

A PSZICHONEUROIMMUNOLÓGIA KIALAKULÁSA**Somogyi István, Szekeres György, Szendi István**
Szegedi Tudományegyetem, Pszichiátriai Klinika, Szeged

A pszichoneuroimmunológia az ideg-, a hormonális és az immunrendszert egységes és integrált védekező szuperrendszer részeinek tekintő, a köztük lévő kapcsolatokat kutató interdiszciplináris tudományterület. Önállóvá az 1980-as évek elejére vált. Lényege az a paradigmaváltás, hogy az immunrendszer nem független, hanem a neuroendokrin rendszerrel együtt az adaptáció szolgáltatában álló egységes, összetett és integrált hálózat interaktív részrendszere. A kifejezést először Robert Ader használta 1980-ban az Amerikai Pszichoszomatikus Társaság elnöki székfoglalójában¹. A *Psychoneuroimmunology* című önálló folyóirat első száma 1981-ben jelent meg². A pszichoneuroimmunológia előzményei közé tartoznak többek között a pszichofarmakológia azon megfigyelései, hogy a gyógyszerek hatása függ az adott szervezet aktuális állapotától, továbbá a neuroendokrinológia azon megállapítása, hogy az endokrin működések csak az idegrendszerrel való kölcsönhatások összefüggésében érthetők meg, valamint a pszichoneuroendokrinológia felismerése, hogy ezen (al)rendszerek között kétirányú hatások léteznek. Mélyebb gyökerei pedig a hagyományos orvoslás alapvetően „holisztikus” szemléletében erednek.

A pszichológus Ader a 70-es évek elején patkányokon végzett, ízavertió kondicionált tanulási vizsgálatai során lett figyelmes egy váratlan és kezdetben mellékesnek tűnő körülményre. Az averzió kialakítására kellemtelen gastrointestinalis izgalmat okozó, immunsuppresszív ciklofoszfamidot használtak, és a társított, feltételes ízingerrel való ismételt találkozás nemcsak az adott folyadék elutasítását váltotta ki, hanem egyes állatok elhullását is, továbbá a – később elemzett – mortalitási ráta összefüggött az egyszeri kondicionálási próba során használt feltételes ízinger (szacharin) koncentrációjával. Végiggondolva a tapasztalatokat, Ader arra a következtetésre jutott, hogy a ciklofoszfamid immunsuppresszív hatását is kondicionálták, és a laboratóriumi környezet egyébként küszöb alatti patogén ingerei iránt a kondicionált állatok érzékenyebbé válhattak. Azaz úgy tűnt, hogy az immunválasz klasszikus kondicionálással módosítható³. Ezt követően Ader és az immunológus Nicholas Cohen szisztematikus vizsgálatban mutatták ki, hogy a ciklofoszfamiddal kiváltott averzív feltételes ingernek ismételt kitétt kondicionált állatokban csökkent a birkavörösvértestekkel szembeni antitestválasz a feltételes ingernek ismételt ki nem tett kondicionált és a nem kondicionált állatokhoz képest is⁴. Az azóta eltelt időszakban széles körű irodalmi igazolást nyert a gazdaszervezetek nem specifikus válaszainak [például a természe-

tesölősejt- (NK-) aktivitásnak], valamint a különböző antitest és sejtszintű védekező mechanizmusainak különböző kondicionált és nem kondicionált ingerek (újában antigének) hatására bekövetkező módosíthatósága. A jelenség élettani jelentőségét autoimmun betegségben szenvedő (lupushajlamos, mesterségesen kiváltott arthritis) vagy szövetbeültetésen átesett állatok állapotának javításában mutatták ki először. Sőt, már 1992-ben beszámoltak egy szisztémás lupus erithematosus (SLE)-ben szenvedő gyermek kezelése során alkalmazott kondicionálás hatásáról⁵.

