

100 éve született Selye János

újabb szempontok

a stressz kórélettanában¹

(Selye János emlékére, volt munkatársától)

Bertók Lóránd

az orvostudomány (MTA) doktora, c. egyetemi tanár

„Frédéric Joliot-Curie” Országos Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézet

bertok @hp.osski.hu

A stressz manapság mindenféle káros testi, lelki, környezeti hatást jelent, noha stressz nélkül nincs élet. Hiszen a kisebb stresszhatások váltják ki a szervezet életjelenségeinek többségét. Ennek ellenére a régen, itt-ott használt, Selye János által javasolt jó (*eustressz*) és rossz, káros (*distressz*) megkülönböztetés nem ment át a köztudatba. Így a stressz fogalma ma egyértelműen hosszan tartó káros, károsító hatást jelent (Kopp, 2007), melyet az orvosi gyakorlaton túlmenően használnak már a lélektantól az állattenyésztésig.

Tulajdonképpen *mi a stressz?* Ez egy angol szó, mely eredetileg feszültséget, nyomást, nyomatékot, megpróbáltatást, erő kifejtést stb. jelent. Először Walter Bradford Cannon, bostoni élettanász használta 1914-ben a belső elválasztású mirigyek és az idegi jelenségek összefüggéseit tárgyaló művében, de Selye János magyar kutató nevéhez fűződik ennek, mint élettani-kórtani jelenségnek a felismerése 1936-ban. A kórtanban, de az orvosi gyakorlatban is, addig, Rudolf Virchow óta, a „fajlagosság” volt az uralkodó felfogás. Csak azokat a tüneteket, elváltozásokat vették figyelembe, melyek jellegzetesen különböztek (színükben, méretükben, tapintásukban vagy betegbeni érzékenységükben stb.) az egészségesnek tartottaktól. Ezen alapult az egész, a XIX. század végén kialakult kórbonctan, illetve a gyakorlati kórisme is. Selye János azonban már prágai orvostanhallgató korában felfigyelt arra – ami eddig elkerülte mások figyelmét –, hogy a különféle betegségekben sok hasonlóság van. Ezek azonban általános voltak miatt nem segítették az orvost a jó kórisme megállapításában, így nem is törődtek velük. Selyének azonban feltűnt, hogy a különböző betegségekkel kórházba kerültek többnyire mind elesettek, bágyadtak vagy nyugtalanok, lázasak, sápadtak vagy éppenséggel kipirultak. Arra a következtetésre jutott, hogy a betegségek zöme esetén ezek a tünetek többé-kevésbé azonosak. Ekkor azonban még ő sem tulajdonított e megfigyelésnek nagyobb jelentőséget, de a kérdés változatlanul izgatta. Különösen az ún. „rosszullét tünetegyüttes” ragadta meg figyelmét.

A stressz Selye-féle értelmezése, megfogalmazása azoknak a patkánykísérleteknek az alapján történt, melyekben különböző anyagokról, tényezőkről (például: formalin, kényszermozdulatlanság, ún. *immobiláció*) tudta kimutatni, hogy ezek mind hasonló elváltozásokat (a csecsemőmirigy, a lép, a nyirokcsomók nagyfokú, gyors sorvadását, gyomorvérzést, fekélyeket és ugyanakkor a mellékvesemegnagyobbodást) idéznek elő. Selye rájött arra, hogy ezek a változások az agyalapi mirigy–mellékvese „tengely” tevékenységének módosulása miatt jönnek létre. Mint később kiderült, a

nyirokszervek kisebbedését, sorvadását a mellékvesekéregben fokozottabban termelődő hormonok idézik elő. Így azokat a fizikai, vegyi, biológiai anyagokat, sőt érzelmi tényezőket is, melyek az idegrendszernek és belső elválasztású mirigy-rendszernek ezt a működési változását kiváltják, nevezte el Selye *stresszoroknak* (1. táblázat).

A stressz tehát egy olyan jellegzetes tünetcsoportban megnyilvánuló válasza a szervezetnek, amit bármilyen károsító tényező (testi vagy lelki) kiválthat.

