

SZABÓ SÁNDOR – FILAKOVSKY JÁNOS – TÓTH JÁNOS

Selye, a stressz, és más felfedezései

Selye János (Hans Selye) Bécsben született 1907-ben, de Komáromban nőtt fel, ott járt gimnáziumba. Apjának ott volt jól működő magánklinikája. Prágában szerzett orvosi diplomát, utána ment ki a baltimore-i Johns Hopkins Egyetemre, majd a montreali McGill Egyetemre. Montrealban hunyt el 1982-ben.

Komáromban régóta működnek Selyéről elnevezett intézmények, például a gimnázium és a 2004-ben alakult magyar nyelvű Selye János Egyetem. A valamikori Selye-házon tábla emlékeztet a város világhírű szülöttjére. Ez év januárjától állandó kiállítás mutatja be munkásságát a nevét viselő egyetemen. Sőt idén tavasztól a hallgatók „A stressz elmélete és alapjai” egyetemi tantárgyi kurzus keretein belül közelebbről is megismerkedhetnek Selye János életművével, kutatásaival, és elsajátíthatják az eredményességük növeléséhez vezető egészséges stresszkezelő technikákat. Idén júniusban immár ötödik alkalommal került sor Komáromban a Stressz Nyári Szabadegyetem megrendezésére a Selye János Egyetemen.

„Életünk és a stressz” című könyvének előszavában Selye 1963-ban érzelmes szavakkal ír komáromi kötődéséről: „Életem nagyobb fele Kanadában telt el, és új házamhoz kapcsolódik tudományos munkásságom is. De most, amikor első magyarul megjelenő könyvemet útjára bocsátom, komáromi gyermekkoromra gondolok, s apám izes magyar szavára emlékezve nyújtom át ezt a kötetet az olvasónak”. [1] Habár Selyét világszerte a stressz felfedezőjének és atyjának tekintik, számos más nagy felfedezés fűződik a nevéhez. Például a szteroid hormonok felosztása, elnevezése és hatásuk a gyulladásozós betegségekre, a plurikauzális (multifaktoriális) betegségek felismerése, valamint több emberi betegség állatmodelljének felállítása.

Stressz: distressz és eustressz

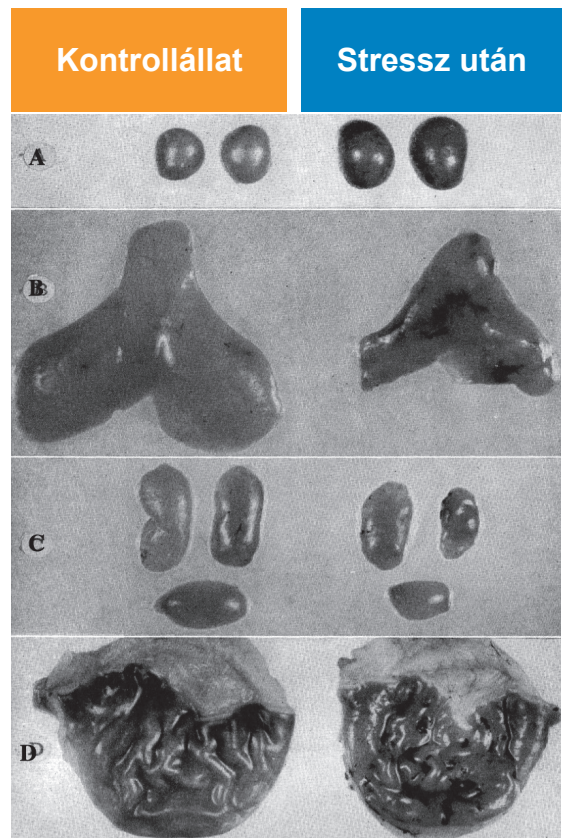
Selye sokszor hangsúlyozta, hogy nem ő fedezte fel a stresszt, csak „feltette a térképre”. Legtöbbször Amerika felfedezésével hasonlította össze, hangsúlyozva, hogy Kolumbusz előtt már sokan jártak Észak-Amerikában, például a vikingek 500 évvel Kolumbusz előtt. De Amerika ismeretlen

Mellékvesék

Csecsemőmirigy

Nyirokcsomók

Gyomor-nyálkahártya



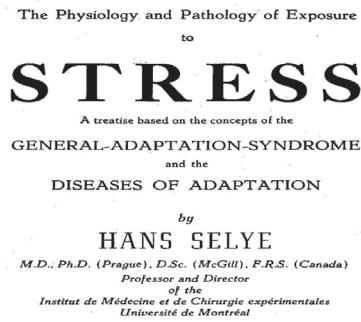
1. ábra. Stressz okozta változások a patkány szerveiben (módosítva Hans Selye: *The story of the adaptation syndrome* könyv alapján, Montreal, 1952.)

földrész maradt mindaddig, amíg a spanyol király megbízásából utazgató itáliai hajós, *Kolumbusz Kristóf* (1451–1506) és honfitársa, *Amerigo Vespucci* (1454–1512) a térképre nem tette Amerikát.

Selye nem csak a vikingekkel és Kolumbuszal hasonlította össze felfedezését, elismeréssel nyilatkozott két nagy XIX. és XX. századi tudósról, a francia *Claude Bernard*-ről és az amerikai *Walter Cannon*-ról is.

