Pregledi
Reviews

PSIHONEUROIMUNOLOGIJA – REGULACIJA IMUNOSTI NA RAZINI ORGANIZMA KAO CJELINE

PSYCHONEUROIMMUNOLOGY – REGULATION OF IMMUNITY AT THE SYSTEMIC LEVEL

MILIVOJ BORANIĆ, ANTE SABIONCELLO, JELKA GABRILOVAC*

Deskriptori: Psihoneuroimunologija; Neuroimunomodulacija; Neuroendokrini sustavi – imunologija; Imunološki sustav – imunologija; Stres – imunologija

Sažetak. Reakcije prirođene i stečene imunosti uvelike su regulirane vlastitim kontrolnim mehanizmima, to jest širokim spektrom različitih citokina kojima stanice imunosustava komuniciraju međusobno i kojima utječu na druge stanice u okolini, primjerice u područjima upale. Međutim, rad imunosustava kontroliraju i nadređeni kontrolni mehanizmi – vegetativni živčani sustav i hormoni jer stanice imunosustava izražavaju receptore za širok spektar neurotransmitora i hormona. Neuroendokrini signali mogu pojačati ili oslabiti, ubrzati ili usporiti imunoreakciju, ali ne djeluju na njezinu specifičnost. Putem sistemnih neuroendokrinih mehanizama mogu na imunoreakciju utjecati i različiti stresogeni činitelji, uključivši i psihosocijalne. Sa svoje strane, imunosustav utječe svojim citokinima na izlučivanje hormona i na središnji živčani sustav, što se očituje i specifičnim promjenama ponašanja u sklopu zaraznih i upalnih bolesti (»bolesničko ponašanje«, engl. *sickness behavior*) koje uključuje pospanost, gubitak teka, depresiju ili tjeskobu i smanjenje kognitivnih sposobnosti, koncentracije i pamćenja. Lokalni imunosustavi u koži i sluznicama također su podložni neuroendokrinoj regulaciji na razini organizma kao cjeline, ali imaju i vlastite neuroendokrine mehanizme. Zato koža i sluznice dišnoga i probavnoga sustava reagiraju na različite stresogene utjecaje, što se očituje primjerice kod neurodermitisa, astme i ulceroznog kolitisa. U djece se imunosni i neuroendokrini sustav još razvijaju, poglavito u fetalnom razdoblju i tijekom prve godine života pa stresogeni utjecaji kojima je dijete izloženo u to doba mogu ostaviti trajne posljedice u obliku slabosti imunosustava ili povećanog rizika od alergijskih ili autoimunosnih reakcija. Poznavanje neuroendokrinih mehanizama koji reguliraju funkcije imunosustava pomaže nam razumjeti promjene i poremećaje imunoreakcije pod utjecajem stresogenih činitelja, ali za sada nije dovelo do terapijskih implikacija. Psihosocijalne intervencije koje bi uključile dijete i njegovu obitelj mogu biti korisne.

Descriptors: Psychoneuroimmunology; Neuroimmunomodulation; Neurosecretory systems – immunology; Immune system – immunology; Stress – immunology

Summary. Innate and acquired immune reactions are controlled by their intrinsic regulatory mechanisms, *ie.* by an array of cytokines that mediate communication among cells of the immune system itself and with other cells and tissues, e. g. in areas of inflammation. In addition, the immune system is also subjected to systemic regulation by the vegetative and endocrine systems since immune cells express receptors for neurotransmitters and hormones. Neuroendocrine signals may enhance or suppress the immune reaction, accelerate or slow it, but do not affect specificity. Various stressful factors, including the psychosocial ones, affect immunity. In turn, cytokines generated by the immune system influence hormonal secretion and central nervous system, producing specific behavioral changes (the »sickness behavior«) accompanying infectious and inflammatory diseases. That includes somnolence, loss of apetite, depression or anxiety and decrease of cognitive abilities, attention and memory. Local immune systems in skin and mucosa are also subjected to systemic neuroendocrine regulation and possess intrinsic neuroregulatory networks as well. These mechanisms render skin and respiratory and digestive tracts responsive to various forms of stress. Examples are neurodermitis, asthma and ulcerative colitis. In children, the immune and the neuroendocrine systems are still developing, particularly in fetal, neonatal and early infant periods, and exposure to stressful experiences at that time may result in late consequences in the form of deficient immunity or greater risks for allergic or autoimmune reactions. Recognition of the participation of neuroendocrine mechanisms in regulation of immunity helps us understand alterations and disturbances of immune reactions under the influence of stressful factors but so far has not produced reliable therapeutic implications. Psychosocial interventions involving the child and its family may be useful.

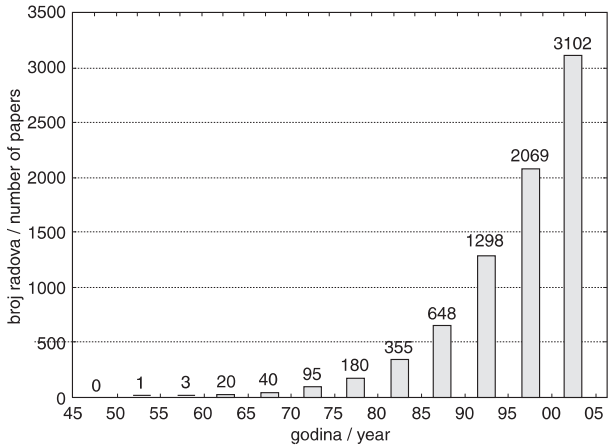
Liječ Vjesn 2008;130:62–67

Reakcije prirođene i stečene imunosti uvelike su regulirane vlastitim kontrolnim mehanizmima, to jest širokim spektrom različitih citokina kojima stanice imunosustava komuniciraju međusobno i kojima utječu na druge stanice u okolini, primjerice u područjima upale. Različiti oblici imunoreakcije – proizvodnja protutijela, fagocitoza, reakcije komplementa, citotoksičnost – mogu se vrlo dobro reprodu-

* Prof. dr. sc. Milivoj Boranić, dr. med., **Imunološki zavod, Zagreb** (dr. sc. Ante Sabioncello, znanstveni savjetnik, dipl. ing. biol.), **Institut »Ruđer Bošković«, Zagreb** (dr. sc. Jelka Gabrilovac, znanstveni savjetnik, dipl. ing. med. biokem.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. M. Boranić, Maretićeva 14/VIII., 10 010 Zagreb, e-pošta: milivoj.boranic@zg.t-com.hr

Primljeno 24. travnja 2007., prihvaćeno 10. ožujka 2008.



