

# A pszichoimmunológiáról

Dr. Lázár Imre: Neuroimmunmoduláció és pszichoimmunológia

## Pszichoimmunológia, depresszió, T-sejt

**A pszichoszomatika egyik alapelve, hogy amennyiben a testi (szomatikus) betegségek képesek pszichés problémákat kiváltani, úgy ez visszafelé is igaz: tehát a betegségek is visszavezethetők lelki okokra. Innentől már az orvos feladata eldönteni, mi volt előbb, a tyúk, avagy a tojás, azaz a testi betegség vezetett a lelki betegséghez, vagy éppenséggel fordítva.**

A lelki problémák az immunrendszert számos ponton gyengíthetik, elnyomhatják. A gyászra, elhagyatottságra, veszteség-élményre jelentkező depressziótól szenvedő betegek esetében tartós csökkenést észleltek a T-sejtes (T lymphocyták; speciális, az immunválaszban szerepet játszó fehérvérsejtek) válaszreakció tekintetében. A depressziós betegek ellenállóképessége romlik, ez a gombás fertőzések, az influenza, a torok- és mandulagyulladások gyakoribbá válásában is megnyilvánulhat.

Az idegrendszer és az immunválasz kapcsolatára utal például annak a kísérletnek az eredménye is, melyben egy kísérleti állat bal agyféltekéjének kéregállományának roncsolásakor az ún. T-sejtes immunválasz 150 százalékos csökkenését észlelték, míg az ellenoldali, azaz a jobb oldali agykéreg roncsolása során, ugyanezen sejtek aktivitását 140 százalékkal magasabbnak találták, mint a kontroll állatnál.

A fokozottabb immunaktivitásért tehát a bal agyfélteke a felelős.

Azonban a két félteke aktivitása személyenként eltérő, van, akinek a jobb, van, akinek a bal agyféltekéje az aktívabb. Vizsgálatokkal bizonyították, hogy depressziós, szorongó személyiségeknél, illetve a tartós stressznek kitettekénél éppen a jobb agyfélteke az aktívabb, amely tehát gátolja az immunválaszt.

A stressz normális esetben akut veszélyek, kihívások leküzdésére adott válaszreakció. Hatására szorongás, nyugtalanság lép fel, ugyanakkor csökken az új környezet iránti érdeklődés, felderítő magatartás, csökken az operáns tanulás, és emlékezet. A stresszt kísérő antireproduktív (szaporodásgátló), növekedésgátló, és immunosuppresszív (immunrendszer működését gátló) hatások tartós stressz esetén válhatnak kórképző, betegséget okozó tényezőkké. A stressz okozta alvászavarok pedig, tovább rontják a helyzetet, ugyanis kedvezőtlenül hatnak az immunrendszerre.

A T-sejtek szerepe fontos az immunválaszban: ha stressz, pszichés megterhelés nyomán arányuk lecsökken, akkor fekélyek, gyulladások, fertőzések alakulhatnak ki.

A tartósan fennálló családi konfliktusok is gyengítik az immunaktivitást: növelik a felső légúti fertőzések gyakoriságát. 94 családot megvizsgálva a kutatók úgy találták, hogy a stressztől gyakrabban szenvedő csoportban a nátha előfordulási aránya nagyobb volt.

Egy másik tanulmány szerint a rendezetlen, illetve rigid (merev) családok stresszterhes légkörében az influenza iránti fogékonyság magasabb, mint a kiegyensúlyozott, harmonikus családokban élők esetében.

Ha pedig már a felső légúti hurutoknál tartunk: az e tekintetben végzett felmérések arra utalnak, hogy az alacsonyabb énerővel rendelkező vizsgálati alanyoknál a felépülés elhúzódóbb, míg a meg nem felelés, a szociális elszigetelődés e betegségek gyakoribbá válásához vezet.

A tudósok évtizedek óta végzenek kísérleteket, melyekkel a lelki problémák és a testi betegségek kapcsolatát igazolják, pl. allergia, skizofrénia, krónikus fertőzések, de rákos megbetegedések esetében is.

E tények figyelembe vételével beláthatjuk, hogy rohanó világunkban milyen nagy jelentősége lehet a pozitív élményeknek, egy összetartó családnak, de akár csak egy kedves szónak, vagy egy megnyugtató mosolynak.

Dr. Lázár Imre: *Neuroimmunmoduláció és pszichoimmunológia*

Forrás: Farkas, M.; InforMed Hírek 2003;1 InforMed  
2005-05-23 23:52:25

# Neuroimmunmoduláció és pszichoimmunológia

Dr Lázár Imre, egyetemi adjunktus, PhD  
SOTE Magatartástudományi Intézet

## 1.1. Kutatási előzmények - magyar kutatók hozzájárulása

1896-ban London és Savchenko kísérletében a korábban antraxra immunizált patkány agykéreg ablációt követően vált ismét fogékonyá a lépfene bacillus iránt. A Pavlov tanítvány Metalnikov, Speranskij és Chorin a húszas évek végén igazolta a *gyulladásos folyamatok kondicionálhatóságát*. Az adrenalin lymphocytaszám emelő hatását Hatiegan 1917-ben, Frey és Tonietti 1925-ben már észlelte. 1929-ben Erich Wittkower írta le a szorongás, düh, gyász, sőt a fokozott öröm állapotában is észlelt fehérvérsejtszám emelkedést, melyet az "*Affektleukocytose*" fogalommal jelölt, és a szimpatikus idegrendszeri stimulációval magyarázott (Schedlowski 1994). A magyar kutatók is meghatározó szerepet játszottak a pszichoimmunológia kialakulásában. A negyvenes évek elején a *vegetatív idegrendszernek a fehérvérsejtekre kifejtett hatását* kolozsvári magyar és román kutatók, így Hadnagy és Baci is vizsgálták.

A pszichoneuro-immunológia hálózati modellje sejteli fel a Selye János által megfogalmazott Általános Adaptációs Szindróma tüneti triászában, ezt az összefüggést sejteti a *mellékvesekéreg nagyobbodása és a nyirokszövetek egyidejű megkisebbedése*. Hasonlóképpen meghatározó jelentőségű Szentiványi Andor kísérlete 1957-ben, aki az *anterior hypothalamus sértésével kivédte az egyébként kikerülhetetlen anaphylaxiás shock választ* a beadott lószérumra. Ezek a kísérletek mind megelőzték a pszichoimmunológiai fogalmának megszületését, nélkülük azonban aligha beszélhetnénk ma erről a tudományterületről. A testfelületi neuroimmun jelenségek, a *neurogén gyulladásos* jelenségek tanulmányozásával Jancsó Miklós jelentős eredményekkel járult hozzá a neuroimmunmoduláció alapvetéséhez az ötvenes években.

A kortársi neuroimmunomoduláció magyar kutatói közül Berczi István, Bohus Béla, Endrőczy, Fóris Gabriella, Korányi Lajos, Nagy Éva, Nyakas Csaba, Vizi E. Szilveszter, Szelényi Judit neve emelhető ki a teljesség igénye nélkül.

**A neuroimmunmoduláció a központi idegrendszer és az immunrendszer közötti kétirányú kommunikációval és befolyással, illetve e kommunikáció révén működő szervezetszintű neuroimmun szabályozással foglalkozik.**

Az egységes (pszicho)neuroimmun szabályozás tényére utal, hogy a neuroendokrin és immunmediátorok mindkét rendszerben termelődnek, és egymás termelésére serkentő, illetve gátló hatást fejtenek ki, azaz "közös nyelv" elemei. A neuroimmun szabályozási körökben "sorba-kapcsolva" látunk interleukint, neurotranszmittert, releasing faktort, trophormont és hormont. Az immun-, és idegrendszer közötti kommunikációban a gyors, lökésszerű információt a neurotranszmitterek szolgáltatják, míg a neuropeptidek - a filogenetikusan ősbibb- elnyúlóbb, és a neurotranszmitterek hatását moduláló befolyást fejtenek ki. A hormonok a neuroendokrin-immun folyamatokat tartós átfogóbb "állapothatározó" hatásukkal tagolják a szervezet adaptív, anyagcsere folyamataiba.

A törzsfajlás során később kialakuló immunfolyamatok számára az ősi neuropeptid humorális alkalmazkodási hírvivők, mint a substance P, endorfinok, cortisol már létező mikrokozonyetét képeznek. A teljes genom ezt lehetővé teszi, hogy az immunsejtek éppúgy rendelkezzenek stresszhormontermelő potenciállal, mint az endokrin sejtek, de a lekötött génszakasz csak vírussal fertőzött immunsejtekben aktiválódik. Ilyen "virocyták" képesek ACTH, és beta endorfin és trophormonok termelésére is (Blalock 1985).

## Neuroimmunomoduláció

## 2. A neuroimmun kommunikáció - az immun és idegrendszer közötti interakcionista model

## Neuroimmun információs csatornák Központi idegrendszer

Hypophysis	Vegetatív idegrendszer	Agyi szekretumok
FSH, LH	acetylcholin	corpus pineale szekréciók (pl. elatonin)
TSH -thyreoid hormonok	noradrenalin	somatostatin
ACTH - glükokortikoidok	serotonin	neurotensin
vasopressin	somatostatin	bombesin
oxytocin	VIP	enkefalinok
neurophysin	enkefalinok +	CCK
beta-lipotropin	substance P	
beta-endorfin	cholecystokinin	
fibroblast GF		
thymocyt GF		
endothelial GF		

immunfolyamatok  
somatostatin  
VIP  
substance P tachykininek

Szenzoros ganglionok  
Perifériás idegrendszer  
Bőr "Bél" agy-GALT BALT MALT

### 1.1. Fejlődéstani összefüggések

Az adaptációs mintázatok evolúciója neuro-endokrin-immun információs tényezők integráltságát őrzi. Ez az integráltság a szervközi fejlődési kapcsolatokban is érvényrejut. A velőpajzs sérítése nyomán kialakuló immunzavarok, a thymectomia nyomán lecsökkent hypophysis hormonszint jelzi ezt. És erre az integráltságra utal a kísérleti patkányokban megfigyelhető sajátosság is, hogy a denervált lépben a thymus eredetű immunsejtek nem telepednek meg. Mindez jelzi, hogy a két rendszer érésése, kialakulása is igényli a másik jelenlétét, így egymás környezetei és feltételei is.

**Thymus (csecsemőmirigy): a T sejt vonal érésében döntő szerepet játszó mirigy, mely bőséges vegetatív beidegzése mellett, endokrin szerepű, illetve hormon-receptorokkal rendelkező sejtjei révén neuro-endokrin-immun csatoló szerepet tölt be.**

A thymus lymphoendokrin szerepét bizonyítja, hogy thymulin, thymopoetin, TF V. faktorokat termel.

Az endokrin funkció bizonyítja, az is, hogy a korai thymus-eltávolítás az adenohypophysis hormonelválasztását befolyásolja (növeli a sejtek prolaktin granuláinak számát, és ellentétesen hat a növekedési hormon tartalmára). A thymus hiányában kialakult hormonszintváltozásokat (ACTH, cortisol, LH, tesztoszteron) a thymosin V. faktor szünteti.

A hormontermelés tényének további igazolója, hogy egyes thymus sejtek a velőállományban és a subcapsuláris területen oxytocin és vasopresszin termelésre képesek. A thymushormont termelő sejtek idegi, peptiderg hatás alatt állnak, a pszichohumorális befolyás közvetítői az endorfinok és az enkefalinok. A thymus és a neuroendokrin hatás hurokszerű kölcsönös befolyását jellemzi, hogy a thymosin-alfa-1, és V. faktorok nyomán a prolaktin szekréció fokozódik, és a prolaktin fokozza a thymulin elválasztását az epitheliális sejtekben.

Ha újszülött korában a kísérleti állat thymusát eltávolítják, akkor a T<sub>3,4</sub> pajzsmirigyhormonokban 50-80 %-os csökkenést észlelünk, csökken a mellékvesék tömege, a cortisol szintje és csökkenést észlelünk a nemi hormonok és serkentőhormonjaik szintjében is.

Az újszülöttkori thymuseltávolítás a központi idegrendszerben is nyomot hagy. Immunsejt-idegsejt kölcsönhatásra utal az a tény, hogy ha a thymus eltávolítása miatt a lép T sejtekben szegénnyé válik, akkor a beidegzés megritkul, majd az arteriolák körüli állomány és a marginális sinus területén fluoreszcens technikával is alig lehet kimutatni idegrostokat. A lép beidegzésének fenntartásához szükséges a T lymphocyták jelenléte, melyet az általuk termelt

idegnövekedési tényező, a NGF révén biztosítanak.

## 2.2. A neuroimmun rendszer információs anatómiája

A féltekei kéregabláció lehetőséget kínál az agykérgi folyamatok és az immuntörténések közötti kapcsolatok feltárására. Ennek jelentőségére utal Kang és Davidson megfigyelése, hogy a jobb féltekei (frontális alfa aktivitásban kifejeződő) dominanciájú gyermekeknél az NK sejt aktivitás csökkent, és a depressziós viselkedéstendenciák voltak a jellemzők.

Ha a kísérleti állat *bal féltekéjének kéregállományát távolítjuk el, akkor a mitogénre adott Tsejtes immunválasz 150 %-os csökkenését észleljük, míg az ellenoldali kéreg eltávolítása, 140 %-os fokozódást mutat a T sejtek mitogénre adott válasza a sértetlen agyú kontrolállattal szemben. A féltekei szelektivitás hasonlóképpen érvényesül a humorális immunválasz esetén is, mert a bal féltekei roncsolás nyomán csökken az Ig G termelés, míg a jobb féltekei roncsolása fokozza az Ig G termelést. Egyes adatok tanúsága szerint a jobb félteke parietooccipitális területének roncsolása nyomán az immunválasz csökkenése figyelhető meg.*

Az érzelmi és magatartási folyamatok szerveződésében oly fontos limbikus rendszer: a hippocampus, a gyrus dentatum, a kiterjesztetten értelmezett amygdala (centromediális amygdala, és a terminális striák nucleáris tartimánya) a gyrus cingulatus, a striatum ventrális része, a septum és a thalamus elülső, és középső magvai és a habenula bonyolult hálózatot alkotnak. *Az immunmodulációban a hippocampalis-amygdala rendszer és a nucleus accumbens szerepe emelhető ki.*

A limbikus rendszer az immunfolyamatok idegi hatásában is közvetítő szereppel bír. A dorsális hippocampus a glükokortikoidok HPA tengelyre kifejtett negatív feed-back hatását modulálja, aminek fontos immunológiai következményei lehetnek. (Jacobson, Sapolsky 1991) A tartós glükocorticoid expositió a hippocampális neuronokra kedvezőtlen hatást fejthet ki, (Sapolsky 1990), és mindez csökkentheti a cortisol negatív feed back hatását a CRH-HPA tengely aktivitására.

