

PSIHONEUROIMUNOLOGIJA

dr.sc. Katja Gotovac

Osnovni mehanizmi funkcioniranja imunostava

Imunostav se sastoji od bijelih krvnih stanica, **leukocita**, koje svojom neprekidnom **recirkulacijom** osiguravaju stalni imunostni nadzor organizma. Sve stanice imunostava nastaju u primarnim limfnim organima (koštana srž, timus) u kojima rastu i dozrijevaju, a zatim se sele u periferne limfne organe (limfni čvorovi, slezena i limfno tkivo sluznica). Iz perifernih limfnih organa stanice mogu ući u optok, cirkulirati organizmom te se ponovo vraćati u limfne organe. U leukocite ubrajamo **granulocite**, **monocite/makrofage** i **limfocite**. Te stanice prepoznaju pojedine dijelove virusa i bakterija kao "strane", ne-vlastite ili "opasne" molekule prema kojima započinju i moduliraju svoje imunološke reakcije tako da konačni ishod bude uklanjanje cijelog mikroorganizma. Takve strane molekule koje pokreću imunološku reakciju nazivamo **antigenima**. Antigeni su po kemijskoj strukturi najčešće bjelanjčevine, no polisaharidi i lipidi također mogu biti antigenični.

Intaktna koža je prva prepreka na koju nailaze mikroorganizmi pri pokušaju ulaska u organizam. Nepatogeni mikroorganizmi, koji normalno obitavaju na koži, stvaraju takav mikrookoliš koji onemogućava ostalim mikroorganizmima da se nasele. Mukozne membrane kojima su obložene usna šupljina, pluća i crijeva dodatno otežavaju prodor virusima i bakterijama jer se u mukoznoj tekućini, slini i suzama nalaze antimikrobne tvari (npr. lizozim). Međutim, ako je koža oštećena i patogen probije tu prvu liniju obrane nailazi na novi niz prepreka koje im postavlja imunostav.

Kada patogen, dakle, uđe u organizam pokreće niz mehanizama koji dovode do upale. Prve stanice na koje će naići su tkivni makrofazi i granulociti. Ovo su relativno velike stanice koje se mogu kretati uokolo i nespecifično **fagocitirati** sve patogene. Tkivne makrofage kože nazivamo Langerhansovim, a jetre Kupfferovim stanicama, dok glija stanice fagocitiraju patogene u moždanom tkivu, a astrociti u plućima. Nakon što uvuku patogen u svoju unutrašnjost, razgrade ga enzimima u fagosomu i ubiju ih. Taj se mehanizam, kao i svi prije opisani, zbog svoje neselektivnosti prema patogenima, naziva mehanizmom **urođene imunosti**. Tijekom fagocitoze makrofazi izlučuju **citokine** (topive molekule koje omogućavaju komunikaciju među stanicama) koji prenose signale drugim stanicama (granulocitima, limfocitima) da se okupe u upaljenim tkivu. Istovremeno se na sistemskoj razini potiče sinteza **proteina akutne faze** u stanicama jetre, aktivira se hematopoeza u koštanoj srži i povisuje se temperatura tijela. Nakon fagocitoze i razgradnje patogena, stanice slične makrofazima (tzv. antigen prezentirajuće stanice ili APC) **prerađuju antigene** tj. cijepaju pojedine veće molekule patogena na manje peptidne fragmente (9 do 15 aminokiselina), te ih izlažu na svojoj površini. Tako priređeni peptidni fragmenti prezentiraju se T-limfocitima. Ti limfociti na svojoj površini imaju specifične **T-stanične receptore** (TCR), kojima prepoznaju i vezuju točno određeni peptidni fragment patogena. Peptidni fragmenti nalaze se na površini APC-a "uzglobljeni" u utoru molekule glavnog kompleksa tkivne podudarnosti, **MHC** (od eng. "major histocompatibility complex"). T-limfociti, naime, uspješno prepoznaju antigene samo ako su im prezentirani u sklopu vlastitih MHC molekula (**dvojno ili MHC združeno prepoznavanje**). Svaka jedinka ima karakterističnu ekspresiju MHC molekula tako da bi se moglo reći kako MHC molekule tvore svojevrsan "molekularni identitet vlastitog". Naime, T-limfociti jedne jedinice neće prepoznati antigen ako je prezentiran u sklopu MHC molekula druge jedinice. Postoje dva tipa MHC molekula: molekule **MHC klase I** prezentiraju citotoksičkim T-limfocitima peptidne fragmente koji potječu od virusa, a molekule **MHC klase II** prezentiraju pomoćničkim T-limfocitima peptidne fragmente najčešće porijeklom od fagocitiranih ili unutarstaničnih bakterija.