Slika 1. *Eksponencijalni porast broja radova iz područja psihoneuroimunologije (preuzeto iz ref. 3)*
Figure 1. *Exponential increase in the number of papers on psychoneuroimmunology (3)*

cirati izvan organizma, *in vitro*. Prema tome, imunosustav ima u organizmu visok stupanj autonomije. U tom je pogledu sličan kardiovaskularnom, probavnom, dišnom i reproduktivnom sustavu, jetri i endokrinim žlijezdama, koji također imaju vlastite kontrolne mehanizme.

Znamo, međutim, da rad navedenih organskih sustava kontroliraju i nadređeni kontrolni mehanizmi, to jest vegetativni živčani sustav i hormoni. Tim putem mogu na njihove funkcije djelovati i psihogeni činitelji, primjerice strah, srdžba, strepnja, potištenost. Vegetativni i psihogeni utjecaji mogu dovesti do organskih poremećaja pa i oštećenja koja nazivamo psihosomatskim bolestima. Najpoznatije su hipertenzija, infarkt, želučani ulkus, hipertireoza, astma, dismenoreja i drugi poremećaji menstrualnoga ciklusa, kožni egzemi i dr.

Jednako vrijedi za imunosustav i njegove funkcije. Znanstveno područje koje se bavi utjecajem vegetativnih regulacijskih mehanizama i psihogenih činitelja na imunost naziva se psihoneuroimunologija, kraće neuroimunologija, rjeđe neuroendokrinoimunologija. Počelo se razvijati sredinom prošloga stoljeća nakon pionirskih radova koji su pokazali da psihogeni činitelji utječu na otpornost prema zaraznim bolestima i zloćudnim novotvorinama,[1,2] a posljednjih dvadesetak godina doživljava velik zamah (slika 1).

Nepobitno je utvrđeno da stanice imunosustava imaju receptore za neurotransmitore (acetilkolin, adrenalin, noradrenalin, serotonin), neuropeptide (vazoaktivni intestinalni peptid, supstanciju P, endorfin) i hormone (kortikosteroide, prolaktin, hormon rasta, inzulin, spolne hormone). Tako te signalne molekule živčanoga i endokrinoga sustava mogu utjecati na proliferaciju, diferencijaciju i funkciju stanica imunosustava. Osim toga, pokazalo se da živčani sustav izlučuje velik broj različitih citokina tako da i putem tih signalnih molekula, koje su se još donedavna smatrale specifičnim proizvodima i medijatorima samog imunosustava (vidjeti tablicu 1), živčani sustav može izravno utjecati na imunoreakcije.

S druge strane, uočeno je da između imunosustava i nadređenih kontrolnih mehanizama postoji i povratna sprega, što će reći da signalne molekule imunosustava (citokini) utječu na autonomni živčani sustav i izlučivanje hormona, pa i na emocionalne i kognitivne funkcije. Citokini koje na periferiji izlučuju aktivirani imunociti podražuju aferentne živce u lokalnom području ili krvnim optokom dospijevaju u središnji živčani sustav. Citokini iz krvnog optoka mogu pasivno difundirati u moždano tkivo u području cirkumventrikularnih organa gdje krvno-moždana barijera ne postoji, ili

Tablica 1. *Signalne molekule zajedničke centralnomu nervnom sustavu i imunosustavu (preuzeto iz ref. 3)*
Table 1. *Signal molecules to central nervous system and immune system (according to ref. 3)*

Imunosustav/Immune system		*Centralni nervni sustav/Central nervous system*	
Hormoni Hormones	Stanice koje izlučuju Releasing cells	Citokini Cytokines	Stanice koje izlučuju Releasing cells
AVP	timociti/thymocytes	IL-1	neuroni, astrociti, oligodendrociti, mikroglija
Oksitocin	timociti/thymocytes	IL-2	/neurons, astrocytes, oligodendrocytes,
/Oxytocin	timociti/thymocytes	IL-3	microgliae
Kortizol	timociti, splenociti, limfociti	IL-5	neuroni/neurons
/Cortisol	thymocytes, splenocytes, lymphocytes	IL-6	neuroni, astrociti/neurons, astrocytes
CRH	splenociti/splenocytes	IL-8	astrociti, mikroglija/astrocytes, microgliae
FSH	splenociti/splenocytes	IL-10	neuroni, astrociti, mikroglija
LH	T	IL-11	/neurons, astrocytes, microgliae
TSH	T	IL-12	astrociti/astrocytes
PRL	T	IL-15	astrociti, mikroglija/astrocytes, microgliae
Met-enk	T, B, Mf	TNF-α	astrociti/astrocytes
ACTH	T, B, Mf	IFN-γ	mikroglija/microgliae
GH	T, B, Mf	TGF-β	astrociti, mikroglija/astrocytes, microgliae
IGF	T, B, Mf	GM-CSF	astrociti, mikroglija/astrocytes, microgliae
Endorfini	Mf	M-CSF	astrociti/astrocytes
/Endorphins	Ma, PMN		astrociti, oligodendrociti, mikroglija
sP	Ma, PMN		/astrocytes, oligodendrocytes, microgliae
VIP			astrociti/astrocytes
SOM			astrociti, mikroglija/astrocytes, microgliae

