

2015

UNIVERZA NA PRIMORSKEM  
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN  
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

ZAKLJUČNA NALOGA

ZAKLJUČNA NALOGA

DUŠEVNE MOTNJE, IMUNOLOŠKI ODGOVOR IN  
PSIHONEVROIMUNOLOGIJA

KLJUČEVŠEK

ANJA KLJUČEVŠEK

UNIVERZA NA PRIMORSKEM  
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN  
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

Zaključna naloga

**Duševne motnje, imunološki odgovor in psihonevroimunologija**

(Mental disorders, immunological response and psychoneuroimmunology)

Ime in Priimek: Anja Ključevšek

Študijski program: Biopsihologija

Mentor: izr. prof. dr. Gorazd Drevenšek

Koper, september 2015

## Ključna dokumentacijska informacija

Ime in PRIIMEK: Anja KLJUČEVŠEK

Naslov zaključne naloge: Duševne motnje, imunološki odgovor in psihonevroimunologija

Kraj: Koper

Leto: 2015

Število listov: 48

Število slik: 14

Število tabel: 1

Število referenc: 106

Mentor: izr. prof. dr. Gorazd Drevenšek

Ključne besede: psihonevroimunologija, živčni sistem, imunski sistem, stres, duševne motnje

Izvleček: Psihonevroimunologija je področje v znanosti, ki se ukvarja z raziskovanjem dvosmernih povezav med psihološkimi in vedenjskimi dejavniki ter živčnim, imunskim in endokrinim sistemom. Ti sistemi so večino časa v interakciji, različni notranji in zunanji dejavniki pa lahko spreminjajo njihovo delovanje, ter s tem porušijo telesno homeostazo. Posledice so vidne v spremenjenem sproščanju hormonov, živčnih prenašalcev ter imunskih mediatorjev, ki vplivajo na pojav telesnega in psihičnega slabega počutja. Eden izmed glavnih predmetov raziskav se nanaša na vplive stresa na delovanje imunskega sistema. Ob stresnem odzivu se namreč aktivirajo tako živčni, endokrini kot imunski sistem, ki preko dvosmerne komunikacije vplivajo eden na drugega. Spremembe in neravnovesje v delovanju sistemov vodijo v pojav in napredovanje različnih duševnih motenj, kot so depresija, shizofrenija, avtizem ter neurodegenerativne bolezni, ki predstavljajo vse bolj pomembno področje raziskovanja. Razumevanje delovanja in povezanosti telesnih in psiholoških sistemov lahko prinese koristne spremembe pri obravnavanju bolezni in motenj v klinični praksi, obenem pa je usmerjeno k celostnem obravnavanju človeka, ki poleg telesnih značilnosti vključuje tudi njegove ostale lastnosti, kot so osebnost, vedenje ter način življenja.

## Key words documentation

Name and SURNAME: Anja KLJUČEVŠEK

Title of the final project paper: Mental disorders, immunological response and psychoneuroimmunology

Place: Koper

Year: 2015

Number of pages: 48

Number of figures: 14

Number of tables: 1

Number of references: 106

Mentor: Assoc. Prof. Gorazd Drevenšek, PhD

Key words: psychoneuroimmunology, immune system, nervous system, stress, mental disorders

Abstract: Psychoneuroimmunology is a field in science that deals with the exploration of bi-directional connection between the psychological and behavioural factors and the nervous, immune and endocrine system. These systems most of the time interact with each other and can be influenced by various internal and external factors, that can modify their activity and thus disturb the physical homeostasis. The consequences include modified release of hormones, neurotransmitters and immune mediators, which affect the physical and psychological well-being. One of the main objects of research relates to the effects of stress on the function of the immune system. The stress response results in activated nervous, endocrine and immune system, which communicate with each other through bi-directional mechanisms. Changes and imbalance in the functioning of the systems can relate to the onset and progression of different mental disorders. Depression, schizophrenia, autism and neurodegenerative diseases represent the increasingly important area of psychoneuroimmunological research, since understanding the activity and the relationship of the physical and psychological systems can bring beneficial changes in the treatment in clinical practice. The main figure is the comprehensive treatment of the patients, which in addition to the physical characteristics, also includes their other attributes, such as personality, behaviour and lifestyle.

## **Zahvala**

*Zahvaljujem se mentorju dr. Gorazdu Drevenšku za čas, podporo in nasvete, ki so pripomogli k nastajanju te naloge.*

*Za pomoč se zahvaljujem tudi dr. Tini Mele.*

*Iskrena hvala vsem bližnjim, ki mi vedno stojijo ob strani.*

## Kazalo vsebine

1	UVOD .....	1
2	IMUNSKI SISTEM .....	3
2.1	Imunski odziv .....	5
2.1.1	Prirojeni imunski odziv .....	5
2.1.2	Pridobljeni imunski odziv .....	6
2.2	Vloga imunskega sistema v duševnem zdravju .....	8
3	ENDOKRINI SISTEM .....	9
3.1	HPA os .....	10
3.2	Tiroidna os .....	11
4	KOMUNIKACIJA MED IMUNSKIM IN ŽIVČNIM SISTEMOM .....	13
4.1	Možgansko imunsko uravnavanje .....	13
4.1.1	Uravnavanje imunskih odzivov preko avtonomnega živčnega sistema .....	14
4.1.2	Uravnavanje imunskih odzivov preko endokrinega odziva .....	16
4.2	Imunsko delovanje v živčnem sistemu .....	17
4.2.1	Glialne celice .....	17
4.2.2	Vloga perifernih imunskih mediatorjev v osrednjem živčnem sistemu .....	18
4.2.3	Bolezensko vedenje .....	20
5	PSIHONEVROIMUNOLOGIJA V PATOLOŠKIH POGOJIH.....	21
5.1	Psihosocialni stres.....	21
5.1.1	Stresni odziv .....	22
5.1.2	Vpliv stresa na imunsko delovanje .....	23
5.2	Imunski odziv pri nevrodegenerativnih in duševnih motnjah .....	26
5.2.1	Alzheimerjeva demenca in Parkinsonova bolezen .....	26
5.2.2	Shizofrenija .....	29
5.2.3	Avtizem .....	29
5.2.4	Depresija .....	30
6	SKLEPI .....	31
7	VIRI IN LITERATURA .....	33

## **Kazalo preglednic**

Tabela 1. Izvor in učinek nekaterih pogostih citokinov.....	4
---	---

## **Kazalo slik**

<i>Slika 1.</i> Akutna faza vnetja.....	3
<i>Slika 2.</i> Celice priorjenega in pridobljenega imunskega odziva.....	5
<i>Slika 3.</i> Mehanizmi delovanja celičnega in humoralnega imunskega odziva .....	6
<i>Slika 4.</i> Proces prepoznave antigena .....	7
<i>Slika 5.</i> Aktivacija simpatičnega živčnega sistema .....	10
<i>Slika 6.</i> Ponazoritev delovanja HPA osi .....	11
<i>Slika 7.</i> Ponazoritev delovanja tiroidne osi .....	12
<i>Slika 8.</i> Dvosmerna komunikacija med živčnim in imunskim sistemom .....	13
<i>Slika 9.</i> Holinergična protivnetna pot .....	15
<i>Slika 10.</i> Glialne celice osrednjega živčnega sistema .....	17
<i>Slika 11.</i> Živčna in humoralna aktivacija iz periferije .....	19
<i>Slika 12.</i> Naše delovanje glede na raven doživljanja stresa .....	21
<i>Slika 13.</i> Vpliv stresa na imunsko delovanje .....	25
<i>Slika 14.</i> Imunsko uravnavana nevrodegeneracija.....	28



## Seznam kratic

- ACTH – adrenokortikotropni hormon  
AD – Alzheimerjeva bolezen  
APC – antigen predstavljajoče celice  
AVP – arginin vazopresin  
BDNF – nevrotrofični dejavnik  
CRF – nevroendokrini sproščujoči dejavnik  
CRH – kortikotropin sproščujoči hormone  
DAMP – endogeni molekulski vzorci  
GH – rastni hormon  
HPA – hipotalamus-hipofiza-nadledvična os  
IFN $\gamma$  – interferon gama  
IL – interlevkin  
MHC – poglobitni histokompatibilnostni kompleks  
NGF – živčni rastni dejavnik  
NK – naravne celice ubijalke  
PAMP – eksogeni molekulski vzorci  
PD – Parkinsonova bolezen  
PVN – paraventrikularno jedro  
TNF- $\alpha$  – tumor nekrotizirajoči dejavnik alfa  
TNF- $\beta$  – tumor nekrotizirajoči dejavnik beta  
Tc (CD8+) - T citotoksične celice  
Th (CD4+) - T celice pomagalke  
Th1 – celična imunost  
Th2 – humoralna imunost  
TLR – tollu podobni receptorji  
TRF – trirotropin sproščujoči dejavnik  
TSH – tiroidni spodbujajoči hormon

## 1 UVOD

V letu 1980 si je začelo interdisciplinarno področje psihonevroimunologije vtirati svojo pot v znanosti in s tem spodbudilo raziskovanje dvosmerne interakcije med možgani, vedenjem in imunskim sistemom. Nevrobiološka paradigma se je začela obračati v smeri biopsihosocialnega pristopa, psihonevroimunologija pa je v raziskovanju igrala pomembno vlogo s svojim razumevanjem bioloških osnov interakcije med telesom in umom, ter duševnih vplivov na stanje zdravja oziroma bolezni (Zachariae, 2009). Biopsihosocialni model vključuje posameznikovo interpretacijo okolja ter njegovo odzivanje na spremembe v okolju. Tem interpretacijam prilagaja svoje vedenje, ki pa nadalje vpliva na delovanje endokrinega in imunskega sistema, ki sta neposredno vključena v stanje zdravja oziroma bolezni (McGuire, Kiecolt-Glaser in Glaser, 2002).

Vplive imunskega sistema so najprej preučevali *in vitro* (zunaj živečih organizmov), kar je znanstvenikom dalo informacije o sistemu, ki avtonomno ščiti telo pred notranjimi in zunanji nevarnostmi. V poplavi raziskav osredotočenih le na komponente imunskega sistema pa se je pojavilo tudi nekaj drugačnih študij in leta 1919 je bila objavljena prva psihonevroimunološka raziskava, kjer so preučevali vpliv negativnih čustev pri bolnikih s tuberkulozo (Zachariae, 2009). Sledila so preučevanja klasičnega pogojevanja na živalskih modelih, s katerimi so dokazovali vplive psihološkega stresa na večjo dovzetnost za infekcije (Rasmussen, Marsh & Brill, 1957, po Zachariae, 2009), ter avtoimune bolezni kot sta lupus (Fessel & Solomon, 1960, po Zacharie, 2009) in revmatični artritis (Solomon, Amkraut & Kasper, 1964, po Zachariae, 2009).

Pojem psihonevroimunologija je bil dokončno oblikovan šele leta 1980, ko je Robert Ader Ameriškemu Psihosomatskemu združenju (*American Psychosomatic Society*) predaval o sistemih, ki vzdržujejo zdravje, kjer je vključil tudi imunski sistem (Daruna, 2012) ter objavil članek o povezanosti vedenjskih, nevroloških in imunoloških procesov (Zachariae, 2009). V zadnjih dvajsetih letih smo tako priča naraščajočemu raziskovanju tega interdisciplinarnega področja, ki skuša razumeti zapleteno dvosmerno povezavo med sistemi ter prilagajanje organizma na notranje in zunanje spremembe, s ciljem ohranitve dinamičnega ravnovesja v telesu (Zacharie, 1996, po Zachariae, 2009).

Dosedanja dognanja se osredotočajo na komunikacijo med imunskim ter osrednjim živčnim sistemom, kjer imunski sistem preko različnih modulatorjev vpliva na delovanje možganov. Dvosmernost zagotovi možganska modulacija imunskega delovanja preko avtonomnega živčnega sistema. V komunikacijo je vključen tudi nevroendokrini sistem, ki s sproščanjem hormonov uravnava tako delovanje osrednjega živčevja kot tudi imunskih elementov. Te možgansko-immunske interakcije pa so odvisne tudi od psiholoških

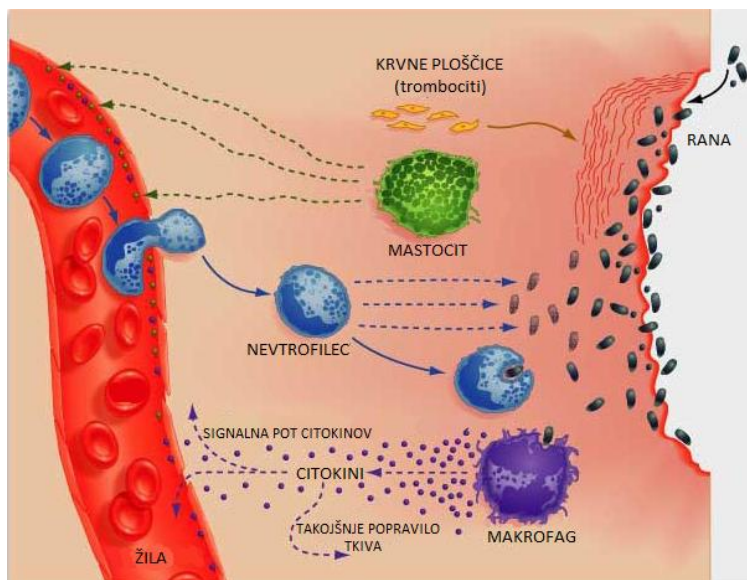
dejavnikov, ki preko različnih mehanizmov vplivajo na delovanje osrednjega živčnega ter imunskega sistema, kar ima pomembne posledice na stanje zdravja oziroma bolezni (Ziemssen in Kern, 2007). Večina bolezni, pa ni važno če vključujejo osrednja ali periferna tkiva, je povezana z motnjami v komunikaciji med imunskim in živčnim sistemom, tako pri živalih kot pri ljudeh (Kelley in McCusker, 2014).

Namen naloge je preučiti in predstaviti potencialne biološke mehanizme, ki bi razložili delovanje in komunikacijo med psihološkim odzivom ter živčnim in imunskim sistemom, ki so vpleteni v različna duševna in telesna stanja ter motnje in bolezni. Če upoštevamo komunikacijo med sistemi, ki jo opisujejo raziskovalci iz področja psihonevroimunologije, je za čim boljše razumevanje bolezni in zdravja pomembno vključiti celosten koncept delovanja človeka, ki opisuje njegovo preteklost, socialna razmerja, življenjski stil ter vse duševne in biološke procese, ki ga oblikujejo in obdajajo (Sarafino, 2008).

## 2 IMUNSKI SISTEM

Primarna funkcija imunskega sistema je zaščita pred vdorom potencialnih nevarnih organizmov oziroma patogenov v telo. Ta funkcija zahteva obstoj zapletenega sistema, ki sestoji iz različnih tipov celic, ki vplivajo na biološke procese v telesu ter koordinirajo odgovore na vdor ali prekomerno razvitje patogenov v telesu. Imunske celice po telesu krožijo preko limfnega in živčnega sistema, ravno ta sposobnost cirkulacije pa daje sistemu zmožnost hitrega vnetnega odziva ter dobrega zaznavanja patogenov (Daruna, 2012).

Prva reakcija imunskega odziva na poškodbo tkiva je vnetje, katerega glavna funkcija je odstranitev patogenov ter obnova tkiva, torej povrnitev telesa v homeostazo (Nathan, 2002). Ko imunski sistem zazna prisotnost tujih delcev v organizmu, se začne akutna faza vnetja. Sprožijo se vnetni mediatorji, ki povzročijo razširitev krvnih žil, povečan krvni pretok ter premik levkocitov na območje prizadetega tkiva (Daruna, 2012). Zaradi večjega volumna se pojavi vročina in rdečica, poveča pa se tudi prepustnost kapilar v žilju, ki omogoči prehod večjih molekul v tkivo, kot na primer vstop protiteles. Prve molekule, ki pridejo na področje vnetja so nevtrofilci, ki so najštevilnejše bele celice in s procesom fagocitoze odstranjujejo patogene, obenem pa povzročijo sproščanje makrofagov, ki prav tako delujejo s fagocitozo obenem pa sproščajo tudi citokine (Vozelj, 2000).



