

Telo v ravnovesju

Celice telesa so obdane z nenehno spreminjajočim se okoljem. Vsebnost hranil v okolju, s katerimi se vzdržujejo, raste in pada z vsakim obrokom. Plini, ioni in drugi raztopljeni delci se prelivajo sem ter tja med celicami in krvjo. Kemikalije se vežejo na celice in sprožijo nastajanje in sproščanje beljakovin. Celice presnavljajo hranila, odstranjujejo odpadke, gradijo nova tkiva in uničujejo stare celice. Spremembe v okolju, zunanem in notranjem, se odražajo skozi fiziološke sisteme telesa. Ena od manj opaznih nalog možganov je obvladovanje in ohranjanje vseh teh sprememb v območju normalnega delovanja ter vzdrževanje zdravih funkcij telesa.

Nagnjenost tkiv in organskih sistemov telesa k vzdrževanju ravnovesja procesov imenujemo **homeostaza**. Ta temelji na aktivni regulaciji, ki z dinamičnimi prilagoditvami ohranja okolje celic in tkiv relativno konstantno. Možgani so del mnogih homeostatskih sistemov, ki zagotavljajo signale za usklajevanje notranjih ur telesa in regulacijo izločanja hormonov s strani endokrinega sistema. Te funkcije pogosto vključujejo območje prednjih možganov, imenovano hipotalamus.

CIRKADIANI RITMI



Skoraj vsaka celica našega telesa ima notranjo uro, ki ji pove, kdaj naj postane aktivna, kdaj naj počiva in kdaj naj se deli. Ure urejajo spremembe v mnogih fizioloških sistemih telesa preko 24-urnega oziroma cirkadianega obdobja. Čez dan povzročijo hitrejšje impulze peristaltičnih valov v črevesju in ponoči poskrbijo za padec krvnega tlaka. Vendar pa te ure, globoko znotraj našega telesa, ne morejo zaznati dnevne svetlobe in samos-

tojno določiti časa. Dnevni ritmi so namesto tega usklajeni s pomočjo suprachiasmatičnega jedra (angl. *suprachiasmatic nucleus* - SCN), majhne skupine nevronov v hipotalamusu.

Nevroni v SCN delujejo kot metronom za preostanek telesa, saj čez dan konstantno oddajajo akcijske potenciale in ponoči mirujejo. Izmenjavo aktivnih in tihih stanj nadzorujejo ciklične interakcije med dvema sklopoma proteinov, ki jih kodirajo t. i. geni ur (angl. *clock genes*). Raziskovalci so genske ure prvič identificirali v vinski mušici, natančneje *Drosophila melanogaster*, in raziskali, kako uravnavajo čas; od takrat so tudi v sesalcih odkrili skoraj enak nabor genov. Delovanje SCN kot telesne ure uravnavajo tudi prilivi iz svetlobnih fotoreceptorjev mrežnice, kar omogoča usklajenost med aktivnostjo SCN in dejanskim dnevno-nočnim ciklom. Ti signali so zelo pomembni, saj bi brez njih proteini centralne ure potrebovali nekoliko več kot 24 ur, da bi zaključili celoten cikel. Raziskave na živalih, ki so živele v popolni temi, so namreč razkrile, da vsak dan zaspijo in se zbudijo malce pozneje.

Avtonomno živčevje povezuje dnevno ritmično aktivnost SCN neposredno z drugimi urami v telesu. Nevroni v SCN spodbujajo sosednje območje v možganih, imenovano paraventricularno jedro (angl. *paraventricular nucleus* - PVN), ki nato pošilja signale po verigi nevronov skozi hrbtenjačo do perifernih organov telesa. Že prej smo se naučili, kako signali v delu te nevronske poti spodbujajo oreksin za urejanje telesnega cikla spanja in budnosti. Sorodne poti urejajo tudi izločanje melatonina, hormona, ki vpliva na vedenjske vzorce, povezane s spanjem. Natančneje, električna aktiv-

