

A BELGYÓGYÁSZATI PSZICHOIMMUNOLÓGIA HÁLÓZATELVŰ KÉRDÉSEI

Dr. Lázár Imre

Semmelweis Egyetem, Magatartástudományi Intézet, Orvosi humántudományok kutatócsoport

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerző a pszichoneuroimmunológia (PNI) belgyógyászati vonatkozású kérdéseivel foglalkozik történeti és a biopszichoszociális értelmezési keretet megújító network medicina nézőpontjából. A PNI vonatkozású kórképek szociálpszichológiai értelmezésének élettani alapjait vizsgálva ismerteti a pszichoneuroimmunológiai felismerések gyűjteményeként megismert Solomon-posztulátumok hálózateleméleti aspektusait, majd vizsgálja a neuroimmunmodulációs hálózatok maladaptív szabályozási zavarai kapcsán jelentkező és a főként immunológiai érintettségű daganatos, fertőző, allergiás és autoimmun kórképek pszichoneuroimmunológiai vonatkozásait. A közlemény felhívja a figyelmet a jelenség népegészségügyi jelentőségére és az újkeletű, de ősi orvosi hagyományokat felújító életmóddorvoslás pszichoneuroimmunológiai szempontjaira is. Végül a hálózati orvoslás transzdiszciplináris látásmódjának jegyében a szerző javasolja a szakmaközi együttműködés fokozását a pszichoneuroimmunológiai érintettségű krónikus betegek családorvosi és szakrendelői ellátásában, illetve rehabilitációjában.

Kulcsszavak: pszichoneuroimmunológia, neuroimmun allostázis, stresszreziliencia, network medicina, GR receptor változások PNI szerepe, az IL1, IL2 és IL6 mint PNI „hub”-ok, TH1-TH2 shift, immunpatológiai betegségek és a PNI.

Lázár I: NETWORK ISSUES OF INTERNAL MEDICINE IN PSYCHOIMMUNOLOGICAL CONTEXT

SUMMARY: The author deals with internal medicine-related issues of psychoneuroimmunology (PNI) from the perspective of history of psychosomatics and the network medicine, which renews the bio-psychosocial explanatory model. Examining the physiological basis of the socio-psycho-immunological interpretation of PNI-related pathologies, he describes the network-theoretic aspects of Solomon's postulates, known as a collection of psychoimmunology findings, and then examines the psychoimmunological aspects of tumor, infectious, allergic and autoimmune pathologies that occur in connection with maladaptive regulation disorders of the neuroimmune modulation networks and are mainly immunologically involved. The article draws attention to the public health significance of the phenomenon and to the psychoimmunological aspects of lifestyle medicine, which renews the newly recognised but ancient medical principles in PNI context. Finally, in line with the transdisciplinary vision of network medicine, the author recommends the enhancement of interprofessional cooperation in the care and rehabilitation of chronic patients with psychoimmunological involvement in family medicine and specialist clinics.

Keywords: psychoneuroimmunology (PNI), neuroimmune allostasis, resilience, network medicine, the role of GR receptor changes in PNI, IL1, IL2 and IL6 as PNI "hubs", TH1-TH2 shift, social-psychophysiology, PNI of immunopathological diseases

Magy Belorv Arch 2023; 76: 74–100.

„A helyénvaló csendes és vig elme a testet egészségben tartja, azonban a felettébb való harag és a nagy búsulás az egész vért az emberben összesíti, melankóliára változtatja, és az érzékenységeknek fundamentumát az agyvelőben mintegy méreggel futja be.”

Pax animae azaz a lélek békességéről
Pápai Páriz Ferenc, Kolozsvár, 1680

Ez az idézet szerepelt az épp harminc éve kiadott Pszichoneuroimmunológia¹ kötet élén, amely idézet azután körbejárta a világot, mivel Margaret Kemény fordításában, az erdélyi orvos-polihisztor Pápai Páriz Ferenc

sorait G. F. Solomon pszichoneuroimmunológiai posztulátum-gyűjteményének előszavába² illesztette.

A pszichoneuroimmunológia egyik alapító atyjának tekinthető Solomont nem véletlenül érintették meg a

barokk orvosgondolkodó pszichoszomatikus érzékenységtű sorai.

A „felettebb való harag”, a krónikus ellenségesség valóban kardiovaszkuláris kockázati tényező és a fokozottan termelt proinflammatorikus citokinek, az IL-1, az IL-6 és TNF-alfa pedig a depresszió gyulladáso elmélete szerint melankóliát, azaz depressziót válthatnak ki.

A pszichoneuroimmunológia tudománya az idegrendszer, a belső elválasztású mirigyek és az immunrendszer közötti evolúciósan rögzült hálózatos információk kapcsolatokon alapul.

A transzmitterek, citokinek, miokinek, hormonok és neuropeptidek által többirányú szabályozási kört záró folyamatok összekapcsolódása, csakúgy, mint a neuroimmun folyamatok szervezetszintű integráltsága igazolja, hogy egységes neuroimmun biológiai folyamatokról beszélhetünk. Ezek a folyamatok teszik lehetővé, hogy a szervezet a nagy fokú vagy tartósan megterhelő stresszorok kórtani következményeit a HHM tengely, hormonok, a vegetatív idegrendszer, a citokinek és más rendszerek megváltoztatásával az allostázis³ révén, azaz a megváltozott körülmények között ezúton fenntartott homeosztázis által mérsékelje. Az allostázis kimerülése vagy szélsőséges jelentkezése azonban további kórfolyamatokhoz vezet.

Ha neuroimmun stresszfolyamatokról beszélhetünk, akkor a pszichoimmunológia számára a *neuroimmun allostázis* is értelmezhető. Az allostázis kórtana a megújolhatatlan, kontrollálhatatlan helyzetekre, vesztésre, próbatételre vagy a társas hierarchiában beálló változásra adott és az idegi, endokrin és immunhálózatok érintettségével zajló válaszfolyamatok („allostatic overload”) túlterhelésén, diszfunkcióján alapul. Mivel ez az adaptív válasz fokozott fizikai igénybevétellel jár, a stresszrendszer hosszan tartó aktiválása allostatis terheléshez („kopáshoz”) vezet, ami számos betegség kockázatát növeli. Az allostázis személyes dinamikájára jellemző sajátosság az egyéni *stressz-reziliencia*⁴. A reziliencia azt a tulajdonságot vagy helyesebben képességet jelöli, hogy az ember gyorsan vissza tudja nyerni eredeti, jó állapotát testi-lelki szenvedés, illetve nehéz élethelyzetek átélése után.

A rendszerbiológia szemszögéből tehát a stresszor a *hálózatok hálózataként* szerveződő dinamikus, biopszichoszociális rendszert az egyik fázisból, „attraktor medencéből” egy másik állapotba viszi át. Maga az attraktor medence olyan állapotok halmaza, amelyek felé egy rendszer hajlamos fejlődni, a rendszer kiindulási feltételeinek széles körű jellemzői közepette. A „hálózatok hálózataként” működő dinamikus stresszbiológiai rendszer nemcsak a stresszornak nevezhető környezeti perturbációktól függ, de függ a stressz anyának genetikai jellemzőitől, személyiségétől, alkattól, emlékeitől, megküzdési mintáitól, élettani állapotától.

A rezilienciát jellemző *allostatis score* részét képezheti az éjszaka gyűjtött vizelet kortizol-, adrena-

lin- és noradrenalin-, illetve a szérum DHEA-S értéke, és a PNI mutatók közül a CRP, az IL1, és IL-6, a TNF-alfa vagy a fibrinogén. Mindez kapcsolatot mutat a gyermekkori szegénységgel, a munkahelyi kimerültséggel, pszichoszociális mutatókkal és így a biopszichoszociális rendszerállapotok immanens mutatójának tekinthető.

A neuroimmun stressz vizsgálata – Berczi István és Szentiványi Andor névadása nyomán – a biológia új kutatási területe lett *neuroimmun biológia*⁵ részeként. A pszichoimmunológiai betegségekben a *neuroimmun adaptáció* zavarai fontos szerepet játszanak. A neuroimmun adaptációt a magzati élet és a kora gyermekkor kritikus időszakában jelentkező traumatizáció egy életre befolyásolhatja, ami aztán befolyásolja a stresszre adott válaszokat felnőttkorban, és a pszichés stressz permisszív befolyást gyakorolhat a krónikus gyulladáso betegségekre, az autoimmun és allergiás kórképekre, a fertőző betegségekre, a rákra és a szív- és érrendszeri betegségekre is.⁶

Az ún. betegségmagatartás („sickness behavior”) is az összeszövődött immunológiai és neurofiziológiai folyamatok összefüggéseiben tárul elénk, és az alvással neuroimmunológiai vonatkozásai miatt is fontos egészséglélektani jelentőséget nyert.

A pszichoszomatika más néven szereplő irányzatai, mint a *magatartásorvostan*, *klinikai pszichofiziológia*, *stressz medicina* vagy az ún. „mind-body” gyógyítás számára is magyarázó modellt kínál a pszichoimmunológia és a neuroimmunmoduláció kórélettana.

A neuroimmunomoduláció anatómiai és (kór)élet-tani alapjainak feltárását követően a pszichoneuroimmunológia (PNI) részévé váltak a magatartásorvostani összefüggésben értelmezhető immunológiai patomechanizmusú kórképek, amelyek klinikai horizontját összegző munkák a kilencvenes évek elején jelentek meg.^{1,7}

Mindezek alapján a pszichoimmunológia klinikuma szorosan kapcsolódik a stresszmedicinához, és nem túlzó, ha paradigmaalapját Selye Jánoshoz és klinikumát Alexander Ferenc pszichoszomatikus belgyógyászatahoz kötjük.

A klinikai pszichoimmunológia így Selye és Alexander felismerései kései szintézisének is tekinthető, amely a belgyógyászati pszichoszomatika alapját képezi. A pszichoszomatika klinikuma ma ezeken a bizonyítékalapú neuroimmun biológiai alapokon fejlődik.⁸

Selye a pszichoimmunológia élettani alapjait tárta fel, amikor a környezeti stresszorra adott aspecifikus válaszban felfigyelt a *mellékvese megnagyobbodására*, *fokozott aktivitására* és a glükokortikoidok által kiváltott *thymolymphatis involúcióra* és a *gyomorfekélyre*, így fölfedte a stresszhatás alá kerülő célszerv, a *neuroendokrin* és az *immunrendszer közötti hálózatos kapcsolatot*. Selye éppen az *aspecifikus tényezők* nyíróerőinek adaptációs tartalékokat kimerítő hatásában látta sok-sok betegség magyarázatát, nem véletlen, hogy az ún. stresszmedicina ma a pszichoszomatikus

orvoslás egyik lehetséges elnevezése, és a klinikai pszichoimmunológiával is szoros kapcsolatban áll.

Alexander elévülhetetlen érdeme, hogy megelőlegezte a klinikai pszichoimmunológia nozológiai tartományát, fölvetve az immunrendszer érintettségét hordozó belgyógyászati betegségek pszichoszomatikus alkatát. Az allergia (asthma bronchiale, allergiás bőrbetegségek), az autoimmun kórképek, krónikus gyulladásos betegségek (rheumatoid arthritis, Crohn-betegség és a colitis ulcerosa, autoimmun thyreoiditis) részét képezik az 1950-ben megjelent Psychosomatic Medicine című munkában szereplő kórképkörnek.

Alexander konfliktusspecifikus megközelítése a stressz aspecifikus elmélete helyett inkább a vegetatív idegrendszer konfliktusspecifikus válaszmódjára fókuszáló látásmódot kínált. A gátolt dühöt a keringési rendszer válaszával, a függő, segítségkérő magatartást a táplálkozási rendszer működési zavarával, a függőség és a szexuális kívánás közötti konfliktust légzési funkciók zavarával kötötte össze. Konfliktusspecifikus kórképi alakzatokat alkotott, ahol összekapcsolódott az asthma és a gyermek anyja elvesztésétől érzett félelme, és a hipertonia mint a saját agresszivitás kontrolljának nehézségeit kísérő válaszmód jelent meg. Alexander az arthritist tiltakozásként látta a szülői uralkodás, mozgáskorlátozás ellen, míg a gyomorfekély a függőség, illetve függetlenségi vágy közötti összefüggést hordozta.

Elméletében a *kulcskonfliktus* által érzékenyített pszichofiziológiai „előmintázat” alapozza meg a traumatizáló pszichoszociális környezeti ingerre adott kóros következményekkel járó válaszreakciót, amely jelentéstartalmú tünetekhez vezet. Ugyanakkor Alexander pszichoanalitikus alapzatú elmélete távolságot tartott a pszichoimmunológia személyiségfüggő elméleteit megelőlegező, Helen Flandres Dunbar által képviselt elmélettel, a betegségekre kockázatot jelentő személyiségmintázatok teóriájával szemben. A kockázati személyiség feltevése a „cancer prone”, illetve „immun-suppression prone” személyiség elméletei kapcsán terjedt el a pszichoimmunológiai irodalomban. Az ún. agressziógátolt, fokozott megfelelésigénnyel jellemezhető személyiségmintázatot mind Temoshok (C típusú személyiség, C típusú megküzdési mód), mind Grossarth-Maticsek és Hans Eysenck (I-es típusú személyiség) is kapcsolatba hozta a rákbetegség emelkedett kockázatával, kedvezőtlenebb lefolyásával.

A pszichoimmunológia magyar előfutárai

A fentiek szellemében Selye és Alexander munkássága a mai klinikai pszichoimmunológia paradigmáját megalapozta. De a pszichoimmunológia és a stresszmedicina szoros kapcsolatából is adódik, hogy az előfutárok között a stressz kórtanának magyar kutatói is megemlítendők.

Az erdélyi kutatóorvos, hematológus Hadnagy Csaba nevére találunk a negyvenes években az „affekt leukocytosis” kutatói között. A később Amerikába emigráló

Szentiványi Andor az ötvenes évek közepén neuroimmun érvényű vizsgálatával igazolta azt, hogy a hypothalamus elülső részének átvágása megakadályozza a lószérumra adott anafilaxiás választ a kísérleti állatban. Az ötvenes évek végén ifj. Jancsó Miklós hívta fel kísérleteivel a figyelmet arra, hogy számolnunk kell egy *neuroimmun hálózat* létezésével. A Selye-tanítványok közül Berczi István és Nagy Éva az endokrin immunológia úttörői között említendők, míg az itthon kutató Bertók Lóránt a veleszületett immunitás kutatásának területén ért el úttörő eredményeket. Bohus Béla Hollandiában az elsők között igazolta az etológiai gyökerű szociálpszichoimmunológiai összefüggések létét a szociális hierarchia és az immunkompetencia közötti összefüggések igazolásával.

A pszichoimmunológia alapvetését elvégző kutatók köréhez tartozott Németh György, és a nyolcvanas években induló hazai stresszélettan és neuroimmunmoduláció kutatói között, a teljesség igénye nélkül, említünk kell Nyakas Csaba, Endróczy Elemér, Korányi Lajos, Szelényi Judit, Vizi Szilveszter, Ilia Elenkov, Fóris Gabriella, Guseo András nevét is.

Belgyógyászati pszichoimmunológia hálózatelvű alapon

Ahogy fent idéztük, ifj. Jancsó Miklós, az axonreflex kutatója az ötvenes évek végén megjósolta a neuroimmun hálózat létét. A központi idegrendszer (CNS) és az immunrendszer morfológiájában ugyan két eltérő, de egymással kommunikálni képes szuperrendszernek tekinthető, mely egyaránt érzékeli a környezeti ingereket, megfelelő válaszokat generál, és ezt a tudást képes memóriájában tárolni, így a szervezet felkészült az ingerekkel történő ismételt találkozásra, és folyamatosan alkalmazkodik környezetéhez. A két élettani alrendszer közös evolúciója, a mediátorok közös használata, sőt, közös információs láncolatokba szerveződése, az adaptív és maladaptív mintázatokban összekapcsolódó szabályozási hálózataik közös értelmezési tartományt jelölnek ki. Tehát nemcsak párbeszédéről és fordítási mechanizmusokról, hanem közös *neuroimmun biokémiai nyelvről*⁹ van szó. Az immunrendszer összefügg a szervezet szinte minden más alrendszerével. Citokineket és citokinreceptorokat nemcsak az immunsejtek képesek létrehozni és felszabadítani, hanem például endokrin- és idegsejtek és izomsejtek is termelnek. Megfordítva, ez vonatkozik az immunsejtek által termelt hormonokra, hormonreceptorokra, neurotranszmitterekre, neuropeptidekre és receptoraikra is.

A *neuroimmun stressz* jelensége és a betegségmagatartás alapján ugyanilyen indokolt közös neuroendokrin-immun hálózatról gondolkodnunk, aminek nagy gyakorlati jelentősége, hogy általa a szűken szomatikus folyamatoknak tekintett kórképeket pszichofiziológiai kontextusban is értelmezhetjük.

Ma már nemcsak a Selyéhez köthető HHM (hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg) tengelyt, és a

Cannonhoz köthető locus coeruleus (LC)-noradrenalin tengely (szimpatikus idegrendszer) révén zajló stressz folyamatokat tekintjük a stressz neuroendokrin központjának, hanem hozzájuk kell kapcsolnunk a pszichológiai stresszorokat közvetítő, a prefrontális kéregben zajló és a limbikus rendszeri minősítő folyamatokat szervező idegi központok hálózatát is.