Bernard nevéhez fűződik a kísérletes orvostudomány fogalmának bevezetése, és felismerte állatkísérletei alapján, hogy az emlősállatok és az ember megtartja belső biztonságát, stabilitását, függetlenül a külső környezettől. Bernard másik nagy felfedezése az volt, hogy rájött, a májban glükogén van, ami valójában tartalékszénhidrát, és amit a máj cukorra tud bontani, hogy szükség esetén a vércukortartalma állandó szinten maradjon.

Ez a folyamat valójában ugyanaz, amit Selye 80 évvel később írt le az összetett stresszreakció egyik részeként, csak Selye ezt a folyamatot a mellékvesén, a glükokortikoidokon keresztül közelítette meg. Selye tehát nemcsak felhasználta a korábbi eredményeket, hanem új felfedezésekkel egy nagyon összetett, de hormonokkal és neurotranszmitterekkel logikusan szabályozott védekező nem specifikus folyamatot írt le először 1936-ban, ami később stresszreakcióként lett ismert. Bernard harmadik nagy felfedezése a vérellátással és stresszreakcióval kapcsolatos. Ő fedezte fel, hogy a vazomotoros idegek szabályozzák a vérédények tágulását és szűkülését, amiről Cannon és Selye után tudjuk, hogy ezt nagy részben a mellékvesekéregből fel-



ACTA, INC.
MEDICAL PUBLISHERS

2. ábra. Selye első könyve, amiben a „STRESS” az első oldalon szerepelt (Selye ezt a könyvet 1972-ben írta alá Szabó Sándor, akkori PhD-diákja, részére)

szabaduló adrenalin és az idegvégződésekből származó noradrenalin, illetve acetilkolin szabályozza.

A bostoni Harvard Egyetemen kutató Walter B. Cannon két évtizeddel Selye kísérletei előtt Bernard elméletét bővítve bevezette a homeosztázis fogalmát, ami testünk belső világának stabilitására utal. Cannon szerint az agy koordinálja belső szerveinket azzal a céllal, hogy a test hőmérséklete 37 °C maradjon, a szérumnátriumszint 140 mEq/l legyen, a vér glükózsintje 90 mg/dl maradjon. Cannon úgy vélte, az agy szükséghelyzetekben azonos módon reagál, azaz adrenalin és noradrenalin fokozott kiválasztásával válaszol. Ő alkotta meg a „küzdj vagy menekülj” szlogent: azt állította, hogy nemcsak a fizikai vészhelyzetek, például a vérvesztés, trauma, hanem pszichológiai vészhelyzetek is nagyon gyorsan megemelik a véráram adrenalin-szintjét. Szerinte a test „küzdj” harci válasza ugyanaz, mint a „menekülés” folyamán. Ezt valószínűleg azért gondolta, mert az adrenalin számos fontos hatást fejt ki a különböző szervekre, amelyek mindegyike – Cannon szempontjából – a homeosztázis fenntartásához, a harchoz vagy a meneküléshez nagyon fontos. Így a végtagok izmaiban az adrenalin ellazítja az ereket, növeli a helyi véráramlást. Ez azért fontos,

hogy több energiaforrás, glükóz kerüljön az izmokba, és az anyagcsere melléktermékei ne halmozódjanak fel a vázizmokban, mert azok egyébként befolyásolnák az izomteljesítményt. Az adrenalin a borbén összehúzza az ereket, elősegíti a vérárvadást; mindkét hatás a vérvesztéséget korlátozná fizikai trauma esetén. Ugyanakkor az adrenalin a máj glikogénjéből felszabadítja a metabolikus üzemanyagunkat, ami gyorsan a véráramba kerül – ahogyan azt Bernard néhány évtizeddel hamarabb kimutatta.

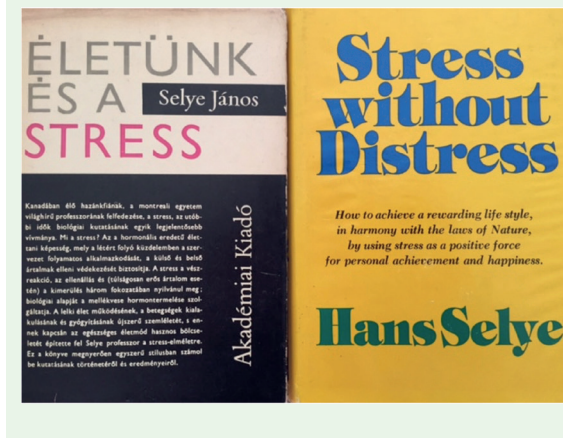
Tehát Selye nem véletlenül tisztelte és idézte Bernard és Cannon korábbi megfigyeléseit. Cannon viszont nemigen fogadta el Selye első kísérletes eredményeit és közleményeit. Ez részben azért volt, mert a bostoni tudós az egész „küzdj vagy menekülj” reakciót csak idegi alapon, főleg adrenalin és noradrenalin neurotranszmitterek szerepével magyarázta, és nem vette figyelembe a hormonok, főleg a glukokortikoidok fontos szerepét.

