

# Stressi, tunteiden säätely ja immunitaatti

Stressillä ei ole täsmällistä määritelmää. Kirjallisuudessa sillä tarkoitetaan vireyden epämiellyttäväksi ja hallitsemattomaksi koettua vahvistumista. Elimistön stressinsäätely on osa evoluution aikana kehittyneitä yleistä sopeutusjärjestelmää. Myötäsyttyvä immunitaatti aktivoituu elimistön ensisijaisena stressivasteena, jota stressihormoniakseli säätää. Aivot ovat psykososiaalisen stressin syntymisen kannalta keskeinen elin, sillä tulkinta siitä, mikä on stressaavaa, tapahtuu aivoissa. Aivokuoren etuosa toimii stressin ja tunteiden säätelyn strategisena johtajana. Tunteiden ohjauksessa toteutuvassa toimintojen säätelyssä suuri merkitys on manteliumakkeen välittämällä pelon tunteeseen perustuvilla, käyttäytymistä estävillä vaikutuksilla. Elämämme laatu riippuu kyvystä säädellä tunnekokemuksia tilanteiden edellyttämällä tavalla. Stressiä koskeva kirjallisuus tukee näkemystä ihmisestä orgaanisena kokonaisuutena.

Claude Bernard esitti 1860-luvulla, että elimistö pyrkii säilyttämään sisäisen tilansa vakioisena erilaisilla fysiologisilla ja biokemiallisilla vasteillaan. Walter Cannonin havainnot vahvistivat tämän oletuksen, ja hän loi homeostaasin käsitteen, jonka mukaan elimistö pyrkii kumoamaan epätasapainotilan jossain keskeisessä fysiologisessa toiminnassa kuten sykkeessä tai verenpaineessa palauttamalla toiminnat tavanomaisiksi. Alun perin Hans Selye tarkoitti termillä »stressi» biologisiin rakenteisiin kohdistuvaa fyysistä painetta. Hän kuvasi stressin ihmisen yleiseksi sopeutusreaktioksi tilanteessa, jossa on kohdattu merkittävä kemiallinen, biologinen tai psykologinen sopeutumista edellyttävä ärsyke. Jos sopeutumisen voimavarat kulutetaan loppuun ja vastarinta lakkaa, seurauksena on uupumus tai sairastuminen.

## Mitä stressi on?

Stressi voidaan määritellä epämiellyttäväksi ja hallitsemattomaksi koetuksi fyysisen vireyden voimistumiseksi (Kim ja Diamond 2002). Stressivaste käynnistyy, kun ärsyke ei vastaa turvalli-

siksi hahmotettuja mielikuvia. Seurauksena on aistien ja valppauden tehostuminen. Stressitekijä asettaa haasteen ja edellyttää joitain sopeutumista edistäviä toimenpiteitä. Akuutti stressivaste on evoluution aikana kehittynyt ja testattu sopeutumista edistävä mekanismi, joka voi tietyissä tilanteissa, etenkin kuormituksen pitkittyessä, johtaa vakaviin seuraamuksiin. Riittävä palautumisaika stressin jälkeen on välttämätön, koska palautumisjärjestelmät toimivat selvästi stressivastetta eli »taistelujärjestelmää» hitaammin.

Stressin suhde sairauksiin on monen suhdetta moneen. Erilaisten tekijöitten vaihteleva yhdistelmä muodostaa tapahtumien polun, joka johtaa samanlaiseen lopputulokseen. Toisaalta sama tekijä voi olla moniin erilaisiin seuraamuksiin johtavien polkujen välttämätön välivaihe tai osa (Gilbert 2001, Lohmueller ym. 2003). Myös stressitekijän annoksella on moniulotteinen suhde lopputulokseen. Useimmat ympäristötekijät lisäävät eri sairauksien riskiä epätasaisesti ja ne liittyvät sairastamisen patofysiologiaan ja psykopatologiaan erilaisin kytköksin. Perimän tavanomaisen vaihtelunkin on todettu olevan yleinen sairastamisen riskitekijä (Lohmueller ym.

2003). Stressi kiihdyttää sitä kasvavaa epäjärjestyttä ja hajoamista, joka on vääjäämättömästi elämän päätepiste. On mielenkiintoista, että stressi näyttää nopeuttavan DNA:n telomeerien lyhentymistä, joka on keskeinen osa ikääntymisen prosessia (Epel ym. 2004).

Stressiprosessissa elimistön toimintaa mukautuu ympäristöolosuhteita vastaavaksi (nk. allostaasi) (McEwen 2007). Jos yksilön kuormitus lisääntyy entisestään riskien latauduttua, ei mahdollisia lisävoimavaroja enää olekaan saatavilla. Stressi toimii allostaasimallin mukaan kuten entsyymi biokemiallisissa reaktioissa: laskemalla reaktiokynnystä. Stressi voimistaa muiden riskitekijöiden vaikutuksia vaikeuttaen tasapainon palauttamista. Esimerkiksi serotoniininkuljettajaproteiiniin *(SERT)* lyhyt alleeli ei vielä sellaisenaan johda sairaustilaan, mutta aikuisiän stressiä aiheuttava elämäntapahtuma voi käynnistää masennustilan (Caspi ja Moffit 2006). Kuormittava kokemus edellyttää serotoniinin välittämää kykyä tehostaa informaation säätelyä keskushermostossa (Canli ja Lesch 2007). Molekyyllitasolla tämä lisää serotoniinin tarvetta, eikä lyhyt alleeli johda yhtä tehokkaaseen kuljettajaproteiinin tuotantoon kuin sen pitkä muoto, minkä seurauksen serotoninergisten hermoverkkojen toiminta voi olla tehottomampaa (Hovatta ja Paunio, tässä numerossa).

Perinnölliset, aivojen itseorganisaatioprosesseista johtuvat biologiset tekijät ja kehitykselliset tekijät vaikuttavat yksilön itsesäätelykykyyn ennen stressin ilmaantumista (Ryan ja Deci 2000, McEwen 2007). Psykologisen itsesäätelyn keinot kuormittavat tilanteissa, joissa on vastustettava houkutus, lievennettävä ahdistuneisuutta tai tehtävä valintoja vähäisen tiedon valossa epävarmoissa tilanteissa. Stressi kytkeytyy näin ollen itsesäätelyn vajeeseen, sillä emotionaaliset vaikeudet heijastavat epäonnistumista epämiellyttävistä tunnekokemuksista toipumisessa (Gross 2002). Oleellista mahdollisten haitallisten seuraamusten kannalta on kuormituksen määrän ja keston suhde sekä asianmukaisuus olosuhteisiin nähden. Vaikeitakin asioita voidaan kokea ilman haitallisia seuraamuksia, jos tilanteen tulkinta on asianmukainen.