Prvi susret djevičanskih T- ili B-limfocita s antigenom za koji su specifični, u pravilu se ne odvija na mjestu ulaska antigena u organizam, već u najbližem limfnom čvoru u koji antigen dospjeva limfom ili stanicama. Nakon kontakta s antigenom samo oni limfociti koji su ga prepoznali mogu se aktivirati, umnažati i izlučivati potrebne citokine. Tako se formira klon stanica koji potom

uništava samo one antigene za koji je specifičan, a ostale ostavlja na miru. Zbog svoje specifičnosti prema točno određenom antigenu i visokog stupnja kontrole takve imunološke reakcije, ove mehanizme nazivamo mehanizmima **stečene imunosti**. Nadalje, neki od tih T- i B-limfocita postaju dugoživući limfociti s **memorijom** koji, u slijedećem susretu s istim antigenom (ponovna infekcija), reagiraju brže i učinkovitije (sekundarna imunološka reakcija).

Limfociti

B-limfociti su stanice odgovorne za **humoralne mehanizme** obrane posredovane antitijelima (imunoglobulinima). Nakon specifičnog prepoznavanja antigena i uz pomoć određenih citokina B-limfociti dozrijevaju u **plazma-stanice** koje u kratkom roku (žive 2 do 3 dana) proizvedu velike količine specifičnih antitijela (do 2000 molekula u sekundi). Specifična antitijela se razlikuju po molekularnoj građi i biološkim svojstvima (razlikujemo 5 klasa imunoglobulina: IgM, IgG, IgA, IgE i IgD) te su važna, napose, u obrani od ekstracelularnih patogena. Mogu neutralizirati topive antigene (npr. bakterijski toksini), pospješiti fagocitozu ili aktivirati sustav komplementa (Tablica 1).

Tablica 1. Karakteristike imunoglobulina.

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
<i>Fizikalne karakteristike</i>					
relativna molekulska masa	150 000	160 000	900 000	180 000	190 000
subklase	$\gamma 1, \gamma 2, \gamma 3, \gamma 4$	$\alpha 1, \alpha 2$	-	-	-
koncentracija u serumu (gl^{-1})		c.2	c.1	c.0.03	c.0.0002
<i>Biološke funkcije</i>					
aktivacija komplementa:					
klasični put	$\gamma 1, \gamma 2, \gamma 3$	-	++	-	-
alternativni put	+	+	-	-	-
opsonizacija	$\gamma 1, \gamma 2$	+	-	-	+
ADCC	$\gamma 1, \gamma 3$	-	-	-	-
vezanje za mastocite	-	-	-	-	++
vezanje za eozinofile	$\gamma 1, \gamma 2, \gamma 3$	-	-	-	+
prolaz kroz mukozu	-	++	+	-	-
prolaz kroz placentu	$\gamma 1, \gamma 2, \gamma 3, \gamma 4$	-	-	-	-

Prema funkciji T-limfocite dijelimo u **T-pomoćničke i T-citotoksičke** limfocite. Pomoćnički T-limfociti (Th) reguliraju aktivnost drugih stanica; pomažu razvoj B-limfocita u plazmastanice te stvaranje antitijela, pojačavaju citotoksičku i fagocitnu aktivnost makrofaga te urođenoubilačkih NK-stanica (od eng. "natural killer") te određuju koji će tip imunološke reakcije prevladavati u pojedinom slučaju. Naivni Th0-limfociti se, naime, nakon prepoznavanja antigena "odlučuju" i usmjeravaju u proizvodnji tipova citokina presudnih za konačni ishod imunološke reakcije. Tako Th2-limfociti luče citokine (interleukin (IL)-4, IL-5, IL-10 i IL-13) koji potiču B-limfocite na proizvodnju antitijela, a Th1-limfociti luče interferon- γ (IFN- γ), IL-2 i faktor nekroze tumora (TNF) koji dodatno aktiviraju makrofage i citotoksičke T-limfocite čime se imunološka reakcija amplificira. Glavna zadaća citotoksičkih T-limfocita (Tc) je specifično razaranje ciljane stanice koja je npr. zaražena virusom i to se zbiva u direktnom dodiru dviju stanica. Konačno, NK-stanice su veliki limfociti bogati granulama koji imaju urođenu sposobnost citotoksičkog ubijanja svih ciljnih (tumorskih ili stanica zaraženih virusom) stanica s kojima su u bliskom dodiru. Presudni su u mehanizmima urođene obrane od virusa i unutarstaničnih patogena, a posebno su djelotvorni u ubijanju onih zaraženih stanica koje su "oblijepljene" (**opsonizirane**) specifičnim antitijelima. Taj mehanizam nazivamo o antitijelima ovisna stanična citotoksičnosti ili ADCC (od eng. antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity).