nost, ki izvira iz SCN, vstopi v nevrnalno omrežje PVN in pošilja signale do epifize, majhne žleze v obliki češarka, ki se nahaja med možganskimi hemisferami. Epifiza ponoči izloča melatonin v krvni obtok. Melatonin se veže na celice v mnogih tkivih in čeprav nima neposrednega vpliva na izražanje genskih ur v SCN, se zdi, da njegovi

tnje cirkadianega ritma: slabo počutje zaradi časovne razlike (angl. *jet lag*). Po prečkanju velikega števila časovnih pasov v kratkem času so vzorci budnosti in lakote osebe neskladni z dnevom in nočjo. Izpostavljenost lokalnemu ciklu dneva/noči ponastavi možgane in telo, vendar lahko traja več dni, da se popolnoma uskladijo.

Usklajene telesne ure omogočajo, da fiziološki sistemi telesa delujejo skupaj ob pravem času.

sistemske učinki zmanjšujejo budnost in povečujejo zaspanost. Izpostavljenost svetlobi sproži signale, ki ustavijo izločanje melatonina in spodbujajo stanje budnosti.

Skupaj ti signali sinhronizirajo vse ure v telesu s 24-urnim ciklom. Usklajene telesne ure omogočajo fiziološkemu sistemom telesa, da delujejo skupaj ob pravem času. Ko se telo pripravlja na prebujanje iz spanja, 1) ravni stresnega hormona kortizola dosežejo vrh v krvi, sproščajo sladkorje iz zaloga in povečujejo apetit ter 2) temperatura telesne sredice začne naraščati, kar poveča hitrost presnove. Ti dogodki, usklajeni z drugimi, pripravijo telo na dejavnosti novega dne.

Desinhronizacija telesnih fizioloških ur lahko povzroči opazne in včasih resne zdravstvene težave. Morda ste doživeli znani primer mo-

Cirkadiani ritmi so lahko porušeni tudi zaradi drugih situacij, kot je delo v nočni izmeni ali slepota, kar onemogoča normalen vpliv signalov dnevne svetlobe na cikel budnosti/spanja. Dolgoročne motnje cirkadianih ritmov so povezane z zdravstvenimi težavami, vključno s povečanjem telesne mase, povečano pojavnostjo nespečnosti, depresijo in rakom.

HORMONI, HOMEOSTAZA IN VEDENJE



Nevroni lahko hitro posredujejo sporočila možganov ciljnim točkam v telesu. Hormoni pa sporočila prenašajo počasneje, vendar lahko vplivajo na večji nabor tkiv, kar povzroči obsežne spremembe v presnovi, rasti in vedenju. Odzivi možganov na hormonske signale igrajo pomembno

