Ljudski ekvivalent ovakvih istraživanja u glodavaca bi mogla biti istraživanja djece koja pohađaju jaslice i vrtiće. Takva istraživanja su zabilježila da u te djece razine glukokortikoida porastu tijekom dana, primjećujući veći porast što su djeca mlađa. Međutim, važno je naglasiti da je to povećanje glukokortikoida ipak mnogo manje u ljudi, nego što je u glodavaca i majmuna koji su izloženi razdvajanju od majke. Nadalje, iako je dob najvažnija za varijacije u povećanju koncentracije glukokortikoida u kasno popodne, kvaliteta

skrbi je također bitna, pa tako manje podržavajuća okolina dovodi do većih povećanja u koncentraciji glukokortikoida (Lupien i sur. 2009).

Interakcije između roditelja i djeteta te psihološko stanje majke također utječu na aktivnost djetetove HPA-osi. Veoma rano u djetetovoj prvoj godini života, kad je HPA sustav djeteta vrlo labilan, brižno i emotivno roditeljstvo je povezano ili s manjim povećanjima koncentracije glukokortikoida ili s kraćim aktivacijama HPA-osi. Postporođajna depresija majke često remeti osjetljivu i podržavajuću brigu o djetetu pa tako postoje podatci o tome da djeca su depresivnih majka posebno izložena riziku povećane aktivnosti HPA-osi (Lupien i sur. 2009).

5.3. Stres u adolescenciji

Animalna istraživanja. U glodavaca stadij adolescencije ima tri faze; prepubertetnu ili ranu adolescenciju od 21 do 34 dana života, srednje-adolescentni period od 34 do 46 dana te kasni adolescentni period od 46 do 59 dana (McCormick i Mathews 2007). Iako je adolescencija vrijeme značajnog razvoja mozga, posebno u prednjem režnju, do sada je provedeno malo istraživanja o stresu tijekom tog razdoblja u glodavaca. U adolescentnih glodavaca, funkcija HPA-osi je karakterizirana prolongiranom aktivacijom odgovora na stresore u odnosu na odraslo razdoblje. Suprotno od odraslih štakora, koji pokazuju priviknutost odgovora na stres pri izloženosti ponovljenim te istovjetnim stresorima, mladi štakori imaju potencirano lučenje adrenokortikotropina i glukokortikoida nakon ponovljenog izlaganja stresu, što predlaže da odgovori HPA-osi na izlaganje akutnom i kroničnom stresu ovise o razvojnoj fazi životinje. U odnosu na izlaganje u odrasloj dobi, izlaganje stresu u djetinjstvu i adolescenciji povećavaju bazalne razine anksioznosti kad životinja uđe u odraslu dob (Lupien i sur. 2009).

Humana istraživanja. Istraživanja u adolescenata također pokazuju da je period adolescencije u ljudi povezan sa povećanom bazalnom te stresom-induciranom aktivnošću HPA-osi. To bi moglo biti povezano s dramatičnim promjenama u koncentraciji spolnih steroidnih hormona, s obzirom da je dokazano da ti steroidi mogu utjecati na aktivnost HPA-osi. Međutim, istraživanja stresa na adolescentnim štakorima se ne mogu samo poistovjetiti sa istraživanjima na ljudima jer se područja mozga koja se intenzivno razvijaju tijekom ovog razdoblja razlikuju između te dvije vrste. Tako npr., iako se u glodavaca hipokampus nastavlja razvijati do kasne odrasle faze, u ljudi je on potpuno razvijen do druge godine života. Za adolescenciju je također bitno da je to period života u kojem postaju vidljivi dugotrajni efekti prethodne izloženosti stresu. Adolescenti koji odrastaju u lošijem ekonomskom stanju imaju

više bazalne razine aktivnosti HPA-osi, jednako kao i oni čije su majke bile depresivne u ranom postnatalnom periodu njihovog razvoja (Giedd i sur. 1996).

