

Stres i mozak: fiziološke posljedice i mehanizam otpornosti

Ivančević, Tamara

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:402415>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-02**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Biološki odsjek

Tamara Ivančević

**Stres i mozak: fiziološke posljedice i
mehanizam otpornosti**

Završni rad

Zagreb, 2023.

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Biology

Tamara Ivančević

**Stress and the brain: physiological
consequences and mechanism of resistance**

Bachelor thesis

Zagreb, 2023.

Ovaj završni rad je izrađen u sklopu studijskog programa preddiplomski studij Biologija na Zavodu za animalnu fiziologiju Biološkog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu, pod mentorstvom prof. dr. sc. Dubravke Hranilović.

Sveučilište u Zagrebu

Prirodoslovno-matematički fakultet

Biološki odsjek

Završni rad

Stres i mozak: fiziološke posljedice i mehanizam otpornosti

Tamara Ivančević

Rooseveltov trg 6, 10000 Zagreb, Hrvatska

Stres je reakcija organizma na stresore iz okoline s ciljem održavanja homeostaze. Odgovor organizma na stres je pod neuroendokrinom kontrolom hipotalamusa, hipofize i nadbubrežne žlijezde. Prefrontalni korteks i amigdala zajednički reguliraju odgovor mozga na stresne uvjete, zbog čega razlikujemo tzv. „*vicious*“ i „*delicious cycle*“. Kronični stres uzrokuje strukturne promjene u hipokampusu. Međutim, posljedice izloženosti stresu ovise o razdoblju života u kojem se čovjek nalazi. Prenatalno razdoblje vrijeme je programiranja živčanog sustava. Upravo zbog toga stres u prenatalnom razdoblju i djetinjstvu može imati iznimno negativne posljedice na rast i razvoj mozga. U adolescenciji i odrasloj dobi mogu se manifestirati posljedice stresa iz djetinjstva u obliku psihičkih poremećaja. U starijoj dobi, stresu su podložniji oni dijelovi mozga koji najbrže stare. Otpornost na stres definira se kao sposobnost prilagodbe pojedinca na akutni stres ili traumu. Mehanizam otpornosti ovisi o fiziološkim, genetičkim i epigenetičkim faktorima. Razni neurokemijski spojevi ključni su u razvoju otpornosti organizma, ali ovise i o genetičkoj pozadini pojedinca.

Ključne riječi: živčani sustav, glukokortikoidi, pamćenje, epigenetika

(27 stranica, 6 slika, 0 tablica, 105 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj biološkoj knjižnici

Mentor: prof. dr. sc. Dubravka Hranilović

BASIC DOCUMENTATION CARD

University of Zagreb

Faculty of Science

Department of Biology

Bachelor thesis

Stress and the brain: physiological consequences and mechanism of resistance

Tamara Ivančević

Rooseveltova trg 6, 10000 Zagreb, Croatia

Stress is the organism's reaction to environmental stressors with the aim of maintaining homeostasis. The body's response to stress is under neuroendocrine control of the hypothalamus, pituitary gland and adrenal gland. The prefrontal cortex and the amygdala regulate the brain's response to stressful conditions, which is why we distinguish the "vicious" and "delicious cycle". Chronic stress causes structural changes in the hippocampus. However, the consequences of stress exposure depend on age. The prenatal period is the time of the nervous system programming. This is why stress in the prenatal period and childhood can have extremely negative consequences on growth and development of the brain. In adolescence and adulthood, the consequences of childhood stress can manifest in the form of psychological disorders. In old age, parts of the brain that age the fastest are more susceptible to stress. Stress resistance is defined as an individual's ability to adapt to acute stress or trauma. The mechanism of resistance depends on physiological, genetic and epigenetic factors. Various neurochemical compounds are crucial in the development of the body's resistance, but they also depend on the individual's genetic background.

Keywords: nervous system, glucocorticoids, memory, epigenetics

(27 pages, 6 figures, 0 tables, 105 references, original in: croatian)

Thesis is deposited in Central Biological Library.

Mentor: prof. dr. sc. Dubravka Hranilović

Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Što je stres?.....	1
2.1. Uloga osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda.....	2
2.1.1. Hipotalamus.....	3
2.1.2. Hipofiza.....	3
2.1.3. Nadbubrežna žlijezda.....	3
3. Utjecaj stresa na različite dijelove središnjeg živčanog sustava.....	4
3.1. Amigdala.....	4
3.2. Prefrontalni korteks.....	5
3.3. Hipokampus.....	7
4. Utjecaj stresa na živčani sustav u različitim razdobljima života.....	9
4.1. Prenatalno razdoblje.....	9
4.2. Postnatalno razdoblje.....	10
4.3. Adolescencija.....	11
4.4. Odrasla dob.....	12
4.5. Starija životna dob.....	12
5. Otpornost na stres.....	13
5.1. Fiziološki faktori.....	14
5.2. Genetički faktori.....	15
5.3. Epigenetički mehanizmi.....	16
6. Zaključak.....	18
7. Literatura.....	19
8. Životopis.....	27

Popis kratica

ACC - eng. *anterior cingulate cortex*, prednji cingulatni korteks

ACTH - adrenokortikotropin

APP - eng. *amyloid precursor protein*, protein prekursor amiloida

BLA - eng. *basolateral complex of the amygdala*, bazolateralni kompleks amigdale

CeA - eng. *central nucleus of the amygdala*, središnja jezgra amigdale

COMT - eng. *catechol-O-methyltransferase*, katehol-O-metiltransferaza

CRH - kortikotropin-otpuštajući hormon

DHEA - dehidroepiandrosteron

GR - glukokortikoidni receptor

HPA - eng. *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*, os hipofiza-hipotalamus-nadbubrežna žlijezda

LTP - eng. *long-term potentiation*, dugotrajno potenciranje

MR - mineralokortikoidni receptor

NGFI-A - eng. *transcription factor nerve growth factor-inducible protein A*,

NMDA - N-metil-D-aspartat

NPY - neuropeptid Y

PFC - eng. *prefrontal cortex*, prefrontalni korteks

PTSD - eng. *post-traumatic stress disorder*, post-traumatski stresni poremećaj

PTSP - post-traumatski stresni poremećaj

1. Uvod

U današnje vrijeme ljudi su često izloženi raznim oblicima stresa, od kojih svaki donosi svoje posljedice. Važno je znati govorimo li o fiziološkom, psihološkom ili sociološkom stresu. Fiziološki stres definira se kao događaj koji remeti homeostazu organizma (Selye 1975). Stres pokreće adaptivni odgovor čija uloga je sačuvati ili vratiti homeostazu. Posljedice fiziološkog stresa mogu biti različite, ovisno o njegovom trajanju i intenzitetu. Ukoliko se radi o kroničnom stresu, on može imati negativan učinak na kogniciju i mentalno zdravlje pojedinca, a posljedice mogu biti specifične ovisno o dobi (Lupien et al. 2009). Nova istraživanja kontinuirano otkrivaju okolišne, genetičke i epigenetičke mehanizme koji određuju otpornost živčanog sustava pojedinca na stres te smanjuju negativan učinak na organizam (Feder et al. 2009).

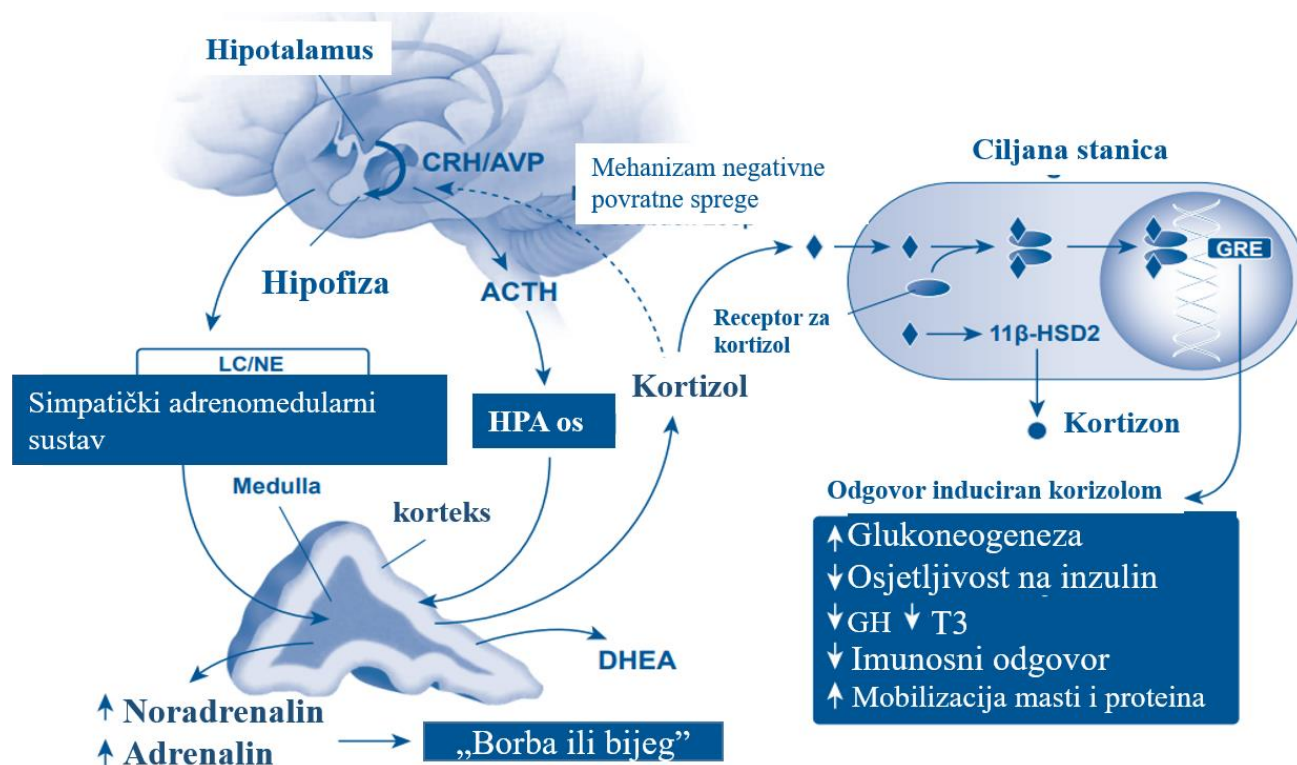
2. Što je stres?