A szociálpszichoimmunológiai súlyú pszichoszociális stresszfolyamatok kutatása során fény derült további idegi központok szerepére. Muscatell és munkatársai¹⁰ 31 egyén vizsgálatával igazolták, hogy a saját észlelt/vélt alacsonyabb szociális státusz magasabb proinflammatorikus citokinekkal (IL-6) társul, és ebben az MRI-vizsgálat nyomán a *dorsomedialis prefrontalis kéreg* (DMPFC) aktivitása lehet közvetítő tényező.

A DMPFC hálózati kulcsszerepet játszik az ún. *mentalizáló network*ben, amely a mások gondolatait, érzéseit modellező agyi folyamatok során éppúgy aktív, mint az ezzel a folyamattal is kapcsolatos szociális státusz értékelésekor.

A szociálpszichoimmunológiai megközelítés tehát többretegű hálózati elemzést igényel a kórfolyamatok megértésben, ezért az ún. network medicina a belgyógyászat és a magatartásorvoslás közeledésében, diagnosztikai, terápiás és intézményi értelemben is egy újabb fejezetet nyithat.¹¹ Valójában a személyközpontú orvoslás nem is képzelhető el nélkül a szintézis nélkül. A nagy orvos-író, Németh László közel száz esztendeje alkantani tanulmányában így írt erről az egységről:

„Egy egység ez a három szerv; a vegetatív idegrendszer az egyéniség befelé, az elme: a kifelé fordított frontja. A belső szekréció serkenti és összhangba hozza őket. Ez a három szerv egymás közt sokszorosan összebogozva, a test kormányzója.”

Ez a szemlélet közel áll a network medicina látásmódjához, amelynek egyebek mellett célja a *hálózatképző interaktomok*, például egy adott sejtben a molekuláris kölcsönhatások teljes halmazának azonosítása. Hálózati kórtani logikát követ az agy, a hormonszervek, az immunrendszer közötti kapcsolatok, az élettani hálózatok kutatása, amelyek feltárása a szintközi „interaktomok” térképezési feladata. A betegséghez tartozó hálózati mintázatok és a releváns kapcsolati ösvények felderítése is ilyen térképezési feladat. Valószínűleg épp így szükség van a szociálpszichoimmunológiai ösvények elemzésére is a térképezhető hálózati viszonyrendszer feltárásához.

Az elhúzódó konfliktusok, az ellenségesség kardiovaszkuláris kockázati szerepét a pszichoimmunológiai tájékozódás körébe vonja, hogy az ellenségesség kedvezőtlen hatást gyakorol a gyulladási folyamatokra is, amit a CRP és az IL-6 eltérések jeleznek.¹² Miller és munkatársai¹³ határozott összefüggést találtak a konfliktus kezelésekor jelentkező hosztilis, cinikus attitűd és magatartás és a kardiovaszkuláris válasz, a kortizol és az immuneltérések között.

A szociális stresszorok a gyulladási mediátorokat is serkentik, szisztémás gyulladást keltenek a szervezetben. Denson és munkatársai¹⁴ a társas konfliktus, visszautasítás vagy kirekesztés jelentős gyulladáskeltő hatására hívta fel a figyelmet.

A kiterjesztett szociopszichofiziológiai vagy szocioszomatikus hálózatokban¹⁵ is azonosítanunk kell minden réteg szuverén csomóponthálózatát. Ennek csomópontjai lehetnek jelentős epizodikus vagy tartós élet-történeti mozzanatok, mint a korai anya-gyermek kapcsolati trauma¹⁶, az ártalmas gyermekkori pszichoszociális tapasztalatok (ACE)¹⁷, a késői tárgyvesztés, a tartós házastársi vagy munkahelyi konfliktusok, a traumatikus életesemények. Hálózati jelentősége van a stresszteli szituációk mellett a szimbolikus vagy éppen fizikai stresszoroknak is, melynek hatását agyi neurofiziológiai, illetve neuroimmunbiológiai hálózatok mediátorai közvetítik. A társadalmi hierarchia, a dominancia és alávetettség viszonyok, a társas támogatottság pszichoimmunológiai dinamikájának megfelelően a *közösségi hálózatok* is befolyásolhatják a pszichofiziológiai hálózatokat. Az alávetettség, a szegény, a veszteség vagy a szociális támogatás, a kontroll és az öröm mentális reprezentációi a neuroendokrin-immun információs pályákon keresztül hatnak az immunfolyamatokra, a kórtörténésekre.¹⁸

A szomatikus neuroimmun hálózat élei és csomópontjai az agyi idegközpontok, idegrostok, neuromediátorok, citokinek, receptorok és kinázok, genomikus alélszakaszok. E tényezők kapcsolatrendszere, többirányú befolyási pályái és a szociális, személyiségi, illetve a szervezeti hálózatjellemzők a hálózatok hálózatának elemzését igényli, amihez biopszichoszociális szemléletre van szükség, így a rizikótényezők azonosíthatók, a betegségek kialakulásának dinamikája, zajlása közötti kapcsolatok feltárhatók.

A neuroendokrin-immun hálózat

Az idegrendszer és az immunrendszer között a beidegzés „huzalozott” kapcsolatai mellett az immunsejteken található neurotranszmitter, neuropeptid és hormon receptorok léte teremti meg a hálózatképző információs kapcsolatokat, és ez fordítva is igaz, hiszen a környéki és a központi idegrendszer is fogad IL-1, IL-6 citokin közvetítésű információt, és sőt az idegsejtek maguk is kommunikálnak ezekkel az interleukinokkal. A citokinek hozzávetőlegesen a következő T-helper (TH) rendszerekhez vannak hozzárendelve: a celluláris TH1 típusú (TH1) rendszer, amely a TH1 citokinek (pl. IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, gamma-IFN, TNF-alfa) képződésével és felszabadulásával jár és pl. küzd az intracelluláris, főleg vírusfertőzésekkel és a degenerált sejtekkel szemben; a humorális TH 2 típusú (TH2) sejtvonal a TH2 citokinekkal (pl. IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13) jellemezhető, amelyek többek között az allergiás reakciókért, humorális közvetítésű autoimmun kórképekért (autoimmun hemolitikus anaemia, SLE), a mastocytá

degranulációért, allergiás válaszáért felelősek, és az TH17-sejtvonal által termelt IL-17A, IL-17 F, és IL-22 citokinek az extracelluláris baktériumok, gombák elleni védekezésben és az autoimmun betegségek kórfolyamataiban játszhatnak szerepet. Az e citokinek arányait befolyásoló pszichofiziológiai behatások egyaránt érinthetik a védekezést és a kórfolyamatokat is. Az IL-4, IL-6, IL-7, IL-15 forrása lehet az aktív izomszövet is. A neuroendokrin-immun kapcsolatok döntő szerepet kapnak a stresszfolyamatokban, aminek két fő kommunikációs tengelyét a hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg (HHM) tengely és a locus coeruleus-noradrenerg (LC/NA) idegi pályák képezik. Ha valaki akutan szembesül pszichológiailag stresszes helyzettel, az első lépés a SAM (szimpatiko-adrenomedullaris) rendszer aktiválása és a paraszimpatikus aktivitás csökkentése. Az azonnali immunvédelmet fokozó hatásnak tekinthetjük a transzkripciós faktor NF kappaB-sejtek (NF- κ B) noradrenerg-mediált stimulációját¹⁹, a proinflammatorikus citokinek (IL-1, TNF- α , gamma-IFN) termelésének fokozását, és a gyulladós sejtek (macrophagok, NK-sejtek, CDS-szuppresszor/citotoxikus T-sejtek) számának és aktivitásának fokozását.²⁰

A nem specifikus gyulladós aktivitásnak a stressz által okozott szisztémás fokozódása azonban nemcsak pozitív védőhatást fejt ki, hanem túl erős és elhúzódo felszabadulási aktivitás esetén a saját szervezetre is káros lehet, és hosszú távon hozzájárulhat krónikus gyulladós folyamatok kialakulásához. Ezért a HHM tengely aktiválódása egyben védőtényezőnek is tekinthető a kortizol gyulladáscsökkentő szerepe miatt. A kortizol gátolja a stresszel összefüggő gyulladós aktivitást azáltal, hogy intracellularisan az NK-sejtek, monocyták vagy macrophagok glükokortikoid receptorain (GR) hatva a GR ligált transzkripciós faktor az adott immunsejt magvában megakadályozza a proinflammatorikus citokinek gén-expresszióját az NF-KB-hoz való kötődés révén. Mindez főként a nyugalmi és még nem aktív immunsejteket érinti, míg a már megindult, az antigén iránti nagy affinitású védekezési reakciót nem gátolja. Ez alatt a paraszimpatikus idegrendszer folyamatosan érzékeli a perifériás gyulladós aktivitást az afferens idegvégződéseken keresztül („immunológiai 6. érzék”)²¹, továbbítja ezt az információt a központi idegrendszernek (beleértve a nucleus tractus solit-t is), majd reflexszerűen elnyomja a gyulladós aktivitást az NF- κ B aktivitás gátlásával az efferens kolinerger idegrostokon keresztül (»gyulladásos reflex«). Ehhez hozzájárulhat az is, hogy a paraszimpatikus idegrendszer a reticularis formációhoz és a locus coeruleushoz fűződő kapcsolatain keresztül aktiválja a HHM (hypothalamus-hypophysis-mellékvese kéreg) tengelyt, és így befolyásolja a neuroendokrin rendszer szisztémás gyulladáscsökkentő hatását.²²

Mivel a kortizol csökkenti a proinflammatorikus TH1 immunaktivitást, a TH1 és TH2 citokinek pedig kölcsönösen gátolják egymás képződését, a kortizollal

összefüggő TH1-szuppresszió növeli a gyulladásgátló TH2 aktivitást, és a TH1 immunitás csökken, a TH2 immunitás pedig nő. Ez különösen felerősödik a krónikus stressz, és tartós HHM aktiváció esetén.

Krónikus stressz esetén a szervezet sejtjei folyamatosan megnövekedett kortizolszinttel szembesülnek, ami glükokortikoidrezisztenciához vezethet a GR csökkent aktivitása miatt. Ez csökkenti a kortizol GR-függő centrális negatív visszacsatolási szabályozását, ami azt eredményezi, hogy hosszabb időn keresztül nagyobb mennyiségű kortizol szabadul fel a mellékvesekéregből.

Ezt az állapotot *stresszhez kapcsolódó hypercortisolismusnak* nevezik²³. Immunológiailag a krónikus stresszel összefüggő megnövekedett kortizolszint a TH1/TH2 tartós eltolódásával jár. Mivel a celluláris TH1 immunitás fontos a vírusfertőzések és a degenerált sejtek elleni küzdelemben, és jelentős szerepet játszik a sebgyógyulásban, a celluláris TH1 immunitás tartós csökkenése a krónikus stresszben az érintett egyént fogékonyabbá teszi a vírusos betegségekre és a rákra. Másrészt, mivel a humorális TH2 immunitás növekedése proallergiás immunhelyzetet jelent, a stresszhez kapcsolódó hypercortisolismus az allergiás betegség kialakulásának fokozott kockázatával jár.

Bizonyos autoimmun betegségek (pl. szisztémás lupus erythematosus, autoimmun hemolitikus anaemia) előfordulása is összefüggésbe hozható a fokozott TH2 immunaktivitással²⁴. A neuroimmunomodulációs modell az ideg- és immunsejtek közötti információs köteték mellett az intracellularis, sejtszintű és szervközi információs pályák többszörösen hurkolódó, többretegű pályarendszerének felfejtését is magába foglalja. Az endokrin-immun kapcsolatok sok centrális nodusszal, csomóponttal rendelkeznek, de közülük kiténtett *hubszerű* szerepe van a corticotrop releasing faktornak (CRH-nak) és a kortizolnak.

A hálózati folyamatok többirányúsága, gyakran „upward/downward” kettősége is erősíti a belgyógyászat és a pszichoimmunológia gondolkodásmód közelítésének szükségességét a network medicinális megközelítésben. A felfelé irányuló okság és a lefelé irányuló okság mentén értelmezett hálózati folyamatok bidirekcionális, vesztes köröket is eredményezhetnek. A molekuláris hálózatok mélyén ez a belülről-alulról ható, „upward” okságot meghatározó genetikai háttér is kijelöl genotípus-fenotípus viszonyrendszeret, melyet a „felülről-kívülről” ható epigenetikai mechanizmusok, a metiláció és acetiláció révén érvényesülő környezeti hatások foglalhatnak a „downward” okság hálózataiba.

Szociálpszichoimmunológiai hálózatok

A szociálpszichés réteg hálózataiban lélektanilag jelentésteltett személyközi történések viszonylatait tárjuk fel, amely a személy számára gyakran nehezen érthető traumákat, alávetettség vagy kontrollvesztettség érze-

tet teremtenek, krónikus pszichoszociális stresszorként működnek. A lélek mélyében a helyzetértékelés, az alexitímia, vagy szociális inhibíció, a C típusú személyiség lélektani hálózatmintái fordítják fokozott HHM aktivitássá, magas arousallá, fokozott LC/NAerg aktivitássá mindezt, hogy aztán a citokinek által szervezett immunsejthálózat zavaraiiban öltön a társaslélektani dráma testet. A szomatikus mélyben visszaforduló ok-sági lánc a sejtmagban megváltozott proteinszintézis nyomán termelődő IL-1, IL-6 közvetítésével aztán eléri a központi idegrendszert, és máris lélektani hálózati mintákra íródik át a molekuláris hálózatban észlelt változás, és kialakul az érzelmi, élményi és viselkedéses állapotként megélt depresszió. Ez a motivációs, hangulati-viselkedéses mintázat aztán a szociális hálózatokban megélt dinamikus pozíció zavaraiiban (mikromániás tartalmak, csökkent motiváció, munkahelyi megfelelés hiánya, kiégettség, családi konfliktusok, szocio-ökonomiai státuszvesztés) rezeg tovább. A hálózatelvű elemzés mindezen jelenségeket a genomikus alapokig mélyítheti.

A genetikus alapoknál lehetőségünk van az öröklődési változatok azonosítására, a nukleotid szintű polimorfizmus (SNP) elemzésére, amely jósolhatóvá teheti a szociális stresszre adott gyulladásozó válaszok intenzitását. Az ilyen érdeklődés egyik célpontja az IL-6-ért felelős promotor gén regulátoros szakaszának polimorfizmusa, (rs1800795). Fishman például genetikailag meghatározott eltérést talált a pszichoszociális stresszorra adott IL-6 válasz különbségeire.²⁵ Ennek külön jelentőségét adja, hogy a személy IL-6 genotípusa így befolyásolhatja a pszichoszociális tényezők nyomán fokozottan termelődő IL-6 szerepét az ischaemiás szívbetegségek kialakulásában. Hasonló hálózati marker lehet az rs1800795 G, amely a ránézve homozigóta egyénekben megnőtt mortalitással, 2,8 évvel rövidebb várható élettartammal jár együtt, míg a C-allél hordozóknál nincs ilyen kockázat.²⁶ Így a genomikus szint és a társas környezeti és pszichoszociális hálózatok összekapcsolódnak. A genetikai polimorfizmus azonban csak az expresszált gének esetében jut szerephez. A transzkriptomák a genetikai és molekuláris hálózatok kölcsönhatásában fontosak, hub jellegű szerepet játszanak.

Fontos támadáspontnak tekinthető az NFkappa B-ért felelős mRNS aktivitásának szintje. A különböző pszichoszociális stresszorok nyomán számos nagyságrendű azoknak a géneknek a száma, amelyek a szociális izoláció, státusz különbségek, magas személyközi stresszor hatások nyomán közvetítő szerephez juthatnak Chen és munkatársai²⁷ és Miller, Rohleder és Cole²⁸ szerint. Ilyen mintázat például az ún. CTRA (conserved transcriptional response to adversity), amely valójában egy a fenyegető környezeti stresszorra adott, evolúciósan rögzült válasz, allosztatikus mintázat.

A fenyegető környezeti ingerek által kiváltott agyi neuroendokrin történések képesek előkészületi, moz-

gósító hatást (preparatory pathogen host defense) gyakorolni a veleszületett immunrendszerre, ennek nyomán a veleszületett immunrendszer sejtjeinek redistribúcióját, és a kitett területek felé vándorlását észleljük, ami gyorsíthatja a sebgyógyulást, a kórokozók elleni helyi védelmet. Ezt a választ már a ragadozók pusztája jelenléte, vagy erősen konfliktusos helyzet kialakulása is kiválthatja. Slavich és Cole²⁹ szerint olyan evolúciós örökség a natív immunitás mozgósítása, amelyet társas konfliktusok, elutasítás, izoláció, kirekesztés, szimbolikus fenyegetések is kiválthatnak.

Az előrevetítés kapcsolódhat a félelmi és szorongás érzelmi állapotokhoz, és a kérgi és kéregalatti tudatos és tudattalan folyamatok magukban is képesek neuroimmun válasz kiváltására. Ehhez az amygdala és a hozzá kapcsolódó figyelmi, tanulás és arousal jelenségek is hozzájárulnak felerősítve az endokrin és vegetatív idegrendszeri aktivitást.

Az előrevetített események „vélelme”, a kínzó, rágódásra készítő ruminatív gondolatok és a képzeleti tevékenység ugyanazon agyi hálózatokon működik, mint a szenzoros információkon alapuló idegi aktivitás. Így a jelentős események tapasztalatalapú elővételzése képes a neuroendokrin szabályozás befolyásolására.

A ventromedialis prefrontal cortex (VMPFC) fontos szerepet játszik a dominanciajelek észlelésében és értékelésében. A VMPFC sérülése a szociális hierarchia iránti érzéketlenséghez és a kor és a nem iránti tisztelet hiányához vezet. Az amygdala a dominancia érzékelésében integratív szerepet játszik.