Az első közlemények

Selye első publikációi a stresszről 1936–1937-ben jelentek meg a világ legismertebb tudományos folyóirataiban (*Nature*, *Science*). [2, 3] Az akkor 29 éves tudós

mutatták, hogy majdnem minden patkány mellékveséje nemcsak vérbő és nagyobb lett, hanem a csecsemőmirigyük (thymus) és lépük sokkal kisebb, mint a kontrollosoportban. Sőt a legtöbb állatban vérző gyomoreróziókat és fekélyeket talált (1. ábra). Selye ezért arra gondolt, hogy egy szindrómáról lehet szó. Ezt megerősítették újabb állatkísérletei, amikor ugyanilyen belső elváltozásokat látott olyan patkányokban is, amelyek csak szerves oldószert vagy formalin-injekciókat kaptak – vagy csak nagyon hideg szobában voltak. Ezért nevezte ezt a kezdetekben „általános adaptációs szindrómának”. A „stressz” szó nem is szerepel Selye első idevágó közleményeiben. Először az 1950-ben megjelent nagy terjedelmű monográfiájában (2. ábra), valamint az 1952-es első ismeretterjesztő könyvében használja a stressz kifejezést. [4]

Az említett hármas tünetcsoport – a mellvése korai vérbőségét követő megnagyobbodás, a nyirokesomók és szervek (pl. csecsemőmirigy, lép) elsovadása, valamint a gyomor- és nyombélfekélyek – így lett később „stresszhármas”-ként (stress triad) ismeretes. Ezeket a szabad szemmel látható szervi elváltozásokat, amelyeket patkányokban fizi-



3. ábra. A stressz meghatározása felfedezője szerint: az első magyar definíciója az „Életünk és a stressz” borítóján is szerepelt. Az utolsó és sokkal rövidebb meghatározás a „Stress without distress” könyvében jelent meg

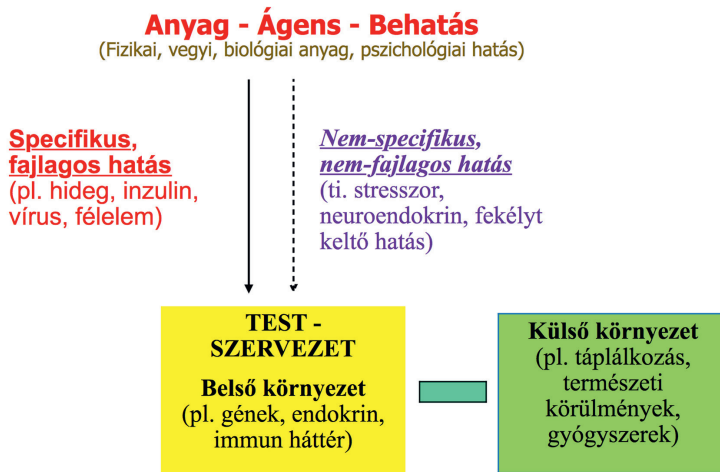
előtte néhány évig egy agyalapi mirigyből származó új szexhormon után kutatót, de kecsgetető első eredményei ellenére, az új hormont nem sikerült kimutatnia. Akármennyire finomította az agyalapi mirigyből származó kivonatot, a kísérleti nőstény patkányokban a petefészkek ugyanúgy nem megnagyobbodtak, mint a him állatok heréi. Viszont Selye meglepetésére, a boncolások azt

- A stressz első magyar definíciója az „Életünk és a stressz” borítóján (1964): „Az a hormonális eredetű élettani képesség, mely a létért folyó küzdelemben a szervezet folyamatos alkalmazkodását, a külső és belső ártalmak elleni védekezését biztosítja.”
- Selye korai (1940-1960), rövid meghatározása: „Stressz a szervezet nem-specifikus neuroendokrin reakciója.”
- Selye „Stress without Distress” könyvében (1974): „Stressz a szervezet nem-specifikus reakciója.”

kai (pl. hideg), kémiai (pl. formalin-injekciók) vagy pszichológiai behatások (pl. immobilizáció) okoznak, Selye előtt senki nem írta le. Ma már azonban tudjuk, hogy Selye a három szervi elváltozást az agyalapi miriggyel és a mellékvesékkel mechanisztikusan kötötte össze, mert tudta, hogy a stresszhármas nem jön létre hipofízektomizált patkányokban (az agyalapi mirigy sebészeti eltávolítása után).

Stressz = a szervezet nem-fajlagos válasza

Stresszor = a stresszt okozó anyag



4. ábra. Specifikus és nem-specifikus (stresszor) hatások az élő szervezetre

Stressz, stresszorok, distressz és eustressz

Selye sok előadásában és személyes beszélgetéseiben is elmondta, hogy bevándorlóként, amikor még nem volt járatos az angol nyelv használatában, habár ismerte a fizikában használt „stress” és „strain” (= feszültség) kifejezéseket, félt ezek használatát a kísérletes orvostudományban. Csak némi bátorítás után kezdte a „stress” szót használni, akkor viszont azért bíralták őt, hogy az adaptációs folyamatot és a kiváltó okokat is stressznek nevezi. Kritikusai valószínűleg nem tudták, hogy Selyének milyen nagy készsége van új kifejezéseket találni és szavakat kreálni. Selye azt ajánlotta, hogy a reakció legyen stressz, a kiváltó okokat pedig nevezzük stresszoroknak. Így már könnyebb volt a stresszreakció meghatározása is: „stressz a szervezet nem specifikus reakciója” (3. ábra).