Prva moderna istraživanja čija uloga je bila definirati i objasniti fiziološki stres proveo je Hans Selye. Godine 1936. izdaje rad koji je pokazao da štakori koji su bili izloženi različitim stresorima, poput hladnoće, ozljede ili pretjerane tjelesne aktivnosti, imaju fiziološke simptome kao što su povećane nadbubrežne žlijezde te smanjen timus i limfni čvorovi. Na temelju tih saznanja, Selye predlaže prvi biološki model stresa nazvan „generalni adaptacijski sindrom“ (Kim et al., 2023).

Dio živčanog sustava koji kontrolira nevoljne procese naziva se autonomni živčani sustav. On se dijeli na simpatički i parasimpatički živčani sustav, koji imaju antagonističko djelovanje. Glavni dio odgovora organizma na stresor je generalizirana aktivacija simpatičkog živčanog sustava. On priprema tijelo za odgovor organizma koji nazivamo borba ili bijeg (eng. *fight or flight*) te mobilizira hormone stresa odnosno potiče izlučivanje adrenalina. Uz adrenalin, u razdoblju stresa izlučuju se mnogi drugi važni hormoni, među kojima ključnu ulogu imaju hormoni osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (Sherwood 2013).

2.1. Uloga osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda

Os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (eng. *hypothalamic-pituitary-adrenal*, HPA), prikazana na Slici 1., neuroendokrini je mehanizam koji regulira mnoge fiziološke procese poput metabolizma, imunskog odgovora i autonomnog živčanog sustava. Glavni djelovi HPA osi su hipotalamus, hipofiza i nadbubrežna žlijezda. Hipotalamus izlučuje kortikotropin-otpuštajući hormon (CRH) koji potiče izlučivanje adrenokortikotropina (ACTH) iz hipofize. Konačno, nadbubrežna žlijezda izlučuje kortizol. HPA os regulirana je mehanizmom negativne povratne sprege (Guilliams i Edwards 2010). Hormon kortizol direktno inhibira hipotalamus i time smanjuje proizvodnju CRH te djeluje na kortikotrope u adenohipofizi čime se smanjuje lučenje ACTH.



Slika 1. Os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda i pripadajući hormoni. CRH - kortikotropin-otpuštajući hormon, AVP, arginin vazopresin, ACTH, adrenokortikotropin, HPA os, os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda, LC/NE, locus caeruleus/noradrenalin, DHEA, dehidroepiandrosteron (Guilliams i Edwards 2010).

2.1.1. Hipotalamus

Hipotalamus je mala struktura u mozgu građena od više jezgara. Nalazi se ispod talamusa i centralni je dio limbičkog sustava. Regulira mnoge autonomne živčane funkcije, poput metaboličkih procesa, tjelesne temperature, gladi, žeđi, sna i cirkadijanog ritma.

U situaciji stresa, hipotalamus luči neurohormon kortikotropin-otpuštajući hormon, koji stimulira lučenje adrenokortikotropina i kortizola. Također, hipotalamus direktno aktivira simpatički živčani sustav, što dovodi do lučenja adrenalina, čime organizam prelazi u stanje „borba ili bijeg“, kada je tijelo spremno boriti se ili pobjeći od stresora. Budući da hipotalamus povezuje simpatički dio živčanog sustava i endokrini odgovor, naziva se integrativnim centrom odgovora organizma na stres (Sherwood 2013).

2.1.2. Hipofiza

Hipofiza je endokrina žlijezda koja se nalazi ispod hipotalamusa. Otpuštanje hormona adenohipofize i neurohipofize kontrolira hipotalamus, no neurohipofiza je povezana s hipotalamusom neuralnom vezom, dok su adenohipofiza i hipotalamus vezani vaskularnom vezom preko kapilara (Sherwood 2013). Za razliku od neurohipofize koja izlučuje hormone sintetizirane u hipotalamusu, adenohipofiza sintetizira vlastitih šest vrsta hormona koje otpušta u krvotok. Hormon hipofize važan u stresnim uvjetima je adrenokortikotropin, hormon koji stimulira lučenje kortizola i rast adrenalnog korteksa nadbubrežne žlijezde (Sherwood 2013).

2.1.3. Nadbubrežna žlijezda

Nadbubrežna žlijezda građena je od dva funkcionalno različita dijela, srži i kore. Srž nadbubrežne žlijezde luči adrenalin i noradrenalin. Kora nadbubrežne žlijezde proizvodi tri vrste steroidnih hormona, od kojih je glukokortikoid kortizol važan u adaptivnom odgovoru na stres. Kortizol potiče glukoneogenezu te razgradnju masti i proteina kako bi se metabolički važne molekule učinile dostupnijima, čime se organizmu u stresu omogućuje više energije. Na primjer, povišena razina glukoze u krvi štititi će mozak ako je uzrok stresa glad, a aminokiseline dobivene

razgradnjom proteina mogu poslužiti za popravak tkiva ako je do stresa došlo zbog ozljede (Sherwood 2013). Lučenje kortizola stimulira se preko ACTH iz hipofize, putem cAMP-a. Također, ACTH potiče i rast dva unutrašnja sloja kore nadbubrežne žlijezde, *zona fasciculata* i *zona reticularis* (Sherwood 2013).

3. Utjecaj stresa na različite dijelove središnjeg živčanog sustava

3.1. Amigdala

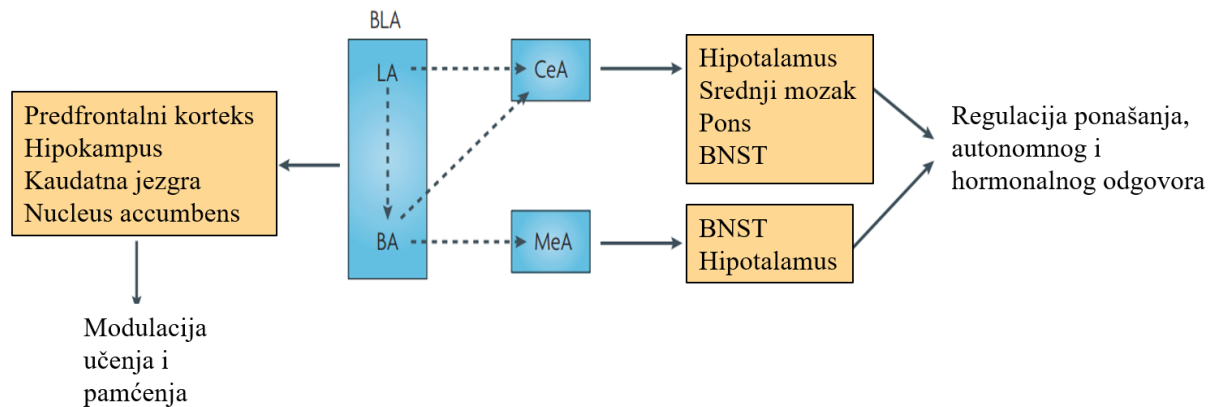
Osim pripreme pojedinca za opasne situacije i održavanja homeostaze organizma, važnost stresa očituje se i u nastanku dugotrajnog adaptivnog odgovora organizma (McEwen 1998). Naime, važni događaji u kojima se aktivira fiziološki odgovor organizma na stres, ostaju bolje zapamćeni. Važnu ulogu u tom procesu ima amigdala (Roosendaal et al 2009).

Amigdala je skupina jezgara koja se nalazi u medijalnom dijelu temporalnog režnja te ima iznimno važnu ulogu u procesiranju emocija straha i stresa, ali i regulaciji utjecaja stresa na pamćenje (McGaugh i Roosendaal 2002). Istraživanja pokazuju da hormoni stresa i neurotransmiteri aktivirani stresom pojačavaju pamćenje kada osoba proživljava jake emocije. Takva aktivacija amigdale jača spremanje informacija u drugim regijama mozga (Roosendaal et al. 2009).

Noradrenalin koji se otpušta u bazolateralni kompleks amigdale (eng. *basolateral complex of the amygdala*, BLA) kao odgovor na stresnu situaciju ima ključnu ulogu u regulaciji utjecaja stresa na pamćenje (Slika 2.) (Roosendaal et al. 2009). Miševi i štakori kojima je ubrizgan noradrenalin u bazolateralni kompleks amigdale, ali ne i u centralne jezgre amigdale (eng. *central nucleus of the amygdala*, CeA) imaju poboljšano pamćenje, dok oni kojima je noradrenalin blokiran antagonistima β -adrenoceptora imaju slabije pamćenje (Roosendaal et al. 2009).