A másik kitüntetett terület a szociális normákkal kapcsolatos viselkedés szervezéséért és a szociális kontextus értékeléséért felelős lateralis prefrontalis kéreg (LPFC). Ez a kérgi terület integrálja a szociális hierarchiát illető információkat az intraparietális sulcus, a hippocampus és a VMPFC felől, és az adaptív magatartás szervezéséért felelős. A LPFC komoly anatómiai kapcsolatokkal rendelkezik, amelyek összekötik azt amygdalával, a hypothalamussal és a periaqueductalis szürkeállománnyal, így eléri az immunfolyamatokat érintő stresszpályákat. Funkcionális szempontból nemcsak az empátia és mentalizáció miatt fontos, de részét képezi az ún. „*averzív erősítő*” hálózatnak, amely fenyegető szociális stresszhatások esetén aktiválja a megfelelő limbikus területeket.

Ilyen tekintetben a pszichoszociális fenyegetettség veszély minősítésében, illetve a domináns személyek felől érkező értékelő-kritikai, elutasító, kirekesztő és büntető szociális impulzusok feldolgozásában az *averzív erősítő* neurológiai hálózatnak nagy, pszichoimmun következményekkel járó szerepe van.

Krónikus szociális izoláció, elhúzódó gyászreakció, poszttraumás stressz állapot esetén a gyulladáscsökkentő hatást közvetítő glükokortikoid receptor (GR) csökkent aktivitása észlelhető. Az ún. környezeti kihívásokra adott *konzervált transzkripció választ* (CTRA) egyaránt kiváltja a fenyegető, stresszteli vagy

tartósan bizonytalan kihívás, ahogy ezt Antoni³⁰ beszámolójából megismerhetjük. A fenyegető özvegység, traumás stressz, szociális izoláció, alacsony szocioökonómiai státusz vagy félelemkeltő iatrogén szóártalom mind pro-inflammatorikus transzkriptív eltérést okozhat.

Kísérletes állatmodellekben a CTRA választ a szociális instabilitás, az alacsony rangsorbeli helyzet, és az ismételt vert helyzet is előidézi. Ezek a kihívások az extracelluláris patogénekkal, bakteriális fertőzésekkel szembeni gyulladáshoz immunválaszért felelős gének aktivitását fokozzák, míg az intracelluláris kórokozók szemben antivirális immunválaszért felelős gének gátolják. Mindennek szelekciós evolúciós értékét jelzi, hogy az aktuális fizikai veszélyeztetettség fokozza a CTRA-t, a sebgyógyulást is segítő, fertőzésre adott választ. De jól látható a megfigyelésekből, a CTRA-t aktiválja a mindennapi életben adódó szimbolikus szociális, anticipált vagy elképzelt veszélyhelyzetek sora. Elhúzódó valós vagy vélt veszély esetén vagy tartós szociális, illetve fizikai fenyegetettség esetén azonban glükokortikoidrezisztencia alakulhat ki, amely súlyosbodó gyulladáshoz, depresszióhoz vezethet. Ugyanakkor a viselkedésterápiás stresszkezelő programok képesek rákos betegek körében a CTRA válasz mérséklésére, és az ilyen betegekben az alacsonyabb CTRA válasz hosszabb betegségmentes túléléssel társul.

A pszichoimmunológiai kogníció szinergiásan kapcsolott kognitív rendszerek evolúciósan kialakult, adaptív mintázatainak összessége. Hasonló figyelem illeti az asthma, a poszttraumás stressz állapotok, illetve az egyes rákos betegségek, mint az emlőrák és az ováriumorák során megfigyelt genomszintű transzkripciósváltozásokat

A neuroendokrin-immun hálózatokat valós „kisvilágú” hálózatoknak tekinthetjük, amelyekben a legtöbb csomópont nem szomszédja egymásnak, de bármely adott csomópont szomszédai valószínűleg egymás szomszédai és a legtöbb csomópont mindenhol elérhető kisszámú ugrással vagy lépéssel. Valójában néhány, sok kapcsolattal rendelkező hub tartja össze a hálózatot magát.

A szociálpszichoimmunológia ezért a neurális hálózatokhoz hasonló logika alapján kutatja társas szinten az ilyen sokirányú kapcsolattal rendelkező élettörténeti csomópontokat (anya-gyermek kapcsolat, szeparáció, tárgyvesztés, kontrollvesztés stb.) a betegnarratívákban, immunológiai tekintetben érzékeny pozitív vagy negatív személyiségjegyeket (pesszimizmus, C típusú személyiség, aktív vagy passzív coping), az élettani hálózati mintázatokat (frontális lateralizáció, hierarchia-dominancia érzékelés, mentalizációs/averziós hálózat, HHM aktivitás, glükokortikoid receptorok számának csökkenése, TH1/TH2 shift stb.), illetve az anergiás, hiperergiás, allergiás vagy autoimmun kórmintázatokat. Ezek a különféle kulcs „hub-ok” többféle összefüggéshálót köthetnek össze. Ezek a kisvilágok a komplex hálózatok jellemzői.

Az összekapcsolódó molekuláris hálózatokat egyszerre övezik viszonylag rövid pályakapcsolatok, ahol a részt vevő proteinek nagy része kevés interakcióért felelős, és lehetnek a szervezet egészét érintő főútvonalakon, befolyásolva a hálózat egészét.

Ezért a specifikus lokális sejtfolyamatokért felelős csomópontokat tekinthetjük „party” hub-oknak, de lehetnek azok különböző folyamatokat összekapcsoló és az interaktomot szervező kapcsolatokat társító „date” hub-ok is. A hálózat további jellemzői azok a hálózati mintázatok (algráfok), amelyek motívumszervező erővel rendelkeznek (*motif*) és olyan biológiai funkcióért felelősek, mint a negatív vagy pozitív feedback, vagy az oszcillátor funkció. Ezek a szubgráfok a hálózaton belüli alhálózatot teremtő kapcsolódó csomópontok összességei.

A legtöbb hálózat komoly nyálbéképződéssel jellemezhető, és topológiai modulok képződésével társul, amelyet a nagyszámú kölcsönösen kapcsolódó elemekből összeálló lokális régió létrejötte jellemez. A csomók erős köztes centralitása (*betweenness centrality*) a csomón keresztül átfutó legrövidebb pályák számát jellemzi, ezt másképp „palacknyaknak” (*bottle neck*) is hívják. Az irányított élekkel rendelkező szabályozó hálózatokra jellemző ez a jelleg. A hálózatelemzés fontos része a kapcsolatelemzés (link analízis), amely főként a tényezők, csomópontok, objektumok közötti viszonyt vizsgálja. A különböző objektumok közötti kulcsfontosságú viszonyok és kapcsolatok elemzésére maga a pszichoimmunológia is jó példát kínálhat, hiszen eltérő alkatú (huzalozott neurális, véráram útján terjedő endokrin, szöveteken keresztül közlekedő immun-) hálózatok közötti relációkat azonosít és térképez fel.

A szociálpszichoimmunológia pedig ezekhez a hálózatokhoz az anamnesztikus narratív hálózati viszonyokat, életesemény-mintázatokat és stresszhez vezető szociális és szimbolikus, kulturális csomóponthálózatokat is hozzárendeli, és feltárja ezek kölcsönös áthatásait.

Ez a hálózati megközelítés az anamnézist, diagnózist és a terápiát is új kognitív térképezés keretei közé helyezi. Az eredmény valójában egy, az információs átíródások, fordítómechanizmusok során keresztül érvényesülő keresztező metahálózat, a „hálózatok hálózata,” amely a maga heteronom csomópontjaival biopszichoszociális keretbe és szövődékbe foglalja a betegségmintázatot.

George Freeman Solomon egyike volt azoknak az úttörőknek, akik az 1960-as és 1970-es években megalapozták a pszichoimmunológia tudományos paradigmáját, rámutatva az agy, a viselkedés és az immunitás közötti összefüggésekre. A Solomon-féle pszichoimmunológiai posztulátumgyűjtemény tárgyunk kognitív térképét kínálja.² Ha e posztulátumok írásunk tekintetében releváns elemeit a network medicina szemszögéből vizsgáljuk, akkor a következő halmazokat képezhetjük (1–4. táblázat).

A neuroimmun hálózati folyamatokat szociálpszichoimmunológiai érvényűvé a társas-lelki folyamatokat megélt személyiség és az észlelt pszichoszociális hatásokat kísérő stresszfolyamatok teszik, amelyek a Solomon-posztulátumok között is nagy súllyal szerepelnek.

A pszichoimmunológia nevében foglalt lényegi üzenete, hogy az érzelmi, mentális állapotmintázatok és testi (immunológiai, gyulladásos, allergiás) folyamatok közötti kétirányú, pszichoszomatikus és szomatopszichikus irányú kölcsönhatásoknak klinikai súlya van.

A pszichológiai jellemzők és hatások immunológiai kettőssége

Ezeket a kölcsönhatásokat sajátos egészséglélektani súlyú polaritás jellemzi. Ezt a kettősséget a neuroimmun következményekkel együtt az alábbi táblázatokban is érzékeltethetjük. Kiecolt–Glaser és munkatársai³¹ (1984) eredeti táblázatát az Orvosi pszichológia (Kopp, Berghammer, 2009) kötetben megjelent Gyakorlati pszichoimmunológia fejezet adataival egészítettük ki,³² mely további irodalmi tájékozódást kínál (5. táblázat).

A korai traumák hatása a gyulladásos betegségekre felnőttkorban

A klasszikus pszichoanalitikus irányultságú pszichoszomatika alapfeltevése szerint a korai traumatizáció meghatározza a későbbi érzelmi és alkalmazkodási folyamatokat. Ezt a logikát követi a pszichoneuroimmunológia kötődés-elméleti, fejlődéslelektani alapú modellje is, illetve az interperszonális pszichoterápia és a sématerápia betegképe is. A korai anya-gyermek kapcsolati traumák és más perinatalis distressz epigenetikai következménye lehet a központi GR receptorok számának lecsökkenése és HHM tengely feedback zavarai.^{33, 57}

A beteg személyes élettörténeti, (kockázati) személyiségi, alkati és életviteli jellemzői szerepet játszanak a betegség-történetben, a tünetképződésben, így az anamnéziselevételben, diagnosztikában és a kezelésben is. Mindez felerősíti a betegségek élettörténeti jellemzőinek, a kockázati személyiség, az alkati és életviteli sajátosságok, a neurobiológiai jellemzők jelentőségét a betegség-folyamatban, az anamnézis felvételében, a diagnosztikában és a kezelésben is.

Az elmúlt években a PNI egyre inkább a gyermek- és serdülőkorai korai traumatizációknak a felnőttkori fizikai egészségre gyakorolt hatására összpontosított.^{34, 35}

1. táblázat. Neuroimmun irányú hálózati összefüggések

1. A központi idegrendszer bizonyos területeinek sértése, ingerlése immunológiai változásokhoz vezethet.
2. A központi idegrendszer által termelt és szabályozott anyagok (neurotranszmitterek, neuropeptidok, egyéb neuro-endokrin tényezők) befolyásolják az immunfolyamatokat.
3. Az immunkompetens sejtek rendelkeznek a neuropeptidok, neurotranszmitter, illetve endokrin szignálok fogadására alkalmas receptorokkal.
4. Az immunfunkciót szabályozó thymushormonok központi idegrendszeri befolyás alatt állhatnak.
5. A pszichotrop szerek egy része az immunkompetens sejtek receptorain hatva befolyásolhatja az immun-folyamatokat.
6. Az ideg- és immunrendszer egyes sejtsoportjai közösen fordulnak elő.
7. A neurotrop aktivitással jellemezhető faktorok lymphocyta növekedési tényezőkként is működhetnek.
8. A cirkadián ritmus szabályozásában szerepet játszó, idegi befolyás alatt álló és a stresszfolyamatok által érintett melatonin hat az immunműködésre.
9. Neuropeptidok befolyásolják az autoimmun folyamatokat.
10. A környéki idegi stimuláció, így az akupunktúra is befolyásolhatja az immunitást.
11. A CRH szerepet játszik a depresszió és a depresszióval társuló immunszuppresszió folyamataiban és tüneteiben.
12. A központi idegrendszer – immunfolyamatokat is befolyásoló – neuropeptid receptor helyeinek blokádja neuropszichiátriai tüneteket okozhat.
13. A központi idegrendszer egyes sejtjei képesek limfokin-termelésre.
14. A neuropeptidok a monocyták által termelt gyulladásos citokinek befolyásolása révén szerepet játszhatnak a helyi védelmi folyamatok alakításában.
15. Az agyi lateralis dominancia hatással lehet mind az immunológiailag összefüggő betegségekre, mind az immunfunkcióra.
16. Specifikus központi idegrendszeri sejtek immunológiai funkciót látnak el.
17. Az elektroencefalográfiai mintázatoknak immunológiai korrelációkkal kell rendelkezniük.
18. Az immunválasz effektor szárán résztvevő, nem immunológiailag kompetens sejteket a központi idegrendszer által közvetített mechanizmusokon keresztül is befolyásolni lehet.
19. Az agydaganatok (gliomák) immunszuppresszív faktorokat termelhetnek.
20. Az idegi aktivitás befolyásolhatja az agy immunitását.
21. A mellékvesevelő, valamint a kéri hormonok befolyásolják a citokintermelést, mely alternatív út a komplex stresszhatások immunitásra gyakorolt hatásában.
22. Kísérletes viselkedésbefolyásolási hatások immunológiai változásokhoz vezethetnek.

2. táblázat. A PNI hálózat immunneurális irányú kapcsolatai a kísérletesen igazolt Solomon-posztulátumok alapján

1. Az immunrendszer aktivizálódása a központi idegrendszer aktivitásváltozásaihoz vezethet, és az immunfolyamatok szignáljai a központi idegrendszert is befolyásolhatják.
2. Az opiátfüggő központi idegrendszeri válaszokat az immunmodulátorok (cyclosporin, interferon) befolyásolhatják.
3. Mitogének, erőteljes, nem specifikus immunstimulánsok hatnak az idegrendszerre is.
4. Immunsejtek befolyásolják a környéki idegrendszer fejlődését és funkcióját.
5. Limfokinek a hypophysis hormonokat közvetlenül és a központi idegrendszeren keresztül befolyásolhatják.
6. Citokinek a lélektani folyamatokat befolyásolják és/vagy pszichiátriai tüneteket okoznak.
7. A thymushormonok befolyásolják a hypophysis hormonok működését.
8. A hypothalamo-hypophyseus-adrenalis tengely mellett számolnunk kell immuno-hypophyseus-adrenocorticalis információáramlással is.
9. Idegi és humorális mechanizmusok közvetítik az agy felé az immunfolyamatok hatásait, amelyek a betegségmagatartást alakítják.
10. Az immunrendszer citokinjei a neuroimmunendokrin tengely részeként, szerepet játszanak az endokrin szabályozásban, a stresszt által kiváltott endokrin folyamatokat is ideértve.
11. A tumorregresszió vagy progresszió az immunreguláció agyi központjai megfelelő területeinek változásait okozza.
12. A citokinek befolyásolhatják a stresszre adott neurotranszmitter és magatartásválaszt.
13. A citokinek hatásait a központi idegrendszer integrálja.
14. Az autoantitestek gátolhatják vagy serkenthetik a hormonális és idegi transzmitterek receptorait és így endokrin és neurológiai betegségeket okozhatnak.
15. A csecsemőmirigy neuroendokrin immunszabályozó hormonokat szabadíthat fel.
16. Az immunsejtek növekedési faktorai neurotroph tulajdonságokkal rendelkezhetnek.
17. Az újszülöttkori thymectomia befolyásolja az endokrin funkciót és viselkedést.
18. Az aktivált immunrendszer expozíciós termékei a kritikus fejlődési periódusokban hosszan tartó, akár tartós, endokrin és/vagy viselkedési hatásokkal járhatnak.
19. Az immunmodulátorok befolyásolhatják a központi idegrendszer sejt eseményeit.
20. Immunológiai tényezők befolyásolhatják a tanulást.
21. Az agyban zajló gyulladásszerű folyamatokhoz immunkompetens sejtek és gliasejtek együttműködése szükséges, amelyek kétirányú mediátorok kiválasztásával kommunikálnak egymással.
22. Az immunszabályozással összefüggő citokinek tartalmazó neuronok részt vesznek a központi idegrendszer által szabályozott termikus, endokrin és viselkedési válaszokban.