*Slika 1.* Akutna faza vnetja. Ko patogen ali bakterija vstopijo v rano se iz krvi sprostijo trombociti. Mastociti uravnava razširitev žil, pride do povečanja količine krvi, plazme in celic na poškodovano področje. Nevtrofilci ter makrofagi s fagocitozo odstranjujejo patogene, makrofagi pa izločajo tudi citokine, ki signalizirajo ostalim imunskim celicam ter aktivirajo celice, vključene v popravilo tkiva (povzeto po The Immune System, 2015).

Citokini so proteini, ki omogočajo znotrajcelično komunikacijo in delujejo kot posrednik med celicami imunskega sistema. Na molekularni ravni skupaj z živčnimi prenašalci in neuropeptidi omogočajo komunikacijo med živčnim, imunskim in endokrinim sistemom. Glavni izvor citokinov so makrofagi in T limfociti (T-celice pomagalk), vendar tudi njihovo nastajanje ni omejeno samo na celice imunskega sistema, saj jih proizvajajo tudi celice v živčnem sistemu (npr. mikroglialne celice) in se na njih tudi odzivajo. Citokini, ki spodbujajo vnetje, se imenujejo *pro-vnetni* citokini, tisti, ki ga zavirajo so *proti-vnetni* citokini (Dinarello, 2000), ki pa kljub njihovem zaviranju vnetnega procesa skoraj vsi razen receptor antagonista IL-1 sodelujejo tudi pri pro-vnetnih reakcijah (Opal in DePalo, 2000). Med citokine spadajo interferoni, ki omejujejo širjenje okužbe na neokužene celice, interlevkini (IL), ki skrbijo za komunikacijo in usmerjanje celic, tumorje nekrotizirajoči dejavniki (TNF), ki uravnavajo imunske celice med vnetjem ter kemokini, katerih najpomembnejša naloga je nadzor nad migracijo celic (Elgert, 2009).

Tabela 1

*Izvor in učinek nekaterih pogostih citokinov (povzeto po Nester, Andersen, Roberts, 2007)*

Citokini	Izvor	Učinek
<b>Kemokini</b>	Različne celice	Kemotaksa
<b>Kolonije spodbujajoči faktorji (CSF)</b>	Različne celice	Rast in diferenciacija levkocitov
<b>Interferoni</b>		
Interferon alfa	Levkociti	Vročina, vnetje
Interferon beta	Fibroblasti	Protivirusno
Interferon gama	T limfociti	Protivirusno, aktivacija makrofagov
<b>Interlevkini (IL)</b>		
IL-1	Makrofagi, epitelialne celice	Proliferacija limfocitov, sproščanje citokinov, vročina
IL-2	T limfociti	Sprememba rasti limfocitov, aktivacija NK
IL-3	T limfociti	Sprememba rasti prekurzorjev krvnih celic in mastocitov
IL-4, IL-5, IL-10, IL-14	T limfociti, mastociti	Odzivnost protiteles
IL-6	T limfociti, makrofagi	Rast T in B celic, nastajanje proteinov akutne faze, vročina
<b>Tumor nekrotični dejavnik (TNF)</b>		
Alfa	Makrofagi, T limfociti, ostale celice	Vnetni odziv, citotoksičnost tumorskih celic, uravnavanje imunskih funkcij, vročina
Beta	T limfociti	Uničenje celic s T citotoksičnimi celicami in naravnimi celicami ubijalkami

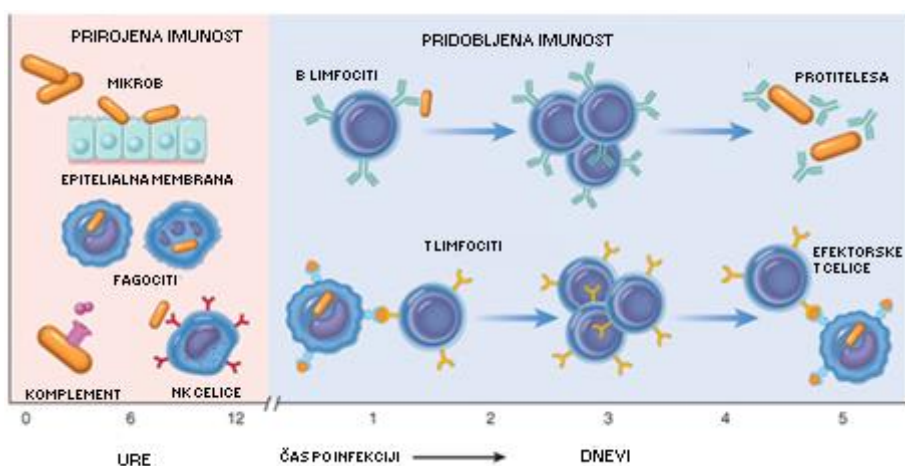
Ker celice imunskega sistema zaradi odstranjevanja patogena obenem uničujejo tudi tkivo, je pomembno, da je vnetni proces hiter, specifičen ter nadzorovan. Pri omejevanju vnetja sodeluje TNF- $\beta$ , ki pospešuje obnovo tkiva, če pa vzrok okužbe ni odstranjen, se lahko akutno vnetje podaljša v kronično vnetje (Vozelj, 2000).

Vse kar vpliva na proces vnetja, lahko ovira proces samega zdravljenja tkiva in onemogoči normalno funkcioniranje organizma. Zavoljo čim bolj optimalne zaščite organizma pojav

vnetja sproži signale tudi do možganov, ki nadzorujejo nadaljnje sistemske prilagoditve (Daruna, 2012).

## 2.1 Imunski odziv

Imunski odziv lahko razdelimo na prirojenega in pridobljenega. Prirojeni je nespecifičen in se odzove takoj, ko imunske celice zaznajo nepravilnosti v organizmu, pridobljeni odziv pa je bolj specifičen, pojavi se kasneje v življenju ter deluje glede na specifične antigene (Song in Leonard, 2000).



Slika 2. Celice prirojenega in pridobljenega imunskega odziva (povzeto po Pathomorphology of the immune system, 2015).

### 2.1.1 Prirojeni imunski odziv

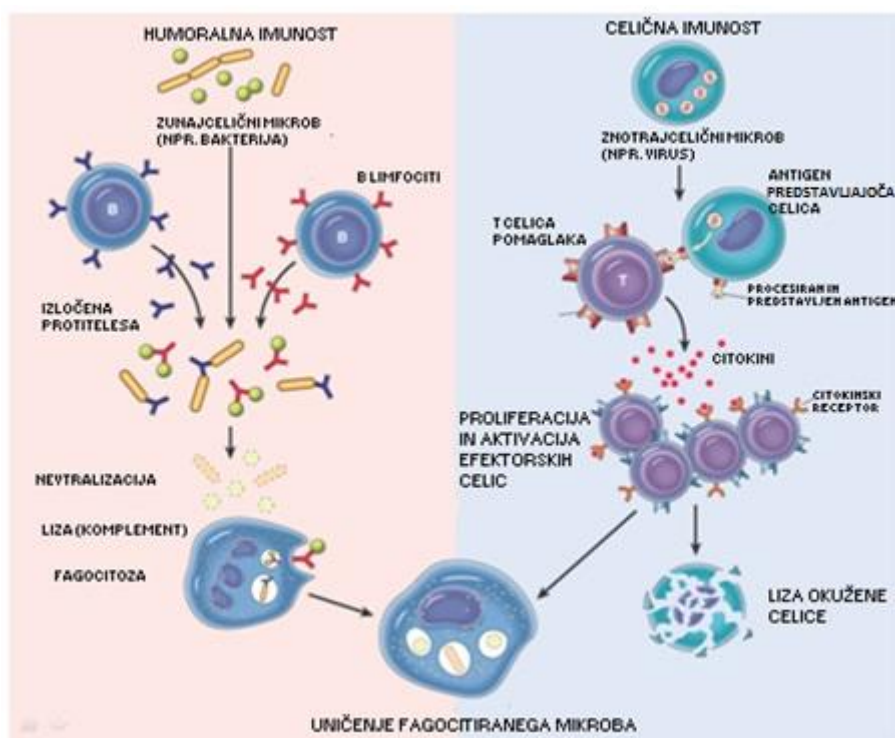
Med prirojene imunske odzive uvrščamo odziv kože, membran, učinek kašlja ter različne snovi, ki nastajajo preko levkocitov, fagocitov, makrofagov in glialnih celic. Fagociti so vrsta belih celic, ki se bojuje proti vdorom različnih mikrobov. Obstaja več različnih vrst fagocitov, kot so nevtrofilci, monociti, makrofagi, dendritne celice in tkivni bazofilci (mastociti). Glavni odziv teh celic je vnetje, ki ga spodbujajo tudi makrofagi in poleg njihove vloge v fagocitozi sproščajo tudi citokine (Sompayrac, 2012). Glavni vnetni citokini, ki sodelujejo pri imunskih odgovorih so interleukin-1 (IL-1), inteleukin-6 (IL-6) ter tumor nekrotizirajoči dejavnik alfa (TNF- $\alpha$ ) (Segerstrom in Miller, 2004; Goshen in Yirmiya, 2009).

Ostale celice vključene v prirojeno imunost so naravne celice ubijalke, ki se odzivajo na poglobitni histokompatibilnostni kompleks (MHC, ang. *major histocompatibility complex*), izpostavljen na površju okužene celice. Te celice ubijalke povzročajo kontrolirano smrt

okuženih celic (apoptozo). Obenem sproščajo tudi citokine kot odziv na različne vnetne signale (Sompayrac, 2012).

### 2.1.2 Pridobljeni imunski odziv

Pridobljena imunost je bolj specifična in kompleksna in deluje preko aktivacije z antigeni. Antigen je vsaka snov, ki lahko sproži imunski odziv. Ko ga sistem prepozna, izdelava imunskih celic, ki so specifično oblikovane za napad na ta točno določen antigen. Imunski odziv izdelava tudi spominske celice, ki se lahko kasneje ob ponovnem napadu istega patogena hitreje odzovejo in s tem povišajo učinkovitost obrambe imunskega sistema. Pridobljene imunosti lahko naprej razdelimo na odzive, ki jih uravnavajo celice (*celična imunost*) in odzive molekul, ki jih sproščajo imunski celice in krožijo po telesu v telesnih tekočinah (*humoralna imunost*) (Song in Leonard, 2000).



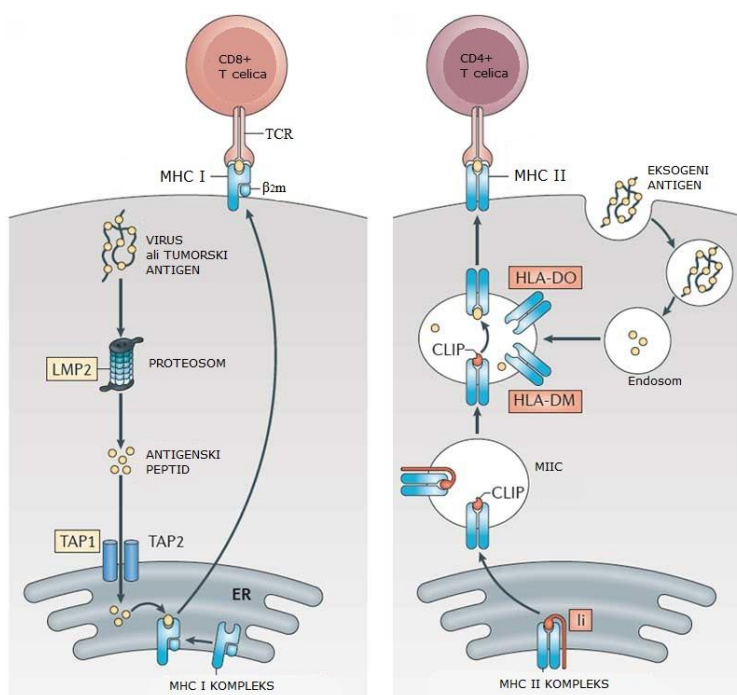
Slika 3. Mehanizmi delovanja celičnega in humoralnega imunskega odziva (povzeto po Background: The immune system and parasitic evasion, 2015).

Celice, ki so vključene v pridobljeni imunski sistem so limfociti, ki imajo na svojem površju receptorje za vezavo na antigene. Poznamo dva tipa limfocitov: B limfociti in T limfociti.

B celice so vključene v humoralne odzive. Aktivirajo se po vezavi na določen antigen in se začnejo deliti tako, da nastane veliko B celic z receptorjem za ta isti antigen. Nato se diferencirajo v dve skupini, ene postanejo spominske celice, ki ostanejo v organizmu, da se

lahko kasneje hitreje odzovejo na isti virus, ostale pa so efektorske celice. Efektorske celice izločajo protitelesa (IgG, IgA, IgM, IgE, IgD), ki se vežejo na določen patogen in preprečijo njegovo škodovanje organizmu (Vozelj, 2000).

Limfociti T so vključeni v celično imunost in imajo zaščitno vlogo po tem, ko patogen že vstopi v celico v telesu. So kot nekakšen alarm imunskega sistema in se delijo na T celice pomagalke (Th, CD4+), ki pomagajo B limfocitom pri izdelavi protiteles in T citotoksične celice (Tc, CD8+), ki uničujejo okužene celice. Obe vrsti T – limfocitov delujejo na podoben način kot B limfociti, saj imajo tudi one na svoji površini receptorje, ki se po vezavi antigena aktivirajo in začnejo deliti. Razlike se pojavijo pri prepoznavanju antigena (Vozelj, 2000).



Slika 4. V proces prepoznavanja antigena pri T-limfocitih so vključeni proteini poglavitnega histokompatibilnostnega kompleksa (MHC). Poznamo dve vrsti tega proteina: MHC II proteini se pojavljajo na antigen predstavljajočih celicah (APC). Te celice vzamejo delček antigena (*epitop*) in ga skupaj z MHC II predstavijo na njihovi površini. T celice pomagalke se vežejo na MHC II in pridobijo informacijo o možni infekciji na celični površini. Ko se celice pomagalke aktivirajo, se diferencirajo na efektorske T celice, ki sproščajo citokine ter spominske T celice. MHC I proteine pa najdemo v vsaki celici z jedrom v telesu, njihova naloga je posredovanje informacij o notranjih dogajanjih v celici. S tem proteinom sodelujejo citotoksične T celice, ki se vežejo podobno kot T celice pomagalke, samo da se vežejo na MHC I protein in se nato tudi one diferencirajo v spominske in efektorske citotoksične T celice (povzeto po Kobayashi in van den Elsen, 2012).



## 2.2 Vloga imunskega sistema v duševnem zdravju

Ohranjanje homeostaze živčno-immunske interakcije med razvojem in v odraslosti je nujno potrebno za preprečevanje in napredovanje duševnih in živčnih bolezni (Tian, 2014). Imunske ter nevronske celice, vključno s T in B celicami, naravnimi celicami ubijalkami, glialnimi celicami ter nevroni, so vključene v motnje nevroendokrino-immunskih interakcij, ki so ene izmed vzrokov za različne bolezni in duševne motnje. Shizofrenija, depresija, post-travmatska stresna motnja, tesnoba, avtizem in nevrodegenerativne motnje so ene izmed bolj raziskanih zdravstvenih težav, ki so povezane z motnjami v delovanju imunskega sistema (Gladkevich, Kauffman in Korf, 2004).

Eden izmed dokazov za medsebojno povezanost in skupne mehanizme delovanja je zmožnost imunomodulacije nekaterih antipsihotičnih in antidepresivnih zdravil (Gibney in Drexhage, 2013), pogoste pa so tudi komorbidnosti zaradi slabšega delovanja ali nedelovanja imunskega sistema (arthritis, rak, avtoimuna obolenja, infekcije, srčno-žilne bolezni) z duševnimi motnjami (Evans idr., 2005, po Capuron in Miller, 2012). V povezavi z degeneracijo živčnega sistema se pri boleznih kot so multipla skleroza, Parkinsonova bolezen, Huntingtonova bolezen in Alzheimerjeva bolezen vse bolj omenja motnje v delovanju imunskega sistema (Doty, Guillot-Sestier in Town, 2014). Porušena imunska homeostaza se kaže v pretiranem vnetnem odzivu, katerega posledica je smrt nevronov v osrednjem živčnem sistemu, obenem pa imunske celice ne odstranjujejo akumuliranih proteinov, ki so značilni za nekatere nevrodegenerativne motnje (Amor in Woodroffe, 2014).