## Immuunijärjestelmä osana stressivastetta

Stressireaktiossa nopeimpana keskushermostotason vasteena sympaattisen hermoston aktiivisuus lisääntyy, jolloin elimistö asettuu taistele tai pakene -valmiuteen (taulukko 1, kuva 1). Pelkoreaktiossa noradrenerginen aktiivisuus lisääntyy ja yksilö keskittyy vastaamaan kohtaamaansa haasteeseen. Aivot ovat stressivasteen kannalta hyvin keskeinen elin, koska tulkinta siitä, mikä on stressaavaa, tapahtuu aivoissa (McEwen 2007). Varsinaisessa stressitilassa valmiusjärjestelmä jää aktiiviseksi, mikä heikentää yksilön toiminnan tehokkuutta ja tuottaa vähemmän palkitsevia kokemuksia. Rauhoittavien sosiaalisten ylläkkeitten puute lisää tilan pitkittymisen todennäköisyyttä.

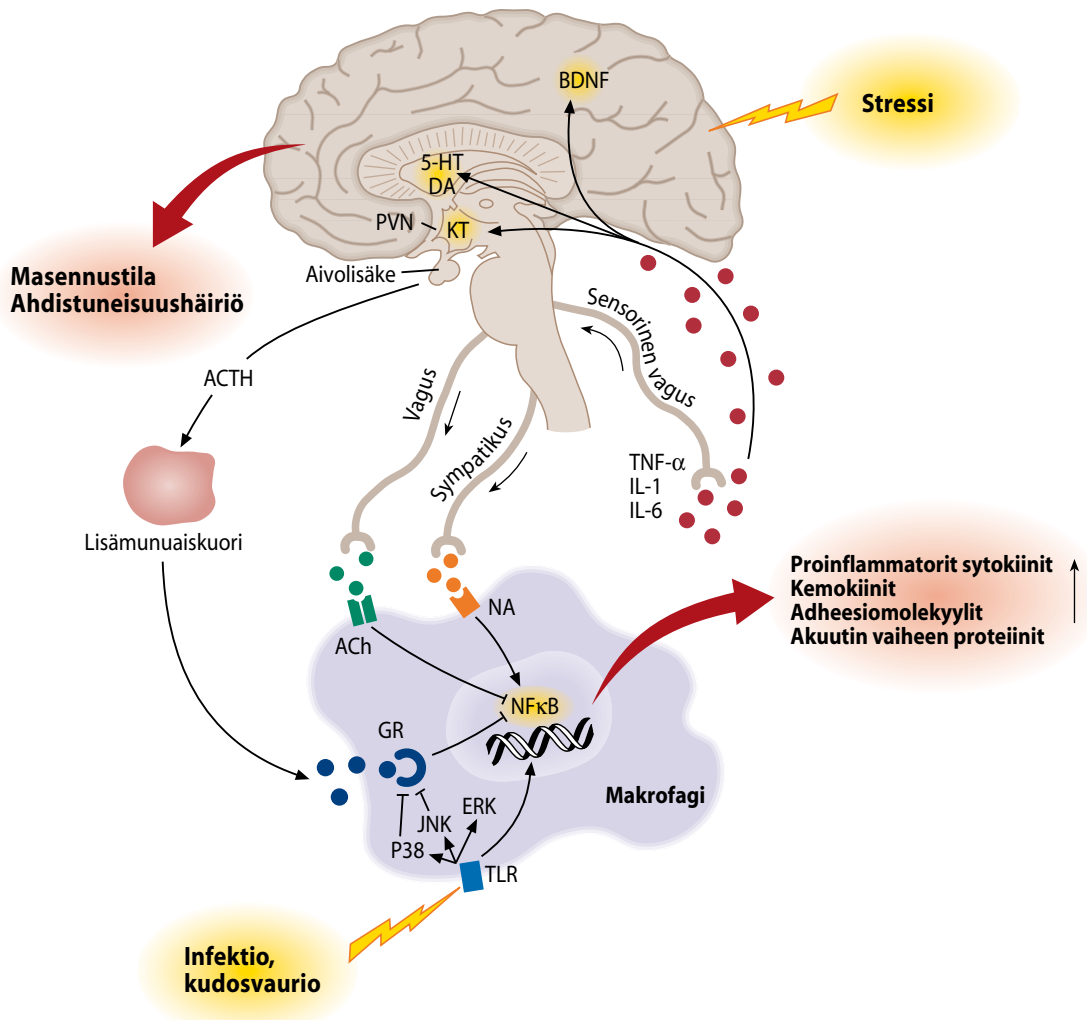
Sympaattisen hermoston aktivoimana lisämuunaisen ydin erittää adrenaliinia, joka käynnistää sytokiinijärjestelmän ja aktivoi myös makrofagit. Kaksi neuropeptidiä, kortikotropiini ja vasopressiini, koordinoi elimistön ja käyttäytymisen nopeaa stressivastetta. Urokortiniit II ja III muokkaavat kortikotropiinin aikaansaamaa vastetta edistämällä sopeutumista ja toipumista nopean vasteen jälkeen. Glukokortikoidipitoisuudet suurentuvat 15–30 minuutissa ja vaimenevat 60–90 minuutissa. Etenkin emotionaalisen tasapainon ylläpidossa näyttää neuropeptidi Y:n ja kortikotropiinin keskinäisellä suhteella olevan keskeinen merkitys. Myös sosiaalisten kontaktien stimuloima oksitosiini lievittää neuropeptidi Y:n tavoin ahdistusta. Neuropeptidien erityis lisääntyy aivoissa etenkin silloin, kun välittäjäaineiden aktiivisuus on suuri, mikä viittaa niiden merkittävään rooliin stressin säätelyssä (Charney 2004).