3. táblázat. A két hálózat szoros kapcsolatát, összetartozását igazoló posztulátumok is hálózatelméleti értékűek

1. A neuronok és az immunocyták membránstruktúrája között biokémiai hasonlóság áll fenn.
2. Az immunfolyamatok feedback szabályozásában a központi idegrendszeri és hormonális tényezők is szerepet játszhatnak.
3. A mentális betegségeket jellemző és a központi idegrendszer sejtjein mutatkozó transzmitter érzékenység változásai a lymphocyt receptorokra is jellemzőek.
4. A központi idegrendszer ingerfolyamatait moduláló neuropeptidok és a limfokinek között biokémiai és funkcionális hasonlóságok állnak fenn.
5. Az idegrendszeri és az immunfolyamatok között analóg mozzanatokra találunk.
6. A prenatális hormonális környezet egyaránt hatást gyakorol a központi idegrendszer és az immunrendszer fejlődésére, amelynek mind viselkedésbeli, mind az immunfunkciókat érintő tartós kihatásai lehetnek.
7. A felismerési folyamatban résztvevő nem antigén, nem MHC-komplex glikoproteinek egyaránt megtalálhatók a lymphocytákon és az idegszöveten.
8. Az L3T4, helper/inducer T-sejtek által expresszált faktor az agyi neuronokon is megtalálható.
9. A csecsemőmirigynek döntő találkozási pontnak kell lennie a neuroendokrin és az immunrendszer között.
10. Kóros metabolizmusok befolyásolják a központi idegrendszer és az immunrendszer működését.
11. Idegi és humorális mechanizmusok közvetítik az agy felé az immunfolyamatok hatásait, amelyek a betegségmagatartást alakítják.
12. A perifériás vér T-sejtjeiben is megtalálhatók olyan specifikus myelin fehérje fragmentumok, amelyek (adjuvánssal) kísérleti allergiás encephalomyelitist (EAE) indukálhatnak, és célpontok az autoimmun demyelinisációs betegségben, a sclerosis multiplexben.
13. Ugyanaz a kis hírvívó molekula fontos lehet mind az immunvédelemben, mind az idegrendszerben, és úgy tűnik, ez a nitrogén-oxid (NO) esetében is így van.
14. Az autoantitestek, agonistáik és antagonistáik hatnak a hormonok és idegi transzmitterek receptorhelyeire, és endokrin és neurológiai betegségeket eredményezhetnek.
15. A prenatális hormonális környezet egyaránt hatást gyakorol a központi idegrendszer és az immunrendszer fejlődésére, amelynek mind viselkedésbeli, mind az immunfunkciókat érintő tartós kihatásai lehetnek.
16. Az immunitás befolyásolja a magatartást és a magatartás segítheti az immunszabályozási funkciókat.

4. táblázat. A „hálózatok hálózata”: a pszichoszociális stresszorok immunológiai hatása

1. A tartós terhelést okozó inger, a stresszfeldolgozást jellemző lelki munkamód (coping), és a stresszkezelést meghatározó tartós személyiségjellemzők (trait) befolyásolhatják az exogen antigén ingerre adott immunválaszt.
2. A stressz és a súlyos immunológiai kihívások ugyanolyan hatással lehetnek az immunkaszád kritikus aspektusára.
3. A természetben jelentkező stresszhatások immunszuppresszív következményekkel járhatnak.
4. A stressz indukálta immunszuppresszió mértékét a stresszre adott lélektani és pszichofiziológiai válaszkészség meghatározza.
5. Az érzelmi állapotváltozások, distressz (state jellemzők) hatást gyakorolhatnak az immunfolyamatok által ellenőrzött, vagy a zavart immunfolyamatokból (allergia, autoimmun, betegségek, AIDS) származó kórképek fellépésére, súlyosságára és lefolyására.
6. Adott vonásjellegű személyiségjellemző társulhat adott immunológiai komponens tartós eltéréseivel.
7. Súlyos érzelmi és mentális zavarok immunológiai elváltozásokat okozhatnak.
8. Az állatokban a szociális vereség, alávetettség és az emberekben a depresszió immunszuppresszív hatásai biológiailag összefügghetnek.
9. Az emocionális válaszkészségben mutatkozó eltérések az immunválasz tekintetében is megnyilvánulnak.
10. A tartós stressz, distressz mélyreható immunológiai és klinikai következményekkel jár szemben a rövidebb vagy intermittáló stresszhatásokkal.
11. Az emocionális válaszkészségben mutatkozó eltérések az immunválaszt tekintetében is megnyilvánulnak.
12. A korai sérülés (analitikus értelemben is) a felnőttkori pszichére gyakorolt befolyáson túl befolyásolhatja a felnőtt immunháztartását is.
13. A hosszú élettartamot biztosító tényezők között az immunológiai folyamatoknak és a személyiség bizonyos jellemzőinek (coping style, „hardiness”) egyaránt szerepe lehet.
14. Pozitív érzelmek serkentik az immunfunkciókat.
15. A stressz szerepet játszik a látens vírusok aktiválódásában.
16. Adaptív coping stílusok és tartós jellemzők javíthatják az immunbetegségek prognózisát és a fogékony betegeket védhetik a betegségtől.
17. Stressztől vagy stresszel kapcsolódó betegségtől szenvedő betegek lymphocitái az immunszabályozó hormonokra eltérő választ adnak.
18. Az affiliáció a társas támogatáson keresztül csökkenti a stresszor immunológiai befolyását.
19. A szorongáscsökkentő gyógyszerek csökkentik a stressz immunkövetkezményeit.
20. A stressz differenciálisan hat a különböző T-helper sejtvonalakra (TH1-TH2 shift), és így a citokinek által szabályozott egyensúlyt a sejtes és humorális immunitás között felboríthatja.
21. A genetikai, nemi és viselkedésbeli különbségek befolyásolhatják a stressz immunitásra gyakorolt hatásait.
22. A hajlamosító genetikai és személyiségtényezők, valamint a stressz autoimmun betegségekben betöltött kölcsönhatása szerepet játszhatnak a mentális betegségek patogenezisében.
23. Mivel a feltételezett „immunszuppresszióra hajlamos” megküzdési/védekezési minta egyik aspektusa a felkavaró érzések kifejezésének gátlása (lásd „alexitimia”), az ilyen érzésekkel való aktív szembenézésnek pozitív immunológiai és egészségügyi hatásai lehetnek.
24. A pszichogén és stresszfaktorok pszichoneuroimmunológiai mechanizmusokon keresztül befolyásolhatják a szív- és érrendszeri betegségek kialakulását, nemcsak azért, mert a macrophagok azok a sejtek, amelyek az erek endotheliumába veszik fel a koleszterint, hanem mert a magas koleszterintartalmú liposzómák serkenthetik az antikoagulum termelését, amelyek a legtöbb emberben találhatók.
25. Az érzelmi reaktivitás individuális különbségei az immunválasz különbségeiben is tükröződhetnek.

Ebben az összefüggésben Felitti és munkatársai³⁵ egy, összesen 26 824 vizsgálati résztvevővel végzett úttörő kutatási projektben először mutatták ki, hogy az élet első 18 évében tapasztalható káros élettapasztalatok (ACE, Adverse Childhood Experiences), beleértve az érzelmi, fizikai, szexuális bántalmazás (anyával, kábítószerfüggő háztartástaggal szembeni erőszak), a felnőttkori súlyos megbetegedések (beleértve a szívkoszorúér-betegséget [CHD], autoimmun betegség) és a korai halálozás jelentősen megnövekedett és részben dózis-lineáris kockázatával jár.

Ami az autoimmun betegségeket illeti, Dube és munkatársai³⁶ az ACE projektben részt vevő 15 357 személyen tudták kimutatni, hogy az autoimmun betegség miatti kórházba kerülés valószínűsége szignifikánsan nagyobb a 2 vagy 3 ACE-vel rendelkező felnőtt nőknél, mint a ACE-vel nem jellemezhető nőknél. Minden további ACE-vel 20%-kal nőtt a felnőttkori autoimmun betegség miatti kórházba kerülés kockázata a nőknél, a férfiaknál pedig 10%-kal. Dong és munka-

társai³⁷ pedig a Felitti-projektben részt vevő 17 337 egyénből álló almintán kimutatták, hogy az alanyok által jelentett minden további ACE esetén 20%-kal nőtt a CHD előfordulása.

A pszichoimmunológiai folyamatok értelmezésében az élettörténeti elemzésnek nagy jelentősége van. Már a korai lélektani traumák (pl. anya-gyermek separáció, környezeti traumák, gyermekkori abúzus) miatt a kora gyermekkorban megtapasztalt elhúzódo stresszhatások is egész életre kiható, a viselkedést és a későbbi egészséget befolyásoló tartós idegrendszeri változásokhoz, pszichopatológiai következményekhez vezethetnek, amelynek hátterében a már ismertetett HHM tengely DST (dexamethason szuppressziós teszt) próbával igazolható szabályozási zavarához vezető epigenetikai mechanizmus is szerepet játszhat.

Ezt a feltételezést megerősítik a pszichoszomatika analitikus, pszichodinamikus korszakában a rheumatoid arthritis, az atopiás dermatitis, az IBD, és számos más pszichoimmunológiailag értelmezhető betegség

5. táblázat. Kedvezőtlen és protektív pszichoimmunológiai mintázatok

Gátolt pszichoimmun státusz		Harmonikus pszichoimmun státusz	
Elkerülő magatartás (jobb frontalis és prefrontalis féltekei aktivitás túlsúly) Behavioral inhibition system (BIS)túlsúly	depresszív tendenciák, az NK-sejt aktivitása csökkent	Közelítő magatartás (bal frontalis és prefrontalis féltekei túlsúly) közelítő magatartás, lelkessedés, büszkeség, indítékelti , felajzottság és a negatív élmények elfojtása Behavioral activation system (BAS) túlsúly	alacsony szorongás és depresszió érték, alacsonyabb kortizolszint, magasabb NK-aktivitás értékek
C típusú személyiség Agressziógátlás, megfelelésigény, érzelmek tudatosításának gátoltsága, belső feszültség”	„immunsuppression prone” személyiség, „cancer prone” személyiség I. típusú személyiség (Grossarth-Maticek, Eysenck) fokozott hajlam a daganatos betegségre	„Hardiness” fokozott elkötelezettségű, kemény, szívós beállítódás SOC (sense of coherence) áttekintés, kezelhetőség, jelentéstartóság	csökkent pszichoimmun kockázat
Passzív, represszív megküzdés	a represszív coping stílus az immun-szabályozás zavarával társul	Aktív megküzdés	agresszív állapotoknál a konfrontációkat követően az immunizációra fokozott CD+4 T-helper-szám növekedését észlelték
Kontrollvesztés	a kikerülhetetlen és kontrollálhatatlan shock csökkenti a mitogénre adott T-sejt proliferációt, az NK-sejt aktivitását, citotoxicitását; a tumor gyorsabb növekedést mutat	Kontroll vagy a kontroll vélelme	a kontroll magas noradrenalin szinttel, magas gonadotrop, tesztoszteron, oxytocin és változatlan glükokortikoid szinttel társul
Szubmisszív státusz	a szubmisszív állapotoknál szuppresszor (CD8+) T-sejtek emelkedése, csökkent IL-2 termelés, a B-lymphocyták számának, és a T-sejtes citotoxicitás csökkenése észlelhető; alávetett státuszú cercófolknál a krónikus hypercortisolismus, a kortizol-CRF-HHM feed back elhangolódása miatt csökkent immunválasz jellemző	Domináns státusz	a domináns állatnál fokozott IL-2 termelést, jelentősen megnőtt T helper/szuppresszor arányt, és a mitogénekre (ConA, PHA) adott jelentősen fokozott T-sejtes válaszreaktsztséget találtak
Gyász	csökkent lymphocytá proliferáció (blastos transzformáció 30% csökkenése három hónapig)	Megfelelő személyi kapcsolatok és szociális támogatás	megnőtt blastos transzformáció emlőcarcinómában magasabb NK-sejt aktivitás támogató házastárs esetén
Pesszimista állapot alacsony önértékelés, reménytelenség	csökkent lymphocytá reaktivitás, csökkent T-sejt hatékonyság NK-sejt aktivitás csökkenése alacsonyabb CD4/CD8 sejtarány	Optimizmus	a helyzet jó kimenetelét, előrevetítő magatartásra jellemző a stresszhatásra adott hatékony válasz és jobb immunválasz a vizsgált joghallgatók között
Vizsgastressz	csökkent NK-sejt aktivitás; csökkent T-sejtszám csökkent immunmediátor szint fokozott fogékonyság a herpesvírus iránt; csökkent immunoglobulin A; Epstein-Barr-vírus szintje nő.	Hipnózis és relaxációs gyakorlatok	megnőtt T-sejt hatékonyság megnőtt NK-sejt aktivitás csökkent stresszhormon csökkent herpesvírus antitest titer

5. táblázat. Kedvezőtlen és protektív pszichoimmunológiai mintázatok (folytatás)

Gátolt pszichoimmun státusz		Harmonikus pszichoimmun státusz	
Depresszió	csökkent T-sejt-szám, csökkent lymphocytaszám és funkció; csökkent NK sejtaktivitás	Humor és nevetés	megnövelt IgA-szint; megnövelt lymphocytaszám és aktivitás, NK-sejt aktivitás, spontán lymphocyt blastogenezis, a kortizol, adrenalin és a dopamin katabolit (DOPAC) szintek csökkennek
Magány	csökkent NK-sejt aktivitás	Csoportszintű intervenció és támogatás	megnövelt NK-sejtszám és aktivitás, megnövelt lymphocytaszám, csökkent T-helper szám
Krónikus stressz	csökkent T-sejt-szám, csökkent NK-sejtszám, csökkent B-sejtszám, megnövelt Epstein-Barr-vírusszint	Fizikai megterhelés és aerob edzés	megnövelt fehérvérsejtszám megnövelt az endorfinok és egyes interleukinok termelése, megnövelt NK-sejtszám és aktivitás megnövelt T-sejtszám
Válás/szeparáció/ rossz családi viszonyok	csökkent lymphocyt funkció, megnövelt Epstein-Barr-vírusszint, csökkent T-sejt hatékonyság proinflammatorikus citokinek, IL-6 emelkedés	A traumás lelki tapasztalatok feltárása és megosztása	megnövelt lymphocytaválasz, csökkent EBV-ellenes antitesttiter nő a Con A-ra adott T-sejtes proliferációs válasz, csökken az orvoshoz fordulás gyakorisága

kapcsán ismertetett esettanulmányok. A korai empátiahiányos anya-gyermek kapcsolat kései következményeiről írt munkájában Weil.³⁸ A korai empátiahiányos anyai magatartás nyomán előálló A és C típusú másodlagos kötődési organizációkból származtatott fejlődés-lélektani pályákon előálló (A és C típusú) kockázati személyiségminták hipotézise³³ is kapcsolatot feltételez a korai traumatizáció és a kései pszichoimmunológiai következmények között.

A megtapasztalt, gyermekkorban elszenvedett, halmozódó abúzív sérelmek összefüggést mutatnak az ISZB, a rák, az idült légúti betegségek, és a májbetegségek gyakoriságával. Bár ebben a torzult megküzdésnek (alkoholizmus, dohányzás) jelentős közreható szerepe van, de pszichoimmun tényezőket is figyelembe kell venni.

Az életúttelelemzés megvilágíthatja a betegségstörténekek pszichoimmunológiai dinamikáját. A nagy pontértékű életesemények és a mindennapos stresszorok befolyásoló szerepét gazdag kutatási anyag igazolja a rheumatoid arthritis, az asthma bronchiale, az atopiás dermatitis, az IBD, a sclerosis multiplex és a daganatos betegségek kialakulásában, lezajlásában.

Bár a multifaktoriális, heterogén taxonómiai halmazt képező immunológiai patomechanizmusú betegségekre egyértelműen hajlamosító személyiségtípusról nem beszélhetünk, mégsem szabad figyelmen kívül hagynunk az ilyen irányú megfigyeléseket (LeShan, Temoshok, Greer és Morris, Grossarth-Maticsek, Eysenck).

A kockázati személyiségtípus mint az élettörténet

során rögzülő lelki struktúra nem öröklődik, hanem a személyes tapasztalatok, viszonyok, élettörténet következménye; biográfiai elemzéssel megragadható, tükrözi a személy értékrendszerét, észjárását, családi, társadalmi és szakmai viszonyulásait. A betegségre diszponáló jellegzetes lelkialkatok kutatása nyomot hagyott a pszichoimmunológia korai évtizedein, ezt jelzik a rákra hajlamosító személyiségmintázatok elgondolása vagy Temoshok C típusú személyiségképe. A korai kötődési zavarok fejlődés-lélektani következményei és a korai traumatizáció nyomán fellépő és epigenetikusan rögzülő stresszélettani következmények is befolyásolhatják a kardiovaszkuláris vagy pszichoimmunológiai kockázatok kialakulásával járó személyiségmintázatokot.

Más vizsgálatok a premorbid kockázati személyiségmintázatokkal szemben a krónikus betegségeket kísérő, részben a betegségstapasztalat nyomán másodlagosan kialakuló személyiségjegyeket mint az adott betegségekre jellemző „szuper-individuális reakciótipusokat” értelmezik. A személyiségtípusok szerepét illetően bioetikai aggodalmak is felmerültek, az „áldozat hibáztatásának” problémája, és az ellentmondásos magatartás-epidemiológiai adatok miatt a pszichoonkológiában a C típusú személyiségmintázatok szerepének hangsúlyozása visszaszorult.

Az élettörténeti kihívásokra adott lelki és testi válaszmódokat befolyásolja a személyiség, a coping stílus, a pszichofiziológiai válaszmód épsége vagy sérülékenysége.

Mi kapcsolhatja össze a belgyógyászattal a pszichoimmunológiát?

Milyen egyszerű vélelmezett mechanizmusok kapcsolják össze a neuroimmunmoduláció tekintetében a szociopszichofiziológiai folyamatokat a ma már autonómnak aligha tekinthető immun történésekkel? Az akut és krónikus kórfolyamatok a neuroimmun allosztázis befolyása alá kerülhetnek.

Schmedling–Kludas és Odensass³⁹ szerint az általános belgyógyászati osztályon a betegséget befolyásoló pszichoszociális tényezők a betegek kétharmadánál kimutathatóak, és a betegek 12–26%-a komoly megküzdési problémákkal néz szembe. Ugyanez a munkacsoport pszichoszomatikus kezelésben részesülő betegek-nél igazolta az integrált belgyógyászati/pszichoszomatikus módszer előnyét a betegséggel való megküzdés javításában.

Seegerstrom és Miller⁴⁰ 293 tanulmány (n = 18 941) metaanalízise során általános összefüggésként az alábbiakat találta.