5.4. Stres u odrasloj dobi

Animalna istraživanja. Istraživanja o utjecaju stresa na odrasle jedinke u glodavaca opisuju efekte akutnog naspram kroničnog stresa na mozak i ponašanje. Utjecaj akutnih stresora ovisi o tome koliko se razina glukokortikoida podigne za vrijeme stresnog stimulusa. Tako mala povećanja rezultiraju povećanim sposobnostima učenja i pamćenja, dok veća i produžena povećanja razine glukokortikoida pogoršavaju funkcije hipokampusa. Mehanizam koji je zaslužan za akutni bifazni učinak glukokortikoida na spoznaju uključuje adrenergični sustav u bazolatelarnoj jezgri amigdale. Takve modulacije noradrenergične funkcije od strane glukokortikoida su povezane s povećanim pamćenjem emotivnih događaja koji se događaju pod stresom. Uz to, kronični stres ili kronično egzogeno dodavanje glukokortikoida u glodavaca izaziva atrofiju u CA3 piramidalnim neuronima hipokampusa. Međutim, tim promjenama treba nekoliko tjedana da se razviju te se mogu prekinuti nakon samo 10 dana bez prisutnosti stresora. Kronični stres u odraslih štakora također inhibira neurogenezu u dentatnom girusu te uzrokuje gubitak volumena hipokampusa. Ipak, taj gubitak volumena nije povezan s reduciranim brojem neurona u hipokampusu (Lupien i sur. 2009).

Humana istraživanja. U ljudi, istraživanja utjecaja akutnog stresa potvrđuju podatke dobivene iz animalnih istraživanja te prisutnost obrnute U-oblikovane krivulje veze između koncentracije glukokortikoida i kognitivnog učinka. Međutim, samo nekoliko studija govori o povezanosti između izlaganja kroničnom stresu i reduciranog volumena hipokampusa u jedinka koje ne pate od neke vrste psihičkog poremećaja. Ipak, niska razina samopouzdanja, koja je pouzdan predskazivač povećane reaktivnosti na stres u ljudi, je povezana s reduciranim volumenom hipokampusa (Lupien i sur. 2009).

Većina istraživanja utjecaja kroničnog stresa na mozak odraslog čovjeka se koncentrirala ili na psihopatologiju stresa ili na utjecaj stresa u ranom životu na psihopatologiju odraslog čovjeka. Veći broj takvih istraživanja je potvrdio povišene bazalne razine glukokortikoida u ljudi koji pate od nekog oblika depresije, dok su smanjene bazalne razine glukokortikoida zabilježene u pacijenata koji pate od PTSP-a. Međutim, znajući da se niske koncentracije glukokortikoida razvijaju rano u djetinjstvu u odgovoru na traumu, moguće je da niske koncentracije kortizola predviđaju osjetljivost prema razvijanju PTSP-a u odgovoru na traumu kasnije u životu (Lupien i sur. 2009).

5.5. Stres u starosti

Animalna istraživanja. U oko 30% starih štakora zabilježena je hipersekrecija bazalne razine glukokortikoida, koja je povezana s pogoršavanjem pamćenja i reduciranim volumenom hipokampusa. Kad su štakori srednjih godina izloženi na duži period visokim koncentracijama glukokortikoida, njihova memorija se pogoršava te dolazi do atrofije hipokampusa, slično kao u 30% starih štakora. Obrnuto, kad se umjetnim putem razine glukokortikoida održavaju niskima u štakorima srednjih godina, to sprječava i gubitak pamćenja i atrofiju hipokampusa, također i u kasnoj starosti. Ti su rezultati dali temelj za razvijanje hipoteze kaskade glukokortikoida, koja predlaže da postoji veza između kumulativnog izlaganja visokim razinama glukokortikoida te atrofije hipokampusa. Hipoteza je nedavno preimenovana u hipotezu neurotoksičnosti, jer je predloženo objašnjenje za taj fenomen da produženo izlaganje hormonima stresa smanjuje sposobnost neurona da im se odupiru, povećavajući tako brzinu kojom se oštećuju. Moguće je da glukokortikoidi imaju sličan neurotoksičan efekt u prefrontalnom korteksu (Lupien i sur. 2009).

