

PAWEŁ S. BEREZOWICZ

Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Akademia Medyczna
Wrocław

NEUROIMMUNOLOGIA

WSTĘP

Neuroimmunologia jest nauką stosunkowo młodą, nawet biorąc pod uwagę krótką przecież historię immunologii. Jest ona jedną z najszybciej rozwijających się i najciekawszych dziedzin nauk biomedycznych, stale przyciągających utalentowanych badaczy różnych dyscyplin. Termin „immuno-neurologia” stworzył w roku 1964 Francis O. Schmitt z Massachusetts Institute of Technology; termin ten oznaczał pierwotnie wykorzystanie technik immunologicznych do badania funkcji mózgu. Następnie stworzono pojęcie neuroimmunologii, obejmujące głównie badanie chorób układu nerwowego związanych z aktywnością układu immunologicznego. Uczni zajmujący się behawiorem, czyli zachowaniem zwierząt i ludzi, uważają aktywność układu immunologicznego za rezultat bodźców środowiska. W swoich badaniach, określanych jako psychoneuroimmunologia, pobudzają „czarną skrzynkę” (cały organizm) bodźcem środowiskowym i mierzą zmiany zachowania i zjawiska immunologiczne. Psychoneuroimmunologia próbuje badać mechanizmy biologiczne, wpływające poprzez emocje, postawy i psychiczne zmagania się chorego na przebieg choroby. Implikacją psychoneuroimmunologii dla medycyny praktycznej jest teza, że postawa chorego i jego stosunki z lekarzem mogą być co najmniej równie ważne jak swoista terapia choroby. Przedstawiciele zaś nauk podstawowych usiłują zajrzeć do wnętrza owej „czarnej skrzynki”, by poznać jak najdokładniej mechanizmy złożonych zależności między układami: nerwowym, endokrynnym i odpornościowym. Ich wysiłki w połączeniu z pracami klinicystów i badaczy behawioru tworzą naukę o neuroimmunomodulacji [10]. Termin „neuroimmunomodulacja” wprowadził w roku 1979 Novera Herbert Spector z Bethesdy na określenie wielokierunkowych zależności między układem immunologicznym a układami nerwowym i endokrynnym [17].

Niektóre znane od dawna schorzenia układu nerwowego: miastenia, stwardnienie rozsiane — są uważane za choroby o podłożu immunologicznym. Teoria o wirusowej etiologii schizofrenii i jej związku z zaburzeniami odporności komórkowej powstała ponad pół wieku temu i cyklicznie powraca do prasy

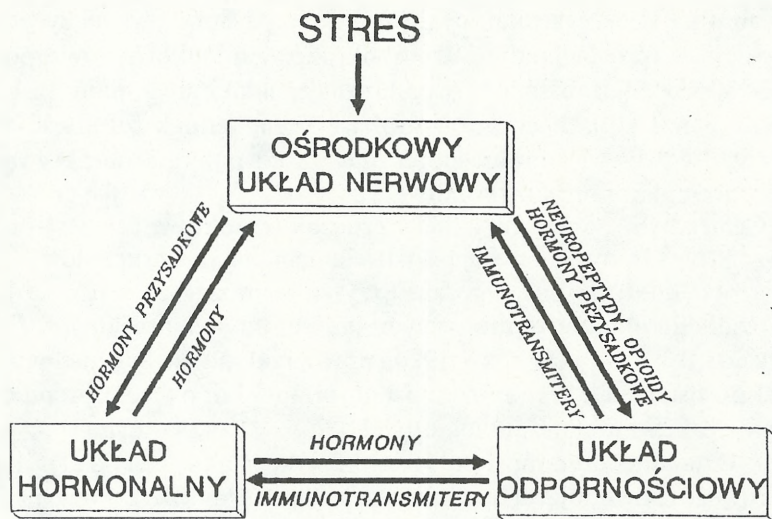
naukowej. Obecnie postuluje się, że tajemnicza i groźna choroba Alzheimera jest związana z procesami immunologicznymi zachodzącymi w mózgu [6]. Jednakże twierdzenie, że układ immunologiczny wpływa na układ nerwowy nie tylko w przebiegu niektórych jego chorób, że sam pozostaje pod jego kontrolą oraz że są to normalne procesy regulacyjne zdrowego organizmu, zyskało uznanie całkiem niedawno. Ale też niedawno wykryto zjawiska pozwalające uzasadnić ową tezę. Owszem, wpływ usunięcia przysadki mózgowej na inwolucję grasicy opisał Smith 60 lat temu. Prace Sellego na temat wpływu glikokortykosteroidów na odporność powstały także w latach trzydziestych, ale przez długi czas działanie steroidów na układ immunologiczny uważano raczej za fenomen farmakologiczny niż za mechanizm fizjologiczny. Natomiast receptory opiatowe Pert i Snyder wykryli w roku 1973, a praca Hughesa i Kosterlitz'a o endogennych peptydach opioidowych ukazała się w „Nature” w roku 1975. Cztery lata później Joseph Wybran* opisał receptor dla *met-enkefaliny* na ludzkich limfocytach, po dalszych czterech latach znaleziono je także u myszy. W połowie lat siedemdziesiątych Guillemin, laureat nagrody Nobla z Instytutu Salka w La Jolla, odkrył wiązanie endorfin do receptorów na limfocytach. O interleukinach zaczęto mówić pod koniec lat siedemdziesiątych. Dlatego wiele doniesień ma charakter wstępny, a na ostateczne wnioski trzeba będzie jeszcze poczekać.

ROZDZIAŁ I

Do skutecznego współdziałania układów neurohormonalnego i immunologicznego konieczna jest komunikacja pomiędzy nimi. Jak obecnie wiemy, środków tej komunikacji jest wiele, co przedstawia schematycznie rys. 1. W tym rozdziale postaram się opisać najważniejsze z nich.

1. Istnieją dwie zasadnicze drogi przekazywania bodźców z układu nerwowego do układu immunologicznego: (i) bezpośrednia, za pomocą peptydów neuroendokrynnych uwalnianych z przysadki mózgowej pod kontrolą podwzgórza; (ii) pośrednia przy udziale części współczulnej autonomicznego układu nerwowego [3]. Na początku lat osiemdziesiątych poznano unerwienie narządów limfatycznych. Są one bogato zaopatrzone w pozazwojowe, bezmielinowe noradrenergiczne włókna układu współczulnego. Strefy T unerwione są obficie od stref B. Przekaznik sygnałów, noradrenalina, może działać bezpośrednio na receptory na makrofagach i limfocytach, a ponadto wpływa na syntezę i uwalnianie substancji aktywnych biologicznie z komórek dodatkowych oraz na przepływ krwi i przepuszczalność naczyń, a przez to na ruch

* Profesor Wybran, wybitny uczony pracujący w Brukseli, był pionierem klinicznego zastosowania opioidów. We wrześniu 1989 r. był gościem VI Zjazdu Polskiego Towarzystwa Immunologicznego w Gdyni, na którym wygłosił wykład inauguracyjny. Niedługo potem zginął w zamachu z rąk palestyńskich terrorystów.



