

PSYCHONEUROIMMUNOLOGIA . NOWA DZIEDZINA BADAŃ INTERDYSCYPLINARNYCH

DARIUSZ SOSZYŃSKI

Katedra i Zakład Fizjologii

Akademia Medyczna im. Ludwika Rydygiera

Bydgoszcz

PSYCHONEUROIMMUNOLOGY . THE NEW FIELD OF RESEARCH

Summary. Psychoneuroimmunology, a joining of immunology and neurobiology, is a new field that has emerged over the past 30 years. The central nervous system and the immune system are both stimulus response systems with sophisticated memories mediating defence and adaptation to external and internal threats. There is mounting evidence that these two systems share their information in a bidirectional flow of cytokines, steroids and neuropeptides. Regulatory molecules or cytokines elaborated from activated immune cells evoke a central nervous system response which, in turn, affects the immune system. The brain is normally part of the immunoregulatory network. Therefore, stress, in particular, compromises immunity. Stressful life events have been linked with susceptibility to infection, reactivation of herpesvirus, and with cancer and HIV progression.

Wprowadzenie

Okolo 30 lat temu zaprezentowano odważną, jak na owe czasy, hipotezę o istnieniu anatomiczno-funkcjonalnych powiązań między układem nerwowym, układem endokrynnym (często łączonymi razem w układ neuroendokrynnny) i układem immunologicznym (odpornościowym). Autorami tej hipotezy byli między innymi Solomon (Solomon i Moss, 1964; Solomon, 1987) i Ader (Ader i Cohen, 1975; Ader, 1981). Podstawowe założenia rozwiniętej hipotezy pochodziły z obserwacji klinicznych, świadczących o istotnym dla skuteczności zastosowanego leczenia (np. infekcji, przewlekłego stanu zapalnego, a nawet choroby nowotworowej) stanie psychicznym i emocjonalnym pacjenta. Obserwacje te jednoznacznie wska-

Korespondencję kierować pod adresem: Dariusz Soszyński, Katedra i Zakład Fizjologii, Akademia Medyczna im. Ludwika Rydygiera, ul. Karłowicza 24, 85-982 Bydgoszcz, tel. (052)341-33-51

zywały, że słaba „kondycja psychiczna” pacjenta zdecydowanie obniżała skuteczność i wydłużała czas trwania zastosowanego leczenia, a nawet zwiększała prawdopodobieństwo śmierci (Ader, 1992). Współdziałanie układu neuroendokrynnego z immunologicznym, potwierdzają ponadto wyniki badań ostatnich kilku lat nad istnieniem związku między rozwojem odpowiedzi na stres psychologiczny a sprawnością reakcji odpornościowych (Kusnecov i Rubin, 1994). Stwierdzono, że krótkotrwała ekspozycja na stres działa immunostymulująco, podczas gdy chroniczny stres ma działanie immunosupresyjne (Dantzer i Kelley, 1989). Na bazie wzrastającej liczby faktów potwierdzających hipotezę Solomona i Adera, powstała nowa interdyscyplinarna dziedzina nauk – **psychoneuroimmunologia** zwana również **neuroimmunomodulacją** – łącząca nauki przyrodnicze (immunologia i neurobiologia) z humanistycznymi (psychologia).

Szczegółową analizę współczesnych osiągnięć w badaniach nad psychoneuroimmunologią zainteresowany Czytelnik znajdzie w opublikowanych w ostatnim dziesięcioleciu artykułach przeglądowych (Roszman i Brooks, 1988; Blalock, 1989; Besedovsky i Del Rey, 1996; Spector, 1996; Maier i Watkins, 1998), jak też w wyczerpujących opracowaniach książkowych (Ader i in., 1991; Plotnikoff i in., 1991).

Celem niniejszego artykułu jest syntetyczne przedstawienie i analiza podstaw współdziałania układu neuroendokrynnego z immunologicznym.