Sytokiinijärjestelmän aktivoituminen on elimistön ensisijainen stressivaste. Sytokiinit ovat osa antigeenien tunnistamisesta riippumatonta immuunivastetta. Akuutti psykologinen stressi johtaa nopeasti immuunivasteen heräämiseen (Stephens ym. 2007). Akuutin vaiheen proteiinien kuten C-reaktiivisen proteiinin (CRP), pitoisuus nousee tulehduksen aikana. Sytokiinit ja akuutin vaiheen proteiinit ovat osa myötäsytystä immuniteettia, jonka toiminnasta huolehtiviin soluihin kuuluvat monosyytit, polymorfiset granulosyytit, luonnolliset tappajasolut, syöttösolut ja

**TAULUKKO 1.** Stressin ja tunteiden säätelyn osatekijöitä.

Tekijä	Määritelmä	Vaikutus
Stressihormoniakseli	Hypotalamus-hypofyyisi-lisämunaiskuori	Glukokortikoidit Energian varastointia lisäävä vaikutus. Kortisoli lisää motivaatiota, vahvistaa vireyttä ja keskittyneisyyttä, huolehtii irrelevantin tiedon poistosta ja tehostaa muistamista. Perustilassa pulssimainen erityis tunneittain, frekvenssi ja amplitudi voivat muuttua; kaksijakoinen vaikutus perimän aktivaatiossa. Lyhyt- (signaalimuodostus) ja pitkäkestoisia vaikutuksia (neuronien rakenne) hippokampuksessa. Vahvistavat tai vähentävät eksitaatiota reseptorityypin mukaan, stabiloivat hermoverkostoja ja ylläpitävät neuronien integriteettiä. Mineralokortikoidit Elektrolyyttihomöostaasi
Sympaattis-adrenomedullaarinen järjestelmä (SAM)	Sympatikus, vagus, lisämunaaisydin	Taistele tai pakene -valmiustilan säätely. Stressitilassa vagaalinen tonus heikkenee ja sympaattinen tonus vahvistuu.
Neuropeptidit	Stressihormoniakselin toimintaa muokkaavia, hermosolujen erittämiä peptidejä	Osallistuvat stressivasteen päättämiseen, keskeinen rooli palautumisessa: oksitosiini välittää rauhoittavia ärsykeitä ja vasopressiini lisää stressihormoniakselin reaktiivisuutta.
Mytösäntynyt immuuteetti	Immuneetti, joka ei ole riippuvainen ärsyksen aiemmasta tunnistamisesta	Tulehdusvasteen paikallinen toteutus ja säätely yhdessä adaptiivisen immuuteetin kanssa, mm. leukosyyttien vaiheittainen aktivaatio ja migraatio kudokseen. Plasman entsyymit muokkaavat tulehdusta ja kudoksen uudistamista.
Sytokiini	Solujen välisinä viestiaineina toimivia pienimolekyylisiä proteiineja. Eräitä keskeisiä sytokiineja Pro-inflammatorisia: interleukiinit IL-1, IL-2, IL-6, tuumorinekroositekijät TNF- $\alpha$ ja - $\beta$ interferonit Anti-inflammatoriset interleukiinit IL-10 kasvutekijät TGF- $\beta$ 1, IGF-1, VEGF, BDNF	Sytokiinit koordinoivat tulehdusreaktiota.  IL-1 aktivoi lymfosyyttejä ja makrofageja, huolehtii lämmön noususta, käynnistää sairauskäyttämisen, suurentaa akuutin vaiheen proteiinien pitoisuuksia. IL-2 lisää T-solujen tuotantoa, aktivoi sytotoksia lymfosyyttejä, aikaansaa anhedoniaa ja ruokahaluttomuutta. IL-6 aiheuttaa sairauskäyttämistä IL-1:n välityksellä ja heikentää endoteelin toimintaa pitämällä aikavälillä. TNF- $\alpha$ ja $\beta$ aktivoivat immuunijärjestelmän soluja, saavat aikaan kakeksiaa, kuumetta, akuutin vaiheen proteiinien induktion, stimuloivat angiogeneesiä ja aktivoivat immuuteetin »pääkytkimen» (transkriptiotekijä NF- $\kappa$ B:n aktivaatio). Interferonit aktivoituvat virusinfektioissa. Anti-inflammatoriset sytokiinit osallistuvat tulehduksen päättämiseen, estävät sytokiinin synteesiä ja edistävät solujen syntyä.
Adaptiivinen immuuteetti	Immuneetti, jossa antigeeni johtaa spesifisten vasta-aineiden muodostumiseen ja muisti-B-solut ylläpitävät infektioiden liittyvää immuuteettia ja muisti-T-solut yliherkkyysoireita.	Saa aikaan infektioiden parantumisen ja estää saman antigeenin aiheuttaman taudin. T-soluvälitteinen immuuteetti voi johtaa allergisoitumiseen.
Itsesäätely	Omien toimintojen soveltaminen tavoitteiden ja ympäristön vaatimusten mukaiseksi: yksilön pyrkimys muuttaa sisäistä tilaansa tai vastetta ärsykeeseen koostuu kognitiivisista, affektiivisista ja vuorovaikutuksellisista olottuvuuksista	Yksilö mukauttaa omaa toimintaansa vaihtelevasti odotusten mukaiseksi ylläpitäen kuitenkin samalla omaa autonomiaansa ja joustavuutta, pitkälle kehittyneessä itsesäätelyssä ulkoa ohjautuvuus vähäistä.
Tunne	Tila, joka koostuu vireydestä, mielialasta ja arvotuksesta (mielihyväkomponentti) Affekti: tila, joka koostuu arvotuksesta ja vireydestä Emootio: intensiivinen, ohimenevä kokemus, johon liittyy tietty täsmällinen laatu (esim. viha tai suru) Mieliala: affektiton pitemmällä aikavälillä, vähäinen intensiteetti, erottelu ei selkeätä	Valmistaa havaintoon, ajatteluun ja toimintaan. Tunnetilassa havaittava: Kognitiivinen osa: muutoksia tarkkaavuudessa; tunne on havainto omasta tilasta ja valmistaa havaintoon. Käyttämiseen liittyvä osa, muutokset ruumiissa ja aivoissa. Subjektiiivinen osa, koettu tunne.
Tunteiden säätely	Omien tunnetilojen seuranta ja arviointi, toimenpiteet niiden ylläpitämiseksi tai muuttamiseksi	Tunnetilaa käytetään tiedon lähteenä. Toimia tunteen vaalimiseksi, voimakkuuden säätämiseksi, tunnetilan lyhentämiseksi tai pitkittämiseksi; hyvinvoinnin kokemuksen ylläpito. Esimerkki: pelko herättää toimia, joilla pyritään vähentämään tilanteen epävarmuutta.
Temperamentti	Vireyden tai affektimotivaatiokokonaisuuden yksilöllinen reaktiivisuus	Vaikuttaa valmiuteen kokea tunteet tietyllä intensiteetillä ja rytmillä, affektikynnyksellä.