Az akut, átmeneti stresszorok a nem specifikus immunaktivitás adaptív növekedését (gyulladás) és a specifikus immunaktivitás csökkenését (T- és B-sejttrend-

szerek) okozzák. A rövid távú naturális stresszorok (pl. aritmetikus tesztstressz) a specifikus immunrendszerben bekövetkező TH1/TH2 citokineltolódással járnak együtt, míg a krónikus stresszorok a globális immun-suppresszió révén a nem specifikus és specifikus immunrendszert egyaránt érintik.

De az áttekintő tanulmány felhívja a figyelmet, a régen történt traumatikus élmények nyomán a nem specifikus (és részben a T-sejt-specifikus) immunrendszerhez köthető pro-inflammatorikus aktivitás hosszú távú növekedésére is.

Mi a klinikai értéke ezeknek az összefüggéseknek és milyen terápiás konzekvenciákkal járnak együtt. Ilyen tekintetben is vizsgálhatjuk a Solomon-posztulátumokat (6. táblázat).

A stresszmedicina és a klinikai pszichoimmunológia közös kórélettani alapzata és magyarázó modellje tehát a neuroimmun stresszmodell (1. ábra). E kórtani logika részét képezi a stresszhatás nyomán a traumatikus lelki tapasztalatok (anya-gyermek kapcsolati zavar, PTSD) nyomán a HHM tengely szabályozásszintű változásainak kórképző szerepe és a tartós stresszfolyamat TH1-TH2 eltolódást kiváltó kórképző hatása,^{41, 42} a stressz, illetve a negatív érzelmek idegi közvetítésű

6. táblázat. A pszichoimmunológiai jelenségek klinikai jelentősége

1. Immunológiai eltéréseket pszichológiai vagy mentális zavarok kísérhetik.
2. Öröklődéses vonatkozású neuropszichiátriai kórképek MHC II antigénnel jellemezhetők, amelyek szerepet játszanak az immunválasz szabályozásában.
3. Kiterjedt prospektív tanulmányok során sajátos pszichológiai kockázati mintázatoknak magasabb immunbetegség incidenciával társul.
4. Autoimmun vagy daganatos betegségtől szenvedő betegek korai lelki tapasztalatai hasonlóak, és eltérnek az egészséges vagy más betegségtől szenvedő személyektől.
5. A gyomorfekély mint pszichoszomatikus betegség indukciójában pszichoimmunológiai tényezők is szerepet játszhatnak.
6. Predisponáns genetikai és személyiségi tényezők szerepe.
7. A személyiség nyílt felvállalásának gátlása, zavara kedvezőtlenül befolyásolhatja az immunológiai természetű betegségeket.
8. A citokinek és a neurotranszmitterek közötti interakció rendellenességei szerepet játszhatnak a mentális betegségekben.
9. A hajlamosító genetikai és személyiségtényezők, valamint a stressz autoimmun betegségekben betöltött kölcsönhatása szerepet játszhatnak a mentális betegségek patogenezisében.
10. Mivel a feltételezett „immunsuppresszióra hajlamos” megküzdési/védekezési minta egyik aspektusa a felkavaró érzések kifejezésének gátlása (ld. „alexitimia”), az ilyen érzésekkel való aktív szembenézésnek pozitív immunológiai és egészségügyi hatásai lehetnek.
11. Idegi és humorális mechanizmusok közvetítik az agy felé az immunfolyamatok hatásait, amelyek a betegségmagatartást alakítják.
12. A depresszió mint autoagresszió és az autoimmunitás egyaránt gyakoribb az idősebbek körében.
13. A pszichológiai és immunológiai emlékezet hanyatlása között párhuzam vonható.
14. Hasonló membránváltozások fordulhatnak elő a központi idegrendszer és az immunrendszer sejteiben, mind a depresszióban, mind a major depressziós rendellenességekkel összefüggő immunsuppresszióban.
15. A „pszichoszomatikus” peptikus fekély kiváltásának széles körben megfigyelt hatásai pszichoneuroimmunológiai mechanizmusokat foglalhatnak magukban, mikrobiológiailag és a szekréciós sejteken keresztül.
16. A krónikus fáradtság/fibromyalgia szindróma a pszichés és szomatikus, immunológiai történések szövetében zajlik.
17. Az alvás a központi idegrendszerre és az immunfolyamatokra egyaránt hatást gyakorol.
18. A viselkedésterápiás befolyásolása (pszichoterápia, relaxáció, biofeedback és hipnózis) az immunfunkciót is befolyásolhatja.
19. A megváltozott tudatállapotok révén az immunfunkciók is befolyásolhatók.
20. A gazdaszervezet „stresszproteinjei” és a patogének proteinjei között immunológiai, („cross-immunológiai”, és autoimmun) jelentőségű kapcsolat lehet (különös tekintettel a mycobaktériumokra).
21. A rákos sejtek a tumor-agy biokémiai irányban védekezhetnek az ellenük irányú immunfolyamatokkal szemben.
22. Idegi és humorális mechanizmusok közvetítik az agy felé az immunfolyamatok hatásait, amelyek a betegségmagatartást alakítják.

6. táblázat. A pszichoimmunológiai jelenségek klinikai jelentősége (folytatás)

23. A klasszikus kondicionálás ugyanúgy segíthet az immunfolyamatok fokozásában és csökkentésében, és ez az immunszabályozó gyógyszerek hatását terápiásan is segítheti.
24. Az antigén is lehet kondicionálatlan inger az immunválasz pavlovi kondicionálásában.
25. A kondicionált immunszuppresszió klinikai jelentőséggel bír az immunológiai betegségek iránt fogékonyságban. A citokinek hatásait a központi idegrendszer integrálja.
26. Az agyi és/vagy immunrendszer autoimmunitáshoz vezető komponenseit neuropszichiátriai/neuropszichológiai patológia kísérheti.
27. A neurotransmitter receptorokat befolyásoló gyógyszerek pszichológiai/viselkedési hatásai az immunitást is befolyásolják.
28. Az immunmoduláló gyógyszerek a központi idegrendszeren is keresztül hathatnak.
29. Az epidemiológiai adatok felhasználhatók az immunológiailag ellenálló betegségekre és az immunitásra gyakorolt stresszhatások bizonyítására.
30. Az agyban zajló gyulladáshoz immunkompetens sejtek és gliasejtek együttműködése szükséges, amelyek kétirányú mediátorok kiválasztásával kommunikálnak egymással.
31. A betegségre hajlamosító genetikai tényezők mind az idegrendszer, mind az immunrendszer sejtjeinek működésében megnyilvánulhatnak.
32. Az elsődleges immundeficienciás rendellenességeket idegi rendellenességekkel összefüggésbe lehet hozni.
33. Az immunrendszer a központi idegrendszerhez hasonlóan funkcionálisan a sejtek közötti kommunikációtól függ, ahol a kommunikáció elégtelensége immunhiányos rendellenességekhez vezethet.
34. Az autoimmun betegségben szenvedő betegek hypothalamus immunregulációja kóros lehet.
35. A citokinek és a neurotransmitterek közötti interakció rendellenességei szerepet játszhatnak a mentális betegségekben.
36. A látens vírusokat aktiválni képes stressz hozzájárulhat a koszorúér-betegséghez és a rák kialakulásához, mivel a citomegalovírus fokozza a p53 tumorszuppresszor fehérje felhalmozódását, ami a koszorúerekben a simaizomsejtek túlzott proliferációjához vezet.
37. A genetika és a pszichoszociális fejlődés révén befolyásolt különböző „személyiség” jellemzők – pl. ellenségesség – differenciális, vegetatív idegrendszeri és katekolamin és indolamin (különösen szerotonin) reakciókon keresztül befolyásolhatják adott sejt (pl a macrophagok) funkciót, ez érintheti az immun- és a kardiovaszkuláris rendszerek kórfolyamatait.
38. Az immunfunkciókat kedvezően módosító pszichoterápiás beavatkozásoknak az immunológiailag rezisztens betegségek klinikai kimenetelét is kedvezően kell befolyásolniuk.
39. A pszichoszociális tényezők befolyásolják a csontvelő-transzplantátum beágyazódását és így szerepük van az immunkompetencia kemoterápia utáni helyreállításának előrejelzésében.
40. A depresszió (a pszichoanalitikus elméletben „retroflexiós agresszió”) és az autoimmun (önirányított immunológiai támadás) gyakoribb az időseknel.
41. A „pszichoszomatikus” peptikus fekély kiváltásának folyamata mikrobiológiailag és a szekréciós sejteken keresztül pszichoneuroimmunológiai mechanizmusokat is magába foglalhat.
42. Az egyik citokin által kiváltott betegségi viselkedés, az étvágytalanság-hányinger-hányás mechanizmusa összefüggésbe hozható a gyomor motilitás központi idegrendszeri elnyomásával.
43. Az immunitást befolyásoló megváltozott pszichológiai állapotok terápiásán hatásosak lehetnek.
44. A megfázás összefüggést mutathat a mindennapos stressz szintjével.
45. Az önmagunk elfogadásában megélt zavar és érzelmi gátoltság kedvezőtlenül befolyásolja az immunológiailag összefüggő betegség lefolyását.
46. Az autoantitestek és antagonisták, illetve stimulálók a hormonok és idegi transzmitterek receptorhelyeikre kötődve endokrin és neurológiai betegségeket eredményezhetnek.

IL-6 szekréció fokozó hatása⁴³ és a tartós stressz nyomán fellépő glükokortikoidrezisztencia⁴⁴, amely érinti az IL-6 termelő sejteket is.⁴⁵

Ezek alapján a HHM tengely zavarának fontos szerepe lehet az autoimmun szabályozási zavarok különböző elméleteiben is. De az olyan akut stresszhatásoknak is van belgyógyászati jelentősége, amit a fehérképeny-hypertonia, a fehérképeny-vércukoremelkedés, az anginát, fokozott thrombocytáaggregációt és aritmiaveszélyt előidéző alarm reakció jelez. A krónikus állapotok, a veszteség, a gyász, a leküzdhetetlen stresszorok közepette átélt tehetetlenség, ellenségességet indukáló családi vagy munkahelyi konfliktushelyzetek, érzelmek elszabadulása vagy épp elfojtása – mindez szintén befolyásolja a belgyógyászati betegségek folyamatait.

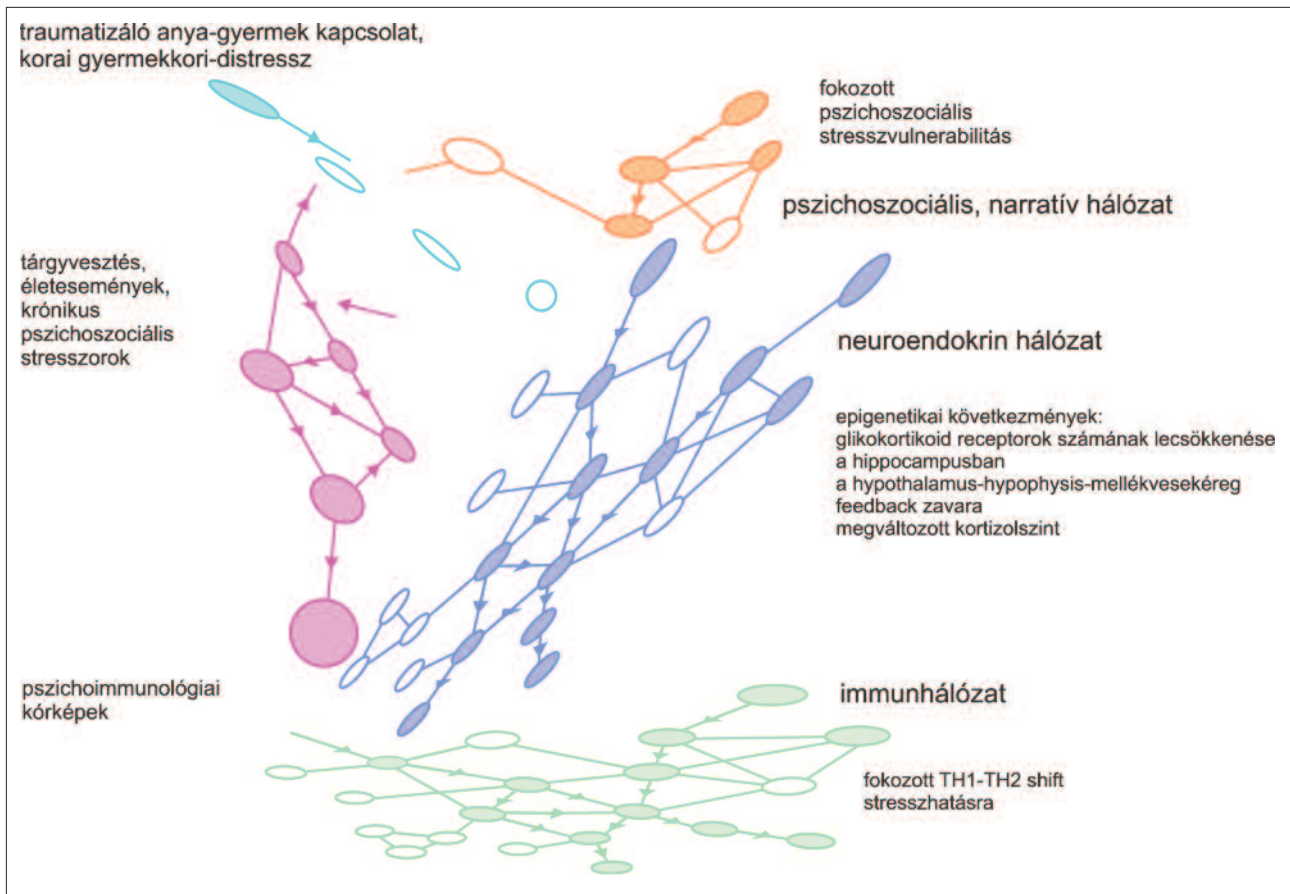
A kezelőorvos személyének változásából fakadó

szorongásos reakció, vagy a iatrogén, akaratlan kommunikációs zavarok nocebo (ártó) hatása is a mindennapi orvosi gyakorlat kockázatainak tekinthető tapasztalati körbe tartozik.

Az ilyen, lényegében az allostázis részeként értelmezhető folyamatok között számos pszichoimmunológiai jelenséget is találunk.

A depresszió pszichoimmun vonatkozásai és jelentősége a belgyógyászatban

A depresszió pszichoimmunológiai vonatkozásai népegészségügyi súlyú kérdésnek tekinthetők, amennyiben az általános orvosi gyakorlatban a betegeknek mintegy harmada szenved pszichiátriai vonatkozású tünetektől, és az alapellátást igénybe vevő betegek körében közel 23%-ban észlelhető depresszió, és a bete-



1. ábra. A hálózatok hálózata a pszichoimmunológiai stresszmodellben

gek 22-a % szorongásos, és 20%-a szomatizációs tüneteket mutat.⁴⁶

Hemingway és Marmot⁴⁷ metaanalízisében 11 követéses vizsgálat esetében látta igazoltnak, hogy a depresszió és a szorongás a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás független kockázati tényezőjének tekinthető. A depresszió és a tartós negatív érzelmek súlyosabbá tehetik más betegségek lefolyását, mint például a rák, a cukorbetegség, az immunológiai rendellenességek, a csontritkulás és az öregedési folyamat.

A depresszió jelentőségét aláhúzza, hogy a viselkedés-epidemiológiai kutatások a depresszió független kockázati tényező szerepét állapították meg az ISZB és a stroke esetében is. A Hungarostudy vizsgálatok útelemzés révén igazolták a szocioökonómiai tényezők és a rossz egészségállapot, betegállományi napok között a depresszió közvetítő szerepét. A melankóliás depresszióban megfigyelhető elváltozások jellemzőek az elnyúló és generalizált stresszválaszban megfigyelhető jelenségekre is.

A depresszió kapcsolatba hozható az evolúciós gyökerű adaptív hálózatok inadekvát működésével. Ezt tükrözi a betegségmagatartás (sickness behavior) és a depresszió közötti analógia (7. táblázat), amelynek hátte-

7. táblázat. A depresszió és a betegségmagatartás közötti hasonlóság

Betegségmagatartás	Major depresszió
anhedonia	anhedonia
anorexia	anorexia
csökkent libido	csökkent libido
kognitív zavarok	kognitív zavarok
pszichomotoros lelassulás	pszichomotoros lelassulás
fáradtság	fáradtság
súlyvesztés	súlyvesztés
alvászavar	alvászavar
hyperalgesia	alacsonyabb szubjektív fájdalomküszöb
szociális izoláció	szociális izoláció
bánatos, nyomott kedély	bánatos, nyomott kedély

rében a fertőzések, gyulladásozó jelenségek immunoneurális közvetítéssel kifejtett, evolúciósan kialakult mintázata áll.

Ez a gyógyulást elsőségtől, immunvédelmet segítő alvással, lázzal kedvező hatást gyakorló válasz ugyanakkor a szociálisan visszahúzódó magatartás révén analóg képet mutat a depresszió immunológiailag már nem kedvező, szociálisan szintén visszahúzódásra készülő állapotával összevetve.

A depresszió immunosuppresszív hatása (NK sejtek szuppressziója, IL-2 szint csökkenése), illetve a depresszió gyulladásos elmélete⁴⁸, mely szerint a depresszió kialakulásához hozzájárulhat az IL-1 és IL-6 fokozott aktivitás, jelzi, hogy összetett, kétirányú patodinamikai összefüggésről van szó.

Az endogén depresszió vizsgálatát szolgáló DST próba olyan eltérésre utal, amelyet kapcsolatba hozhatunk azzal, amit Dilman⁴⁹ hiperadaptózisnak nevez.