Podstawy współdziałania ośrodkowego układu nerwowego z układem immunologicznym

Większość fizjologicznych i patofizjologicznych reakcji organizmu rozwijana jest w oparciu o model łuku odruchowego, składającego się z pięciu zasadniczych elementów: receptora, drogi aferentnej, ośrodka decyzyjnego zlokalizowanego w centralnym układzie nerwowym, drogi eferentnej i reakcji efektorowych. Model łuku odruchowego realizowany jest również w neuroimmunomodulacji, gdzie ośrodkowy układ nerwowy jest zdolny do modulowania ekspresji układu immunologicznego i *vice versa*.

Elementy receptorowe. W psychoneuroimmunologii w zależności od charakteru działającego bodźca układem wejściowym, zwanym również receptorowym

lub sensorycznym są elementy układu immunologicznego lub narządy zmysłów.

W klasycznej infekcji, bodźce o charakterze antygenowym są odbierane przez komórki immunokompetentne, stanowiące pierwszą linię obrony przed patogenem pochodzenia wirusowego, bakteryjnego, grzybowego lub pierwotniakowego.

Bodźce o charakterze nieantygenowym, a więc bodźce psychologiczno-emo-cjonalne odbierane są przez narządy zmysłów i dalej analizowane przez ośrodki korowe, a przede wszystkim przez struktury układu limbicznego odpowiedzialne za nasze emocje i motywację.

Drogi aferentne. Charakter działającego bodźca determinuje także rodzaj dróg aferentnych. W przypadku bodźca nieantygenowego, impulsacja aferentna ma jedynie charakter neuronalny i koncentruje się przede wszystkim na połączeniach nerwowych pomiędzy korą mózgową, gdzie zlokalizowane są ośrodki analizujące wrażenia zmysłowe, układem limbicznym i podwzgórzem stanowiącym decyzyjne centrum utrzymania homeostazy ogólnoustrojowej (Haas i Schauenstein, 1997).

Impulsacja aferentna wzbudzana wtargnięciem czynnika patogenego o naturze antygenowej jest zróżnicowana i ma zarówno charakter humoralny (molekularny), jak i neuronalny. Impulsacja molekularna kreowana jest przede wszystkim przez białka zwane cytokinami, które są syntetyzowane i uwalniane przez zaktywowane antygenem komórki immunokompetentne. Zalicza się do nich zarówno monokiny (m.in. interleukina-1 α i interleukina 1 β , kachektyna (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α), interleukina-6) uwalniane z monocytów i makrofagów oraz limfokiny (m.in. interferony, interleukina-2) uwalniane z limfocytów (Kluger i in., 1995). Cytokiny są ważnymi mediatorami i modulatorami reakcji odpornościowych i uważane są za białka o silnym działaniu immunostymulacyjnym. Jednocześnie wiadomo, że informacja o przebiegającym stanie chorobowym w tkankach obwodowych przenoszona jest cytokinami do ośrodkowego układu nerwowego, gdzie uruchamiane są z jednej strony niektóre nieswoiste odpowiedzi reakcji obronnej organizmu, do których zalicza się m.in. gorączkę, z drugiej zaś mechanizmy immunosupresyjne jako przeciwwaga dla mechanizmów immunostymulacji (Maier i Watkins, 1998). Ze względu na istnienie bariery krew-mózg, kontrowersyjny nadal pozostaje sposób przenoszenia informacji zawartej w cytokinach do ośrodkowego układu nerwowego. Cytokiny są białkami o dużej masie cząsteczkowej i jako substancje lipofobowe nie przekraczają bariery krew-mózg. Do chwili obecnej wypracowano co najmniej cztery hipotezy próbujące tłumaczyć stymulację ośrodkowego układu nerwowego

przez cytokiny. Aktulanie za najbardziej prawdopodobną i najlepiej udowodnioną uznaje się hipotezę zakładającą, że cytokiny powstałe w tkankach obwodowych bezpośrednio lub pośrednio mogą stymulować syntezę cytokin w tkankach mózgowych (Kluger, 1991; Hashimoto i in., 1994). Wiadomo, że tkanki mózgowe, a przede wszystkim komórki mikro- i makrogleju zdolne są do syntetyzowania i uwalniania cytokin (Kluger, 1991). Jednocześnie w mózgu ssaków stwierdzono niezwykle zróżnicowaną i liczną populację receptorów na cytokiny (Hass i Schauenstein, 1997). Znaczny wzrost poziomu cytokin w okolicach jąder podwzgórzowych, towarzyszący stanom infekcyjnym wyraźnie wskazuje na fakt, że podwzgórze jest miejscem docelowym działania cytokin (Kluger, 1991).