Citokini

Imunološke reakcije su u osnovi vrlo "agresivni" i biodestruktivni mehanizmi. Zato je nužno da budu vrlo dobro kontrolirane kako ne bi naštetile vlastitom organizmu. Ta se kontrola ostvaruje preciznom i složenom komunikacijom između svih stanica koje sudjeluju u imunološkom odgovoru, a možemo je zamisliti kao neprekidni protok informacija o tome što i kako pojedina stanica smije ili mora raditi u određenoj fazi imunološke reakcije. Leukociti komuniciraju s drugim stanicama u neposrednom kontaktu ili pomoću topivih molekula koje izlučuju, a koje nazivamo **citokinima**. To su topivi glikoproteini, male molekularne mase koje stvaraju i izlučuju stanice imunostava, a presudni su za finu regulaciju imunoloških reakcija. Leukociti sintetiziraju citokine prema potrebi ili ih pohranjuju u svojim unutarstaničnim granulama te ih otpuštaju nakon što prime odgovarajući signal od drugih stanica. Otpušteni citokini se vežu za svoj receptor na površini ciljane stanice i tako joj prenose signal. Djelovanje citokina na točno određeni tip stanica osigurava se raspodjelom njihovih receptora na membrani. Drugim riječima, citokin može prenijeti signal samo onoj stanici koja ima receptor za dotični citokin. Citokini mogu djelovati lokalno, na stanicu koja ih je izlučila (**autokrino** djelovanje) ili na stanice u neposrednoj okolini (**parakrino** djelovanje), a krvnim optokom dopijevaju do udaljenih stanica (**endokrino** djelovanje). Nekada su se citokini nazivali prema tipu stanica koja ih je izlučila (monokini, limfokini), no danas se uvriježio zajednički naziv **interleukini** (IL). Osim na stanice imunostava, citokini mogu djelovati na stanice drugih tkiva i organa (npr. stanice epitela krvnih žila, živčani završeci neurona) koje imaju odgovarajući receptor. Najznačajniji učinci citokina na stanice imunostava su kontrola njihovog rasta i dozrijevanja, poticanje aktivacije i diobe stanica, usmjeravanje pokretljivosti stanica (kemotaksija) te regulacija citotoksičnog djelovanja. Treba imati na umu da se istovremeno izlučuje više različitih citokina te da konačni ishod imunološke reakcije ovisi o njihovom ukupnom djelovanju.

Ispitivanje imunostava

Iz sasvim razumljivih razloga, najčešći izvor stanica za istraživanje imunološkog statusa u ljudi je periferna krv. Imunološki status se može ispitati određivanjem **enumerativnih i funkcionalnih** parametara. Enumerativno se određuje broj i postotak pojedinih populacija leukocita (T-, B-, NK-stanice, aktivirane ili memorijske stanice). Sposobnost stanica da vrše svoju funkciju određuje se *in vitro* nakon što se određeni tip stanica, čiju funkciju želimo ispitati, izdvoji iz pune krvi. Funkcionalnim testovima određuje se na primjer: sposobnost T-limfocita da se dijele i proizvode citokine, citotoksička sposobnost NK-stanica te fagocitna sposobnost granulocita. U uzorcima seruma ili sline određuje se pojava i titar antitijela protiv pojedinih virusa (Epstein-Barr, Herpes), a određivanje citokina u serumu ili u stanicama koje ih proizvode također može biti koristan podatak. Osim po funkcionalnim karakteristikama, pojedine vrste stanica razlikujemo na temelju površinskih molekula koje eksprimiraju bilo konstitutivno bilo nakon aktivacije, ili u određenom stadiju razvoja (Tablica 2.).

Osnovni principi neuroimunoloških interakcija

Iako je Hans Selye još tridestih godina opisujući "opći adaptacijski sindrom" kao odgovor na stres pretpostavio međudjelovanje živčanog, hormonskog i imunostava, bilo je potreban čitav niz istraživanja kako bi se potvrdila ta teorija. Živčani sustav, naime, smatrao se imunološki privilegiranim područjem organizma u koje, zbog krvno-moždane barijere, stanice imunostava ne mogu prodrijeti. Imunosustav je, s druge strane, opisivan kao samoregulirajući, autonoman i o živčanom sustavu neovisan. U kasnim sedamdesetim počinje se razvijati **psihoneuroimunologija**. Ova grana je interdisciplinarnim istraživanjima u proteklih 25 godina pokazala kako se imunoregulacijski procesi odvijaju pod kontrolom mozga i obrnuto, kako imunostav utječe na živčane i hormonske funkcije, te na ponašanje. Interakcije između živčanog i imunostava su od presudnog značaja, ne samo u fiziološkoj regulaciji, nego i u patološkim stanjima kao što su bolne kronične upale (arthritis, pankreatitis), autoimune degenerativne bolesti (Multipla skleroza) ili virusne

Tablica 2. Karakteristike stanica imunostava.