TGF = transformoiva kasvutekijä, IGF = insuliinikaltainen kasvutekijä, VEGF = endoteelikasvutekijä, BDNF = aivoperäinen neurotrofinen tekijä



**KUVA.** NF-κB eli immuunijärjestelmän »pääkytkin« aktivoi tulehdusreaktion, ja proinflammatorisia sytokiineja tuumorinekroositekijä alfaa (TNF-α) sekä interleukiineja (IL 1 ja 6) vapautuu verenkiertoon. Sytokiinit läpäisevät veri-aivonesteen tietyiltä alueilta, kulkeutuvat aktiivisten kuljettajamolekyyliden avulla tai vaikuttavat autonomisen hermoston (sensorinen vagus) välityksellä aivoihin. Siellä ne muokkaavat monoamiinien 5-HT:n (serotoniinin) ja dopamiinin (DA) toimintaa ja häiritsevät hermosolujen muokkaantuvuutta vähentämällä aivoperäisen neurotrofisen tekijän (BDNF) eritystä. Lisäksi proinflammatoriset sytokiinit

saavat aikaan kortikotropiinin (KT) vapautumisen paraventrikulaariturmakkeesta (PVN), jolloin ACTH:n erityksen suurentaa kortisolipitoisuutta. Kudovaurio aktivoi »pääkytkimen« Tollin kaltaisen reseptorin (TLR) välittämänä ja ympäristöperäinen stressi asetyylikoliinireseptorin (ACh) tai noradrenaliinireseptorien (NA) välittämänä. Mitogeneien aktivoima proteiinikinaasipolku (p38, JNK, ERK) estää glukokortikoidireseptorien (GR) toimintaa, jolloin stressihormoniakselin »pääkytkintä« hillitsevän negatiivisen takaisinkytkennän toiminta estyy. (Muokattu Reasonin ym. (2006) artikkelista kustantajan luvalla).

verihituaaleet, joiden erittämä serotoniini ja fibrinogeeni mm. lisäävät kapillaarien läpäisevyyttä. Paikallisesti esiintyviä, tarpeen mukaan monosyyteistä makrofageiksi aktivoituvia mononukleaarisen fagosyyttilinjan soluja on mm. aivoissa, keuhkoissa ja synoviassa (Male ym. 2006).

Hermosolut hillitsevät tavanomaisesti glian sytokiinientuotantoa, joka aktivoituu neuronin vaurioituessa tai joutuessa paineen kohteeksi.

Ensisijaista prosessia säätelee autonomisen hermoston ohella toissijainen stressi-hormoniakselin vaste. Stressi aktivoi aivoissa hypotala-

musta erittämään kortikotropiinia, joka johtaa adrenokortikotropiinin (ACTH) erittymiseen hypofyysistä. Lisämunuaisen kuorikerros aktivoituu erittämään kortisolia, joka saa aikaan kudostasolla toiminnallisia muutoksia, kuten insuliiniresistenssiä ja muutoksia hyytymistekijöissä. Auttaja-T1-soluissa kortisoli estää sytokiinituotantoa, mutta auttaja-T2-soluihin eli antigeenista riippuvaisen immunitettiin tuotajiin kortisolilla ei ole suoraa vaikutusta. Kortikosteroidit lisäävät immuniijärjestelmän toimintaa estävän transformoivan kasvutekijän (TGF- $\beta$ ) tuotantoa.

Vuorovaikutus sytokiinin ja stressihormoni-akselin välillä on kaksisuuntainen. Esimerkiksi sytokiinituomoriekrositekijä alfan (TNF- $\alpha$ ) synteesi ja erittyminen ovat kortisolin säätelemiä. Ilman tätä negatiivista takaisinkytkentää stressi saisi aikaan suhteettoman reaktion ja seurauksena olisi kuolema sokkiin. Toisaalta sytokiineista interleukiini-1 (IL-1) sitoutuu keskushermostossa sijaitseviin reseptoreihin ja saa aikaan mm. anhedoniaa, ruokahaluttomuutta, väsymystä, hidasaaltouksen lisääntymistä ja ruumiin lämmön nousua (Anisman ja Merali 2003, McEwen 2007). Sytokiinit saavat aikaan tulehdusreaktion, joka on elimistön perusvaste kudosvauriossa. Tulehduksen aikana elimistö poistaa vaurioituneet solut kudoksesta ja tämän jälkeen toiset, niin ikään sentraalisen säätelyn alaiset anti-inflammatoriset sytokiinit lopettavat tulehdusreaktion (Male ym. 2006). Sytokiinin tehtävänä on huolehtia elimistön paikallisesta informaation välittämisestä solusta ja kudoksesta toiseen.

Vahingonkorjaus- ja ylläpitojärjestelmät aktivoituvat siten aivoissa, kun jokin merkittävä haaste ilmaantuu joko elimistössä tai ympäristössä tapahtumien horisonttiin. Sytokiinit viestivät keskushermostolle, jotta neurokemiallinen, neuroendokrinologinen ja neuroimmunologinen toiminta muuttaisivat yksilön käyttäytymistä normaalitilan palauttamiseksi. Kun yksilö sairastuu vakavasti esimerkiksi sidekudossairauteen, tuottaa IL-1 tarpeellisen muutoksen käyttäytymisessä eli levon etsinnän, jotta voimavarojen täydentäminen olisi mahdollista. Sairastumisen aikaansaama masentuneisuus ei siksi aina ole

reaktiota sairauteen vaan olennainen osa elimistön sopeutumista uuteen tilanteeseen. Vastaavalla tavalla sairastuttaessa psykiatriseen sairauteen elimistö joutuu sopeutumaan keskushermoston jatkuvaan häiriötilaan.

Sytokiiniryhmistä lymfotoksiinit, kuten TNF- $\alpha$ , edistävät solukuolemaa aktivoimalla immuniijärjestelmän »pääkytkimenä» toimivan transkriptiotekijän (NF- $\kappa$ B) tuotannon. Osa sytokiineista estää erilaisten kasvutekijöiden kuten keskushermostolle tärkeiden aivoperäisen neurotrofisen tekijän (BDNF), insuliininkaltaisen kasvutekijän (IGF) ja endoteelikasvutekijän (VEGF) toimintaa (Male ym. 2006). Merkittävä solua suoraan vaurioitava tekijä saattaa myös olla typpioksidin, jolla on nopea tulehdusta lisäävä vaikutus.

Tulehduksen päättyessä anti-inflammatoriset sytokiinit lisäävät kudoksessa kasvutekijöiden synteesiä ja uusien solujen muodostusta. Immunitetin liian vähäinen (kuten HIV-infektiossa) tai liiallinen aktiivisuus (kuten vakavassa sidekudoksen tulehdussairaudessa) vaikuttavat neurogeneesiin haitallisesti (Ziv ja Schwartz 2008). HIV-infektio saattaakin pitkälle edetessään aiheuttaa dementiaa. Stressin on todettu vähentävän pitkittyessään hippokampuksen dendriittien monimuotoisuutta, jolloin aivojen muovautuvuus häiriintyy. Pitkään suurena pysyvä kortisolipitoisuus lyhentää hippokampuksen neuronien linkaarta sekä vähentää dendriittien monimuotoisuutta ja määrää (de Kloet ym. 2005). Kortisoli ei näytä saavan tätä aikaan hermosoluihin kohdistuvalla suoralla vaikutuksella. Toisaalta liian vähäinen kortisolineritys on niin ikään neuroneille haitallista.