Kratice/Abbreviations: ACTH – adrenokortikotropni hormon (kortikotropin)/adrenocorticotropic hormone (corticotropin); AVP – arginin-vazopresin/arginine vasopressin; CRH – hormon koji oslobađa kortikotropin/corticotropin releasing hormone; FSH – hormon koji stimulira folikule/follicle-stimulating hormone; GH – hormon rasta/growth factor; GM-CSF – faktor koji stimulira granulocitno-monocitne kolonije/granulocyte-macrophage colony stimulating factor; IFN – interferon; IGF – faktor rasta sličan inzulinu/insulin-like growth factor; IL – interleukin; LH – luteinizirajući hormon/luteinizing hormone; M-CSF – faktor koji stimulira monocitne kolonije/monocyte colony stimulating factor; Ma – mastocit/mastocyte; Mf – makrofag/macrophage; Met-enk – metionin-enkefalin/metionin-enkephalin; PMN – polimorfonuklearni leukocit/polymorphonuclear leukocyte; PRL – prolaktin/prolactin; sP – supstancija P/substance P; Som – somatostatin; TGF – transformirajući faktor rasta/transforming growth factor; TNF – faktor tumorske nekroze/tumor necrosis factor; TSH – tireotropin/thyrotropin; VIP – vazoaktivni intestinalni peptid/vasoactive intestinal peptide.

izaći aktivnim transportom uz pomoć specifičnih transportnih proteina. Također mogu aktivirati endotelne stanice krvnih žila mozga i inducirati oslobađanje prostaglandina u moždano tkivo, a prostaglandini potaknu izlučivanje citokina iz stanica glije i neurona. Citokini dakle prenose mozgu informacije o nekognitivnim zbivanjima u organizmu pri infekciji i ozljedi i pokreću prilagodbenu reakciju koja se očituje metaboličkim i funkcionalnim promjenama, a klinički kao promijenjeno (»bolesničko«) ponašanje (engl. *sickness behavior*).[3–7] U tom smislu »bolesničko« ponašanje koje između ostalog uključuje smanjenje motoričkih funkcija, gubitak teka i potrebe za hranom, nezainteresiranost za okolinu, pospanost i sl. nije izraz disfunkcije fizioloških procesa, već sastavnica svrhovite prilagodbe na zbivanja tijekom imunoreakcije. Utjecaj citokina na emocije i ponašanje u obliku depresije ili strepnje te na percepciju boli očituje se primjerice u djece koja imaju reumatoidni artritis[8] te nakon cijepljenja atenuiranim virusom rubeole.[9] Utjecaju citokina na kortikalne centre pripisuje se i slabljenje kognitivnih funkcija. To je opisano primjerice kod kronične bolesti bubrega[10] i pri terapijskoj primjeni interferona.[11] Stimulacija imunosustava cijepljenjem protiv hepatitisa B smanjila je sposobnost koncentracije.[12] U pokusima na zdravim dobrovoljcima injekcija endotoksina kojom se potaklo izlučivanje citokina rezultirala je prolaznom anksioznošću, depresijom i smetnjama pamćenja.[13] Ima gledišta da bi nepovoljan utjecaj interleukina 6 (IL-6) na mozak mogao biti uzrok smanjene kognitivne sposobnosti u djece rođene prije roka.[14]

Stres i imunoreaktivnost

Utjecaj neuroendokrinih činitelja na imunoreaktivnost ponajbolje se očituje u uvjetima stresa, to jest sustavne reakcije organizma na nepovoljne činitelje (stresore). Stresori mogu biti izvanjski (hladnoća, buka, ozljeda), endogeni (hipoglikemija, infekcija) ili psihogeni (strah, tjeskoba), a po trajanju akutni ili kronični. Dok su fizički stresori izravna prijetnja cjelovitosti organizma, djelovanje psiholoških stresora ovisi prije svega o subjektivnoj procjeni njihova značenja, a ona pak ovisi o sposobnosti odupiranja (engl. *coping*) te o iskustvu, dobi, spolu, socioekonomskom statusu, genskoj podlozi i dr.[15]

Neuroendokrina podloga svih stresnih stanja jest aktivacija osi hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda (HHN).[16] U načelu, pri akutnom se stresu aktiviraju stražnje hipotalamusne jezgre, simpatički sustav i srž nadbubrežne žlijezde, a pri kroničnome prednji hipotalamus, parasimpatički sustav i kora nadbubrežne žlijezde.[17,18]

Brojni su radovi koji se odnose na istraživanje utjecaja stresa na razne aspekte imunosti. Korištenjem javno dostupnog pretraživača bibliografskih baza podataka PubMed, s ključnim riječima *stress AND immun,** dobiva se gotovo 8000 članaka. Njihov broj u novije doba eksponencijalno raste (slika 1).

Eksperimentalni modeli (većinom na glodavcima) dali su vrijedne podatke o mehanizmima utjecaja stresa na imunosustav, ali je mogućnost proučavanja učinka psihosocijalnih stresora ograničena. Jednostavni oblici stresa su primjerice sputavanje (imobilizacija) životinja, vrtnja, blagi strujni udar, uranjanje u hladnu vodu i sl. Oblici psihosocijalnoga stresa su primjerice držanje u prenatrpanim kavezima ili, naprotiv, osamljivanje (izolacija), borba za hijerarhijsku prevlast, odvajanje mladunčadi od majki, snalaženje u labirintu, izlaganje strujnom udaru koji se može izbjeći isključivanjem prekidača, a kad životinja to nauči, izaziva se stanje zbunjenosti ili frustracije tako što prekidač neredovito funkcionira, i sl.[1,2,16] Istraživanja na ljudima obuhvatila su učinke jednostavnih stresora kao što su fizički napor, nespavanje, izlaganje buci, kirurški zahvat, anestezija i sl. U skladu s etičkim načelima proučavao se utjecaj situacija ili podražaja koji pobuđuju osjećaje straha, tjeskobe, srdžbe, frustracije ili veselja te zahtjevnih zadataka koji pokreću racionalne kognitivne procese bez jakih emocionalnih komponenti, primjerice rješavanje matematičkih zadataka, slagalica i zbunjujućih problema. Uvelike se istraživao i utjecaj realnih životnih situacija koje pobuđuju akutna ili kronična stanja stresa. To su primjerice nezaposlenost, izbjeglištvo, prognanstvo, zatočeništvo, gubitak bračnoga druga, briga za kronično bolesnu osobu i sl. Fizički i mentalni stresori izazivaju uglavnom akutni stres koji se može kontrolirati, dok su životni uvjeti ponajprije izvor kroničnog stresa.[1–3]