Az immunitás módosítása neuralis és neuroendokrin mechanizmusainak feltárásában – koruk nemzetközi tudományos közvéleménye előtt jórészt ismeretlenül – úttörő szerepe volt orosz kutatóknak, akik a pavlovi elvek deriválásával már az 1920-as években vizsgálatokat kezdtek az immunválasz (például hővel, taktilis ingerekkel való) klasszikus kondicionálásának lehetőségeivel kapcsolatban⁶. A magyar Szentiványi Andor 1950-es évek végén végzett, a hypothalamus és az anafilaxiás válaszok kapcsolatát elemző ingerléses és laesiós vizsgálatai⁷ a paraszimpatikus idegrendszer és az immunszabályozás viszonyának részletes kutatását inspirálták. John Hadden az 1970-es évek elején kimutatta, hogy a lymphocytáknak adrenoreceptorai vannak, és ezek befolyásolása az immunfunkciók szabályozását módosítja, az alfa-adrenerg-stimuláció potenciál, a béta-adrenerg ezután gátol egyes lymphoproliferatív válaszokat⁸. Ezután igazolták a c-AMP és c-GMP szerepét ezen folyamatokban, valamint a muszkarinerg stimuláció T-sejtes citotoxicitást aktiváló hatását is. Az 50-es évek közepétől a mikrobiológus Fred Rasmussen és követői a fizikai és szociális stressz különböző vírusfertőzések lezajlására kifejtett hatását vizsgálták pszichiáter tanácsadókkal kialakított szisztematikus állatkísérleteikben⁹. George Solomon a 60-as évek közepén az autoimmun betegek élet-történeti és személyiségi sajátosságait vizsgálta. Kimutatta, hogy a rheumatoid arthritisben szenvedő páciensek egészséges rokonai közül azok, akik szervezetében a betegség immunológiai markerének tekinthető reumatoid faktor (anti-IgG) nem volt kimutatható, a pszichológiai egészség normális mintázatot mutatott, míg azok, akiknél a reumatoid faktor kimutatható volt (és mégsem lettek betegek), pszichológiailag egészségesek voltak. Ez arra utalt, hogy az autoimmun betegség iránti feltételezhető genetikai hajlammal szemben a pszichológiai egészség kedvező hatást fejthetett ki¹⁰. Solomon ezután szisztematikus állatkísérletes vizsgálatokat kezdett laboratóriumában, majd az el nem fogadottság miatti tízéves

kényszerű szünet után, a 80-as években az AIDS-kutatásban tért vissza erre a tudományterületre. Hugo Besedovsky az 1970-es években elkezdte összegyűjteni a neuroendokrin-immun hálózat elemeit az immunválaszok idegi és hormonális hatásainak vizsgálatával. Kimutatta, hogy különböző antigénekkal végzett immunizáció központi idegrendszeri eredetű endokrin változásokhoz vezethet, valamint, hogy az antitesttermelés csúcspontján megnövekszik (akár százszorosára) a ventromedialis hypothalamus neuronjainak tüzelési gyakorisága¹¹. Kimutatta a kortikoszteroidok immun-suppresszív hatását és a szimpatikus idegrendszer több elemének aktivitáscsökkenését az immunrendszer aktiválódásakor. Immunsejtek kultúrájának *in vitro* ingerlése után nyert felülülő a plazma hypophysisfüggő kortikoszteroid-szintjének emelkedését és az agyi noradrenalin szint csökkenését eredményezte¹². Besedovsky és kollégái munkásságának köszönhetően kezdett először szélesebb tudományos körökben is elfogadottá válni a homeosztatisz folyamatok integrált megközelítése és a pszichoneuroimmunológiai felfogás. Edwin Blalock mutatta ki először, hogy a lymphocytákban agyi neuropeptidok és hypophysis-hormonok találhatóak¹³. Az agyi és immunfolyamatok közötti kapcsolat molekuláris és biokémiai meghatározása már megbecsülést váltott ki a pszichoneuroimmunológia számára. Mára elfogadottá vált, hogy agyi peptidok és receptoraik megtalálhatók az immunrendszeren belül, az aktivált immunrendszer termékei pedig neurotranszmitterként működnek.

A humorális út mellett az agy és az immunrendszer közötti kommunikáció másik típusú csatornája az úgynevezett kemény huzalozású, azaz a közvetlen neuronális beidegzések hálózata. A kutatás ezen iránya kevésbé teoretikus inspirációjú, alapvetően empirikus megfigyelésekre alapult. Az egyik kiindulópont a magyar Selye János 1950-es, a stressz és az adrenokortikoid szteroidok kapcsolatát kimutató vizsgálata¹⁴, valamint a stressz immunitásra kifejtett hatásának felismerése. Ezt követték azon megfigyelések, hogy az agysérülések befolyásolhatják az immunválaszokat. Meghatározó év az 1981-es, Bulloch és Moore leírta a csecsemőmirigy agytörzsi és gerincvelői innervációját¹⁵, David Felten pedig az elsődleges (thymus, csontvelő) és másodlagos immunszerveket (lép, nyirokcsomók) behuzalozó noradrenerg szimpatikus neuronhálózatot, amely közvetlen, szinapszisszerű, neuroeffektor kapcsolatokat alkot T-lymphocyták és macrophagok számára¹⁶. Ezek az innervációs mintázatok előhuzalozottak, a fejlődés kezdeti szakaszán kialakulnak, és hatással vannak az immunrendszer sajátos ontogenezisére is.