## Kortisolin monimuotoinen rooli

Stressihormoniakselin aktivoimalla lisääntyneellä kortisolinerityksellä on kaksivaiheinen vaikutus, riippuen siitä, sitoutuuko kortisoli mineralokortikoidi- (MR) tai glukokortikoidi-reseptoriin (GR). MR huolehtii ärsykkeen arvioinnista ja vasteen käynnistämisestä, ja GR päättää stressivasteen, mobilisoi energiavarastoja, edistää toipumista ja vahvistaa muistiin painamista. Glukokortikoideilla on moniulotteinen

vaikutus entsyymejä, biogeenisiä amiineja ja neuropeptidejä koodaaviin geeneihin (de Kloet ym. 2005). Kortisoli muokkaa hippokampussa neuronien rakenteita ja sähköistä toimintaa oppimista palvelevalla tavalla välttämättömänä osana stressinaikaista oppimisen tehostamista (Bangasser ja Shors 2007).

Stressin aikana noradrenerginen stimulus indusoi glukokortikoidireseptorien fosforylaatiota vahvistaen edelleen muistamiskykyä (Hu ym. 2007). Stressihormonien ja noradrenaliinin ohjaama muistin toiminta virittää stressihormoniakselin sellaiselle taajuudelle, joka vastaa vallitsevaa ympäristöä ja ennakoii odotettavissa olevaa ympäristöä. Hormonit ovatkin yksi keskeinen ehdollistumista välittävä tekijä (Charney 2004, Stockhorst 2005). Stressihormoniakselin aktivoituminen on eri sukupuolilla jonkin verran erilaista. Naisilla interpersonaaliset ärsykkeet aiheuttavat muita ärsykejä suuremman vasteen, kun taas miehillä saavutuksiin liittyvät ärsykkeet aiheuttavat suurimmat vasteet (Charney 2004). Stressihormoniakselin säätely ja koettu stressi onkin yhdistetty perimän sukupuolisidonnaisen vaihteluun (Jabbi ym. 2007).

Stressi saattaa lopulta johtaa glukokortikoidiresistenssiin (Pace ym. 2007), joka lisää liiallista tulehdusreaktiota sekä aiheuttaa kortikotropiinin ja sympaattisen hermoston yliaktiivisuutta. Tämä tila lisää monenlaisten sairauksien riskiä elinympäristön, yksilön perimän sekä perimän ja ympäristön vuorovaikutuksen historian mukaan. Lapsuudenaikainen stressi lisää kroonista tulehdusta elimistössä, mikä mm. altistaa aivo-

jen monoamiini- ja glutamaattijärjestelmien häiriintymiselle (Danese ym. 2007). Kumuloituvan haitan on seurantatutkimuksessa todettu olevan yhteydessä uusiin kardiovaskulaarisairauksiin, kognitiivisten toimintojen ja fyysisen toimintakyvyn heikkenemiseen sekä kuolleisuuteen (Charney 2004) (taulukko 2).

## Aivot, haasteiden tulkinta ja stressi

Elämän haasteet edellyttävät huomattavaa herkkyyttä aistia riittävästi mahdollista uhkaa sekä kykyä säädellä vastetta ja sen kynnystä. Ihmisellä on kyky painaa muistiin erityisesti kielteisiä tunteita herättäneitä tilanteita ja traumaattisia tapahtumia, joiden muistamisesta on yleensä vaikea päästä eroon. Valtaosin tällaiset tapahtumat muistetaan, koska vaara on hyödyllistä muistaa tulevan varalta. On vaikea oppia välttämään vaaraa tai ylipäätään säätelemään stressiä altistumatta ja haavoittumatta (Kim ja Diamond 2002).

Toisaalta aivoilla on kyky katkaista aivokuoren etuosan ja limbisen järjestelmän välinen yhteys, jolloin hyvin traumaattinen tapahtuma saattaa tietyissä tilanteissa aiheuttaa dissosiativista amnesiaa. Myös kokeellisissa olosuhteissa on voitu havainnollistaa se, että neuropsykologisen toimintojen ohjauksella on mahdollisuus estää kielteisen muiston mieleen palaaminen (Anderson ja Green 2001). Tämä ilmeisesti liittyy tietoisuuden voimakkaaseen taipumukseen siirtää »automaattiohjaukselle» mahdollisimman paljon uuden oppimisen tuloksista, jotta

**TAULUKKO 2.** Stressin ja immunitietin välillä havaittuja yhteyksiä (Anisman ja Merali 2003, McEwen 2007, Steptoe ym. 2007).

Tila	Yhdistetty immuuniparametri
Akuutti stressi	CRP, IL-6, luonnolliset tappajasolut
Masennustila	IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , S100b-proteiini
Skitsofrenia	CRP, S100b-proteiini, CSF-makrofagit lisääntyneet
Bipolaarihäiriö	S100b-proteiini, CRP
Ahdistuneisuushäiriö	Eosinofilia, IgE, stressihormoniakselin yliherkkyys
Sydän- ja verenkiertosairaudet	CRP, IL-6, ACE-geeni
Astma	IgE, eosinofilia, sytokiiniaktivaatio, syöttösolut
Lihavuus	CRP
Masennus	Stressihormoniakseli yliherkkä
Fibromyalgia, väsymysoireyhtymä, autoimmuunisairaudet	Stressihormoniakseli epäherkkä
Lapsuuden traumat	CRP, yliherkkä stressihormoniakseli

tietoisuuden voimavaroja jää vapaaksi uuden oppimista ja uusissa tilanteissa toimimista varten (Bargh 2005).

Dopamiini-porttikontrolliteoria esittää, että dopamiinilla toimiva aivojen hermoverkosto ohjaa oppimista valikoimalla ylykkeiden virrasta aiemman kokemuksen valossa tärkeitä poikkeamia (O'Reilly ym. 2002). Orbitofrontaalinen aivokuori luo yhteyksiä tunteiden ja odotusten välille ja antaa niille kokemuksen luoman merkinnän, joiden mukaan edetään kohti stressin lievenemistä (Adolphs 2003, Winkielman ym. 2007). Aivokuoren etuosa toimii näin ollen tunteiden säätelyn strategiana johtajana.