	Tip stanice	Funkcija	Fenotip		Djelotvorne pri zaštiti od:
			mirujuće stanice	aktivirane stanice	
Specifičnost	Limfociti				
	B	stvaranje At prezentacija Ag	CD20	CD23	izvanstaničnih patogena
	T		TCR, CD3 CD45RA (naivne) CD45RO (memorijske)	CD71, HLA-DR CD45RA ⁺ RO ⁺	
	T _h	imunoregulacija	CD4		
	T _c	citotoksičnost	CD8		unutarstaničnih patogena, stanica tumora
Nespecifičnost	NK	citotoksičnost			
	Monociti	citotoksičnost fagocitoza			
	Makrofagi	citotoksičnost fagocitoza prezentacija Ag			svih patogena
	Granulociti (PMN)	citotoksičnost fagocitoza			

infekcije živčanog tkiva (neuro-AIDS). Precizna molekularno-anatomska saznanja o osnovnim principima neuroimunoloških interakcija dobivena su primjenom novijih neurobioloških, neuroanatomskih i imunobioloških metoda te korištenjem metoda molekularne biologije. Uočeno je da se suradnja ovih sustava temelji na komunikacijskoj mreži zajedničkih signalnih molekula. Živčani završeci (aferentni senzorni, simpatički i parasimpatički) direktno inerviraju primarne i sekundarne limfne organe i u bliskom su kontaktu sa stanicama imunostava. Na površini leukocita nalaze se receptori za neurotransmitore (kateholamine, acetilkolin, dopamin, opiate), hormone (kortikosteroidi, prolaktin, hormon rasta) i neuropeptide (arginin vasopresin, supstanca P) koji *in vitro* ili *in vivo* djeluju imunoregulacijski. Citokini, oslobođeni iz aktiviranih imunoloških stanica, djeluju na osovinu hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HPA-osovina), a putem svojih receptora u mozgu mijenjaju ponašanje jedinke. Nadalje, limfociti mogu sami, uz citokine, proizvoditi neurohormone, neuropeptide i neurotransmitore koji na mjestu upale djeluju autokrino ili parakrino. S druge strane, za mnoge je citokine pokazano da se sintetiziraju i oslobađaju iz moždanih stanica (Tablica 3.). Neuroimunološki dijalog odvija se na periferiji, u mikrookolišu upaljenog

Tablica 3. Glasnici u neuroimunološkom dijalogu.

<i>Glasnici živčanog sustava</i>	
Neurotransmitori	Noradrenalin (postganglijski simpatički neuroni) Acetilholin (postganglijski parasimpatički neuroni) Ekscitacijske amino-kiseline (aspartat, glutamat; primarni aferentni neuroni)
Neuropeptidi	Supstanca P (senzorni neuroni, vagus i primarni spinalni aferentni neuroni) Neuropeptid Y (postganglijski simpatički neuroni) Vasoaktivni intestinalni polipeptid (postganglijski parasimpatički neuroni) Opioidi (postganglijski simpatički; postganglijski parasimpatički i senzorni neuroni)
Faktori rasta i neurotrofini	
<i>Glasnici imunostava</i>	
Citokini	Interleukini (IL-1, IL-6) Interferoni (IFN) Faktor nekroze tumora (TNF- α)
Faktori rasta	

područja u kojeg je prodro antigen, što nazivamo «lokalni dijalog» (eng. «local talk»). Uslijed lokalne upale, raste razina imunoloških medijatora (citokini, prostanglandini, histamin) koji pojačavaju otpuštanje neurotransmitora iz perifernih živčanih završetaka. Lokalno otpušteni neurotransmitori i neuropeptidi utječu na daljnju sintezu i otpuštanje citokina, neurotrofina i faktora rasta kako iz imunoloških stanica tako i ostalih okolnih stanica (fibroblasti, endotelne stanice) i tako se ostvaruje kratka pozitivna povratna sprega u neuroimunološkom dijalogu. Periferni živčani završeci aferentnim putovima prenose informaciju o upali u središnji živčani sustav čime neuroimunološki dijalog postaje «udaljeni dijalog» (eng. »tele talk»). Drugi oblik «tele» komunikacije između imuno- i središnjeg živčanog sustava odvija se endokrinim djelovanjem citokina koji, otpušteni u krvni optok, cirkulacijom dospjevaju do mozga, a u mozak prodiru na mjestu gdje je krvno-moždana barijera oslabljena. Citokini utječu na neuroendokrine regulacijske centre u hipotalamusu pojačavajući rad HPA- i hipotalamo-simpatoadrenomedularne osovine. Ekspresija citokinskih receptora na neuronima je ograničena, no citokini na njih djeluju i indirektno. U glija stanicama potiču sintezu bioaktivnih molekula, histamina i prostanglandina, koji potom stimuliraju neurone na oslobađanje neurotransmitora i neuropeptida. Ova duga povratna sprega neuroimunološke komunikacije «zatvara» se simpatičkom i parasimpatičkom inervacijom kojima se iz mozga nadzire i regulira

imunost sustav. Hormoni, neurotransmitori i neuropeptidi djeluju na različitim i gotovo svim razinama imunološke reakcije od razvoja i diferencijacije stanica, aktivacije i proliferacije limfocita do migracije stanica, proizvodnje i otpuštanja citokina te ekspresije citokinskih receptora.