Psihoneuroimunološka istraživanja na ljudima uključuju određivanje imunostatusa *ex vivo* (izvan tijela) na temelju broja i postotka pojedinih vrsta leukocita,* fagocitne sposobnosti, kemotaksije, reakcije na antigene ili mitogene,** citotoksičnosti te količine imunoglobulina i citokina u serumu ili slini. Rjeđe se rabe testovi *in vivo*, primjerice tuberkulinska reakcija ili porast titra protutijela nakon vakcinacije.[3] Imunofenotipizacijom se određuju glavni tipovi leukocita (limfociti, monociti, granulociti), tri osnovne vrste limfocita (T, B, NK) i dvije bitne podvrste T-limfocita: pomoćnička (Th, CD4) i citotoksička (Tc, CD8). Detaljnijom se imunofenotipizacijom procjenjuju i limfocitne podvrste u različitim stadijima diferencijacije ili aktivacije, tip citokina u citoplazmi te prisutnost adhezijskih molekula na membrani. Na ovome mjestu možemo istaknuti zapaženi rad naših znanstvenika o promjenama imunoreaktivnosti u ratnih zarobljenika tijekom Domovinskog rata.[19]

U ovome kratkom i informativnom prikazu nemoguće je detaljno i pregledno prikazati brojne i često proturječne rezultate istraživanja učinaka stresa na imunost. Djelomična nepodudarnost podataka može se pripisati različitim oblicima, trajanju i intenzitetu stresa te heterogenosti ispitanika s obzirom na dob, spol, svojstva ličnosti, sposobnost odupiranja, socioekonomski status i slično. Važni su i nasljedni činitelji.[20,21] Ipak se mogu izvući neki općeniti zaključci o utjecaju akutnog i kroničnog stresa na imunoreaktivnost.[1–3]

Akutni stres ima brz i reverzibilan učinak na recirkulaciju leukocita i njihovu raspodjelu između limfnih organa i perifernih tkiva, bitnu za djelotvornost imunoreakcije. Na takav oblik recirkulacije utječu kateholamini i glukokortikoidi. Akutni stres izaziva prolazan porast broja limfocita u perifernoj krvi, prije svega prirodnoubilačkih (NK)-stanica*** i podiže razinu ukupnih imunoglobulina i protutijela protiv latentnih virusa kao što su EBV, CMV i HSV-1.****

Kronični stres zatomljuje staničnu imunost, što se *in vitro* očituje smanjenjem NK-aktivnosti, fagocitnih funkcija i limfocitne proliferacije na mitogene, a *in vivo* slabljenjem tuberkulinske reakcije u koži, aktivacijom latentnih virusnih

* Podvrste leukocita razlikuju se na temelju membranskih struktura koje se obilježavaju specifičnim monoklonskim protutijelima i analiziraju protočnim citometrom. Taj se laboratorijski postupak naziva imunofenotipizacija. Zbroj membranskih biljega (markera) karakterističnih za pojedini imunofenotipski diferencijacijski oblik leukocita naziva se »diferencijacijski skup« (engl. *cluster of differentiation, CD*). Podvrste leukocita obilježavaju se CD3, CD4, CD8 itd.

** Tvari koje pobuđuju proliferaciju limfocita *in vitro*, primjerice fitohemaglutinin (PHA)

*** od engl. *natural killer cells*

**** Epstein-Barrov virus, citomegalovirus i herpesvirus tipa 1

infekcija i slabijom proizvodnjom protutijela. Broj pomoćničkih i citotoksičkih T-limfocita (Th i Tc) obično je povišen.

Oprečno ponašanje stanične i humoralne imunoreaktivnosti zamijećeno u tim istraživanjima posljedica je različitog učinka glukokortikoida i kateholamina na razvoj limfocita tipa Th1 i Th2. Ti hormoni pomiču citokinsku ravnotežu u korist prevlasti imunoreakcije tipa 2, što će reći da se pojačavaju humoralni, a potiskuju stanični oblici imunoreakcije. To može povećati podložnost zaraznim, autoimunosnim, alergijskim i neoplastičnim bolestima, usporiti cijeljenje rana i smanjiti učinkovitost cijepljenja.

S pedijatrijskoga gledišta bitno je spomenuti da stresni doživljaji u ranom djetinjstvu mogu poremetiti razvoj imunosustava tako da se u kasnijoj dobi očituje njegova slabost ili aberantna funkcija.[21]

Koža kao dio neuroendokrinog i imunosustava

Koža i njezina glavna stanična sastavnica keratinociti, dugo su se smatrali pasivnom barijerom između vanjske okoline i unutrašnjih organa. Međutim, prije dvadesetak godina dokazano je da keratinociti mogu stvarati citokine[22] i predočavati antigene T-limfocitima.*[23] To je dovelo do shvaćanja da koža čini odjeljak imunosnog sustava.[23]

Stanične sastavnice kožnog imunosustava nalaze se u epidermisu i dermisu. Osim keratinocita to su dermalne dendritične stanice, epidermalne Langerhansove stanice, melanociti i T-limfociti koji pri recirkulaciji dolaze u kožu.[23]

Kemokini i citokini izlučeni iz keratinocita, primjerice IL-1α, IL-6, IFNγ imaju mnogobrojne učinke na migraciju upalnih stanica, proliferaciju i diferencijaciju keratinocita, na proizvodnju drugih citokina, a mogu imati i sistemski utjecaj na imunosustav. Čini se da je za imunosupresiju koja nastaje nakon izlaganja ultravioletnom zračenju odgovoran keratinocitni interleukin 10 (IL-10).