A stressz tulajdonképpen valamely stresszor hatására kialakuló általános alkalmazkodási válasz, jellegzetes, de nem fajlagos elváltozásokkal. Alapja azonban ennek a megfogalmazásnak az, hogy az idegrendszer különböző területeinek létrejövő izgalmi állapota és az ez által beindított fokozott hormontermelés az egész folyamat kiindulópontja. Ezért váltható ki stresszválasz különféle károsító tényezőkkel (testi sérülés, fertőzés, hideg vagy hőség, sugárzás stb.), sőt idegi feszültséggel, érzelmi (emocionális) hatásokkal is. Selye megfogalmazása szerint a stressz „összessége” minden nem-fajlagos válasznak. Ezért a szervezet stresszre adott válasza az ún. *általános alkalmazkodási tünetegyüttes* (General Adaptation Syndrome – GAS).

A stresszor hatására a szervezet először egy igen gyorsan kialakuló ún. *vészreakcióval* válaszol, amit a szimpatikus idegrendszer tevékenységének hirtelen fokozódása (katecholamin-felszabadulás) okoz, és ural.

E „riadókészültség” (alarm) a szívverés, a légzésszám hirtelen nagyfokú növekedésével, a vérnyomás emelkedésével és a gyomor-bél rendszer előrehaladó mozgásának (összehúzódás) fokozódásával (hasmenés) jár. Az ilyenkor elhullott vagy kiirtott állatok boncolása során a gyomornyálkahártya elváltozásai (apróvérzések, kimaródások) a legszembetűnőbbek, de már a csecsemőmirigy kezdődő kisebbedése („összeesése”) és a mellékvesék már mutatózó nagyobbodása figyelhető meg patkányok esetében. Ha az állat ezt az állapotot túléli, kialakul az ún. *alkalmazkodási* (adaptációs) szakasz, melyre a stresszorokkal szembeni fokozódó ellenállás (rezisztencia) jellemző. Az ilyen állapotban kiirtott és boncolt állatban már a csecsemőmirigy és nyirokszervek (lép) nagyfokú „sorvadása” és a mellékvesék jellegzetes megnagyobbodása látható. Az ideiglenes ellenálló képesség növekedésnek a mellékvesekéreg túlműködéséből adódó glükokortikoidszint növekedés az oka. A gyomorvérzések és fekélyek pedig már teljesen kialakultak. Ha a stresszor hatás megszűnik, az ilyen állatok többsége túléli a behatást. Ha azonban a stresszor hatás tovább tart, az állatok *kimerülése* (és halála) következik be, ami kórbonctanilag még kifejezettebb elváltozásokat okoz az említett szervekben, de a nagyfokú folyadékvesztés és izomsorvadás miatt az egész szervezet teljes leromlása észlelhető.

A stressz fogalmának nem gyors elfogadása után – néhány évtized (!) múlva –, megindultak azok a vizsgálatok, melyek Selye állatkísérleti eredményei alapján kidolgozott „stressztant” megkísérelték magyarázni, felhasználva ehhez a korszerű biokémiai, sőt később a molekuláris biológiai módszereket is. Így mára egyértelművé és elfogadottá vált, hogy a Selye-féle általános alkalmazkodási tünetegyüttes (adaptációs szindróma) emberben és magasabb rendű állatokban azonos egy nagymértékben összerendezett védelmi vészreakcióval, ami gyakran lázas megbetegedésként jelentkezik, és ezt ma *akutfázis-válasznak* (AFV) nevezzük (Berczi, 2002). Tágabb értelemben a károsodást okozó, akutfázis-választ kiváltó szerek fizikai, vegyi és biológiai osztályba sorolhatók. A sérült sejtek kivétel nélkül kemotaktikus hatású kemokineket és citokineket szabadítanak fel, amelyek ugyancsak citokineket termelő fehérvérsejtek tevékenységét fokozzák. A citokinek aztán létrehozzák az akutfázis-válaszra jellemző „neuroendokrin” és anyagcsereváltozásokat. A vizsgált fizikai tényezők közül a bőrt érő ultraibolya és röntgensugárzás, a fagykárosodás, az égési sérülés, valamint kiterjedt műtétek vagy az „immobilizáció”, de a toxikus vegyi szerek is hasonló hatást váltanak ki. Tulajdonképpen fertőző anyagok, kórokozók vagy azok toxinjai, sőt akár maga a túlzott immunválasz is okozhat (hiperszenzitivitás) stresszállapotot. Alapjában véve, bizonyos körülmények között, még ártalmatlannak vélt szerek is károsíthatják a szervezetet. A szöveti károsodás közvetíthető, például, IgE ellenanyagokkal (azonnali túlérzékenység, nehézlégzés stb.), érzékenyített T-sejtekkel (késői túlérzékenység, érintési érzékenység, sejttoxicitás), ún. „immunkomplexekkel” és más ellenanyagokkal, valamint citokinnel serkentett falósejtekkel is.