Rys. 1. Schemat dwukierunkowych powiązań pomiędzy ośrodkowym układem nerwowym, układem wydzielania wewnętrznego i układem odpornościowym. Stres może wpływać pośrednio na układ immunologiczny poprzez neuropeptydy i hormony przysadkowe oraz opioidy [11].

limfocytów [7]. Neurony współczulne w śledzionie zawierają także enkefaliny i neuropeptyd Y [8]. Większą jednakowoż rolę w neuroimmunomodulacji zdają się odgrywać czynniki humoralne (hormony, opioidy, neurotransmitery). Limfocyty noszą na swej błonie komórkowej receptory dla wielu różnych hormonów i autakoidów. Nie są one rozpowszechnione przypadkowo; różne receptory występują z różną gęstością na poszczególnych podtypach limfocytów, a ich dystrybucja może się zmieniać w pewnych stanach chorobowych [14].

2.1. Powszechnie znany i wykorzystywany w medycynie jest efekt immunosupresyjny i przeciwzapalny glikokortykosteroidów. Receptory dla nich występują na wszystkich populacjach leukocytów. Steroidy hamują proliferację komórek jednojądrzastych krwi obwodowej pod wpływem czynników mitogenicznych; powodują obumarcie niektórych subpopulacji mysich tymocytów tak *in vivo*, jak *in vitro* przez uszkodzenie błony jądrowej i DNA. (To ostatnie zjawisko nie występuje u ludzi ani świnek morskich.) [14] Podobnie jak w wypadku innych komórek, steroid wiąże się z receptorem cytoplazmatycznym limfocyta, po czym kompleks ligand – receptor wędruje do jądra komórkowego, gdzie indukuje syntezę nowego mRNA, a zatem nowego białka. Najważniejsza z indukowanych białek dla działania przeciwzapalnego glikokortykosteroidów jest lipokortyna. Jest ona silnym inhibitorem fosfolipaz (w tym fosfolipazy A_2). Hamowanie aktywności fosfolipaz zapobiega uwalnianiu kwasu arachidonowego z fosfolipidów błon komórkowych i jego

wstępowaniu na szlak przemian cyklooksygenazy i lipooksygenazy, zmniejsza więc biosyntezę prostaglandyn, tromboksanów i leukotrienów, potężnych mediatorów procesu zapalnego. Steroidy hamują też uwalnianie z komórek interleukin 1 i 2 [14]. Niektóre limfokiny mają jednak zdolność przeciwdziałania ich wpływowi immunosupresyjnemu, co pozwala na aktywację limfocytów wobec glikokortykosteroidów [1].

2.2. Centralnym narządem układu gruczołów dokrewnych jest przysadka mózgowa, której hormony sterują wydzielaniem innych gruczołów, same zaś pozostają pod kontrolą podwzgórza. Przysadka mózgowa wydziela tak hormony o działaniu immunostymulującym, jak i immunosupresyjnym. Jednakże, jak wykazał B e r c z i w roku 1978, u zwierząt po usunięciu tego organu dochodzi do osłabienia komórkowej i humoralnej odpowiedzi immunologicznej, w tym reakcji autoimmunologicznych [3].

2.2.1. Działanie immunosupresyjne kortykotropiny (ACTH), hormonu przysadkowego powodującego sekrecję kortykosteroidów z kory nadnerczy, jest w dużym stopniu zależne od glikokortykosteroidów i nie występuje u zwierząt po adrenalektomii. Ale ACTH podany dokomorowo królikom skutecznie obniża gorączkę i usunięcie kory nadnerczy nie wpływa na ten efekt. Na komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej występują dwa typy receptorów dla ACTH o różnym powinowactwie z ligandem. Pobudzenie tych receptorów zmniejsza wytwarzanie przeciwciał przez limfocyty B [14]. ACTH, podobnie jak peptydy opioidowe, jest pochodną prekursora zwanego proopiomelanokortyną (POMC) (patrz niżej). Wykazano, że normalne leukocyty mają zdolność syntezy POMC i jej pochodnych. Sekwencja leukocyтарnego ACTH jest identyczna z sekwencją hormonu przysadkowego, a kontrola sekrecji jest analogiczna: aktywują ją kortykoliberyna (CRF — podwzgórzowy czynnik uwalniający ACTH z przysadki mózgowej) i wazopresyna, hamują glikokortykosteroidy poprzez modulację transkrypcji genu POMC. Jest to więc prawdziwy hormon przysadkowy syntetyzowany przez limfocyty, a zatem biosynteza hormonów nie jest ograniczona tylko do wyspecjalizowanych komórek gruczołów wydzielania wewnętrznego.

2.2.2. W leukocytach wykryto również hormon tyreotropowy (TSH) oraz kodujący go mRNA [2]. Tyreoliberyna, podwzgórzowy czynnik uwalniający TSH, zwiększa ilość tego mRNA i samego białka w leukocytach podobnie jak w przysadce. TSH jest również wydzielany przez limfocyty T stymulowane enterotoksyną gronkowca złocistego; hormon ten w badaniach *in vitro* nasilał odpowiedź humoralną [14]. Kolejnym hormonem wyizolowanym z limfocytów jest gonadotropina kosmówkowa. Jej synteza przez limfocyty może być konieczna do implantacji zapłodnionej komórki jajowej w ścianie macicy [2]. α -melanotropina (α -MSH), inny hormon przysadki pochodny proopiomelanokortyny, wywiera silne działanie przeciwgorączkowe, jest też antagonistą interleukiny 1 w jej stymulacji tymocytów i uwalnianiu prostaglandyn. [1]

2.2.3. Hormonem przysadki mózgowej istotnym dla przebiegu odpowiedzi immunologicznej jest hormon wzrostu (somatotropina; STH). Także on może być wydzielany przez limfocyty, co podlega regulacji adrenergicznej. Jest on być może sygnałem inicjującym odpowiedź immunologiczną; ma zdolność przywracania reaktywności u szczurów wprowadzonych w stan immunosupresji za pomocą ACTH. Bierze udział jako czynnik pomocniczy w generacji cytotoksycznych limfocytów T [14]. Myszy i psy z zespołem karłowatości przysadkowej manifestują różny stopień niedoboru odporności, lecz u człowieka karłowatość przysadkowa nie jest znamienne związane z tym niedoborem. U ludzi stres fizyczny lub psychospołeczny wzmacnia sekrecję STH, natomiast u niższych ssaków jego uwalnianie zostaje w warunkach stresowych zahamowane [11]. Somatostatyna, podwzgórzowy czynnik hamujący uwalnianie somatotropiny, słuści hamuje sekrecję immunoglobulin klasy IgA bez wpływu na klasy G i M [14].