Osim opisane uloge u imunoreakcijama, koža je i sastavnica neuroendokrinoga sustava sa sposobnošću autoregulacije.[24–26] Neuroendokrine tvari u koži dijelom potječu od živčanih vlakana koja inerviraju kožu, a k tome i kožne stanice mogu stvarati i izlučivati praktički sve humoralne signalne molekule (neuropeptide i hormone) koji inače ulaze u sastav osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HHN). Živčana vlakna i upalne stanice u koži mogu otpuštati i neurotransmitore – kateholamine, serotonin i acetilkolin te peptidne neurotransmitore glutamat i aspartat. Oni aktiviraju specifične receptore na kožnim stanicama.[24,25]

Kao biološka barijera, koža je stalno podložna raznolikim stresnim faktorima iz okoline kao što su ultravioletno zračenje, patogeni, termalni i kemijski inzulti. Lokalni imunosni i neuroendokrini mehanizmi osiguravaju odgovarajuću zaštitu.

Navest ćemo nekoliko primjera iz novije literature koji pokazuju da koža sudjeluje i u sistemnim psihoneuroendokrinim reakcijama. Signali iz mozga mogu pokrenuti, modificirati i zaustaviti patološka zbivanja u koži.[27] Emocionalni stres može dovesti do egzacerbacije atopijskog dermatitisa i neurodermitisa povisujući broj eozinofila, citotoksičnih limfocita, interferona gama i IL-5.[28] Psihosocijalni činitelji uvelike utječu na kliničke manifestacije atopijskog dermatitisa.[29] Kožne lezije kod atopijskog dermatitisa sadržavaju brojna, aktivirana živčana vlakna i povećanu količinu različitih neuropeptida.[30] Kožni citokini utječu povratnom spregom na središnji živčani sustav te su u alergičnih osoba izraženi znakovi tjeskobe, depresije i emocionalne razdražljivosti, a s druge strane stanja emocionalnoga stresa pojačavaju alergijske manifestacije u koži. Tako se zatvara »začarani krug«.[31] Psorijaza je također podložna emocionalnim i neuroendokrinim utjecajima.[32] Bol, stres i strepnja nepovoljno utječu na cijeljenje rana.[33,34]

Sluznice kao dio neuroendokrinog i imunosustava

U sluznicama dišnoga, probavnog i genitourinarnoga trakta također postoje lokalni neuroendokrini sustavi poput onoga u koži. I oni su podložni utjecajima autonomnoga živčanog sustava i neurohormona, a citokini koji nastaju pri upalnim reakcijama pokreću lokalne, ali i sistemne neuroendokrine promjene.

Akutni i kronični stres nepovoljno utječu na funkcije dišnoga sustava u alergičnih i astmatičnih osoba uzrokujući disregulaciju lokalne imunosti.[35] To vrijedi i za dječju dob.[36] Psihosocijalni utjecaji iz obiteljskoga okružja utječu na pojavu, manifestacije i tijek astmatičkih napadaja u djece, i obrnuto, bolest djeteta utječe na obiteljsku situaciju tako da se zatvara »začarani krug«.[37]

Neuroendokrini odjeljak probavnoga sustava obuhvaća oko sto milijuna živčanih i neurosekretornih stanica. Regulira motilitet, egzokrine i endokrine funkcije te mikrocirkulaciju u probavnom sustavu. Zajedno sa stanicama sluznice, stanicama imunosustava u Peyerovim pločama i stijenci te citokinima čini moćan neuroimunoendokrini kompleks koji neki autori slikovito nazivaju »utrobnim mozgom«. Između njega i psihoneuroendokrinog sustava na razini organizma kao cjeline postoji recipročna komunikacija kojoj se pripisuju funkcionalne promjene probave pri emocionalnim i stresnim stanjima[38,39] te bolesti sa psihosomatskom komponentom kao što su želučani ulkus i ulcerozni kolitis.[40,41]

Crijevni imunosustav štiti organizam od patogenih mikroorganizama, ali s druge strane uspostavlja toleranciju na normalnu bakterijsku floru i na nutritivne antigene. Poremećaj tih funkcija rezultira senzibilizacijom te alergijskim i autoimunosnim reakcijama.[38,39]

Otkriće uloge *H. pylori* osporilo je gledišta koja su vrijed želučane sluznice pripisivala psihosomatskim mehanizmima, ali se u novije vrijeme ponovo naglašava njihovo značenje.[40]

Psihosomatski mehanizmi sudjeluju i u patogenezi ulceroznoga kolitisa.[41] Kronični stres, nepovoljne životne okolnosti i depresija mogu uzrokovati relaps te bolesti. U patogenezi ulceracija sudjeluju sustavne neuroendokrine promjene u sklopu osi HHN te lokalne promjene koje uključuju izlučivanje CRF-a iz crijevnoga neuroendokrinog sustava, aktivaciju mast-stanica i poremećaj odnosa bakterijske flore i sluznice. Također dolazi do poremećaja crijevnoga motiliteta i transporta tekućine kroz stijenku.[41]

Psihoneuroimunologija u pedijatriji

Pretraživanjem podatkovne baze MEDLINE uz pomoć odrednica *psychoneuroimmunology AND (child OR infant)* nalazimo 42 navoda u razdoblju od 1983. do 2007. godine http://gateway.ut.ovid.com/gw1/ovidweb.cgi?Titles+Display=1&S=IDNJHKELKFIJKN00D), a pretraživanjem baze PubMed uz pomoć odrednice *psychoneuroimmunology* i ograničenja na *humans* i *age 0 to 18 years* nalazimo 80 navoda u razdoblju od 1989. do 2007. godine. http://www.ncbi.nlm.