A nem specifikus kifejezés hangsúlyozása az általános stresszreakcióban azért is fontos, mert Selye biztos akart lenni abban, hogy a szakértők és a közvélemény egyaránt megérti és helyesen értelmezi. Addig ugyanis az emberek „egy okozó-egy reakció” példájában gondolkodtak, pl. hidegben fázunk és libabőrösek leszünk, melegben izzadunk, a bakteriális fertőzések lázzal járnak. Ezek specifikus válaszok, de mindezek nagyobb mennyiségben vagy hosszabb idő után stresszreakciót is kiválthatnak: tehát a stressz nem specifikus, nem fajlagos. Ha ezt megértjük, akkor elkerülhetjük a „stressz” szó felesleges használatát. Selye és tanítványai kedvenc példája a specifikus és nem specifikus, tehát stresszor hatásra az inzulin volt (4. ábra), ami gyógyszeresen beadott dózissal

csökkenti a vércukorszintet, de nagy adagban, különösen ismételt injekciók után, kísérleti állatoknál stresszreakciót okoz, amikor is emelkedik a katekolaminok és glükokortikoidok vérszintje. Az ebből következő morfológiai változások alkotják a stressztriád (1. ábra): a mellékvesék megnagyobbodnak, a csecsemőmirigy, a lép és a nyirokcsomók elsorvadnak, gyomoreróziók és fekélyek fejlődnek ki. Itt meg kell említenünk a mellékvesék kettős szerepét (5. ábra), és hogy régebben miért keverték időnként össze Selye és Cannon nevét a stressz kapcsán. Selye ismerte fel, hogy a kéregből származó kortikoid hormonoknak szerepe van a stresszben, Cannon csak a mellékveséből és idegvégződésekből származó adrenalinnal és noradrenalinnal foglalkozott élete végéig, amikorra Selye idevágó közleményei már megjelentek. Tehát nem valószínű, hogy ezekről nem tudott, illetve nem olvasott volna Cannon.

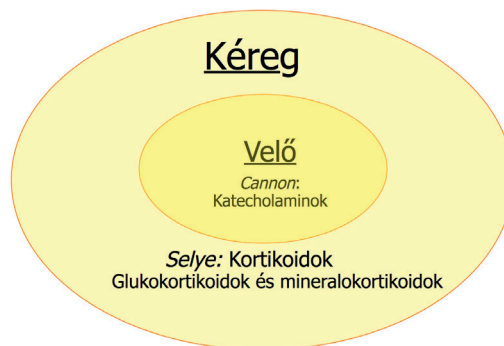
Majdnem négy évtizedbe telt, míg Selye felismerte, hogy nem minden stresszreakció egyforma – annak ellenére, hogy a neuroendokrin-változások nagyon hasonlóak. Mint Selye bevallotta, erre a felismerésre Lennart Levi svéd kutató klinikai és társadalmi vizsgálatai ve-

zették. Selye ugyanis élete végéig alapkutató maradt, aki soha nem haladt túl az állatkísérleteken. Mégis, mint az orvosi irodalom lelkes és megrögzött olvasója, Selye nagyon korán értesült minden újdonságról – még a klinikai és társadalomkutatás fejleményeiről is. Így hallott 1971-ben arról, hogy Levi különbséget tett pozitív és negatív stressz között. Ebből következik az, hogy csak agyunk tudja megkülönböztetni a pozitív és negatív stresszorokat. Ezzel szemben, a mellékveséből egyformán szabadulnak fel a szteroidok és katekolaminok, függetlenül a stresszor tulajdonságától.

Erre a felismerésre részben azok a humán tanulmányok vezettek, amikor katonának kezdtek a stresszhatást tanulmányozni, ekkor már a stresszreakció alatt felszabaduló adrenalint és kortizolt is mérték. A laboratóriumi eredmények azt mutatták, hogy a katonák vérében és vizeletében éppúgy emelkedett a kortizol szintje a háborús helyzetet utánzó gyakorlatok alatt, mint amikor esténként, relaxált környezetben szexfilmeket nézhetek... Ezért tehát szükség van sok laboratóriumi állatkísérlet eredményeinek kiegészítésére emberi tanulmányokkal. Patkányokon és egereken ugyanis nemigen ismerhető fel a pozitív és a negatív stressz.

A kreatív Selye az 1970-es évek elején kezdett új szavakat használni a kellemetlen, negatív stresszre és a kellemes, pozitív stresszre. Így vezette be a „distressz”

Mellékvese keresztmetszete



5. ábra. Selye, Cannon és a mellékvese: stresszel kapcsolatos felfedezések

(distressz, szorongás vagy vészjelzés) és a „eustressz” (az eufória, jókedv alapján) neveket és fogalmakat az 1974-ben megjelent „Stress without distress” („Stressz distressz nélkül”) a nagyközönség számára írt könyvében (3. ábra). [5] Ekkoriban és az 1977-es önéletrajzi könyvében („Stress of my life”, „Életem stressze”) nagyon so-

kat emlegette, amit már korábban megfogalmazott: „nem az a stressz, ami történik veled, hanem az, ahogyan reagálsz rá”.