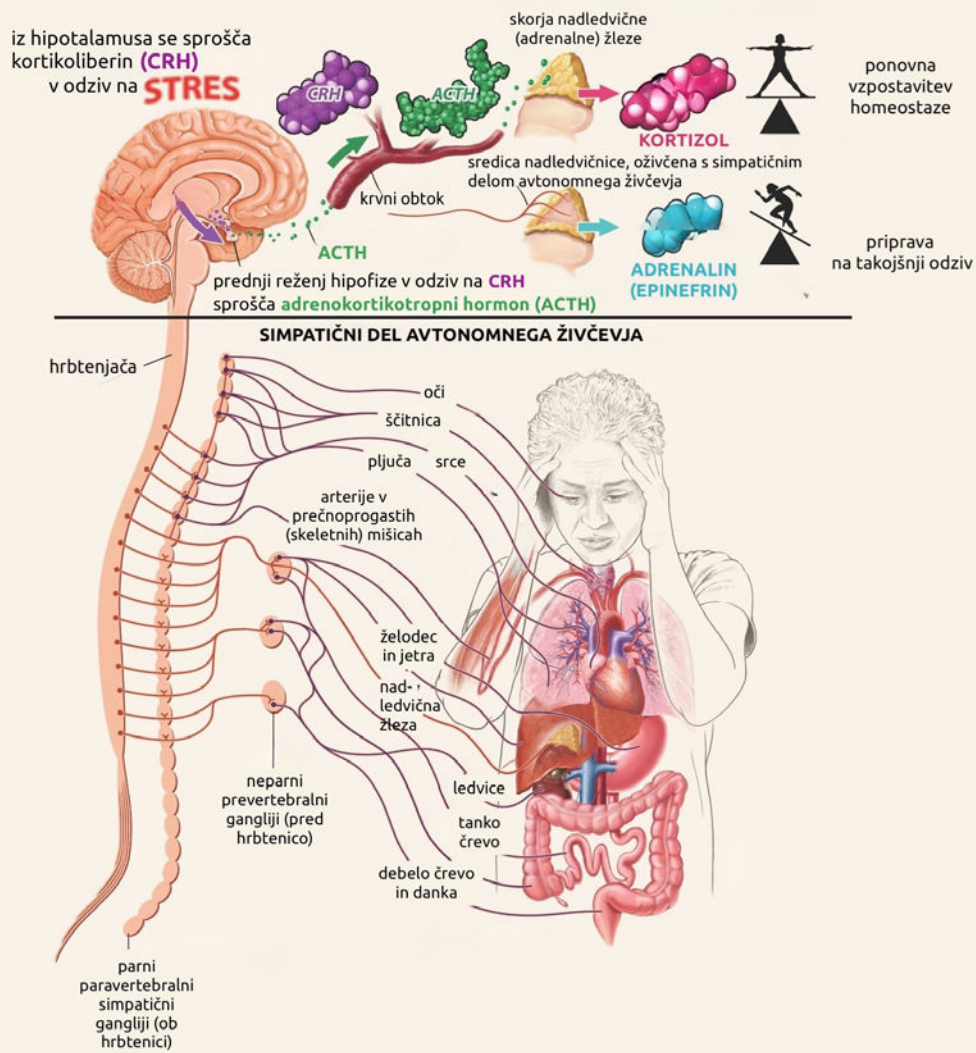
vlogo v regulaciji izločanja hormonov in spreminjanju vedenja, da bi ohranili telesne sisteme v ravnovesju.

Možganske regije, vključene v sproščanje hormonov, se imenujejo **neuroendokrini sistem**. Hipotalamus nadzoruje proizvodnjo in sproščanje mnogih hormonov prek svojih tesnih povezav s **hipofizo**. Paraventricularno in supraoptično jedro hipotalamusa pošiljata aksone v zadnji del hipofize, kjer aktivirajo specifične nevrone, da sprostijo bodisi vazopresin bodisi **okситocin** v kapilare znotraj hipofize. Obe molekuli delujeta kot neurotransmiterja v možganih, vendar sta tudi hormona, ki vplivata na oddaljena tkiva v telesu. Vazopresin (imenovan tudi anti-diuretični hormon) povečuje zadrževanje vode v ledvicah in zoži krvne žile (vazokonstrikcija). Oksitocin spodbuja krčenje maternice med porodom in izločanje mleka med dojenjem.

Druge hipotalamične regije pošiljajo aksone na območje z bogato mrežo kapilar nad hipofizo, imenovano **srednji izrastek** (angl. *median eminence*). Ko so ti nevroni aktivirani, sproščajo hormone v kri. Sproščeni hormoni nato potujejo po lokalnih žilah do področja sprednje hipofize, kjer sprožijo (ali zavirajo) izločanje drugega specifičnega hormona. Od sedmih hormonov sprednje hipofize jih pet deluje kot trofični hormoni — ti po celem telesu potujejo po krvnem obtoku in spodbujajo delovanje specifičnih endokrinih žlez (ščitnice, skorje nadledvične žleze, jajčnikov itd.). Preostala dva hormona delujeta na ne-endokrino tkiva. Rastni hormon spodbuja rast kosti in mehkih tkiv, prolaktin pa spodbuja proizvodnjo mleka v dojkah. Hormoni, sproščeni iz sprednje hipofize, vplivajo na rast, celični metabolizem, čustva in fiziologijo reprodukcije, lakote, žeje in stresa.