Az akutfázis-válasz (AFV) legjobb kísérleti mintája, bár nem mindenben azonos a stresszel, a Gram-negatív baktérium sejtfalában lévő lipopoliszaharid jellegű endotoxin által kiváltott tünetegyüttes. Így a legtöbb adat erre vonatkozóan található.

Az AFV kórfejlődését láz, étvágytalanság, tevékenységcsökkenés, aluszékonyság jellemzi. A válaszokat a keringésbe került „akutfázis” hormonként működő citokinek közvetítik, ezáltal hatást gyakorolva a központi idegrendszerre, a belső elválasztású mirigyekre és tulajdonképpen minden egyéb szövetre és szervre. Az AFV-ben észlelt változások „fő kiváltói” az interleukin-1 (IL-1), az interleukin-6 (IL-6) és az ún. tumornekrózis). Természetesen α -faktor-alfa (TNF- több más citokin is hozzájárul az AFV kialakulásához. Kimutatható az is, hogy míg az ACTH és a leptintermelődés fokozódik az AFV során, addig a növekedési hormon, az ösztrogének, az androgének, a pajzsmirigyhormonok szintje az állapot súlyosságától függően emelkedik vagy csökken.

A máj fehérjeszintézisének módosulása a legjellegzetesebb változás az AFV-ben. Megkezdődik az akutfázis fehérjék (AFF)² előállítás, míg egyes szérumfehérjék, mint az albumin és a transferrin szintézise csökken. Az ún. AFF szérum szintje jelentősen megnő. Például emberben a C-reaktív protein (CRP) és a szérum amyloid-A (SAA) ezerszeresére -1-antitripszin, azaz, míg a fibrinogén, az az egyes komplement fehérjék és a properdin csak enyhébb növekedést mutatnak.

A CRP indítja be a komplementrendszer ún. klasszikus útvonalát és „komplementfüggő kemotaxist” vált ki, fokozva a neutrofil granulociták és a monociták fagocitózisát. A CRP α serkenti továbbá az IL-1, a TNF- termelődését, fokozza a T-limfociták, a természetes ölösejtek (Natural Killer – NK) és a vérlemezkék sejtoxikus tevékenységét. Így a CRP-szint mérése gyulladáshoz és fertőző megbetegedések esetén igen fontos lehet.

Valószínűnek látszik, hogy CRP az endotoxin kötőfehérje (LBP) nagyfokú emelkedését is kiváltja, ami hozzájárulhat a komplementrendszer ún. *alternatív útvonalának* – mint a védelmi rendszer egyik fontos részének – a beindításához.

A CRP szerepe az AFV-ben mindezek szerint fontos alkotórésze az ún. „immunkompetencia” kialakulásának is. Nem lehet figyelmen kívül hagyni azt, hogy a stressz jelentős hatást gyakorol az egész emésztőrendszerre, így az epetermelésre/ürülésre is. Az epetermelés/ürülés zavara pedig csökkenteti vagy felfüggeszti a szervezet egyik igen fontos védekező rendszerét, az epesavak felületaktív (detergens) hatásán alapuló ún. fiziko-kémiai védelmet, melynek hiányában a szervezet védtelenné válik a bélben lévő egyes toxinok (például endotoxinok) és ún. „nagy vírusok” (például herpesz csoport) támadásával („transzlokáció”) szemben (Bertók, 2002, 2004; Bertók – Chow, 2005).

Selye kísérleti megfigyelései alapján felvetette, hogy jó néhány kórkép tulajdonképpen *alkalmazkodási* („adaptációs”) betegségnek tekinthető, amelyet nem annyira valamely kórokozó közvetlen károsító hatása, hanem az általános alkalmazkodási válasz „kisiklása” hoz létre, amelyben fontos szerep jut a mellékvese-velő által termelt katecholaminoknak, illetve azok anyagcsere- és keringési hatásainak.