Az amygdala központi és mediális magva szintén szerepet játszik az ACTH szekréció szabályozásában. (Feldman 1994)

A dorsális hippocampus és az amygdala komplex sértése a splenocyták, és thymocyták számának átmeneti növekedéséhez vezet (Brooks 1982), míg ezeket a hatásokat a hypophysectomia visszafordítja (Cross 1982). Az amygdala és a cortex cingulata kis elektrolitikus léziói nyomán észlelt immunelváltozásokról Masek és mtsai számoltak be. (Masek 1992) A nucleus accumbens dopaminerg baloldali rostjainak károsítása csökkent lép NK sejt aktivitást vált ki, míg a striatum dopaminergiás rostjainak jobb oldali károsítása vezetett a lép lymphocytinak csökkent proliferációjához. (Deleplanque 1994)

A mélyebb agyalapi magvakat vizsgálva az anterior hypothalamus roncsolása gyengíti az antigénre adott immunválaszt, és a thymus és a lép sejt állománya is csökkenést mutat.

Még ősbibb, noradrenerg rostokban gazdag és az arousal állapot felkeltésért felelős központ a locus coeruleus, melynek roncsolása nyomán patkányban csökkent a bovin albumin ellenes antitest termelés, és csökken a thymus nagysága, és a CD4 T helper/inducer sejtarány is a periférián. Korneva a locus coeruleus roncsolása nyomán a immunsejtvonalba lépő őssejtek számának csökkenését írta le.

A stresszválasz központi csomópontjai a HPA (hypophyseo-adrenális) tengelyt vezérlő CRH neuronok (paragigantocelluláris magvak), az arg-vasopressin és CRH termeléséért felelős paraventriculáris hypothalamus magvak és a szimpatikus idegrendszeri mozgósításért felelős locus coeruleus. A CRH szekréció és a locus coeruleus között reciprok, feed-back viszony áll fenn. A CRH termelést csökkenti a központi idegrendszerben termelődő SP. A neuroimmun hatások között kell említenünk a szubakut CRH adás nyomán észlelt NK sejt aktivitás csökkenést, és a lymphocytaproliferáció gátló szerepét. Ezt nem lehet csak az ACTH-cortisol tengelynek tulajdonítani, mert a szerzők észlelték adrenalectomizált és hypophysectomizált állaton is. (Jain 1991) A CRH nemcsak a HPA tengely révén éri el az immunrendszert, hanem a szimpatikus idegrendszer (NA/ NPY rostozat) révén is. Friedman és Irwin (1995) szerint az egyébként anxiogén CRH mint stresszhormon perifériás immun-suppresszív hatását a vegetatív idegrendszer szimpatikus rostozata útján közvetíti, melyet mind a kémiai szimpatektomia, mind a beta adrenerg blokádfelfüggeszt. A szintén adrenerg aktivitás fokozódással járó időskorban, illetve depresszióban észlelt immun-suppressziót is ezzel a jelenséggel magyarázhatónak vélik a szerzők.

A stressz folyamatok perifériáját képezi a hypophyseo-adrenális rendszer, melynek működését a CRH mellett potenciálják az angiotensin II, a cytokinek, és gyulladáshoz vezető lipid mediátorok is. A glükokortikoidok a szervezet homeosztázisában és a stresszben is központi tényezők, és a HPA tengely basális aktivitásában kulcsszerepet játszanak. a stressz válasz negatív feed back-szerű lecsengetése mellett.

A neuroimmun folyamatok vizsgálatának másik irányát nyújtják az ingerléses vizsgálatok. A hypothalamus ingerlésével a phagocytózis fokozódása jár együtt, míg a tuberális és mamilláris terület ingerlése fokozza a plazmasejtek antitesttermelését. A mesencephalikus területek vagy a posterior hypothalamus ingerlése csökkenti az antitesttermelést.

## 1. A katekolaminerg csatorna

Az elsődleges (csontvelő, thymus) és a másodlagos (lép, nyirokcsomók, BALT, MALT, GALT) nyirokszervek beidegzése "huzalozott" kapcsolatot jelent az idegrendszer és az immunrendszer között, mely főként, mintegy 90%-ban noradrenerg, és kisebb mértékben cholinerg és peptiderg rostok révén teljesül.

A kéreg alatti magvakból induló noradrenerg pályák a gerincvelő középső (intermediolaterális) szarvában húzódnak, majd átkapcsolódnak, és myelinmentes rostok a kiserek mentén lépnek be a nyirokszervekbe, mint a csontvelő, thymus, lép, és nyirokcsomók, és a T sejtek, illetve a plazmasejtek közelében végződnek. Közvetlen sejt-sejt kontaktus is lehetséges ("tight junction" kapcsolat), bár gyakoribb, ha a mediátor a receptorokhoz diffúziós úton jut el.

Receptorok:

Adrenerg receptor található T és B lymphocytákon, thymocytákon, granulocytá fehérvérsejteken. A lymphocytán található dopamin és szerotonin receptor is. Az immuntörténés alatt a receptorsűrűség változik a sejtek felületén, mely a külső jelzések összegződésének, és a sejt következményes belső történéseinek, aktiváltságának eredőjeként állítja be a sejt érzékenységet, és közvetve meghatározza annak későbbi viselkedését is. A Con A mitogénre adott proliferáció nyomán a beta adrenoceptor sűrűség csökkent, míg a proliferáció gátlása ezt a jelenséget visszafordította.

Ugyanakkor az immunfolyamat későbbi időszakában, az immuntörténés 2-3 napján a lymphocytán található beta adrenoceptorok sűrűsége 30-40%-al is nőhet, mely a negatív feed back részeként is értékelhető. Pszichomotoros agitációval társuló endogén depresszióban szenvedő betegeknél a lymphocytá beta adrenoceptorok csökkent érzékenységét észlelték.

Hatás: A noradrenerg hatások az elsődleges nyirokszervekben (csontvelő, thymus) a béta adrenoceptorok által közvetített, az érési folyamatokat serkentő, míg az érett, az "immunperiférián" található sejteket a noradrenerg hatások gátolják. Heilig (1993) szerint a katekolaminok gátolják az antigén processzálást és prezentációt, az IL-2 termelést, és közvetve a T helper funkciót.

A neuroimmun stresszfolyamat során a szimpatikus idegrendszer reciprok kapcsolatban áll a CRH rendszerrel, és aktiválódva az IL-6 szisztémás szekrécióját fokozza. Az IL-6 aktivációja a TNF alfa, és az IL-1 közvetlen gátlásával, és a HPA tengely aktiválásával szerepet játszik a stressz által előidézett immunszuppresszióban.

A szimpatikus beidegzés szerepet játszik a stressz immunszuppresszív hatásainak közvetítésében, sőt pathofiziológiai szerepe van a kísérletes és klinikai ízületi gyulladás (Lorton 1996), vagy a kísérletes autoimmun myasthenia gravis (Agius 1987) kialakulásában és progressziójában. Allergiás (atópiás és asthmás) betegeknél a központi idegrendszer és az immunsejtek egyaránt csökkent mértékben termelnek katekolaminokat. A készenléti (arousal) állapotért felelős NAerg centrum, a locus coeruleus kiirtása nyomán a lymphoid sejtvonalba a törzssejtek részéről képződő utánpótlás lecsökken.

Az adrenerg hatások tehát az elsődleges nyirokszervekben zajló érési folyamatokra serkentő, míg a periférián a lymphocytá aktivitásra gátló hatást fejthetnek ki. A lép T sejtjeinek mitogénre adott válaszcsökkenését béta blokkolóval ( nadolol, propranolol) felfüggeszthetjük.

## 2. Cholinerg csatorna

A cholinerg hatást a n. vagus rostjai közvetítik. A jelfogadásért a lymphocytákon kimutatható muscarinerg és nicotinerg cholinreceptorok felelősek. Ugyanakkor az immun rendszer nem rendelkezik cholinerg beidegzéssel. Egyes szerzők leírták a thymus cholinerg beidegzését (Bulloch 1988). Singh és Fatani (1988) szerint a thymusbeli lymphocytáérésre és az apoptózisra (Rinner 1994) a paraszimpatikus aktivitás is befolyást gyakorol.

**Általánosságban elmondható , hogy a lymphocytá intracelluláris cAMP szintjét növelő mediátorok gátló hatásúak, a cGMP szintet növelő anyagok serkentő hatást közvetítenek.**

Főbb immunserkentő hatású mediátorok: cholinerg agonisták, substance P, prolactin, növekedési hormon, Főbb immungátló hatású mediátorok: cortisol, VIP, adrenerg agonisták, somatostatin, vegyes hatású mediátorok beta endorfin, met enkephalin,

## 3. Stressz hormonok

A stresszfolyamat során a CRH (cortico-releasing hormon) az un. POMC (proopiomelanocortin) polipeptid hasításával szabadítja fel a glükokortikoidot mobilizáló ACTH-t, és a béta endorfint.

A CRH közvetlen immunológiai befolyása is felvethető, mivel a keringő fehérvérsejtekben kimutatható immunreaktív CRH (és az azt kódoló CRH mRNS is), mely a lymphocytá aktivációjával jelenik meg. A néhol ellentmondásos adatokat összefoglalva a CRH a keringő fehérvérsejtekben az IL-1, IL-2 , a monocytáknál az IL-6 termelést fokozza, mérsékli az LPS kiváltotta IL-1, IL-2 termelést a mononucleáris sejtekben, fokozza a lymphocytá proliferációt, és az IL-2 receptor expressziót. Továbbá gátolja az IL-2 indukálta splenocytáproliferációt fokozza az

NK sejt kiváltotta sejtlyízist, és indukálja a leukocyták ACTH és beta endorfin szintézisét. (Crofford 1995) A CRH kimutatható a capsaicin érzékeny (C-rostok) idegrostokban is, és a szimpatikus idegrendszerben. (Skofitsch 1984) A CRH perifériális szerepe a lokális szöveti gyulladásban is kifejezett lehet, ha carragenin provokálta kísérletes gyulladásos exsudatum mennyisége csökken a CRH immunneutralizálásával. (Karalis 1991) A gyulladást támogató hatással szemben a CRH csökkenti a Substance P kibocsátást. Mindez jelzi a stresszhormonok által hordozott üzenetek "szemantikai" többértékűségét, és kontextusfüggőségét. Más stresszhormonok is, mint az arg-vasopressin, prolactin, és a növekedési hormon befolyásolhatják az immunfolyamatokat.

### 3.1. A cortisol immunológiai hatásai

Gátlás:

1. A lymphocyta közlekedés gátlása, a keringő lymphocyták száma átmenetileg csökken
2. Az idegen, illetve saját eredetű antigénekre adott T sejt immunválasz csökken.
3. Csökken a mitogénre adott IL-1, IL-2, és a T sejt növekedési faktor termelése.
4. Csökken a monocyta-macrophag átalakulás, és csökken a HLA-DR (Ia.) receptor megjelenítése, és a macrophag mitogén, illetve IL-1 iránti érzékenysége.
5. Csökken az autológ kevert lymphocyta reakció.
6. Gátló hatás a betegségek során jelentkező a CD8 T sejt vonal Con A, és Pwm mitogénekre adott választ illetően.
7. Csökken a B sejt immunválasz, a Pwm mitogénre adott plakkképzés.
8. Fokozza az apoptozist, a T sejt klónok pusztulását.

Serkentő hatás:

1. In vivo serkentő hatás az ADCC és NK sejt aktivitásra.
2. In vitro serkentő hatás nanomoláris koncentrációban az immunoglobulinszintézisre.

### 3.2. Prolactin

A prolactin is stresszhormonnak tekinthető, hiszen az akut fizikai vagy pszichoszociális stresszor hatás gyors, jelentős és átmeneti prolactin elválasztáshoz vezet, bár a stresszor hatás ismétlődése után az ingerre refrakter csökkenés jelentkezik. A krónikus stressz a prolactin elválasztását csökkenti, és ezt a dopamin antagonistával (haloperidol) fel lehet függeszteni.

Az újabb megfigyelések alapján egyértelműnek tűnik a prolactin immunstimuláns szerepe.

Ha dopamingátló szer (sulpirid, metoclopramid) adásával fokozzuk a prolactin elválasztást, a mitogénekre adott T sejt válasz is fokozódik. A prolactin megfelelő dózisban képes ellensúlyozni a cyclosporin, és cortisol hatását is. Adagolására azonnali, azonnali génavivációt, proliferációs sejt választ észlelünk.

A csontvelőben a prolactin a hemopoézis fokozódását váltja ki, és serkentő hatást fejt ki a thymusban, és a lépben egyaránt. Berczi és Nagy (1994) szerint a csontvelői, thymusbeli történések, immunfolyamatok során a növekedési tényezők, és cytokinek helyi termeléséhez a hypophyseális prolactin és növekedési hormon jelenléte szükséges.

Clevenger és munkatársai (1992) in vitro igazolták, hogy a helper T sejt lymphocyta vonal proliferációjához az antigén, az IL-2 és a prolactin jelenléte egyaránt szükséges volt a sejttenyészetben.

Az időskorral csökkenő immuntevékenység, T sejt mitogénre adott válasza, és az IL-2 termelés helyreállítható prolactin adásával. Érdekes módon az élettaninál nagyobb prolactin koncentráció csökkentheti az NK sejt aktivitását, de az élettani koncentráció fokozza a cytotoxikus aktivitást.

Bromocriptin adás csökkenti a T és B sejt választ. Ennek klinikai jelentőségét a tartós Parlodel kezelés alatt állóknál kell megvizsgálni. Igazolódott az is, hogy egyes T sejt vonalakban, illetve B lymphoblastoknál a prolactin elválasztás kimutatható, mely újabb bizonyítéka annak, hogy az idegrendszer és az immunrendszer legalább részben közös nyelvet beszél. Itt is, csak úgy mint az ACTH, a beta-endorfin egyaránt kell számolnunk hypophyseális, és helyi immunocyta eredetű endokrin-immun hatással. A proimmun hormonok is befolyásolhatják a neuroimmun adaptációt. Az autoimmun folyamatokat serkentő hatású lehet a prolactin, ösztrogén és a progeszteron többlettermelődés is. A prolactin ilyen szerepét észlelték hyperthyreosisban, sarcoidosisban, iritisben és SLE-ben szenvedő betegek esetében is, az ilyenkor alkalmazott bromocriptin kezelés jótékony hatásának bizonyult. (Walker 1994)

### 3.3. Növekedés hormon

Ez a hormon (GH) is egyaránt tekinthető stresszhormonnak és anyagcsere hormonnak, mely egyaránt fokozza a macrophagok antigénmegjelenítő képességét, az IL-1 termelését, és a tumorpusztító, baktericid szabadyökgeneráló hatást. A növekedési hormon maga is hormon- illetve neuromediátor hatások fókuszában áll.