2.2.4. Hormonem pokrewnym STH jest prolaktyna (PRL), zawiadująca rozwojem gruczołów mlekowych i wydzielaniem mleka. Receptory dla niej występują na limfocytach i monocytach u szczurów i ludzi. PRL stymuluje komórkową odpowiedź immunologiczną oraz pobudza powstawanie anionów nadtlennych w makrofagach i granulocytach obojętnochłonnych. Działa bezpośrednio na procesy zachodzące na błonie komórkowej limfocytów i na metabolizm leukocytów. Antagonistą PRL jest znany lek immunosupresyjny, cyklosporyna A, która jednak nie hamuje wiązania hormonu w gruczole mlekowym, co świadczy o heterogenności receptorów. Bromokryptyna (lek dopaminergiczny silnie hamujący sekrecję PRL) ma działanie immunosupresyjne, które jest znoszone przez egzogenne PRL i STH. W warunkach fizjologicznych zwiększenie ilości prolaktyny w surowicy następuje pod wpływem stresu, ciężkiej pracy, podwyższenia temperatury środowiska [1, 11]. Hyperprolaktynemia bywa związana z ciężkimi stanami autoimmunologicznymi w przebiegu choroby Addisona lub tocznia rumieniowatego układuowego u mężczyzn; hypoprolaktynemię obserwuje się u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Karły przysadkowe nie manifestują zaburzeń w działaniu PRL; nie stwierdzono występowania łącznego niedoboru STH i PRL. Być może PRL chroni tych chorych przed niedoborem odporności, połączony zaś niedobór STH i PRL jest defektem letalnym związanym z totalnym niedoborem immunologicznym. W roku 1987 Istvan B e r c z i, Węgier pracujący w Kanadzie, sformułował hipotezę, iż przysadka mózgowa (a za jej pośrednictwem podwzgórze i wyższe ośrodki nerwowe) reguluje odpowiedź immunologiczną poprzez kontrolę wzrostu tkanek chłonnych. Proliferacja jest warunkiem wstępnym wszelkich reakcji immunologicznych, dlatego jej kontrola jest skuteczną regulacją odpowiedzi immunologicznej. STH i PRL promują wzrost tkanki limfatycznej przez aktywację onkogenu *c-myc*, co czyni komórki wrażliwymi na czynniki wzrostowe. Natomiast oś kortykotropina – glikokortykosteroidy miałyby działać antagonistycznie [1]. Dowodami słuszności tej

hipotezy miałyby być: (i) silne działanie immunosupresyjne cyklosporyny A i glikokortykosteroidów; (ii) deregulacja onkogenu *c-myc* obserwowana w chłoniakach złośliwych.

2.3. Ważnym, choć słabo znanym ogniwem regulacji neurohormonalnej jest szyszynka, tajemnicze trzecie oko boga Sziwy z mitologii indyjskiej. Przez długi czas uważano, że u ssaków jest organem szczątkowym, jednakże pod koniec lat pięćdziesiątych wyizolowano z niej substancję hormonalną pochodną serotoniny, którą nazwano melatoniną, gdyż u płazów powoduje zmianę działania melanotropiny na komórki barwnikowe skóry. Usunięcie szyszynki u szczurów powoduje zahamowanie odczynu Arthusa, reakcji nadwrażliwości opóźnionej i rozwoju doświadczalnego alergicznego zapalenia mózgu. Melatonina hamuje wydzielanie jednej z gonadotropin przysadkowych, mianowicie folikulotropiny (FSH), oraz ACTH; zmniejsza też czynność wydzielniczą gruczołu tarczowego. W układzie odpornościowym przypisuje się jej rolę immunoregulacyjną, zwłaszcza w warunkach stresowych [10].

3.1. Inną grupą substancji biologicznie czynnych działających w układach immunologicznym i nerwowym są peptydy opioidowe: enkefaliny i endorfiny [18]. Są to naturalne ligandy receptorów opioidowych (wiążących morfinę i jej pochodne), modulujące percepcję bólu. W układzie nerwowym pełnią one funkcje neuroprzekazników i modulatorów, mają też pewne cechy hormonów obwodowych. W układzie immunologicznym ich działanie jest złożone, wielokierunkowe, ciągle jeszcze niejasne. Wspomniani już Hughes i Kosterlitz zidentyfikowali dwa pentapeptydy, *leu-enkefalinę* i *met-enkefalinę*, zawarte w sekwencji aminokwasowej β -lipotropiny (hormonu przysadki mózgowej o nie znanej jeszcze funkcji w organizmie człowieka). W innych laboratoriach wyizolowano dłuższe peptydy, nazwane endorfinami α , β i γ oraz dynorfinami. Wszystkie te peptydy mają identyczną sekwencję czterech aminokwasów N-końcowych: NH_2 -Tyr-Gly-Gly-Phe-... Są to pochodne trzech białek prekursorowych, których sekwencja zapisana jest w kodzie genetycznym: proopiomelanokortyny, proenkefaliny i prodynorfiny. Enkefaliny i endorfiny są produktami ich obróbki posttranslacyjnej, głównie enzymatycznego trawienia wiązania pomiędzy dwoma aminokwasami zasadowymi: Arg-Arg i Arg-Lys. Proopiomelanokortyna (265 reszt aminokwasowych) została jako pierwsza opisana w przednim płacie przysadki mózgowej. Występuje też w podwzgórzu, płucach, przewodzie pokarmowym i łożysku. Jest ona macierzą dla ACTH, MSH i β -endorfiny. Jej pochodne to hormony układu neuroendokrynnego, których syntezę i sekrecję stwierdzono po raz pierwszy w komórkach układu immunologicznego [2]. Ekspresja genu POMC jest regulowana głównie przez kortykoliberynę (CRF) [9]. Opisano dotychczas 18 peptydów opioidowych.