Utjecaj hormona stresa poput adrenalina i glukokortikoida na jačanje pamćenja također je povezan s noradrenergičnim sustavom amigdale (McGaugh 2000). Istraživanja su pokazala da se ubrizgavanjem adrenalina povećava razina noradrenalina u amigdali, a davanjem β -adrenoceptora blokira se pozitivan utjecaj adrenalina na pamćenje (Liang et al. 1986). Za razliku od molekule adrenalina, koja je polarna i ne može prijeći krvno-moždanu barijeru, glukokortikoidni hormoni

ulaze u mozak i vežu se na adrenalne steroidne receptore bazolateralnog kompleksa amigdale (Reul i de Kloet 1985). Specifični agonist glukokortikoidnog receptora (GR) u bazolateralnom kompleksu poboljšava pamćenje, dok njegov antagonist ima negativan utjecaj na pamćenje (Rooszendaal i McGaugh 1997 , Donley et al. 2005).



Slika 2. Podjela glavnih dijelova amigdale i njihova međusobna povezanost. LA - lateralne jezgre amigdale, BA, bazalne jezgre amigdale, BLA, bazolateralni kompleks amigdale, MeA, medijalne jezgre amigdale, CeA, centralne jezgre amigdale , BNST, eng. *the bed nucleus of the stria terminalis*. (Rooszendaal et al. 2009).

Međutim, iako stres inducira pojačano pamćenje, može imati i suprotan učinak. Mozak ima strukturnu i funkcionalnu plastičnost koja dovodi do adaptivnih i maladaptivnih posljedica (McEwen 2007, Sheline 2003). Poznato je da intenzivni emocionalni događaji ili kronična izloženost stresu mogu kao posljedicu imati razvoj depresivnih ili anksioznih poremećaja, poput posttraumatskog stresnog poremećaja (eng. *post-traumatic stress disorder*, PTSD) (Rooszendaal et al. 2009).

3.2. Predfrontalni korteks

Predfrontalni korteks (eng. *prefrontal cortex*, PFC) najrazvijenija je regija mozga; regulira više kognitivne funkcije, poput planiranja i rješavanja problema, preko povezanosti s drugim regijama

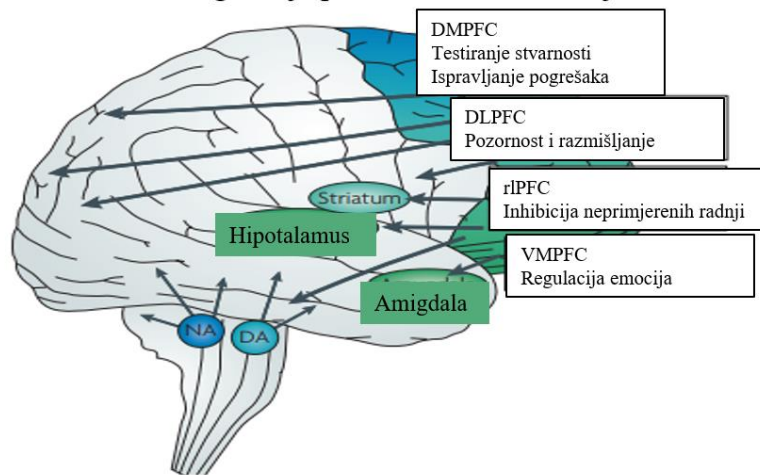
mozga. Zbog neuralne mreže koja je jako osjetljiva na neurokemijsko okruženje, prefrontalni korteks je najosjetljiviji pri izloženosti stresu (Arnsten 2009).

Istraživanja provedena na pilotima iz Drugog svjetskog rata pokazuju kako već i akutni stres može oštetiti funkciju prefrontalnog korteksa, odnosno smanjiti uspjeh u rješavanju zadataka koji zahtijevaju kompleksno razmišljanje (Broadbend 1971). Međutim, ista razina stresa može i poboljšati rezultate ako se radi o jednostavnijim ili dobro uvježbanim radnjama (Hartley i Adams 1974). Važan čimbenik u istraživanjima je osjećaj kontrole ispitanika (Arnsten 2009). Naime osobe koje su se osjećale kao da imaju kontrolu nad situacijom postizale su bolje rezultate (Glass et al. 1971).

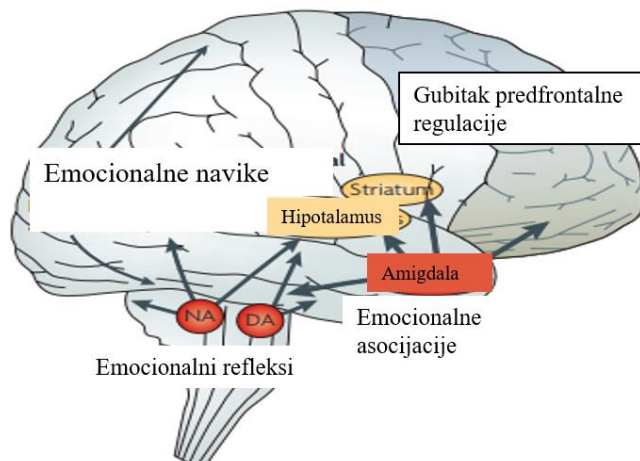
Kronični stres potiče strukturne promjene dendrita u prefrontalnom korteksu (Radley et al. 2006). Točnije, uzrokuje smanjenje granjanja dendrita i veličine neurona medijalnog dijela prefrontalnog korteksa, što se povezuje s povećanom kognitivnom rigidnosti (Radley et al. 2004) koja karakterizira psihičke poremećaje poput opsesivno-kompulzivnog poremećaja i depresije (Meiran et al. 2011). Kronični stres tijekom djetinjstva može imati veliki utjecaj na strukturu i funkciju PFC-a u odrasloj dobi (Arnsten 2009). Istraživanja na animalnim modelima pokazala su da, kada se mladi štakori izlože iznimno velikom stresu i odvoje od majke na dug period vremena, dolazi do značajnog skraćivanja dendrita i ponašanja nalik anksioznosti (Pascual i Zamora-León 2007). S druge strane, kratko odvajanje mladunaca majmuna od majke potiče otpornost životinje na stres u odrasloj dobi (Parker et al. 2005) i smanjuje ekspresiju glukokortikoidnih receptora u dorzolateralnom dijelu PFC-a (Patel et al. 2008).

Regije prefrontalnog korteksa iznimno su dobro povezane s drugim dijelovima mozga (Slika 3). Prefrontalni korteks i amigdala zajednički reguliraju odgovor mozga na stresne uvjete, stoga razlikujemo tzv. „*vicious*“ i „*delicious cycle*“ (Arnsten 2009). Kada uvjeti nisu stresni, PFC regulira inteligentno ponašanje, razmišljanje i emocije. Također, razine katekolamina su optimalne, budući da PFC može regulirati izlučivanje noradrenalina i dopamina. Ovo razdoblje naziva se „*delicious cycle*“ (Arnsten 2009), u kojem je ponašanje osobe promišljeno i kontrolirano. U uvjetima psihološkog stresa, amigdala posredno, preko hipotalamusa i moždanog debla, aktivira pojačano otpuštanje dopamina i noradrenalina (Arnsten 2009). Pri povišenim razinama ovih hormona glavnu ulogu regulacije preuzima amigdala (Debiec i LeDoux 2006) te se ovo stanje naziva „*vicious cycle*“, u kojem osoba reagira naglo i refleksno.

Predfrontalna regulacija prilikom nestresnih uvjeta



Predfrontalna regulacija prilikom stresnih uvjeta



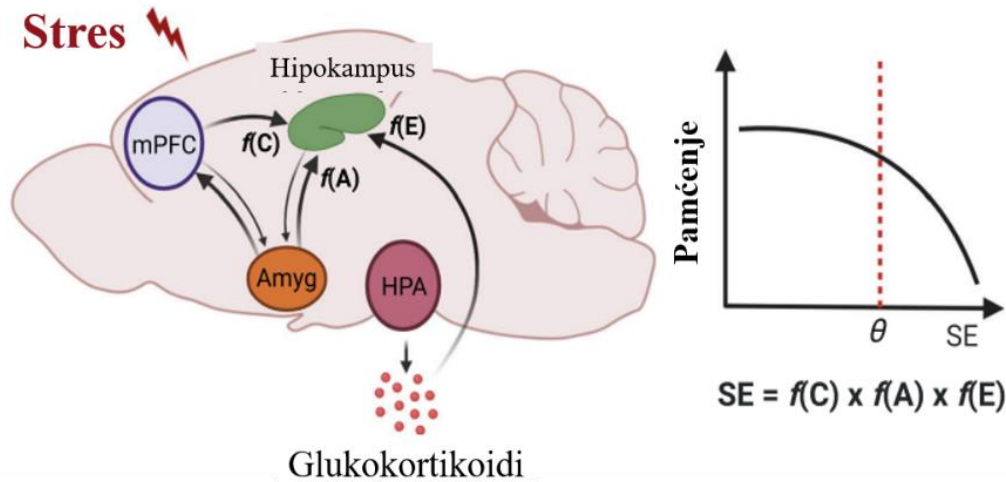
Slika 3. Prikaz regulacije ponašanja čovjeka u uvjetima bez psihološkog stresa (a) i uvjetima pojačanog psihološkog stresa (b). Zelena boja prikazuje područja mozga koja reguliraju emocije, a plava i plavo-zelena boja označava područja koja reguliraju razmišljanje i radnje. DMPFC, dorzomedijalni prefrontalni korteks, DLPFC, dorzolateralni prefrontalni korteks, rPFC, desni donji (lat. *right inferior*) dio prefrontalnog korteksa, VMPFC, ventromedijalni prefrontalni korteks, NA, noradrenalin, DA, dopamin (Arnsten 2009).