A dysphoriás fokozott arousal mellett a HHM tengely és az LC/NA rendszer krónikus aktiválódása jellemző, amely viszonylagos immunosuppresszióval is társul a fokozott kortizolszekréció miatt. Valójában a CRH hiperszekréciója tartja fenn a vészes kört, amelynek háttérében a csökkent hippocampalis gátló impulzusok is szerepet játszanak. A depressziós betegeknél képalkotó technikával hippocampalis atrophia volt igazolható Sheline⁵⁰ vizsgálatában.

A visszatérő depresszióban szenvedő betegek a TH1 immunosuppresszió miatt bizonyos fertőzések, illetve daganatos betegségek iránt is fogékonyabbá válhatnak. A krónikus gyulladásos folyamat, az autoimmun folyamat maga is a HHM tengely aktivitását fokozó tényező, immuno-neuralis stresszor, amelyért szintén a TNF-alfa, az interleukin-1, és az interleukin-6 felelős *in vivo*. Ugyanakkor a neuroimmun stresszfolyamat szerves részét képezi a szimpatikus idegrendszer is, amely részben reciprok kapcsolatban áll a CRH rendszerrel, és aktiválódva az IL-6 szisztémás szekrécióját váltja ki. Az IL-6 illetően izolált aktivációja a TNF-alfa, és az IL-1 közvetlen gátlásával, a HHM tengely aktiválásával szerepet játszhat a stressz által előidézett immunosuppresszióban.

A gyulladásos eredetű, az immun-stresszorra adott túlzott HHM válasz maga is hypercortisolaemiás állapotot utánozhat, amely az infekciók vagy akár daganatok iránti fogékonyságot fokozó tényező lehet. Másrészt a HHM tengely következményes elégtelen működése glükokortikoid-elégtelen állapotot eredményezhet, amely az autoimmun /gyulladásos betegségek iránti fogékonyságot növeli, illetve a tartósan magasabb szintű kortizol iránt a periféria érzéketlenné válhat („blunted response”).

A depresszió PNI összefüggései is széleskörűek. Talán nem túlzás a depressziót rendszerbetegségnek tekinteni a kiváltott szisztémás, kórélettani, lélektani és viselkedési hatások miatt, melybe a PNI jelenségek szerves elemként illeszkednek.

Schleifer⁵¹ a mitogénre adott válasz csökkenését, a B- és T-sejtek alacsonyabb számát és magasabb kortizol plazmaszintet talált, és Herbert és Cohen⁵² (1993) metaanalízisükben lineáris arányosságot észleltek a

depresszió súlyossága és a celluláris immunitás gátoltsága között. Maes és munkatársai⁴⁸ a depressziós körkép során észlelt fokozott T-sejt aktivációt, a CD4/CD8 arányt, a fokozott akut fázis reakciót és az IL-1 béta és a IL-6 citokinek nyomán másodlagosan fokozódó HHM választ tartják az immunosuppresszív jelenséget magyarázó tényezőknél. Az IL-6 citokinszint emelkedés a fokozódó TH1/TH2 eltolódással is magyarázható. Egyébként a depresszióban alkalmazott terápiák immunológiai hatással is rendelkeznek.

Az antidepresszánsok serkentik az NK aktivitást a depressziós betegekben Covelli és munkatársai⁵³ szerint.

Nikkheslat munkatársaival⁵⁴ a depresszió és az ischaemiás szívbetegségek között a gyulladásos folyamatokat joggal jelöli meg kulcstényezőként, különös tekintettel a kiszámíthatatlan krónikus stresszorok, a depresszió és atherosclerosis között kapcsolatot teremtő gyulladásos szignálfolyamatokra. Ilyen változók a depresszió során Maes és munkatársai⁵⁵ által megfigyelt akutfázis proteinek, a keringő komplement szint növekedése, gyulladáskeltő citokinek, az IL-1 β , az IL-2, az IL-6, az IL-8, az IL-12, a TNF- α , és az interferon- γ (INF- γ) szintjének emelkedése, Suarez és munkatársai¹¹ szerint a depresszív tünetek arányosságot mutatnak az IL-1 alfa, IL-1 béta, IL-8, monocyta kemotaktikus protein, és TN-alfa citokinekkel. Marsland és munkatársai⁵⁶ nagyobb közösségi szűrővizsgálat során talált összefüggést a perifériás monocytákból származó IL-8 szintje és a depresszió súlyossága között, ami azért is érdekes, mert a plakkból izolált macrophagok fokozott mértékben termelnek IL-8-t. Mindez nem zárja ki azt a lényegileg eltérő feltételezést sem, hogy a gyulladás maga az az elsődleges jelenség, mely mind a depresszió, mind az atherosclerotikus folyamat kiváltója.

A már említett DST (dexamethazon szuppressziós teszt) pozitív PNI jelenség is, a zavart glükokortikoid-HHM tengely feedback aktivitásra utal, melyre a napi kortizol szekréciós kiugrások számának megnövekedése, a kortizol lejtő kiszélesedése, emelkedett plazmakortizol szint és TH1-TH2 eltolódás jellemző.

Neuroendokrin-immun szabályozási zavarok

TH1-TH2 eltolódás

Ilyen jelenség a tartósan fokozott CRH-ACTH-kortizol szekréció, illetve a locus coeruleus- catecholamin tengely aktivitása nyomán kialakuló TH1-TH2 eltolódás.

Ez egy aszpecifikus stresszbiológiai mechanizmus, mégis a stresszorok változatos volta, és a személyfüggő megküzdés eltérései és a személy változatos betegség hajlamainak, „organ-vulnerabilitásának” variabilitása miatt nagyon változékony pszichoimmunológiai perspektívát mutat.

A glükokortikoidot kötő hippocampalis sejtek felelősek a stresszorra adott HHM válasz negatív feedback mechanizmusáért, és a korai elhúzódó stressz nyomán a hippocampus és a frontális kéreg felelős sejtcsoport-

jainak glükokortikoid receptor expressziója és a CRH támadáspontú negatív feedback csökken, és a HHM aktivitás fokozódik.⁵⁷

Ez kórélettani alapot teremthet a korai kötődési zavarok és a betegség-esékenységet fokozó „psichovegetatív” diszpozíciók, a C típusú kockázati személyiség között feltételezett fejlődéslelektani hipotézis számára.^{32, 33}

Elenkov és munkatársai⁵⁸ az autoimmunitás, a krónikus fertőzések, a major depresszió kapcsán a TH1/TH2 citokinek egyensúlyvesztésének meghatározó szerepére hívják fel a figyelmet.

A fokozott TH2 befolyás felerősíti az allergiás választ (asthma bronchiale, pollenallergia) illetve TH2 típusú (SLE, AHA, colitis ulcerosa, ekcéma) autoimmun kórképek exacerbációjának kockázatát.

Ebből a patognosztikus megközelítésből a krónikus stressz elméletileg akár védelmet is kínálhat a TH1 típusúnak tekinthető immunzavarok (sclerosis multiplex, Hashimoto-thyreoiditis, Crohn-betegség, psoriasis, Sjögren-szindróma, rheumatoid arthritis, lichen planus) esetében, valójában azonban a tartósan fokozott kortizoltermelés a periférián glükokortikoidrezisztenciát kiváltva krónikus gyulladáshoz vezethet, ami az egyébként TH1 túlsúlyú autoimmun folyamatokat mint a rheumatoid arthritis, vagy a Crohn-betegség is súlyosbíthatja.

Az autoimmun kórképekben, az allergiás betegségeken, az IBD-ben nagy jelentősége van a Treg-sejteknek. Ha működésük elégtelen, akkor a tartósan magas C-reaktív protein, az IL-6 által tükrözött krónikus „lassú tüzi” gyulladós folyamatok vezethetnek olyan népbetegséghez, mint az arteriosclerosis, a gyulladós eredetű depresszió, a krónikus fáradtság szindróma, a csökkent stressztűrő képesség.⁵⁹

A fenti folyamatok dinamikáját a stresszhatást közvetítő extrém mértékű adrenerg befolyás, illetve a HHM tengely tartós aktivitásváltozása mélyrehatóan befolyásolhatja. Az agy és az immunrendszer közötti szabályozási hurkok sérülése megzavarhatja az immunrendszer harmonikus működését, és fokozhatja a krónikus gyulladós és autoimmun betegségek iránti fogékonyságot.⁶⁰

Glükokortikoid receptorokat érintő változás

Ha a monocyták/macrophagok túl hosszú ideig és túl intenzíven „szembesülnek” a kortizolszint növekedésével, például traumatikus élmények után, a krónikus distressz során csökken a glükokortikoid receptorok aktivitása (glükokortikoidrezisztencia), ami csökkenti a kortizol gyulladáscsökkentő aktivitását.

Emellett előfordulhat hypocortisolismus is, azaz a HHM tengely alulműködése, ami azt jelenti, hogy stressz vagy a gyulladás fokozódása esetén túl kevés gyulladásgátló kortizol szabadul fel.⁶¹ Mindkét esetben, a hypocortisolismus és a glükokortikoidrezisztencia esetén a következmény az, hogy a stressz okozta fokozott NF- κ B transzkripció nem csökken kellően.

Az NF- κ B túlzott növekedése pedig elősegíti a proinflammatorikus citokinek (köztük az IL-1, TNF- α , IFN- γ) expresszióját, valamint csökkenti a GR gyulladásgátló funkcióját.⁶²

Mindez különösen érdekes, hogyha a korai traumatizáló perinatalis, és az anya-gyermek kötődési zavarokból származó distressz a gyermekben tartósan csökkent központi idegrendszeri GR denzitáshoz vezethet, ami HHM feedback tartós zavarát okozhatja. A major depresszió diagnózisában használt DST pozitívitas jól tükrözi a depresszió és a korai traumatizáció okozta tartós stresszbiológiai zavarok közötti kapcsolatot.

A TH1 alapú kórfolyamatban (pl. rheumatoid arthritis) a stressztengely elégtelensége lesz kórképző, míg a TH2 alapú autoimmun kórképekben ellenkezőleg, a fokozott HHM aktivitás súlyosbítja a kórképet. Az előbbire példa, hogy a Lewis patkánytörzs egyedei genetikusan csökkent CRH választ adnak a külső stresszorokra, és így a stresszt fokozott (autoagresszív) immunválasz kíséri, szemben a Fischer patkánytörzsszel, ahol ezt nem észleljük.

„Lassú tüzi” vagy alacsony fokú gyulladós folyamatok

A harmadik, pszichoimmunológiai tekintetben jelentős tényező az utóbbi időkben előtérbe került „csendes” gyulladós folyamatok kérdése, amely szintén népegészségügyi súlyú kórképeket érint. Ez a rendszeres laboratóriumi szűrővizsgálatok nyomán láthatóvá vált jelenség a gyulladós markerek enyhe szisztémás emelkedésével járó állapot, amely jellemezheti az elhízást, a 2-es típusú cukorbetegséget, a szív- és érrendszeri betegségeket, az asthmát, egyes krónikus fájdalmas állapotokat, a rák bizonyos formáit és a neurodegeneratív betegségeket. Összefüggésbe hozható a krónikus stressz során észlelt szabályozási zavarokkal, mert a periférián gyengült kortizolérzékenység nyomán a natív immunitás sejtjei fokozott aktivitást mutathatnak, melyet a gyulladós citokinek (»néma gyulladás«) növekedése kísérhet, amely károsítja a szervezet saját sejtjeit, sejtd degenerációhoz vezet, és gátolja az adaptív immunrendszert.⁶³

Hosszú távon ez a sejtek felgyorsult öregedéséhez („inflamm-aging”), az életkorral összefüggő gyulladós betegségek korábbi előfordulásához és a mortalitás növekedéséhez vezet.⁶⁴ Ez egyben a TH2-TH1 irányú eltolódással, azaz a sejtes immunválasz fokozódásával társulhat.

Ezekben az állapotokban a gyulladós markerek emelkedése alacsony, és a helyi gyulladás alapvető jelei általában hiányoznak. Az ilyen enyhe és gyakran krónikus emelkedést leggyakrabban „alacsony fokú” (low-grade) gyulladásnak nevezik; néha olyan kifejezéseket használnak, mint a feloldatlan, steril, meta-, szub- vagy paragyulladás.

Az „alacsony fokú” gyulladás értékelésére különféle méréseket alkalmaznak, amelyek általában a veleszületett immunrendszerhez vagy natív immunitáshoz

kapcsolódnak, beleértve a C-reaktív fehérjét (CRP), az IL-6-ot, a fehérvérsejtszámot, a neutrophilszámot és a vérlemezkesszámot.

Szignifikánsnak tekinthető már az ilyen markerek kétszeres-háromszoros emelkedése. Mindennek hátterében a góckutatás nem vezet eredményre, mert nem a tipikus, fertőzést vagy szövetsérülést kísérő gyulladással válaszról van szó.

A DAMP-ként (veszély aktiválta molekuláris mintázatok) működő metabolitok, szabad zsírsavak, oxidált lipoproteinek, illetve bélhuzamban megtalálható és a „leaky gut” elmélet szerint folyamatos expozíciót jelentő MAMP (mikróba asszociált molekuláris mintázatok) is ilyen alacsony fokú gyulladást válthatnak ki, amelynek fontos következményei lehetnek az inzulinrezisztencia, az endotheldiszfunkció, az érlemezés és az ideggyulladás.

Az alexanderi pszichoszomatikus kórképek pszichoimmunológiája

Bár az Alexander által képviselt analitikus, pszichodinamikus irányultságú pszichoszomatika irányzata a hetvenes években háttérbe szorult, de az általa pszichoszomatikusnak tekintett belbetegségek: az asztma bronchiale, a peptikus fekély, a gyulladással járó bélbetegségek, allergiás bőrbetegségek, az autoimmun thyreoiditis, és a rheumatoid arthritis a pszichoimmunológia bizonyítékalapú kutatásainak fényében a klinikai pszichofiziológia alapzatán pszichoszomatikus szemszögből új magyarázó modellhez jutottak.

Ezek a kórképek népbetegségnek tekinthetők és kiterjedt szakrendelői, és gondozói hálózattal rendelkeznek, ezért a pszichoszomatikus szemlélet érvényesítése vagy kizárása népegészségügyi súlyú kérdés.

Pszichoallergológia (asthma bronchiale és az atopiás bőrbetegségek)

Az allergiás kórképeket a TH2 típusú citokinek predominanciájával jellemezhető immunszabályozási zavarok jellemzik. A TH1 és a TH2 citokinek közötti egyensúlyvesztés a stressz immunbiológiáját is jellemzi, melyért a HHM tengely fokozott aktivitása és a LC – szimpatérg befolyás tehető felelőssé. Az asthma és az atopiás betegségekben antigénspecifikus T-sejtklonok többnyire a TH2 vagy a Th0 sejttípushoz tartoznak a normális egészséges kontrollra jellemző TH1 típusal szemben.

Az allergiában központi jelentőségű TH2-es típusú citokintermelés befolyása alatt álló IL-4 és az IL-13 citokinek felelősek az IgM-ről való IgE-re váltásban Akbari és Umetsu⁶⁵ szerint. Az IL-4 maga is hízósejtnövekedési tényező, míg az IL-5 kemotaktikus szerepet játszik, és az allergiás gyulladásban fontos szerepet betöltő eosinophil sejtek aktiválója.

Bernton és munkatársai⁶⁶ katonai kiképzés keretében megtapasztalt 8 hetes extrém distressz antigén provokáció mellett a monocyták TNF-alfa termelésének

csökkenését, majd a 4. héttől az IL-4 és IL-5 citokinek emelkedését, és az IgE-szint fokozódását mutatták ki. Mindezek alapján a distresszt megelőző az észlelt hypercortisolaemia nyomán határozott TH1/TH2 shift igazolható. A kortizol ugyanis növeli az IL-4 közvetítésével az IgE-szintet, és csökkenti a monocyták IL-1 és TNF termelését.

Az atopiás dermatitis csalánkiütést, lokális allergiás oedemat kiváltó tüneteiért a hízósejtek ingerre ürülő és újratermelő szekrétaim felelősek. Így a fokozott IgE-termelés, a diszfunkcionális TH1/TH2-eltolódás, eosinophilia mind tünetfenntartó, súlyosbító szerephez jut a hízósejten keresztül, és ebben a stresszhatásoknak nagy szerepük van Elenkov és Chrousos⁶⁷ szerint. A stressz nyomán fokozódó TH1/TH2 shift a stresszre növekedett IL-10-, IL-6-szint, és csökkent IFN-alfa-termelés révén az atopiás válasznak kedvező citokin-környezetet teremt, ami a bőrtüneteket fokozza.

Az atopiás dermatitisben az IL-23-TH17-tengely szerepét is felvethetjük a korábban már az asthmában érintettekhez hasonlóan.

Az atopiás dermatitisre a TH1 aktivitás, és a TH2 aktivitás időleges túlsúlya egyaránt jellemző lehet. Thepen és munkatársai⁶⁸ szerint ezek dominanciája változó, és ez a TH2 majd a TH1 szekvenciális sejtaktivációjának keretében jelenik meg, mely dinamika függ az atopiás dermatitis kronicitásától. Ebben szerepe lehet a kimerült, hiporeaktív HHM tengelynek és a hiperaktív LC adrenerg aktivitásnak, amely fokozott TH2 környezetet teremt az allergiás túlérzékenységhez, illetve az atopiás dermatitis jelenségeihez.