3.2. W OUN stwierdzono kilka typów receptorów opioidowych (oznaczonych literami alfabetu greckiego) różniących się funkcją tudzież powinowactwem z agonistami i antagonistami. Funkcje receptora typu δ w OUN pozostają

niejasne, a receptor opioidowy na komórkach limfoidalnych jest prawdopodobnie tożsamy właśnie z receptorem typu delta [2]. β -endorfina ma wysokie powinowactwo do receptorów μ , κ i δ ; enkefaliny zaś do receptora δ i mniejsze do μ . Receptory opioidowe są swoiste dla wspólnego N-końca rzeczonych peptydów, pewne fakty wskazują jednak na istnienie na limfocytach receptorów dla C-końca β -endorfiny (taki receptor opisano już też w OUN). Efekty działania tego peptydu, które nie są hamowane przez nalokson (jest to swoisty antagonist receptorów opioidowych) — takie jak nasilenie proliferacji limfocytów śledzionowych szczura pod wpływem lektyn lub zwiększenie syntezy interleukiny 2 przez aktywowane mysie komórki T — uważa się za skutki pobudzenia nieopiodowego receptora β -endorfiny.

3.3. Oto tylko kilka przykładów działania opioidów na układ odpornościowy. Peptydy opioidowe wywierają efekt chemotaktyczny na limfocyty, granulocyty i monocyty. Endorfiny prawdopodobnie biorą udział w rozwoju wstrząsu endotoksycznego [2]; niektórzy autorzy sugerują, że główną rolą opioidów jest regulacja odpowiedzi immunologicznej w warunkach stresu. Endorfiny β i γ oraz *met*-enkefalina nasilają cytotoksyczność komórek NK*, ich zdolność do wytwarzania interferonu oraz generację cytotoksycznych limfocytów T w mieszanej hodowli limfocytów [2, 9]. U szczurów rasy Wistar wywierają działania antyanafilaktyczne, zmniejszając syntezę IgE i degranulację komórek tucznych; ale także zapobiegają hamowaniu przez dopaminę, prostaglandynę E_1 i izoprotenerol wydzielania serotoniny przez mastocyty stymulowane IgE. β -endorfina nasila proliferację limfocytów śledzionowych u szczurów, a *met*-enkefalina — u myszy. α -endorfina silnie hamuje odpowiedź humoralną; również enkefaliny u ludzi i myszy hamują wytwarzanie przeciwciał. Opioidy aktywują też generację rodników nadtlenkowych w makrofagach i granulocytach obojętnochłonnych. Inkubacja makrofagów otrzewnowych szczura z *met*-enkefaliną zwiększa ich skuteczność wobec komórek docelowych. Peptydy opioidowe wywierają też wpływ na antygeny powierzchniowe limfocytów.

W ostatnich latach ukazały się bardzo liczne prace dotyczące immunologicznych następstw podawania enkefalin i endorfin, przy czym wyniki badań bywały sprzeczne, opisywano immunopotencjalizację i immunosupresję. Dopiero doniesienia grupy J a n k o w i ć a z Belgradu dowiodły, że enkefaliny wywierają (przynajmniej u szczurów) efekt dwojaki w zależności od dawki: stosunkowo duże dawki hamują, natomiast małe dawki wzmacniają różnorodne reakcje immunologiczne.

3.4. Niejednokrotnie zwracano uwagę na częste występowanie chorób zakaźnych i inwazyjnych u osób uzależnionych od narkotyków opiatowych.

* Komórki NK (natural killer cells) są to limfocyty pochodzące ze szpiku kostnego, zdolne do zabijania różnorodnych komórek docelowych bez uprzedniego uczulenia i bez restrykcji MHC. Mają ogromne znaczenie dla odporności przeciwnowotworowej.

Zjawisko to wiązane bywa przede wszystkim z łatwością zakażenia przy wielokrotnych iniekcjach bez postępowania aseptycznego, jednakże może być związane z przewlekłym działaniem opiatów i niedoborami odpornościowymi. U ludzi uzależnionych obserwowano zmniejszenie liczby limfocytów T w krwi krążącej i obniżenie stosunku limfocytów T pomocniczych do supresorowych, upośledzenie odpowiedzi humoralnej, zaburzenia fagocytozy i syntezy rodników nadtlenkowych.

3.5. Komórki układu immunologicznego nie tylko odpowiadają na peptydy opioidowe, lecz mogą też je syntetyzować. W aktywowanych pomocniczych limfocytach T myszy wykryto mRNA dla preproenkefaliny, makrofagi śledzionowe zawierają mRNA dla β -endorfiny, a *met-enkefalinę* znaleziono w komórkach miazgi białej śledziony szczura. Ekspresję genu proopiomelanokortyny stwierdzono w ludzkich limfocytach T i B. Ludzki interferon alfa może wiązać się do receptorów opioidowych w mózgu myszy, wywołując efekt analgetyczny i katatoniczny. Łagodzi on też objawy doświadczonego zespołu odstawienia u szczurów uzależnionych od morfiny.

3.6. Obecnie prowadzone są próby zastosowania peptydów opioidowych jako immunomodulatorów u ludzi cierpiących na choroby nowotworowe i AIDS [15]. Grupa prof. Wybraną podawała *met-enkefalinę* chorym na raka oskrzela, obserwując wzrost aktywności komórek NK i liczby limfocytów z antygenami Leu11 i OKT10. U chorych na AIDS *met-enkefalina* podnosi w krwi obwodowej liczbę limfocytów T3+T4+, wydzielanie interleukiny 2 i odpowiedź proliferacyjną limfocytów na tę limfokinę.

3.7. Warto może wspomnieć, że peptydy opioidowe występują nie tylko u kręgowców. Wykazano, że u bezkręgowców biorą udział w regulacji mechanizmów odpornościowych. Hemocyty morskich mięczaków z rodzaju *Mytilus* i karaluchów z rodzaju *Leucophaea* są obiecującym modelem badań nad wpływem opioidów na reakcje immunologiczne. Na tych komórkach występują także receptory dopaminergiczne [18].