«Bolesno ponašanje» - neuroimunološki odgovor u infektivnim bolestima

Nespecifični simptomi koji prate infekciju ili upalu uključuju porast temperature te očigledne promijene u ponašanju oboljele jedinice. Oboljeli se osjeća slabije, pospano i umorno, nije zainteresiran za zbivanja u svojoj okolini, povlači se u sebe, letargičan je, čak i depresivan te gubi osjete gladi i žeđi. To je stanje koje nazivamo **bolesnim ponašanjem**, a zbog svoje općenitosti ovi se simptomi smatraju neugodnima, ali ipak banalnim.

Hart je 1988. godine predložio da se simptomi bolesnog ponašanja zajedno sa povišenom temperaturom tumače kao visoko organizirana strategija kojom se organizam bori protiv infekcije. Povišena tjelesna temperatura potiče proliferaciju imunoloških stanica te otežava rast i razmnožavanje mnogim bakterijama i virusima. Raspoloživa količina cinka i željeza u plazmi smanjuje se pri povišenoj temperaturi, a ti su elementi vitalni za rast bakterija. Količina energije potrebna za porast i održavanje povišene tjelesne temperature prilično je velika jer se metabolički procesi ubrzavaju oko 13% za svaki 1°C. Slijedom toga ostaje vrlo malo raspoložive energije za bilo koje druge aktivnosti osim onih koje osiguravaju proizvodnju topline.

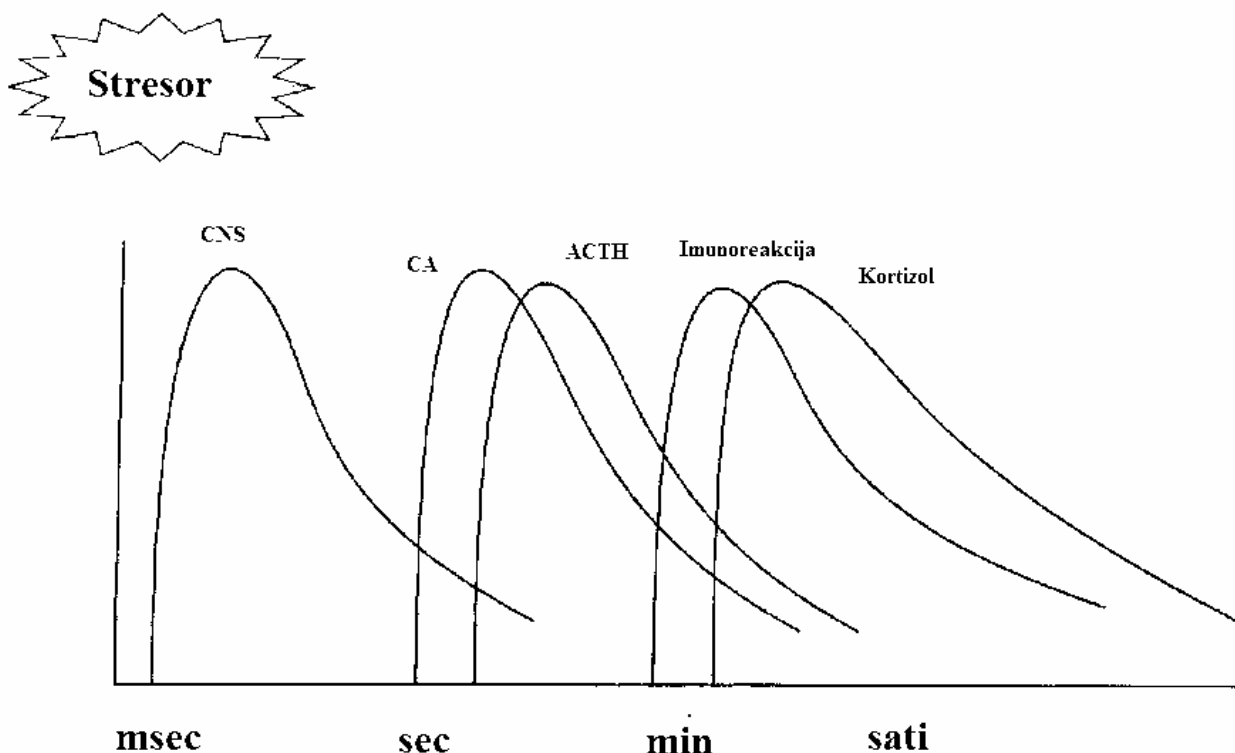
Isti oni molekularni signali koji nadziru lokalne upalne procese odgovorni su i za usklađivanje svih komponenti sistemskog odgovora na infekciju - metaboličkih, fizioloških i komponenti ponašanja. Ti molekularni signali potječu od **proupalnih citokina**: IL-1, IL-6, faktor nekroze tumora (TNF)- α i interferona (IFN) koje sintetiziraju i otpuštaju aktivirani monociti i makrofagi. Proupalne citokine, kao i ostale citokine, karakterizira **pleotropizam** (imaju različiti učinak ovisno o tipu stanice na koju djeluju) i **redundancija** (različiti citokini imaju iste biološke učinke).