3.3. Hipokampus

Hipokampus je moždana struktura koja se nalazi u posteriornom dijelu limbičkog sustava, a ima važnu ulogu u učenju, pamćenju i prostornoj orijentaciji (Anand i Dhikav, 2012). Istraživanja su pokazala da akutni i kronični stres mogu uzrokovati neurofiziološke promjene hipokampusa koje negativno utječu na mehanizam pamćenja (E. J. Kim i J. J. Kim 2023). Kronični stres uzrokuje skraćivanje dendrita u piramidalnim neuronima hipokampusa i smanjenje razine neurogeneze i broja neurona (Roozendaal et al. 2009). Na razini ponašanja, stres smanjuje sposobnost učenja i pamćenja. Na primjer, kod ljudi u zadacima usmenog prisjećanja, a kod glodavaca pri snalaženja u prostoru (E. J. Kim i J. J. Kim 2023).

Na hipokampusu kunića 1970-ih godina otkriven je model dugotrajnog potenciranja (eng. *long-term potentiation*, LTP) (Purves et al. 2001). LTP je fenomen trajnog jačanja sinapsi nakon kratke stimulacije aferentnih živčanih vlakana visokom frekvencijom (Bliss i Lomo 1973), a smatra se glavnim modelom pamćenja sisavaca (Nicoll 2017). Godine 1987. provedeno je istraživanje koje je pokazalo da prerezi hipokampusa štakora koji su prethodno bili izloženi velikoj količini stresa imaju značajno nižu razinu LTP-a (Foy et al. 1987). Također, štakori koji su imali mogućnost bijega od izvora stresa imali su nepromijenjenu razinu LTP-a, za razliku od onih koji nisu mogli bježati, čiji LTP je bio smanjen (Shors et al. 1989). Spoznaja da stres utječe na promjenu LTP-a u hipokampusu značajna je jer može služiti kao svojevrsan neurofiziološki biljeg za usporedbu utjecaja različitih vrsta stresa na pamćenje (E. J. Kim i J. J. Kim 2023).

E. J. Kim i J. J. Kim 2023. godine uvode neurobiološki model koji definira fiziološki stres kao zbroj tri funkcijske komponente, odnosno objašnjavaju odgovor organizma na stres međusobnim djelovanjem prefrontalnog korteksa, amigdale i glukokortikoida (Slika 4.a). Funkcija pamćenja hipokampusa opada ako utjecaj stresa premaši prag otpornosti (Slika 4.b).



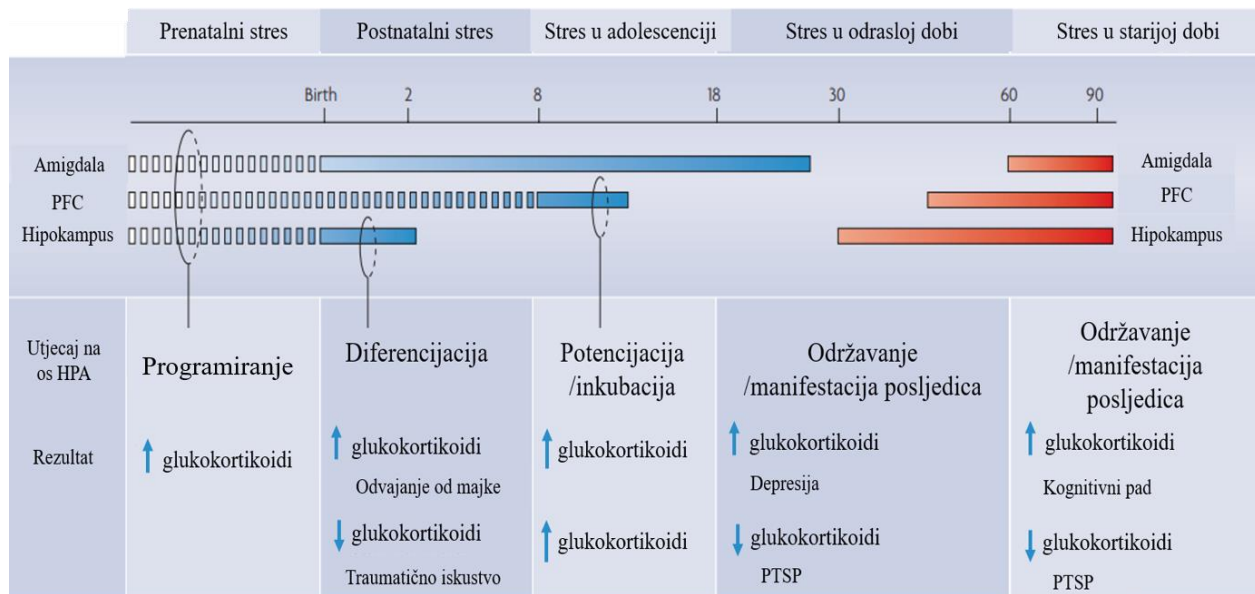
Slika 4. Prikaz odnosa stresa i hipokampusa (a) shematski i (b) matematičkim modelom. mPFC - medijalni predfrontalni korteks, Amyg, amigdala, HPA, hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda, f(A), funkcija amigdale, f(E), funkcija hipokampusa, f(C), funkcija predfrontalnog korteksa, SE, utjecaj stresa, θ , prag otpornosti (E. J. Kim i J. J. Kim 2023).

4. Utjecaj stresa na živčani sustav u različitim razdobljima života

Posljedice kroničnog stresa specifične su ovisno o životnom razdoblju u kojem se pojedinac nalazi (Lupien et al 2009).

4.1. Prenatalno razdoblje

Istraživanja na životinjskim modelima pokazala su da stres u najranijem razdoblju života „programira“ živčani sustav (Slika 5.) (Barker 1991). Dakle, stres u razdoblju razvoja djeluje kao okolišni faktor koji na mozak ostavlja trajne posljedice (Lupien 2009). Stres tijekom trudnoće uzrokuje povišenu razinu glukokortikoida kod majke (Cadet et al. 1986) te oni preko placente dolaze do fetusa i utječu na aktivnost HPA osi (Lupien 2009). Naime, kod štakora prenatalni stres dovodi to trajno pojačane aktivnosti hipokampusa, hipofize i nadbubrežne žlijezde (Seckl 2008). Nadalje, juvenilni i odrasli štakori izloženi stresu prije rođenja imaju manji broj glukokortikoidnih (GR) i mineralokortikoidnih receptora (MR) u hipokampusu (Weaver 2004), što može dovesti do pojačanog izlučivanja glukokortikoida (Lupien et al. 2009).



Slika 5. Model ciklusa stresa. PFC, prefrontalni korteks, PTSP, posttraumatski stresni poremećaj (Lupien et al. 2009).

Sukladno sa životinjskim modelima, i kod ljudi stres majke tijekom trudnoće dovodi do pojačane aktivnosti osi HPA kod djece (O'Connor 2005). Osim toga, depresija (Hedegaard 1993), anksioznost (Orr i Miller 1995) ili liječenje glukokortikoidima (Kapoor et al. 2008) tijekom trudnoće povezani su s ispodprosječnom porođajnom težinom novorođenčeta. Također, pokazalo se da su niska porođajna težina i nedostatak majčinske skrbi povezani sa smanjenim volumenom hipokampusa u odrasloj dobi (Buss et al. 2007).

4.2. Postnatalno razdoblje

Istraživanja na primatima pokazala su da stresori poput nepredvidivog odvajanja mladunčeta od majke uzrokuju povišenu koncentraciju CRH u cerebrospinalnoj tekućini (Sanchez 2005). Također, stres dovodi do promjene normalne cirkadijane fluktuacije razine kortizola tijekom dana; ujutro je niži, a tijekom dana nešto viši od normalne vrijednosti (Sanchez 2006).

U slučaju djece, pokazano je da ona koja pohađaju cjelodnevne vrtičke programe imaju nešto višu razinu glukokortikoida od onih koji ostaju s roditeljima (Gunnar i Donzella. 2002). No, istraživanja na slučajevima djece bez odgovarajuće roditeljske skrbi koja su odrasla u institucijama prikazuju

nižu bazalnu razinu glukokortikoida, kao što je to uočeno kod životinjskih modela (Gunnar i Donzella. 2002).

U ranom djetinjstvu odvija se velik dio rasta amigdale, koja doseže svoj maksimalan volumen u 4. godini života (Shaw et al. 2008). Upravo zbog toga kronični stres u ranom djetinjstvu može imati negativni učinak na razvoj amigdale (Tottenham et al. 2010), koja je ključna za učenje te emocionalno i društveno ponašanje djeteta (Pechtel i Pizzagalli 2011).