A szteroidok elnevezése, hatása és felosztása

Selye János kétségtelenül a stresszelmélet, ill. -reakció felismerése miatt lett ismert az orvostudományban és a nagyközönség előtt. Sajnos még szakkörökben is kevesen tudják, hogy az adaptációs reakciók előtt és azok felderítése folyamán is Selye sokat foglalkozott a szteroid hormonokkal, amelyek nemcsak a mellévese kérgéből, hanem a női petefészkekből és a hím heréből is származnak. Selye, mivel PhD-témája kémiai jellegű volt, mindig azon csodálkozott, hogy a nagy szteroid molekulákon (amik főleg három, egyenként 6 szénatomot tartalmazó és egy 5 szénatomos gyűrűből állnak), nagyon kis szerkezeti különbségek, pl. egy új kettős kötés bevezetése, egy hidroxil- vagy metilgyök, esetleg egy 2–3 új szénatomos lánc hozzáadása drámaian megváltoztatja élettani hatásukat (6. ábra). A szteroidok ma is használatos neve és felosztása Selyétől származik. A szteroidok vizsgálata Selye nagyon korai kutatási témája volt, majd később egyidejűleg végezte az adaptációs folyamatokkal kapcsolatos kísérleteivel. De ezt maga Selye sem szokta emlegetni: ő mindig inkább a legújabb kutatási témájáról beszélt vagy tartott előadásokat és írt könyveket. Ez lehetett az egyik oka annak, hogy sok felterjesztés után sem kapott Nobel-díjat. A szteroid hormonok legtöbb hatása ismert volt a stresszreakció felfedezése előtt. Valójában az ókori görög atléták voltak az elsők, akik az anabolikus (tesztoid) szteroidok hatását felismerték és használták. Persze, akkor még nem voltak izolált tesztoszteron-készítmények, de az ógörög olimpiai versenyzők sokszor állati herét fogyasztottak nagyobb események előtt. Mellékvesekéreg-kivonatokkal csak a XX. század elején kezdtek foglalkozni a kutatók, és felismerték, hogy ezek adagolása kísérleti állatokban nagymértékben befolyásolja a vércukor-, nátrium- és káliumszintet.

A ma ismert molekulák közül elsőként a dezoxikortikoszteront (DOK) izolálták, és használhatták állatkísérletekben. Selye a DOK nagy dózisu adagolásával patkányokon reprodukált különböző gyulladós betegségeket, például reumatikus gyulladásokat az 1940-es évek elején. Arra is rájött, hogy a

mellékvesekéreg-kivonatoknak gyulladás elleni hatása is van. Nem meglepő, hogy kb. 75 éve Selye állította fel a szteroidok ma is használatos csoportosítását. Sikerének egyik oka az, hogy a szteroidok felosztását a leghíresebb tudományos folyóiratokban közölte. Az is nagyon fontos, hogy a csoportosítás három tárgyilagos tényen és kutatáson alapult: a csoportnevek a szteroidokat termelő szervektől származnak (pl. a kortikoidok a mellékvesekéreg latin cortex nevéből); logikus, molekulaszervezeti képleteken alapultak; élettani hatásuk csoporton belül azonos.

Külön hangsúlyozzuk, hogy a glükokortikoid és mineralokortikoid neveket is Selye találta ki, és vezette be a szakirodalomba. Selye élete végéig nem értette, sőt, amikor csak lehetett, tiltakozott, hogy miért beszélnek a klinikusok „szteroidokról”, amikor valójában glükokortikoidot adnak betegeknek a gyulladás csökkentésére. Hiszen ilyen esetekben biztosan nem androgén vagy ösztrogén szteroidokra gondolnak. Az a nyelvi figyelmetlenség is nagyon zavarta, hogy „kortikoszteroidokat” említenek, hiszen itt a „szteroid” szó teljesen felesleges, mert az eredeti „kortikoid” ezt fedezi.

A szteroidok Selye-féle felosztásának értékét nem csökkenti, hogy az évek során tesztoid helyett az „androgén”, illetve luteoid helyett a „progesztin” nevek let-

tek használatosak. A csoportosítás értékét viszont növeli, hogy a később előállított szintetikus szteroidok is besorolhatók ezekben a csoportokba. Mint mindenki az 1940-es években, Selye is csak a természetesen előforduló, endogén hormonszerű szteroidokat ismerte. Azt is hangsúlyozta, hogy patkányban a kortikoszteron, emberben a kortizol a fő glükokortikoid, valamint azt,