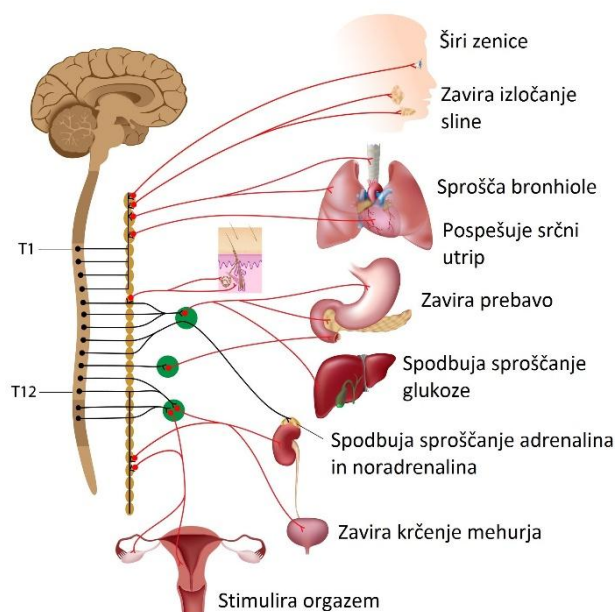
Duševne bolezni so zelo heterogene, imunski sistem pa bi v tem primeru lahko predstavljal skupni fiziološki odziv. Deregulacija sistemov je lahko posledica genetskih sprememb ali okolijskih dejavnikov, oziroma verjetno kar povezavah obeh. Genetska predispozicija za večjo dovzetnost za okužbe, občutljivost HPA osi, višje količine hormonov v krvi so le ene izmed mnogih možnih vzrokov za pojav patologije in sprememb v imunskem sistemu, na katere ima seveda vpliv tudi način življenja, ki vključuje posameznikovo prehrano, psihološki in fizični stres, čustveno ravnovesje, osebnostne in mnoge druge lastnosti (Gibney in Drexhage, 2013).

### 3 ENDOKRINI SISTEM

Endokrini sistem predstavlja sistem žlez, ki izločajo hormone direktno v krvni obtok in s tem vplivajo na delovanje organov v telesu (Endocrine system, 2015). Z živčnim sistemom tvorita dvosmerno povezavo, hkrati pa skupaj delujeta s ciljem integracije sistemov v telesu. Oba se namreč odzivata na spremembe v okolju ter skušata telo tem spremembam čim bolj prilagoditi. Senzorne poti zaznajo dogajanje iz okolja ter na podlagi zaznav pošljejo signale v različne možganske regije, vključno s cerebralnim korteksom, malimi možgani in hipotalamusom. Naši vedenjski odzivi prinesejo dodatne, nove spremembe v stimulaciji možganov, obenem pa se na različne okoliščine s sproščanjem hormonov drugače odziva tudi endokrini sistem (Breedlove, Rosenzweig in Watson, 2007).

Reakcija organizma na stresno dogajanje v okolju se začne z aktivacijo simpatičnega dela živčevja ter hormonskega sistema. Simpatični živčni sistem je del avtonomnega živčnega sistema in aktivira fiziološke spremembe v telesu, kot so povišan krvni tlak, srčni utrip ter dihanje. Vključen je v tako imenovan »boj ali beg« odziv, ki se kaže v sproščanju adrenalina in noradrenalina iz sredice nadledvične žleze v krvni obtok do večjih organskih sistemov, ki pripravijo telo na aktivnost (Robinson, Sunram-Lea, Leach in Owen-Lynch, 2008).

Odziv simpatičnega živčnega sistema je vpet v delovanje HPA osi (hipotalamus-hipofiza-nadledvična os), ki predstavlja sistem delovanja treh endokrinih žlez, hipotalamusa, hipofize in nadledvične žleze. Hipotalamus se nahaja v možganih in nadzira vegetativne funkcije v telesu, obenem pa je povezan z limbičnim sistemom, ki je vključen v čustveni in nevroendokrini odgovor na stres (Black, 1994). Vsebuje več nevronskega jedra, ki so porazdeljena širom hipotalamusa in sodelujejo pri sproščanju hormonov iz hipofize, ki nato nadalje vplivajo na ostale žleze v telesu. Vsi nevroni se projicirajo v *mediano eminenco*, kjer sproščajo specifične hormone v portalno veno. Različni sproščeni hormoni nato potujejo tudi do sprednjega (anteriornega) ali zadnjega (posteriornega) dela hipofize (Daruna, 2012).



Slika 5. Aktivacija simpatičnega živčnega sistema (povzeto po Nervous system testing, 2015).

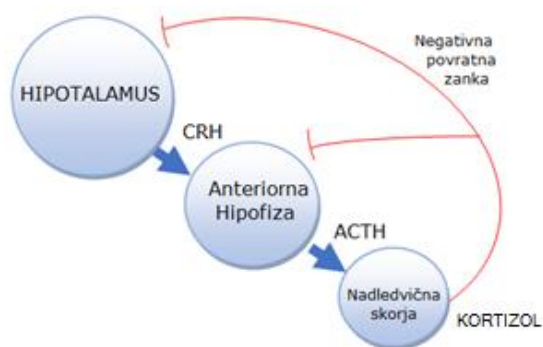
Med hipotalamičnimi jedri paraventricularno jedro (PVN) vsebuje nevronska telesa, ki proizvajajo neuroendokrini sproščujoči dejavnik (CRF) in izločajo posteriorne hipofizne hormone ter nevrone, ki se projicirajo v jedra možganskega debla in hrbtenjačo, ki sta del avtonomnega živčnega sistema. Hipotalamus lahko torej preko teh povezav uravnava delovanje simpatičnega in parasimpatičnega živčevja. V jedrih hipotalamusa obstaja veliko medsebojnih povezav, obenem pa prejemajo signale tudi iz ostalih možganskih regij (Nance in Meltzer, 2003).

Hipofiza je ena glavnih endokrinih žlez in je direktno povezana s hipotalamusom preko povezave prepletene z aksoni in žilami, ki omogočajo prehajanje hormonov. Sprednji (anteriorni) del hipofize je izvor ključnih hormonov, katerih glavna naloga je vzpodbujanje ostalih endokrinih žlez. Eden izmed glavnih hormonov je adrenokortikotropni hormon (ACTH), ki vzpodbuja glukokortikoidno sproščanje v skorji nadledvične žleze, rastni hormon (GH), ki stimulira rast nevronov ter ščitnico spodbujajoči hormon (TSH), ki povzroča sproščanje hormonov iz ščitnice. Zadnja hipofiza izloča dva glavna hormona oksitocin in arginin vasopresin (AVP). Nevroni v jedrih hipotalamusa sintetizirajo ta dva hormona in ju preko aksonov prenašajo v aksonske terminale posteriorne hipofize, kjer se sproščata v krvni obtok (Breedlove idr., 2007).

### 3.1 HPA os

Hipotalamus – hipofiza – nadledvična os (HPA os) je osrednja stresna os, njeno delovanje pa se začne, ko zaradi različnih dražljajev kortikalni predeli v možganih signalizirajo

sproščanje noradrenalina, serotonina in acetilholina. Ti kemijski mediatorji aktivirajo nevrone v paraventricularnem jedru (PVN) hipotalamusa. Celice v hipotalamusu začnejo sproščanje kortikotropin-sproščujočega hormona (CRH) in arginin vasopresina (AVP) v hipofizo. CRH v sprednjem delu hipofize povzroči proizvodnjo propiomelanokortina (POMC), ki se nato med drugim spremeni v adrenokortikotropni hormon (ACTH). Sledi vzpodbujanje nadledvične skorje, ki povzroči nastajanje kortikosteroidov (pri ljudeh je to kortizol), ki skupaj s kateholamini (adrenalin, noradrenalin) predstavljajo glavne stresne hormone. Delovanje osi se uravnava preko sistema negativne povratne zanke. Kortikosteroidi se namreč vežejo na mineralokortikoidne in glukokortikoidne receptorje, v PVN in hipofizi pa imajo glukokortikoidi zaviralni učinek, zato pride do prenehanja delovanja HPA osi in ponovne vzpostavitve homeostaze v telesu. Glukokortikoidni receptorji tako pomagajo pri uravnavanju glukokortikoidov v krvi in s tem določajo občutljivost možganov na stres, obenem pa s tem modulirajo človekovo vedenje, pozornost, oblikovanje spominov in navsezadnje adaptacijo in spopadanje s stresom (Lucassen, Pruessner, Sousa, Almeida, Van Dam, Rajkowska, Swaab in Czéh, 2014).

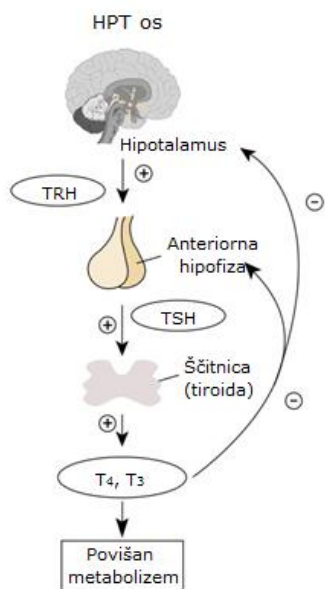


*Slika 6.* Ponazoritev delovanja HPA osi. Vzpostavitev homeostaze po stresnem dogodku omogoča negativna povratna zanka, saj kortizol, ki se sprošča iz nadledvične skorje, signalizira v hipofizo ter hipotalamus in zaustavi sproščanje CRH in ACTH (povzeto po Hypothalamic – pituitary – adrenal axis, 2015).

### 3.2 Tiroidna os

V stresnem odzivu se poleg CRH in AVP v sprednjo hipofizo sprošča tiotropin sproščujoči dejavnik (TRF), ki predstavlja aktivacijo tiroidne oziroma ščitnične osi. Iz hipofize v cirkulacijo sprosti ščitnico spodbujajoči hormon (TSH) in spodbuja ščitnične žleze, da začnejo s sproščanjem tiroidnih hormonov T3 in T4. Ti hormoni so med drugim odgovorni za povišan metabolizem, srčni utrip, srčne kontrakcije, krvni tlak ter občutljivost

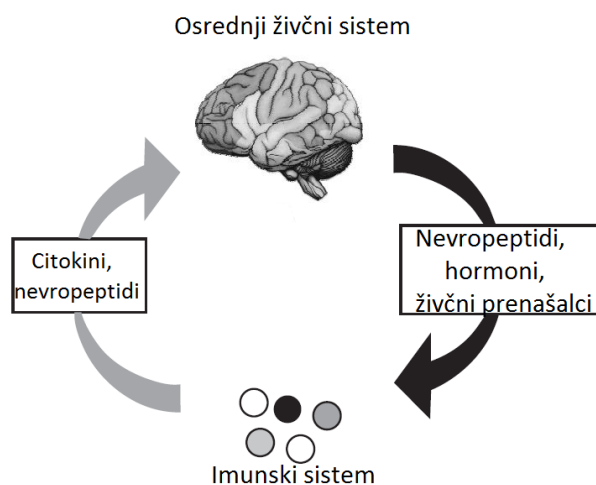
nekaterih tkiv na kateholamine. Obenem delujejo tudi kot negativna povratna zanka ter zavirajo nadaljnje sproščanje TSH iz hipofize. Tiroidno izločanje je povezano tudi z delovanjem HPA osi, saj hipertiroidizem poviša njen odziv. Hipotiroidizem, ki je povezan tudi z depresivnimi epizodami (Everly in Lating, 2013) pa ta odziv zmanjša (Kamilaris T.C. idr., 1991 po Eskandari, Webster in Sternberg, 2003).



Slika 7. Ponazoritev delovanja tiroidne osi. Povišane ravni tiroidnih hormonov T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> preko negativne povratne zanke zaustavijo sproščanje TRH in TSH ter s tem omogočijo vzpostavitev homeostaze (povzeto po Hypothalamus – Pituitary – Thyroid Endocrine Axis, 2015).

## 4 KOMUNIKACIJA MED IMUNSKIM IN ŽIVČNIM SISTEMOM

Interakcija med možgani in imunskim sistemom poteka preko različnih bioloških poti in mehanizmov ter tako vpliva na naše zdravje. Možgani uravnavajo imunsko delovanje preko simpatičnega živčnega sistema, endokrinega sistema ter povezovanja nevronov z imunskimi celicami (Bellinger, Nance in Lorton, 2014). Komunikacija pa poteka tudi v obratni smeri, čeprav so možgani kar nekaj časa veljali za imunsko privilegiran organ, saj je prevladovalo mnenje, da niso vključeni v delovanje imunskega sistema. Danes se pojavlja vse več raziskav in dokazov, ki pojasnjujejo delovanje imunskih mediatorjev na osrednji živčni sistem (Black, 1994), ki se pojavi predvsem kadar pride do infekcije, saj aktivacija imunskega sistema povzroča tudi spremembo delovanja možganskih celic (Yirmiya in Goshen, 2011). Dvosmerna povezava med sistemi je razvidna tudi iz posledic, ki jih vnetje pusti na vedenju organizma (Black, 2002). Med boleznijo se po navadi pojavijo občutki utrujenosti, izčrpanosti, otopelosti in bolečine, kar je povezano z organizirano strategijo organizma, da čim bolj ohrani energijo in jo usmeri v boj proti patogenu (Konsman, Parnet in Dantzer, 2002).



Slika 8. Dvosmerna komunikacija med živčnim in imunskim sistemom (povzeto po Ziemssen in Kern, 2007).

### 4.1 Možgansko imunsko uravnavanje

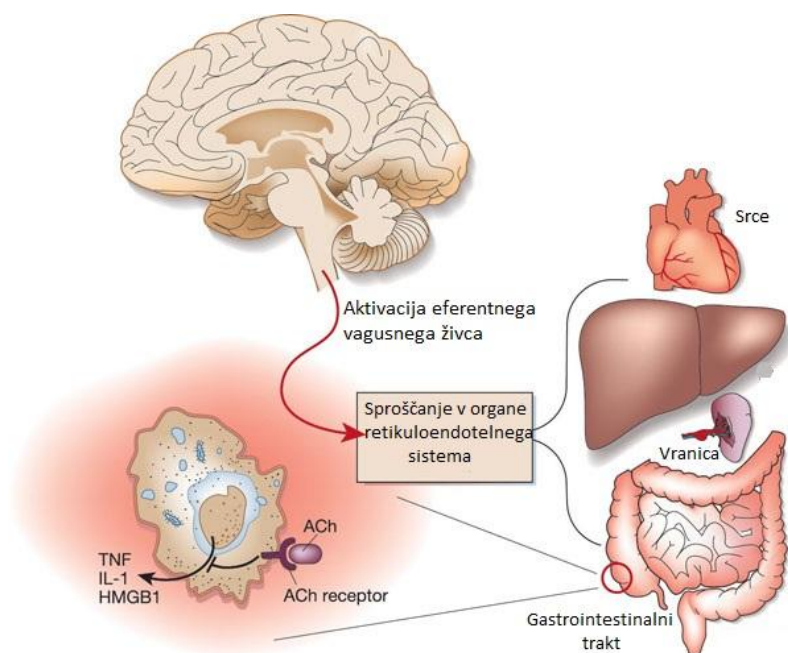
Nevroni producirajo veliko mediatorjev vključno s kemokini, neuropeptidi, neurotransmiterji in nevtrofini, ki uravnavajo lokalne imunske odzive (Amor, Peferoen, Vogel, Breur, Van der Valk in Van Noort, 2013) preko kompleksnih interakcij med možganskimi celicami z imunsko funkcijo (glialne celice in astrociti), perifernimi imunskimi celicami (T-celice in makrofagi) in nevroni ter prekursorскими celicami (Yirmiya in Goshen, 2011). Možgansko uravnavanje imunskega delovanja poteka preko

različnih bioloških poti, med najbolj raziskanimi pa je delovanje preko avtonomnega žičnega sistema ter preko sproščanja hormonov v krvni obtok (Rabin, Cohen, Ganguli, Lysle in Cunnick, 1989). Limfociti, makrofagi in monociti imajo na svoji površini receptorje za mediatorje HPA osi in simpatičnega živčnega sistema, kar možganom omogoča, da lahko uravnavajo njihovo delovanje (Rabin, 1999 po Padgett in Glaser, 2003).