Kettős hypothalamikus szabályozás érvényesül, serkentő hatást gyakorol a GRF, a somatostatin gátló hatású. Talán nem meglepő, hogy a keringő fehérvérsejtek, és a lép T sejtei is rendelkeznek a GRF és a GH receptorával is, és termelnek növekedési hormont, melynek így az immunfolyamatokban is a sejtaktivitást, sejtéretést fokozó szerepe érvényesül.

A növekedési hormon fokozza a T lymphocyták cytolitikus aktivitását, az IL-2 szintézisét, a NK sejt aktivitását, a TNF termelését, vagy a thymulin (thymus hormon) szintézisét. A fehérvérsejt differenciációját, illetve a macrophagok szabadgyök képzését a GH egyaránt fokozza, így a lymphocyták által termelt, lokálisan felszabaduló GH akár lymphokinnek is tekinthető.

### **3.4. A melatonin**

A környezethez való alkalmazkodás az időhöz való alkalmazkodást is jelenti, ilyen kronobiológiai jelentősége van a melatoninnak. A tobozmirigy termeli ezt a hormont, mely igen bőséges idegi kapcsolattal rendelkezik, egyebek között a látópálya felől is. A megvilágítás megzavarhatja a melatonin elválasztás diurnális (24 óra alatti) ritmusát, és ezt a hatást valószínűleg adrenerg mechanizmus közvetíti, mert propranolollal is el lehet érni hasonló zavaró hatást. Emlőtumorban szenvedő nőbetegeknél észlelték, hogy az éjszakai melatonin szint emelkedése elmaradt. A melatonin ellensúlyozhatja a glükokortikoidok immunszuppresszív hatását, amit a melatonin-ID(immunderivált)-opioid-immunocyta pályán vélnek a kutatók érvényrejutni.

Állatkísérletben EMC vírussal fertőzött és melatoninnal kezelt állatok zöme a kezeletlenekkel szemben a fertőzést túlélte. Mivel a lymphocyták nem rendelkeznek melatonin receptorral, és a naltrexon felfüggeszti a melatonin immunserkentő hatását, ezért a melatonin hatásában az opioidok közvetítő szerepét tételezzük fel.

### **3.5. Insulin**

Az anyagcserehormonok között említésre méltó még az insulin, mely a T sejt növekedési faktorának tekinthető, az insulin az aktivált T sejtek készülségi fázisát tartja fenn, és a lymphocyták cytotoxicitását serkenti.

Az insulin jelentőségére utal az is, hogy insulin függő diabétesben az allergiás folyamatok enyhébbek, az átültetett szövet jobban megtapad, és a fertőzésekre is fokozott hajlamot mutat a beteg.

### **3.6. Thyroxin**

A lymphocyták felületén van T3 receptor, és a thyreoid hormonok adása nyomán mitogén aktiválás nélkül is fokozódhat a T sejt differenciáció, és a plazmasejt aktiválódása. A thyroxin a thymus thymulin termelését fokozza. Thymus atrophia nyomán csökkent időskori immunitás is javítható thyroxin adásával.

### **3.7. Szexuálhormonok**

A nemi érést követő thymusinvolúció arra utal, hogy a nemi hormonok befolyásolják az immunrendszer állapotát. Az ösztrogén T lymphocyták funkciót csökkentő hatását a cytoplazmatikus ösztrogén receptorok közvetítik, melyek kimutathatók a thymus és a lép lymphocytáiban ugyanúgy, mint más mononucleáris sejtekben. A gyógyszeresen adott ösztrogén (pl. prosztatarákban) is csökkenti a T helper sejtek számát, és az IL-2 szintézist, negatívan hat a thymus epiteliális rétegére. Fogamzásgátlót szedő nők esetében csökken a celluláris immunitás. Csökken a NK sejt aktivitás, és a szuppresszor sejt vonal aktivitása. Ez utóbbi magyarázhatja a fokozott humorális immunaktivitást. A nemi hormonok hatásának kasztráció útján történő megszüntetése nyomán a thymus eredeti tömegében, és szöveti szerkezetében, cellularitásában áll vissza. A szexuáliszteroidok hatásáról Stimson, illetve Nelson és Steinberg összefoglalójában olvashatunk bővebben a Berczi István és Kovács Kálmán által szerkesztett *Hormones and Immunity* (1986) kötetben.

## **4. Neuropeptid hatások**

Az érzelmi és kognitív folyamatokért felelős neuroanatómiai szerveződések a pszichoimmunomodulációban is döntő jelentőséggel bírnak, melyek közvetítésében a neuropeptideknek fontos szerep jut.

A peptiderg hatások lehetőségére utal az elsődleges és másodlagos nyirokszervekben a SP, SS, VIP, neuropeptid Y, enkephalin, endorphin, vazopresszin immunfluoreszcens technikával kimutatható jelenléte. Ezeket a peptideket az enkefalinokkal együtt szimpatikus vegetatív idegrendszeri rostok is tartalmazzák, míg a paraszimpatikus beidegzés cholecystokinin, substance P, és TRH peptideket szállít.

A nyirokszervekben a neuropeptid-tartalmazó idegrostok jelenléte tehát az immun célsejtek, illetve immunfolyamatok neuromoduláns hatásokról való kiszolgáltatottságára utal. A célsejt serkentését vagy gátlását

előidéző neuropeptid származhat az említett helyi idegvégződésből, vagy elérheti a nyiroksejtet a hypothalamus-hypophysis tengelyből a keringésbe jutva, s végül lehet forrása akár immunsejt is.

#### 4.1. Az opioidok

Stresszpeptidek analgetikus, euphorizáló, NK sejt aktivitás fokozó hatással. Szerepük nagy a korai szociális tanulás folyamatokban, és az imprintingben. Hatásukat felfüggesztve (naloxon, naltrexon) az ivadék az anya jelenlétében is szeparációs traumát él meg, az opioidok megfelelő szintje szükséges az imprinting létrejöttéhez. Ugyanakkor a tanult tehetetlenség immundepresszív következményekkel járó folyamatában is szerepe van a központi opioid folyamatoknak.

T lymphocyták	Met-enkefalin	antigénspecifikus cytolízis csökken aktív T sejt rozettaképződés nő
	Beta-endorfin	PHA -okozta proliferáció csökken antigénspecifikus cytolízis csökken Con A -okozta proliferáció nő T sejtes szuppresszor aktivitás nő IL-2 szintézis nő
	Dynorphin	Antigén specifikus cytolízis csökken PHA -okozta proliferáció nő
B lymphocyták	Alfa-endorfin	antigén okozta antitestválasz csökken
NK sejtek	Met-enkefalin	természetes cytotoxicitás nő ConA kiváltotta interferontermelés nő
	Leu-enkefalin	természetes cytotoxicitás nő
	Alfa, Gamma endorfin	természetes cytotoxicitás nő
	Beta-endorfin	természetes cytotoxicitás nő ConA kiváltotta interferontermelés nő PHA, Poly I:C kiváltotta interferontermelés nő
Granulocyták	Met-enkefalin	felületi tapadósság nő chemotaxis nő superoxid termelés nő
	Leu-enkefalin	superoxid termelés nő
	Beta-endorfin	chemotaxis nő felületi tapadósság nő superoxid termelés nő
	Dynorphin	superoxid termelés
Monocyták	Met-enkefalin	chemotaxis nő
	Leu-enkefalin	fagocytosis csökken HLA-DR expresszió csökken
	Beta-endorfin	chemotaxis nő phagocytosis csökken membrán HLA-DR expresszió csökken

#### 5. A környéki idegrendszer immunmoduláns neuropeptidjei

SP	chemotaxis fokozódik phagocytosis nő lymphocytaproliferáció nő gyulladásos jelenségek fokozódnak
Somatostatin	lymphocytaproliferációgátlás
VIP	lymphocytamigrációgátlás anergia
Substance P	

A szenzoros C rostok mediátora, a fájdalomérzet közvetítésében, a sérülés helyére a lymphocyták "regrutálásban" és a gyulladáshoz vezető folyamatok felerősítésében van nagy szerepe. Tartós gyulladáshoz vezető folyamatokban a központi idegrendszer Substance P tartalma is megnő, és ez gátló hatást fejthet ki a CRH-ra, megzavarva a gyulladásgátló negatív feedback folyamatokat. Az autoimmun betegségek, és krónikus gyulladáshoz vezető folyamatok (ld. rheumatoid arthritis, Crohn betegség) döntő tényezője a Substance P

A bőrből illetve a belső nyálkahártyafelületekről környéki ingereket közvetítő C rostok is immunológiai hatású mediátorokat tartalmaznak, mint a substance P, és más tachykininok, továbbá a somatostatin, VIP. A Substance P különös jelentőségét az adja, hogy főszereplője a testfelszín, és belső nyálkahártyafelszín immunvédelmi vonalaiban szerepet játszó idegi tényezőknél. A gerincvelő hátsószarv szenzoros, és nociceptív neuronjai tartalmazzák, de az idegrendszer szinte minden pontján megtalálható. Főszerepet játszik a bőr, a bélhuzam, a nyálkahártyák és az ízületek gyulladáshoz vezető történéseiben.

A Substance P (SP) hatásai közé tartozik a gyulladáshoz vezető reakció számos mozzanata, a vasodilatáció, exsudáció fokozása, a leukocyták, monocyták érfa felé való kitapadása és a hízósejtek hisztaminszekréciónak fokozása. A SP fokozza a granulocyták superoxid képzését, és chemoattractáns hatással is rendelkezik, a sérülés, gyulladáshoz vezető reakció helyére vonzza a sejteket. Az SP lehet felelős a TNF, alfa és gamma interferon és az IL-1 termelés fokozásáért. Az SP fokozza a bélből izolált plazmasejtek Ig A termelését, a lépéből izolált sejtek esetében ez az Ig A-ra és az Ig M-re egyaránt igaz. A helper és szuppresszor T, és a B lymphocyták egyaránt rendelkeznek SP receptorral.

**Somatostatin**

A somatostatin gátolja a lymphocytaproliferációt, serkenti a hisztamin kibocsátását a hízósejtekből, de gátolja a basophil sejtek hisztamin szekréciónak. Mindezzel stabilizálja a szöveti sérülés folyamán fellépő gyulladáshoz vezető reakciót. Korlátozó hatása az immunoglobulin szintézisre is kihat.

**VIP**

A VIP (vasointestinalis polipeptid) a folyamatokat felerősítő SP-vel szemben az immunfolyamatok lecsengetéséért felelős, mert gátolja a T sejtek migrációját a mesenterális nyirokcsomókba, és a bél Peyer plakkjaiba. A neutrophilekből felszabaduló VIP lokális vasodilatációt eredményezhet, mely a mediátorok kimosását is elősegíti. Ugyanakkor a VIP gátolja a thymocyták proliferációját, a nyiroksejtek IL-2 termelését, és a Peyer plakkokban nő az Ig M és csökkent Ig G termelést mutatnak VIP hatására. A VIP gátolja az NK sejtek aktivitását, bár a VIP-el történt előinkubáció nyomán az NK sejt aktivitás akár nőhet is. VIP a mononucleáris sejtekben, hízósejtekből, basophilekben is kimutatható, a VIP peptidvariánsok és a rájuk specifikus receptorok behatárolják az ilyen peptidok szerepét.

Az immunocytákból származó VIP peptidek idegi hatása lehet egyszerű negatív feedback, mellyel a további VIP preszinaptikus felszabadulását gátolja az immunrendszer.

**Immuno-neurális stresszfolyamatok**

*Az immunoneurális stresszfolyamatok fő tényezői a TNF-alfa, az IL-1, és az IL-6, melyek a HPA tengelyt egymással szinergiás módon-módon serkentik.* Hatásukat a CRH- neutralizáló antitestek, a prostanoid-szintetázgátlók, és a glukokortikoidok egyaránt semlegesíteni tudják. Talán az IL-6 hatása a legkifejezettebb az HPA tengely immunstimulációjában. Az IL-6 nyomán előálló ACTH és cortisol emelkedés jelentősebb, mint a CRH maximális serkentő dóziséval elérhető érték, ami más serkentő tényezők (pl. AVP) részvételét sejtetik. Mindez magyarázhatja a gyulladáshoz vezető betegséget kísérő váratlan fokozott antidiuretikus hormon termeléssel jellemzett szindrómát, a "SIADH" kórjelenségét is.

Az immun-neurális feedback csatlópontja lehet a vér-agy gát ablakjának tekinthető eminentia mediana, vagy a lamina terminalis circumventricularis szervének erezésében végződő közti neuronok ingerlése. De ezek a cytokinok a megindított paracrin és autocrin folyamatok révén, az endothel sejtek, gliasejtek és cytokinerg neuronok közvetítésével is elérhetik a CRH illetve AVP szekretáló neuronokat.

A tartós gyulladáshoz vezető folyamatok során megfigyelt centrális Substance P koncentráció növekedés, és a megfigyelt CRH/AVP arány csökkenés hátterében a Substance P CRH csökkentő hatása is felmerül. Ezt a trypanosomiasis, az AIDS, és a kiterjedt gyulladáshoz vezető folyamatok esetén is megfigyelték.

*A keringés kínálja az immun-neurális hatások egyik útját.* A cytokinok esetében a vér-agy gát teheti kérdésessé az immun-neurális hatásirányt, valójában azonban számos ablakot találunk a belső környezetre, mint amilyen az eminentia mediana, az organum vasculosum laminae terminalis (OVLT) vagy a subfornicális szerv. Ugyanakkor Gutierrez felveti a cytokinok aktív transzportját a vér-agy gáton át. (Gutierrez 1994). Az eminentia mediana közvetlen idegi kapcsolatokkal rendelkezik a HPA tengely felé, míg az OVLT a lázreakció kiváltásában játszik szerepet. A hypothalamus és az agytörzs immun eredetű információkat fogadhat az area postrema és a subfornicális szerv felől is. A mesencephalicus locus coeruleus is ilyen fontos kapu az agyi és a zsigeri folyamatok integrációjában. Kérdés, hogy az IL-1 támadáspontjának tekinthetők-e ezek a noradrenerg struktúrák, melyek érintkeznek a kapilláris fallal, azaz a szisztémás keringéssel.