Stressi lisää etuaivojen dopamiinineritystä, minkä seurauksena mantelitulmakkeen neuronien aktiivisuuden kynnyks laskee terästäen ja selkiinnyttäen havaintoja ja tavoitteita (Davis ja Whalen 2001, Winkielman ym. 2007). Toisaalta stressin aikana mantelitulmakkeen aktiiviteetti lisää dopamiinin vapautumista mediaalisessa prefrontaalikorteksissa ehkäisten tyydytystä etsivää käyttäytymistä ja mielihyvää, jotta uhan tunnistaminen tehostuu ja uhkaan voidaan reagoida (Winkielman ym. 2007). Dopamiinin osuus ajattelun, tunteiden ja motoriikan koordinaatiossa on näin ollen moniulotteinen. Liiallinen aktiivisuus saattaa häiritä kognitiivisia toimintoja ja altistaa avuttomuudelle, kun taas liian vähäinen aktiivisuus aiheuttaa motivaation ja palkkiomekanismien poikkeavuuksia sekä vaikeuksia sammuttaa ylykkeitä.

Vasta hiljattain löydetyn endokannabinoidijärjestelmän merkitys on keskeinen stressivasteen lievittämisessä ja palautumisessa. Järjestelmän tehtävänä on edistää rentoutumista, rauhoittumista, lepoa, unensaantia ja häiritsevien muistojen unohtamista (Viveros ym. 2005). Endokannabinoidijärjestelmä vaikuttaa suojelemalla hermosoluja tulehdusta edistävien ja sytotoksisten sytokiinien vaikutuksilta estämällä niiden pääsyä aivo-veriesterin läpi (TNF- $\alpha$  ja IL-1) (Panikashvili ym. 2006). Endokannabinoidijärjestelmä suojelee hermosoluja myös paikallisesti vähentämällä sytokiinineritystä ja typpioksidin saatavuutta. Aivojen endogeenikannabinoidijärjestelmä muokkaa myös stressin vaikutuksia hippokampuksen neurogeneesiin (Hill ym. 2006).



Kuva Julia Vuoren teoksesta Sika ja oikukas sieni. Otava 2006.

## Mantelitulmake ja stressi

Aivojen mantelitulmakkeella on keskeinen rooli pelon käsittelemisessä, tunteen muistiin painamisessa ja mieleen palauttamisessa sekä vireystilan säätelyssä. Mantelitulmake osallistuu hypotalamuksen välittämänä kardiorespiratoriseen fysiologiseen säätelyyn, aivorunkotason refleksien muokkaamiseen sekä tarkkaavuuden, havaintojen ja muistitoimintojen virittämiseen. Se yhdistää havainnon niihin ruumiillisiin vasteisiin, jotka liittyvät kyseiseen tunteeseen. Mantelitulmakkeen kolinergiset radat lisäävät vireyttä ja terästävät havaintoja. Lisääntynyt vireys onkin varsin useaa sairaustilaa yhdistävä piirre. Klassinen pelkoehdollistuminen välittyy eläimillä juuri mantelitulmakkeen avulla.

Ihmisellä mantelitulmakkeen toiminta näyttää liittyvän vähemmän selvästi kielteisiin tunteisiin, mutta sen sijaan ylykkeisiin liittyvä epävarmuus näyttää aktivoivan mantelitulmaketta. Ehkä juuri luotettavuuden ja moniulotteisten sosiaalisten signaalien arviointi edellyttää mantelitulmakkeen riittävän hyvää toimintaa (Adolphs 2003). Serotoniininkuljettajageenin vaihtelu on yhdistetty meta-analyysissä mantelitulmakkeen reaktiivisuuteen, jonka vaihtelusta se selittää 10 % (Munafò ym. 2007). Tämä genotyyppi on ilmeisesti yksi ahdistusherkkyyteen ja impulssikontrolliin vaikuttavan negatiivisen emo-

tionaalisuuden temperamenttipiirrettä välittävä mekanismi. *SERT*-geenin vaihtelu on ilmeisesti yhteydessä siihen, miten tehokkaasti pelkosignaali sammuu. Persoonallisuuden piirteisiin vaikuttaa todennäköisesti samanaikaisesti lukuisten muiden geenien vaihtelu (Canli ja Lesch 2007). *SERT*-geenin vaihtelun vaikutus käyttäytymiseen on paljon mantelitulmakkeen toiminnan muokkaamista laajempaa.

## Temperamentti, tunteiden säätely ja stressi

Temperamentti viittaa persoonallisuuden biologiseen pohjaan, reaktiivisiin valmiuksiin tunnekokemuksissa, motoriikassa ja tarkkaavaisuudessa. Temperamentti ilmentää sitä, miten suuri ärsyke tarvitaan emotionaalista reaktiota varten, miten intensiivinen henkilön perustunnetaso on ja minkälaisessa rytmissä tunteet seuraavat toisiaan. Itsesäätely merkitsee temperamentin osalta reaktiivisuuden muokkaamista, jossa pelon tunteeseen perustuvilla käyttäytymistä estävillä vaikutuksilla on suuri merkitys (Rothbart ym. 2004). Temperamentti on yksi perimän stressivaikutuksia välittävä tekijä, sillä esimerkiksi elämyshakuisen temperamenttiprofilin on todettu olevan yhteydessä stressihormoniakselin yliherkkyyteen (Tyrka ym. 2006). Temperamentti liittyy myös sinnikkyyteen eli kykyyn nousta vaikeuksista voittoon. Positiivisen emotionaalisuuden piirteen välittämä sinnikkyyden osuus näyttää liittyvän perimään, mutta muunkinlaisia piirteitä omaava yksilö voi suotuisan kiintymyssuhteen turvin selvittää aikuisiän stressinsäätelystä hyvin (Charney 2004).

Emotionaalisista vasteista osa on luonteeltaan välittömämpiä, syvempien aivorakenteiden tuottamia refleksinomaisia emotionaalisia toimintoja ja osa harkittumpaa, tunnekokemuksen nimeävää ja tunnistavaa kortikaalista toimintavalmiutta. Näiden kahden ulottuvuuden välisenä

vuorovaikutuksena syntyy kokemuksia ja toimintoihin valmistavia emotionaalisia vasteita. Impulsiivisuus merkitsee lisääntyntä herkkyyttä positiiviselle palautteelle ja saattaa vaikeuttaa kykyä muuttaa toimintaa, jos tietoisuuteen tulee toimintastrategian muuttamista ja tunteen säätelyä edellyttävää. On olemassa näyttöä siitä, että negatiivisten tunteiden hallinta saattaa olla positiivisten tunteiden hallintaa tärkeämpää (Larsen ja Prizmic 2004). Säätely on puutteellista, jos vallitsevasta tunnetilasta ei kyetä joustavasti siirtymään toiseen tilaan, jotta tavoite voidaan saavuttaa tehokkaammin jollain toisella toimintatavalla. Voimakkaat kielteiset tunteet näyttävät lisäävän itsesäätelyn häiriintymisen riskiä, mutta tämän vaikutus ei näytä niinkään välittyvän motivaation tai säätelykyvyn puutteen kautta vaan sen kautta, mitä yksilö pitää ensisijaisena. Itsesäätelyn tehokkuus heikkenee, jos välittömänä tavoitteena on tilan nopea helppous (Pham 2007).