#### **4.1.1 Uravnavanje imunskih odzivov preko avtonomnega živčnega sistema**

Imunske organe, kot so bezgavke, vranica, timus in kostni mozeg, oživčujejo avtonomni živci, ki možganom omogočajo nadzor in uravnavanje imunskega delovanja. Simpatični živčni sistem ima pomembno vlogo pri diferenciaciji in aktivnosti CD8<sup>+</sup> in CD4<sup>+</sup> celičnih in humoralnih imunskih odzivov. Na splošno zmanjša celično uravnano imunost (zavira citotoksične T-limfocite, naravne celice ubijalke, nevtrofilce in makrofage) ter poveša in uravnava Th2 delovanje (Moynihan idr., 2014). Simpatičnemu živčnemu sistemu daje možnost delovanja na imunske celice stik njihovih živcev z limfociti in makrofagi, zato lahko ob prisotnosti patogena preko imunskih mediatorjev posredujejo informacijo o vnetju v možgane (Ihan, 2004).

Možgansko uravnavanje je še posebej pomembno v primerih, ko postanejo imunske celice preveč vzdražene in povzročajo preveliko vnetje, ki napada tudi zdravo tkivo. V to uravnavanje je vključen parasimpatični živčni sistem in holinergična protivnetna pot, ki predstavlja enega izmed načinov zaviranja vnetnih citokinov in posledično vnetja (Tracey, 2007). Receptorji aksonov v področju vagusnega živca zaznajo visoke ravni citokinov. Ta informacija steče preko živcev v možgane, ki preko možganskega debla odgovorijo s signalom za sproščanje acetilholina, ki blokira nadaljnje nastajanje citokinov iz imunskih celic (Breedlove, Rosenzweig in Watson, 2007). Takšno zaviranje sproščanja citokinov omogočajo muskarinski in nikotinski receptorji na površju makrofagov (Tracey, 2002, po Wrona, 2006) in T-limfocitov (Kawashima in Fujii, 2000, po Wrona, 2006).



Slika 9. Holinergična protivnetna pot. Eferentna aktivnost vagusnega živca povzroči sproščanje acetilholina v organe retikuloendotelne sistema. Posledično pride do zaviranja sproščanja TNF, IL-1 in ostalih citokinov (povzeto po Tracey, 2002).

Pomemben element uravnavanja predstavlja tudi kateholaminergična pot, saj lahko kateholamini, še posebej noradrenalin, uravnavajo aktivnost imunskega sistema preko adrenergičnih receptorjev, ki so izraženi na limfocitih in makrofagih. Vplivajo na proliferacijo, citotoksičnost ter sproščanje citokinov in ostalih imunskih mediatorjev (Procaccini idr., 2014). Adrenalin in noradrenalin se sproščata iz noradrenergičnih vlaken v vranici (Maden, 2003, po Wrona, 2006) in navadno zmanjšata sproščanje vnetnih ter povišata sproščanje proti-vnetnih citokinov, kar naj bi se kazalo tudi v končnem zaviranju celične Th1 imunosti in premik k humoralnem Th2 imunskem odzivu (Elenkov in Chrousos, 1999, po Eskandari in Sternberg, 2002).

Podobno kot na imunskih celicah se na nevronskih izražajo Tollu podobni receptorji (TLR; ang. *Toll like receptors*), ki prepoznavaajo endogene (DAMP; ang. *damage-associated molecular pattern molecules*) in eksogene (PAMP; ang. *pathogen-associated molecular pattern molecules*) molekulske vzorce, ki nakazujejo poškodbo tkiva ali prisotnost patogenov (Medzhitov 2007; Kawai in Akira, 2010, po Rodrigues, Sanberg in Garbuzova-Davis, 2014). Glede na njihovo prisotnost lahko spodbujajo aktivacijo celic T, izražajo pa tudi receptorje za citokine, preko katerih prepoznavaajo prisotnosti imunskih molekul (npr. IL-1b, TNF- $\alpha$ ...) in vplivajo na njihovo nadaljnje delovanje (Procaccini idr., 2014).



#### 4.1.2 Uravnavanje imunskih odzivov preko endokrinega odziva

Sproščanje hormonov iz hipofize, tiroidnih in adrenalnih žlez je eden izmed načinov možganskega imunskega uravnavanja, saj lahko ti preko skupnih receptorjev neposredno vplivajo na delovanje limfocitov in ostalih imunskih celic (Wrona, 2006), lahko pa povzročijo nadaljnje sproščanje drugih mediatorjev, ki vplivajo na imunski sistem (Rabin idr., 1989). Hormoni, ki se sproščajo iz hipofize in hipotalamusa večinoma vplivajo na proliferacijo in delovanje limfocitov (Kiess in Belohradsky, 1986).

Najbolj znani in raziskani so vplivi glukokortikoidov, saj se ob različnih stresorjih, pa naj bodo vzroki fizični, čustveni ali imunološki, aktivira HPA os, katere posledica je sproščanje glukokortikoidov v krvni obtok (Irwin in Cole, 2011). Glukokortikoidi imajo sposobnost uravnavanja delovanja različnih elementov imunskega sistema. Vplivajo na funkcioniranje monocitov in makrofagov, povišujejo zmožnost fagocitoze efektorskih celic, torej spodbujajo borbo proti tujim antigenom, patogenom, vnetnim celicam in ostalim potencialno nevarnim elementom. Uravnavajo zorenje, preživetje in mobilnost dendritnih celic (Ehrchen, idr., 2004; Vallelilan idr., 2007, po Bellavance in Rivest, 2014), znižajo raven T celic v cirkulaciji tako, da spodbujajo njihovo migracijo nazaj v kostni mozeg in sekundarne limfne organe, obenem pa spodbujajo tudi njihovo apoptozo (Besedovsky, Born in Lange, 2013; Fischer idr., 2013, po Bellavance in Rivest, 2014). Glukokortikoidi zavirajo učinke imunskega sistema kadar pride do pretiranega delovanja vnetnih citokinov. Sprožijo lahko tudi premik iz celične imunosti k humoralni, saj znižujejo odgovor levkocitov s tem, da upočasnijo procese vnetja, zmanjšajo prisotnost antigenov, vplivajo na izražanje citokinov ter na vezavo molekul na levkocitih. Znižujejo predvsem vnetne citokine IFN $\gamma$ , IL-2 ter TNF- $\alpha$  (Barnes, 1998 po Bellavance in Rivest, 2014), ojačajo pa sproščanje proti-vnetnih citokinov kot so IL-4, IL-10, IL-13 (Adcock in Ito, 2000 po Bellavance in Rivest, 2014). Obenem lahko zvišujejo sintezo protiteles ter vplivajo na ostale aspekte prirojene imunosti (Daruna, 2012).

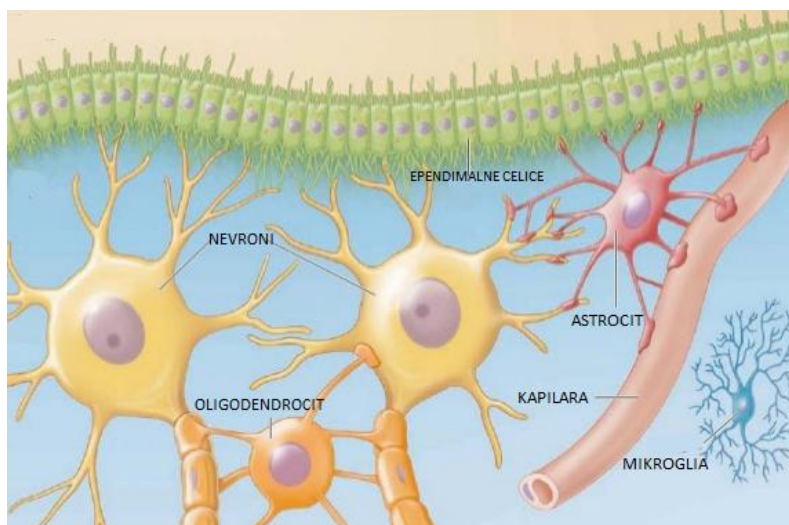
Raziskave poročajo tudi o obratnih učinkih glukokortikoidov na imunski sistem. Eno izmed razlag ponuja teorija o glukokortikoidni odpornosti. V različnih situacijah, na primer zelo stresnih, naj bi imunske celice postale manj občutljive na proti-vnetne vplive glukokortikoidov in s tem kompenzirale njihovo nenehno sproščanje. To dogajanje nadalje vodi v pojav povišanega vnetja in vpliva na telesno in duševno zdravje (Slavich in Irwin, 2014).

## 4.2 Imunsko delovanje v živčnem sistemu

V aktivacijo simpatičnega živčnega sistema in HPA osi nista vključena samo živčni in endokrini sistem, pač pa lahko nanjo vplivajo tudi elementi imunskega sistema. Ob začetku akutne faze vnetja je informacija o vnetju preko citokinov in živčnih vlaken posredovana v osrednji živčni sistem, kar se kaže v spremembah počutja in vedenja. Pride do tako imenovane *nevroinflamacije*, t.j. živčnega vnetja. Če je vnetje kratkotrajno, se stanje možganov povrne v prvotno brez dolgotrajnih poškodb, če pa vnetje traja predolgo ali je premočno, lahko pride do smrti nevronov in nereverzibilnih izgub določenih možganskih funkcij (McCusker in Kelley, 2013).

### 4.2.1 Gialne celice

V osrednjem živčnem sistemu je vnetje uravnavaano večinoma preko glialnih celic, ki so podporne celice živčnega sistema. Vključujejo oligodendrocite, ki tvorijo mielinsko ovojnico nevronov, mikroglialne celice ter astrocite (Stein, Schettler, Roher in Valneti, 2008).



Slika 10. Gialne celice osrednjega živčnega sistema. Gialne celice vključujejo astrocite, mikroglialne celice, oligodendrocite ter ependimske celice (povzeto po Magaji, 2012).

Mikroglialne celice in astrociti so glavne komponente prirojenega imunskega sistema. Mikroglia je odgovorna za odstranjevanje škodljivih snovi in dogajanj, astrociti pa so vključeni v nevrotrofično podporo in tkivno homeostazo (Hanisch in Kettenmann 2007; Mosser in Edwards, 2008 po Rodrigues idr., 2014). Mikroglialne celice so podobne perifernim makrofagom, funkcionalno pa so zelo dinamične celice, saj se nahajajo po celotnem živčnem sistemu. Njihova naloga je aktiven pregled okolja z namenom

odkrivanja potencialnih nevarnosti in patogenov (Tynan, Naicker, Hinwood, Nalivaiko, Buller, Pow, Day in Walker, 2010). Kot makrofagi se tudi mikroglia lahko nahaja v dveh fenotipskih stanjih in sicer je lahko v zaščitnem protivnetnem stanju (M2) ali citotoksičnem protivnetnem stanju (M1) (Appel, Beers in Zhao, 2015). Da obvaruje možgane pred patogeni sprošča vnetne molekule, podobno kot to počnejo makrofagi v perifernem sistemu. Prevelika odzivnost mikroglije se vidi v previsoki količini sproščenih molekul, kar ima lahko za posledico poškodbo sosednjih zdravih nevronov. Svojo nalogo mora dobro opraviti tudi krvno možganska pregrada, ki mora preprečiti prevelik vstop imunskih celic v možgane (Fenn, Corona in Godbout, 2014).

Mikroglia v zdravih možganih odstranjuje ostanke fagocitoze in s tem ohrani homeostatično mikrookolje. Ob spremembah (okoljskih ali zaradi patogenov) lahko pride do morfoloških sprememb, ki se kažejo v njenem neuravnoteženem delovanju (Fenn, Corona in Godbout, 2014). Glavni signalni dejavniki, ki uravnavajo delovanje mikroglije, so protivnetni (IL-1b, IL-6, IFN $\gamma$ ) in protivnetni citokini (IL-4, IL-10 ...) (Fenn, Corona in Godbout, 2014).

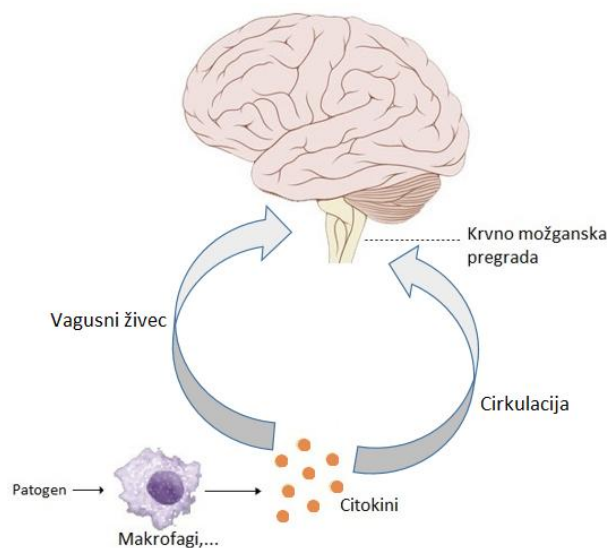
Neučinkovito delovanje mikroglialnih celic naj bi bilo tesno povezano s progresivnostjo neurodegenerativnih bolezni, kot sta Parkinsonova in Alzheimerjeva bolezen (Mount, Lira, Grimes, Faucher, Slack, Anisman, Hayley in Park, 2007; Solito in Sastre, 2012; Sierra, Abiega, Shahraz in Neumann, 2013). Raziskave poročajo, da naj bi bilo nepravilno delovanje mikroglialnih celic vpleteno tudi v različne duševne bolezni (Frick, Williams in Pittenger, 2013), vključno s shizofrenijo (Monji, Mizoguchi in A Kato, 2014) ter avtizmom (Solito in Sastre, 2012).

#### **4.2.2 Vloga perifernih imunskih mediatorjev v osrednjem živčnem sistemu**

Ne glede na vrsto dražljaja, pa naj bo patogen, psihični ali fizični stresor, se po aktivaciji makrofagov, T limfocitov, B limfocitov ter ostalih imunskih celic prične sproščanje citokinov, ki na več načinov vplivajo na osrednji živčni sistem. Aktivirajo se vagusni senzorni nevroni, ki se nahajajo v dorzalnem vagalnem kompleksu kavalne sredice. Ta sredica vsebuje več jeder, ki sprejemajo senzorne signale ter prenašajo informacije o vnetju v osrednje avtonomno živčevje (Saper, 1995 po Eskandari, Webster in Sternberg, 2003).

Druga pomembna pot do osrednjega živčnega sistema vodi citokine preko krvno-možganske pregrade. To jim omogoča mehanizem aktivnega transporta (Banks, Ortiz, Plotkin, Konstin, 1991, po Eskandari idr., 2003) ali prehajanje skozi območja na pregradi z manjšo zaščito, ki jih imenujemo tudi cirkumventrikularni organi (Blatteis, 1992, po Eskandari idr., 2003). Zaradi večje propustnosti omogočajo prehod večjih molekul, delimo

pa jih na senzorne organe, ki zaznajo molekule in informacijo posredujejo v možgane, ter sekretorne, ki sproščajo hormone in glikoproteine v periferni sistem (Morita in Miyata, 2012). Citokinom učinke na živčni sistem omogoča tudi aktivacija endotelialnih celic, ki sproščajo sekundarne prenašalce (Capuron in Miller, 2012).



*Slika 11.* Živčna in humoralna aktivacija iz periferije. Periferni dražljaj o patogenu lahko doseže osrednji živčni sistem preko živčnih in humoralnih poti. Nastali citokini signalizirajo posredno preko vagusnega živca, ki projicira v osrednji živčni sistem, ter direktno z vstopom v krvni obtok in nadaljevanjem poti preko krvno možganske pregrade (povzeto po Kelley in McCusker, 2013).