*A másik fontos afferens pályát maga a környéki idegrendszer jelenti.* Közvetítő funkciójához nics szükség cytokin szintválozásra. A közvetítő csatorna lehet a vagus, vagy a szimpatikus pályákon szállított nociceptív afferenciáció. A vagus szerepét bizonyítja, hogy a portális keringésbe juttatott IL-1beta fokozza a n. vagus hepaticus törzsének

aktivitását. (Nijima 1992) A nucleus tractus solitarius és nucleus raphe magnus közvetítésével a vagus eredetű információk a gerincvelő efferens pályáin a substance P, CCK hordozta információkkal érik el a perifériát. A vagus közvetítette információk a központot a hypothalamus nucleus paraventriculárisán keresztül érik el, ingerlik CRH sejteket, és így nem meglepő, ha a subdiaphragmális vagotomia gátolja a kisdózisú endotoxin kezelésre adott ACTH választ. (Gaykema 1995) A vagus így szerepet játszik az IL-1beta aktivitás glükokortikoid elválasztást fokozó hatásában, és az IL-1 beta hypothalamikus noradrenalin depléciót kiváltó szerepében. (Fleshner 1995) De szerepet játszik az LPS indukált betegségmagatartásban (Bluthe 1994), az IL-1 indukált hyperthermiában (Watkins 1995), és a cytokin indukált kondicionált ízaverzióban is (Goehler 1995).

Az IL-1 másrészt az adrenerg-peptiderg közvetítővel hathat a központi idegrendszerre, más-részt közvetlenül is kifejti hatását a hypophysis hormontermelő sejtjeire. Hasonló immuno-neurális irányt jelez az IL-6 közvetlen mediátor hatása a hormontermelő sejtekre az agyalapi mirigyben.

Az intravénásan alkalmazott rekombináns humán IL-1beta a thymushoz futó vagus idegrostok aktivitását fokozza. (Nijima 1995). Hasonlóképpen fokozódik a mellékvese és vese szimpatikus beidegzésének aktivitása 2-6 óras tartammal az IL-1beta iv alkalmazása nyomán. (Nijima 1991) Az IL-1beta serkenti a substance P felszabadulását, míg az IL-6 a noradrenalin termelődést fokozza például a patkány jejunum myenterális plexusából. (Rühl 1994) A cytokinek hatásai között éppúgy szerepelnek neuroendokrin válaszok, neuron növekedési tényező hatások, mint a vegetatív funkciók, és a magatartási válaszok befolyásolása.

Számolnunk kell az interleukinek substance P mediált fájdalomserkentő szerepével, és lokális fájdalomcsillapító hatásával is, mely az IL-1beta és CRH által fokozott opiáttermeléssel magyarázható. (Stein 1990). A gyulladással kísért perifériás idegi folyamatok közvetlenül is befolyásolhatják az immunválaszt, így a peptiderg (neurokinin A, VIP) aktivitás a lép antitest termelését modulálja. (Hikawa és Takenaka 1996) A gamma interferon, és egyes komplement faktorok is közrejátszanak a viselkedéses válasz, betegségmagatartás alakulásában. Ahogy a központi idegrendszer állapotváltozása befolyásolhatja az immun-rendszer működését, úgy az immuntörténésnek is tükröződnie kell az agyi aktivitásmintázatokban. Korneva és munkatársai mikroelektrodos vizsgálattal igazolták, hogy a szubjektív panaszokat nem okozó, de immunmemorigén antigénhatás már az antigén expozíció első órájában megmutatkozik a hypothalamikus aktivitásmintázatok átrendeződésében. A hátsó hypothalamikus terület, a ventromediális, mamilláris és supramamilláris magvak fogadják ezeket az információkat. Már az antigén bejuttatás órájában kezdetét veszi a neuronok aktivitásmintázatának változása, és csak a lezajlott immuntörténés 20. napja körül áll vissza a megelőző nyugalmi állapotba. Ez egybeesik az antitesttermelés önszabályozó leállítódásával. Tehát az impulzusmintázatok átrendeződése híven követi az immunsemény fázisait.

Az immuntörténést a hypothalamikus noradrenalin szint csökkenése kíséri. Ahogy neuroendokrin tényezőket láttunk lymphokin szerepkörben, úgy az immunmediátorok is közrejátszanak bizonyos idegi, viselkedéses jelenségek kialakulásában. Ilyen szerepe van az aluszékonyság, illetve a lassú hullámú alvás elmélyítésében az IL-1, interferon, és a muramyl dipeptidnek. Az alfa interferon közrejátszik a betegséget kísérő lethargia, depresszió kialakulásában sőt katonai állapotot is előidézhet. Az IL-2 és az IFN gátolja a hippocampus tartós potenciálását, ami közrejátszik a daganat terápiában alkalmazott IL-2, IFN adását kísérő neuropszichiátriai mellékhatásokban. (Bindoni 1988)

A gyulladás során képződő complement származék peptidek, így a C3a és C5a utánozzák a dopamin és a noradrenalin hatását a periforicális területen. A C5a phentolaminnal blokkolható étkezési választ provokál. A thymus hormonok közül a thymosin 5 frakció az ACTH és a cortisol szekréciójának fokozását váltja ki, míg a thymosin béta 4 az LH és testosteron termelést fokozza.

Immunológiai eltéréseket pszichológiai vagy mentális zavarok kísérhetnek. Az autoimmun betegségek körében az SLE-vel társulhatnak pszichózisra emlékeztető jelenségek. Immunpatho-genezisű az AIDS-ben tapasztalható elbutulás is, mely a neuronok és a helper T sejtek felületén egyaránt jelenlévő CD3 receptornak köszönhető. Egyes kutatók az immunpathogenezis lehetőségét a schizophréniára is kiterjesztették, melyet később részletezünk. Másrészt az aktivált immunsejtek, lymphocyták képesek hormonok és neuropeptidek elválasztására is, mint a vírussal aktivált lymphocytá ACTH és endorfin, és GH termelése. Mindez jelzi, hogy a hormon hírvivők is kétirányú kapcsolatot teremtenek ideg és immunrendszer között.

## **7.A neuroimmun szabályozási körök**

### **Az IL-1 hurkok**

Az immuno-neurális információs hurkok egyik fontos feladata az immuntörténés stabilizálása, és korlátozása. Az immunkommunikáció és az idegi szabályozás integráltságára utal, hogy az IL-1 központi idegrendszeri hatását prazosin adrenerg gátlószerral felfüggeszthetjük. Az IL-1 -noradrenalin - CRH- ACTH- cortisol tengely aktiválásával lecsökkenti az immunmediátorok (IL-1, IL-2 ) további felszabadulását, így szinte minden vonalon fékezi az immunválasz intenzitását, a gyulladással eredetű szövetdestrukciót, és véd a szükségtelen lymphoproliferációtól. Az IL-1 CRH mozgósító hatását arachidonsav származékok (PGE2) közvetítik, amit a nem szteroid gyulladáscsökkentők használatakor figyelembe kell vennünk, hiszen e természetes folyamatba beavatkozva nem zárható ki nem várt hatás.

Az adrenerg gátlószer az adrenerg szabályozás alatt álló CRH szintjén lép be ebbe a hurokba, így ez a mechanizmus az immuno-neuro-endokrin-immun szabályozási kör szép példáját adja.

Az a tény, hogy az IL-1 egyaránt mobilizál a hypophysisből és aktivált B lymphocytából béta-endorfin, arra utal, hogy a peptid és lymphokin mediátorok egy közös nyelv szavai. Ezt igazolja az is, hogy a vírus, endotoxin sőt CRH hatása nyomán az aktivált keringő fehérvérsejtek, B lymphocyták is termelnek beta-, és gamma endorfin molekulát. Az IL-1 a béta endorfin hypophyseális felszabadításával így két hurkot is képez, egyrészt az IL-1-CRH-ACTH-cortisol negatív feed-back körrel kell számolnunk, másrészt az IL-1- POMC-beta-endorfin hurok létrehozásával egy részben immunstimuláns hatásokat is hordozó szabályozási kört létesít.

A mozgósított beta-endorfin C-terminális vége erős kötődésképeséget mutat a phagocytosis fokozó vitronectin fehérjével, mely további IL-1 felszabadításával további kört zárhat be, melynek a szöveti sérülés helyén lehet nagy jelentősége.

Az IL-1 nemcsak saját korlátozása végett hat a központi idegrendszerre, de a beteg állapothoz tartozó két fontos állapot, illetve viselkedésem kialakulásáért is felelős. Egyrészt a beteg aluszékonyágát váltja ki, mint a lassú hullámú alvást provokáló tényező - ebben a szerepében osztozik a gamma interferon is, másrésztől lázreakciót okoz.

Az IL-1 hormonális hatásai perszen nemcsak önkorlátozó hatáshurkokat rajzolnak ki, hanem a növekedési hormon, és a prolactin hormon szintjének növelésével közvetve serkenthetik is az immunfolyamatokat.

Mindezek az egyidejű mintázatszerű hatáshálókat utalnak az immunrendszer, endokrin és idegrendszer nagyfokú összeszövődöttségére, mely soktényezős, interaktív, kölcsönös, és kiterjesztett oksági kapcsolatokkal jellemezhető rendszerben működik. Ennek a rendszernek a viselkedése nehezen jósolható meg biztonsággal, bármelyik elem elhangolódása, befolyásoltsága felboríthatja ezt a túlbiztosított tünő, mégis kényes egyensúlyokkal dolgozó önszabályozást.

A traumatizáló életesemények, elhúzódó stressz és az alkalmazkodási kudarc, represszív megküzdésmód, tanult segélytelenség nyomán csökkenő hypothalamikus NA szint éppen ezeket a visszacsatolási pályákat érintheti kedvezőtlenül.

**Az IL- 2 szabályozási körök**

Az immunválasz neuroimmun befolyásnak bőségesen kiszolgáltatót következő lépése az említett módon aktiválódott helper T sejtek interleukin-2 termelése. A nyugvó sejt nem termel IL-2-t, és ilyen receptort sem jelenít meg felületén.

Az IL-2-nek kulcsszerepe, hogy az IL-2 receptorral rendelkező sejtek proliferációját idézi elő. A folyamat szelektivitását az adja meg, hogy azok a sejtek jelenítenek meg IL-2 receptort, melyek a megfelelő antigénnel kerülnek kapcsolatba. Így együttesen a folyamat intenzitását, az immunválasz szintjét és időtartamát az IL-2 termelés és az IL-2 receptor megjelenítés együtt határozza meg. Az IL-2 a gamma interferon termelés fokozásán keresztül serkenti közvetve a NK sejteket, és a HLA-DR antigén további megjelenítését is. A cytotoxikus T sejtek klonális elszaporodásához az IL-2 jelenléte nélkülözhetetlen. Az IL-2 közvetlenül és közvetve is hat a B sejt vonalra. Az IL-2 is zár feed back hurkot a CRH-fel, mely mind a HPA tengely révén a cortisol, mind a szimpatikus idegrendszer révén noradrenerg közvetítéssel immunszuppresszív negatív feed back visszacsatolást mozgósíthat. Az IL-2 hatását cholinerg-NO(nitrogénmonoxid)erg-PGE- erg kapcsolatok közvetítik a CRH felé.

A nagy depressziós kórképek körében mind az IL-2, mind az IL-2 receptor szérumszintjének csökkenését észleljük. Másrészt az immunfolyamatokat gátló gyógyszerek, melyeket az autoimmun betegségek, illetve a nyiroksejtes daganatok kezelésében választunk, a cyclophosphamid, a kortikoszteroidok, vagy a cyclosporin mind gátolják az IL-2 termelést.

Ha a pszichoimmunológiában fontos hírvivő, mediátor anyagok támadáspontjait vizsgáljuk, akkor az IL-2 szekrécióna kifejtett hatás a leggyakoribb, és legmeghatározóbb.

Az IL-6 vonatkozásában az epoxid származékok játszanak közvetítő szerepet. Az IL-6-nak a legintenzívebb a CRH mozgósító hatása, és neuroimmun stressz szerepére utal hogy depresszióban magas IL-6 szintet észlelünk.

## **8. Az immunrendszer mint hormonszerv**

Az aktivált immunsejt képes ACTH, endorfin, növekedési hormon, TSH, LH, FSH termelésére.

A hormontermelő immunocyták viselkedése releasing tényezők, és a hormon feed back hatások tekintetében megfelel a hypophysis sejtek viselkedésének, ez a funkció paracrin, illetve autocrin jellegében immunmoduláns szerepet játszhat. Ugyanakkor e hormonoknak szerepük lehet a nem-kognitív ingerek (baktériumok, vírusok) neuroendokrin rendszer felé jelzésében.

A hormontermelő szerep az aktiválódott sejtek nagy száma esetén számottevő befolyást gyakorolhat a környező és a keringés révén a távolfekvő szervekre, szövetekre is. A termelt ACTH trophormon szerepe miatt újabb feed-back hurkok zárulnak be és ez igaz az endorfin több értékű immun szerepére is. Az immunrendszer sejtjei termelnek CRH, GnRH és TRH releasing hormonokat is (Blalock 1992). A releasing hormonokra érzékeny hormonreceptorok a rácsálók splenocytáiban is kimutathatóak, és biológiai szempontból hatékonyak. In vitro a GnRH LH hormont szabaddá teszi a lymphocytákból. (Ebaugh 1987) In vivo a GnRH a patkány thymus involúcióját

részben kivédi. Így nemcsak az immunrendszer hormontermelő szerepe merül fel, hanem az is, hogy a neuropeptidok a lymphocyták hálózat paracrin kommunikációjában szerepet játszó tényezők. Sacerdote, és Panerai kutatásai jelzik, hogy az immunocytákban szintetizált beta-endorfin, az immunválaszra gátló hatást fejt ki. Az immunocyták beta endorfin szintézisét a dopaminerg és GABAerg hatás gátolja, és a szerotonin serkentőleg hat arra. A szerzők az egészségesnél mérhető beta endorfin szintek felét-harmadát észlelték sclerosis multiplexes, Crohn beteg és rheumatoid arthritisben szenvedő személyek esetében. A szerzők fölvetik a beta endorfin szerepét Th1/Th2 lymphocyták sejtvonal átkapcsolásában is. ( Sacerdote 1997)

## 9. Gátló hatások

A gátló neurotranszmitterek, mediátorok, mint a PGE2, neurotensin, és a VIP az intracelluláris cAMP szint emelésével a lymphocytáforalmat szinte megbénítja. A PGE2, és a hisztamin a gyulladós folyamatban azonban stimuláns szerepet is játszik keringési hatásaival, illetve az immunreakció beindítását serkentő szerepével.

A szteroidok hatását, és a stressz során kifejtett immunuszuppresszív, a nyirokcsomók megkisebbedésében alakilag is tettenérhető szerepét Selye fedezte fel, egyben tárgyunk alapmozzanatát is felvázolva.

A depressziós betegek egy részében észlelt megváltozott DST próba a tartósan fokozott cortisol szekréció, és a betegeknek már említett IL-2 szint csökkenés jelzi a pszichés depresszió és az immunuszuppresszió összekapcsolódását.

Immunuszuppresszió észlelhető a morfinistáknál is, ahol a morfin hatása szintén az IL-2 szint csökkenésével jár, és feltehetően kortikoid közvetítéssel érvényesül. A szteroidok az érett T lymphocyták magállományának károsítják.