Ostatnie wyniki badań wskazują, że istnieje również droga, gdzie cytokiny uwolnione z zaktywowanych antygenem komórek immunokompetentnych inicjują neuronalną aferentną impulsację, głównie poprzez stymulowanie, w nie znanym dotychczas mechanizmie, nerwu błędnego, który poprzez pasmo jądra samotnego wchodzi do mózgowia. Okazało się, że podprzeponowe przecięcie nerwu błędnego hamowało rozwijane w mózgu charakterystyczne dla odpowiedzi na patogen reakcje, takie jak gorączka i hyperalgezia (Watkins i in., 1995). Ponadto jądro pasma samotnego posiada bogate połączenia neuronalne ze strukturami układu limbicznego i jądrami podwzgórzowymi.

Ośrodki decyzyjne ośrodkowego układu nerwowego. Najważniejsze ośrodki decyzyjne w anatomiczno-funkcjonalnym współdziałaniu układu neuroendokrynnego z układem immunologicznym, zlokalizowane są w strukturach układu limbicznego (przegroda, ciało migdałowe, hipokamp) i w jądrach podwzgórzowych, a zwłaszcza w jądrach przednich oraz w jądrze przykomorowym. W jądrach przednich zlokalizowane są m.in. ośrodek termoregulacji, ośrodek głodu i sytości oraz ośrodek pragnienia. Natomiast w jądrze przykomorowym następuje aktywacja osi hormonalnej podwzgórze-przysadka-nadnercza (oś HPA), której efektorami są glikokortykoidy znane z silnego działania immunosupresyjnego oraz aminy katecholowe znane markery reakcji stresowej. Struktury układu limbicznego mające bogate neuronalne połączenia z podwzgórzem odpowiedzialne są za zmianę wzoru zachowań, które charakterystyczne są dla stanów chorobowych generowanych zarówno stresorem antygenowym, jak i nieantygenowym.

Nadrzędne znaczenia układu limbicznego oraz jąder podwzgórzowych w neuroimmunomodulacji wydają się potwierdzać badania, gdzie wykazano wzrost

ekspresji białek *c-fos* (znanych markerów aktywacji neuronów) w podwzgórzu i ciele migdałowatym szczurów po dootrzewnowej iniekcji substancji antygenowych lub ekspozycji na stres psychologiczny (Wan i in., 1993; Wetmore i in., 1992).

Reakcje efektorowe i drogi eferentne. Ośrodkowy układ nerwowy w odpowiedzi na indukcję cytokinami aktywuje reakcje behawioralne, które permanentnie towarzyszą stanom chorobowym. Aktualnie ten charakterystyczny zespół zachowań określa się jako *sickness behavior*. W jego skład wchodzi: reakcja gorączkowa, anoreksja, hamowanie pragnienia, spadek aktywności lokomotorycznej, zanik aktywności seksualnej, osłabienie instynktu macierzyńskiego, wzrost potrzeby snu i zmiana jego wzoru oraz wzrost wrażliwości bólowej (Dantzer i in., 1996). Wszystkie powyżej wymienione reakcje w sposób istotny wzmacniają skuteczność mechanizmów odporności nieswoistej i swoistej w konfrontacji z czynnikiem infekcyjnym. Towarzysząc stanom chorobowym skracają czas ich trwania, a jednocześnie ograniczają do możliwego minimum rozprzestrzenianie się choroby. Reakcje związane z syndromem *sickness behavior* wydają się mieć głębokie korzenie filogenetyczne, ponieważ jako korzystne dla zainfekowanego organizmu przetrwały pomimo twardych reguł praw ewolucyjnych. Występują one obligatoryjnie u wszystkich kręgowców, pojawiają się także u niżej zorganizowanych kręgowców, a nawet bezkręgowców. Doskonałym przykładem potwierdzającym powyższe sugestie jest reakcja gorączkowa uważana aktualnie za odpowiedź o znaczeniu adaptacyjnym, którą rozwijają ssaki, ptaki, gady, niektóre płazy i ryby (Kluger i in., 1997). Gorączkę obserwowano również u zwierząt bezkręgowych, np. u pijawki. Ponadto wiadomo, że wzrost temperatury ciała towarzyszy także ekspozycji na stres psychologiczny zarówno u ludzi, jak i zwierząt doświadczalnych. Badania ostatnich lat bezspornie udowodniły, że stresowy wzrost temperatury ma charakter gorączkowy i jest podobny w swej patogenezie do gorączki klasycznej indukowanej antygenem (Soszyński i in., 1996; Soszyński, 1998).