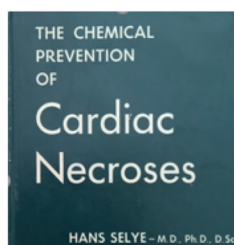
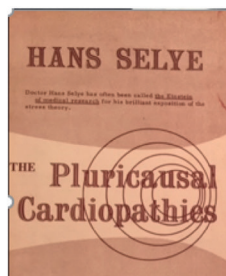
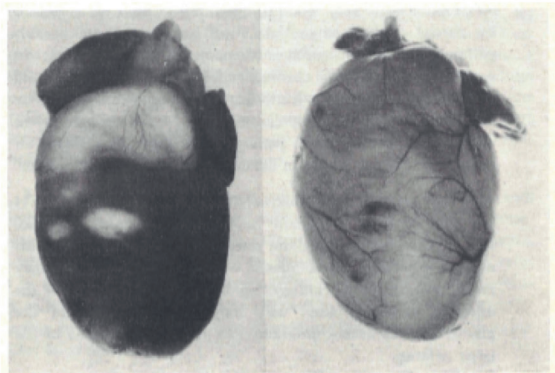
No. 3742, JULY 19, 1941 NATURE

- Corticoid = having activity of: cortin, adrenal cortical hormone, principle maintaining life of adrenalectomized animals, etc.
 Luteoid = having activity of: progestin, corpus luteum hormone, progesterone, luteine, β-hormone, kythine, luteohormone, corporin, relaxin, mucifying hormone, luteocrinine, etc.
 Folliculoid = having activity of: oestrin, oestrogenic hormone, feminine, gynaecogenic hormone, menformon, folliculin, α-hormone, follicular hormone, female hormone, etc.
 Testoid = having activity of: androkinin, male hormone, testis hormone, androgenic hormone, etc.

Selye – 1941	Modern
Kortikoidok	Kortikoidok („kortikoszteroidok”)
Tesztoidok	Androgének
Follikuloidok	Ösztrogének
Luteoidok	Progesztogének

6. ábra. A szteroidok felosztása és elnevezése Selye Nature közleménye szerint

elsők között az amerikai Philip Hench tettem meg, amikor a Mayo Klinikán reumatikus gyulladós betegeket sikeresen kezelt adrenokortikotrop hormonnal, és kortizonnal. Ezért a „nagy” felfedezésért (amit Selye 8–10 évvel hamarabb kimutatott állatmodelleken) kapta Philip Hench az említett két kémikussal megosztva az 1950-es Nobel-díjat. A Nobel-bizottság sajnos nem



nek, hanem sok más betegségnek is több oka lehet. Selye egyik korai plurikauzális modellje a veseszklerózis és magas vérnyomás előidézése volt olyan patkányokban, amelyek néhány napon keresztül csak nagyon sós ivóvíz mellett nagy dózisu mineralokortikoidokat kaptak. Bármennyire is hasonlítottak ezek a szövettani veseváltozások az emberi nephrosclerózisra, ezeket a kísérleteket később sok kritika érte, mert a szteroidok és konyhasóval dúsított ivóvíz bevitele messze meghaladta azt a mennyiséget, amelyet egy ember elfogyasztott volna. Selye erre azt szokta válaszolni, hogy egy állatmodell csak hasonló, és nem azonos az emberi betegséggel.

Minden kritikus megjegyzés ellenére Selye volt az egyik első kutatóorvos, aki belátta a túlzott sófogyasztás veszélyét, főleg a magas vérnyomás, szív- és érrendszeri betegségek kialakulásában. Továbbá ő fedezte fel – állatkísérletei alapján – a káliumsó védő hatását, és hirdette is, hogy kövessék példáját, miszerint a szokásos konyhasó (NaCl) mellett használjanak egy kis káliumsót (KCl) is. Sajnos a KCl elég keserű, és az 1970-es években csak ezt lehetett kapni, akkor nem sokan követték tanácsát... Manapság világszerte lehet vásárolni a kálium szerves változatait (pl. káliumcitrát) tiszta kristály formájában vagy összekever-

7. ábra. A Selye intézetében kifejlesztett infarktusszerű patkányszívnekrózis (balra) és annak kivédése katatoxikus szteroidokkal. Ez a szívelhalásmodell volt Selye egyik első példája a plurikauzális (multifaktoriális) betegségekre

vette tudomásul (vagy csak azért, mert minden évben egy kategóriában legfeljebb három díjat adnak ki?), hogy Selye a mellékveséből származó szteroidok pro- és anti-inflammatorikus hatásait állatokban már az 1940-es évek első felében leírta. Tehát, amit a Mayo Klinika orvosainak sikerült betegeken kimutatni 1948–49-ben, az – Selyét idézve – nem több, mint a nyilvánvaló következő lépés az állatmodellel elért hasonló eredmények után.

Ez az igazságtalanság még a különben nagyon sztoikus Selyének is rosszul esett. A későbbi Nobel-díjas Selye-tanítvány, Roger Guillemin nemrég megerősítette, hogy az 1950-es Nobel-díj bejelentése után Selye egyszerűen bezárkózott intézeti irodájába, és napokig senkivel sem beszélt. Szerencsére ezt a mellőzést és sértődöttséget nagyon jól feldolgozta. Húsz évvel később már mosolygva mesélte nekünk a történelmi hasonlatot, hogy amikor az ókori Rómában megkérdezték a híres költőt, politikust és filozófust, Catót, miért nem emeltek neki is szobrot Róma főterén, ő lakonikusan azt válaszolta: jobb, ha azt kérdezik, hogy miért nincs szobrod, mintha azt, hogy miért van.