* APC, prema engl. *antigen presenting cells*

nih.gov/entrez/query.fcgi?DB=pubmed. Zainteresirani čitatelji upućuju se na navedene internetske poveznice radi podrobnijeg pretraživanja znanstvene i stručne literature.

Funkcije imunosustava, neuroendokrinoga sustava i osi HHN uvelike ovise o dobi. Znamo da razvoj imunosustava koji je počeo u fetalnom razdoblju ne završava nakon rođenja, nego se nastavlja u novorođenačkoj i dojenačkoj dobi, pa i kasnije. Jednako vrijedi za neuroendokrini sustav na razini organizma kao cjeline te na razini pojedinih organskih sustava. Poremećaji razvoja i funkcije tih sustava zbog izlaganja nepovoljnim činiteljima kao što su prijevremeni porod, nedovoljna opskrba imunoglobulinima putem placente ili majčina mlijeka, izlaganje alergenima te djelovanje psihosocijalnih i drugih stresora u ranom razdoblju života, mogu ostaviti trajne posljedice u obliku slabosti imunosustava ili veće sklonosti alergijskim ili autoimunosnim reakcijama (primjerice juvenilnom dijabetesu).[21,42–44] Pritom treba uzeti i prenatalne psihosocijalne činitelje jer stresogeni utjecaji kojima je izložena trudnica utječu na sastav i količinu hormona i protutijela što prolaze kroz placentu, kao i na endokrinu i imunosnu funkciju same placente.[44] Već od 7. do 9. tjedna gestacije fetalno-decidualna struktura proizvodi niz hormona, neuropeptida i citokina (uključivši i CRH, hipotalamusni hormon koji oslobađa kortikotropin) tako da placenta funkcionira »poput osi HHN«.[45] Novija istraživanja pokazuju da placentarni CRH koordinira izlučivanje majčinih i fetalnih hormona čija razina konačno pokreće porod. Stres utječe na izlučivanje placentarnoga CRH i tako može ubrzati termin poroda. To čine i intraamnionske infekcije jer potiču stvaranje i izlučivanje proinflamatornih citokina IL-1β, IL-6 i TNFα u fetalnim ovojnicama i placenti, a ti citokini pojačavaju izlučivanje prostaglandina i placentarnoga CRF-a. Budući da placentarni CRF pojačava izlučivanje citokina, uspostavlja se začarani krug povratne sprege koji rezultira prijevremenim porodom.

S obzirom na blisku (»simbiotsku«) psihološku povezanost majke i djeteta u prvim mjesecima života,[46] nepovoljni utjecaji kojima je izložena majka prenose se na dijete ne samo u obliku kvalitete skrbi, hranjenja i sl. nego i na mnogo suptilnije načine. To može utjecati i na razvoj imunosustava.

U veće djece, psihosocijalni činitelji i popratne neuroendokrine promjene mogu primjerice utjecati na titar protutijela i postvakcinalnu reakciju nakon cijepljenja[47,48] te na klinički tijek reumatoidnog artritisa,[49] atopijskog dermatitisa,[50] neurodermitisa[28–30,51] i astme.[52,53] U adolescenata je opisan negativan utjecaj psihosocijalnih stresnih činitelja na obolijevanje od influence[54] i na titar protutijela nakon cijepljenja protiv influence[55] te na intenzitet kožnih reakcija odgođenog tipa.[56] U djevojaka koje su njihovi partneri zlostavljali utvrđena je povišena razina IFNγ i drugih proinflamatornih citokina.[57]

Zaključak

Vidimo da opći neuroendokrini mehanizmi koji djeluju na razini organizma kao cjeline utječu na funkciju imunosustava, slično kao što utječu i na vegetativne funkcije drugih organa. Putem tih mehanizama mogu na imunosustav djelovati različiti fizički i psihosocijalni stresori. Promjene imunoreaktivnosti koje nastaju pod utjecajem neuroendokrinih regulacijskih mehanizama nisu kvalitativne nego kvantitativne, to jest ne očituju se na specifičnosti imunoreakcije nego na njezinu intenzitetu ili brzini. Utjecaj neuroendokrinih mehanizama na imunost moguć je zato što stanice imunosustava izražavaju receptore za širok spektar hormona i neurotransmitora. Sa svoje strane, imunosustav proizvodi brojne neurotransmitore i hormone, pa njima – kao i svojim specifičnim signalnim molekulama citokinima – povratno djeluje na endokrine žlijezde i mozak. To je mehanizam putem kojega aktivacija imunosustava dovodi do emocionalnih i kognitivnih promjena koje se očituju u obliku »bolesničkog ponašanja« (engl. *sickness behavior*) u sklopu zaraznih, autoimunosnih i neoplastičkih bolesti. Budući da se u djece, pogotovo u prvim mjesecima života, imunosustav i neuroendokrini sustav još razvijaju i dozrijevaju, nepovoljni (stresogeni) utjecaji mogu ostaviti trajne posljedice u obliku oslabljene imunoreaktivnosti ili povećanog rizika od alergijskih ili autoimunosnih bolesti.

Nova saznanja o sistemnom nadzoru imunosti i poznavanje povratnih veza između imunosustava, endokrinih žlijezda i središnjega živčanog sustava pridonose boljem poznavanju fiziologije imunosustava i patofiziologije bolesti u kojima imunosustav sudjeluje, ali za sada još nisu dovela do praktičnih implikacija glede mogućih terapijskih postupaka. Jedan smjer istraživanja ide prema mogućnosti primjene neurofarmaka koji bi utjecali na sinaptički prijenos i neuroendokrinu sekreciju i tim putem na imunosustav. Drugi autori predlažu i istražuju primjenu biheviorističkih i drugih psihijatrijskih/psihosocijalnih intervencija kojima bi se na svjesnoj ili podsvjesnoj razini ispravili ili pojačali mehanizmi obrane (engl. *coping*).[58,59] U tom bi pogledu psihoneuroimunologija bila područje tzv. vezne (suradne) psihijatrije (engl. *liaison psychiatry*). S obzirom na specifičnosti dječje dobi, poželjne su preventivne mjere i rad s roditeljima.