Ha a sejttállományt IL-2-vel telítjük, a sejtek pusztulását, "öngyilkosságát", az apoptozist megakadályozhatjuk.

A VIP ( vasointestinális polipeptid ) szintén szuppresszív hatást fejt ki, A VIP gátolja az antitest termelést a bélben, a Peyer plakkokban, és gátlólag hat a tumor sejtekkel szembeni védővonal sejtjére, a NK sejt aktivitására is. A VIP az immunválasz "lecsengetésében" játszhat szerepet, túltermelődését teszik felelőssé az anergiás immunállapot kialakulásában.

VIP nemcsak neuropeptiderg rostokban képződik, hanem hízósejtekben, és basophil sejtekben is termelődik, mely peptidek szerkezeti és funkcionális tekintetben is változatokra oszthatók. A kutatás jelen állása szerint az ilyen VIP variánsok szerepét a rá specifikus receptor határozza meg, egy részrendszerre korlátozva annak hatását.

A SS (somatostatin) közvetlen IL-2 gátló hatása kérdéses, de a T sejt proliferáció gátlása, és a kis koncentrációban jelentkező lymphokin termelés-csökkenő hatása a gátló hatású befolyásolók közé sorozza.

## 10. Serkentő hatások

Általánosságban elmondható, hogy a serkentő hatású neurotranszmitter, neuropeptid molekulák mint a serotonin, dopamin, illetve a bombesin, bradykinin, substance P, met-enkefalin a PI (foszfatidilinozitol), illetve cGMP (ciklikus guanidilmonofoszfát) membrán jelfogó-jelközvetítő rendszeren keresztül hatnak. Serkentik a nyirokcsomók lymphocyták forgalmát, és az antitest termelést. A fenti mediátorok érfali szabályozó szerepe, vazoaktivitása miatt joggal beszélhetünk neurovaszkuláris immun folyamatokról, mely a konkrét antigén-immunsejt történést a szöveti gyulladós történést felé terjeszti ki.

A stresszfolyamat során felszabaduló béta-endorfinok és enkefalinok a periférián az IL-2 szint emelésével az immunfolyamatok serkentéséhez is hozzájárulhatnak, míg centrálisan hatva (anterior hypothalamus, periaqueductalis szürkeállomány területén) valószínűleg noradrenerg idegi közvetítéssel a lép NK sejtjeinek gátló tényezői. Ez utóbbi mechanizmus közvetíti az állatkísérletes tanult tehetetlenség immundepresszív hatását. Az endogén opioidok bizonytalan hatását a periférián a célsejt információs folyamatainak több támadásponton való modulációjával magyarázzuk. Az IL-2 iránti érzékenységet az anyagcsere szervezésében oly fontos insulin is fokozza.

A krónikus gyulladós betegségekre való fogékonyságot is értelmezhetjük Sternberg és Licinio (1995) összefoglalója alapján olyan zavart neuroimmun adaptációs folyamatnak, melyben az immunológiai adaptációt egyben fékező hypophyseo-adrenális stresszreakció zavartan működik. A neuroimmun adaptációba épített önkorlátozó elem zavarát észleljük, ha a CRH elválasztást fokozó IL-1, IL-2, IL-6, vagy TNF hatásra nem jelentkezik a HPA (hypophysis-melékvesekéreg) tengely aktivitásfokozódása. (A thymosin alfa1 ellentétes hatást fejt ki.) Ez állatkísérletekben az ún. Lewis (LEW/N) patkánytörzsnél a fokozott arthritises fogékonyságban, vagy az ún. OS csirketörzsben már a fokozott gyakoriságú thyreoiditis előtt is megfigyelhető - IL-1-re, IL-6-ra adott - zavart hypophyseo-adrenális feed backben nyilvánul meg. Ez a kieső cortisol szerepe miatt az autoimmun folyamatok felerősödéséhez hozzájárulhat. A feed-back kör bármely szakaszán létrejött blokádnak előidézheti a neuroimmun adaptáció zavarát, így a hypophysectomia, vagy az adrenalectomia akár fatálisá teheti például a salmonellafertőzést, vagy a kísérletes allergiás encephalomyelitist.

## 11. Neuroimmun stresszmintázatok

Selye a tartós fizikai stressznek kitett állatoknál jelentkező Általános Adaptációs Szindrómában a mellékvese megnagyobbodását (megnövelt ACTH és fokozott glükokortikoid termelés) és a nyirokcsomók megkisebbedését írta le.

A stressz normális határok között akut veszélyek, kihívások leküzdésére szelektálódott neuroendokrin adaptív válasz. A stresszt kísérő viselkedésmintázat kialakításában a CRH-nak nagy szerepe van, és ez a funkció a HPA tengely aktiválásától független. A CRH anxiogén azaz szorongást, nyugtalanságot keltő hatását a locus coeruleus közvetítésével fejt ki. A centrálisan adott CRF agonisták nyomán csökken az új környezet iránti érdeklődés, felderítő magatartás, és az állat visszahúzódik a már ismert területre. Csökken az operáns tanulás, és emlékezet. A stresszt kísérő, és a CRH által integrált antireproduktív, katabolikus, növekedésgátló, és immunosuppresszív neuroendokrin hatások csak rövid távon tekinthetők adaptívnak. A tartós stresszhatás a fenti mellékhatások miatt válik kórképzővé. A CRH peptid vezérlő szerepe mindebben igen fontos, hiszen ez a peptid koordinálja a viselkedéses, neuroendokrin vegetatív és immunológiai adaptáció folyamatát. Az akut stressz során a paraventriculáris CRH és AVP neuronok fokozzák az amygdala, és a mezokortikolimbikus rendszer aktivitását, mely utóbbi kulcsszerephez jut, mert negatív feed back révén korlátozza az amygdala és a CRH aktivitást. A melankoliás depresszió során azonban a mezokortiko-limbikus rendszer aktivitása gyengül változatlanul túlműködő amygdala funkció mellett, melyhez a hippocampus alulműködése is társul. Depressziós betegeknél jelentős hippocampus atrófiát, és kicsi és hypofunkciós középső frontális lebenyt találtak. ( ) Ez a helyzet az ábra szerint a negatív feed-back hatások kiesése miatt tartós stresszhez vezethet. A szerző nem foglal állást a hereditár tényezők, illetve a környezeti hatások súlyának tekintetében. (Chrousos 1998)

A CRH a szimpatikus idegrendszer révén fejt ki nem cortisol függő immunosuppresszív hatást, mely érinti a humorális és a celluláris sejtválaszt is. Ebben noradrenerg/neuropeptid Y rostozat, és a mellékveséből felszabaduló adrenalin egyaránt közvetítő csatornát képez. (Friedman 1995) Súlyos stresszt, illetve depressziót a keringő neuropeptid Y magasabb szintje kísér. (Irwin 1991) Ismert, hogy a korral illetve a depressziós állapot mértékével együtt nő noradrenerg aktivitás, és csökken az immunkompetencia. Mivel depresszióban fokozott a CRH szekréció, ezért e stresszregulátor szimpatikus idegrendszer közvetítette immunosuppresszív szerepe is szóba jön a depresszióban.

Az egyénre jellemző lehet a CRH-t korlátozó feed back hatások gyengült volta. Így például a korai pszichoszociális, vagy egyéb környezeti traumák nyomán a hippocampus és a frontális kéreg glükocorticoid receptor gén expressziója is csökken, ami egyben a CRH és az arg-vasopressin szekrécióra való negatív-feedback csökkenését jelentheti. A glükocorticoidok vissza jelzése és gátló hatása iránt érzéketlenedett rendszer a stresszorra fokozott HPA aktivitással, válaszolhat, mely az adott személy neuroendocrin jellemzőjévé válhat az immunosuppresszív következményekkel együtt. (Francis 1996)

A CRH és az AVP által ellenőrzött HPA tengely immunmoduláns hatása is többrétű. E hormonok immunmoduláns hatását már részletesen tárgyaltuk korábban. A glükokortikoidok immunosuppresszív hatással rendelkeznek, másfelől az akut stressz során ürülő, majd csökkent elválasztású stresszhormonnak tekinthető prolactin, és a növekedési hormon serkentő, míg a béta-endorfinok, és a mellékvesevelőből felszabaduló met-enkefalin összetett hatást gyakorolnak az immunsejtekre. A stressz szituáció emléknymait bevéső arg-vasopresszin egyaránt gyakorol serkentő hatást az ACTH és a béta-endorfinok elválasztására.

## 12. A depresszió

A depressziós betegek körében Kronfol vizsgálatai szerint a mitogénre adott proliferációs válasz csökkent mértékű, a helper/szuppresszor T sejt arány mérsékelt csökkenést mutat, és a NK sejt aktivitás is csökkent mértékű.

(Kronfol 1989). Ezt Krueger is megerősítette, aki a T helper lymphocyták számát depressziósoknál csökkentnek találta. Kennes megfigyelése szerint a Hamilton skálával arányos változás észlelhető a T helper/szuppresszor arány változásában. A Hamilton skála szerint legsúlyosabb depressziót mutató betegeknél a neutrophyl granulocyták fagocytózisa csökkentnek mutatkozik.

A súlyos depressziós állapot jellemzője, hogy az IL-2 szekréció csökken, és alacsonyabb az IL-2 receptor oldható frakciójának szérumszintje, míg az EB vírus ellenes, és anticardiolipin antitestek magasabb szintet mutatnak. A depressziós betegek ellenállóképessége romlik, és ez a gyakoribb gombás megbetegedésekben, és az influenza, pharyngitis, tonsillitis gyakoribb voltában is megnyilvánulhat.

A gyász, a kívánt terhesség elvesztése, vagy a másik fél részéről kieresztett válás, elhagyás tárgyvesztésre jelentkező reaktív depressziós állapota esetén szintén tartós szuppressziót észlelünk a mitogénre adott T sejt válaszválaszreakció mutatójában. Ez gyász esetén 3 hónapos tartamú is lehet. A depresszió és a tanult segélytelenség közötti analógia feltehetően a mélyben működő pszicho-biológiai mintázatok között is fennállhat.

Nemcsak a depresszióval, de a mániás fázissal is együttjár a sejt immunitás meggyengülése. Rihmer és munkatársai a maniaco-depresszív betegekben az ADCC (antigéndependens celluláris cytotoxicitás)

immunmutatóját csökkentnek találták mindkét fázisban.

A depressziós betegeknél talált immunszuppresszió dinamikájának idői feltérképezése fontossá vált, mert az immunszuppresszió itt nem jelent egyszersmint anergiát, sőt fokozott gyakran éppen a gyulladásos folyamatok kísérője. Muller és mtsai (1993) 23 endogén depressziós beteg vizsgálata során eltérő jelenségeket észlelt. A T és B sejtvonal együttes provokációjakor a CD4/CD8 arány növekedését, és a szuppresszor aktivitás csökkenését észlelték, mely kapcsán az affektív pszichózis folyamán fellépő zavart immunológiai kontrollfolyamatokra hívták fel a figyelmet. Hasonló következtetésre jutott Maes vizsgálatsorozata értékelésekor, amikor a depressziós kórkép során észlelt immunszuppressziót következményes jellegűnek értékelte, és a folyamat során fokozott T sejt aktivációt, CD4/CD8 arányt, fokozott akut fázis reakciót tapasztalt. Az immunszuppressziót következményesnek tekintve az IL1beta, IL-6 cytokinek nyomán másodlagosan fokozódó HPA választ tartja az immunszuppresszív jelenséget magyarázó tényezőnek (Maes 1993, 1995) A szerzők hangsúlyozták a PWM és PHA mitogénekre adott csökkent szuppresszor aktivitás jelentőségét is, és a depresszióban a pszichoimmunológiai eltéréseket a depresszió eltérő etiológiai alcsoportjaival hozták kapcsolatba.

Cover (1994) 38 depressziós betegnél az alvászavar és az NK sejt aktivitás között mutatott ki fordított korrelációt. Maes és mtsai (1993) a major depresszióban észlelt hyperhaptoglobinaemiát a betegség akut szakaszának indikátoraként értelmezi, és jelentős összefüggést talált a testsúlycsökkenés, anorexia, alvás-, és pszichomotoros zavarok és a haptoglobin szint között.

A fokozott IL6 szint, a hyperhaptoglobinaemia, hypotransferrinémia és a hypophyseoadrenális tengely fokozott aktivitása közötti összefüggésre is találunk az irodalomban adatot.

Berk és mtsai a gyulladásos folyamat szerológiai tényezőit, az akut fázis proteinek viselkedését vizsgálták, és a depressziós betegek körében a kontrollhoz képest jelentősen emelkedett C4 komplement, illetve IL 6, és C reaktív protein szintet találtak. (Berk 1997)

Ugyanakkor a depressziót jellemző hormonális elváltozások szerepét nehéz figyelmen kívül hagyni, hiszen a depressziós betegek közel felét kóros cortisol szekréció jellemzi, ahol a napi cortisol szekréció kétszerese az átlagnak, és a szekréciós kiugrások az átlagos 6-7 helyett elérik a tizenkettőt is. Hasonlóképpen a depressziósoknál magasabb béta-endorfin szintek mérhetők.

Herbert és Cohen (1993) elvégezte a számottevő eltérést mutató celluláris immunitással járó klinikai depresszióról beszámoló közlemények meta-elemzését. A csökkent mitogénre adott T sejt proliferációt mutató, és csökkent NK sejt aktivitásról beszámoló és metodológiailag nem támadható tanulmányokat tették a szerzők vizsgálat tárgyává. Az immuneltérések a hospitalizált és az idősebb betegek körében voltak kifejezettebbek. Egyértelmű lineáris arányosságot észleltek a depresszió súlyossága és a celluláris immunitás gátoltsága között.

### 13. Schizofrénia

A schizofrénia pathogenezisében is felmerült az autoimmun kórjelleg lehetősége. A kórképben tartósan emelkedett és a beteg állapotának rendeződésével egyidejűleg lecsökkent liquor IgA, illetve IgM szint fölveti autoimmun történés lehetőségét. Ilyen elváltozást SLE során is lehet észlelni, ami azért elgondolkodtató, mert ez az autoimmun kórkép pszichotikus tünetekkel is együtt járhat.