Drugim ważnym kierunkiem zmian indukowanych w ośrodkowym układzie nerwowym jest aktywacja osi hormonalnych, a przede wszystkim osi HPA, w wyniku czego dochodzi do wzrostu poziomu glikokortykoidów we krwi i akceleracji mechanizmów immunosupresyjnych. Glikokortykoidy z jednej strony hamują na poziomie transkrypcyjno-translacyjnym syntezę cytokin, z drugiej zaś strony przy udziale indukowanych lipokortyn hamują biologiczną aktywność cytokin (Coelho i in., 1995). Aktywacja osi HPA stanowi istotną przeciwwagę dla mechanizmów

immunostymulujących, czyniąc odpowiedź obronną skuteczną, ale jednocześnie bezpieczną dla zainfekowanego organizmu.

Trzecia linia zmian kreowanych w ośrodkowym układzie nerwowym, polega na aktywacji połączeń pomiędzy autonomicznym układem nerwowym a narządami limfoidalnymi, takimi jak węzły limfatyczne i grasica (Madden i in., 1995). Nie bez znaczenia pozostaje również aktywacja połączeń autonomicznych z wątrobą, która stanowi ważne strategiczne miejsce organizmu w walce z patogenem. W niej bowiem dochodzi do syntezy cytokin, jak i klirensu czynników antygenowych.

Aktywacja osi hormonalnych oraz połączeń autonomicznych, obserwowana jest także po ekspozycji na stres psychologiczny (Kvetnansky i in., 1978). W zależności od rodzaju i czasu trwania stresora zmienia się zasadniczo wpływ stresu psychologicznego na reakcje immunologiczne. Krótkotrwała ekspozycja na stres psychologiczny może indukować syntezę cytokin w tkankach obwodowych, a więc wydaje się ona mieć działanie immunostymulacyjne (Soszyński i in., 1997). Natomiast w chronicznej ekspozycji na stres psychologiczny przewagę uzyskują mechanizmy immunosupresyjne.

Wpływ ośrodkowego układu nerwowego na sprawność mechanizmów odpornościowych wydają się potwierdzać także wyniki badań, w których wykształcone odruchy warunkowe zmieniały aktywność efektorów reakcji immunologicznych. Kojarzenie bodźca bezwarunkowego o naturze antygenowej z bodźcem nieantygenowym, np. bodźcem zapachowym (terpentyna), utrzymywało wysoką bójczość neutrofilii nawet po eliminacji bodźca antygenowego (Spector, 1996). Podobne reakcje powszechnie obserwuje się u osób cierpiących na choroby alergiczne. Do wywołania reakcji alergicznej na pyłki kwiatowe nie jest konieczny bezpośredni kontakt z alergenem, a jedynie zapach lub wygląd kwiatu.

Podsumowanie

Układ neuroendokryny i immunologiczny mają zasadnicze znaczenie w utrzymaniu homeostazy. Układy te wzajemnie kontrolują i modułują swoją ekspresję. Eliminacja aktywności jednego z nich prowadzi do nieodwracalnych zmian chorobowych, kończących się śmiercią organizmu.