4.3. Adolescencija

Istraživanja na životinjskim modelima pokazala su da stres u adolescenciji dovodi do više razine glukokortikoida u mozgu nego slična iskustva u odrasloj dobi (Lupien et al. 2009). Budući da se mozak u adolescenciji razvija i raste, podložniji je stresu od mozga odrasle osobe (Lupien et al. 2009). To potvrđuje istraživanje iz 2003. godine prema kojem povišene razine glukokortikoida prije puberteta, no ne i nakon, utječu na ekspresiju gena za podjedinice N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora u hipokampusu (Lee et al. 2003). NMDA receptor je jedan od tri tipa ionotropnih glutamatnih receptora u središnjem živčanom sustavu sisavaca, čiji sastav podjedinica određuje njegovo fiziološko djelovanje (Lee et al. 2003). Istraživanja pokazuju visoku koncentraciju mRNA glukokortikoidnih receptora u adolescenciji i kasnoj odrasloj dobi, u usporedbi s djetinjstvom i starijom životnom dobi (Perlman et al. 2007).

Adolescencija je razdoblje značajnog razvoja frontalnog režnja (O'Donnell et al. 2005). Iz tog razloga PFC je posebno osjetljiv na negativan utjecaj stresa (Lupien et al. 2009). Pri kontinuiranoj izloženosti stresu u pubertetu dolazi do promjena u volumenu sive tvari u predfrontalnom korteksu te smanjenja volumena prednjeg cingularnog korteksa (eng. *anterior cingulate cortex*, ACC) (Lyons-Ruth et al. 2000). Također, adolescencija može biti tzv. period inkubacije, odnosno posljedice dugotrajnog stresa u djetinjstvu mogu postati vidljive tek nakon puberteta (Slika 5.) (Lupien et al. 2009).

Kronični stres tijekom puberteta uzrokuje smanjeni volumen hipokampusa u odrasloj dobi (Isgor et al. 2004). U razdoblju adolescencije povećana je i aktivnost osi HPA (Gunnar et al. 2009). Razlog tome može biti naglo otpuštanje spolnih hormona u pubertetu, budući da steroidni hormoni

djeluju na os HPA (McCormick i Mathews 2007). McCormick i Mathews 2007. godine zaključuju da trajna izloženost stresorima u adolescenciji dovodi do trajnih promjena u kogniciji i ponašanju.

4.4. Odrasla dob

Prema istraživanjima na životinjskim modelima, u odrasloj dobi kratkotrajan stres zapravo poboljšava funkcije hipokampusa poput učenja i pamćenja (Diamond et al. 1992), s obzirom da ovakav porast glukokortikoida ima ulogu pojačanja kognicije prilikom suočavanja s izazovom ili problemom (Lupien et al. 2009). Mehanizam iza ovog procesa je jednim dijelom pod kontrolom adrenergičnog sustava u bazolateralnim jezgrama amigdale (Vouimba et al. 2007). S druge strane, kronični stres ili pretjerana izloženost glukokortikoidima uzrokuje atrofiju dendrita piramidalnih neurona hipokampusa (Magarinos i McEwen 1995). Međutim, za pojavu ovih posljedica potrebno je nekoliko tjedana te nakon uklanjanja stresora, nestaju kroz 10 dana (Conrad et al. 1999). Posljedice stresnih situacija, koje u djetinjstvu i pubertetu trajno oštećuju mozak, u odrasloj dobi su često slabije i reverzibilne kroz par tjedana u kojima osoba nije izložena stresu (Lupien et al. 2009).

Značajno promijenjenu razinu glukokortikoida imaju uglavnom pojedinci koji su proživjeli traumu u djetinjstvu koja je utjecala na pojavu psihopatologije u odrasloj dobi (Lupien et al. 2009). Velik broj istraživanja pokazao je povišenu bazalnu razinu glukokortikoida kod ljudi oboljelih od nekog oblika depresije (Burke et al. 2005). S druge strane, niske koncentracije glukokortikoida povezane su s PTSP-om (Slika 5.) (Meewisse et al. 2007). Osim toga, obilježja depresije i PTSP-a kod odraslih su i smanjen volumen i funkcija hipokampusa (Videbech i Ravnkilde 2004, Smith 2005).

Također, kod muškaraca volumen hipokampusa počinje se smanjivati već početkom drugog desetljeća, dok u žena ovaj proces počinje tek u 40-ima, a razlog tome mogao bi biti zaštitni učinak estrogena na neurone hipokampusa (Pruessner et al. 2000).

4.5. Starija životna dob

U odrasloj i starijoj dobi stresu su najizloženiji oni dijelovi mozga koji najbrže propadaju (Lupien et al. 2009). Volumen amigdale počinje se smanjivati u 60-im godinama života (Giedd et al. 1996).

Zdravi, stariji pojedinci imaju više dnevne razine kortizola od mlađih (Raskind et al. 1994), a longitudinalno istraživanje pokazalo je da su povišene razine glukokortikoida u plazmi u negativnoj korelaciji s volumenom hipokampusa i pamćenjem (Lupien et al. 1998).

Tzv. hipoteza neurotoksičnosti objašnjava odnos između izloženosti glukokortikoidima i atrofije hipokampusa (Sapolsky et al. 1986, Gilbertson et al. 2002). Glukokortikoidi djeluju sinergistički s aminokiselinama poput glutamata, koje imaju ulogu ekscitacijskih neurotransmitera, te zbog toga mogu dovesti to neurotoksičnosti (Canet et al. 2022). Naime, dulja izloženost hormonima stresa smanjuje sposobnost obrane neurona te su time izloženiji neurotoksinima i brže propadaju (Sapolsky et al. 1986). Sličan proces odvija se i u prefrontalnom korteksu (Lowy et al. 1995).

Glavni rizični faktor Alzheimerove bolesti je starenje, a rizik obolijevanja udvostručuje se svakih 5 godina nakon 65. godine života (Canet et al. 2018). Budući da su poteškoće u pamćenju jedan od glavnih simptoma Alzheimerove bolesti, provedena su istraživanja koja bi potvrdila ili opovrgnula povezanost obolijevanja s izloženosti stresu. Danas znamo da kronični stres ili poremećaji povezani sa stresom razvijeni u adolescenciji ili odrasloj dobi mogu povećati vjerojatnost oboljenja od Alzheimerove bolesti u starijoj životnoj dobi (Querfurth and Laferla, 2010). To podupire i činjenica da je koncentracija kortizola u plazmi i cerebrospinalnoj tekućini kod pojedinaca s Alzheimerovom bolesti viša nego kod zdravih osoba (Csernansky et al. 2006, Hoogendijk et al. 2006). Istraživanja na transgeničnim životinjskim modelima s Alzheimerovom bolešću pokazuju da inducirani kronični stres ubrzava kognitivni pad, potiče greške u obradi proteina prekursora amiloida (eng. *amyloid precursor protein*, APP) te pojačava nastanak plaka na moždanim strukturama (Green et al. 2006). Plak je sačinjen uglavnom od netopivih, izvanstaničnih nakupina amiloid- β peptida, a nastaje uglavnom u područjima mozga zaduženim za pamćenje i emocionalnu regulaciju te uzrokuje naglo pogoršanje kognitivnih funkcija (Canet et al. 2022). S obzirom na ova saznanja, važno je ograničiti liječenje pacijenata s predispozicijama razvoja Alzheimerove bolesti terapijom kortikosteroidima tijekom života (Canet et al. 2022).

5. Otpornost na stres

Otpornost na stres definira se kao sposobnost prilagodbe pojedinca na akutni stres ili traumu (Feder et al. 2009). Istraživanje ove teme započelo je 70-ih godina 20. stoljeća s grupom znanstvenika

kojima su predmet istraživanja bila djeca koja su se normalno fiziološki i socijalno razvijala unatoč problematičnom djetinjstvu (Masten 2001). Cilj je bio osmisliti integrativni model otpornosti ispitujući odgovore na stres na nekoliko fenotipskih razina, poput ponašanja, ali i fizioloških mjerenja neurokemijskih sustava (Zhou et al. 2008).

5.1. Fiziološki faktori

Adaptivni fiziološki odgovor na akutni stres baziran je na procesu koji nazivamo alostaza (Osório et al. 2017). Funkcija alostaze je održavanje homeostaze tijekom promijenjenih okolišnih uvjeta (Karatsoreos i McEwen 2011). Razni neurokemijski spojevi imaju važnu ulogu u regulaciji odgovora živčanog sustava na stres.

Noradrenalin je katekolamin prisutan u središnjem i perifernom živčanom sustavu koji u stresnim trenucima djeluje kao neurotransmiter (Southwick et al. 1999). Veća koncentracija noradrenalina inhibira funkciju prefrontalnog korteksa (Krystal i Neumeister 2009), kao što je objašnjeno u 3. poglavlju.

Neuropeptid Y (NPY) je peptid sačinjen od 36 aminokiselina koji djeluje kao neurotransmiter u mozgu sisavaca (Osório et al. 2017). Sintetizira se u hipotalamusu, a pokazano je da ima funkciju smanjenja anksioznosti, stresa, percepcije boli, i snižavanja krvnog tlaka (Southwick et al. 1999, Heilig i Widerlov 1995). NPY se otpušta kada je aktiviran simpatički živčani sustav, a danas se istražuje kao potencijalna terapija za liječenje i olakšavanje simptoma PTSP-a (Osório et al. 2017).