Reaktiivisuuden säätely auttaa estämään tarkkaavuuden herpaantumista, virheiden toteamista ja korjaamista, esteiden voittamista, tavoitteiden saavuttamista sekä valikoimaan tilanteita, joissa on mahdollista toimia. Tarkkaavuuden voima-

### YDINASIA T

- **Stressi eli hallitsematon ja epämiellyttäväksi koettu viireystilan nousu voi pitkään jatkuessaan johtaa sairastumiseen.**
- **Hormonaaliset ja immunologiset tekijät välittävät stressin aiheuttamaa sairausriskiä.**
- **Tunteiden säätely on yhteydessä stressihormoniakselin toimintaan.**
- **Perimä, temperamentti ja kehitykselliset tekijät vaikuttavat yhdessä ajankohtaisen stressin kanssa tunteiden säätelyn tehokkuuteen.**
- **Stressinsäätelyjärjestelmän ydin on kehittynyt alun perin mikrobien torjuntaan.**



varoja voidaan siten suunnata joustavasti tilanteeseen sopivalla tavalla, joka sallii toiminnan muutoksen uuden tiedon valossa (Rothbart ym. 2004). Kyky arvioida uudelleen tunnekokemukseen on yhteydessä orbitofrontaalisen aivokuoren aktiivisuuden lisääntymiseen sekä manteliumakkeen ja mediaalisen prefrontaalikorteksin toiminnan vähentymiseen (Gross 2002).

## **Monitasoinen sopeutumiskykymme**

Itsesäätelykyvyn evoluutio on ollut keskeinen tekijä ihmisen aivotointojen kehittämisessä ja on mahdollistanut inhimillisen elämän sellaisena kuin sen tunnemme. Kaikkien kulttuurien synty on edellyttänyt itsesäätelyä, jonka peittäminen ympäristö reagoi paheksumalla tai rangaistuksella. Haluamme vaihtelevassa määrin kuulua ryhmiin ja olla niiden hyviä, arvostettuja jäseniä. Jotta yksilö voi omaksua ryhmän tavoitteita ja muuttaa toimintaansa, kun sosiaalisen hylkäämisen vaara kasvaa, on omia vasteita säädeltävä ryhmään sopiviksi (Ryan ja Deci 2000). Itsesäätely voi peittää ja johtaa itselle tai ryhmälle haitallisiin seuraamuksiin. Mukautumispaineen lisäksi kulttuuri luo yksilöön vaikuttavia sosiaalisia rakenteita ja ohjaavia arvoja ja tarjoaa käsitteellisiä välineitä, joiden avulla omia kokemuksia voi jäsentää.

Elämämme laatu on riippuvaista kyvystämme kokea tunteita asianmukaisesti ja säädellä niitä tilanteiden edellyttämällä tavalla. Ihmisen mieli yrittää jatkuvasti sopeutua ajankohtaiseen ympäristöönsä immuunijärjestelmän tavoin sekä yksilöllisen elämänhistorian että laajemmin lajin elinkaaren aikana (Buller 2005). Mitä enemmän eliölajilla on mahdollisuuksia sovittaa taipumuksiaan yksilönkehityksen aikana ympäristönsä edellyttämiä olosuhteita vastaaviksi, sitä todennäköisemmin sopeutumiskeinot kestävät tuulta ja tuiverrusta. Perimämme ei pelkästään ilmene vaan muuttaa aktiivisesti tapaa, jolla se ilmaisee itseään (Gilbert 2001, Charney 2004, de Kloet 2005). Perimän tekijät säatelevät reaktionormeja

ja määrittävät stressivasteen tilannesidonnaisia rajoja. Perimän variaatiot parantavat lajin sopeutumismahdollisuuksia vaihtelua lisäämällä, mutta tämän lajille koituvan edun hinta voi olla yksilölle tietyissä tilanteissa korkea ja lisätä riskiä sairastua.

Ihmiselle on kehittynyt ainutlaatuinen kyky ennakoita tulevaa ympäristöään perimän toimintaa säatelevien tekijöiden, immunitietin ja frontaalikorteksin avulla. Mieleemme luomien ennusteiden ja ympäröivän maailman yhteensopimattomuudet, elämän erilaiset murtumapinnat, haastavat kykymme säilyä, saada jälkeläisiä ja luoda elämästämme jotain mielekästä. Ennusteemme ja käsitteemme ovat peräisin aivojemme ja ruumiimme rakenteista ja siitä, miten ne toimivat vuorovaikutuksessa toisten ihmisten ja fyysisen todellisuuden kanssa (Lakoff ja Johnson, 1999). Yksilön itsesäätelykyky on rajallinen voimavara, ja sen loppuessa elimistö näyttää aktiivovan pitkäaikaisesti mekanismeja, joilla elimistö toisenlaisessa tilanteessa torjuu mikro-organismeja tai hylkii vierasta kudosta. Lohtua ja iloa tuovat suhteet toisiin voivat myös haavoittaa (Kiecolt-Glaser ym. 1998).

## **Lopuksi**

Stressiä koskeva kirjallisuus tukee näkemystä ihmisestä orgaanisena kokonaisuutena. Sosiaalisilla tapahtumilla on biologisia, sairastumisriskiä lisääviä vaikutuksia, ja toisaalta moni ruumiillinen sairaus saa aikaan biologisista syistä muutoksia emotionaalisessa kokemuksessa. Jako erillisiin psykiatriin ja somaattisiin sairauksiin ei siten vastaa todellisuutta.

Stressin ja immunitietin yhteyksien tutkimus saattaa auttaa ymmärtämään somaattisten sairauksien, psyykkisten toimintojen ja psykiatristen häiriöitten välisiä yhteyksiä. Lisäksi psykoimmunologinen ja -endokrinologinen tutkimus voivat auttaa määrittämään sairauksien alaryhmiä ja kartoittamaan hoidon tulosta ennustavia tekijöitä aikaisempaa laajemmin.