Selye több kísérletes kórformát dolgozott ki. Így létrehozott vese eredetű szívelváltozást (endocrine kidney), szívelhalást, helyi gyulladást (granuloma pouch), és még sok más modellt, melyet a gyógyszergyárak ma is hasznosítanak új gyógyszerjelöltjeik szűrése során.

Az ún. *sokokú* (plurikauzális) betegségek létrejöttére az hívta fel Selye és munkatársai figyelmét, hogy megfelelő előkészítés, érzékenyítés (kondicionálás) után szinte mindenfajta stresszor szövetkárosodást, például részleges szívelhalást idézhet elő. E vizsgálatok szélesítése után úgy tűnt, hogy bizonyos kórformák csak akkor jönnek létre, ha két vagy több tényező egy időben fejti ki hatását. Így fedezte fel Selye az ún. kalcifilaxist, azaz egy-egy célszerv elmeszesítésének lehetőségét, majd Bertók Lóránddal az ólom endotoxin iránti túlérzékenyítő hatását, aminek később a környezeti ólomszennyezés vizsgálatában lett fontos szerepe (Bertók, 2002, 2004; Bertók – Chow, 2005). Ezeket a kórformákat nevezte el Selye *plurikauzális* betegségeknek.

Tulajdonképpen ebbe a „csoportba” sorolhatjuk az ún. *civilizációs betegségeket*, mert ezek, többnyire nem eléggé ismert kórfejlődésében mindig megtalálhatjuk a többféle okozati tényező együttes hatását.

Ide sorolta Selye a *gyomorfekélyt* (akkor még nem tudtunk a *Helicobacter pylori* kórhatásáról), a *csecsemőmirigy-sorvadást*, a *kollagénbetegség* sok alakját, a *vesezsugorodást*, a *vérzéssel és elzáródással/elhalással* (ún. *trombohemorrágiával*) járó betegségeket, a *bőrtúlérzékenységet*, különféle „*neurózisokat*” és sok más betegséget. Lehetségesnek tartotta, hogy valójában minden ún. *idiopátiás* betegség *plurikauzális* eredetű. A stresszel kapcsolatba hozható kórképeket a 2. táblázat tünteti fel.

A káros stresszhatások (Selye 1974-es elnevezése szerint *distressz*) elleni védekezésmódok tehát egyben az ún. *civilizációs betegségek* megelőzésének hathatós eszközei lehetnének.

A stressz, illetve az AFV, mint láttuk, súlyosan érinti a csecsemőmirigyét, pusztítva annak sejtjeit, ezért a szerv gyors sorvadását okozza. A csecsemőmirigy pedig az a központi nyirokszerv, amely az érett, ún. T-limfocitákat termeli, így hatással van az ún. szerzett (adaptív) immunválaszra is.

Közismert, hogy a stressz csökkenti a természetes ellenállóképességet (veleszületett immunitás egyik formáját) és így az immunválaszt (szerzett/adaptív immunitást) is, mert a fokozott glükokortikoid-termelés károsítja az összes nyirokszervet. Ennek pedig az a következménye, hogy az ún. természetes immunrendszer sejtjeiből kevesebb lesz. Ezek pedig a szerzett immunválasz beindulásának alapvető „kellékei”, így a fajlagos védelem (sejthez kötött és ellenanyag-termelés) sem lesz tökéletes. Nyilván ez volt az oka, hogy az állandó feszültségben, félelemben élő, tehát tartósan stresszállapotban lévő hadifoglyok – akiknek a táplálása mind minőségi, mind mennyiségi szempontból elégtelen volt – oltása, az egyébként hatásos oltóanyagokkal, sem eredményezett megfelelő védettséget (Bertók, 2002). Hiszen a természetes ellenállóképesség csökkent volt a fajlagos (szerzett) immunitás kifejlődését biztosítani.

Ma a stresszről (felfedezése után sok évtizeddel) mint nem fajlagos károsodásról már tudjuk, hogy testsúly- és nitrogénvesztést, gyomor-bél fekélyeket, a plazma K-szint időleges növekedését és a klorid szintjének időleges csökkenését okozza, ismeretlen módon, de nem az agyalapi mirigy-mellékvese rendszeren keresztül. Ezt bizonyítja, hogy fentiek nem előzhetők meg sem az agyalapi mirigy, sem a mellékvesék kiirtásával, sőt még súlyosabbak ezek bármelyikének hiányában.