Poleg delovanja preko živčnih poti so v delovanje imunskih mediatorjev vključeni tudi hormoni in njihovi receptorji. Na površju imunskih celic se namreč nahajajo hormonski receptorji, kar jim omogoča stik s hormoni, živčnimi prenašalci ter neuropeptidi, obenem pa lahko hormone tudi sintetizirajo in izločajo (Blalock, 1989; Carr in Blalock, 1991; Blalock, 1994, po Procaccini idr., 2014). Sproščanje hormonov lahko tako uravnavajo na dva načina: direktno preko vezave na receptorje ali pa posredno tako, da uravnavajo nastajanje citokinov kot so IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ , ki potem hormone nadalje uravnavajo (Padgett in Glaser, 2003; Webster, Tonelli in Sternberg, 2002).

Tako lahko citokini z različnimi mehanizmi in biološkimi potmi vplivajo na simpatični živčni sistem, kateholaminergične nevrone v možganih, ter tudi na aktivacijo in delovanje HPA osi (Del Rey in Besedovsky, 2014). Učinek je viden tudi na možganskih funkcijah in vedenju (uravnavanju razpoloženja, motivaciji,...), saj imajo vpliv na endokrine funkcije in metabolizem živčnih prenašalcev (Vozelj, 2000). Vključenost imunskih celic v delovanje HPA osi je vidna na primeru endotoksina lipopolisaharida (LPS), saj njegova prisotnost

povzroči stimulacijo osi in sproščanje CRH, nato pa sledijo fiziološke spremembe, ki pripravijo organizem za boj proti infekciji, nastajajo citokini ter ostali elementi akutne faze vnetja (Black, 2002).

Eden glavnih citokinov, ki sodeluje pri uravnavanju vnetnega odziva in obenem uravnava tudi stresni odziv HPA osi, je interleukin 1 (IL-1). Vpliva na izločanje CRH iz hipotalamusa ter posledično na povišanje ravni adrenokortikotropnega hormona v krvi (Goshen in Yirmiya, 2009). Pri nevromodulaciji sodeluje tudi ob odsotnosti vnetja, saj je bil IL-1 prvi citokin, za katerega so raziskave potrdile vpliv na HPA os zaradi psihološkega stresa. Kasneje so podobne vplive opazili tudi pri ostalih kemokinih, citokinih in rastnih dejavnikih (Szabo in Rajnavolgyyi, 2013). Odzivi telesa na imunsko aktivacijo in psihološki stres so si sicer zelo podobni saj poleg delovanja na HPA os oboji aktivirajo tudi simpatični živčni sistem, kar privede do bolezenskega vedenja (Goshen in Yirmiya, 2009). Mehanizmi delovanja citokinov na HPA os še niso popolnoma znani, ena izmed možnih razlag pa se osredotoča na zaviralne učinke na glukokortikoidne receptorje, ki se nahajajo na citokinih (Pace in Miller, 2009, po Capuron in Miller, 2012).

#### 4.2.3 Bolezensko vedenje

Naši subjektivni občutki med boleznijo običajno vključujejo utrujenost, izčrpanost, otopelost, bolečine v mišicah in sklepih ter zmanjšan apetit (Ihan, 2004). Poleg možne povišane telesne temperature se zmanjša tudi naša koncentracija, lahko smo nemirni in razdražljivi, vsekakor se pojavijo določene psihične in vedenjske spremembe (Konsman idr., 2002) Te simptome imenujemo »sindrom bolezenskega vedenja« (ang. *sickness behaviour syndrome*), ki je povezan z nevroendokrinimi spremembami in je posledica kompleksno organizirane strategije organizma, vključene v boj proti vnetju (Cunningham in MacLulich, 2013). Do te reorganizacije prioritet bolnika pride zaradi želje in potrebe po čim večji ohranitvi energije (Kosman idr., 2002), veliko vlogo pri tem vedenju pa imajo pro-vnetni citokini, ki jih aktivirajo makrofagi, ko pridejo v stik s patogeni (Dantzer, 2009; Kelley in McCusker, 2014; Konsman idr., 2002). Vpletene citokine večinoma proizvajajo monociti in vključujejo predvsem IL-1, IL-6 in TNF- $\alpha$  (Ihan, 2004). Ker se receptorji za te citokine nahajajo tudi v možganih, jim to omogoča vplivanje na delovanje živčevja ter posledično na bolnikovo vedenje. Za uravnavanje telesne temperature, apetita, spanja ter bolečine je med drugimi predeli odgovoren tudi hipokampus. Znanstveniki so ta predel opazovali ob prisotnosti virusa gripe in opazili povišane količine vnetnih citokinov IL-1b, TNF, IL-6 in IFN- $\alpha$  ter zmanjšan BDNF (nevrotrofični dejavnik; ang. *Brain derived neurotrophic factor*) ter NGF (živčni rastni dejavnik; ang. *Nerve growth factor*), kar je le eden izmed možnih dokazov za sprožanje sprememb v živčnem sistemu preko imunskega sistema (Konsman idr., 2002).

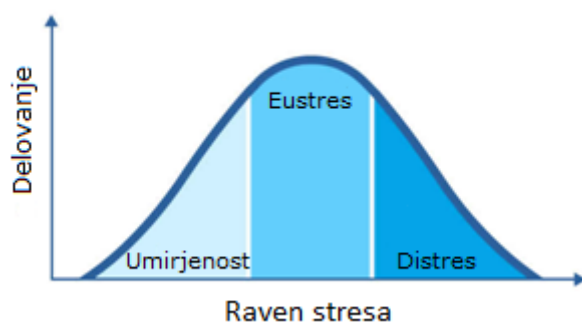
## 5 PSIHONEVROIMUNOLOGIJA V PATOLOŠKIH POGOJIH

### 5.1 Psihosocialni stres

Vsako leto se pojavljajo novi dokazi o vplivih stresa na različne funkcije imunskega sistema in posledično na stanje zdravja oziroma bolezni (Webster Marketon in Glaser, 2008). Raziskave kažejo povezavo med pogostostjo stresnih dogodkov in slabšim duševnim ter fizičnim zdravjem, kar ni spodbuden podatek glede na obseg stresorjev, ki nas obdajajo v trenutnem hitrem tempu življenja (Toussaint, Shelds, Dorn in Slavich, 2014).

Hans Seyle je vpeljal pojem »stres« leta 1936. Z njim je opisal pogost odziv organizma na različne dogodke v življenjsko ogrožajočih okoliščinah. Odgovor je po njegovem nespecifičen, opisal pa je tri faze stresnega odziva. Začetna reakcija je alarmna reakcija, kjer je telo mobilizirano in sestoji iz dveh komponent: prva je šok-reakcija zaradi neprijetnega dražljaja in druga je nasprotna-šok-reakcija, ki porazdeli energijo organizma tako, da lahko nevtralizira in premaga dražljaj. Če izziv še vedno ne izgine, se pojavi tretja faza: odporna faza, kjer je stanje obvladovano in stabilno. Če stanje ni stabilno se organizem prestavi v fazo izčrpanosti, ki lahko vodi v propad organizma. Seyle je ta odziv poimenoval splošni (generalni) adaptacijski sindrom (Daruna, 2012).

Vsak stres pa ni nujno negativen, temveč ima lahko tudi pozitivne učinke. Negativnemu stresu tako pravimo distres, pozitivnemu pa eustres, katerega posledica je motivacija, zavzemanje in celo užitek, da v vsakdanjem življenju čim bolj optimalno funkcioniramo. S pojmom stres pa ponavadi označujemo distres, s čimer opisujemo prekomerne zahteve okolja oziroma negativne dogodke, ki nas obdajajo in se kažejo v negativnih psiholoških in fizioloških reakcijah (Harrington, 2013).



Slika 12. Prikaz odziva na stres glede na raven stresa, ki ga doživljamo.

Stres in stresorje lahko kategoriziramo na podlagi njihovega trajanja kot akutne, epizodične ali kronične. Akutni stres je rezultat specifičnih dogodkov ali situacij in se kaže v posameznikovem boj/beg odzivu. V blagih oblikah je lahko vznemirljiv in deluje motivacijsko, potrebujemo pa ga tudi v vsakodnevnem življenju, da lahko normalno funkcioniramo. Ker ne traja dolgo, ponavadi ne povzroča večjih težav za našo psiho in telo. Ponavljajočem se akutnem stresu pravimo epizodični stres, simptomi se gibljejo vse od razburjenja, tesnobe in nemirnosti, po navadi je prisotna tudi nervoza. Kronični stres pa lahko traja mesece ali leta in za posameznika ni koristen v nobenem primeru. Uničuje telesno in psihično zdravje, ker se ljudje ne morejo prilagoditi in prenesti pritiskov okolja ter najti rešitev za svoje težave. Povezan je lahko tudi s travmatičnimi dogodki v preteklosti in lahko prizadene našo osebnost. Kronični stres aktivira stresni odziv našega telesa, ki avtomatično vpliva na druge sisteme kot je imunski sistem, kar lahko navsezadnje vodi v različna zdravstvena stanja (Daruna, 2012). Stresorji torej povzročajo kognitivne, čustvene, fiziološke in vedenjske spremembe, ki vplivajo na naše psihološko in fizično zdravje (Harrington, 2013).

Če vzrok psihosocialnih stresorjev ni odstranjen, lahko preide v kronično stresno stanje, ki povzroči aktivacijo čustvenih, vegetativnih, hormonskih in imunskih funkcij (Ihan, 2004). Znani so vplivi tako akutnega kot kroničnega stresa na možgane, predvsem v smislu vplivov na nevronske plastičnosti in nevrogenezo (McEwen idr., 2015). Za čim bolj učinkovito spoprijemanje s stresom telesni sistemi, ki so vpleteni v odziv delujejo zelo organizirano in uravnoreženo, cilj delovanja pa je ponovna vzpostavitev homeostaze po stresnem dogodku (Goshen in Yirmiya, 2009).

### **5.1.1 Stresni odziv**

Možgani zaznavajo potencialne nevarnosti in se na njih primerno odzovejo. Eno izmed nevarnosti predstavlja tudi stres, zato so možgani osrednji organ stresnega odziva in adaptacije na stresorje. V možgane prihajajo senzorne informacije iz okolja, nadaljnja pot informacij pa je odvisna od vrste stresorjev, ki jih lahko glede na odziv razdelimo na sistemske ali procesivne. Sistemski stresorji vključujejo direktno nevarnost, zato gredo informacije o dražljaju direktno v paraventrikularno jedro hipotalamusa preko kateholaminergičnih projekcij iz možganskega debla (Cunningham in Sawchenko, 1988; Cunningham, Bohn in Sawchenko, 1990, po Herman in Cullinan, 1997). Procesivni stresorji pa zahtevajo določeno interpretacijo, zato so v odziv vključene tudi višje možganske strukture kot je limbični sistem, šele nato pa gre dražljaj v hipotalamus. (Hafner in Ihan, 2014; Herman in Cullinan, 1997).

Stres torej predstavlja eno izmed sprememb homeostaze, kjer se z namenom ponovne vzpostavitve ravnotežja aktivira endokrini ter simpatični živčni sistem. Slednji odziv je

zelo hiter in poviša moč skeletnih mišic, poviša utrip srca ter ravni sladkorja in maščob, saj telo za odziv potrebuje več energije. Hormonalni odziv je nekoliko počasnejši, vključuje aktivacijo HPA osi in posledično sproščanje hormonov v krvni obtok (Hafner in Ihan, 2014).

### 5.1.2 Vpliv stresa na imunsko delovanje

Simpatični živčni sistem ter HPA os sta torej glavna sistema, vključena v stresni odziv, obenem pa sodelujeta tudi z imunskim sistemom (Felten in Felten, 1994, po Kunz-Erbrecht idr., 2003) zato ni presenetljivo, da psihosocialni stres vpliva na imunsko odzivanje (Abraham, 1991; Maier in Watkins, 1998, po Kunz-Ebrecht idr., 2003). Fiziološki odziv se lahko izkaže kot primerna prilagoditev, v nasprotnem primeru pa se pojavijo patofiziologije, duševne motnje in druge bolezni. Imunsko uravnavanje bolezni je zato močno povezano s psihosocialnimi dejavniki in vedenjskimi pogoji, ki vplivajo na smrtnost in napredovanje bolezni (Wynne in Sarkar, 2014).

Spremembe imunskega delovanja ob stresu se pojavljajo pri limfocitnem delovanju, delovanju T-celic, številu in aktivnosti naravnih celic ubijalk, pri delovanju protiteles in seveda pri celotnem procesu in posledicah vnetja (Webster Marketon in Glaser, 2008). Hormoni, ki se sproščajo ob stresu, motijo delovanje imunskih celic ter zmanjšajo delovanje pridobljenega imunskega odziva, da slabše odpravlja posledice delovanja makrofagov, NK in limfocitov po poškodbi (Padgett in Glaser, 2003).

Kronični in akutni stres na imunski sistem vplivata različno. Več raziskav dokazuje, da imajo kronični stresorji imunosupresivne učinke, kar se kaže pri primeru znižanja citotoksičnih CD8+ T celic, ter upadanju števila naravnih celic ubijalk (Sgoutas-Emch, Cacioppo, Uchino, Malarkey, Pearl, Kiecolt-Glaser in Glaser, 1994) na drugi strani pa akutni stres poviša število citotoksičnih celic (Rabin, 1999), ter celic ubijalk (Kiecolt-Glaser, Garner, Speicher, Penn, Holliday in Glaser, 1984 po Webster Marketon in Glaser, 2008), torej zviša vnetno dejavnost imunskega sistema.

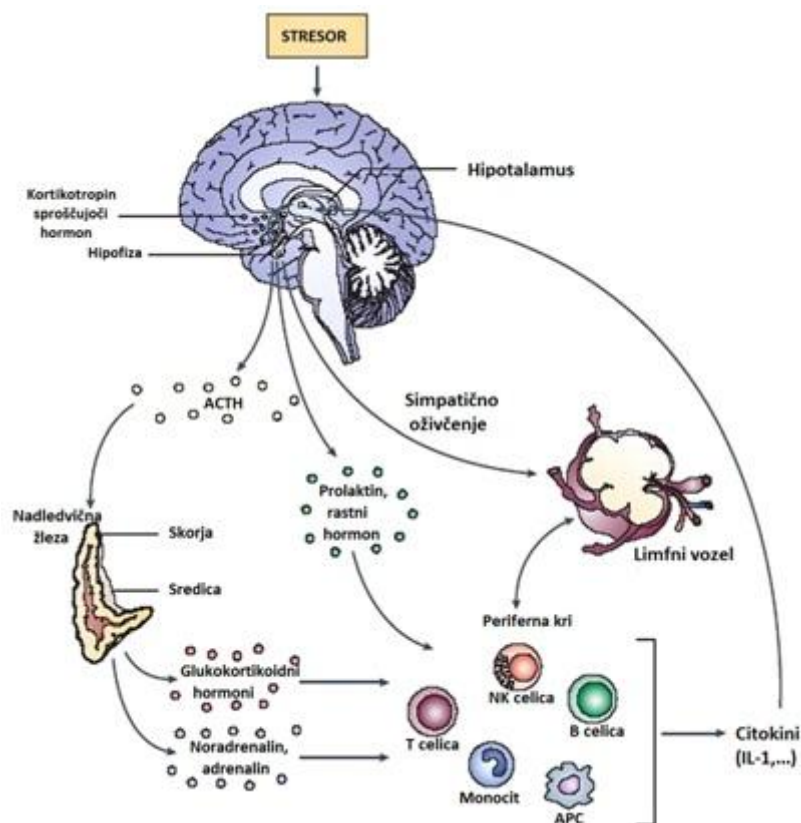
Zaradi posledično slabo uravnavanega delovanja imunskega sistema se ob kroničnem stresu povišajo vnetni procesi, saj se povišajo ravni pro-vnetnih citokinov TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ter IL-6. Zmanjša se število astrocitov, ki so pomembne oporne celice v živčnem sistemu, obenem pa se aktivirajo mikroglialne celice, ki so odgovorne za omejevanje vnetnih procesov v osrednjem živčnem sistemu. (De Pablos idr., 2006, po Pablos idr., 2014). Pomembno vlogo imajo tudi kortikosteroidi, ki se sproščajo ob doživljanju stresa. Med kroničnim stresom najdemo povišane količine glukokortikoidov in kortizola, ki po navadi zaviralno vplivata na delovanje imunskega sistema in posledično višata občutljivost za



okužbe ter druge bolezni (Harrington, 2013). Kronična aktivacija HPA os in sproščanje glukokortikoidov povzročata tudi premik od celične Th1 imunosti v humoralni Th2 imunski odziv (Capitanio in Jiang, 2010).