Említést érdemel ebben a pro-TH2 citokinek TSLP, IL-25, IL-33 szerepe is, amelyek képesek a dendritikus sejtek polarizálására és hozzájárulnak a TH2 válasz fokozódásához. A Th2 citokinek (IL-4, IL-5, IL-13m IL-31, és IL-10) mind szerepet játszanak az atopiás dermatitis tünetképződésében. A TH2 citokineknek az atopiás dermatitis fenntartásában, kronicizálódásában is nagy szerepe van, megnő az IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 és IL-13 szintézis, amely nyomán az IgE-szint emelkedik, míg a keringő CD4 és a CD8 lymphocyták által termelt gamma-IFN csökkent. Ez TH2 túlsúly az akut szakaszra jellemző, mely később a TH1 felé tolódik a betegség idültté válása során.

Kérdések merülnek fel az atopiás dermatitisben szenvedő betegeknek észlelhető csökkent HHM aktivitás kapcsán, melynek hátterében a bőr krónikus gyulladással járó folyamatai nyomán tartósan fennálló proinflammatorikus citokinek hatása és a HHM-tengely aktivitásának következményes csökkenése is szerepet játszhat Turnbull és Rivier⁶⁹ szerint. A proinflammatorikus citokinek tartós aktivitása mellett a tartósan emelkedett kortizolszint negatív feedback hatása is a HHM-tengely aktivitásának csökkenéséhez vezethet. Tausk⁷⁰ az atopiás dermatitisben szenvedőknél észlelt csökkent HHM-aktivitás hátterében hereditér tényezőt valószínűsít, de felhívja a figyelmet arra, hogy a perifériás immunsejtek glükokortikoid receptorainak megnőtt

számában és fokozott érzékenységében kifejezésre jutó kompenzatív elem a stresszre kisebb kortizol szintemelkedésre is fokozott TH1/TH2 shifthez vezető választ eredményez.

Az allergiás kórképekben, mint az atopiás dermatitis vagy az allergiás asthma esetén az TH2 fenotípusú sejtek játszanak szerepet.

További pszichoimmun kontextusú kutatásokat igényelnek az IL-1 családdhoz tartozó interleukinek közül az asthma bronchialisban, COPD-ban, illetve az IBD-ben helyileg emelkedett és a tünetekért is felelős, mellesleg a TH2 klonális aktivitást is fokozó IL18, és IL33, illetve a psoriasisban fontos szerepet játszó IL36 mediátorok.

A gyulladáshoz vezető folyamatokban fontos szerepet játszik az IL18, IL33 a tüdőben és a bélben és a bőr psoriasisos kórfolyamatában ilyen szerepe lehet az IL 36 interleukineknek. Az IL18 a TH1, NK és monocytá sejtaktivitást fokozza, illetve az IL4 jelenlétében a TH2 sejtvonal felé terelő szerepe van mind a BALM (bronchus asszociált nyirokrendszer), mind a GALT (bélhez asszociált nyirokrendszer) területén.

A bélben, a bőrben és a tüdőben az epithelialis sejtekben termelődő IL33 szintén erősíti a TH2 sejt-folyamatokat, az IL4, IL5 és IL13 mediátorok termelését fokozza, és *in vivo* a tüdőben bronchokonstriktiót, a hörgők falának átépülését váltja ki.

A krónikus stressz, vagy a nem megfelelő, abúzív vagy negligens, empátiahiányos anyai magatartás is a HHM tengely zavart válaszkészségéhez vezet. A katekolamin befolyás (noradrenerg, adrenerg innerváció) a TH1/TH2 shiftet az utóbbi irányba tolja el, elnyomva az TH1 indukcióért felelős IL-12 aktivitást, míg a katekolaminok az IL-10 szekréció fokozással a TH2 választ segítik elő. Ionescu és Kiehl⁷¹ a felnőtt atopiás dermatitisben szenvedő betegek körében nyugalmi körülmények között is magasabb noradrenerg szintet mértek, ami belső szorongásosságra utal. Az atopiás dermatitisben szenvedő felnőttek körében Buske, Kirschbaum és munkatársai⁷² emelkedett noradrenalin és adrenalin alapszintet mértek, és a stresszre a LC-szimpatikus IR – mellékvese tengely aktivitása fokozott aktivitást mutatott. Az endogén kortizol az eosinophilek és a basophilek apoptózisát is elősegíti, így a stresszmediátorok felléphetnek fékezően is az eosinophilek és basophilek apoptózisának fokozásával, azonban a HHM tengely kimerülésével a krónikus allergiás válasz is felerősödhet Meagher és munkatársai⁷³ szerint.

Autoimmun kórképek, krónikus gyulladáshoz vezető kórképek (IBD, rheumatoid arthritis, Hashimoto-thyreoiditis)

A fokozott TH1 vagy TH2 válaszmód, a kapcsolódó citokinek túlsúlya eltérést mutathat a különböző autoimmun kórképekben. A TH1 citokinek az elhúzódtó túlérzékenységi válasz mintázatát követő kórképekre jellemzőek, ahol a szervspecifikus célsejtekkel szemben a sejtvesztést okozó válasz uralja a klinikai képet. Ilyen a

kísérletes autoimmun encephalitis, Crohn- betegség vagy az IDDM. Ezzel szemben a TH2 típusú válasza a humorális immunválasz túlsúlya jellemző, mint amit a gyógyszer által kiváltott autoagresszív folyamatokban, az AHA-ban és az SLE-ben látunk. Ha a stressz által fokozott TH1/TH2 shift modellje felől nézzük a (pszicho)immunpatológiai típusokat, akkor a TH2 sejtekhez kötődő humorális közvetítésű immunitás diffúz, szisztémás autoimmun kórfolyamatot eredményez. Az allergiás kórképek is túlnyomórészt TH2 túlsúlyú betegségek, bár az atopiás dermatitis kapcsán szembesülhettünk a TH1 tényezők hatásának idővel szerzett túlsúlyával.

A TH1 alapú kórfolyamatban (pl. rheumatoid arthritis) a stressztengely elégtelensége lesz kórképző, míg a TH2 alapú autoimmun kórképekben ellenkezőleg, a fokozott HHM aktivitás súlyosbítja a kórképet.

Rheumatoid arthritisben a gyulladáshoz vezető folyamatok csökkent endogén kortizolválaszt észleltek Chikanza és munkatársai,⁷⁴ amelynek hátterében hypothalamikus szintű zavart, a CRH-ért felelős gén polimorfizmusát, illetve a hypothalamus szintjén a CRH-t termelést gátló fokozott agyi opioid elválasztás szerepét vetette fel Grossman.⁷⁵

A glükokortikoid receptor polimorfizmus és a receptorok károsodott funkciója is szerepet játszhat a glükokortikoidrezisztencia kialakulásában Webster és munkatársai⁷⁶ szerint.

A glükokortikoidrezisztencia számos autoimmun/gyulladáshoz vezető kórképekben mutatható ki.

Everdingen és munkatársai⁷⁷ a glükokortikoid receptorok szabályozódásáról számolnak be már a betegség korai szakaszában. Az akut és a krónikus pszichés stressz is növeli az IL-6 koncentrációját,⁷⁸ a stresszhatást közvetítő IL6 a TH17-sejtvonal mozgósításában nagy szerepet játszik az IL-1-béta-citokin mellett. Az eddig főként TH1 túlsúlyú autoimmun kórképek a TH17-sejtvonal érintettsége miatt is a stressz által provokált, súlyosbított kórfolyamatok körébe lépnek.

Így a krónikus stressz, a krónikus fertőzések, sőt a depresszió is befolyásolhatja az TH17 vonal által érintett autoimmun kórfolyamatot, és a TH17-sejtek által termelt IL-17, IL-22, IL-6 és TNF- α ezt a folyamatot fenn is tartják, ha a TH17-sejtek kikerülnek az őket fékező Treg-sejtek hatása alól.

A TH17-sejtdifferenciációt az IL-23, és az IFN-gamma gátolja a STAT1 mediációval, míg az IL-2 a STAT5 pályán fejt ki gátló hatását, a STAT3 a TH17 vonalon közvetít serkentő hatást. Az IL2 szintet a stressz csökkenti,⁷⁹ égés, vérzés, trauma mint stresszor szintén csökkenti az IL2 szintet.⁸⁰ Ezért az IL2 az IL1-hez és a IL6-hoz hasonlóan pszichoimmunológiai hálózati „hub”-nak tekinthető sokirányú hatása miatt. Az IL2 közrejátsszik a thymusban az éretlen T-sejtek Treg-sejteké alakulásában, melyek képesek a saját szövet elleni T-sejteket gátolni, az IL2 fokozza az effektor T-sejtté és memória T-sejtté alakulást és gátolja a TH17-sejtté válást, így a stressz autoimmun folyamatokat

érintő hatásában fontos szerepe van. Figyelemre méltó, hogy az IL-2 szérumszintje csökkent rheumatoid arthritisben, SLE-ben, I típusú diabetes mellitusban, és colitis ulcerosában is.

A sclerosis multiplex, a psoriasis, a Crohn-betegség és a colitis ulcerosa IL-17-termelő TH17-sejtekkel is tipizálható.⁸¹ Az IL-6, IL-21, IL-1 β és IL-23 citokinek befolyása alatt álló TH17-sejtek és az általuk termelt IL-17, IL-21, IL-22, GM-CSF, és CCL20 közrejáshatnak még a rheumatoid arthritis, és TH2 típusú szisztémás lupus erythematosus kórképekben és az allergiás folyamatokban is Maddur⁸² szerint.

Az IL-6 „túltermelésnek” kórsúlyosbító hatása van az olyan autoimmun kórképekre, mint a sclerosis multiplex és a rheumatoid arthritis (RA), mert ezen kórfolyamatokban a TH17-sejteknek elsődleges szerepük van. Több autoimmun betegséget, mint az SLE, a rheumatoid arthritis vagy az inzulindependens diabetes mellitus (IDDM), is csökkent IL2 és fokozott IL6 szekréció jellemzi, ami a TH17 tényezők szerepét fokozhatja.

Az IBD pszichoimmunológiája

Az IBD, azaz Crohn-betegség és a colitis ulcerosa a bél olyan krónikus gyulladással járó betegségei, amelyet nem tudunk specifikus patogénnel magyarázni. Ez az aszpecifitás is a veleszületett immunitás jelentőségére hívja fel a figyelmet. Ugyanakkor a T-lymphocyták IL-6, IL-13, IL-17 és tumornecrosis factor (TNF) termelő szerepe meghatározó a kórképben Bouma and Strober⁸³ szerint.

A TH1 típusú IL-12 citokinek Crohn-betegségben játszott szerepe miatt a kórképet TH1-mediált betegségnek tartják. Az IL-12 citokin családnak tartozó IL-23 is fontos szerepet kap a kórképet jellemző immunfolyamatok értelmezésében. Az IL-23 hiányában a bél dendritikus sejtjei igen nagy mennyiségű IL-12-t termelnek, ami az IL-23 regulátoros szerepére utal.

Az IL-12 citokin családnak azonban nagy szerepe van a veleszületett immunitás szabályozásában is. A lamina propria-ban a macrophagok és a dendritikus sejtek képezik az IL-12 és az IL-23 fő forrását. Ezeket a sejteket a veleszületett és az adaptív immunitás információs mediátorai is mozgósítani tudják.

A Crohn-betegséggel szemben a colitis ulcerosát sokáig TH2 kórképnek tekintették a kutatók, amelyet a TH2 sejtek által termelt IL-4, IL-5, és IL-13 citokinek fémjeleznek. De mivel a gyulladással terüleken az IL-4 nincs jelen, viszont az IL-13 a gamma-IFN-nal együtt magasabb szintet mutat a fekélyes mucosában, ez a besorolás csak részben állja meg a helyét. Az IL-13 forrása lehet a NK-sejt is, amely az epithelialis sejtek ellen fordulva válik diszfunkcionálissá. Ezért a colitis ulcerosa felületi, epithelialis sérülésen alapuló kórfolyamat.

A Crohn-betegségben és a colitis ulcerosában a TH17 termelésért felelős gének térnek el, és a TH17 citokinek magasabb szintje egyértelmű a colonban, ami a TH17-sejtek differenciációját, toborzását, és

amplifikációját váltják ki, míg a gyulladt ileumban TH17-sejtek differenciációjáért és toborzásáért felelős tényezők hiányoznak.

A colitis ulcerosában szenvedő betegekben az IL-17-szint és a TH17-sejtek magasabb értéket mutatnak az egészségesekkel szemben, és az IL-17-szint összefüggést mutat a betegség súlyosságával és az endoszkópos képpel is. Ugyanakkor a TGF- β 1-szint és a Treg-sejtek száma a colitis ulcerosás betegekben alacsonyabb volt, mint az egészséges kontrollok körében.

A TGF- β 1-szint fordított kapcsolatot mutat a betegség súlyosságával, és fordított lineáris korreláció van a Treg-sejtek és a klinikai aktivitás index között, míg pozitív korreláció van a Treg-sejtek és a TGF- β 1 szint között. Tehát a Th17/Treg egyensúlyvesztés központi jelentőségű a colitis ulcerosa kialakulásában Gong és munkatársai⁸⁴ szerint.

TH17-sejtvonal jelentős kóroki szerepe tehát az IBD kórképekben is felveti az IL6 közvetítésű stresszhatásoknak való pszichoimmunológiai kitettséget.

A peptikus fekély pszichoimmunológiája

Solomon² szerint a gyomorfekély mint pszichoszomatikus betegség indukciójában pszichoimmunológiai tényezők is szerepet játszhatnak. A Helicobacter pozitívitas nem jár mindig fekélyképződéssel, ezért a „gazdatényezők” között számos elem, mint a szintén fekélykockázat-növelő stressz, affektív tényezők korrekciója igényelhet magatartásorvosi megközelítést. A peptikus fekélynek az ACE-vizsgálattal párhuzamba állítható jellemzője, hogy a gyakori gyermekkori bántalmazás jelentősen megnövekedett gyomorfekély valószínűséggel, 4,2-es esélyhányadossal társult.

A hypertonia pszichoimmunológiája

Singh⁸⁵ szerint a vegetatív idegrendszer és az immunrendszer kölcsönhatása a hypertonia kialakulásában és fennmaradásában is szerepet játszik, és komolyan kell számolni ezzel a kölcsönhatással a kardiovaszkuláris kórtani következményekben is.

Barhoumi és munkacsoportja⁸⁶ igazolta a macrophagok és a T-helper sejtek szerepét az angiotenzin II-indukált hypertonia és vaszkuláris károsodás kialakulásában, míg a szupresszor T-sejtek az angiotenzin hatását visszaszorítják.

A natív immunrendszer a Toll-like receptor, adrenerg és cholinerg, illetve az angiotenzináz receptorok közvetítésével kapcsolja be a gyulladással történőket a hipertóniás kórfolyamatba. A proinflammatorikus irányú egyensúlyvesztés provokatív szerepet játszhat a hipertóniában, amelyet a szupresszor T-sejtek aktivitása fékez vagy megelőz a natív és az adaptív immunitás sejtvonalán egyaránt. A gyulladással járó folyamatot csökkentő paraszimpatikus, vagus befolyás hipertóniában zavart szenved, így az NFkappaB aktivitást csökkentő hatás gyengül.

Népegészségügyi súlyú betegségek pszichoimmunológiája

Daganatképződés pszichoimmun befolyás alatt

Pusztán feltevéseink vannak a malignus átalakulást illető esetleges pszichobiológiai befolyás mechanizmusaira, mint amilyen a DNS repair, a kromoszomális instabilitás, vagy a transzformált, ám nyugvó állapotban levő sejtek által kínált támadáspontok. A karcinogének DNS-károsító hatását számos reparáló mechanizmus védi ki, és az immunvédelem is fontos szerepet játszik ezeknek a megváltozott sejteknek a felismerésében és elpusztításában.

Ha a DNS repair folyamatok nem működnek megfelelően, akkor a kóros sejtek túlélése nő. A stressz felelős a tumor szuppresszióért felelős gén, a p53 szabályozásáért Feng és munkatársai⁸⁷ szerint, és a stresszhormonok a DNS repair mechanizmusokat is károsítják Flint és munkatársai⁸⁸ vizsgálataiban.

A szabad zsírsavnak szerepet tulajdonítanak a proliferatív pool növekedésében⁸⁹ és a DNS repair mechanizmusok károsodásában is.⁹⁰

Már említettük, hogy a stressz csökkenti az IL2 termelést, és gyengül az IL2 NK-sejtek és citotoxikus T-sejtek aktivitását serkentő hatása is. A depresszióval járó humorális változások nyomán szintén csökken a DNS repair Dattore és munkatársai⁹¹ szerint. Glaser és munkatársai⁹² számos vizsgálatban igazolta, hogy a stressz közrejátszik a DNS károsodásában és a DNS repair mechanizmusok gyengülésében is. Így például az úsztatás vagy a lábra mért elektromos ütések nyomán a kísérleti állatokban észlelhető ún. SCE mutató (sister chromatid exchange) frekvenciája nő a csontvelősejtekben. Az SCE a genom instabilitásának jele, és kapcsolódik a fokozott rákkockázathoz. Emberi megfigyelések is ezt jelzik, Kiecolt és Glaser a distressz alatt álló, nem pszichotikus depresszívek esetében csökkent DNS repair kapacitást észleltek, szemben a kezelt időszakban észlelt vizsgálati lelettel egy másik tanulmányban. Tomei, Glaser és munkatársai⁹³ a problémamegoldó stresszkihívás kapcsán észlelte, hogy a besugárzással károsított sejtek eltakarításakor a karcinogén forbolészter apoptózist gátló hatása nő a stressz hatására. A depresszió mélysége is összefüggést mutat a besugárzás követő DNS repair kapacitás csökkenésével. Állatkísérletek tanúsága szerint a stresszhatás alá került és karcinogénhatásnak kitett állatoknál a kontrollhoz képest csökken a lép metiltranszferáz szintje, amely enzim szintén nagy szerepet játszik a DNS repair folyamatokban. A fenti adatok joggal sejtetik, hogy a stressz befolyásolja a DNS repair mechanizmusokat, ami a sérült DNS állomány fennmaradásához, és a sejtek malignus elfajulásának fokozott kockázatához vezet Yang és Glaser⁹⁴ szerint.