De ez a kiábrándulás sem térítette el Selyét a szteroidkutatástól, hiszen az 1970-es években fedezte fel a katatoxikus szteroidokat és dolgozott ki tanítványaival (pl. a cikk egyik szerzőjével, Szabó Sándorral – a szerk.) egy egyszerűsített nomenklaturát a szteroidokra. Továbbá a szteroidokkal kapcsolatos széles körű ismeretek segítettek későbbi új felismerésekhez, pl. az angiosztatikus és angiogenikus szteroidok felfedezéséhez, mely utóbbi új molekulák alkalmazásához vezetett a nyombélfekély kezelésében.

Plurikauzális betegségek és az emberi betegségek állatmodelljei

Selye egyik kedvenc témája volt a plurikauzális (több okú) betegségek kutatása állatmodelleken. Az elnevezés is tőle

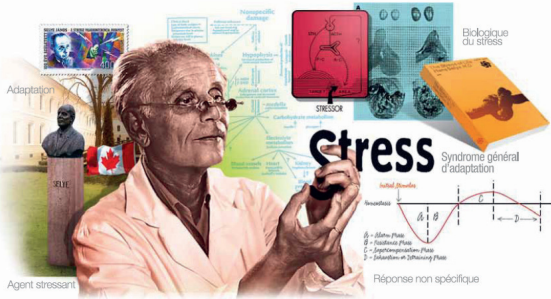


8. ábra. Calciphylaxis patkány bőrén, a Selye könyv borítóján (balra) és beteg emberen (<https://en.wikipedia.org/wiki/Calciphylaxis>)

származik, amelyet az 1961-ben megjelent „The pluricausal cardiopathies” és azt követő néhány más monográfiájában is elemzett (7. ábra). Az a felfogás, hogy a betegségeknek nemcsak egy oka, hanem több okozója is lehet, forradalmi ötletnek számított a XX. század közepén. Addig ugyanis az volt az általános felfogás, hogy egy ok – egy betegség. Selye állatkísérletei során elég korán rájött, hogy nemcsak a stressz-

ve a hagyományos konyhasóval. Tehát az ipar is rájött arra, hogy a N–K keverék sokkal egészségesebb, mint a tiszta NaCl. Viszont kevesen tudják, hogy ez főleg Selye János állatkísérleteinek köszönhető.

Az állatmodellek kidolgozása után Selye rájött arra is, hogy a két vagy több betegségek között valójában két csoportra lehet osztani: 1. érzékenyítők, amelyek előkészítik, érzékennyé teszik a szervezetet egy



„Nem az a stressz, ami történik veled, hanem az, ahogyan reagálsz rá”

bizonyos folyamatra (pl. gyulladás, nekrosis, trombózis, vérzés); 2. provokátorok, amelyek létrehozzák a sérülést egy bizonyos testrészen. A több okú betegségek ilyen analitikus lebontása és elemzése dicséretes mechanisztikus megközelítés még mai szemmel is, de sajnos, ezekért Selye nem kapott sok elismerést, részben mert élete utolsó kutatási stádiumában ismét témát váltott, rátért az általa felfedezett katatoxikus szteroidok tanulmányozására. A sors ironiája az is, hogy habár ma már a legtöbb betegséget több okúnak tekintjük, ezt már nem több okú, plurikauzális, hanem multifaktoriális néven emlegetjük...

A calciphylaxis betegségcsoport ma sem eléggé ismert, de abban mindenki egyetért, hogy ezt a nevet és folyamatot állatmodelleken alapján először Selye írta le 1962-ben. A calciphylaxis nevet Selye az anaphylaxis, régóta ismeretes orvosi név alapján alkotta. Selye szerint a calciphylaxis olyan túlérzékenységi állapot, amikor egy kritikus időszakban a szisztémás kalcifikáló anyagokkal (pl. D-vitamin, mellékpajzsmirigy-hormon) történt kezelés után, lokálisan beadott bizonyos szenzibilizáló provokátorokat követően akut helyi szövetelhalás, majd gyulladás és elmeszesedés jön létre (8. ábra).

Selye lelkes kutató lévén, a calciphylaxist kiváltó anyagokat változtatva olyan helyi elmeszesedéseket tudott patkányokban előidézni, amelyek a mechanizmusát ma sem értjük. Az eredeti calciphylaxis bekerült a gyakorló orvosok tanba. Leginkább súlyos krónikus vesebetegségben figyelték meg (a dializált betegek 1–4%-át érinti), de veseelégtelenség nélkül is előfordulhat. Az eredmény helyi bőrelhalás és meszesedés, ami krónikus, nem gyógyuló sebekhez vezethet, és általában halálos kimenetelű. A calciphylaxis tehát valójában egy új típusú csontrendszeren kívüli elmeszesedés, amit más hiperkalcémiás állapotokban is megfigyeltek, pl. tej-alkáli szindróma, szarkoidózis, és D-hipervitaminózis eseteiben. Selye és tanítványai több más emberi betegség ál-

latmodelljeit dolgozták ki. Ilyen volt az indometacin okozta fékély a patkányok vékonybélében, ami valójában első közlemény volt az orvosi szakirodalomban a gyógyszer okozta vékonybél-károsodásokról. Selye intézetében az 1970-es években általánosan elfogadott vélemény volt, hogy „egy betegség teljes patomechanizmusát beteg emberekön klinikailag tanulmányozni olyan,