Humana istraživanja. Stariji, zdravi ljudi pokazuju veće prosječne dnevne razine kortizola od mlađih individua, a također je pokazano da povišene plazmatske koncentracije glukokortikoida u odraslih ljudi tijekom godina negativno koreliraju s volumenom hipokampusa te pamćenjem. S obzirom da stariji ljudi koji pate od Alzheimerove bolesti pokazuju i pogoršanje pamćenja i atrofiju hipokampusa, istraživanja su pokazala da su bazalne koncentracije glukokortikoida u tih individua više nego u kontrolnoj skupini. Nadalje, za kroničnu terapiju glukokortikoidima se također pokazalo da uzrokuje pogoršanje u kognitivnoj funkciji ljudi sa Alzheimerom (Lupien i sur. 2009).

6. Otpornost na stres

Pojam otpornosti na stres se odnosi na sposobnost organizma da se uspješno prilagodi na akutni stres, traumu ili kronične oblike nesreća. Iz tog razloga, otporna jedinka nastavlja pokazivati adaptivne psihološke i fiziološke odgovore na stres i u traumatičnim situacijama. U najranijim istraživanjima otpornosti na stres znanstvenici su se uglavnom bazirali na psihosocijalne aspekte otpornosti, međutim u posljednjih desetak godina, takva su istraživanja dobila i biološko-genetičku komponentu (Feder i sur. 2009).

6.1. Psihosocijalni faktori otpornosti na stres

Moderna istraživanja su identificirala cijeli spektar psihosocijalnih faktora koji potiču uspješnu prilagodbu organizma na stres te koji mogu pomoći u sprečavanju psiholoških poremećaja poput PTSP-a, depresije i dr. uzrokovanih akutnim ili kroničnim epizodama stresa.

Međutim, znanost je tek na početku određivanja neurobioloških mehanizama koji leže iza karakteristika tih psihosocijalnih faktora (Feder i sur. 2009).

U takvim je istraživanjima utvrđena uzročno-posljedična veza korištenja strategija aktivnog suočavanja s problemom te planiranja s poboljšanim općem stanjem jedinka pod stresom, jednako kao i boljom sposobnošću nošenja sa stresnim situacijama. Aktivno suočavanje s problemom zahtjeva od jedinke da se suoči sa svojim strahovima, te otporne jedinke pokazuju nižu razinu poricanja postojanja problema. Također, pozitivne emocije promoviraju adaptivno nošenje sa stresom te otvorenost socijalnoj podršci (Feder i sur. 2009).

6.2. Hormoni i neurotransmitori

Brojni hormoni, neurotransmiteri te neuropeptidi su uključeni u akutne psihobiološke odgovore na stres. Razlike u ravnoteži, funkciji te interakciji između tih faktora ocrtavaju individualne karakteristike u otpornosti na stres (Feder i sur. 2009).

6.2.1. Otpornost vezana za funkciju HPA-osi

Hipotalamus otpušta CRH kao odgovor na stres, vodeći tako do aktivacije HPA-osi te otpuštanja kortizola. Kao što je već navedeno, stres u ranim fazama života može se povezati s kronično visokim koncentracijama CRH kasnije u životu, kako životinja, tako i ljudi. Iako su kratkotrajne epizode otpuštanja kortizola zaštitničke te promoviraju prilagodbu na stres, neprekidno izlaganje abnormalno visokim koncentracijama kortizola može biti štetno te voditi do hipertenzije, imunosupresije te kardiovaskularnih bolesti (Charney 2004).

6.2.2. Otpornost vezana za noradrenergični sustav

Stres također vodi do otpuštanja noradrenalina iz jezgara moždanog debla, ponajviše iz regije *locus coeruleus*. Rezultat toga je povećana stimulacija regija prednjeg mozga zaduženih za emotivno ponašanje, kao što su amigdala, prednji režanj mozga, te hipokampus, od strane noradrenergičnog sustava. Dokazano je da je kronična hiper-osjetljivost noradrenergičnog sustava *locusa coeruleusa* povezana s anksioznim poremećajem te kardiovaskularnim problemima, što bi značilo da bi smanjena osjetljivost noradrenergičnog sustava *locusa coeruleusa* mogla promovirati otpornost na stres (Feder i sur. 2009).