A kutatások harmadik területe a különböző betegségek lefolyása, az immunműködések, valamint az érzelmi és élethelyzeti stresszállapotok összefüggéseinek megfigyelése. Legintenzívebben a jelentős veszteségélmények és a depressziós állapotok immunfunkciókra kifejtett hatását elemezték. Vizsgálták az egyetemisták immunműködését vizsgaidőszakban, Alzheimer-kóros betegek családtagjait, válási krízist nehezen feldolgozókat, úgynevezett spontán remisszióba került rákos betegeket. A

humán kutatások eredményei egyelőre azonban csupán néhány általánosabb következtetés levonásához elegendők. Számos pszichoszociális esemény képes stresszt kiváltani, ám számos tényezőtől függ a kiváltott „stressz” hatása. A stresszállapotok képesek hatást gyakorolni a sejtközvetítette és a humorális immunválaszokra, valamint a gazdaszervezet nem specifikus reakcióira. Növelhetik vagy akár csökkenthetik az immunológiailag közvetített betegségek iránti fogékonyságot, lehetővé tehetik egyes gyenge vagy lappangó vírusfertőzések manifesztálttá válását. Az azonban máig nem igazolt, hogy a betegségek iránti fogékonyság megváltozása az immunitás stresszállapotok által kiváltott megváltozásával közvetlen oksági kapcsolatban van-e¹⁷.

Mai tudásunk szerint legalább két úton kommunikál egymással az ideg- és az immunrendszer: a vegetatív idegrendszeren és a hypophysealis neuroendokrin rendszeren keresztül. Mindkét úton kémiai jelek keletkeznek, amelyeket a lymphocyták és más immunsejtek felszínén lévő receptorok felismernek, és befolyásolják az immunológiai válaszkésztséget. Az aktivált lymphocyták neuropeptideket és hormonokat termelnek, amelyeket felismerve az idegrendszer további válaszokat indukál a hypothalamusban, a vegetatív és az endokrin rendszerben és a viselkedésben. Az aktív immunsejtekből emellett citokinek és hírvivő anyagok is felszabadulnak, amelyek az immunsejtek közötti interakciók modulálása mellett a központi idegrendszer működését is befolyásolják. Az aktív transzport révén az agyba jutó citokinek aktiválják az astrocytákat és a microglia sejteteket, amelyek válaszként többek között citokinek is termelnek. A citokinek jelentős befolyást gyakorolnak a dopaminerg, a noradrenerg és a szerotonerg neurotranszmisszióra. A citokin kaszkádból az interleukin (IL) -2-t a „betegviselkedéssel” és az alvással, az IL-2-t és részben a tumornekrozis-faktor (TNF)- α -t emlékezteti és más kognitív károsodásokkal hozták összefüggésbe, schizophreniában IL-2-hiperszekréciót, depresszív zavarokban pedig IL-6-túltermelést mutattak ki¹⁸. Valószínű azonban, hogy nem egyes citokinek mutatnak specifitást, inkább sajátos mintázatú citokinaktivitás lehet összefüggésben különböző mentális zavarokkal. Feltételezhető, hogy a viselkedés és az immunfolyamatok közötti többszörös kapcsolatok teszik lehetővé, hogy a nem specifikus stresszváltozások mellett a kiváltó tényezők által indukált sajátos válaszmintázatok és az esetleges specifikus immunválaszok viszonylagosan eltérő változásokhoz vezessenek a gazdaszervezetben.

Mint láthattuk, a tudományterület alapjainak lerakásában és a továbbfejlődés inspirálásában Selyének és Szentiványinak egyaránt jelentős szerepe volt. Nyomdokukban járnak azok a hazai kutatók, akik áttekintő tanulmányok összeállítása mellett (Kovács¹⁹, Lázár²⁰) sclerosis multiplexben és szisztémás lupus erithematosusban immunológiai eltéréseket vizsgálnak (Baraczka és munkatársai²¹), egyes mentális zavarokkal együtt járó immunológiai eltérésmintázatok felderítésében (Barsi és munkatársai²², Kálmán és munkatársai²³, Szakács és munkatársai²⁴) és bizonyos immunközvetített betegségek pszichoterápiás vonatkozásainak vizsgálatában

(Tábit²⁵) is szerepet vállalnak.

A pszichoneuroimmunológia-interakciók további kutatása az összetevők szisztematikus változtatásának kutatásával lehetséges. A védekezőhálózat részletes felderítése lehetőséget nyújthat majd immunológiai betegségek viselkedéses és hormonális befolyásolásához csakúgy, mint egyes mentális, neurológiai és endokrinológiai betegségek immunösszetevőinek megértéséhez és befolyá-

solásához. A kutatások robbanásszerű szaporodása azonban óvatosságra int, és az eredmények összehasonlíthatóságának és értelmezhetőségének érdekében rendelkezésre álló számos módszer és technika tudatos használatának szükségességére hívja fel a figyelmet. Lényeges az immunológiai eljárások elvének megértése, előnyeinek és korlátainak pontos ismerete²⁶.