Dokazi koji su upućivali na ulogu citokina u generiranju bolesnog ponašanja došli su, dijelom, iz kliničke prakse. Upotrebom rekombinantnih citokina u tretmanima pacijenata oboljelih od tumora i drugih bolesti, uočeno je da bolesnici, osim što imaju simptome slične prehladi, često zapadaju u stanja depresije ili pojačane podražljivosti. Takvi bi simptomi nestali po prestanku citokinske terapije. Uslijedili su pokusi na eksperimentalnim životinjama koji su potvrdili kako primjena proupalnih citokina ili lipopolisaharida (LPS, sastojak stanične stijenke gram-negativnih bakterija) izaziva letargiju, anoreksiju i povlačenje od okoline kod tih životinja. Praćenjem gena, c-fos, ili njegovog proteinskog produkta, Fos, koji služe kao markeri neuronske aktivnosti, znanstvenici su uspjeli identificirati koje se regije mozga aktiviraju pri perifernoj administraciji LPS-a. Uočena je važna uloga vagusa u prijenosu signala s periferije u nucleus tractus solitarius (NTS), a od tuda dalje u centralne jezgre amigdale, paraventricularne jezgre hipotalamusa, supraoptičke jezgre te jezgre strija terminalis. Lokalno proizveden IL-1 veže se za svoje receptore na abdominalnim vagusnim neuronima što pojačava njegovu živčanu aktivnost. Oslobođeni glutamat djeluje na kateholaminergičke neurone NTS-a i od tuda se signal širi dalje u paraventricularne i preoptičke jezgre hipotalamusa. Centralne jezgre amigdale mogu biti pobuđene ovim putem ili pak preko parabranchialnih jezgara. Djelovanje IL-1, koji se sintetizira u samim moždanim stanicama, isprva je ograničeno na područje cirkumventrikularnih organa i horoidnog pleksusa, a potom sporom difuzijom kroz krvno-moždanu barijeru, djeluje i na moždani parenhim. Tako se direktno aktiviraju područja area postrema i basolateralne amigdale. Projekcije basolateralne amigdale posreduju u inhibiciji socijalne aktivnosti, dok one iz aree postreme doprinose u aktivaciji HPA-osovine.

Stres i imunoreaktivnost

Sposobnost organizma da pojačava odnosno utišava pojedine vitalne funkcije kao odgovor na različite vanjske i unutarnje zahtjeve i time se prilagođava novonastalim uvjetima, Sterling i Eyer su definirali kao **alostazu**. Ako **homeostazu** opišemo kao stabilnost fizioloških sustava neophodnih za

održanje života - tjelesna temperatura, razina glukoze, zasićenost kisikom i pH - alostaza definira razliku između sustava koji su presudni za život, i onih koji služe pri održavanju ravnoteže između njih, reagirajući na promjene okoline i samog organizma tijekom životnog vijeka. Drugim riječima, alostaza je postizanje stabilnosti putem stalnih promjena, a njezini primarni sustavi su HPA-osovina, simpatoadrenalni te imunostav. Kod zdravog čovjeka fiziološki se mehanizmi lako i brzo prilagođavaju promjenama te "uključuju" i "isključuju" sinkronizirajući odgovor prema zahtjevima okoline. Amplituda alostaze viša je u zdravlju nego u bolesti i viša je kod mlađih jedinki u odnosu na starije. Kada promjene fizioloških procesa, u smislu povećanja i smanjenja aktivnosti, postanu učestale, postupno se iscrpljuju organi i tkiva organizma te ga dovode u stanje **alostatskog opterećenja**, odnosno, podložnosti prema različitim bolestima. Svaka adaptivna reakcija, naime, ako je kratkotrajna, za organizam znači zaštitu, međutim, njezina dugotrajna aktivacija postaje štetna. Glukokortikoidi sudjeluju u alostazi osiguravajući dostupnost energetske rezervama i potičući hranjenje. Njihova pretjerana aktivnost, zbog ponavljane aktivacije HPA-osovine, dovodi do porasta razine inzulina te pojačanog odlaganja masti (stanje alostatskog opterećenja) čime će se pospješiti procesi arterioskleroze i hipertenzije, a organizam učiniti podložnim infarktu miokarda. Drugi primjer su kateholamini i steroidni hormoni koji, unutar granica alostaze, sudjeluju u recirkulaciji i pregrupiranju imunoloških stanica na mjesto upale te reguliraju sekreciju citokina i kemokina. Kronična aktivnost tih istih medijatora, međutim, alostatsko je opterećenje zbog imunosupresivnog djelovanja.