6.3. Genetički utjecaj na otpornost

Kompleksne interakcije između genskog sastava jedinke te njene osobne povijesti izloženosti okolišnim stresorima određuje stupanj prilagođenosti neurokemijskih sustava odgovora na stres na nova, štetna izlaganja stresu. Taj odnos ujedno definira i funkciju te intenzitet odgovora dijelova živčanog sustava uključenih u odgovor na stres (Feder i sur. 2009).

Na regulaciju HPA-osi utječu različiti genetički faktori. Nedavno istraživanje u dvije neovisne populacije je pokazalo da polimorfizmi i haplotipovi gena za receptor CRH tipa 1 (CRHR1) utječu na razvoj simptoma depresije u odraslih osoba koje su bile zlostavljane u djetinjstvu, pri čemu određeni aleli (rs7209436 i rs242940) te haplotipovi pokazuju zaštitnički utjecaj. Funkcionalne varijacije gena GR i MR su također identificirane u ljudi kao važan faktor u uspješnosti nošenja sa stresom određene jedinice (Ising i sur. 2008).

7. Zaključak

- Akutni stres je poželjan za jedinku jer ju potiče da pravovremeno i adekvatno reagira na podražaje iz okoline koji joj ugrožavaju integritet i/ili život.

- U reakciji na stres se aktiviraju autonomni živčani sustav kroz svoju simpatičku i parasimpatičku granu koje vrlo brzim reakcijama pokušavaju odgovoriti na stres te endokrini sustav ponajviše preko HPA-osi, koja s druge strane nešto sporijim, ali dugotrajnijim odgovorom djeluje na sva mjesta u tijelu osiguravajući im homeostazu.

- Za razliku od akutnog stresa, kronični stres je nepoželjan i može dovesti do narušene homeostaze organizma te neadekvatnog funkcioniranja pojedinih regija u mozgu, što može rezultirati psihičkim i fizičkim poremećajima.

- Najranjiviji dijelovi mozga su oni koji se u razdoblju izloženosti stresu intenzivno razvijaju ili su najaktivniji pa se posljedice razlikuju ovisno o životnom dobu.

- Otpornost jedinki (osoba) na stres se razlikuje. Stupanj otpornosti na kronični stres u velikoj mjeri ovisi o genetičkom i neurokemijskom ustrojstvu jedinice, no oblikovan je i psihosocijalnim faktorima.

- Trenutno se sve više napora u znanosti ulaže u izradu modela koji bi otkrili sve mogućnosti razvijanja otpornosti na stres.

8. Literatura

- Charney D.S, 2004. Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: implications for successful adaptation to extreme stress. *American Journal of Physiology* **161**, 195-216
- Cottrell E.C, Seckl J.R, 2009. Prenatal Stress, Glucocorticoids and the Programming of Adult Disease. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* **3**, 19-29
- Davis M, 1992. The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annual Review of Neuroscience* **15**, 353-375
- Droste S.K, de Groote L, Atkinson H.C, Lightman S.L, Reul J.M, Linthorst A.C, 2008. Corticosterone levels in the brain show a distinct ultradian rhythm but a delayed response to forced swim stress. *Endocrinology* **149**: 3244-3253
- Feder A, Nestler E.J, Charney D.S, 2009. Psychobiology and molecular genetics of resilience. *Nature neuroscience* **10**, 446-457
- Giedd J.N, Vaituzis A.C, Hamburger S.D, Lange N, Rajapakse J.C, Kaysen D, Vauss Y.C, Rapoport J.L, 1996. Quantitative MRI of the temporal lobe, amygdala, and hippocampus in normal human development: ages 4-18 years. *The Journal of comparative neurology* **366**, 223-230
- Guyton A.C, 1995. Fiziologija čovjeka i mehanizmi bolesti. Medicinska naklada, Zagreb
- Herman J.P, 2013. Neural control of chronic stress adaptation. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* **7**, 61-73
- Ising M, Depping A.M, Siebertz A, Lucae S, Unschuld P.G, Kloiber S, Horstmann S, Uhr M, Muller-Myhsok B, Holsboer F, 2008. Polymorphisms in the *FKBP5* gene region modulate recovery from psychosocial stress in healthy controls. *European Journal of Neuroscience* **28**, 389-398
- Iversen S, Iversen L, Saper C.B, 2000. Principles of Neural Science. McGraw Hill, New York
- Lupien J.S, McEwen B.S, Gunnar M.R, Heim C, 2009. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature neuroscience* **10**, 434-446
- McCormick C.M, Matthews I.Z, 2007. HPA function in adolescence: role of sex hormones in its regulation and the enduring consequences of exposure to stressors. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* **86**, 220-233
- McEwen B.S, 1998. Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Annals of the New York Academy of Sciences* **840**, 33-44
- Morrison R, O'Connor R.C, 2005. Predicting psychological distress in college students: the role of rumination and stress. *Journal of clinical psychology* **67**, 447-460
- Thaler R.H, 1999. Mental accounting matters. *Journal of Behavioral Decision Making* **12**, 183-206