A pszichoneuroimmunológiai vizsgálatok Muller és Ackenheil szerint 20 -50%-ban találtak a schizofrén betegeknél immunológiai eltéréseket, azonban a szerzők a különböző alcsoportok meghatározásának fontosságára hívják fel a figyelmet. (Muller 1995) Fabisch és mtsai kutatásai során immunológiai eltéréseket a paranoid betegeknél szemben főként a nemdifferenciált és a dezorganizált klinikai altípusoknál talált. (Fabisch 1997), míg Wilke főként a paranoid schizofrén csoportban észlelt csökkent IL 2 szintet. (Wilke 1996)

A szerum és liquor immunoglobulinok tekintetében ellentmondásos adatokat találhatunk az összefoglalókban. Fessel a schizofréniasoknál az antigammaglobulin, és a RF (rheumatoid faktor) antitesteket emelkedettnek találta. Más szerzők agonista viselkedésű dopaminreceptor ellenes autoantitesteknek tulajdonítanak szerepet. A vírusinfekciók mint az AIDS vagy a Lyme betegség nyomán fellépő pszichotikus állapotok is felvetik az immunopszichés befolyás lehetőségét. Számos tanulmány jelzi, hogy schizofrén betegeknél egyes vírusok (HSV, kanyaró, CMV, varicella, borna vírus) elleni antitest titer emelkedett, és egyes vizsgálatok az antitest titer liquor/szerum arányát magasnak találták, ami agyi lokalizációjú ellenanyagtermelésre utal. Mindez fölveti a lehetőségét, hogy a vírusos fertőzés nyomán az idegi struktúrák antigénszerkezete megváltozik, és a fenti adatok összeegyeztethetők a schizofrénia egyes eseteit illető autoimmun pathogenezis lehetőségével is.

A hatvanas években etiológiai lehetőségként felvetődött az anti-agyszöveti globulinok detektálása nyomán Heath és Krupp (1967) tanulmányában. Muller a schizofrén betegek mintegy harmadában tartja valószínűnek az autoimmun-folyamatok kórszerepét. (Muller 1995)

Az akut pszichotikus betegek 28 %-ban található agyszövetellenes antitest, míg az egészséges véradóknál ez csak 10 %. Vartanian vizsgálatában 50 schizofrénias közül 5 esetben tudott kimutatni agyszövetellenes antitestet. Vartanian a schizofrénia és a celluláris illetve humorális immunitás közötti összefüggéseket egyaránt érintette. (Vartanian 1978) Baron munkatársaival a boncolt schizofréniasoknál az agyban radioimmunofixációs technikával agyszövetellenes antitestet tudott kimutatni a septális régióban a depressziós, normális elméjű elhaltak agyában találtakkal szemben. Úgy tűnik, hogy főként a dopamin transzmisszióval jellemezhető területek az érintettek, és

felvetődött az anti-dopamin receptor stimuláló autoantitestek szerepe is Kelley munkájában (1987).

A receptorszelektivitással jellemezhető autoantitestek állatkísérletben a célterületnek megfelelő tünetképzést váltják ki. Az agyi sejttes elemekre reaktív antitestek nemcsak a schizophréniában, hanem a demenciában, Huntington choreában, Parkinson betegségben is kimutathatók.

Ha nem az immunopathogenezis felől vizsgáljuk a kórképet, hanem figyelmünket a schizophrénia immunológiai következményeire irányítjuk, akkor magasabb IL1, és alacsonyabb IL 2 szintet észlelünk az ilyen betegek jelentős részében. Rabin és munkatársai azoknál észleltek alacsonyabb IL 2 szintet, akiknél az autoantitestek szintje magasabb volt. Ezeknél a betegeknél az T sejtek IL 2 receptordenzitásának fokozódása arra utal, hogy a jelenség más mechanizmussal magyarázható, mint a depresszióban észlelt IL 2 szint csökkenés. Az IL 2 szint csökkenést Villemain (1989) és Ganguli (1987) is megfigyelte. A schizophrénia akut szakaszában észlelt IL 2 csökkenést csak a betegség heveny szakaszában tudta Ganguli kimutatni egy másik vizsgálatában, mely csökkenés a keringő autoantitestek megjelenésével társult. Bessler és mtsai (1995) az IL 2 termelés csökkenését a gyógyszermentes betegeknél kifejezettebb találták. Shintani és mtsai (1991) a szérum IL 6 szintjét kórosan emelkedettnek találták a betegek egy részében, míg Ganguli (1994) szerint az IL 6 szint emelkedett volta korrelációt mutat a betegség tartamával. Maes és mtsai az IL 6 szintet nemcsak a schizophréniásoknál hanem a heveny mániás betegek körében is emelkedettnek találták. Az IL 6 jelentőségét fokozza, hogy in vitro fokozza az idegsejtek dopamin kibocsátását, és in vivo a frontál kéreg, és a hippocampus dopamin forgalmát. (Zalcman 1994) A hippocampus IL-6 receptorsűrűsége a legkifejezettebb az agyban.

Természetesen találunk ellentmondó adatokat is az irodalomban. Barak (1995), és Gattaz (1992) nem talált schizophréniával társuló IL 2 szint változást.

A schizophréniás betegek liquorjában Licinio (1993) emelkedett IL 2 szintet talált. A centrálisan emelkedett IL 2 szint ismeretében emlékeztetünk arra a tényre, hogy a rekombináns IL 2 -vel kezelt rákos betegek schizophréniát utánzó tüneteket tapasztalnak. ( Denicoff 1987)

Az ellentmondásos kép ellenére felvethető, hogy a schizophrénia egyes alcsoportjaiban az IL 2 és interferon termelés zavarai összefüggést mutatnak a klinikai állapot változásaival. Muller (1997) a központi idegrendszerbe aktiv transzport útján bejutó, és az aktivált glia sejtekből felszabaduló cytokineknek a kórfolyamatban is szerepet tulajdonít, mivel az agyi cytokin kaszkád folyamat befolyásolhatja a dopaminerg, noradrenerg és szerotoninerg neurotranszmissziót és a HPA tengelyt is. Erre utal véleménye szerint az a tény, hogy a liquor IL 2 koncentráció szorosabb összefüggést mutat a schizophréniás relapsussal, mint azt a katekolamin metabolitok esetében tapasztaljuk.

Ugyanakkor az aktivált glia sejtek IL 6 termelését az agyi noradrenalin is fokozza, mely a stresszfolyamatok neurotranszmitter-cytokin integrált modelljét az agyszövetekben is kirajzolja számunkra. Az agyi cytokin receptorok lokalizációja segíthet a cytokinek szerepének azonosításában.

Egyébként az IL 2-nek Merrill (1992) szerepet tulajdonít a normális agyi fejlődésben, és épp a schizophrénia vonatkozásában érdeklődést keltő hippocampus gazdag IL 2 receptorokban (Lapchek 1991). A jelenséget magyarázhatja az egyik feltevés, mely szerint a pszichozis akut fázisában Th1 lymphocytavonal mitogén-ingerlésre elmaradó interleukin 2 termelésének csökkenése épp a sejtvonal kimerülésének lenne az eredménye. Mivel a Th2 lymphocytavonalra jellemző IL 10 termelése sem emelkedett, inkább csökkent, ezért a két sejt vonal közötti feltételezett antagonizmus nem lehet oka a jelenségnek.

Rabin neuroleptikus kezelés után emelkedett CD4 (helper) T sejt frakciót és *fokozott* CD4/CD8 arányt észlelt a kezeletlen esetekkel szemben. Müller és Ackenheil (1995) 55 frissen felvett és kezeletlen schizophréniás betegnél vizsgálta a T sejtarányokat, és a kezelés előtti és utáni értékeket. Az észlelt és a betegek többségénél változást nem mutató *emelkedett* CD4 sejtcsoport arány háttérében a szerzők fokozott immunaktiváció lehetőségét vetik fel a *kezeletlen betegeknél* is. A gyógyszerelt és a kezeletlen schizophréniások körében egyaránt csökkent NK sejt aktivitás volt észlelhető.

A neurózisok pszichoimmunológiája

A nagy pszichiátriai kórképek mellett a pszichoimmunológia figyelme nem kerülte el a szélesebb lakosságot érintő neurózisok, szorongásos kórképek körét sem.

Schmidt-Traub (1991) 34 viselkedésterápiával kezelt fóbiás beteget vizsgált meg ilyen szempontból. A betegek körében a poliallergiás immunológiai kép gyakorisága szembetűnő a vizsgált mintában. A 31 poliallergiás tünetekkel is küzdő fóbiás betegnél a szerző a kognitív tényezőket a szorongás és az allergiás folyamatok közös közvetítő tényezőjeként értelmezte.

Brambilla és mtsai (1992) 17 pánikbetegnél vizsgálták az immunológiai és endokrinológiai változókat (DST, növekedési hormon, prolactin szint). Nem észleltek az egészséges kontrolhoz képest immunológiai változást, az ACTH, GH hormon magasabb szintet mutatott, míg a CRH hatásra csökkent érzékenységet észleltek az ACTH és a cortisol válaszbán, ami azonban javult az alprazolam kezelést követően a pánik rohamok ritkulásával párhuzamosan. Ramesh pánikbetegeknél a kontrolcsoporthoz képest a lymphocyták számát alacsonyabbanak, míg az IgA szint emelkedett voltát észlelte. (Ramesh 1991)

Marazziti és mtsai (1992) a depressziós betegeknél a CD3, és CD8 T sejtpopuláció csökkent voltát észlelte, míg a vizsgált 10 pánikbetegnél a CD4 sejtcsoport alacsonyabb arányát állapította meg. Schmidt-Traub és Bamler a pánikbetegek allergiával társuló komorbiditását vizsgálták, és a 79 pánikbeteg 70%-ában találtak I típusú allergiás

betegséget szemben a kontrollcsoportnál talált 29 %-al. A vizsgált összes allergiás beteg mintegy tíz százaléka bizonyult pánikbetegnek. A pánibetegség és a vazomotoros allergiás reakciók közötti összefüggés szignifikánsnak mutatkozott. (Schmidt-Traub 1997)

A kényszeres neurotikusok esetében, az obszesszív-kompulzív betegeknel Maes és mtsai lényeges változást az egészséges kontrolhoz képest nem tudtak megállapítani. A kompulzivitás súlyossága és az IL 6, és a solubilis IL 6 receptor szintje arányosságot mutatott, míg a betegeknel a cortisol és az IL2 receptor között fordított összefüggés mutatkozott.

A negatív önértékelés egészséglélektani szerepét sokan hangsúlyozzák. A szorongó, diszfóriás személyeknel ez a kép visszatérő, vezető tünet depressziós tendenciák nélkül is. A meg nem felelés érzete a magatartásepidemiológiai vizsgálatokon is igen nagy gyakoriságot mutat.

A önreferencia stimulusok (Ss) alkalmazása után Strauman és mtsai (1993) az NK sejt aktivitást mérték. A szerzők a diszfóriás személyeknel észlelték a legnagyobb eltérést az ideális és az aktuális énkép között, míg a szorongó személyeknel a legnagyobb eltérés az aktuális és a kívülről elvárt teljesítmény között volt. Az NK aktivitás mindkét csoportban alacsonyabb volt, és ez fokozottan jelentkezett a szorongásos személyeknel. A kontrol csoportban az Ss az NK sejtek fokozódását váltotta ki.

Figyelmet érdemel a "krónikus fáradtság szindróma" is, melynek organikus illetve pszichiátriai eredetét illetően megoszlanak a vélemények. Herbert Weiner szerint a krónikus fáradtság/ fibromyalgia szindróma (CFS), a neurasthenia a krónikus EBV infekció ugyanazon szindróma részét képezi (idézi Solomon 1995). A Herberman által leírt "alacsony NK sejt szindrómát" is krónikus fáradtság és társuló testi tünetek jellemzik, ahol az alacsony NK sejt szinthez a serum interferon magas szintje társul, mely felelőssé tehető a fáradtságért, és a pszichiátriai tünetekért is. A krónikus fáradtság szindrómában az IL 6, a TNF, és a beta 2 mikroglobulin emelkedett szintjéről is beszámoltak.

A stressz okozta alvászavarok kedvezőtlenül hatnak vissza az immunvédelemre. A krónikus fáradtság szindrómában a lassu hullámú alvást alfa hullámok törlik meg gyakran. A testgyakorlás, edzésprogramok melyek növelik az NK sejt aktivitást, egyben az alvászavarokat is rendezik.

Taerk és mtsai (1994) kísérletet tettek a pszichológiai és élettani jellemzők integrálására egy, a korai tárgykapcsolat zavarát feltételező analitikus modell keretében. A közölt két esettanulmány igazolni látszik a korai kapcsolati zavar feltárásának jelentőségét és a beteg-orvos kötődés facilitáló szerepét a klinikai javulásban.

Lutgendorf és mtsai (1995) a kognitív funkciók és a mitogénre adott proliferatív T sejtválasz között talált arányosságot. A klinikai tünetesség és az immun és kognitív mutatók együtt változtak.

## 14. Pszichoönkológia

A rák jelképes betegség, a határokat nem tisztelő dezorganizált szövet, mely egyszerre ragadozója, parazitája, gyilkosa és végül áldozata az elpusztult anyaszervezetnek- sajátos humán ökológiai jelkép. A civilizációs ártalmak: a környezet kémiai, vagy sugárzó carcinogénnel való szennyezése, a szociális környezet szétesése, a korai anya-gyermek kapcsolat traumatizáltsága, az elidegenedettség, társtalanság, a szociális támogatottság hiányából fakadó immunvédekezés gyengülése a daganatos betegségeket a humán ökológia körébe vonja.

A daganatképződés örökletes, belső onkogén tényezőit a szervezetben, mint belső környezetben találjuk meg, míg a külső természeti környezet vírus, vagy kémiai, vagy sugárzó onkogénnel jelent fenyegetést a szervezetre. A daganatképződésre, fejlődésre és a klinikai lefolyásra ható környezeti tényezőket a stressz mechanizmusok közvetítik a kóros sejtek és az őket elhárító immunfolyamatok környezetébe.

A neuroendokrin, metabolikus és más szervezeti állapotváltozás a sejtek daganatos átalakulásához vezethet, és a spontán tumorképződés arányát növelheti. Viselkedéses jelenségek befolyásolhatják a szervezet tumorellenes védekezését. A neuroimmuno-moduláció közvetíti ezeket a hatásokat elsősorban az NK sejt aktivitását befolyásolva, így a tumorellenes surveillance funkció a külső pszichoszociális környezet befolyása alatt állhat. A Bahnsen által elfojtással magyarázott, Cassier szerint a kezelhetetlen helyzetet "érzelmi dermedtséggel" kezelő, a kihívásra passzív copinggal reagáló személy érzelmi kifejezésében gátoltá válik, érzelmileg benuul. Ez a dermedési reakció ellentétje a harcosságnak, a "fight or flight" reakciónak. Mindez elhúzódó depresszió, gátolt érzelmi kifejeződés képében jelenik meg, mely rontja a szociális támogatottság érzetét. Az érzelmek elfojtása mellett a "freeze" reakció a fenyegetettség elhúzódó élményével jár együtt, mely a szimpatikus idegrendszer tartós aktivációját eredményezi. A veszély tartós elővételezése a megoldás lehetősége nélkül a reménytelenség helyzetéhez vezet, mely a daganatos betegségben szenvedőkre jellemző.