NEUROENDOKRINI SISTEM

vzdržuje homeostazo s sproščanjem hormonov v kri ter z avtonomnim oživčenjem tkiv in organov



Neuroendokrini sistem vzdržuje homeostazo, normalno ravnovesje telesa, in nadzira odziv na stres. Nadledvična žleza sprošča hormone stresa, noradrenalin, adrenalin in kortizol, ki pospešijo srčni utrip in pripravijo mišice na delovanje. Hormon sproščanja, kortikoliberin (CRH), se sprošča iz hipotalamusa in potuje v hipofizo, kjer sproži sproščanje adrenokortikotropnega hormona (ACTH). ACTH potuje po krvi v nadledvične žleze, kjer spodbuja sproščanje kortizola.

Številni hormoni, proizvedeni v hipofizi, in njihove ciljne endokrine žleze vplivajo na receptorje znotraj možganov, zato lahko ti hormoni spremenijo nevronske funkcije in prepisovanje genov v hipotalamusu. Učinek je zmanjšanje količine hormonov, ki jih sprošča hipotalamus, ko omenjena omrežja postanejo aktivna. Negativne povratne zanke omogočajo natančno uravnavanje ravni hormonov v telesu. Ena od tri-hormonskih kaskad ureja

reprodukcijo pri sesalcih. Njen temeljni vzorec je enak pri obeh spolih: 1) gonadotropin sproščujoči hormon (GnRH) v hipotalamusu povzroči, da sprednja hipofiza sprosti 2) luteinizirajoči hormon (LH) in folikel stimulirajoči hormon (FSH), ki nato v odgovor spodbudita gonade (spolne žleze), da izločajo, 3) spolne hormone in začnejo razvoj zrelih jajčec ali semenčic.

Sproščeni spolni hormoni se nato vežejo na receptorje v hipotalamusu

in sprednji hipofizi ter uravnavajo nadaljnje sproščanje hipotalamičnih in hipofiznih hormonov. Vendar se regulacija reproduktivnih povratnih zank razlikuje med spoloma.

Spolni hormoni pri moških povzročijo enostavne negativne povratne zanke, ki zmanjšajo izločanje GnRH, luteinizirajočega hormona in folikel stimulirajočega hormona. Medsebojno delovanje naštetih hormonov ustvarja ponavljajoči se pulz GnRH, ki doseže vrhunec vsakih 90 minut. Vsakodnevno naraščanje in upadanje nivoja GnRH ohranja relativno stabilen nivo testosterona v telesnih tkivih, ohranja moško spolno slo in omogoča proizvodnjo semenčic v testisih.

Nekatere povratne zanke so pri ženskah bolj zapletene. V mesec dni trajajočem menstrualnem ciklu imajo ženski spolni hormoni spodbudne in zaviralne učinke na izločanje GnRH, FSH in LH.

Ko so ravni estrogena in progesterona nizke, naraščanje izločanja FSH sproži zorenje jajčeca in proizvodnjo estrogena. Porast estrogena spodbudi izločanje LH. Nadaljnji porast estrogena in progesterona zavre izločanje FSH, kar omeji število jajčec, ki dozori v enem mesecu. Učinki spolnih hormonov na LH pa so spodbudni in nenaden porast izločanja LH sproži ovulacijo. Po ovulaciji visoke serumske koncentracije spolnih hormonov znova zavirajo izločanje GnRH, FSH in LH, kar zmanjša aktivnost jajčnikov in nadaljnje izločanje spolnih hormonov. Padec serumske koncentracije estrogena in progesterona omogoči vnovičen porast izločanja FSH in s tem začetek novega cikla.

Mnogih drugih hormonov ne uravnava hipofiza, temveč jih sproščajo specifična tkiva kot odziv

na fiziološke spremembe. Možgani vsebujejo receptorje za številne od teh hormonov, vendar za razliko od hipofiznih njihovega izločanja ne uravnavajo neposredno. Namesto tega vezava teh hormonov na nevrnske receptorje povzroči spremembo izhodnih signalov nevrnskih mrež, kar povzroči vedenjske spremembe s homeostatičnimi učinki. Primer tega sta hormona, imenovana leptin in grelin.