4.1. Nie tylko układ nerwowy moduluje przebieg odpowiedzi immunologicznej, ale też odpowiedź ta wpływa na funkcje OUN, a pośredniczą w tym między innymi interleukiny (IL)*. Podanie IL-1 tak obwodowo, jak i ośrodkowo powoduje rozwój odpowiedzi ostrej fazy; również dokomorowe wstrzyknięcie tej cytokiny zmienia profil sekrecji białek przez hepatocyty. Interleukina 1 działając ośrodkowo wywiera też wpływ na reakcje immunologiczne na obwodzie. Małe dawki IL-1 podane domózgowo (do komory bocznej) w krótkim czasie wywoływały zahamowanie aktywności komórek NK i wydzielania IL-2 przez limfocyty krwi obwodowej i śledziony. Zjawisko to jest niezależne

* Wiadomości o interleukinach i ich funkcjach w układzie immunologicznym przedstawia artykuł doc. Zimackiego w tymże zeszycie.

od osi przysadkowo-nadnerczowej, gdyż występuje u zwierząt pozbawionych nadnerczy, jest natomiast blokowane przez α -melanotropinę (α -MSH), wspomniany już hormon przysadki pochodny proopiomelanokortyny. Oprócz tego IL-1 zwiększa ekspresję mRNA dla POMC w komórkach przysadki mózgowej [8].

4.2. Pojawia się tutaj problem bariery krew–mózg, którą do niedawna uważano za skuteczną przeszkodę dla limfokin. Obecnie jednak wiadomo, że bariera ta nie jest tak idealnie szczelna, a mogą ją nawet przeniknąć aktywowane limfocyty T [16]. Są też pośrednie dowody na to, że w pewnych regionach w okolicach komór III i IV bariera krew–mózg jest przepuszczalna dla interleukin [19].

4.3. Ostatnio sugeruje się, że interleukina 1 jest nie tylko mediatorem odpowiedzi ostrej fazy, lecz że odgrywa istotną (acz nie do końca poznaną) rolę w OUN w warunkach fizjologicznych. Autoradiograficznie stwierdzono u szczurów rozprzestrzenienie receptorów błonowych dla IL-1 w prawie całym mózgu. Liczne receptory wykryto w okolicach bogatych w neurony: w pewnych okolicach kory mózgowej, jądrach podkorowych, jądrach wzgórza i podwzgórza, jądrach i pewnych warstwach kory mózdzku. Stwierdzono także obecność mRNA dla IL-1- β – przede wszystkim w mózdzku i hipokampie, a także w niektórych neuronach podwzgórzowych [6]. Peptyd o aktywności podobnej do IL-1 znaleziono w normalnym płynie mózgowo-rdzeniowym; poziom jej waha się w cyklu snu i czuwania. Egzogenna IL-1 (podana obwodowo lub ośrodkowo) wywiera znaczny wpływ na oś podwzgórzowo-przysadkową. Nie działa ona bezpośrednio na tkankę nadnerczy, nie wiadomo, czy działa na poziomie przysadki, natomiast indukuje uwalnianie kortykoliberyny (CRH) w podwzgórz. Odnerwienie podwzgórza powoduje zanik tego efektu, co sugeruje wpływ wyższych ośrodków nerwowych [19]. Oprócz tego IL-1 indukuje sekrecję STH i PRL. Z kolei interleukina 6 stymuluje wydzielanie ACTH, STH i PRL przez komórki przysadki (co hamuje dopamina). Istnieje możliwość, że IL-6 jest uwalniana w podwzgórz i funkcjonuje jako jeszcze jedna liberyna. Komórki pęcherzykowo-gwiazdziste przysadki są również zdolne do jej wydzielania. Dlatego regulacja sekrecji hormonów przez IL-6 jest zapewne procesem złożonym z udziałem interleukiny ze źródeł podwzgórzowych, śródprzysadkowych i obwodowych. IL-6 może wpływać na wydzielanie podstawowe oraz na odpowiedź płata przedniego przysadki na liberyny podwzgórza. Na obwodzie zaś glikokortykosteroidy hamują syntezę IL-6 w monocytach.

4.4. W OUN wykryto także obecność innej interleukiny, mianowicie IL-3 i jej receptorów, lecz ich rola fizjologiczna pozostaje zupełnie niewyjaśniona [6]. Najnowsze doniesienia postulują możliwość, że funkcje neuromodulatora pełni też interleukina 2.

ROZDZIAŁ II

Podane wyżej fakty niezbicie dowodzą istnienia licznych wielokierunkowych zależności pomiędzy układem neurohormonalnym a immunologicznym na poziomie komórek, mediatorów i receptorów. Ich zrozumienie powinno umożliwić bardziej owocne wykorzystanie fenomenów neuroimmunomodulacji w klinice. Wszelako neuroimmunologia nie ogranicza swych zainteresowań do tego poziomu; interesuje ją również poziom wyższy i zależności pomiędzy zjawiskami psychicznymi a odpornością. Zagadnienia te zostaną przedstawione w niniejszym rozdziale.

1. Prowadzono liczne badania elektrofizjologiczne na zwierzętach, obserwując modyfikację funkcji immunologicznych po stymulacji lub zniszczeniu poszczególnych ośrodków mózgowych oraz zmiany aktywności neuronów w przebiegu odpowiedzi immunologicznej. Stwierdzono, że uszkodzenie przedniej części podwzgórza powoduje zahamowanie sekrecji przeciwciał w odpowiedzi na niektóre antygeny, osłabienie nadwrażliwości typu I i IV, zahamowanie rozwoju doświadczalnego autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia (EAE). Podobne efekty wywołuje dokomorowe podanie analogów katecholamin i serotoniny blokujących ich receptory [13]. Z kolei czynniki immunologiczne powodują zmiany neuroendokrynnie i elektrofizjologiczne w mózgu. Na przykład mikroelektrody umieszczone w polu przedwzrokowym i jądrze przykomorowym podwzgórza rejestrowały zmiany aktywności elektrycznej komórek nerwowych w przebiegu pierwotnej i wtórnej odpowiedzi szczurów na krwinki barana, a cyklofosfamid zapobiegał temu zjawisku [13]. Wydaje się więc, że drogi nerwowe podwzgorzowe biorą udział w modulacji odpowiedzi immunologicznej; mogą one stanowić ramię pętli sprzężenia zwrotnego aktywowanego podczas inwazji antygeny.

Wydaje się, że kora mózgowa bierze niewielki udział w immunoregulacji, a jednak jej uszkodzenie u myszy powoduje deplecję limfocytów T. Zniszczenie prawostronne nasila, lewostronne zaś osłabia odpowiedź komórkową (bez wpływu na limfocyty B). Również choroby atopowe i autoimmunologiczne zapalenia tarczycy występują częściej u ludzi leworęcznych niż u ich praworęcznych krewnych [10, 13].