Kratice u tekstu

ACTH – adrenokortikotropni hormon (kortikotropin)
CD – od engl. *cluster of differentiation*; skup diferencijacijskih biljega na staničnoj membrani
CMV – citomegalovirus
CRF – hipotalamusni faktor koji u hipofizi oslobađa izlučivanje kortikotropina/ACTH (od engl. *corticotropin releasing factor*)
EBV – Epstein-Barrov virus
HHN – (os) hipotalamus–hipofiza–nadbubrežna žlijezda
HSV-1 – virus herpesa simpleksa tipa 1 (od engl. *herpes simplex virus*)
IFN – interferon
IL – interleukin
NK-stanice – prirođenoubilačke stanice/limfociti (od engl. *natural killer cells*)
Tc-limfociti – citotoksični limfociti; sinonim: CD8-limfociti
Th-limfociti – pomoćnički limfociti (od engl. *T-helper*); sinonim: CD4-limfociti
Th1-limfociti – pomoćnički limfociti koji pomažu imunoreakcije staničnoga tipa
Th2-limfociti – pomoćnički limfociti koji pomažu imunoreakcije humoralnog tipa
TGF – transformirajući faktor rasta (od engl. *transforming growth factor*)
TNF – činitelj tumorske nekroze (od engl. *tumor necrosis factor*)

LITERATURA

1. *Boranić M.* Centralni nervni sistem i imunitet. Liječ Vjesn 1980;102: 602–8.
2. *Boranić M.* Centralni nervni sustav i imunitet. Lij vjesn 1990;112: 329–34.