Leptin in grelin spreminjata prehranjevalno vedenje z uravnavanjem vnosa hrane in ravnovesja energije. Oba hormona vplivata na občutek lakote in se sproščata kot odgovor na spremembe v notranjih zalogah energije pri živalih, vendar imata različne učinke na omrežja, ki jih urejata. Grelin poskrbi za prehranjenost telesa. Ko je želodec prazen, se grelin sprošča iz stene prebavil in aktivira omrežja za lakoto v hipotalamusu, ki sprožijo iskanje hrane. Ko je želodec poln, se sproščanje grelina ustavi in tako zmanjša željo po hrani. V nasprotju leptin pomaga ohranjati telesno maso znotraj določenega razpona. Leptin proizvajajo maščobne celice in se sprošča, ko so zaloge maščobe velike. Ko se veže na nevrone v hipotalamusu, leptin zavira pojav lakote in zmanjšuje željo po hrani. Ko se zaloge maščobe porabijo, se ravni leptina zmanjšajo, kar prispeva k pogostejšemu prehranjevanju obnovi maščobnih zalog.

STRES

Ko se počutimo ogrožene, telo reagira na stereotipne načine. Dihanje je hitrejše, srčni utrip se pospeši, mišice se napnejo in pripravijo na akcijo. Ti odzivi so morda pomagali našim prednikom pri bežanju pred plenilci, vendar lahko vsaka stresna situacija — prepri s starši,

zmenek na slepo, rok v službi, bolečine v trebuhu, odkritje, da so vlomili v stanovanje, nastop na karaokah — sproži to reakcijo. Znanstveniki to imenujejo stresni odziv, ki ga telo v določeni meri vključi kot odziv na katero koli zunanjo ali notranjo grožnjo homeostazi.

Stresni odziv

Stresni odziv povezuje tri vzporedne komunikacijske sisteme v možganih tako, da usklajuje aktivnost prostovoljnega in neprostovoljnega živčnega sistema, mišic in presnove ter s tem doseže cilj obrambe pred nevarnostjo.

Sporočila, ki pridejo do mišic preko somatskega živčnega sistema (pod vplivom naše volje), pripravijo telo na »boj ali beg« pred nevarnostjo (angl. *fight-or-flight response*). Sporočila, poslana prek avtonomnega živčnega sistema (brez vpliva naše volje), pa preusmerijo hranila in kisik v te mišice. **Simpatično živčevje** pove sredici nadledvičnice, naj sprosti hormon **adrenalin** (imenujemo ga tudi **epinefrin**), ki pospeši utrip srca in sprosti stene arterij, ki oskrbujejo mišice s krvjo, tako da lahko hitreje odreagirajo, in omeji pretok krvi v druge organe, vključno s kožo, spolnimi žlezami, prebavnim traktom in ledvicami. Nazadnje se kaskada neuroendokrinih hormonov, ki izvirajo iz hipotalamusa in sprednjega dela hipofize, sprosti v kri, s čimer vpliva na procese, kot sta presnova in spolna funkcija, hkrati pa spodbudi skorjo nadledvične žleze, da v kri sprosti **glukokortikoidne hormone**, kot je kortizol.

Glukokortikoidni hormoni se vežejo na mnoga tkiva v telesu in povzročajo obsežne učinke, ki telo pripravijo za odziv na potencialne nevarnosti. Ti hormoni spodbujajo proizvodnjo in sproščanje krvnega

sladkorja iz mest shranjevanja, kot so jetra, da mišice dobijo energijo. Prav tako se vežejo na možganske predele, ki povečajo pozornost in učenje. Pomagajo tudi zavirati manj bistvene funkcije, kot so rast in imunske reakcije, dokler se nevarnost ne konča.