2.1. Związki pomiędzy wyższymi czynnościami nerwowymi a odpornością organizmu poznano najlepiej badając zjawisko stresu. Obserwacje Seligmana z lat trzydziestych tego wieku uważane są za pierwsze dowody powiązań narządów układu neurohormonalnego z organami układu immunologicznego. A po pół wieku Michael Irwin z San Diego wykazał, że stres emocjonalny powoduje uwalnianie kortykoliberyny (CRF) z podwzgórza.

2.2. Opisy wpływu stresorów na funkcje układu immunologicznego pojawiały się więc w literaturze od lat, wszelako nie były znane przyczyny ani mechanizmy wrażliwości komórek limfoidalnych i mieloidalnych na stres. Wyniki wczesnych badań na zwierzętach dowodziły, że stres wywołuje immunosupresję i przyspiesza wzrost nowotworów [4]. Na przykład u myszy

poddanych działaniu stresu obniżona jest sekrecja interferonu i odporność przeciwwirusowa, zahamowany rozwój EAE i mniej prawdopodobne odrzucenie allop przeszczepu skóry. U szczurów opisywano głęboką supresję proliferacji komórek T w odpowiedzi na lektyny, aktywności komórek NK i sekrecji IL-2 i interferonu γ [20]. Co ciekawe, biorą tu udział dwa różne mechanizmy reakcji: supresja odpowiedzi limfocytów T na mitogeny jest niezależna od receptora opioidowego i ulega habituacji po kilku sesjach stresu; obniżenie aktywności komórek NK nie poddaje się habituacji, lecz może być zniesione za pomocą naloksonu, zatem w reakcji tej biorą udział opioidy. Wpływ stresu na odporność jest więc złożony, zależy nie tylko od cech stresora, lecz i od relacji czasu jego aplikacji do przebiegu odpowiedzi immunologicznej. Pewne stresory mogą też nasilać odporność na patogeny [4]. Bardzo ważna jest zdolność przewidywania i kontroli wystąpienia stresu. Wykazano, że pojedyncza sesja nieuniknionych elektrowstrząsów nasilała wzrost guzów u szczurów w porównaniu ze zwierzętami, które miały możliwość ucieczki przed tym stresem [4]. Wymuszony stres hamował też odrzucanie przeszczepionych nowotworów; podobnie odpowiedź limfocytów na mitogeny była obniżona u zwierząt poddanych niespodziewanym elektrowstrząsom w porównaniu ze szczurami poddanymi elektrowstrząsom spodziewanym. Nasilenie odpowiedzi immunologicznej zdarza się przy przewlekłym oddziaływaniu stresorów; również stres łagodniejszy od zazwyczaj stosowanych w eksperymentach nasila odporność [20]. Wyniki takich prac bywały krytykowane, gdyż elektrowstrząsy mają niewiele wspólnego ze stresami, na które zwierzęta mogą być narażone w swoim środowisku naturalnym. Ale wpływ na fenomeny immunologiczne mają też stresy „socjologiczne” – zatłoczenie klatek czy częste przegrupowywanie zwierząt. Przedwczesne oddzielenie małpątek od matek obniża ich odporność przeciwwirusową. Przeciwnie, dominacja u myszy i szczurów jest związana z nasiloną odpowiedzią komórkową i humoralną [4].

2.3.1. Wpływ stresu na odporność opisywany jest także u ludzi. Badania prowadzi się zazwyczaj na studentach w okresie sesji egzaminacyjnej i na chorych psychicznie w stanie depresji [4], a także na ludziach długotrwale bezrobotnych, okrytych żałobą lub cierpiących z powodu złych stosunków w małżeństwie. I tak, u studentów w czasie sesji stwierdzano zaburzenia stosunku poszczególnych subpopulacji limfocytów T, obniżenie odpowiedzi limfocytów na mitogeny, aktywności komórek NK, sekrecji interferonu γ , reaktywację opryszczki, a także wzrost miana przeciwciał skierowanych przeciw wirusom latentnym (opryszczki, cytomegalii i wirusowi Epsteina-Barr; wzrost miana przeciwciał uważa się za wykładnik wyzwolenia się wirusa spod kontroli układu odpornościowego). Co ciekawe, miano tych przeciwciał było skorelowane z indeksem poczucia samotności w przeprowadzanych równoległe testach psychologicznych, samotność zatem była dodatkowym czynnikiem immunosupresyjnym.

Podobne fenomeny obserwowano u ludzi dotkniętych utratą bliskiej osoby lub pracy. W Stanach Zjednoczonych szczęście małżeńskie uważane jest za

ważny czynnik wpływający na stan zdrowia. U kobiet owdowiałych w 6 tygodni po śmierci męża wykazano zahamowaną odpowiedź limfoproliferacyjną na stymulację mitogenami, a także obniżoną aktywność komórek NK. Również limfocyty żon mężczyzn z zaawansowanym procesem nowotworowym słabiej odpowiadają na stymulację. U kobiet rozwiedzionych, w porównaniu z mężatkami, stwierdzono znamienne obniżoną odpowiedź komórkową i reakcję limfocytów na mitogeny [5].

Chorzy hospitalizowani z powodu depresji demonstrują również osłabioną odpowiedź limfocytów na mitogeny. Zjawisko to jest zależne od przebiegu choroby: u tych samych pacjentów limfoproliferacja jest zmniejszona w okresie ostrego rzutu choroby w stosunku do okresu remisji [5]. Zmniejszone jest też wydzielanie hormonów przez limfocyty tych chorych. Jednakże obniżoną odporność mają też cyklofrenicy w stadium manii. Ponadto u chorych umysłowo obserwowano zahamowanie aktywności komórek NK, a w niektórych badaniach także spadek ich liczby.

2.3.2. Niektórzy badacze postulują wpływ nastroju chorego na przebieg choroby. I tak, na przykład, czas przeżycia kobiet z rakiem sutka istotnie zależy od postawy chorej, czynników psychologicznych i socjologicznych. U kobiet demonstrujących pasywny stoicyzm i apatię, pozbawionych oparcia środowiska, znamienne obniżona jest aktywność komórek NK [4].

2.3.3. Wydaje się więc, że zmiany w układzie immunologicznym, indukowane przez stresory fizyczne, mogą być modyfikowane przez czynniki fizjologiczne i trening. Zdolność do zmagania ze stresem może osłabiać jego negatywny wpływ na odporność. Trzeba jednak powiedzieć, że choć wyniki badań wiążą wdowieństwo, rozwód, bezrobocie, podróż kosmiczną czy depresję z obniżeniem odpowiedzi immunologicznej, to konieczne są dalsze studia. Nie jest jeszcze poznane kliniczne znaczenie obniżenia odporności pod wpływem czynników psychologicznych. Poza tym osoby poddane działaniu stresu zazwyczaj palą więcej papierosów, piją więcej alkoholu niż zwykle, gorzej śpią i odżywiają się — a wszystkie te czynniki mogą również zmniejszać odporność organizmu [5].