Slika 1. Teorijska krivulja akutnog stresnog odgovora

Kratice: CNS, središnji živčani sustav; CA, kateholamini; ACTH, adenokortikotropni hormon

Stresna je reakcija također sastavni dio alostaze jer svojim fiziološkim i bihevioralnim reakcijama omogućava preživjeti u iznenadnoj opasnosti (gazela koja bježi pred lavom), a njezini glavni medijatori isti su oni koji sudjeluju u održavanju dnevnih ciklusa aktivnosti i mirovanja - HPA-osovina i simpatoadrenalni sustav. Ona je, dakle, korisna, poželjna i neophodna **adaptivna reakcija** koja ima za cilj izvući organizam iz stanja stresa i ponovo uspostaviti homeostazu. Početnu fazu stresne reakcije karakterizira pozitivna povratna sprega (feedback) pa svaka nova reakcija potiče

slijedeću i doprinosi razvoju cjelokupnog stresnog odgovora. Pri tome kateholamini osiguravaju trenutačni dotok energije vitalnim organima i aktiviraju moždane strukture, a imunološke stanice se pregrupiraju na periferiju kako bi osigurale zaštitu od mogućeg ranjavanja i infekcije. Nešto kasnije, uključuje se kontrolni mehanizam (hormon kortizol) koji negativnom povratnom spregom, sporo djelujući, nastoji smiriti silovitost stresne reakcije te je "isključiti" kao bi se ponovo počela uspostavljati ravnoteža (Slika 1). Moguće patološke posljedice stresne reakcije treba tražiti upravo u ovom njezinom dijelu kada se može dogoditi da homeostatski mehanizmi kontrole zakažu ili ne budu odgovarajući. Stres, bez obzira na to je li stvaran ili zamišljen, znatno doprinosi alostatskom opterećenju na četiri osnovna načina: (a) učestalim ponavljanjem stresne reakcije kroz duže vremensko razdoblje zbog niza različitih stresora koji slijede jedan za drugim ili su iznimno teški, (b) pretjeranim izlaganjem stresnim medijatorima zbog nemogućnosti prilagodbe na istu vrstu stresora, (c) nemogućnost organizma da "isključi" stresni sustav i konačno, (d) uslijed neadekvatnog hormonskog odgovora u stresnoj reakciji te gubitka kontrolnih mehanizama, omogućena je pretjerana aktivnost ostalim sustavima (npr. upalnim citokinima) čije je djelovanje nerijetko biodestruktivno. Posljedice pretjeranog ili preslabog fiziološkog odgovora stresnog sustava mogu pridonijeti razvoju već postojećih bolesti ili otvoriti mogućnost početku novih patoloških procesa. Osim toga, bihevioralni odgovor na stresor može se sastojati od poznate reakcije "borbe ili bijega" ili, pak, što je čest slučaj kod ljudi, uključiti ponašanja koja sama po sebi postaju prijatnijom zdravljom kao što su pretjerano uzimanje hrane, alkohola, pušenje ili bilo koji drugi oblik ovisnosti. Sposobnost adaptiranja ili pokretanja stresne reakcije može biti promijenjena uslijed genetičkih faktora ili ranijih životnih iskustava, a posebice u doba ranog razvoja, pa se tako znatno povećava mogućnost lošeg utjecaja stresa na kasniji tijek života. Iako su osnovni fiziološki principi stresne reakcije isti bez obzira na veliku raznolikost stresora, konačan odgovor pojedinca uvelike ovisi o njegovim individualnim karakteristikama. Dok se **introceptivni stresori** (crijevne infekcije, mukozne upale, unutrašnja krvarenja) obrađuju kao visceralne informacije, posredovane na subkortikalnoj razini, **ekstroceptivni** (psihološki) stresori, uključuju korteks (hipotalamus, amigdalnu, limbički sustav te prefrontalni korteks) koji sudjeluje u podešavanju stresnog odgovora prema nekom kontekstu. Konačan odgovor pojedinca na stres znatno će ovisi o dobi, spolu, reproduktivnom statusu, općem psihosomatskom, zdravstvenom i nutritivnom stanju, odnosno o nizu genetičkih i okolišnih faktora, s jedne, te o karakteru stresora (intenzitet, trajanje i učestalost) s druge strane.

Aktivnost imunostava odvija se u okviru vlastitih alostatskih granica, no ostali sustavi, hormoni HPA-osovine i/ili kateholamini, također utječu na aktivnosti i redistribuciju imunoloških stanica. Zato se pri procjeni utjecaja stresa na imunost, pored broja i odnosa pojedinih subpopulacija leukocita i njihovih funkcija (proizvodnja proupalnih citokina, urođenoubilačka i fagocitna aktivnost) obavezno prati razina glukokortikoida i/ili ostalih stresnih hormona (prolaktin, endorfin, hormoni štitnjače). Ispitivanja humanih i animalnih modela pokazala su da na tijek imunološke reakcije utječu psihološke promjene, ponašanje i raspoloženje, a o utjecaju stresa na zdravstveno stanje zaključujemo, u prvom redu, iz korelacijskih analiza. Podaci su, međutim, nerijetko oprečni što je posljedica utjecaja specijes-specifičnih razlika, činjenice da različite vrste stresora kao i njihovo trajanje različito djeluju na pojedine stanice imunostava te individualnih razlika u sposobnosti prihvaćanja i odupiranja stresorima. Poznato je da stanice imunostava slijede cirkaldijalne ritmove i različito reagiraju na stres ovisno o dobu dana, menstrualnom ciklusu te godišnjem dobu. Danas je, općenito, prihvaćeno da akutni djeluje stimulacijski, dok kronični stres snažno oslabljuje imunoreaktivnost organizma. Najčešće bolesti povezane s trajnim ili produženim stresnim reakcijama su peptički ulkus, ulcerativni kolitis, reumatoidni artritis, astma, hipertenzija, zatim psihički poremećaji kao depresija i posttraumatski stresni poremećaj, neurodegenerativne bolesti (Alzheimerova bolest) te rak.