Lahko si predstavljamo, kako (in zakaj) te fiziološke spremembe naredijo telo budno in pripravljeno na akcijo. Toda ko gre za stres, telo ne more razlikovati med nevarnostjo obračuna z divjim slonom in frustracijo zaradi zastoja v prometu. Ko je stres

idom tudi prispeva k razvoju hipertenzije (visokega krvnega tlaka) in arterioskleroze (zatrditve arterij) ter povečuje tveganje za srčni napad. Ker ti hormoni zavirajo delovanje imunskega sistema, zmanjšujejo tudi odpornost proti okužbam in vnetjem.

Kronični stres ima lahko tudi specifične negativne učinke na zgradbo in delovanje možganov. Trajno visoke ravni glukokortikoidov zavirajo rast nevronov v hipokampusu, kar ovira normalne procese oblikovanja in prilika spominov. Hormoni stresa lahko

pri razvoju možganov pred rojstvom. Če nosečnica trpi za kroničnim stresom, lahko povišani stresni hormoni prehajajo skozi posteljico in vplivajo na razvoj njenega ploda. Glukokortikoidi so transkripcijski dejavniki, ki se lahko vežejo na DNK in vplivajo na to, kateri geni bodo izraženi kot proteini. Raziskave na živalskih modelih so pokazale, da imajo dojenčki mater z visokimi ravnmi glukokortikoidov v krvi med nosečnostjo pogosto nižjo porodno težo, zapozneno dosegaajo razvojne mejnike in so vse življenje bolj podvrženi prekomernemu odzivu na stres.

Ker lahko presnovni stresorji, kot je stradanje, povzročijo visoke ravni glukokortikoidov, se domneva, da ti hormoni pomagajo pripraviti plod na okolje, v katerega bo rojen. Težka stresna okolja spodbujajo presnovne procese, ki skladiščijo energijo, kar pomeni, da se ti posamezniki lažje redijo. Slednje pa je žal povezano z večjim tveganjem za razvoj kroničnih presnovnih bolezni, kot sta debelost ali diabetes, še posebej, če odraščajo v okoljih z nižjim stresom in obilico hrane.

Učinki stresa se lahko prenesajo celo na naslednje generacije prek epigenetskih mehanizmov. Kronični stres lahko spremeni oznake na molekulah DNA, ki uravnavajo izražanje genov v celici. Nekateri raziskovalni izsledki kažejo, da se enake epigenetske spremembe lahko prenesejo tudi na potomce, če so prisotne v celicah, iz katerih se razvijejo jajčeca ali semenčice. Nadaljnje raziskave bodo morda razkrile, ali ima kronični stres podobne učinke pri ljudeh in vpliv dedovanja utišanih ali aktiviranih genov na družinsko anamnezo za bolezni, kot so rak, debelost, bolezni srca in ožilja ter duševne ali nevrološke bolezni. ■

Kronični stres ima lahko tudi specifične negativne učinke na možganska tkiva in funkcije.

kroničen, ne glede na njegov vzrok, **nadledvične žleze** neprenehoma izločajo adrenalin in glukokortikoide. Številne raziskave na živalih in ljudeh so pokazale, da dolgotrajna izpostavljenost tem hormonom lahko škoduje.

Kronični stres



Pretirana izpostavljenost glukokortikoidom lahko okvari širok nabor fizioloških sistemov. Lahko povzroči atrofijo mišic, spodbudi telo, da shranjuje energijo kot maščobo in ohranja krvni sladkor pretirano visok — vse to lahko poslabša simptome sladkorne bolezni. Pretirana izpostavljenost glukokortiko-

zavirajo nevrnske poti, ki so običajno aktivne pri odločanju in kogniciji, ter pospešijo starostni upad umskih sposobnosti. Lahko prispevajo k poslabšanju škode, ki jo povzroči možganska kap, in povzročajo motnje spanje, saj je prisotnost kortizola pomemben signal za budnost v možganih, zato lahko visoka raven kortizola zaradi kroničnega stresa zakasni spanec. Zaradi stresa povzročena nespečnost lahko sproži začaran krog, saj stres zaradi pomanjkanja spanja povzroči sproščanje še večje količine glukokortikoidov.

Učinki kroničnega stresa lahko celo presegajo en sam organizem, saj glukokortikoidi igrajo pomembno vlogo