Ścisłe współdziałanie układu neuroendokrynnego i odpornościowego jest warunkiem powstawania strategii form adaptacyjnych. Wiadomo jednocześnie, że zdolność do adaptacji jest jedną z najbardziej istotnych cech życia. Bowiern ciągle przystosowywanie się (adaptacja) organizmu do zmiennych wpływów otaczającego go środowiska jest warunkiem przetrwania.

Poznanie mechanizmów wzajemnej interakcji mózgu i układu immunologicznego stanowi podstawę zrozumienia psychosomatycznej natury stanów patofizjologicznych i patologicznych. Depresje lub chroniczny stres emocjonalny wykazują zdecydowanie immunosupresyjne działanie na układ immunologiczny i mogą zmieniać wrażliwość na czynniki chorobotwórcze o charakterze antygenowym (np. bakterie, wirusy, grzyby (Ader, 1981; Tecoma i Huey, 1985)). Jednocześnie wiadomo, że wielu chorobom psychicznym, np. schizofrenii i stanom maniakałnym, towarzyszą wyraźne zmiany w aktywności biologicznej jak również poziomach wielu cytokin (IL-6, IL-2) i ich receptorów oraz w sprawności efektorów odporności komórkowej i humoralnej, które w konsekwencji mogą prowadzić do chorób somatycznych (Ganguli i in., 1994; Maes i in., 1994; Maes i in., 1997).

Neuroimmunomodulacja wydaje się zacierać granice między immunologią, neurobiologią a psychologią. W świetle powyższego wydaje się oczywiste, że znajomość zasad współdziałania ośrodkowego układu nerwowego z odpornościowym powinna być powszechna dla każdego lekarza i psychologa.

LITERATURA CYTOWANA

- Ader, R. (1981). *Psychoneuroimmunology*. New York: Academic Press.
- Ader, R. (1992). On the clinical relevance of psychoneuroimmunology. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 64 (1), 6-8.
- Ader, R. i Cohen, N. (1975). The role of conditioned immunosuppression. *Psychom. Med.*, 37, 333-340.
- Ader, R., Felten, D.L. i Cohen, N. (1991). *Psychoneuroimmunology*, ed. 2. New York: Academic Press.
- Besedovsky, H.O. i Del Rey, A. (1996). Immuno-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocrine Rev.*, 17 (1), 64-102
- Blalock, J.E. (1989). A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. *Physiol. Rev.*, 69 (1), 1-31.

- Coelho, M., Luheshi, G., Hopkins, S.J., Pela, I.R. i Rothwell, N.J. (1995). Multiple mechanisms mediate antipyretic action of glucocorticoids. *Am. J. Physiol.*, 269, R 527-535.
- Dantzer, R., Bluthé, R.M., Aubert, A., Goodall, G., Bret-Dibat, J.L., Kent, S., Goujon, E., Laye, S., Parnet, P. i Kelley, K.W. (1996). Cytokine actions on behavior. W: Rothwell, N.J. (ed.) *Cytokines in the nervous system* (117-140); R.G. Landes Company, Austin.
- Dantzer, R. i Kelley, K.W. (1989). Stress and immunity. An integrated view of relationships between the brain and the immune system. *Life Sci.*, 44, 1995-2008.
- Ganguli, R., Yang, Z., Shurin, G., Chengappa, K.N.R., Brar, J.S., Gubbi, A.V. i Rabin, B.S. (1994). Serum interleukin-6 concentration in schizophrenia: elevation associated with duration of illness. *Psychiatry Res.*, 51, 1-10.
- Hashimoto, M., Ueno, T. i Iriki, M. (1994). What role does the organum vasculosum laminae terminalis play in fever in rabbits? *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.*, 429, 50-57.
- Hass, H.S. i Schauenstein, K. (1997). Neuroimmunomodulation via limbic structures – the neuroanatomy of psychoimmunology. *Prog. Neurobiol.*, 51, 195-222.
- Kluger, M.J. (1991). Fever: role of pyrogens and cryogens. *Physiol. Rev.*, 71, 93-127.
- Kluger, M.J., Kozak, W., Conn, C.A., Leon, L.R. i Soszyński, D. (1997). The adaptive value of fever. W: Mackowiak, P.A. (ed.) *In Fever: basic mechanisms and management* (255-266). Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.
- Kluger, M.J., Kozak, W., Leon, L.R., Soszyński, D. i Conn, C.A. (1995). Cytokines and fever. *Neuroimmunomodulation*, 2, 216-223.
- Kusnecov, A.W. i Rubin, B.S. (1994). Stress-induced alternations of immune function: mechanism and issues. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 105, 107-121.
- Kvetnansky, R., Sun, C.L., Lake, C.R., Thoa, N., Torda, T. I Kopin, L. (1978). Effect of handling and forced immobilization on rat plasma levels of epinephrine, norepinephrine, and dopamine- β -hydroxylase. *Endocrinology*, 103, 1868-1874.
- Maden, K.S., Sanders, V.M. i Felten, D.L. (1995). Catecholamine influences and sympathetic neural modulation of immune responsiveness. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 35, 417-448.
- Maes, M., Meltzer, H.Y. i Bosmans, E. (1994). Immune-inflammatory markers in schizophrenia: comparison to normal controls and effects of clozapine. *Acta Psychiatrica Scandin.*, 89, 346-351.