Nezadovoljavajući ili promijenjen odgovor stresnog sustava povezan je s pojačanom osjetljivošću prema autoimunostim i upalnim bolestima. Pretjerano jaka reakcija HPA-osovine u upali može imitirati hiperkortizolemiju te tako povećati podložnost infektivnim agensima i tumorima,

ali i pružiti zaštitu od autoimunskih ili upalnih bolesti. Suprotno tome, oslabljena HPA-osovina može imitirati stanje nedostatka glukokortikoida, slijedom čega se povećava opasnost od razvoja autoimunskih i upalnih bolesti. Kod pacijenata s aktivnim reumatoidnim artritisom pokazana je snižena ili normalna cirkardijalna razina adenokortikotropina (ACTH) i kortizola, unatoč povišenim razinama IL-1 i IL-6. Ti su pacijenti slabije odgovarali na stres izazvan operativnim zahvatom. Za ulcerativni kolitis ili astmu poznato je da se simptomi bolesti mogu pogoršavati ili jenjavati, ovisno o općem stanju pacijentova duha (pesimizam ili optimizam), odnosno, o proživljenim stresnim epizodama. Najčešće ispitivan model utjecaja akutnog stresa na imunološke funkcije je visoka razina stresa kod studenata u vrijeme ispita. Imunološki status studenata određivan je neposredno prije samog ispita kao i u vrijeme ispita. Tijekom stresnog perioda uočena je smanjena aktivnost NK-stanica, snižena mitogenima ili antigenima potaknuta proliferativna sposobnost limfocita, snižena proizvodnja INF- γ te povišena proizvodnja antitijela na herpesvirus. Pojedina istraživanja ukazala su na povećani rizik razvoja virusnih infekcija gornjih dišnih putova nakon stresnih situacija (ispit) ili u obiteljima s nesređenim životnim situacijama. Negativna iskustva, nadalje, odražavaju su na težinu i trajanje virusnih infekcija. Rekurentne infekcije herpesvirusom povezane su sa stresom, što se može objasniti supresijom stanične imunosti, koja u normalnim uvjetima održava kontrolu nad latentnim virusom. U prospektivnoj studiji u kojoj je praćena grupa ispitanika koji su izgubili posao uočene su brojne promjene neuroendokrinih i imunoloških funkcija. Neke su promjene bile prolaznog karaktera, međutim, rizični faktori za kardiovaskularne bolesti nađene su i dvije godine nakon gubitka namještenja. Iznimno stresne životne situacije mogu iscrpiti sposobnost odupiranja pojedinca i dovesti do stanja depresije. Afektivne promijene pratio će promijene u adaptacijskim sustavima što će se odraziti i na imunosustav. To je mogući mehanizam kojim se objašnjavaju brojne promijene imunoreaktivnosti karakteristične za stanje depresije.

Preporučena literatura:

Knjige:

- Schedlowski M, Tewes U: Psychoneuroimmunology. An Interdisciplinary Introduction. Kluwer Academic/Plenum Publisher, 1999, New York
- Janeway CA: Immunobiology. 5th ed Travers P, Walport M, Shlomchik M: Garland Publishing, 2001, New York and London

Radovi u stručnim časopisima:

- Blalock JE. The syntax of immune-neuroendocrine communication. *Immunol Today* 1994, 15: 504-511
- Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995, 332: 1351-1362
- Felten SY, Felten DL. Neural-Immune interactions. *U: Bloom F (ed.) Progress in Brain Research* 1994, 100: 157-162
- Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol* 2005, 5:243-51
- McEwen BS. Protective and Damaging Effects of Stress Mediators. *N Engl J Med* 1998, 338: 171-179
- O'Leary A. Stress, emotion, and human immune function. *Psychol Bull* 1990, 108: 363-382
- Sabioncello A, Gotovac K, Vidović A, Gagro A, Markotić A, Rabatić S, Dekaris D: The immune system under stress. *Period biol* 2004, 106: 317-323
- Sterling P, Eyer J: Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. *U: Fisher S, Reason J (eds.) Handbook of Life Stress, Cognition and Health.* New York, John Wiley, 1988, 629-649

- Sternberg EM. Neural-immune interactions in health and disease. *J Clin Invest* 1997, 100: 2641-2647
- Watkins RL, Maier SF, Goehler LE. Cytokine-to-brain communication: a review and analysis of alternative mechanisms. *Life Sci* 1995, 57: 1011-1026