2.4. Pewnym paradoksem jest fakt, że chociaż stres obniża immunokompetencję, to jednak bywa związany z początkiem i nasila rozwój chorób o podłożu autoimmunologicznym. Ponieważ jest raczej nieprawdopodobne, aby stres zmieniał antygenowość tkanek, przyczyna tego zjawiska kryje się w deregulacji układu odpornościowego. Badania retrospektywne dostarczają dowodów na związek licznych chorób ze stresami. Początek cukrzycy insulinozależnej często bywa związany z ciężkim stresem, jakim jest śmierć lub rozwód rodziców. Początek i nawroty choroby Leśniowskiego-Crohna, nawroty zapalenia błony naczyniowej gałki ocznej są związane z przeżyciem stresu. Twierdzi się też, że reumatoidalne zapalenie stawów rozwija się częściej i ma cięższy przebieg u chorych pod działaniem stresorów. Pacjentki (gdyż choroba ta atakuje częściej kobiety) są bardziej nerwowe i napięte psychicznie

od zdrowych kobiet. U chorych, u których dochodzi do dekompensacji emocjonalnej, często obserwuje się szybszy postęp choroby oraz słabą odpowiedź na farmakoterapię. Dlatego spotyka się pogląd, że przebieg tej choroby jest związany z integralnością obrony psychicznej pacjenta [15].

Trzeba jednak powtórnie zaznaczyć, że według ostatnich badań wpływ stresu na przebieg choroby zależy (oprócz cech osobniczych) od siły reakcji stresowej. Umiarkowana odpowiedź na stres powoduje przewagę odpowiedzi komórkowej nad humoralną, oporność organizmu na patogeny pozostające pod kontrolą odporności komórkowej (np. świdrowce z rodzaju *Leishmania*, prątki Kocha czy Hansena) i wrażliwość na choroby autoimmunologiczne związane z komórkowym typem odpowiedzi, a do takich należy reumatoidalne zapalenie stawów. Przeciwnie, nasilona odpowiedź na stres wiąże się ze względną przewagą odpowiedzi humoralnej, wrażliwością na wspomniane patogeny i opornością na reumatoidalne zapalenie stawów, doświadczalne autoimmunologiczne zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego i podobne schorzenia [12].

2.5. Badania wpływu psychiki na układ immunologiczny przynoszą niekiedy wyniki wręcz humorystyczne. W roku 1963 w Anglii wykonano doświadczenie, w którym pod wpływem sugestii hipnotycznej nie rozwinął się skórny odczyn tuberkulinowy. Reakcja była makroskopowo ujemna, lecz histopatologicznie dodatnia — zatem pod wpływem hipnozy skóra nie odpowiedziała na mediatory reakcji zapalnej. Nie udało się nigdy powtórzyć tego ze wszech miar interesującego eksperymentu [10]. Natomiast poważnie wypada traktować badania nad warunkowaniem odpowiedzi immunologicznej. Doświadczenia zgodnie z procedurą Pawłowa prowadzili jeszcze w latach dwudziestych Metalnikov i Chorin. W ciągu ostatnich 15 lat badania takie prowadzono m.in. w USA, Jugosławii, Niemczech i Kanadzie. Na przykład podawano szczurom osłodzoną sacharyną wodę (bodziec warunkowy) i cyklofosfamid (bodziec bezwarunkowy), po czym sama osłodzona woda wywoływała immunosupresję porównywalną z cyklofosfamidem [10, 17]. Obecnie nie ma raczej wątpliwości, że można uwarunkować immunosupresję u zwierząt doświadczalnych, a ostatnio para badaczy z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center w Nowym Jorku wykazała, że u chorych poddawanych chemioterapii może się rozwinąć uwarunkowana supresja odporności wskutek powtarzanych wizyt w szpitalu w celu kolejnych cykli kuracji przeciwnowotworowej. Nie ma natomiast jeszcze niepodważalnego dowodu uwarunkowanej immunopotencjalizacji, aczkolwiek zdania uczonych są w tej kwestii podzielone. W pewnych bowiem warunkach zapach olejku kamforowego mógł zastąpić interferon β zwiększający aktywność komórek NK [10].

3. W świetle obecnej wiedzy wyłania się następujący obraz: antygen wnikaący do ustroju prezentowany jest przez odpowiednie komórki pomocniczym limfocytom T, które wysyłają sygnały nie tylko w obrębie układu immunologicznego, lecz także do OUN i organów neuroendokrynnych. Sygnały te mogą być przenoszone przez cytokiny, może też przez klasyczne białka

hormonalne wydzielane przez komórki układu odpornościowego. Te „immunotransmitery” stanowią część aferentną pętli sprzężenia zwrotnego [4], którego częścią eferentną jest oś podwzgórzowo-przysadkowa i układ sympatyczny. Owo sprzężenie zwrotne gra ważną rolę w koordynacji odpowiedzi behawioralnej i fizjologicznej na infekcję i zapalenie. Spotykamy się z pokusą interpretacji wpływu czynników psychologicznych na układ immunologiczny w kontekście psychosomatycznego modelu choroby. Można domniemywać, że cechy osobowe i zjawiska psychologiczne grają rolę przyczynową w etiologii licznych chorób, nie tylko tych o podłożu autoimmunologicznym. Ale jeżeli wrażliwość układu immunologicznego na stresory stanowi część pętli sprzężenia zwrotnego, to można równie dobrze postulować zależność odwrotną. Mianowicie skłonności emocjonalne i cechy psychologiczne mogą być manifestacjami zmian w ośrodkowym układzie nerwowym, zmian spowodowanych nawet niewykrywalnymi zaburzeniami funkcji immunologicznych. Na przykład uczucie bezradności i beznadziejności u osób dotkniętych chorobą nowotworową, a obserwowane jeszcze przed postawieniem rozpoznania, może być wtórne do ośrodkowych skutków działania produktów komórek immunologicznych lub nowotworowych [4]. Znane są też typowe zmiany charakterologiczne chorych na gruźlicę. I druga sprawa: można przypuszczać, że jak stres zaburza funkcje układu immunologicznego, tak dobre samopoczucie (również w aspekcie psychologicznym i socjologicznym) może wzmacniać odporność przeciwzapalną i przeciwnowotworową [15]. Jednakowoż popularyzacja neuroimmunologii niesie ze sobą niebezpieczeństwa związane właśnie z tym jej aspektem i z niezrozumieniem jej istoty. Ostatnio na listach amerykańskich bestsellerów znalazły się dwie książki zawierające wskazania, jak można zwalczyć choroby za pomocą właściwego myślenia i nastawienia do własnej choroby. Wymienia się tam m.in. jaskrę i zapalenie wyrostka robaczkowego – i jeżeli naiwny a rozzarowany do medycyny oficjalnej czytelnik uwierzy w te brednie, może się to dlań skończyć ślepotą bądź zgonem [17].