mint egy hangversenyre menni, amikor már elhalkult a zene”. Ez arra utal, hogy beteg emberekön csak azt lehet tanulmányozni, hogy miért aktív egy betegség, miért késik vagy lehetetlen a gyógyulás, és nem azt, hogy miért és hogyan kezdődött. Betegeken csak serkenteni lehet a gyógyulást, viszont állatmodelleken ezt gyakran lehet szabályozni, pl. lassítani (mint egy filmvetítést), hogy lejátszódó folyamatokat jobban lehessen tanulmányozni. A természetes úton kifejlődött vagy mesterségesen előállított állatmodelleken viszont kutatható a betegség eredete (etiológiája) és a legkorábbi biokémiai, celluláris változások, amelyek legtöbbször megelőzik a szövettani, strukturális szervi átalakulásokat, nem is szólva új gyógyulási módok korai vizsgálatairól.

Ez a rövid összefoglaló is mutatja, hogy Selye János sokkal többet adott az orvostudománynak és az emberiségnek, mint a 80 évvel ezelőtt általa először leírt stresszszindróma.

Irodalom

- [1] Selye J. *Életünk és stressz*. Budapest, Akadémiai Kiadó, 1963.
- [2] Selye H. *A syndrome produced by diverse noxious agents*. Nature, 1936; 138:132.
- [3] Selye H. *The significance of the adrenals for the adaptation*. Science, 1937; 85:247.
- [4] Selye H. *The Physiology and Pathology of Exposure to Stress*. A treatise based on the concepts of the General-Adaptation-Syndrome and the Diseases of Adaptation. Montreal, Canada: ACTA, Inc. Medical Publishers, 1950.
- [5] Selye J. *Stressz distressz nélkül*. Budapest, Akadémiai Kiadó, 1976.
- [6] Szabo S., Tache Y, Somogyi A. The legacy of Hans Selye and the origins of stress research: A retrospective 75 years after his landmark “letter” in Nature. Stress, 2012; 15:472.
- [7] Szimpózium: A stresszen túl - Selye János kevésbé ismert kutatásai. *Orvosi Hetilap*, 2015; 156: 35 szám.

E számunk szerzői

DR. BABINSZKI EDIT geológus, PhD, tudományos főmunkatárs, Magyar Bányászati és Földtani Szolgálat, Budapest; DR. BARTHOLY JUDIT tanszékvezető egyetemi tanár, ELTE, Meteorológiai Tanszék, Budapest; DR. BENCZE GYULA, a fizikai tudomány doktora, MTA Wigner Fizikai Kutatóközpont Részecske- és Magfizikai Intézet, Budapest; DR. CSABA GYÖRGY professzor emeritus, Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Budapest; DR. FILAKOVSKY JÁNOS MD, PhD, MBA professor, Selye János Egyetem, Komárom, Szlovákia; DR. GÁCS JÁNOS vegyész, iparjogvédelmi szakértő, c. egyetemi docens, Budapest; GÁSPÁR ANITA informatikus könyvtáros, Magyar Bányászati és Földtani Szolgálat, Budapest; HEGEDŰS TIBOR igazgató, Szegedi Tudományegyetem Bajai Obszervatóriuma, Baja; HÉRINCS DAVID egyetemi hallgató, ELTE TTK, Budapest; KOVÁCS GERGELY KÁROLY agrármérnök, „Völgyhíd” Természetvédelmi Alapítvány kuratóriumának elnöke, KŐBÁNYAI PÉTER geográfus, Magyar Bányászati és Földtani Szolgálat, Budapest; MEZŐ SZILVESZTER geográfus, Déri Múzeum, Debrecen; DR. PONGRÁCZ RITA PhD, egyetemi adjunktus, ELTE Meteorológiai Tanszék, Budapest; RÓZSENBERSZKI TAMÁS környezetmérnök, PhD, Pannon Egyetem, Biomérnöki, Membrántechnológiai és Energetikai Kutató Intézet, Veszprém; SZABÓ JENŐ muzeológus, Bélyegmúzeum, Budapest; DR. SZABÓ SÁNDOR professor, MD, PhD MPH, DSc(h.c.), University of California, Irvine, USA; DR. TÓTH JÁNOS professor PhD, Selye János Egyetem, Komárom, Szlovákia; DR. VARGA BALÁZS PhD, MTA Agrártudományi Kutatóközpont Mezőgazdasági Intézet, Martonvásár; DR. VEISZ OTTÓ, az MTA doktora, MTA Agrártudományi Kutatóközpont Mezőgazdasági Intézet, Martonvásár.

Augusztusi számunkból

Keleti Arthur: A magánélet nyílt titkai, avagy privát zóna az internet korában
Lente Gábor: Van Gogh fakuló színei
Besenyei Ádám–Csomós Petra: Kalandok az alkalmazott matematikában
Trájer Atila: Zátonytörténelem
Tószegi Zsuzsanna: A hétköznapi kérdések is elvezetnek a mélyebb megértéshez (Interjú Gillicze Bálinttal)
Herczeg János: Honnan nézte Poszeidón Trója ostromát?