Ezek a tényezők közrejátszhatnak a lelassult tumornövekedés újraindulásában. A metasztatizálást és a betegség lefolyását a stressz és/vagy depresszió, illetve a beteg megküzdési jellemzői egyaránt képesek befolyásolni. A szervezetben spontán, és állandóan képződő vírusos vagy kémiai, fizikai provokáló hatásra pedig fokozódó tumorképződéssel szemben a szervezet főképpen a természetes immunitásával fejt ki ellenállását. A daganatos átalakulás nem jár szükségképpen a sejt fenotípusának megváltozásával, és az immunfelismerés számára hozzáférhető immunogén antigénszerkezet kialakulásával. Sőt az immunogenitás kialakulása esetén is gyakran kell felismerési képtelenséggel, hatástalan immunválasszal, vagy toleranciával számolnunk.

A tumorellenes immunvédelem fő vonala a NK és az NC sejtekhez kötődik. A NK (natural killer) sejtek a T

sejtvonalhoz tartozónak mondhatók, míg a NC (natural cytotoxic) a macrophágok közé sorolhatók. Ezek a sejtek az első vonalbeli tumorellenes védekezés kulcstényezői. Közrejátszanak a transzplantált daganat kilökődésében (állatkísérletekben), és hátráltatják az áttétek kialakulását. Aktivitásukat az IL-2, és az interferon fokozza, de szerepük a daganatos betegség előrehaladásával csökken. Hatásukat sejt-sejt kontaktus révén fejtik ki. A NK sejtek aktivitását csökkentő pszichoszociális befolyás így a szervezet "tumorátengedő" képességét, illetve a betegség progresszióját fokozza. A tumorellenes aktivitásban szerepet tulajdonítunk még a macrophágoknak is, amelyek közvetlen úton, cytolitikus faktorok révén, de az ADCC reakció végrehajtó sejtjeként is szerepet játszanak a tumorsejtek elhárításában. Ezt számos pszichoneurohumorális tényező által befolyásolt lymphokin (IL2, interferon) serkenti. Egyes polimorphonucleáris (PMN) sejtek is az ADCC reakció killer sejtjeiként fejtik ki tumorellenes hatásukat. A LAK sejtek (lymphokin aktivált killersejtek - cytotoxikus T lymphocyták) a tumorsejteket nem az MHC antigének segítségével ismerik fel, így képesek a NK sejteknek ellenálló tumorsejteket is elpusztítani. Az adaptív tumorasszociált antigénfelismerésen alapuló immunitás erőteljes pszichoimmun be-folyás alatt áll, hiszen itt is az MHC struktúrával együtt történik a felismerés az IL1, IL2 mediátorok által szervezeten. Mindezek alapján nem meglepő, hogy az un. represszív coping stílussal jellemezhető, a negatív érzelmek jelzésére képtelen, indulatait elfojtó, lemondó, tehetetlenségérzettel telt, megfelelő szociális támogatottságot nélkülöző depressziós személyeknél az AIDS ismeretelése során már említett módon a daganatellenes védelem gyengülésének kockázata nőhet.

A tartós hypercortisolaemia az IL1, IL2 szint csökkenésével járhat, ami tovább rontja a NK sejtek kompenzáló szerepét. A pszichoonkológiai vizsgálatok arra utalnak, hogy a letargiát panaszoló, a szociális támogatottságot nélkülöző személyeknél a NK sejt aktivitás alacsonyabb, és az áttétképződés intenzívebb. Kulturális antropológiai jelentőséggel bír az a tény, amit Hay így foglalt már nagyon korán össze: 'a rák megoszlását vizsgálva a Föld különböző népeinél azt találjuk, hogy ez a betegség a civilizált életmóddal egyenes arányban fordul elő.' Az akulturációs stressz jelentőségét igazolhatja, hogy Bigelow és Lombard vizsgálata szerint, a legveszélyeztetettebbek a második generációs személyek, akiknek szülei bevándorlók voltak. (idézi Kulcsár 1995) Ez a szociális kohézió jelentőségét húzza alá. Kiterjedt kutatások hozza kapcsolatba a daganatos betegségek kapcsolatát a tárgyvesztéssel, gyásszal, biztonságvesztéssel, a mobilis 'centrifugális' családszerkezettel, azaz a gyenge kötődéssel jellemezhető, bizonytalan családi kapcsolatok szerepével.

A szülők korai elvesztése, kényszerű, nem kívánt környezetváltozás és más tárgyvesztéses helyzetek példázják, hogy valamilyen fontos kötelék felszakadása nyomán előzetes szenzibilizálódás (ld állapotfüggő tanulás, tanult tehetetlenség) után fokozott pszichoonkológiai kockázathoz vezethet. LeShan vizsgálatai alapján tesztekkel vak vizsgálatban váratlan biztonsággal lehetett elkülöníteni a rákos beteget, az egyéb betegségben szenvedőtől, vagy egészséges személytől. (Le Shan 1977)

A LeShan által leírt személyiségkép lényegében megfeleltethető a C típusú személyiség-min-tázatnak. A korábban tárgyalt C típusú személyiség és a malignus melanoma közti kapcsolatra utal Temoshok (1985) megfigyelése, akik a kérdőíves vizsgálatban egyaránt elemezte a környezeti kihívásra adott érzelmi, viselkedési fizikális és kognitív válaszelemeket. Beigazolódott, hogy az érzelmek csökkent kifejezése fokozottabb tumormitózissal és csökkent lymphocytainfiltrációval, nagyobb tumorstagsággal jár együtt.

Azonban más pszichobiológiai tényezők is szerepet játszhatnak, Dilman a feltételezetten elhangolódott cortisol-CRF-ACTH szabályozási kör miatt endokrinimmun tényezők mellett a tartós aktivációs állapot miatt megnőtt szabadzsírsav szint carcinogén szerepére hívja fel a figyelmet. A DNS javító mechanizmusok sérülése, a szöveti proliferációs regulátorok változása, az antionkogén tényezők inaktíválása, az apoptózis megzavarása miatt túlélő kóros sejtalakok valószínűségének növekedése mind jelzi, hogy a pszichoneuroimmun modellezés sem egyszerűsítheti le a pszicho-biológiai befolyást egyetlen, vagy néhány tényezőre (NK sejt, IL-2). Bár az adatok nem ellentmondásmentesek, mégis elgondolkodtató hogy a depressziós elmebetegek körében gyakoribb tumorelőfordulás mellett az IL-2, és IL-2 receptor szint, valamint az NK sejt, és ADCC aktivitás is csökkent. 2020 személy 20 éves követése után a kutatók azt találták, hogy az MMPI tesztben magasabb depresszió értéket mutatók körében 17 év (Shekele 1981), és 20 év után (Persky 1987) kétszer annyian haltak meg daganatos betegségben, mint a depressziótól mentes személyek. Sem a daganat típusa, sem helye, sem egyéb jellemzők (dohányzás) tekintetében a két csoport között különbséget ki mutatni nem lehetett. Grossarth-Maticsek (1983, 1985) szerint a *tartós tehetetlenséget* és depressziót panaszolóknak gyakrabban betegszenek meg daganatos betegségben az általa végzett tíz éves követéses vizsgálat tanúsága szerint. Ezzel ellentétes eredményeket mutató vizsgálati eredmények is ismertek. (Zonderman 1989, Hahn és Pettiti 1988) Ugyanakkor a depresszió mint a daganatbetegséggel szövődő társbetegség rövidebb túléléssel (Derogatis 1979), felgyorsult progresszióval (Levy 1985) jár együtt.

A daganatos betegek ellátásában is nagy jelentősége van a pszichobiológiai megközelítésnek. Már a diagnózis feldolgozása olyan kognitív feladatot ró a beteget vezető orvosra, melyben az esélytelenség tudatának felszámolása, azaz a helyzetet súlyosbító pszichoimmun kockázati állapot megszüntetése elsődleges fontosságú. A daganatbetegeket a halálos betegség vélelme miatt gyakran elkerülik, korábban is szegényes szociális

kapcsolati hálójuk tovább szakadozik. Ez az elmagányosodás sokszor a családon belül is megfigyelhető. Pedig Levy szerint a szociális támogatottság élménye prognosztikus tényező (Levy 1985), és hosszabb túléléssel társul a fokozott társas támogatás (Funch et al 1983, Weisman et al.1975).

A betegséggel szembeni küzdelem igényével fellépő betegek nagyobb túlélési idővel, és jobb életminőséggel jellemezhetők. A hosszabb túlélést mutató daganatbetegek esetében Stavrazy az emocionális kontrol megtartása mellett észlelt hosztilitást, Greer a harcias szellemet, az elutasítást, Visintainer a problémamegoldó magatartást, Derogatis az aggresszív, nem compliens, panaszkodó magatartást, Ikemi az elkötelezett vallásosságot találta jellemzőnek, míg a rosszabb prognózishoz Reynolds a szociális izoláltságot, Greer a sztoikus elfogadást, segélytelen-reménytelen attitűdöt, Temoshok az elfogadó, aggressziógátolt, kórosan kedves C típusú személyiséget, Jensen az érzelmek elfojtását, Schonfield a szociális befelé fordulást kötötte. (Fox 1988) Fawzy 66 melanomás betegnél végzett vizsgálatban igazolta, hogy a betegoktatás, stresszkezelés, a coping készségek fejlesztését célzó hat másfél órás ülés után a hat hónappal a betegeknek csökkent pszichológiai distresszt, fokozott immunfunkciót (NK sejt aktivitás) találtak a kezeletlen kontroll csoporthoz képest. A hat év után elvégzett vizsgálat szerint a magatartásterápia csökkentette a visszaesés gyakoriságát, és növelte a túlélést is. (Fawzy 1993) Spiegel és munkatársai áttétes emlőrákos nőbetegek körében találta eredményesnek a heti egy alkalommal, és egy éven keresztül folytatott magatartásterápia szerepét, a kontrollcsoporttal szemben a terápia 18 hónapos többlettúlélést eredményezett. (Spiegel 1989)

A korai trauma jelentőségét előző fejezeteinkben ismertettük, klinikai kutatást igényel a feltáró, illetve katarzis terápiák, és az állapotfüggő tanulás és emlékezet vizsgálata a daganatellenes immunitás befolyásolásában, egyben a megváltozott coping magatartáshoz rendelődő pszicho-endokrinimmun változások előidézésében. A fájdalomcsillapításban és az élményfeldolgozásban, a beteg életminőségének javításában a hypnózis a hypnabilitás függvényében igen hatásos módszert kínál. A Simonton-féle módszer, az irányított imagináció és más, a későbbiekben érintett terápiás technikák közös jelentősége, hogy biztosítja a beteg részvételét a kezelésben, és a kontrol lehetséges visszaszerzésében. Ez megnyilvánulhat a fájdalom csökkenésében, vagy a pánikállapot oldódásában, az énerő fokozódásában és az egzisztenciális-kognitív alapállás változtatásban is. A betegség okozta pszichoszociális izoláció stresszét is oldjuk. Az alkalmazott mélyrelaxáció igazolt nyeresége, az NK sejtek aktivitásának fokozódása is számottevő szerepet játszhat a progresszió lassításában, vagy akár fordulat elérésében, mint a szükséges daganatellenes beavatkozásokat (műtét, irradiáció vagy kemoterápia) kiegészítő terápia.

Nagyon nagy jelentősége lehet a pozitív állapotfüggő élmények pszichoendokrin vonzatú mobilizálásának hypnózisban, illetve a pozitív élményt nyújtó környezet kialakításának (lakás fény, színviszonyai, filmek, könyvek, zene stb). A beteg-orvos viszony indulatáttételi jellemzői, a regressziós jelenségek a hypnotherapeuta számára is feldolgozást, sőt pszichoimmunológiai kockázatot jelentenek (erős érzelmi bevonódás, fenyegető tárgyvesztés), amit Bálint csoport segítségével oldhat a kezelő.

## **15. Fertőző betegségek**

### **15.1. A határfelületi védelem**

A nyálkahártya (mucosa) által biztosított védelmi vonalban a humorális (IgA)védelem mellett az intraepitheliális sejtek natural killer aktivitása is szerepet játszhat. A szájüregben a szájnyálkahártyán észlelt széles körű antigéntolerancia létrejöttében a szuppresszor T sejtek szerepe fontos. Ha stressz, pszichoimmun terhelés nyomán arányuk lecsökken, akkor fekélyek, gyulladásoz jelenségek alakulhatnak ki. Ilyen lehet a "trench mouth", a lővészárkokban súlyosan legyengült szervezetű embereknél

kialakult fekélyes szájüregi gyulladás. A felületi immunitás romlását jelenti a légúti betegségek gyakoriságának növekedése. Meyer és Haggerty (1962) már korán jelezte, hogy a tartósan fennálló családi konfliktusok, stressz növelik a felső légúti fertőzések gyakoriságát. Graham 94 családot vizsgált meg, és a gyakoribb stressztől szenvedő csoportban a hülések száma nagyobb volt. Clover és munkatársai a kaotikus, és rigid családok stresszterhes légkörében az influenza iránti fogékonyságot magasabbanak találták, mint a kiegyensúlyozott harmonikus családokban. (Clover 1989) Cohen(1993) szerint a stresszterhelés mellett a negatív érzéseknek is szerepe van a légúti betegségek gyakoriságában, és súlyosságában.

Látens, krónikus fertőzések aktiválódása

A herpesz fertőzés népbetegség jellegén túl lehetőséget nyújt a krónikus, visszatérő fertőző kórképek vizsgálatára.

Jól követhető a HSV antitesttiter szintje, a tünetek nyilvánvalóak, és közkeletű és elfogadott az is, hogy a stressz körülmények a herpesz fertőzés kiújulásához vezetnek. A látens fertőzés aktiválódását a HSV antitest titerének növekedése jelzi. McLarnon, és Kaloupek(1988) genitális herpesz prospektív vizsgálatoknál találtak összefüggést a stressz és a betegség gyakoriság között.