## Kirjallisuutta

- Adolphs R. Cognitive neuroscience of human social behavior. *Nature Rev Neurosci* 2003;4:165–78.
- Anderson MC, Green C. Suppressing unwanted memories by executive control. *Nature* 2001;410:366–9.
- Anisman H, Merali Z. Cytokines, stress and depressive illness: brain-immune interactions. *Ann Med* 2003;35:2–11.
- Bangasser DA, Shors TJ. The hippocampus is necessary for enhancements and impairments of learning following stress. *Nat Neurosci* 2007;10:1401–3.
- Bargh JA. Bypassing the will: towards demystifying the nonconscious control of social behavior. Kirjassa: Hassin RR, Uleman JS, Bargh JA, toim. *The new unconscious*. New York: Oxford University Press 2005, s. 37–58.
- Buller DJ. Adapting minds. *Evolutionary psychology and the persistent quest for human nature*. Cambridge Ma: MIT Press, 2005.
- Canli T, Lesch K-P. Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. *Nat Rev Neurosci* 2007;10:1103–9.
- Caspi A, Moffitt TE. Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:583–90.
- Charney DS. Psychological mechanisms of resilience and vulnerability: implications for successful adaptation to extreme stress. *Am J Psychiatry* 2004;161:195–216.
- Danese A, Pariante CM, Caspi A, Taylor A, Poulton R. Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proc Natl Acad Sci* 2007;104:1319–24.
- Davis M, Whalen PJ. The amygdale: vigilance and emotion. *Molecular Psych* 2001;6:13–34.
- de Kloet ER, Joels M, Holsboer F. Stress and the brain; from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:463–75.
- Epel ES, Blackburn EH, Lin J, ym. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci* 2004;101:17312–15.
- Gilbert SF. Ecological developmental biology: developmental biology meets the real world. *Dev Biol* 2001;233:1–12.
- Gross JJ. Emotion regulation: affective, cognitive, and social consequences. *Psychophysiol* 2002;39:281–91.
- Hill MN, Kambo JS, Sun JC, Gorzalka BB, Galea LA. Endocannabinoids modulate stress-induced suppression of hippocampal cell proliferation and activation of defensive behaviours. *Eur J Neurosci*. 2006; 24:1845–9.
- Hu H, Real E, Takamiya K, ym. Emotion enhances learning via norepinephrine regulation of AMPA-receptor trafficking. *Cell* 2007; 131:160–173.
- Jabbi M, Korf J, Kema IP, ym. Convergent genetic modulation of the endocrine stress response involves polymorphic variations of 5-HTT, COMT and MAOA. *Mol Psychiatry* 2007;12:483–90.
- Kiecolt-Glaser JK, Glaser R, Cacioppo JT, Malarkey WB. Marital stress: immunologic, neuroendocrine, and autonomic correlates. *Ann N Y Acad Sci* 1998 1;840:656–63.
- Kim JJ, Diamond DM. The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:453–62.
- Larsen RJ, Prizmic Z. Affect regulation. Baumeister RF, Vohs KD, toim. Kirjassa: *Handbook of self-regulation. Research, theory and applications*. New York: Guilford Press 2004, s. 40–61.
- Lakoff G, Johnson M. *Philosophy in the flesh. The embodied mind and its challenge to western thought*. New York: Basic Books, 1999.
- Loehmuller KE, Pearce CL, Pike M, Lander ES, Hirschhorn JN. Meta-analysis of genetic associations studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nat Gen* 2003;33:177–82.
- Male D, Brostoff J, Roth DB, Roitt I. *Immunology*. Seventh Edition. Canada: Elsevier 2006.
- McEwen B. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev* 2007;87:873–904.
- Munafò MR, Brown SM, Hariri AR. Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and amygdala activation: a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2007; [painossa].
- O'Reilly RC, Noelle TS, Braver TS, Cohen JD. Prefrontal cortex and dynamic categorization tasks: representational organization and neuromodulatory control. *Cereb Cortex* 2002;12:246–57.
- Pace TWWW, Hu F, Miller AH. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain Behav Immunity* 2007;21:9–19.
- Panikashvili D, Shein NA, Mechoulam R, ym. The endocannabinoid 2-AG protects the blood-brain barrier after closed head injury and inhibits mRNA expression of proinflammatory cytokines. *Neurobiol Dis* 2006;22:257–64.
- Pham MT. Emotion and rationality: a critical review and interpretation of empirical evidence. *Rev General Psychology* 2007;11:155–78.
- Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006; 27:24–31.
- Rothbart M, Ellis LK, Posner MI. Temperament and self-regulation. Kirjassa: Baumeister RF, Vohs KD, toim. *Handbook of self-regulation. Research, theory and applications*. New York: Guilford Press 2004, s. 357–70.
- Ryan RM, Deci EL. Self-determination theory and the facilitation of intrinsic motivation, social development, and well-being. *Amer Psychol* 2000;55:68–78.
- Stockhorst U. Classical conditioning of endocrine effects. *Current Opin Psychiatry* 2005;18:181–7.
- Tyrka AR, Mello AF, Mello MF, ym. Temperament and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in healthy adults. *Psychoneuroendocrinology* 2006;31:1036–45.
- Viveros MP, Marco EM, File SE. Endocannabinoid system and stress and anxiety responses. *Pharmacol Biochem Behav*. 2005;81:331–42.
- Winkielman P, Knutson B, Paulus M, Trujillo JL. Affective influence on judgements and decisions: moving towards core mechanisms. *Rev Gen Psychology* 2007;11:179–92.
- Ziv Y, Schwartz M. Immune-based regulation of adult neurogenesis: implications for learning and memory. *Brain Behav Immunity* 2008;22:167–76.

**JYRKI KORKEILA, dosentti, mvs. professori, vs. ylilääkäri**

Turun yliopisto

Kunnallissairaalaentie 20

20700 Turku

ja Satakunnan sairaanhoitopiirin kuntayhtymä,

Harjavalan sairaala

Sairaalaantie 14

29200 Harjavalta

### SIDONNAISUDET:

JYRKI KORKEILA on toiminut toistuvasti kutsuttuna asiantuntijaluennoitsijana lääkealan yritysten järjestämissä tilaisuuksissa (AstraZeneca, Wyeth, Ratiopharm, Lundbeck, GSK, BMS, Janssen-Cilag). Hän on saanut palkkion osallistumisesta lääkealan koulutuksen suunnitteluun (Wyeth, Lilly). Hän on osallistunut kongressimatalle lääkealan yrityksen kustantamana (Lilly, AstraZeneca, Servier). Hän on Lilly säätiön apurahatoimikunnan jäsen ja Psykiatrin tutkimus- ja hoitoasema EOS, hallituksen pj.