Galanin je neuropeptid od 30 aminokiselina kodiran genom *GAL*, koji ima jaku ekspresiju u mozgu i važan je u odgovoru simpatičkog živčanog sustava (Osório et al. 2017). Iako točna uloga galanina još nije poznata, pretpostavlja se da ima značajnu zaštitnu ulogu u perifernom živčanom sustavu i poticanju neurogeneze (Evans et al. 1993, Mechenthaler 2008).

Dehidroepiandrosteron (DHEA) je hormon koji se luči s kortizolom, smanjuje njegov negativan utjecaj te zbog toga ima ključnu ulogu u otpornosti (Russo et al. 2012). Brojna istraživanja provedena na američkim vojnicima pokazuju da oni vojnici koji bolje podnose akutni stres imaju veći omjer DHEA-e i kortizola u krvi (Morgan et al. 2004, Morgan et al. 2009, Taylor 2013).

5.2. Genetički faktori

Složene interakcije između genetičke pozadine pojedinca i njegove izloženosti stresu određuju stupanj prilagodljivosti odgovora na stres (Feder et al. 2009). Ova povezanost gena i utjecaja okoline posebno je bitna u istraživanjima mentalnih poremećaja poput depresije i PTSP-a, budući da bi takva otkrića mogla značajno pomoći u liječenju istih.

Regulacija osi HPA pod genetičkom je kontrolom. Istraživanje provedeno na dvije neovisne populacije pokazalo je da polimorfizmi i haplotipovi receptorskog gena za CRH tip 1 (*CRHR1*) ublažavaju utjecaj zlostavljanja u djetinjstvu na razvoj simptoma depresije u odrasloj dobi (Bradley et al. 2008).

Transporter serotonina u mozgu uključen je u povratni unos serotonina u živčane stanice nakon neuralne stimulacije (Xie et al. 2009). Pokazano je da polimorfizam promotorske regije gena transportera serotonina (5-HTTLPR) regulira gensku ekspresiju, odnosno kraći, manje funkcionalni aleli povezani su s povećanom osjetljivošću na stresore (Karg et al. 2011).

Katehol-O-metiltransferaza (eng. *catechol-O-methyltransferase*, COMT) je enzim koji razgrađuje dopamin, adrenalin i noradrenalin (Osório et al. 2017). Ovaj enzim kodira gen *COMT*, u kojem je otkriven polimorfizam Val158Met (Osório et al. 2017). Zbog zamjene jednog nuleotida u ovom genu dolazi do promjene jedne aminokiseline valin u metionin (Serrano et al. 2019). Naime, polimorfizam Val158Met zbog smanjene enzimatske aktivnosti alela Met dovodi do povišene razine dopamina u PFC-u i smatra se da poboljšava prefrontalnu funkciju i kogniciju u normalnim uvjetima (Hill et al. 2018, Mandelli et al. 2007) Međutim, u stresnim uvjetima Val-homozigoti imaju prednost zbog boljeg emocionalnog procesiranja, jer pojedinci s Met-alelom pokazuju pojačanu reaktivnost na podražaje i veću kognitivnu rigidnost (Kilford et al. 2015). Zbog toga se polimorfizam Val158Met potencijalno može povezati s manjom otpornošću na stres (Serrano et al. 2019).

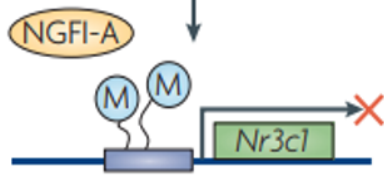
5.3. Epigenetički mehanizmi

Epigenetičke mehanizme čine svi molekularni mehanizmi koji moduliraju ekspresiju genotipa u određeni fenotip (Dupont et al. 2009). Odnose se na stabilne promjene u strukturi kormatina koje uzrokuju promjene u ekspresiji gena a nisu rezultat promjene sekvence DNA, poput metilacije DNA i acetilacije i metilacije histona (Tsankova et al. 2007).

Istraživanje Meaney i Szyf (2005) na životinjskom modelu pokazalo je epigenetički utjecaj na otpornost na stres. Količina brige majke za mladunce utjecala je na njihovu ekspresiju transkripcijskog faktora faktor-inducibilnog proteina A za živčani rast (eng. *transcription factor nerve growth factor-inducible protein A*, NGFI-A) u hipokampusu. NGFI-A povećava metilaciju gena glukokortikoidnih receptora u hipokampusu. Mladunci štakora čije majke su pružale više pažnje imali su veću ekspresiju gena GR-a i time niže razine kortikosterona i anksioznog ponašanja (Slika 6.) (Meaney i Szyf 2005). Ovakav epigenetički utjecaj primjećen je i kod ljudi, McGowan et al. (2009) pokazali su da pojedinci koji su doživjeli zlostavljanje u djetinjstvu imaju pojačanu metilaciju promotora gena za GR, što smanjuje njegovu ekspresiju i potiče razvoj anksioznosti.

Acetilacija histona je biokemijski proces acetilacije lizina u jezgri histona te je također značajan za regulaciju gena. (Covington et al. 2009). Prema istraživanjima na životinjskim modelima, acetilacija histona zabilježena je u nekoliko regija hipokampusa nakon izloženosti akutnom stresu te bi zbog toga mogla imati ulogu u pamćenju tijekom stresnog razdoblja (Sun et al. 2013).

Niska razina brige za mladunce



↓ Ekspresija GR gena

Visoka razina kortikosterona
Visoka razina anksioznog
ponašanja

Visoka razina brige za mladunce



↑ Ekspresija GR gena

Niska razina kortikosterona
Niska razina anksioznog
ponašanja

Slika 6. Epigenetički mehanizam odgovora na stres na životinjskom modelu NGFI-A, transkripcijski faktor-inducibilnog proteina A za živčani rast, GR, glukokortikoidni receptor, M, metilna skupina, Nr3c1, gen za glukokortikoidni receptor. (Meaney i Szyf 2005).

6. Zaključak

Od 20. stoljeća do danas postignut je veliki napredak u istraživanju učinka stresa i mehanizama otpornosti na isti. Odgovor živčanog sustava na akutni stres reguliran je neuroendokrinim mehanizmom osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. S druge strane, kronični stres može imati štetne posljedice na organizam pojedinca te potencijalno dovesti do razvoja psihopatoloških promjena. Ovisno o dobi u kojoj dolazi do izloženosti većem stresoru, posljedice se razlikuju. Prenatalni razvoj i djetinjstvo ključni su za pravilan razvoj dijelova mozga poput amigdale i hipokampusa, te izloženost stresu u tom razdoblju života može dovesti do ozbiljnih posljedica u tim regijama mozga. Upravo se te posljedice mogu manifestirati kasnije u životu u obliku psihičkih poremećaja. S druge strane, starenjem cijelog organizma i živčani sustav počinje propadati, pa su tako u starijoj životnoj dobi stresu najizloženiji oni dijelovi mozga koji najbrže stare. Budući da starenjem dolazi do kognitivnog pada, najosjetljiviji su prefrontalni korteks i hipokampus. Kada govorimo o otpornosti pojedinca na stres, važno je uzeti u obzir individualne socijalne, psihološke i biološke karakteristike. Upravo zbog toga je teško iznijeti općeniti model otpornosti, jer o iskustvu pojedinca i njegovoj genetičkoj pozadini ovisi koliko će on biti podložan stresu. Danas imamo nove informacije koje će se koristiti za daljnji razvoj i klinička istraživanja kako bi se povećalo razumijevanje uzroka psihičkih poremećaja i pospješilo njihovo liječenje. Sukladno tome, smatram da je važno nastaviti istraživati u području neurobiologije kako bismo i u budućnosti došli do novih otkrića od istog značaja.

7. Literatura:

- Anand K. S., Dhikav V. (2012): Hippocampus in health and disease: An overview. *Ann Indian Acad Neurol.* 15(4): 239-46.
- Arnsten A. F. (2009): Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nat Rev Neurosci.* 10(6): 410-22.
- Barker D. J. (1991): The foetal and infant origins of inequalities in health in Britain. *J. Public Health Med.* 13: 64–68.
- Bliss T. V., Lomo T. (1973): Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol.* 232: 331–56.
- Bradley R. G. et al. (2008): Influence of child abuse on adult depression: moderation by the corticotropin-releasing hormone receptor gene. *Arch. Gen. Psychiatry* 65: 190–200.
- Broadbent D. (1971): *Decision and Stress.* Academic Press, London
- Burke H. M., Davis M. C., Otte C., Mohr D. C. (2005): Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 30: 846–856.
- Buss C. et al. (2007): Maternal care modulates the relationship between prenatal risk and hippocampal volume in women but not in men. *J. Neurosci.* 27: 2592–2595.
- Cadet R., Pradier P., Dalle M., Delost P. (1986): Effects of prenatal maternal stress on the pituitary adrenocortical reactivity in guinea-pig pups. *J. Dev. Physiol.* 8: 467–475.
- Canet G., Chevallier N., Zussy C., Desrumaux C., and Givalois L. (2018): Central Role of Glucocorticoid Receptors in Alzheimer’s Disease and Depression. *Frontiers in Neuroscience* 12: 739.
- Canet G., Zussy C., Hernandez C., Chevallier N., Marchi N., Desrumaux C., and Givalois L. (2022): Chronic glucocorticoids consumption triggers and worsens experimental Alzheimer’s disease-like pathology by detrimental immune modulations. *Neuroendocrinology*, 112(10): 982-997.
- Conrad C. D., LeDoux J. E., Magarinos A. M., McEwen B. S. (1999): Repeated restraint stress facilitates fear conditioning independently of causing hippocampal CA3 dendritic atrophy. *Behav. Neurosci.* 113: 902–913.
- Covington H. E., 3rd, Maze I., LaPlant Q. C., et al. (2009): Antidepressant actions of histone deacetylase inhibitors. *J Neurosci.* 29: 11451–11460.