Ulrich-Lai M.Y, Herman J.P, 2009. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nature neuroscience* **10**, 397-409.

Vander A.J, Sherman J.H, Luciano D.S, 2001. Human Physiology. McGraw Hill, New York

Weaver I.C, Cervoni N, Champagne F.A, D'Alessio A.C, Sharma S, Seckl J.R, Dymov S, Szyf M, Meaney M.J, 2004. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature neuroscience* **7**, 847-854

<http://www.poliklinika-nedic.hr/pn/sto-je-to-vegetativni-zivcani-sustav/>

9. Sažetak

Stres danas predstavlja jednu od glavnih prijetnji homeostazi, a samim time i zdravlju čovjeka. Kada je pod stresom, tijelo pokreće niz obrambenih mehanizama kako bi održalo potrebnu ravnotežu te se oduprlo štetnim utjecajima koji prijete iz okoline. Glavnu ulogu u tome imaju autonomni živčani te endokrini sustav, čija međusobna povezanost pruža organizmu potrebnu zaštitu u stresnim situacijama. Pomoću osi hipofiza – hipotalamus – nadbubrežna žlijezda regulira se lučenje CRH, ACTH te naposljetku glukokortikoida koji sudjeluju u odgovoru organizma na stres. Odgovor, odnosno način na koji će se tijelo nositi sa stresom uvelike ovisi o njegovoj otpornosti na stres. Ona predstavlja sposobnost organizma da se prilagodi traumi te nosi sa kroničnim oblicima nedaća. Osim što je genetički uvjetovana, te ovisi o koncentraciji ključnih neurotransmitera, važnu komponentu otpornosti čine i psihosocijalni faktori te emocionalna mogućnost nošenja sa stresom. Međutim, bitan aspekt u radu mehanizama koji tijelo brane od stresa čini i starost samog organizma. Iako je vrijeme prenatalnog razdoblja prerano za vidjeti trajne posljedice stresa, kronično izlaganje visokoj koncentraciji glukokortikoida u ranom djetinjstvu pokazuje štetne posljedice za organizam u adolescenciji, odrasloj dobi i starosti. Prema tome, jasno je vidljivo da izlaganje kroničnom stresu u bilo kojem razdoblju života kasnije dovodi do nepoželjnih efekata.

10. Summary

Nowadays stress represents one of the greatest threats to the homeostasis and by that to human health in general. When under stress, an organism initiates defense mechanisms to maintain the necessary balance and resist the harmful effects from the environment. The main role in that process hold the autonomic nerve system and the endocrine system, coherence of which provides the required protection to the organisms. Stress response is regulated by the CRH, ACTH and glucocorticoids which are all secreted by the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. Response or the way that the body handles the stress depends largely on its resilience. It represents the capability of an organism to adjust to trauma and cope with chronic difficulties. Except for being genetically conditioned and depending on the concentration of key neurotransmitters, its important component is also represented by psychosocial factors and emotional capability to cope with stress. However, an important aspect in mechanisms which protect the body from stress is also the oldness of an organism. Although it is too early to see the visible consequences of stress during the prenatal period, the chronic exposure to high concentrations of glucocorticoids in early childhood shows harmful consequences to organism in adolescence, adulthood or old age. It is therefore evident that chronic stress exposure in any life period leads to unwanted effects later in life.