Na dolgotrajno doživljanje kroničnega stresa se naš organizem lahko prilagodi s *hiperkortizolizmom* ali *hipokortizolizmom*. Hiperkortizolizem pomeni povečano odzivnost organizma na stres in se pojavi, kadar se na enake stresorje začnemo močneje odzivati. Do tega stanja lahko pride zaradi znižanja receptorjev za kortizol v možganskih področjih, ki so vključeni v stresni odziv (hipotalamus, hipokampus in prefrontalni korteks). Posledice se kažejo v povišanem delovanju simpatičnega živčnega sistema ter povišani ravni provnetnih citokinov, ki lahko vodijo v kronična bolezenska stanja, pojav depresivnega vedenja ter Alzheimerjeve demence. Hipokortizolizem se ravno obratno kaže v zmanjšani odzivnosti organizma na stres. Značilen je pojav prenizkih ravni kortizola in glukokortikoidov, saj ob stresnem odzivu prevladuje delovanje negativnih povratnih zank. Zmanjšana raven stresnih mediatorjev vpliva na pojav kronične bolečine, bolezenskega vedenja ter povišajo možnost za pojav alergij in avtoimunih bolezni (Hafner in Ihan, 2014).

Dejstvo, da psihološki stresorji močno vplivajo na delovanje imunskega sistema, je podprto tudi z ugotovitvijo, da se zaradi stresa lahko aktivirajo citokini tudi ob odsotnosti bolezni, posledice pri fiziološkem odzivu in vedenju pa so podobne, kot če bi prišlo do okužbe. Aktivirata se simpatični živčni sistem ter HPA os, ter pojavijo se simptomi, ki jih po navadi doživljamo ko zbolimo. Stresorji lahko aktivirajo tudi periferni imunski sistem ter povišajo število belih krvničk ter citokinov v cirkulaciji (Goshen in Yirmiya, 2009).



Slika 13. Možgani prepoznajo stresen dogodek, kar se kaže v aktivaciji HPA osi in simpatičnega živčnega sistema. Levkociti imajo receptorje za stresne hormone, ki se sproščajo ob aktivaciji HPA osi, obenem pa delovanje imunskega sistema modificira povezava simpatičnih vlaken z limfoidnimi organi. V živčnih končičih se nahaja noradrenalin, ki vpliva na delovanje imunskih celic. Povezava je dvosmerna, saj tudi nastali citokini uravnavajo aktivnost živčnega sistema (povzeto po Webster Marketon in Glaser, 2008).

Kako sta kronična aktivacija HPA osi in simpatičnega živčnega sistema povezani s pojavom vnetja je vprašanje, na katerega še ne poznamo točnega odgovora, obstaja pa kar nekaj modelov, za razlago poteka dogajanja. Prvi model predpostavlja, da je zmanjšan odziv negativne povratne zanke posledica preobremenjenosti struktur, kot so adrenalne žleze, avtonomna živčna vlakna ter elementi HPA osi (Elenkov in Chrousos, 1999 po Hänsel idr., 2010). Drugi navajajo povišano izražanje receptorjev zaradi njihove odpornosti, ki posledično povzroča manjši protivnetni odziv (Elenkov in Chrousos, 2002, po Hänsel idr., 2010). Možna povezava so lahko tudi ponavljajoča se vnetja (Eskanclari, Webster in Sternberg, 2003 po Hänsel idr., 2010), saj pride do kronično povišane količine izločenih glukokortikoidov skupaj z zmanjšanim odzivom imunskega sistema na okužbe (Rozlog idr., 1999 po Hänsel idr., 2010). Četrty model se osredotoča bolj na specifična bolezenska stanja, ki jih spremljajo spremembe v stresno imunski povezavi (Elenkov, Wilder, Chrousos in Vizi, 2000), raziskave pa potekajo tudi na povezavah lokalnih

škodljivih učinkov imunskega odziva s posledičnimi vnetnimi učinki stresnih hormonov (Elenkov, 2008 po Hänsel idr., 2010).

Vnetje je torej eden izmed ključnih bioloških mediatorjev razmerja med psihološkim stresom in kroničnimi boleznimi in psihiatričnimi motnjami (Muscatell, Dedovic, Slavich, Jarcho, Breen, Bower, Irwin in Eiseberger, 2014). Posamezniki, ki so pod stresom so tudi bolj nagnjeni k slabšim spalnim in prehrabnimi navadami, manj se gibajo in bolj verjetno zlorabljajo alkohol, cigarete in ostale substance. Vse te navade še dodatno povzročajo spremembe v delovanju imunskega in endokrinega sistema (Glaser, Kiecolt-Glaser, 2005). Ko postane določen izziv za imunski sistem kroničen oziroma nekontroliran, pa naj bo zaradi vnetja, stresa ali zdravljenja s citokini, lahko vedenjski in vnetni odzivi povzročijo pojav večjega spektra nevropsihiatričnih motenj (Capuron in Miller, 2012).

## **5.2 Imunski odziv pri nevrodegenerativnih in duševnih motnjah**

Na delovanje sistemov v telesu, še posebej na živčni, endokrini in imunski sistem, močno vplivajo dejavniki kot so spanje, starost, stres, telesna aktivnost, spol, telesna masa ter socialnoekonomski status. Obenem je treba upoštevati tudi biološke razlike, kot so povišane ravni CRH, razlike v delovanju HPA osi in simpatičnega živčnega sistema. Zaradi teh dejavnikov lahko pride do imunske supresije, ki se kaže v znižani proliferaciji T celic in njihovi odzivnosti ter na drugi strani do povišanega delovanja imunskega sistema, saj pride do pojava višjih ravni vnetnih citokinov, kemokinov ter beljakovin akutne faze. Zaradi supresije lahko pride do okužb ter rakavih obolenj, zaradi povišanega delovanja pa avtoimunih, srčno-žilnih obolenj, raka ter depresije (Irwin in Rothermundt, 2012). Vključenost imunskega sistema v duševne motnje pa nakazujejo že povišane ravni limfocitov pri psihiatričnih bolnikih, še večje povišanje ravni pa je opaziti pri bolnikih s psihozo (Kokai idr., 1998, po Gladkevich, Kauffman in Korf, 2004) ter tistih, ki so izpostavljeni kroničnemu stresu (Gladkevich, Kauffman in Korf, 2004).

Nevrodegenerativne motnje, shizofrenija, avtizem ter depresija so ene izmed motenj, pri katerih poteka vse več raziskav o vpletenosti imunskega sistema pri patofizioloških spremembah.

### **5.2.1 Alzheimerjeva demenca in Parkinsonova bolezen**

S pojmom nevrodegeneracija opišemo progresivno izgubo funkcije in izgubo nevronov v osrednjem živčnem sistemu. Najbolj pogosta in očitna pri večini vrst nevrodegeneracije je izguba nevronov na funkcionalnih območjih kot so ekstrapiramidalni, piramidalni in limbični sistem. Trije glavni tipi nevrodegeneracije, ki se najpogosteje pojavljajo, so programirana celična smrt ali apoptoza, nekroza, kjer pride do vnetja in posledično smrti ter avtofagična oziroma citoplazemska smrt celic (Pivtoraiko in Roth, 2011). Zdravljenje

nevrodegenerativnih obolenj je večinoma simptomatsko, ker vzroki za pojav bolezni še niso jasni, v zadnjih letih pa pri pojavu oziroma napredovanju nevrodegeneracije postaja vse bolj jasna potencialna vloga imunskega sistema in njegovih vnetnih procesov (Hayley in Littlejohn, 2014). Prav nevroinflamacija je patološki del nevrodegeneracije in se kaže v aktivirani mikrogliji ter infiltraciji T-limfocitov na področja nevronske poškodbe. Tako prirojeni kot pridobljeni imunski sistem se na to odzivata ter doprineseta k patologiji nevrodegenerativnih bolezni (Appel, Beers in Zhao, 2015).

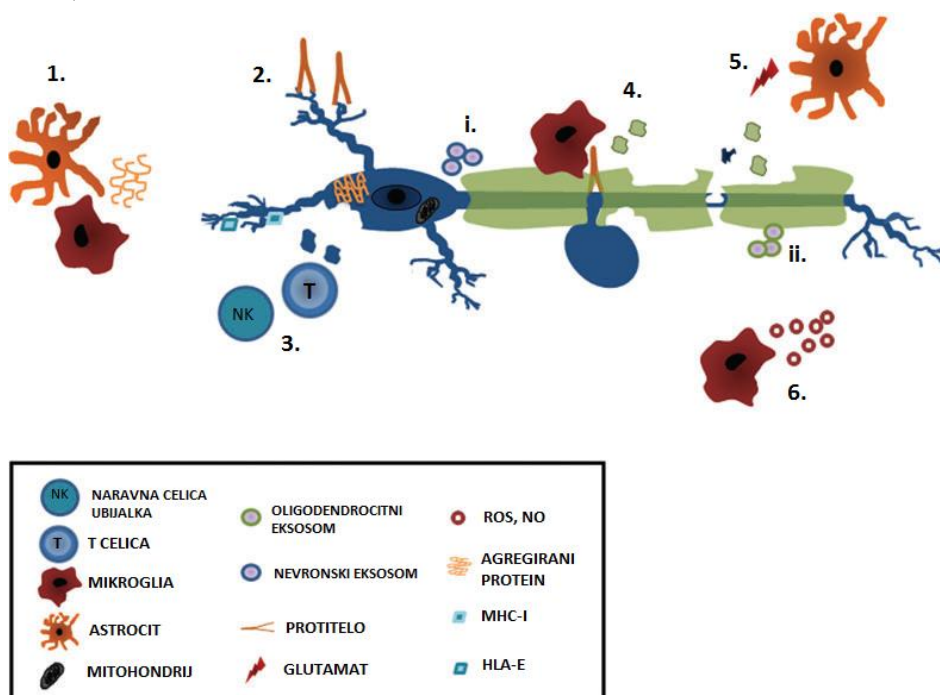
Na poškodbo tkiva ali prisotnost patogenov v organizmu nakazujejo endogeni (PAMP) in eksogeni vzorci (DAMP). PAMP molekule prepoznavajo mikroorganizme povezane s patogeni, DAMP pa prepoznavajo s poškodbo povezane molekulske vzorce. Oboji se vežejo na receptorje toll (TLR, ang., *toll like receptors*), ki se nahajajo na imunskih in neimunskih celicah (Medzhitov 2007; Kawai in Akira, 2010, po Rodrigues idr., 2014). TLR so del receptorjev, ki prepoznavajo vzorce (*PPR - pattern-recognition receptor*), ki se nahajajo v perifernih levkocitih in v osrednjem živčnem sistemu, med drugimi tudi na astrocitih in mikroglijalnih celicah. Vezava na TLR povzroča začetek fagocitoze ter izločanje citokinov, kar pomeni aktivacijo prirojene imunosti in možen začetek nevrodegeneracije (Arroyo, Soria, Gaviglio, Rodriguez-Galan in Iribarren, 2011). Ravno količina izločenih pro-vnetnih citokinov naj bila povezana z resnostjo in napredovanjem simptomov pri Alzheimerjevi bolezni (AD) in Parkinsonovi bolezni (PD) (Reale, Greig, Kamal, 2012).

Aktivni limfociti pri zdravem organizmu krožijo po živčnem sistemu, medtem ko ostali neaktivni limfociti ponavadi ne preidejo krvno možganske pregrade (Mosley idr., 2011, po Rodrigues idr., 2014). V vnetnem okolju pa se v možganih poviša raven limfocitov, ki v omejenih količinah preko krvno možganske pregrade pridejo v osrednji živčni sistem ter v stik z glia celicami. Takrat mikroglia izrazi MHC kompleks, na katerega se vežejo T-celice, migrirajo na področje lezije ter povzročajo dodatno vnetje, ki vodi v nevronske smrti (Rodrigues idr., 2014).

Za AD in PD je poleg izgube nevronov značilna tudi nenormalna akumulacija proteinov. Ti nenormalni proteini naj bi delovali kot PAMPi, receptorji pa jih prepoznajo kot patogene in zato sprožajo vnetne odzive (Rodrigues idr., 2014). Pride lahko do aktivacije mikroglije, astrocitov ter oligodendrocitov (Agarwal in Marshall, 2001; Schneiderman, Ironson in Siegel, 2005) ter elementov perifernega imunskega sistema in nadaljnega procesa vnetja (Amor idr., 2013). Prirojeni imunski odziv tako sodeluje predvsem pri odstranjevanju apoptoznih celic ter proteinskih agregatov, saj želi zaceliti nastalo vnetje ter povrniti homeostazo v normalno stanje.

Raziskave potekajo tudi na povezavah pro-vnetnih citokinov z motnjami v agregaciji  $\beta$ -amiloida in razvojem neurofibrilarnih pentelj (Yammamoto, Kiyota, Horiba, Buescher, Walsh, Gendelman in Ikezu, 2007; Heneka, O'Branion, Terwel in Kummer, 2010), saj  $TNF-\alpha$ ,  $IL-1b$  in  $IFN\gamma$  povišajo glialno sproščanje potencialno toksičnih prostih radikalov, ki nadalje vplivajo na oblikovanje fragmentov (Chiarini idr., 2006, po Hayley in Littlejohn, 2014).

Humoralna imunost naj bi imela pri neurodegeneraciji sekundarno vlogo, čeprav so bili limfociti B prav tako opaženi v osrednjem živčnem sistemu bolnikov z AD (Rodrigues idr., 2014).



Slika 14. Imunsko uravnavana neurodegeneracija pri AD, PD ali akutni možganski poškodbi. Agregirani proteini (1) aktivirajo mikroglijo in zavirajo delovanje nevrnskega rastnega faktorja, ki ga izločajo astrociti. Nevronska specifična protitelesa (2) aktivirajo sistem komplemte. Naravne celice ubijalke in T celice poškodujejo nevron preko MHC molekul (3). Poškodba nevrna znižava ravni imunoregulatornih molekul z znižanjem supresivnega imunskega okolja (4). Povišano nastajanje glutamata iz stresnih nevrnov in aktiviranih imunskih celic, skupaj z znižanim ponovnim privzemom glutamata povzročijo eksitoksično poškodbo nevrnov (5). Makrofagi in mikroglijalna aktivacija spodbudijo sproščanje reaktivnega kisika in dušika, kemokinov in citokinov, ki poškodujejo aksone in nevrone, ter povzročijo mitohondrijsko disfunkcijo. Nevrni (i) in oligodendrociti (ii) sproščajo eksosome, ki lahko povzročijo patogeni imunski odziv (6). NO - dušikov oksid (povzeto po Amor idr., 2013).

### 5.2.2 Shizofrenija

Na prisotnost nevroinflamacije ter pretirane aktivacije mikroglialnih celic se osredotočajo tudi raziskave shizofrenije. Shizofrenija je duševna motnja, kategorizirana s spektrom vedenjskih in kognitivnih disfunkcij, ter vključuje različne pozitivne, negativne ter kognitivne simptome (Taudon, Nasrallah in Keshavan, 2009, po Meyer, 2014), kot so halucinacije, deluzije, apatije, nesocialnost, zmanjšana motivacija, motnje pozornosti, spomina in druge. Za pojav bolezni še ne poznamo točnega vzroka, ob dopaminski teoriji in povezavi z genetskimi dejavniki, pa se zadnje čase vse več omenja povezava z aktivnim vnetim odzivom imunskega sistema (Meyer, Schwarz, Müller, 2011, po Meyer, 2014). Pri bolnikih s shizofrenijo naj bi ob perifernem vnetju prišlo do sproščanja nenormalno visokih količin monocitov ter zmanjšanega delovanja proti-vnetne signalizacije, ki se kaže ob predolgi vnetnih odzivih. Pri periferni ali osrednji uporabi pro-vnetnih citokinov, se pojavijo simptomi, podobni negativnim simptomom pri shizofreniji (Tandon, Nasrallah in Keshaven, 2009, po Meyer, 2014). Negativni simptomi so povezani tudi z delovanjem serotonina v osrednjem živčnem sistemu. Povišano vnetno delovanje naj bi povzročilo večjo degradacijo triptofana - kisline pomembne za sintezo serotonina. (Meyer, Schwarz in Müller, 2011 po Meyer, 2014). Posledica je pomanjkanje tega prenašalca, ki lahko vodi do negativnih simptomov (Abi-Drigham idr., 1997, po Meyer, 2014), obenem pa pride do večjega nastajanja kineurinske kisline (KYNA) (Müller, Schwarz, 2010, po Meyer, 2014), ki je antagonist NMDA receptorjev. Temu sledijo motnje v glutamatski signalizaciji, ki jih povezujemo s pojavom kognitivnih simptomov (Javitt, 2007, po Meyer, 2014). Kineurinska kislina zavira tudi delovanje acetilholinskih receptorjev (Meyer, 2014), kar je lahko povezano tudi z zmanjšanim zaviralnim delovanjem na vnetni odziv. Glede povezave shizofrenije in imunskega sistema je še veliko odprtih vprašanj in predvidevanj, ki vsekakor zahtevajo nadaljnje raziskovanje.