- Csernansky J. G., Dong H., Fagan A. M., Wang L., Xiong C., Holtzman D. M., et al. (2006): Plasma cortisol and progression of dementia in subjects with Alzheimer-type dementia. *Am. J. Psychiatry* 163: 2164–2169.
- Debiec J., LeDoux J. E. (2006): Noradrenergic signaling in the amygdala contributes to the reconsolidation of fear memory: treatment implications for PTSD. *Ann. NY Acad. Sci.* 1071: 521–524.
- Deminiere J. M. et al. (1992): Increased locomotor response to novelty and propensity to intravenous amphetamine self-administration in adult offspring of stressed mothers. *Brain Res.* 586: 135–139.
- Diamond D. M., Bennett M. C., Fleshner M., Rose G. M. (1992): Inverted-U relationship between the level of peripheral corticosterone and the magnitude of hippocampal primed burst potentiation. *Hippocampus* 2: 421–430.
- Donley M. P., Schulkin J., Rosen J. B. (2005): Glucocorticoid receptor antagonism in the basolateral amygdala and ventral hippocampus interferes with long-term memory of contextual fear. *Behav. Brain Res.* 164: 197–205.
- Dupont C., Armant D. R., Brenner C. A. (2009): Epigenetics: definition, mechanisms and clinical perspective. *Semin Reprod Med.* 5: 351-7.
- Evans H., Baumgartner M., Shine J., Herzog H. (1993): Genomic organization and localization of the gene encoding human preprogalanin. *Genomics.* 18: 473–477.
- Feder A., Nestler E. J., and Charney D. S. (2009): Psychobiology and molecular genetics of resilience. *Nature neuroscience* 10: 446-457.
- Foy M. R., Stanton M. E., Levine S., Thompson R. F. (1987): Behavioral stress impairs long-term potentiation in rodent hippocampus. *Behav Neural Biol.* 48: 138–49
- Giedd J. N. et al. (1996): Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development: ages 4–18. *Cereb. Cortex* 6: 551–560.
- Gilbertson M. W. et al. (2002): Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nature Neurosci.* 5: 1242–1247.
- Giubilei F. et al. (2001): Altered circadian cortisol secretion in Alzheimer’s disease: clinical and neuroradiological aspects. *J. Neurosci. Res.* 66: 262–265.
- Glass D. C., Reim B., Singer J. E. (1971): Behavioral consequences of adaptation to controllable and uncontrollable noise. *J. exp. Social Psychol.* 7: 244–257.
- Guilliams T. G., Edwards, L. (2010): Chronic stress and the HPA axis. *The standard*, 9(2): 1-12.

Gunnar M. R., Donzella, B. (2002): Social regulation of the cortisol levels in early human development. *Psychoneuroendocrinology* 27: 199–220.

Gunnar M. R., Wewerka S., Frenn K., Long J. D., Griggs C. (2009): Developmental changes in hypothalamus-pituitary-adrenal activity over the transition to adolescence: normative changes and associations with puberty. *Dev. Psychopathol.* 21: 69–85.

Hartley L. R., Adams R. G. (1974): Effect of noise on the Stroop test. *J. exp. Psychol.* 102: 62–66.

Hedegaard M., Henriksen T. B., Sabroe S., Secher N. J. (1993): Psychological distress in pregnancy and preterm delivery. *BMJ* 307: 234–239.

Heilig M., Widerlov E. (1995): Neurobiology and clinical aspects of neuropeptide Y. *Crit Rev Neurobiol.* 9: 115–136.

Hill L.D., Lorenzetti M.S., Lyle S.M., Fins A.I., Tartar A., Tartar J.L. (2018): Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism associates with affect and cortisol levels in women. *Brain and Behavior* 8(2): e00883.

Hoogendijk W. J., Meynen G., Endert E., Hofman M. A., Swaab D. F. (2006): Increased cerebrospinal fluid cortisol level in Alzheimer's disease is not related to depression. *Neurobiol. Aging* 27: 780.e1–780.e2.

Isgor C., Kabbaj M., Akil H., Watson S. J. (2004): Delayed effects of chronic variable stress during peripubertal-juvenile period on hippocampal morphology and on cognitive and stress axis functions in rats. *Hippocampus* 14: 636–648.

Kapoor A., Petropoulos S., Matthews S. G. (2008): Fetal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis function and behavior by synthetic glucocorticoids. *Brain Res. Rev.* 57: 586–595.

Karatsoreos I. N., McEwen B. S. (2011): Psychobiological allostasis: Resistance, resilience and vulnerability. *Trends Cogn Sci.* 15: 576–584.

Karg K, Burmeister M, Shedden K, Sen S. (2011): The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Arch Gen Psychiatry.* 68(5): 444-54.

Kim E.J., Kim J.J. (2023): Neurocognitive effects of stress: a metaparadigm perspective. *Mol Psychiatry.* 28: 1-14.

Krystal J. H., Neumeister A. (2009): Noradrenergic and serotonergic mechanisms in the neurobiology of posttraumatic stress disorder and resilience. *Brain Res.* 1293: 13–23.

- Lee P. R., Brady D., Koenig J. I. (2003): Corticosterone alters N-methyl-D-aspartate receptor subunit mRNA expression before puberty. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 115: 55–62.
- Liang K. C., Juler R. G., McGaugh J. L. (1986): Modulating effects of posttraining epinephrine on memory: involvement of the amygdala noradrenergic system. *Brain Res.* 368: 125–133.
- Lowy M. T., Wittenberg L., Yamamoto B. K. (1995): Effect of acute stress on hippocampal glutamate levels and spectrin proteolysis in young and aged rats. *J Neurochem.* 65(1): 268-74.
- 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.
- Lupien S. J. et al. (1998): Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nature Neurosci.* 1: 69–73.
- Lyons-Ruth K., Wolfe R., Lyubchik A. (2000): Depression and the parenting of young children: making the case for early preventive mental health services. *Harv. Rev. Psychiatry* 8: 148–153.
- Magarinos A. M., McEwen B. S. (1995): Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: involvement of glucocorticoid secretion and excitatory amino acid receptors. *Neuroscience* 69: 89–98.
- Mandelli L., Serretti A., Marino E., Pirovano A., Calati R., Colombo C. (2007): Interaction between serotonin transporter gene, catechol-O-methyltransferase gene and stressful life events in mood disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 10: 437–447.
- Masten A. S. (2001): Ordinary magic. Resilience processes in development. *Am. Psychol.* 56: 227–238.
- McCormick C. M., Mathews I. Z. (2007): HPA function in adolescence: role of sex hormones in its regulation and the enduring consequences of exposure to stressors. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 86: 220–233.
- McEwen B. S., Bowles N. P., Gray J. D., Hill M. N., Hunter R. G., Karatsoreos I. N., Nasca C. (2015): Mechanisms of stress in the brain. *Nat Neurosci.* 18(10): 1353-63.
- McEwen B. S. (1998): Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann. NY Acad. Sci.* 840: 33–44.
- McEwen B. S. (2007): Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol. Rev.* 87: 873–904.
- McGaugh J. L., Roozendaal B. (2002): Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain. *Curr. Opin. Neurobiol.* 12: 205–210.

- McGaugh J. L. (2000): Memory--a century of consolidation. *Science* 287: 248–251.
- McGowan P. O., Sasaki A., D’Alessio A. C., et al. (2009): Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci.* 12: 342–348.
- Meaney M. J., Szyf M. (2005): Environmental programming of stress responses through DNA methylation: life at the interface between a dynamic environment and a fixed genome. *Dialogues Clin. Neurosci.* 7: 103–123.
- Mechenthaler I. (2008): Galanin and the neuroendocrine axes. *Cell Molec Life Sci.* 65: 1826–1835.
- Meewisse M. L., Reitsma J. B., De Vries G. J., Gersons B. P., Olf M. (2007): Cortisol and post-traumatic stress disorder in adults: systematic review and metaanalysis. *Br. J. Psychiatry* 191: 387–392.
- Meiran N., Diamond G. M., Toder D., Nemets B. (2011): Cognitive rigidity in unipolar depression and obsessive compulsive disorder: Examination of task switching, Stroop, working memory updating and post-conflict adaptation, *Psychiatry Research* 185(1-2): 149-56.
- Morgan C. A., 3rd, Rasmusson A. M., Pietrzak R. H., Coric V., Southwick S. M. (2009): Relationships among plasma dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate, cortisol, symptoms of dissociation, and objective performance in humans exposed to underwater navigation stress. *Biol Psychiatry.* 66: 334–340.
- Morgan C. A., 3rd, Southwick S. M., Hazlett G. A., et al. (2004): Relationships among plasma dehydroepiandrosterone sulfate and cortisol levels, symptoms of dissociation, and objective performance in humans exposed to acute stress. *Arch Gen Psychiatry.* 61: 819–825.
- Murmu, M. S. et al. (2006): Changes of spine density and dendritic complexity in the prefrontal cortex in offspring of mothers exposed to stress during pregnancy. *eur. J. Neurosci.* 24: 1477–1487.
- Nicoll R. A. (2017): A Brief History of Long-Term Potentiation. *Neuron.* 93: 281–90.
- Noseworthy M. D., Levine B., Dennis M. (2005): Cortical thickness of the frontopolar area in typically developing children and adolescents. *Neuroimage* 24: 948–954.
- O’Connor T. G. et al. (2005): Prenatal anxiety predicts individual differences in cortisol in pre-adolescent children. *Biol. Psychiatry* 58: 211–217.
- O'Donnell S., Noseworthy M. D., Levine B., Dennis M. (2005): Cortical thickness of the frontopolar area in typically developing children and adolescents. *Neuroimage* 24: 948–954.
- Orr S. T., Miller C. A. (1995): Maternal depressive symptoms and the risk of poor pregnancy outcome. Review of the literature and preliminary findings. *Epidemiol. Rev.* 17: 165–171.