IRODALOM

1. Ader R. Presidential address: psychosomatic and psychoimmunologic research. *Psychosom Med* 1980;42:307-22.
2. Ader R (ed). *Psychoneuroimmunology*. New York: Academic Press; 1981.
3. Ader R. Letter to the editor: behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosom Med* 1974;36:183-4.
4. Ader R, Cohen N. Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosom Med* 1975; 37:333-40.
5. Olness K, Ader R. Conditioning as an adjunct in the pharmacotherapy of lupus erythematosus. *J Dev Behav Ped* 1992;13:124-5.
6. Metalnikov S, Chorine V. Role des réflexes conditionnels dans l'immunité. *Ann Inst Pasteur* 1926;40:893-900.
7. Szentivanyi A, Szekely J. Anaphylaxis and the nervous system IV. *Ann Allergy* 1958;16:389-92.
8. Hadden JW, Hadden EM, Middleton E. Lymphocyte blast transformation: I. Demonstration of adrenergic receptors in human peripheral lymphocytes. *J Cell Immunol* 1970;1: 583-95.
9. Rasmussen AF Jr, Marsh JT, Brill NQ. Increased susceptibility to herpes simplex in mice subjected to avoidance-learning stress or restraint. *Proc Soc Exp Biol Med* 1957;96:183-9.
10. Solomon GF, Moos RH. The relationship of personality to the presence of rheumatoid factor in asymptomatic relatives of patients with rheumatoid arthritis. *Psychosom Med* 1965;27:350-60.
11. Besedovsky HO, Sorkin E, Felix R, Haas H. Hypothalamic changes during the immune response. *Eur J Immunol* 1977;7:323-5.
12. Besedovsky HO, del Rey AE, Sorkin E. Lymphokine containing supernatants from Con A-stimulated cells increase corticosterone blood levels. *J Immunol* 1981;126:385-7.
13. Blalock JE, Smith EM. Human leukocyte interferon: structural and biological relatedness to adrenocorticotrophic hormone and endorphins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77:5972-4.
14. Selye J. *Stress*. Montreal: ACTA; 1950.
15. Bulloch K, Moore RY. Innervation of the thymus gland by brain stem and spinal cord in mouse and rat. *Am J Anat* 1981;162:157-66.
16. Felten SY, Olschowka JA. Noradrenergic sympathetic neural innervation of the spleen: II. Tyrosine hydroxylase (TH)-positive nerve terminals from synaptic-like contacts on lymphocytes in the splenic white pulp. *J Neurosci Res* 1987;18:37-48.
17. Ader R. On the development of psychoneuroimmunology. *Eur J Pharmacol* 2000;405:167-76.
18. Müller N, Ackenheil M. Psychoneuroimmunology and the cytokine-network in the CNS: implications of psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol & Biol Psychiat* 1998;22:1-33.
19. Kovács M. „Pszichiátrioimmunológia” – pszichiátriai betegségek a pszichoneuroimmunológia tükrében. *Psychiat Hung* 1999;14:534-47.
20. Lázár I. *Pszichoneuroimmunológia*. Budapest: Mens Sana Hung; 1991.
21. Baraczka K, Nekam K, Pozsonyi T, Jakab L, Szongoth M, Sesztak M. Concentration of soluble adhesion molecules (sVCAM-1, sICAM-1 and sL-selectin) in the cerebrospinal fluid and serum of patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus with central nervous involvement. *Neuroimmunomodulation* 2001;9:49-54.
22. Barsi J, Rihmer Z, Lajos J, Czece É, Varga M, Arató M. Csökkent celluláris immunitás endogén depressziós és mániás betegekénél. *Ideggy Szle* 1989;42:336-40.
23. Kálmán J, Juhász A, Kanka A, Szekeres Gy, Janka Z. Antihippokampális immunglobulinszintek paranoid szki-zofrén betegek szérumban. *Psychiat Hung* 1997;12: 201-8.
24. Szakács R, Kálmán J, Juhász A, Laird G, Dickens P, Janka Z. Szérum és liquor interleukin-6 szintek vizsgálata Alzheimer-betegségben, valamint demens és nem demens Down-kóros személyeknél. *Neuropsychopharmacol Hung* 2001;3:125-30.
25. Tábit S. *Pszichoonkológia: Új utak a rákbetegségek pszichoterápiájában*. *Komplement Med* 1998;6:2-13.
26. Vedhara K, Fox JD, Wang ECY. The measurement of stress-related immune dysfunction in psychoneuroimmunology. *Neurosci Biobehav Rev* 1999;23:699-715.