3. *Sabioncello A.* Imunoreaktivnost osoba izloženih akutnom i kroničnom stresu. U: Boranić M, ur. Psihoneuroimunologija. Zagreb: Školska knjiga; 2007 (u tisku)
4. *Wright CE, Strike PC, Brydon L, Streptoe A.* Acute inflammation and negative mood: mediation by cytokine activation. Brain Behav Immun 2005;19:345–50. 20:274–6.
5. *Pollak Y, Yirmiya R.* Cytokine-induced changes in mood and behavior: implications for 'depression due to a general medical condition', immunotherapy and antidepressive treatment. Int J Neuropsychopharmacol 2002;5:389–99.
6. *Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A i sur.* Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. Arch Gen Psychiatry 2001;58:445–52.
7. *Maier SF, Watkins LR.* Cytokines for psychologists: implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. Psychol Rev 1998;52:155–62.
8. *Margetic B, Aukst-Margetic B, Bilic E, Jelusic M, Tambic Bukovac L.* Depression, anxiety and pain in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Eur Psychiatry 2005. 20:274–6.
9. *Morag M, Yirmiya R, Lerer B, Morag A.* Influence of socioeconomic status on behavioral, emotional and cognitive effects of rubella vaccination: a prospective, double blind study. Psychoneuroendocrinology 1998;23:337–51.
10. *Viljoen M, Koorts AM.* A role for proinflammatory cytokines on the behavioral disturbance and cognitive decline in chronic renal failure patients. Clin Nephrol 2004;61:227–9.
11. *Montalban X, Rio J.* Interferons and cognition. J Neurol Sci 2006; 245:137–40.
12. *Nicoletti R, Porro CA, Brighetti G i sur.* Long-term effects of vaccination on attentional performance. Vaccine 2004;22(29–30):3877–81.
13. *Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A i sur.* Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. Arch Gen Psychiatry 2001;58:445–52.
14. *Harding D, Brull D, Humphries SE, Whitelaw A, Montgomery H, Marlow N.* Variation in the interleukin-6 gene is associated with impaired cognitive development in children born prematurely: a preliminary study. Pediatr Res 2005;58:117–20.
15. *McEwen BS, Stellar E.* Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. Arch Intern Med 1993;153:2093–101.
16. *Pivac N.* Osovina hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda i stres. U: Boranić M, ur. Psihoneuroimunologija. Zagreb: Školska knjiga; 2007 (u tisku).
17. *Chrousos GP, Gold PW.* Editorial:A helathy body in a healthy mind – and vice versa: The damaging power of »uncontrollable« stress. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:1842–1845.
18. *Tsogos C, Chorousos GP.* Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. J Psychosomat Res 2002;53: 865–871.
19. *Dekaris D, Sabioncello A, Mazuran R, Svoboda-Beusan I, Racunica NL, Tomasic J.* Multiple changes of immunologic parameters in prisoners of war. Assessments after release from a camp in Manjaca, Bosnia. JAMA 1993;270:595–599.
20. *Hickie I, Bennett B, Lloyd A, Heath A, Martin N.* Complex genetic and environmental relationships between psychological distress, fatigue and immune functioning: a twin study. Psychol Med 1999;29:269–77.
21. *Graham JE, Christian LM, Kiekolt-Glaser JK.* Stress, age and immune function: toward a lifespan approach. J Behav Med 2006;29:389–400.
22. *Grone A.* Keratinocytes and cytokines. Vet Immunol Immunopathol 2002;88:1–12.
23. *Bos JD, Kapsenberg ML.* The skin immune system: progress in cutaneous biology. Immunol Today 1993;14:75–8.
24. *Scholzen T, Armstrong CA, Bunnet NW, Luger TA, Olerud JE, Ansel JC.* Neuropeptides in the skin: interactions between the neuroendocrine and the skin immune system. Exp Dermatol 1998;7:81–96.
25. *Slominski A, Wortsman J.* Neuroendocrinology of the skin. Endocrine Rev 2000;21:457–487.
26. *Luger TA.* Neuromediators – a crucial component of the skin immune system. J Dermatol Sci 2002;30:87–93.
27. *Urpe M, Buggiani G, Lotti T.* Stress and psychoneuroimmunologic factors in dermatology. Dermatol Clin 2005;23:609–17.
28. *Raap U, Werfel T, Jäger B, Scmidt-Ott G.* Atopische Dermatitis und psychischer Stress. Hautarzt 2003;54:925–9.
29. *Buschke-Kirschbaum A, Geiben A, Hellhammer D.* Psychobiological aspects of atopic dermatitis: an overview. Psychother Psychosom 2001; 70:6–16.
30. *Raap U, Kapp A.* Neuroimmunological findings in allergic skin diseases. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005;5:419–24.
31. *Hashizume K, Takigawa M.* Anxiety in allergy and atopic dermatitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2006;6:335–9.
32. *Niemeier V, Klein H, Gieler U, Schill WB, Kupfer J.* Stress und Psoriasis – eine psychoneuroimmunologische Studie. Psychother Psychosom Med Psychol. 2005;55:20–8.
33. *Kiecolt-Glaser JK, Page GG, Marucha PT, McCallum RC, Glaser R.* Psychological influences on surgical recovery. Perspectives from psychoneuroimmunology. Am Psychol 1998;53:1209–18.
34. *Marucha PT, Kiekolt-Glaser JK, Favagehi M.* Mucosal wound healing is impaired by examination stress. Psychosom Med 1998;60:362–5
35. *Marshall GD.* Neuroendocrine mechanisms of immune dysregulation: applications to allergy and asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2004;93 Suppl 1:S11–S17.
36. *Steinhausen HC.* Allergie und Psyche. Monatsschr Kinderheilk 1993; 141:285–92.
37. *Celano MP.* Family processes in pediatric asthma. Curr Opin Pediatr 2006;18:539–44.
38. *Shanahan F.* Brain-gut axis and mucosal immunity: a perspective on mucosal psychoneuroimmunology. Semin Gastrointest Dis 1999;10: 8–13.
39. *Murch S.* Allergy and intestinal dysmotility – causal or coincidental links? J Ped Gastroenterol Nutr 2005;41(suppl 1):S14–S16.
40. *Jones MP.* The role of psychosocial factors in peptic ulcer disease: beyond *Helicobacter pylori* and NSAIDs. J Psychosom Res 2006;60 (4):407–12.
41. *Mawdsley JE, Rampton DS.* Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. Gut 2005;54:1481–91.
42. *Coe CL, Lubach GR.* Critical periods of special health relevance for psychoneuroimmunology. Brain Behav Immun 2003;17:3–12.
43. *Sepa A, Frodi A, Ludvigsson J.* Could parenting stress and lack of support/confidence function as mediating mechanisms between certain environmental factors and the development of autoimmunity in children? A study within ABIS. Ann NY Acad Sci 2002;958:431–5.
44. *Ruiz RJ, Avant KC.* Effects of maternal prenatal stress on infant outcomes: a synthesis of the literature. Adv Nurs Sci 2005;345–55.
45. *Ruiz RJ, Fullerton J, Dudley DJ.* The interrelationship of maternal stress, endocrine factors and inflammation on gestational length. Obstet Gynecol Surv 2003;58:415–28.
46. *Beck-Dvoržak M, Grubić M.* Medicinska psihologija djeteta. U: Mardešić D, ur. Pedijatrija, 7. izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2003, str. 47–66.
47. *Morag M, Morag A, Reichenberg A, Lerer B, Yirmiya R.* Psychological variables as predictors of rubella antibody titers and fatigue – na prospective, double-blind study. Psychiatr Res 1999;33:389–95.
48. *Morag M, Yirmiya R, Lerer B, Morag A.* Influence of socioeconomic status on behavioral, emotional and cognitive effects of rubella vaccination: a prospective, double blind study. Psychoneuroendocrinology 1998;23:337–51.
49. *Straub RH, Harle P.* Stress, hormones and neuronal signals in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. The negative impact on chronic inflammation. Med Klin (München) 2005:100:794–803.
50. *Hashiro M, Okumura M.* The relationship between the psychological and immunological state in patients with atopic dermatitis. J Dermatol Sci 1998;16:231–5.
51. *Niemeier V, Kupfer J, Al-Abesie S, Schill WB, Gieler U.* Forsch Komplementarmed 1999;6 Suppl 2:14–8.
52. *Steinhausen HC.* Allergie und Psyche. Monatsschr Kinderheilk 1993; 141:285–92.
53. *Celano MP.* Family processes in pediatric asthma. Curr Opin Pediatr 2006;18:539–44.
54. *Cohen S, Doyle WJ, Turner R, Alper CM, Skoner DP.* Sociability and susceptibility to the common cold. Psychol Sci 2003;14:389–95.
55. *Burns VE, Carroll D, Drayson M, Whitham M, Ring C.* Life events, perceived stress and antibody response to influenza vaccination in young, healthy adults. J Psychosom Res 2003;55:569–72.
56. *Smith AJ, Vollmer-Conna U, Bennett B, Hickie IB, Lloyd AR.* Influences of distress and alcohol consumption on the development of delayed-type hypersensitivity skin response. Psychosom Med 2004;66:614–9.
57. *Woods AB, Page GG, O'Campo P, Pugh LC, Ford D, Campbell JC.* The mediation effect of posttraumatic stress disorder symptoms on the relationship of intimate partner violence and IFN-gamma levels. Am J Community Psychol 2005;36:159–75.
58. *Pacheco-Lopez G, Engler H, Niemi MB, Schedlowski M.* Expectations and associations that heal: immunomodulatory placebo effects and its neurobiology. Brain Behav Immun 2006;20:430–6.
59. *Boranić M.* Konceptualni sustavi o podrijetlu i liječenju bolesti. U: Boranić M, ur. Psihoneuroimunologija. Zagreb: Školska knjiga; 2007 (u tisku).