- Osório C., Probert T., Jones E., Young A.H. and Robbins I. (2017): Adapting to stress: understanding the neurobiology of resilience. *Behavioral Medicine*, 43(4): 307-322.
- Parker K. J., Buckmaster C. L., Justus K. R., Schatzberg A. F., Lyons D. M. (2005): Mild early life stress enhances prefrontal-dependent response inhibition in monkeys. *Biol. Psychiatry* 57: 848–855.
- Pascual R., Zamora-León S. P. (2007): Effects of neonatal maternal deprivation and postweaning environmental complexity on dendritic morphology of prefrontal pyramidal neurons in the rat. *Acta Neurobiol. exp. (Wars.)* 67: 471–479.
- Patel P. D., Katz M., Karssen A. M., Lyons D. M. (2008): Stress-induced changes in corticosteroid receptor expression in primate hippocampus and prefrontal cortex. *Psychoneuroendocrinology* 33: 360–367.
- Pechtel P., Pizzagalli D. A. (2011): Effects of early life stress on cognitive and affective function: an integrated review of human literature. *Psychopharmacology (Berl.)* 214(1): 55-70.
- Perlman W. R., Webster M. J., Herman M. M., Kleinman J. E., Weickert C. S. (2007): Age-related differences in glucocorticoid receptor mRNA levels in the human brain. *Neurobiol. Aging* 28: 447–458.
- Pruessner J. C. et al. (2000): Volumetry of hippocampus and amygdala with high-resolution MRI and threedimensional analysis software: minimizing the discrepancies between laboratories. *Cereb. Cortex* 10: 433–442.
- Purves D., Augustine G. J., Fitzpatrick D., Lawrence C. K., Lamantia A. S., O McNamara J., Williams M. (2001): *Long-Term Synaptic Potentiation*. U: Augustine G.J. (ur.) *Neuroscience*. Oxford University Press, Sinauer Associates, 2nd edition.
- Querfurth H. X., Laferla F. M. (2010): Alzheimer’s disease. *N. Engl. J. Med.* 362: 329–344.
- Radley J. J., Sisti H. M., Hao J., Rocher A. B., McCall T., Hof P. R., McEwen B. S., Morrison J. H. (2004): Chronic behavioral stress induces apical dendritic reorganization in pyramidal neurons of the medial prefrontal cortex. *Neuroscience*. 125(1): 1-6.
- Radley J. J. et al. (2006): Repeated stress induces dendritic spine loss in the rat medial prefrontal cortex. *Cereb. Cortex* 16: 313–320.
- Raskind M. A., Peskind E. R., Wilkinson C. W. (1994): Hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation and human aging. *Ann. NY Acad. Sci.* 746: 327–335.
- Reul J. M., de Kloet E. R. (1985): Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology* 117: 2505–2511.

Roozendaal B., McEwen B. S. Chattarji S. (2009): Stress, memory and the amygdala. *Nature neuroscience* 10: 423-433.

Roozendaal B., McGaugh J. L. (1997): Glucocorticoid receptor agonist and antagonist administration into the basolateral but not central amygdala modulates memory storage. *Neurobiol. Learn. Mem.* 67: 176–179.

Russo S. J., Murrough J. W., Han M. H., Charney D. S., Nestler E. J. (2012): Neurobiology of resilience. *Nat Neurosci.* 15: 1475–1484.

Sanchez M. M. (2006): The impact of early adverse care on HPA axis development: nonhuman primate models. *Horm. Behav.* 50: 623–631.

Sanchez M. M. et al. (2005): Alterations in diurnal cortisol rhythm and acoustic startle response in nonhuman primates with adverse rearing. *Biol. Psychiatry* 57: 373–381.

Sapolsky R. M., Krey L. C., McEwen, B. S. (1986): The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr. Rev.* 7: 284–301.

Seckl J. R. (2008): Glucocorticoids, developmental ‘programming’ and the risk of affective dysfunction. *Prog. Brain Res.* 167: 17–34.

Selye H. (1975): Confusion and Controversy in the Stress Field, *Journal of Human Stress*, 1: 2, 37-44

Serrano J. M., Banks J. B., Fagan T. J., Tartar, J. L. (2019): The influence of Val158Met COMT on physiological stress responsivity. *Stress*, 22(2): 276-279.

Shaw P., Kabani N. J., Lerch J. P., Eckstrand K., Lenroot R., Gogtay N., et al. (2008): Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex. *J Neurosci.* 3586–94.

Sheline, Y. I. (2003): Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol. Psychiatry* 54: 338–352.

Sherwood, L. (2013): *Human physiology: From cells to systems.* (8th ed.) Brooks/Cole, Cengage Learning.

Shors T. J., Seib T. B., Levine S., Thompson R. F. (1989): Inescapable versus escapable shock modulates long-term potentiation in the rat hippocampus. *Science.* 244: 224–6

Smith M. E. (2005): Bilateral hippocampal volume reduction in adults with post-traumatic stress disorder: a metaanalysis of structural MRI studies. *Hippocampus* 15: 798–807.

- Southwick S. M., Bremner J. D., Rasmusson A. M., Morgan C. A., 3rd, Arnsten A., Charney D. S. (1999): Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 46: 1192–1204.
- Sun H., Kennedy P. J., Nestler E. J. (2013): Epigenetics of the depressed brain: Role of histone acetylation and methylation. *Neuropsychopharmacol*. 38: 124–137.
- Taylor M. K. (2013): Dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate: Anabolic, neuroprotective, and neuroexcitatory properties in military men. *Mil Med*. 178: 100–106.
- Tsankova N., Renthal W., Kumar A., Nestler E. J. (2007): Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nature Rev. Neurosci*. 8: 355–367.
- Vallee M. et al. (1997): Prenatal stress induces high anxiety and postnatal handling induces low anxiety in adult offspring: correlation with stress-induced corticosterone secretion. *J. Neurosci*. 17: 2626–2636.
- Vallee M. et al. (1999): Long-term effects of prenatal stress and postnatal handling on age-related glucocorticoid secretion and cognitive performance: a longitudinal study in the rat. *Eur. J. Neurosci*. 11: 2906–2916.
- Videbech P., Ravnkilde B. (2004): Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am. J. Psychiatry* 161: 1957–1966.
- Vouimba R. M., Yaniv D., Richter-Levin G. (2007): Glucocorticoid receptors and β -adrenoceptors in basolateral amygdala modulate synaptic plasticity in hippocampal dentate gyrus, but not in area CA1. *Neuropharmacology* 52: 244–252.
- Weaver I. C. et al. (2004): Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neurosci*. 7: 847–854.
- Xie P., Kranzler H. R., Poling J., Stein M. B., Anton R. F., Brady K., Weiss R. D., Farrer L., Gelernter J. (2009): Interactive effect of stressful life events and the serotonin transporter 5-HTTLPR genotype on posttraumatic stress disorder diagnosis in 2 independent populations. *Arch Gen Psychiatry*. 66(11): 1201-9.
- Zhou Z. et al. (2008): Genetic variation in human NPY expression affects stress response and emotion. *Nature* 452: 997–1001.

7. Životopis

Rođena sam 30. srpnja 2001. godine u Zagrebu. Godine 2016. završila sam Osnovnu školu Frana Galovića te upisala dvojezični program na engleskom jeziku u XVI. gimnaziji. Godine 2019. sudjelovala sam u ERASMUS+ CESAR projektu srednjoškolske razmjene u Finskoj s tematikom Europskog identiteta mladih. Nakon završetka srednje škole 2020. godine upisala sam preddiplomski studij Biologija na Biološkom odsjeku Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu. U akademskoj godini 2022./2023. odradila sam laboratorijsku stručnu praksu u Klinici za zarazne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ na Odjelu za imunološku i molekularnu dijagnostiku. Volontirala sam na međunarodnom znanstvenom kongresu Rotifera XVI. te manifestaciji Dan i Noć PMF-a. Imam položen Cambridge C2 stupanj engleskog te DSD B2 stupanj njemačkog jezika, a u srednjoj školi savladala sam i osnove španjolskog jezika. U slobodno vrijeme volim putovati, a kao studentski posao radim u animaciji i edukaciji djece kroz STEM radionice.