Azt, hogy a nem fajlagos károsodás az agyalapi mirigyre is hatással van és annak kortikotróp hormon-termelését serkenti, közvetve már Selye is kimutatta, de az csak később került ki, hogy ez a gonadotróp, laktotróp és a növekedési hormon szintjének rovására történik. Igazolódott, hogy valóban a létrejövő kortikotróphormon-túlsúly okozza a mellékvesekéreg megnagyobbodását, megnövelve ezzel a kortikoid hormon termelését, aminek az idült gyulladások kezelésében is hasznát vették. Sajnos a kortikoidok ellenállóképesség-csökkentő hatásuk mellett megváltoztatják a szénhidrát- és elektrolit-anyagcserét is. Lehetséges, hogy a szív-érkeringési rendszer, a vese, a vérnyomással kapcsolatos és ízületi változások másodlagosak, és talán az elektrolit-anyagsere változásának következményei.

Feltétlenül meg kell említeni, hogy az egyes egyének stresszérzékenysége különböző. Napjainkban már rendelkezünk olyan módszerekkel, és ezek használata folytán olyan fontos örökléstani adatokkal, melyek alapján sertésekben már meg lehet állapítani a stresszérzékenységet vagy „stresszrezisztenciát”. Ennek nemcsak elméleti, de gazdasági jelentősége is van, mert a stresszérzékeny vonalak egyedeinek ún. „vizenyős” a húsa, ami rontja az eltarthatóságot. Így igyekeznek az ilyen vonalakat kiselejtezni a tenyésztésből.

Összefoglalva tehát, megállapítható, hogy a stressz Selye által történő felfedezése, illetve megfogalmazása nagymértékben vitte előre a kórtani gondolkodást, mert a figyelmet ráirányította a nem fajlagos jelenségekre, melyek minden kórtani történés velejárói, sőt alapjai. Selye ezzel kétségtelenül megteremtette az ún. *többokú* (plurikauzális) betegségek jobb megismerésének lehetőségét is.

A stressz fogalmának bevonulása az orvosi gondoskodásba számos új utat nyitott egyes betegségek körfejlődésének jobb megismeréséhez, és ezáltal esetleg sikeresebb kezeléséhez. Napjainkban ennek az akut kísérleti eredményekből született fogalomnak már jelentősen több a „krónikus” klinikai, társadalmi vetülete, mint a szigorúan kórtani. Kétségtelen, hogy a stressz felfedezése és megfogalmazása a XX. század egyik legnagyobb orvos-biológiai eredménye volt, mely sok

szempontból megváltoztatta gondolkodásunkat. Selye János patkánykísérletei alapján egy új, szélesebb élettani és kórtani, orvos-biológiai szemléletet indított el, mely lehetővé tette a fajlagosságon való túllátást, a nem fajlagosság jelentőségének felismerését és hasznosítását. A napjaikban felgyülemelő és egyelőre parttalanul látszó molekuláris biológiai, örökléstani *in vitro* eredmények összekapcsolása a Selye-féle *in vivo* látásmóddal reményekkel kecsegtet, ha nem feledjük, hogy minden *in vitro* eredménynek annyi az értelmezési tartománya, amennyit belőle *in vivo* is van hova tenni, illetve felhasználni.

A Selye-féle felfedezés tehát az alapja annak, hogy manapság a stresszmentes, helyesebben csak az élettani szintű, tehát stresszszegény életmódra való törekvés gondolata minden olyan szakmát, mely a megelőzést tartja fontosnak, áthatott. A munkahelyek kialakításától, a végzendő munka esetleges károsító voltának megelőzésére tett javaslatokig, az állattartásban pedig az állománysűrűség – állatvédelmi okokon túli – termelési érdekből vált a stressz, illetve az ellene való védekezés mindennapi valóságává. Az élet minden területén keresik, több-kevesebb sikerrel, azokat a megoldásokat (stresszellenes gyógyszerek, kellemesebb környezet kialakítása stb.), melyek az ember mindennapjainak túlzott stresszét csökkenteni tudnák (Kopp, 2007). Így vált egy teljesen elméleti orvos-biológiai felfedezés, a stressz, az egész emberiség napi gyakorlati érdekeit szolgáló, de mégis egyben bölcséleti (filozófiai) szintű fogalommá is.