- Maes, M., Delange, J., Ranjan, R., Meltzer, H.Y., Desnyder, R., Cooremans, W. i Scharpe, S. (1997). Acute phase proteins in schizophrenia, mania, and major depression: modulation by psychotropic drugs. *Psych. Res.*, *66*, 1-11.
- Maier, S.F., Watkins, L.R. (1998). Cytokine for psychologists: Implications of bi-directional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. *Psychol. Rev.*, *105* (1), 83-107.
- Plotnikoff, N.P., Faith, R.E., Murgu, A.J. i Wybran, J. (1991). *Stress and Immunity*. Boca Raton, FL: CRC Press.
- Roszman, T.L. i Brooks, W.H. (1988). Signaling pathway of the neuroendocrine-immune network. *Prog. Allergy*, *43*, 140-159.
- Solomon, G.F. i Moss, R.H. (1964). Emotions, immunity, and diseases. A speculative theoretical integration. *Arch. Gen. Psychiatry*, *11*, 657-674.
- Solomon, G.F. (1987). Psychoneuroimmunology: interactions between the central nervous system and immune system. *J. Neurosci. Res.*, *18*, 1-9.
- Soszyński, D. (1998). Stresowy wzrost temperatury ciała: hipertermia czy gorączka. *Post. Hig. Med. Dośw.*, (w druku).
- Soszyński, D., Kozak, W., Conn, C.A., Rudolph, K. i Kluger, M.J. (1996). Beta-adrenoceptor antagonists suppress elevation in body temperature and increase in plasma IL-6 in rats exposed to open field. *Neuroendocrinology*, *63*, 459-467.
- Soszyński, D., Kozak, W., Rudolph, K., Conn, C.A. i Kluger, M.J. (1997). Open field-induced rise in body temperature and plasma IL-6 mediated by β -adrenoceptors in the brain. *New York Acad. Sci.*, *813*, 413-419.
- Spector, N.H. (1996). Neuroimmunomodulation: A brief review. Can conditioning of natural killer cell activity reverse cancer and/or aging? *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, *24*, 32-38.
- Tecoma, E.S., Huey, L.Y. (1985). Minireview: psychic distress and the immune response. *Life Sci*, *36*, 1700-1812.
- Wan, W., Janz, L., Vriend, C.Y., Sorensen, C.M., Greenberg, A.H. i Nance, D.M. (1993). Differential induction of *c-fos* immunoreactivity in hypothalamus and brain stem nuclei following central and peripheral administration of endotoxin. *Brain Res. Bull.*, *32*, 581-587.
- Watkins, L.R., Maier, S.F. i Goehler, L.E. (1995). Cytokine-to-brain communication: a review and analysis of alternative mechanisms. *Life Sci.*, *57* (11), 1011-1026.
- Wetmore, L., Wan, W., Nance, D.M. (1992). Stress induced *c-fos* protein in the brain: temporal-spatial patterning. *Soc. Neurosci. Abstr.*, *18*.