Kemény és munkatársai 36 személyt követtek fél éves vizsgálati időszak alatt, és havonként vizsgálták a pszichológiai stresszorok, hangulatváltozások, egészségmagatartás, és a herpesz vírus fertőzések közötti

összefüggést. A negatív hangulati változások azonban inkább a T CD8, azaz a cytotoxikus/szuppresszor sejtvonal csökkenését váltották ki, ez történt a szorongás, a depresszió és a düh esetében egyaránt. Kemény szerint a herpes kiújulásában a T CD8 cytotoxikus sejtvonal elégtelen működése játszhat szerepet. A depressziós hangulatváltozás vonta magával leginkább a T CD8 sejtvonal csökkenését. Kiecolt-Glaser és munkatársai (1984) a vizsgaidőszak pszichoszociális terhelése során vizsgálták a HSV-1 ellenes antitesttiteret, mely emelkedettnek bizonyult. Ezt a szerzők a latens herpes vírussal szemben gyengült celluláris immunitással magyarázták. Kiecolt-Glaser és munkatársai (1986) másik vizsgálatukban a vizsgaidőszak alatt a helper T, és szuppresszor /cytotoxikus sejtvonalat egyaránt csökkentenek találták csökkent mitogén válaszkészség, és csökkent NK sejt aktivitás mellett. A lymphocita interferon termelés, mely a NK sejtek szabályozójának tekinthető, szintén csökkentnek bizonyult a megterhelés ideje alatt. Az egyéb moduláns hatásokat, mint az alvás, étkezési szokások szintén mérlegelték a kutatók, de lényeges befolyásukat nem észlelték.

Állatkísérletben hidegstressznek, (a hűlés állatkísérletes modellje) kiszolgáltató állatnál figyelték meg az egyébként nem invázió gyengített arbovírus nyomán fellépő idegi viraemiát. Az encephalitis a vér-agy gát megnyílásának, és a vírus "envelope" proteinjében beállt változásnak köszönhető a szerzők szerint. Ez sajátos interakciót sejtet a stresszmediátorok, a kórokozó és egyes barrier mechanizmusok között. A herpes vírus fertőzés mellett már korai epidemiológiai vizsgálatok jelezték a negatív hangulati, érzelmi állapotok, és a TBC fellépése, lefolyása közötti kapcsolat létét.

A felső légúti hurut, és a mononucleosis infectiosa tekintetében végzett vizsgálatok arra utaltak, hogy az alacsony énerővel jellemezhető vizsgálati alanyoknál a felépülés elhúzódó, és a megoldatlan szerepzetavarok, a meg nem felelés, a szociális izoláció is a fertőző légúti betegségek gyakoribb voltahoz vezet. Levy és munkatársai szerint a tartósan alacsonyabb NK sejt aktivitás része az ún."krónikus fáradtság szindrómának". Fiatal, egészséges férfiak csoportját vizsgálva, 88 személy esetében 15%-ban észleltek tartósan alacsonyabb aktivitást, alacsonyabb noradrenalin elválasztást, és fokozott depressziót. Ezeknél a személyeknél az EB-vírus ellenes antitest títtere is magasabb volt.

## 15.2. AIDS

AIDS betegeknek is szembevetendő az érzelmi tényezők szerepe. A társas-lelki hatások közvetítésében egyesek a látens vírusok reaktiválódásának, és a helper T sejtproliferációnak, majd következményesen a HIV vírus nyomán bekövetkező számbeli csökkenésnek tulajdonítanak szerepet. Mindez a HIV fertőzés virulenciájának potenciálását jelenti.

Solomon, Temoshok és munkatársai AIDS betegek 5 hetes követéses vizsgálata során többszörös regresszióanalízissel azt találták, hogy az alacsonyabb szorongás és feszültség szint a T sejtek magasabb számával társult, és hasonlóképpen fordított összefüggést találtak a depresszió, fáradtság és düh, agresszivitás tekintetében. A szuppresszor/cytotoxikus T lymphocita sejtvonal együtt-mozgott a rendszeres testgyakorlással, jó erőnléttel, a kifelé irányultsággal, a kedvelt időtöltések gyakorlásával. A természetes öllőképességgel rendelkező sejtek (LGL, NK sejtek) nagyobb aktív-tásával jár együtt a csökkent szorongásos feszültség, a stresszhatások csökkenése, a fokozott énerő, "feldobottság". A NK sejtek fordított arányosságot mutattak az AIDS betegségre összpontosuló figyelem beszűkülésével, és a fáradtsággal, tehetetlenségérzettel. Burack a helper T sejt szám csökkenését 38%-al gyorsabbnak találta a depressziós betegeknek szemben a nem depressziósakkal 1985 és 1991 között vizsgált 330 HIV pozitív homoszexuális körében. Kemény és mtsai HIV pozitív homoszexuálisok körében 5 éves követéses vizsgálatban észlelt hasonló tapasztalatok alapján kezdeményezett intenzív életminőségjavító és stressz kezelő csoportterápiás programot.

A vírus reaktiválódását jelző P24 antigén (a HIV vírus része) szintjének növekedése arányban áll a depresszióval, félelemmel és fordított arányosságot mutatott az aktív megküzdési stratégiákkal, a humort használó coping mechanizmussal.

Temoshok egy másik vizsgálatában a T4 sejtek abszolút száma egyenes arányosságot mutatott az izgalmi szorongásos állapottal, a kevéssé kontrolált érzelmi étellel. A szerzők felhívták a figyelmet arra, hogy a betegség különböző időszakaiban eltérő pszichoimmunológiai kölcsönhatások játszhatnak szerepet. A bőr fokozott vezetési (conductance) választ mutató paramétere a betegeknek az NK sejtek nagyobb cytolitikus aktivitásával mutatott egyenes arányosságot. Ez a paraméter akár a prognózis egyik mutatója is lehet a szerzők szerint. Ha a fokozott arousalt, noradrenalin és adrenalin kibocsátást és a noradrenalin által fokozott NK sejt aktivitást a megfogyatkozott helper T sejtek funkcióját pótló tényezőnek tekintjük, akkor érthető, hogy a sztoikus, beletörődő, és csökkent emócionális, a negatív érzelmeket kifejezni képtelen állapot miért jár rosszabb kilátásokkal. Miután a fent jelzett és rosszabb esélyekkel társuló mintázat a represszív coping stílussal mutat egyező jeleket, míg a jobb prognózis az ún. elkötelezett, énerős, céltudatos, kontrolra törő attitűddel, a "hardiness" mintázatával egyezik. Az AIDS alakulásában szerepet játszó tényezők hasonlíthatók a daganatos betegségnél észlelt pszichoimmunológiai összefüggésekhez.

## 16. Az allergiás betegségek

A túlérzékenység (allergia) olyan indokolatlanul intenzív válasz egyébként ártalmatlan antigénre, vagy kórokozóra, gyógyszerre, mely magát a szervezetet is károsítja.

### 1. I. típusú túlérzékenységi reakció

Az antigénbehatásra azonnal bekövetkező allergiás reakció, melyet IgE típusú antitest közvetít. A szabad Ig E felezési ideje néhány nap, míg a hízósejtekhez, basophil sejtekhez kötődött Ig E hetekig kimutatható, és mennyisége is nagyobb. A normális Ig E szint sem zárja ki az atópiás betegség diagnózisát. Az IgE mediált asthma bronchiale (extrinsic) rhinitis, eczema, urticaria, kórképeket nevezünk atópiás betegségeknek. Itt az allergénnel végzett bőrpróba tekinthető a legbiztosabb diagnosztikus eszköznek. A bőrpróbák az allergiás betegben autogén tréning és relaxáció után javulást mutatnak.

Az IgE termelődését T sejtek szabályozzák, és az atópiában észlelhető fokozott Ig E termelést a szuppresszor T sejtek csökkent működésével hozzák kapcsolatba. Egyes T helper alcsoportok az Ig E szintéziséért szelektíve lehetnek felelősek. A természetes anti-IgE ellenanyagok segíthetnek az IgE közömbösítésében, vagy az azt termelő B sejtek eliminálásában. Stadler szerint neuroendokrin tényezők kontrolálják az Ig E szintézis szintjén az allergiás folyamatokat.

A hisztamin immunregulációs szerepe is figyelembe veendő. a nyálkahártya szenzoros idegrostjai, a C rostok substance P szerű anyagok, tachikininek révén a hízósejtekből hisztamint mobilizálnak, és ezzel lokális gyulladáshoz vezetnek. A substance P, a neurokininek, tachikininek venodilatációt, exsudációt, a nyálkelválást fokozását és bronchokonstriktációt okoznak az immunsejtek aktivizálása mellett.

A helyi szöveti túlérzékenységi reakciók sejtes és vaszkuláris folyamatai pszichofiziológiai úton szétválaszthatók. Clarkson egy 18 éves tojásérzékeny nőbetegnél az intradermális injekcióra adott allergiás választ gátolta hypnózis alkalmazásával. Ha szuggesztíót nem alkalmaztak, akkor az erythema ismét megjelent. Zeller kontrollvizsgálata során nem tudta megerősíteni a Clarkson által tapasztaltakat. Azonban a két vizsgálat nem vehető össze, hiszen az alanyok hypnabilitását nem vizsgálták objektív eszközökkel.

Bowers és Kelly szerint az erős hypnabilitás szerepet játszhat az immunválasz pszichés befolyásolhatóságában. Mason és Black pollenallergiában szenvedő, szénanátha és asthma tüneteit produkáló nőbetegét kezelte a pollenszezont megelőző héttel kezdődően, és a szuggesztíó az allergén kiváltotta tüneteket gátolta. A hypnózist karlevitációs technikával, azaz a kar fokozódó könnyűségének szuggesztíójával mélyítették el. A karon az allergén ismételt alkalmazása mellett sem észleltek erythémát, míg ugyanannak az allergénnek váratlan, a hypnózistól független alkalmazása lábon a szokott méretű erythémához vezetett. Ha a poszthypnotikus szuggesztíót kiterjesztették az egész testre, az allergiás válasz testszerte elmaradt. A hypnotizáltból vett szérummal inficiált nem-allergiás vizsgálati alanyon urticariát észleltek a szerzők.

Black I. típusú túlérzékenységi reakciónál direkt hypnotikus szuggesztíóval a kísérő oedémás duzzanat szignifikáns csökkentését érte el, ezt a vizsgálatot a IV típusú (közvetett vagy sejtes) immunválaszra (Mantoux próba) is kiterjesztette.

A túlérzékenységi reakciók másik formája, mely a diagnosztikai gyakorlatban is szerephez jut, a közvetett, vagy sejtes immunitás közvetítette túlérzékenység. Itt az allergénre adott válasz az antigénprezentáló sejtek nyomán felkínált antigénrészletre (epitopra) adott T sejtes, celluláris válaszkésztséget, illetve túlérzékenységet jelzi.

Black (1963) biopsziát végzett azoknál, akiknél a direkt hypnotikus szuggesztíó alatt elmaradt a pozitív reakció. Ez azt igazolta, hogy a hypnotikus hatás csak a vaszkuláris választ és az exsudációt érintette, míg a sejtes immunfolyamat, a celluláris infiltrátság nem változott. Zachariae és munkatársai korszerűbb vizsgálati eszközökkel is megerősítették ezt az észlelést.

A szuggesztíó szerint a hisztamin intracután adására a jobb kézen adott hisztamin injekció nyomán kialakult duzzanat csökken, míg a bal kézen az allergiás duzzanat nő. Csak a csökkenés bizonyult szignifikánsnak. Ha 72 óra után vizsgálták a IV. típusú túlérzékenységi reakciót, mind az erythema felülete, mind a duzzanat, beszűrődés mélysége csökkent. Lézer, doppler áramlásméréssel és ultrahanggal mérték ezeket a paramétereket.

A hízósejtek és a basophilek a belső testfelszínnek (tüdő, bél, gasztrointesztinális rendszer) és a bőrben lelhető fel a legnagyobb sűrűségben. Az IgE-vel egyenlő intenzitású a SP és a somatostatin hisztamin mobilizáló hatása in vitro patkány peritoneális hízósejtjén. A somatostatin is hisztaminmobilizáló a hízósejtekben, de gátló a hatást gyakorol a basophilekre. Mivel az SP-vel együtt szabadul fel a szenzoros ideg ingerlésekor, szerepe korlátozó. A substance P venodilatatív hatású, hisztamin mobilizálása és általános immunsejt serkentő szerepe így kiegyenlítődik. A folyamatot a szenzoros neuronból szintén felszabaduló VIP "csengeti le".

A neurogén gyulladás ismert jelensége is ezekhez a tényezőkhöz köthető. Figyelembe kell vennünk, hogy a hypnoterápiás technikák csak hyperaemia, oedema, és a hisztaminhatások vonatkozásában mutattak eredményt, a celluláris infiltrációt nem érintették. A capsaicin lokális alkalmazása (SP depléció) csökkenti az oedémát. A hisztamin mozgósítja a SP-t, és ez pozitív feedback hatásként fokozza a vazodilatációt.

Kroger (1964) csokoládéra és macskaszőrre allergiás gyermeknél poszthypnotikus szuggesztióval elérte, hogy az zavartalanul játszhatott a macskával, fogyaszthatott csokoládét. Ha amnéziássá tették a gyermeket a hypnotikus szuggesztióra, mintegy visszavonva azt, akkor az urticaria újra jelentkezett.

Spiegelmann és Perloff egy 10 éves gyermek allergiáját kezelte irányított imaginációval, és egyidejű deszenzitizációval eredményesen, teljes tünetmentességet ért el.

Emocionális tényezők kiválthatják, és súlyosbíthatják az urticariát Kaneko és Takaishi szerint. A szerzők vizsgálatukban 27 betegből hypnózissal 5 esetben teljes tünetmentességet, 9 esetben közel tünetmentességet, 8 esetben nagyfokú javulást tapasztaltak, és csak 5 esetben bizonyult a kezelés eredménytelennek. A 7 hónapos követés alatt csak néhány visszaesés adódott. Minél hosszabb ideje állt fenn a betegség, annál kevésbé volt hatékony a hypnózis. Az eredmények hasonló korrelációt mutattak a hypnabilitással. A relaxációs szuggesztiók eredményei elmaradtak a tünetszünetést célzó hypnózisszuggesztiók során elért eredményektől.

Más vizsgálat során a szerzők olyan betegeknek, ahol a tapasztalat szerint az urticariát meleg, illetve érzelmi konfliktusok váltották ki - a konfliktushelyzet hypnotikus szuggesztiójával, illetve melegsuggesztióval elő tudták idézni.

Idiopáthiás urticariában (53 eset), ahol provokáló antigén nem volt kimutatható, az IgE számos esetben magas értéket mutatott. Mason gyógyíthatatlannak ismert ichtyotikus erythroderma hypnózissal való kezelésére vállakozott, a szelektív hypnotikus szuggesztióval (előbb a bal kézre irányítva) szelektív tünetcsökkenést, majd az egész testre kiterjesztve a szuggesztiót változó 50-95%-os javulást ért el. A beteg egy éves követése során nem tapasztalt visszaesést. Az ichtyotikus erythroderma javulása arányban áll a hypnabilitással.

Az angioneurotikus oedema kiváltásában is szerepe lehet az emocionális stressznek, bár itt a rendellenes complement tényezők aktiválódásához járul hozzá a stressz nyomán előálló neuroendokrin befolyás, triggerhatás.

***Dr Lázár Imre, egyetemi adjunktus, PhD  
SOTE Magatartástudományi Intézet***