Kulcsszavak: *stressz, stresszorok, általános alkalmazkodási tünetegyüttes, akutfázis-válasz, endotoxin*

Irodalom

Berczi István (2002): Stressz és immunitás. *Focus Medicinæ* **4**, 5–17.

Bertók Lóránd (2002): *Természetes ellenállóképesség: epesavak és endotoxinok szerepe*. 2. kiadás. Scientia, Budapest

Bertók Lóránd (2004): Az endotoxin szerepe a természetes immunitásban. *Magyar Tudomány* **10**, 1130.

Bertók Lóránd – Chow, Donna (2005): *Natural Immunity*. Elsevier, Amsterdam

Csermely Péter (szerk.) (1998): *Stress of Life from Molecules to Man*.

Annals of the New York Academy of Sciences. 851. New York

Donovan, E. W. (2000): *Stress and Its Effects*. In: *Essential Pathophysiology*. MacMillan Publ. Co. New York–Toronto–London

Groër, Maureen W – Shekleton, Maureen N. (1989): Pathophysiology of Stress. In: Groër, Maureen W – Shekleton, Maureen N.: *Basic Pathophysiology*. 3rd ed. Mosby Co., St. Louis

Kopp Mária (2007): Selye János 1907 – 1982. Mit jelent Selye János munkássága a mai magyar társadalom számára? *Magyar Tudomány*. 5, (jelen számban)

Mattson Porth, Carol (1990): *Stress and Adaptation*. In: *Pathophysiology*. 3rd ed. Lippincott Co., Philadelphia

Selye, Hans (1936): A Syndrome Produced by Diverse Nocuous Agents.

Nature, **138**, 32.

Selye Hans (1952): *The Story of the Adaptation Syndrome*. Acta, Inc. Medical Publishers. Montreal

Selye János (1970): *In vivo*. Akadémiai Kiadó, Budapest

Selye Hans (1974): *Stress without Distress*. Lippincott Co., Philadelphia

¹ Készült az Orvosi Hetilapban megjelenés alatt álló tanulmány (a kiadó engedélyével) és komáromi Selye János Egyetemen 2007. január 26-án elhangzott előadás alapján.

² C-reaktív fehérje (CRP), -2makroglobulin, α -1-savas α glikoprotein proteináz gátló fehérjék, -1 α antitrombin III., -makrofötóprotein, α akut fázis globulin, fibrinogén szérum amiloid-A stb.

TESTI	Érzelmi/LELKI
Hő okozta szövetkárosodás	Aggodalom
Műtét és érzéstelenítés	Dühöngés, őrjöngés
Súlyos baleseti károsodás	Félelem
Láz	Kényszermozdulatlanság
Fertőzések	Ellentét, harc, feszültség
Heveny vércukoresés	.
Különféle saját és idegen vegyi anyagok	.
.	.

1. táblázat • Stresszorok

Szív-vérkeringési rendszer	koszorúérmegbetegedés; magas vérnyomás; agyérbetegség; szívritmuszavar
Izomzat	feszüléssel járó fejfájás; izomösszehúzóddással járó hátfájás
Kötőszövet	„reumatoid” ízületgyulladás (autoimmun betegség); egyéb gyulladásos megbetegedések
Légzési rendszer	túlérzékenységi állapot (asztma); szénanátha
Immunrendszer	„immunszuppresszió” vagy immunhiányos állapot

Gyomor-bélrendszer	fekély; „irritációs” béltünetegyüttes; hasmenés; hányinger és hányás; fekélyes bélgyulladás (colitis ulcerosa)
Húgy- és nemi szervek	fokozott vizelettermelés; nemi működés csökkenése
Bőr	ekcéma; idegi eredetű bőrgyulladás; akné
Belső elválasztású mirigyrendszer	cukorbetegség
Központi idegrendszer	kimerültség és kábultság; viselkedési zavar; túlzott étvágy és táplálékfelvétel; búskomorság, nyomottság (depresszió); álmatlanság

2. táblázat • A stresszel kapcsolatba hozható kórképek