### 5.2.3 Avtizem

Avtizem je nevrorazvojna motnja, ki se kaže v težavah na področju socialne interakcije, jezika, komuniciranja ter zmanjšanega interesa za določene aktivnosti. Vzroke za pojav avtizma so pripisovali genetskemu dejavniku, vendar raziskave na enojajčnih dvojčkih kažejo, da se motnja ne pojavi v enakem deležu pri obeh osebah, torej je vzrok verjetno v interakciji med genetskimi in okoljskimi dejavniki. Imunološke raziskave ugotavljajo prisotnost nenormalnih imunskih odzivov na okužbe tako pri ljudeh z avtizmom, kot pri njihovih starših (Ashwood, Wills in Van de Walter, 2006, po Miller, Racine in Zalcman, 2014). Pojavljal naj bi se vztrajen vnetni odziv (Vargas idr., 2005), ki pa ni omejen samo na osrednji živčni sistem. Na splošno naj bi sicer opazili znižanje prirojenega imunskega odziva (Molloy idr., 2006), te spremembe pa lahko povzročijo nenormalen razvoj

možganov, ki je opazen pri avtizmu. Karakteriziran je namreč z zmanjšanim volumnom možganov, spremembah v postavitvi nevronov ter zmanjšanim številom nevronov. Pomemben dejavnik je tudi avtoimuno obolenje pri starših, ki nakazuje na višjo možnost za pojav avtizma pri otroku (Miller idr., 2014).

#### 5.2.4 Depresija

Depresija je najpogostejša motnja razpoloženja (Frasure-Smith in Lesperance, 2005 po Audet, Jacobson-Pick, McQuaid in Anisman, 2014) in je verjetno posledica okoljskega stresa ter genetske oziroma razvojne predispozicije (Swaab, Bao in Lucassen, 2005). Raziskovalci kot skupno pot teh dejavnikov navajajo HPA os, ki naj bi bila pri pojavu depresije hiperaktivirana (Swaab idr., 2005). Ta pretirana aktivacija CRH nevronov v PVN hipotalamusa pomeni povišan odziv na stresna dogajanja, kar pa lahko vodi v glukokortikoidno odpornost, ki je bila opažena pri osebah z depresijo (Heim in Numeroff, 2001, po Swaab, Bao in Lucassen, 2005).

Aktivacija HPA osi ni samo posledica stresa ampak tudi delovanja pro-vnetnih citokinov (Cassidy in O'Keane, 2000, po Swaab, Bao in Lucassen, 2005), kar se sklada s povišanimi ravni citokinov (Maes, 1995 po Audet idr., 2014) ter limfocitov (Zorilla idr. 2001 po Irwin in Rothermundt, 2012) pri osebah z depresijo. To povezavo je potrdilo tudi znižanje ravni IL-6, TNF- $\alpha$  in IL-1b po vnosu selektivnih zaviralcev ponovnega prevzema serotonina (SSRI) (Audet idr., 2014). Antidepresivi lahko nasploh znižajo vnetne dejavnike, velja pa tudi obratno in sicer lahko TNF- $\alpha$  antagonist zmanjša simptome depresije (Tyring idr., 2004, po Gibney in Drexhage, 2013).

Obenem so pri depresivnih bolnikih opazili povišane količine kemokinov in proteinov akutne faze vnetja v krvi in cerebrospinalni tekočini (Miller idr., 2009, po Gibney in Drexhage, 2013), vodi pa tudi do znižanega delovanja celične imunosti (T celic in NK celic) (Zorilla idr., 2001, po Gibney in Drexhage, 2013). Povezavo utrjuje komorbidnost med depresivnim razpoloženjem in kroničnimi boleznimi, (Audet idr., 2014) ter pojav depresivnega vedenja med boleznijo (Reichenberg idr., 2001). Obenem depresivna motnja pomeni višje tveganje za pojav srčno-žilnih bolezni, Alzheimerjevo demenco, kronično bolečino ter okužbe (Kiecolt-Glaser idr., 2005).

Odzivi na antidepresivno in imunsko zdravljenje pa se med posamezniki razlikujejo. Osebe, ki so neodzivne na antidepresive, ponavadi po vnosu antidepresivov ne pokažejo niti znižanja ravni vnetnih citokinov. Te razlike v odzivih pripisujejo predvsem razlikam v delovanju HPA osi in simpatičnega živčnega sistema (Audet idr., 2014).

## 6 SKLEPI

Psihonevroimunologija je veja znanosti, ki preučuje dvosmerno povezavo med psihološkimi in vedenjskimi dejavniki ter živčnim, endokrinim in imunskim sistemom. Komunikacija poteka preko različnih bioloških poti in omogoča stalno interakcijo sistemov ter ohranjanje homeostaze v telesu, ki vzdržuje dobro in zdravo počutje.

Ena izmed pomembnejših lastnosti teh sistemskih komunikacij so skupni receptorji, ki jih vsebujejo nevronske in imunske celice. Na njih se namreč vežejo imunski in živčni mediatorji, ki posledično vplivajo na celotno fiziološko delovanje, obenem pa so zmožni tudi sproščanja različnih hormonov, ki sprožajo nadaljnje sistemske učinke.

Možgani uravnavajo delovanje imunskega sistema preko dveh večjih poti in sicer preko avtonomnega živčnega sistema in endokrinega sistema, kjer v veliki meri sodeluje HPA os. Ob pojavu perifernega vnetja možgani posredujejo informacijo o vnetju do drugih imunskih ter živčnih celic, da se začne sproščanje vnetnih mediatorjev ter hormonov. Pomembno vlogo igrajo predvsem pri preprečevanju pretiranega vnetja, z delovanjem preko acetilholinskih receptorjev.

Ker je komunikacija dvosmerna, ima imunski sistem vpliv na delovanje živčnega sistema. V veliki meri lahko vpliva na delovanje HPA osi, ter z vezavo na različne receptorje oziroma s prehodom krvno-možganske pregrade tudi sooblikuje naše vedenje. Možgani vsebujejo tudi svoje imunske celice, imenovane mikroglialne celice. Te so vključene v ohranjanje homeostatskega okolja v možganih, ter skrbijo za vnetne odzive v osrednjem živčnem sistemu.

Psihološke študije v povezavi s psihonevroimunologijo večinoma preučujejo stresne vplive iz okolja. Stresni odziv je namreč kar dobro poznan, saj je vključen v aktivacijo HPA osi, ki je pomembna biološka pot za preučevanje povezav imunskega in živčnega sistema. Posledica doživljanja stresa je porušena homeostaza, ki jo telesni sistemi želijo čimprej povrniti v ravnovesje. Zaradi prej omenjenih povezav med nevroendokrinim in imunskim sistemom aktivacija HPA osi in simpatičnega živčnega sistema vodi v spremembe imunskega delovanja. Predvsem se pojavi neravnovesje, saj se ob stresu v krvnem obtoku povišajo ravni vnetnih dejavnikov, torej pride do povišanega vnetnega odziva, obenem pa je imunski sistem premalo odziven, kar se opazi predvsem pri povečani dovzetnosti za okužbe. Tudi imunski odziv namreč teži po ravnovesju med delovanjem celične in humoralne imunosti, ki se zaradi delovanja stresnih hormonov lahko poruši, saj se humoralna odzivnost poveča, celična pa zmanjša.



Jasno je, da je imunski sistem vključen v nastanek bolezni, vsako leto pa se pojavlja vedno več zanimanja za vpletenost imunskega sistema v pojav duševnih in nevrodegenerativnih motenj. Ravno neravnovesje v imunskem odzivu, predvsem glede na delovanje mikroglialnih celic v osrednjem živčnem sistemu, naj bi bilo vpleteno v pojav nevrodegeneracije. Pretirano vnetno delovanje namreč doprinese k apoptozi nevronov, obenem pa imunske celice ne zmorejo odstranjevati senilnih plakov ter agregiranih proteinov, značilnih za Alzheimerjevo demenco in Parkinsonovo bolezen. Podobno neravnovesje v delovanju mikroglialnih celic opažajo tudi pri osebah s shizofrenijo, nenormalni imunski odzivi ter zmanjšano delovanje prirojenega imunskega odziva pa so predmet raziskav tudi pri avtizmu. Zaradi vpliva citokinov se med boleznijo pri ljudeh pojavi značilno vedenje, podobno depresivnim simptomom, zato niti ni presenetljivo, da vse več raziskav poteka na vključenost imunskega delovanja pri depresivni motnji. Pri bolnikih so namreč opazili povišane količine vnetnih dejavnikov v krvi, obenem pa se pojavi hiperaktivacija HPA osi, ki ima močan vpliv na delovanje imunskega sistema.

V zaključni nalogi so povzeta aktualna dogajanja na področju psihonevroimunologije, s poudarkom na vključenosti imunskega sistema pri razvoju duševnih in nevrodegenerativnih motenj. Ravno takšno kompleksno raziskovanje zdravja in bolezni na podlagi sistemskih komunikacij lahko poda širšo sliko o določenih boleznih ter ponudi nove odgovore za nadaljnje raziskave. Menim, da je področje psihonevroimunologije eno izmed pomembnih področij v znanosti, ki bi dolgoročno lahko omogočilo celostno obravnavanje bolnika. Personalizirana medicina bi pomenila bolj kakovostno zdravljenje na področju duševnih motenj, ki bi poleg novih farmakoloških možnosti temeljilo tudi na osebnih značilnostih bolnika ter na njegovem življenjskem stilu in okolju v katerem se nahaja, saj le to pomembno oblikuje delovanje sistemov, ki vzdržujejo telesno homeostazo.

## 7 VIRI IN LITERATURA

- Agarwal, S.K. in Marshall Jr, G.D. (2001). Stress effects on immunity and its application to clinical immunology. *Clinical and Experimental Allergy*, 31, 25-31.
- Aldwin, C.M., Yancura, L.A. in Boeninger, D.K. (2007). Coping, Health and Aging. V C.M. Aldwin in C.L. Park (ur.), *Handbook of Health Psychology and Aging* (97-118). New York: The Guilford Press.
- Amor, S., Peferoen, L.A.N., Vogel, D.T.S., Breur, M., Van der Valk, P. in Van Noort, J.M. (2013). Inflammation in neurodegenerative diseases – an update. *Immunology*, 142 (8), 151-166.
- Amor, S. in Woodroffe, N.M. (2014). Innate and adaptive immune responses in neurodegeneration and repair. *Immunology*, 141 (3), 287-291.
- Appel, S.H., Beers, D.R. in Zhao, W. (2015). Role of Inflammation in Neurodegenerative Diseases. V M.J. Zigmond, L.P. Rowland in J.T. Coyle (ur.), *Neurobiology of Brain Disorders: Biological Basis of Neurological and Pshychiatric Disorders* (380-395). Velika Britanija: Elsevier.
- Arroyo, D.S., Soria, J.A., Gaviglio, E.A., Rodriguez-Galan, M.C. in Iribarren, P. (2011). Toll-like receptors are key players in neurodegeneration. *International Immunopharmacology*, 11 (10), 1415-1421.
- Audet, M., Jacobson-Pick, S., McQuaid, J.R. in Anisman, H. (2014). An inflammatory perspective of stress and human depressive disorder. V A.W. Kusnecov in H. Anisman (ur.), *The Wiley-Blackwell Handbook of Psychoneuroimmunology* (469-488). Velika Britanija: John Wiley & Sons.
- Background: The immune system and parasitic evasion. Pridobljeno julija 2015 na <http://web.stanford.edu/class/humbio153/ImmuneEvasion/Background.html>
- Bellavance, M.A. in Rivest, S. (2014). The HPA – immune axis and the immunomodulatory actions of glucocorticoids in the brain. *Frontiers in Immunology*, 5 (136), 1-13.
- Bellinger, D.L., Nance D.M. in Lorton, D. (2014). Innervation of the Immune System. V A.W. Kusnecov in H. Anisman (ur.), *The Wiley-Blackwell Handbook of Psychoneuroimmunology* (24-72). Velika Britanija: John Wiley & Sons.
- Black, H.P. (1994). Central nervous system-immune system interactions: Psychoneuroendocrinology of stress and its immune consequences. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 38 (1), 1-6.
- Black, P.H. (2002). Stress and the inflammatory response: A review of neurogenic inflammation. *Brain, Behavior and Immunity*, 16 (6), 622-653.
- Breedlove, S.M., Rosenzweig, M.R. in Watson, N.V. (2007). *Biological psychology*. Združene države Amerike: Sinauer Associates.

- Capitanio, J.P. in Jiang, J. (2010). Psychosocial Influences on Immunity. V G.F. Koob, M. LeMoal in R.F. Thompson (ur.), *Encyclopedia of Behavioral Neuroscience* (132-137). Oxford: Academic Press.
- Capuron, L. in Miller, A.H. (2012). Immune System to Brain Signaling: Neuropsychopharmacological Implications. *Pharmacology & Therapeutics*, 130 (2), 226-238.
- Cunningham, C. in MacLulich, M.J.A. (2013). At the extreme end of the psychoneuroimmunological spectrum: delirium as a maladaptive sickness behaviour response. *Brain, behavior and immunity*, 28, 1-13.
- Dantzer, R. (2009). Cytokine, sickness behavior and depression. *Immunology and allergy clinics of North America*, 29, (2), 247-264.
- Daruna, J.H. (2012). *Introduction to Psychoneuroimmunology, Second Edition*. ZDA: Elsevier Inc.
- Del Rey, A. in Besedovsky, H.O. (2014). The Immune-Neuroendocrine Network in Health and Disease. V A.W. Kusnecov in H. Anisman (ur.), *The Wiley-Blackwell Handbook of Psychoneuroimmunology* (99-119). Velika Britanija: John Wiley & Sons.
- Dinarello, C.A. (2000). Proinflammatory Cytokines. *Chest*, 118 (2), 503-508.
- Doty, K.R., Guillot-Sestier, M-V. in Town, T. (2014). The role of the immune system in neurodegenerative disorders: Adaptive or maladaptive? *Brain Research*. Pridobljeno marca 2015 na <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006899314011950>.
- Elenkov, I.J., Wilder, R.L., Chrousos, G.P. in Vizi E.S. (2000). The Sympathetic Nerve-An integrative Interface between two super systems: The brain and the immune system *Pharmacological Reviews*, 52 (4), 595-638.
- Elgert, K.D. (2009). *Immunology: Understanding the Immune System*. John Wiley & Sons  
Endocrine system. Pridobljeno maja 2015 na [http://en.wikipedia.org/wiki/Endocrine\\_system](http://en.wikipedia.org/wiki/Endocrine_system).
- Esch, T., Stefano, G.B., Fricchione, G.L. in Benson, H. (2002). The role of stress in neurodegenerative diseases and mental disorders. *Neuroendocrinology Letters*, 23 (3), 199-208.
- Eskandari, F. in Sternberg, M.E. (2002). Neural-immune interactions in health and disease. *New York Academy of Sciences*, 966, 20-27.
- Eskandari, F., Webster, I.J. in Sternberg, M.E. (2003). Neural immune pathways and their connection to inflammatory diseases. *Arthritis research & therapy*, 5, 6, 251-265.
- Everly, G.S. in Lating, J.M. (2013). *A clinical guide to the treatment of the human stress response*. New York: Springer Science+Business Media.