ZAKOŃCZENIE

Znajdujemy się w środku rewolucji w podstawowych naukach biomedycznych, rewolucji, która pociągnie za sobą wielkie przemiany w medycynie klinicznej i, co ważniejsze, medycynie prewencyjnej [17]. Chociaż wiele jeszcze musimy się dowiedzieć o interakcjach układu immunologicznego z układem neurohormonalnym i innymi narządami i tkankami, wydaje się pewne, że układ immunologiczny ma zdolność mobilizacji całego organizmu w interesie obrony gospodarza przed inwazją patogenów. Musi on być obecnie postrzegany jako układ o nieuniknionej funkcjonalnej i regulacyjnej interakcji z całym ustrojem, nie zaś jako autonomiczny, samoregulujący się kompartment [1]. Zadaniem naszym pozostaje zrozumienie, jak może dochodzić do rozchwiania homeostatycznych mechanizmów regulatorowych, a w konsekwencji do choroby [4].

NEUROIMMUNOLOGY

Summary

Until recently it has been generally accepted that homeostasis is maintained by the nervous and endocrine systems. Those systems cooperate closely. The immune system, on the contrary, has been considered completely independent. It defends the body in splendid isolation from other systems. However, nowadays the opposite point of view is generally taken. There is a perpetual interchange of signals among the nervous, endocrine, and immune systems. Coordinated activity of those three systems integrates the living organism and is an essential condition of maintaining the homeostasis.

The first chapter of the article discusses briefly the main ways of communication between the neuroendocrine and immune systems. The lymphoid organs' innervation, pituitary and pineal hormones, opioid peptides as well as interleukins have been described. The second chapter focuses on the connection between psyche and immunity. The closed link between stress and immunocompromising is conferred in detail. Animal and human experiments are described. Emphasis is put on the influence of psychic phenomena on the course of cancer and autoimmune diseases, e.g., rheumatoid arthritis and Crohn disease.

In conclusion, it has been stated that the immune system can mobilize the whole organism to defend the host against the pathogens. It should be regarded not as an autonomous and autoregulating compartment, but as a system that interacts with other body systems. Neuroimmunology has caused a revolution in the life sciences. Further understanding of neuroimmunological problems would change our present apprehension of clinical as well as preventive medicine.

LITERATURA

1. Berczi I. — *Immunoregulation by neuroendocrine factors*. Dev. Comp. Immunol. 13: 329–341, 1989.
2. Carr D. J. J., Blalock J. E. — *Cells of the immune system produce opioid peptides and express their receptors*. [W:] *Neuroimmune Networks: Physiology and Diseases*. Alan R. Liss, New York, 99–104, 1989.
3. Chelmiecka-Schorr E., Arnason B. G. W. — *Nervous system — immune system interactions*. [W:] Waksman B. H. (red.). *Immunologic mechanisms in neurologic and psychiatric disease*. Raven Press, New York, 67–89, 1990.
4. Dantzer R., Kelley K. W. — *Stress and immunity: an integrated view of relationships between the brain and the immune system*. Life Sci. 44: 1995–2008, 1989.
5. Evans D. L., Leserman J., Pedersen C. A., Golden R. N., Leviss M. H., Folds J. A., Ozer H. — *Immune correlates of stress and depression*. Psychopharmacol. Bull. 25: 319–324, 1989.
6. Farrar W. L., Hill J. M., Harel-Bellan A., Vincour M. — *The immune logical brain*. Immunol. Rev., 100: 361–378, 1987.
7. Felten D. J., Felten S. Y., Bellinger D. L., Carlson S. L., Ackerman K. D., Madden K. S., Olshowski J. A., Livant S. — *Noradrenergic sympathetic neural interactions with the immune system: structure and function*. Immunol. Rev., 100: 225–260, 1987.
8. Goetzl E. J., Adelman D. C., Sreedharan S. P. — *Neuroimmunology*. Adv. Immunol. 48: 161–190, 1990.

9. Heijnen C. J., Kavelaars A., Ballieux R. E. — *β -endorphin: cytokine and neuropeptide*. Immunol. Rev. 119: 41–63, 1991.
10. Janković B. J. — *Neuroimmunomodulation: facts and dilemmas*. Immunol. Letters 21: 101–118, 1989.
11. Khansari D. N., Murgu A. J., Faith R. E. — *Effects of stress on the immune system*. Immunol. Today 11: 170–175, 1990.
12. Mason D. — *Genetic variation in the stress response: susceptibility to experimental allergic encephalomyelitis and implications for human inflammatory disease*. Immunol. Today 12: 57–60, 1991.
13. Ovadia H., Saphier D., Weidenfeld J., Abramsky O. — *Neuroimmunomodulation: The interaction between the nervous system and the immune system*. Isr. J. Med. Sci. 25: 7–14, 1989.
14. Plaut M. — *Lymphocyte hormone receptors*. Ann. Rev. Immunol. 5: 621–669, 1987.
15. Rabin B. S., Cohen S., Ganguli R., Lysle D. T., Cunnick J. E. — *Bidirectional interactions between the central nervous system and the immune system*. CRC Crit. Rev. Immunol. 9: 279–312, 1989.
16. Rogers J., Luber-Narod J. — *Immune action in nervous system: A brief review with special emphasis on Alzheimer's disease*. Drug Develop. Res. 15: 227–235, 1988.
17. Spector N. S. — *Neuroimmunomodulation takes off*. Immunol. Today 11: 381–383, 1990.
18. Stefano G. B. — *Role of opioid neuropeptides in immunoregulation*. Progress Neurobiol. 33: 149–159, 1989.
19. Sternberg E. M. — *Monokines, lymphokines, and the brain*. Year Immunol. 5: 205–217.
20. Weiss J. M., Sundar S. K., Becker K. J. — *Stress-induced immunosuppression and immunoenhancement: Cellular immune changes and mechanisms*. [W:] *Neuroimmune Networks: Physiology and Diseases*. Alan R. Liss, 193–206, 1989.