- Fenn, A.M., Corona, A.W. in Godbout, J.P. (2014). Aging and the Immune System. V A.W. Kusnecov in H. Anisman (ur.), *The Wiley-Blackwell Handbook of Psychoneuroimmunology* (313-229). Velika Britanija: John Wiley & Sons
- Frick, R.L., Williams, K. in Pittenger, C. (2013). Microglial dysregulation in psychiatric disease. *Clinical developmental immunology*, 2013.
- Gibney, M.S. in Drexhage, A.H. (2013). Evidence for a dysregulated immune system in the etiology of psychiatric disorders. *Journal of neuroimmune pharmacology*, 8 (4), 900-920.
- Gladkevich, A., Kauffman F.H. in Korf J. (2004). Lymphocytes as a neural probe: potential for studying psychiatric disorders. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 28 (3), 559-576.
- Glaser, R. in Kiecolt-Glaser, J.K. (2005). Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nature Reviews Immunology*, 5, 243-251.
- Goshen, I. In Yirmiya, R. (2009). Interleukin-1 (IL-1): A central regulator of stress responses. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 30 (1), 30-45.
- Gruenewald, T.L. in Kemeny, M. (2007). Psychoneuroimmunological Processes in Aging and Health. V C.M. Aldwin in C.L. Park (ur.), *Handbook of Health Psychology and Aging* (97-118). New York: The Guilford Press.
- Hafner, M. in Ihan, A. (2014). Prebujanje: Psiha v iskanju izgubljenega Erosa: psihonevroimunologija. Ljubljana: Alpha center d.o.o. Ljubljana, Inštitut za preventivno medicine.
- Hänsel, A., Hong, S., Cámara, J.A. in Von Känel, R. (2010). Inflammation as a psychophysiological biomarker in chronic psychosocial stress. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35 (1), 115-121.
- Harrington, R. (2013). *Stress, Health, and Well-Being: Thriving in the 21<sup>st</sup> Century*. ZDA: Wadsworth Cengage Learning.
- Hayley, S. in Litteljohn, D. (2014). Inflammatory Roads to Neurodegeneration, A focus on Parkinson's and Alzheimer's Disease. V A.W. Kusnecov in H. Anisman (ur.), *The Wiley-Blackwell Handbook of Psychoneuroimmunology* (393-410). Velika Britanija: John Wiley & Sons.
- Heffner, K.L. (2011). Neuroendocrine Effects of Stress on Immunity in The Elderly: Implications for Inflammatory Disease. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 31 (1), 95-108.
- Heneka, M.T., O'Banion, M.K., Terwel, D., in Kummer, M.P. (2010). Neuroinflammatory processes in Alzheimer's disease. *Journal of Neuronal Transmission*, 117 (8), 919-947.
- Herman, P.J. in Cullinan, E.W. (1997). Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalmo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends in neurosciences*, 20, (2), 78-84.

Hypothalamic – Pituitary – Adrenal Axis. Pridobljeno julija 2015 na [https://en.wikipedia.org/wiki/Hypothalamic%E2%80%93pituitary%E2%80%93adrenal\\_axis](https://en.wikipedia.org/wiki/Hypothalamic%E2%80%93pituitary%E2%80%93adrenal_axis).

Hypothalamus – Pituitary – Thyroid Endocrine Axis. Pridobljeno julija 2015 na [https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php?title=File:HPT\\_axis.jpg](https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php?title=File:HPT_axis.jpg).

Ihan, A. (2004). *Do odpornosti z glavo: čustva, stres, imunost*. Ljubljana: Mladinska knjiga

Irwin, R.M. in Cole, W.S. (2011) Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems. *Nature reviews Immunology*, 11, (9), 625-632.

Irwin, R.M. in Rothermundt, M. (2012). Clinical psychoneuroimmunology. *Handbook of clinical neurology*, 106, 211-225.

Kobayashi, K.S. in Van den Elsen, P.J. (2012). NLRC5: a key regulator of MHC class I-dependent immune responses. *Nature Reviews Immunology*, 12, 813-820.

Konsman, J.P., Parnet, P. in Dantzer, R. (2002). Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications. *Trends in Neurosciences*, 25, 3, 154-159.

Kunz-Ebrecht, S.R., Mohamed-Ali, V., Feldman, P.J., Kirschbaum, C. in Steptoe, A. (2003). Cortisol responses to mild psychological stress are inversely associated with proinflammatory cytokines. *Brain, Behavior and Immunity*, 17 (5), 373-383.

Kiess, W. in Belohradsky, B.H. (1986). Endocrine regulation of the immune system. *Klinische Wochenschrift*, 64 (1), 1-7.

Kelley, W.K. in McCusker, R.H. (2013). Immune-neural connections: how the immune system's response to infectious agents influences behavior. *The journal of experimental biology*, 216, 84-98.

Kelley, K.W. in McCusker, R.H. (2014). Getting nervous about immunity. *Seminars in Immunology*, 26 (5), 389-393.

Lucassen, P.J., Pruessner, J., Sousa, N., Almeida, O.F.X., Van Dam, A.M., Rajkowska, G., Swaab, D.F. in Czéh, B. (2014). Neuropathology of stress. *Acta Neuropathologica*, 127 (1), 109-135.

Magaji, R.A. (2012). Neurophysiology. Pridobljeno julija 2015 na <http://www.slideshare.net/rabiumagaji/neurophysiology-complete-note-hphy-305-2>.

McGuire, L., Kiecolt-Glaser, J.K., in Glaser, R. (2002). Depressive Symptoms and Lymphocyte Proliferation in Older Adults. *Journal of Abnormal Psychology*, 111 (1), 192-197.

Moynihan, J.A., Heffner, K.L., Caserta, M.T. in O'Connor, T.G. (2014). Stress and Immune Function in Humans, A Life-Course Perspective. V A.W. Kusnecov in H. Anisman (ur.), *The Wiley-Blackwell Handbook of Psychoneuroimmunology* (251-265). Velika Britanija: John Wiley & Sons.

Muscatell, K.A., Dedovic, K., Slavich, G.M., Jarcho, M.R., Breen, E.C., Bower, J.E., Irwin, M.R. in Eiseberger, N.I. (2014). Greater amygdala activity and dorsomedial

- prefrontal amygdala coupling are associated with enhanced inflammatory responses to stress. *Brain, Behavior and Immunity*, 43, Januar, 46-53.
- Mount, M.P., Lira, A., Grimes, D., Smith, P.D., Faucher, S., Slack, R., Anisman, H., Hayley, S. in Park, D.S. (2007). Involvement of Interferon- $\gamma$  in Microglial-Mediated Loss of Dopaminergic Neurons. *The Journal of Neuroscience*, 27 (12), 3328-3337.
- McEwen, B.S., Gray, J.D. in Nasca C. (2015). Recognizing resilience: Learning from the effects of stress on the brain. *Neurobiology of Stress*, 1, 1-11.
- Monji, A., Mizoguchi, Y. in A Kato, T. (2014). Microglial abnormalities in the pathophysiology of schizophrenia. *Journal of neurological disorders & stroke*, 2, (3).
- Morita, S. in Miyata, S. (2012). Different vascular permeability between the sensory and secretory circumventricular organs of adult mouse brain. *Cell Tissue Research*, 349, (2), 589-603.
- Miller, M.V., Racine, R. in Zalcman, S.S. (2014). Neuroimmune mechanisms in autism. V A.W. Kusnecov in H. Anisman (ur.), *The Wiley-Blackwell Handbook of Psychoneuroimmunology* (425-447). Velika Britanija: John Wiley & Sons.
- Meyer, U. (2014). The psychotic face of the immune system: inflammation and schizophrenia. V A.W. Kusnecov in H. Anisman (ur.), *The Wiley-Blackwell Handbook of Psychoneuroimmunology* (411-424). Velika Britanija: John Wiley & Sons.
- Nathan, C. (2002). Points of Control in Inflammation. *Nature*, 420, 846-852.
- Nance, D.M. in Meltzer, J.C. (2003). Interactions between the adrenergic and immune systems. V J. Bienenstock, E.J. Goetzl in M.G. Blennerhassett (ur.), *Autonomic Neuroimmunology* (15-33). New York: Taylor & Francis.
- Nervous system testing. Pridobljeno avgusta 2015 na <http://ageonicsmedical.com/services/list/nervous-system-testing/>.
- Nester, E., Anderson, D., Roberts, E.C. in Nester, M. (2007). *Microbiology: A Humans Perspective*. Boston: McGraw Hill.
- Opal, S.M. in DePalo, V.A. (2000). Anti-Inflammatory Cytokines. *Chest*, 117 (4), 1162-1172.
- Padgett, D.A. in Glaser, R. (2003). How stress influences the immune responses. *Trends in Immunology*, 24 (8), 444-448.
- Pathomorphology of the immune system. Pridobljeno julija 2015 na [http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/patologanatom/classes\\_stud/en/me d/lik/ptn/Pathomorphology/3/04\\_Pathomorph immune syst.htm](http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/patologanatom/classes_stud/en/me d/lik/ptn/Pathomorphology/3/04_Pathomorph immune syst.htm).
- Procaccini, C., Pucino, V., De Rosa, V., Marone, G. in Matarese, G. (2014). Neuro - endocrine networks controlling immune system in health and disease. *Frontiers in Immunology*, 5 (143), 1-10.

- Pablos, R.M., Espinosa-Oliva, A.M., Sarimento, M. in Venero, J.L. (2014). Stress and inflammation: a detrimental combination in the development of neurodegenerative disease. *Inflammation & Cell Signaling*, 1 (4), 1-9.
- Pivtoraiko, V.N. in Roth, K.A. (2011). Cell Death and Neurodegeneration. V D.W. Dickson in R.O. Weller (ur.), *Neurodegeneration: The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders* (6-9). Velika Britanija: John Wiley & Sons.
- Rodrigues, M.C.O., Sanberg, P.R., Cruz, L.E. in Garbuzova-Davis, S. (2014). The innate and adaptive immunological aspects in neurodegenerative diseases. *Journal of Neuroimmunology*, 269 (1-2), 1-8.
- Reale, M., Greig, N.H. in Kamal, M.A. (2009). Peripheral chemo-cytokine profiles in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 9 (10), 1229-1241.
- Rabin, S.B., Cohen, S., Ganguli, R., Lysle, T.D. in Cunnick, E.J. (1989). Bidirectional interaction between the central nervous system and the immune system. *Critical reviews in immunology*, 9 (4), 279-312.
- Robinson, S.J., Sünram-Lea, S.I., Leach, J. in Owen-Lynch, P.J. (2008). The effects of exposure to an acute naturalistic stressor on working memory, state anxiety and salivary cortisol concentrations. *Stress*, 11 (2), 115-124.
- Sapolsky, R.M., Romero, L.M. in Munck, A.U. (2013). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory and preparative actions. *Endocrine Reviews*, 21 (1), 55-89.
- Sgoutas-Emch, S.A., Cacioppo, J.T., Uchino, B.N., Malarkey, W., Pearl, D., Kiecolt-Glaser, J.K. in Glaser, R. (1994). The effects of an acute psychological stressor on cardiovascular, endocrine, and cellular immune response: A prospective study of individuals high and low in heart rate reactivity. *Psychophysiology*, 31, 264-271.
- Swaab, F.D., Bao, A. in Lucassen, J.P. (2005). The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing research reviews*, 4, 141-194.
- Schneiderman, N., Ironson, G. in Siegel, S.D. (2005). Stress and health: Psychological, Behavioral and Biological Determinants. *Annual Review of Clinical Psychology*, 1, 607-628.
- Solito, E. in Sastre, M. (2012). Microglia function in Alzheimer's disease. *Frontiers in Pharmacology*, 3 (14).
- Song, C. in Leonard, E. B. (2000). *Fundamentals of psychoneuroimmunology*. Chicester: John Wiley & Sons.
- Sierra, A., Abiega, O., Shahraz, A. in Neumann H. (2013). Janus-faced microglia: beneficial and detrimental consequences of microglial phagocytosis. *Frontiers in cellular neuroscience*, 7 (6).
- Stein, J., Schettler, T., Rohrer, B. In Valneti, M. (2008). *Environmental Threats to Healthy Aging: With a Closer Look at Alzheimer's & Parkinson's Diseases*. Boston??:

- Greater Boston Physicians for Social Responsibility and Science and Environmental Health Network.
- Segerstrom, S.C. in Miller, G.E. (2004). Psychological Stress and the Human Immune System: A Meta-Analytic Study of 30 Years of Inquiry. *Psychological Bulletin*, 130 (4), 601-630.
- Sarafino, E.P. (2008). *Health Psychology: Biopsychosocial Interactions*. ZDA: John-Wiley & Sons.
- Szabo, A. in Rajnavolgyi, E. (2013). The Brain-Immune-Gut Triangle: Innate Immunity in Psychiatric and Neurological Disorders. *Current Immunology Reviews*, 9 (4), 241-248.
- Slavich, G.M. in Irwin, M.R. (2014). From Stress to Inflammation and Major Depressive Disorder: A Social Signal Transduction Theory of Depression. *Psychology Bulletin*, 140 (3), 774-815.
- Sompayrac, L.M. (2012). *How the Immune System Works*. Velika Britanija: John Wiley & Sons.
- The Immune System. Pridobljeno avgusta 2015 na <http://www.uic.edu/classes/bios/bios100/lecturesf04am/lect23.htm>
- Tracey, J.K. (2002). The inflammatory reflex. *Nature*, 420, 853-859
- Tracey, J.K. (2007). Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *The journal of clinical investigation*, 117 (2), 289-296.
- Tian, L. (2014). Influential effects of neuronal regulation of immune cells on brain diseases. V O. Gonzalez-Perez, (ur.). *Neuro-immune interactions in the adult central nervous system*. (1-21). New York: Nova Science Publishers.
- Toussaint, L., Shields, G.S., Dorn, G. in Slavich, G.M. (2014). Effect of lifetime stress exposure on mental and physical health in young adulthood: How stress degrades and forgiveness protects health. *Journal of Health Psychology*, pridobljeno oktobra 2014 na <http://hpq.sagepub.com/content/early/2014/08/27/1359105314544132.full>.
- Tynan, R.J., Naicker, S., Hinwood, M., Nalivaiko, E., Buller, K.M., Pow, D.V., Day, A.T. in Walker, F.R. (2010). Chronic stress alters the density and morphology of microglia in a subset of stress-responsive brain regions. *Brain, Behavior and Immunity*, 24 (7), 1058-1068.
- Uno, H., Tarara, R., Else, J.G., Suleman, M.A. in Sapolsky, R.M. (1989). Hippocampal Damage Associated with Prolonged and Fatal Stress in Primates. *The Journal of Neuroscience*, 9 (5), 1705-1711.
- Vozelj, M. (2000). *Temelji imunologije*. Ljubljana: DZS.
- Wynne, O. in Sarkar, D.K. (2014). Stress and Neuroendocrine-Immune Interaction, A Therapeutic Role for  $\beta$ -endorphin. V A.W. Kusnecov in H. Anisman (ur.), *The Wiley-Blackwell Handbook of Psychoneuroimmunology* (198-211). Velika Britanija: John Wiley & Sons.



- Wrona, D. (2006). Neural-immune interactions: an integrative view of the bidirectional relationship between the brain and immune systems. *Journal of neuroimmunology*, 172 (1-2), 38-58.
- Webster, J.I., Tonelli, L. in Sternberg, E.M. (2002). Neuroendocrine regulation of immunity. *Annual Review of Immunology*, 20, 125-163
- Webster Marketon, J.I. in Glaser, R. (2008). Stress hormones and immune function. *Cellular Immunology*, 252 (1-2), 16-26.
- Yirmiya, R. in Goshen, I. (2011). Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain, Behavior and Immunity*, 25 (2), 181-213.
- Zachariae, R. (2009). Psychoneuroimmunology: A bio-psycho-social approach to health and disease. *Scandinavian Journal of Psychology*, 50, 645-651.
- Ziemssen, T. in Kern, S. (2007). Psychoneuroimmunology – Cross-talk between the immune and nervous system. *Journal of Neurology*, 254 (2), 8-11.