A NK-sejtek aktivitását csökkentő pszichoszociális befolyás a szervezet „tumorátengedő” képességét, illetve a betegség progresszióját fokozzák. Számos bizonyíték áll rendelkezésünkre, hogy a stressz mellett a

depresszió, a magány és a segítség nélküliség kedvezőtlen hatást fejt ki a daganatbiológiai folyamatokra, az érintett T-sejt csoportokra, NK-sejtekre Zorilla és munkatársai⁹⁵ vizsgálataiban. Levy és munkatársai⁹⁶ I és II stádiumú emlőrákos betegek körében talált fordított összefüggést a distressz és az NK-sejt aktivitás között. Száznolc, az emésztőtraktus rákbetegségében szenvedő betegnél a depresszió és az NK-sejtek (CD56+) száma között találtak fordított összefüggést Nan és munkatársai.⁹⁷ A citotoxikus aktivitással jellemezhető a natural killer sejtek daganatellenes szerepe bizonyos tumorok esetében megmagyarázhatónak tűnik, a NK-sejtek ilyenkor elkötelezetten természetes tumorfelkereső készsége és a tumor elpusztításának képessége révén precancerosus tumorelőző sejtstörvényekkel is megküzdhet a szervezet. A NK-sejtek ilyen szerepe mellett szól az is, hogy *in vitro* daganatsejtek széles körével szemben (melanoma, carcinoma, leukemiasejtek) bizonyultak citolitikus hatásúnak. Ellenpróbaként áll Hanna⁹⁸ vizsgálata, mely során a NK aktivitás defektusai fokozott malignoma fogékonysággal jártak együtt, különösen a lymphomák tekintetében. A NK-sejt-aktivitás a tumornövekedéssel fordított arányosságot mutat. Levy és munkatársai⁹⁹ az előtumor áttétképzése (hónalji nykcs.) és a NK-sejt-aktivitás szintje között fordított arányosságot talált.

A felső légúti fertőzések pszichoimmunológiája

Clover és munkatársai¹⁰⁰ követéses vizsgálata igazolta, hogy a családi stressz összefüggést mutat a felső légúti fertőzések magasabb incidenciájával, és Stone és munkatársai¹⁰¹ szerint kapcsolat igazolható a megnövekedett stressz és a hüléses megbetegedések kockázata között. Az ún. BCCS (British Common Cold Study) keretében 154 férfit és 266 nőt (18 és 54 év között) egészséges személyt fertőztek (sic!) alacsony dózisu légúti vírusokkal (rhinovírus, RSV, koronavírus 229 E) és kontrollként 26 személy kapott fiziológiás sóoldatot. A fertőzés utáni 26. napon a vizsgálati személyeknél mérték az adott vírusok elleni antitestszintet is. Cohen és munkatársai¹⁰² szerint a nagyobb stresszre utaló mutatók, az életesemények, az észlelt stressz, illetve a szorongásos, negatív affektus és a felső légúti tünetek, klinikai kép és a szerológia között szignifikáns kapcsolat állt fenn. A kutatók arra jutottak, hogy a stressz a gazdaszervezet általános védekező képességét rontja, és a vizsgált stresszmutatók arányosságot mutatnak a megbetegedést jelző mutatókkal.

Cohen munkatársaival¹⁰³ egy másik, az ún. Pittsburgh Common Cold Study elnevezésű kutatási projektben, 1993 és 1996 között 125 férfi és 151 nő részvételével vizsgálta a különböző pszichoszociális stresszorok kockázati szerepét a légúti fertőzés kapcsán. A családi, házastársi konfliktusok okozta stressz, a barátokkal való konfliktusok háromszor nagyobb betegségkockázatot mutattak, mint az ilyen stresszortól mentes vizsgálati alanyok esetében.

A tartósan munkanélküli vagy alulfoglalkoztatott sze-

mélyeknél ötszörös volt a kockázat a stresszmentes személyekkel összevetésben. A stresszor fennállásának tartama korrelációt mutatott a betegségkockázattal. A szociális izoláció (már a minimális 1–3 kapcsolat is) többszörözte a betegségkockázatot (OR 4,2) szemben a széles és változatos kapcsolati körrel rendelkezőkkel szemben. Cohen és munkatársai a légúti fertőzéseket befolyásoló pszichoszociális tényezők mediátoraiként a Pittsburgh Common Cold Study keretében a citokineket is mérlegre tették, mert Ackerman és munkatársai¹⁰⁴ kimutatták, hogy a pszichológiai stresszorok aktiválják az IL-1, IL-6, alfa és gamma TNF citokinek termelését. Az IL-6 a felső légúti hurut klinikai tünetességét fokozza.

Az érlemeszedés mint gyulladási folyamat

Hatvan éve ismert, hogy A típusú személyiséggel rendelkező emberekben hétszer gyakoribb a klinikai koszorúérbetegség előfordulása, mint a B típusú személyiséggel rendelkezőknél.¹⁰⁵ Az A típusú személyiség és viselkedés toxikus tényezője nem a versengő munkaholizmus, hanem a kihívó helyzetekben tanúsított harag, cinizmus és ellenségeskedés, amire az IL-6 emelkedés is jellemző.¹⁰⁶

Ezek az egészséglélektani kockázati jellemvonások fokozott katekolaminválasztással, illetve erőteljesebb neurovegetatív aktivitással társulnak. Az akut és krónikus stresszorok fokozzák a trombocytáaggregáció kockázatát a hemosztatikus faktorok és az akutfázis proteinek szintjének növelésével Ho és munkatársai¹⁰⁷ szerint. Úgy tűnik, hogy a magasabb CRP-szint összefüggésben áll a szívinfarktus ismétlődő kockázatával és a hirtelen halállal is, de hasonló eredményeket kaptak más gyulladási markerekkel is, mint például az interleukin-6 (IL-6) és a szérumamiloid-A (SAA). Mindezek alapján a hs-CRP a szív- és érrendszeri kockázat szűrési elemeként javasolta az Amerikai Kardiológus Szövetség (AHA), ahogy azt Pearson és mstai¹⁰⁸ összefoglaló tanulmányában olvashatjuk.

A depresszió, a szorongás és a krónikus stressz független kockázati tényezőnek tekinthetők az ISZB-ben. Nikkheslat munkatársaival⁵⁴ a depresszió és az ischaemiás szívbetegségek között a gyulladási folyamatokat joggal jelöli meg kulcstényezőként, különös tekintettel a kiszámíthatatlan krónikus stresszorok, a depresszió és kardiovaszkuláris zavarok között kapcsolatot teremtő gyulladási szignálfolyamatokra.

Ilyen változók a depresszió során Maes és munkatársai⁵⁵ által megfigyelt akut fázis proteinek, a keringő komplementszint növekedése, gyulladáskeltő citokinek, az IL-1 β , az IL-2, az IL-6, az IL-8, az IL-12, a TNF- α , és az interferon- γ (INF- γ) szintjének emelkedése.

Suarez és munkatársai¹⁰⁹ szerint a depresszív tünetek arányosságát mutatnak az IL-1 alfa, IL-1-béta, IL-8, monocyta kemotaktikus protein és TNF-alfa citokinekkel. A depressziós ISZB betegeknek a CRP, IL-6, és a VEGF (vaszkuláris endothelialis növekedési tényező) magasabb szintjét észlelhetjük a nem depressziós

ISZB betegekhez képest, és a HHM-tengely aktivitása eltérést mutat, a glükokortikoid receptor rezisztenciával együtt.

Kop és munkatársai¹¹⁰ szerint bár a depresszió mértéke korrelációt mutatott a CRP- és IL-6-szintekkel, a többváltozós elemzés arra utalt, hogy a klasszikus kardiovaszkuláris kockázati tényezők mellett a depresszió és a gyulladás egyaránt független változónak tekinthető.

Összefoglalás helyett

Pszichoimmunológia, életmódorvoslás, network medicina

Alessi és Bennett¹¹¹ a pszichoimmunológia egészségpszichológiai jelentőségét hangsúlyozva emeli nép-egészségügyi rangra ezt a szemléletmódot, amelyben az egészséglélektani képzettségű szakembereknek fontos szerepet szánnak.

Maga az egészséglélektan kínálja az integratív logikát, hiszen ez a pszichológia mellett a pszichoszomatikus gyógyászzal, orvosi szociológiával és epidemiológiával is érintkező diszciplína maga is interdiszciplináris perspektívát kínál az egészségre gyakorolt biopszichoszociális hatások értelmezéséhez.

A szerzők víziója egy olyan egészségügyi szervezeti integrációt vázol fel, melyben a csoportpraxis-szerűen együttműködő klinikai területekhez csatlakozhatnak az egészségpszichológusok, az életmód-tanácsadók, sőt a helyi egészségpolitikában és egészségkommunikációban résztvevő professzionális és civil közreműködők is szerepet kaphatnak.

Ez a megközelítés az integrált prevenció, szűrés és kezelés keretében a pszichoedukációt, az életmódorvostani megközelítést is a gyógyítás szerves részévé teszi. A szociálpszichoimmunológiai ismeretekkel összhangban az életmódbeli és pszichológiai beavatkozások a mentális és fizikai krónikus betegségek sokrétű kezelési protokolljának részévé tehetők. Alessi és Bennett hangsúlyozza, hogy az egészséget meghatározó egyéni szintű tényezőknél túl a betegségekre gyakorolt társadalmi és ökológiai hatások felismerése és kezelése is része ennek a komplex szemléletnek. A kognitív és érzelmi pszichoimmun kockázati tényezők mellett magatartási és életviteli tényezők is szerepet játszanak a stresszhelyzetek elhúzódó immunológiai következményeiben. Az elégtelen testmozgás, az egészségrontó alvási szokások, az elhízás, dohányzás, drogfogyasztó magatartás mind közrejátszhat az immunállapot változásaiban, hozzájárulhatnak a proinflammatorikus citokinek fokozott termeléséhez, és a társuló depresszió is kedvezőtlen pszichoimmun mintázathoz vezet.

Az életmódorvostan a hálózatalvú orvosi szemlélet és gyakorlat jellegzetes és nagy távlatokat nyitó interdiszciplináris területe. Hálózatalvú, mert a biopszichoszociális hálózatrétegek bizonyíték alapú kutatásán alapul, és a vizsgált szintek a beavatkozás számára is

több szinten kínálnak támadáspontokat. A különböző kórképek és az életmód, életminőség, a személyiség-mintázatok, viselkedésepidemiológiai adatok közötti kapcsolatok az új közegészségügy és a magatartástudomány kutatási adatai alapján tisztázzák a (gyakran) körkörös és hálózatalvú oksági kapcsolatokat.

Az életmódrvostan „öt parancsolata”: a dohányzásmentesség, alkoholtól maximum egy deci vörösbor naponta, a napi ötszöri zöldség- és gyümölcsfogyasztás, a heti 150 perc dinamikus testmozgás, sport és a 25 kg/m² BMI a jelen munka alapján mind értelmezhető pszichoimmunológiai hálózatalvú keretben. Hiszen mind az obesitas és a kardiovaszkuláris gyulladás, mind a depresszió és annak immunológiai következményei PNI hálózatba fogják a zsírszövet endokrin funkcióit, és ez történik a miokinetet termelő és az idegrendszeri működést is befolyásoló aktív izomrendszerrel is. A szerhasználatot, a kémiai komforterek torzult megküzdést eredményező használatát korlátozó elvek is érintik az optimális immunműködést. A napi ötszöri zöldség és gyümölcsfogyasztás a nyomelemek révén is segíti az optimális immunműködést.

A pszichoszociális folyamatok, személyiségjegyek, attitűdök és habitusok és az életmódrvostani, az egészségmagatartással kapcsolatos magatartásmódosítási eszközök érthetővé teszik a betegedukáció, betegvezetés és életmódtanácsadás, és a viselkedésterápiás elemek fontosságát. A megküzdési készségek, coping jellemzők befolyásolása, a beteg érzelmi-hangulati fekvésének terápiás befolyásolása és a társas támogatás minőségének javítása mind fontos terápiás eszközünk. Ezek az erőfeszítések mára a krónikus immunpatológiai és a rákos betegek sztenderd ellátásának is részévé váltak. Különösen nagy hangsúlyváltást jelent az életmódrvostan által a figyelem előterébe vont mozgásterápia és testedzés.

A testedzés is az eredményes stresszcsoökkentő lehetőségek közé tartozik. Ez a hatás akár a gyógyszeres beavatkozással is összemérhető. Például depresszióban a testedzés, fizikai gyakorlatok a Zolofit gyógyszer alkalmazásával összemérhető hatásúak. A testmozgás a gyulladással befolyásolni képes. Ez a hatás kezdetben maga is fizikai stresszorként jelentkezik, és megemeli az IL-6 és a TNF-alfa szintjét, az IL-6 megemelkedése nem proinflammatorikus hatással bír, ellenkezőleg, a citokinek magas szintje antiinflammatorikus mechanizmusokat mozgósít. A huzamosabb testgyakorlás, egyébként tartósan magas gyulladáskeltő citokinekkel jellemezhető személyeknél csökkenti a gyulladást. Ez az ún. inflamm-aging esetében, az időseket jellemző enyhe gyulladással, magasabb citokinszintre is igaz.

Starkweather¹¹² vizsgálatában 10 hétig tartó vizsgálat keretében heti öt napon, a maximális terhelés 60%-áig tartó 30 perces sétákkal terheltek a 60 és 90 év közötti alanyokat és 10 fizikailag inaktív személy képezte a kontrollcsoportot. Az erőteljesebb testmozgásra készített egyének szignifikánsan alacsonyabb

stresszről, jobb hangulatról és életminőségről számoltak be. Fizikai teljesítőképességük, mentális frissességük is jobbnak bizonyult. Pszichoimmunológiai tekintetben a legfontosabb, hogy jelentős IL-6-szint csökkenést mutattak. Kohut és munkatársai¹¹³ 83 fős csoportban, 64 és 87 év közötti idősek személyénél alkalmaztak heti háromszor 80%-os kardioterhelést, 10 hónapig. A testgyakorlatok egészséglélektani hatásai egyértelműen pozitívak voltak, csökkent a depresszió, javult az optimizmus, a rugalmasság és koherenciaérzet. A kardiogyakorlatok a CRP, IL-6, IL-18 szinteket csökkentették, és javult a TNF-alfa szintje is. Mindez független volt a depressziótól, optimizmustól és a koherenciaérzettől. Pozitív hatással volt a sebgyógyulásra.

Hamer és Steptoe¹¹⁴ 207 személyen vizsgálták a mentális stressz és az edzettség összefüggéseit. Azok, akik edzetlenek voltak, magasabb systolés vérnyomást és alacsonyabb fittséget mutattak, és a magasabb systolés vérnyomás magasabb IL-6 szinttel és stresszre adott TNF-alfa válasszal társult.

A stresszhatásra megfigyelt TNF-alfa válasz ötszörös volt az edzetlenek között az edzett és fitt kontrollcsoporttal szemben, a fizikailag fitt személyek stresszre alacsonyabb gyulladással választ produkáltak. Az edzésprogramban fontos a fokozatosság, a nagy szívfrekvencia fokozódással társuló tréning akár poszttraumás stresszt is okozhat, a fokozatosság testi és lelki értelemben is segíti az adaptációt.

Az intézményi hálózat

A szociálpszichoimmun hálózatok több irányú támadáspontot kínálnak. A betegszerep biztonsága, a beteg megfelelő ellátását kínáló intézményrendszer szocioökonomiai feltétel.

A pszichoimmunológiai diagnosztika az érintett betegségek ellátó szakorvosi rendelőhálózat gyakorlatába illeszthető, a klinikai szakpszichológusok széles köre, és a pszichoterápiás végzettségű orvosok nagy száma ezt a feltételt biztosítani képes. Bár a pszichoimmunológia oktatása többnyire szabadon választható elemként emberöltőnyi idő óta jelen van a graduális orvos- és pszichológusképzésben, azonban ez az intézményrendszer bővítése esetén lépésváltást, ilyen irányú licenszvizsgát kínáló szakképzést igényel.¹¹⁵

A pszichoimmunológiai szempontból kockázati helyzetű népességeszámára az üzemorvosi ellátási rendszer intézményes keretét kínálhat a klinikai szakpszichológusi kompetenciák (tesztpszichológiai, pszichofiziológiai szűrési gyakorlat, életmódtanácsadás, kognitív-viselkedésterápiás eszközök, relaxációs kezelés stb.) integrálása révén.

Az osztályos klinikum számára is kiegészítő terápiás eszközöket kínál a PNI terápiás fegyvertára, a krónikus stressz és a gyulladással kapcsolatos folyamatok, a gyakori komorbid depresszió kezelése is igényli a pszichoterápiás segítséget. A stresszmenedzsment intervenciók a tartós pszichológiai stresszhatásoktól szenvedők számára nyújtanak segítséget, ahogy azt Antoni és mun-

katársai,³⁰ Goodkin¹¹⁶ vizsgálatai igazolták. Ezért a pszichoimmun terápia a neuroimmun folyamatok homeosztázisának, illetve allosztatikus optimumának helyreállítására törekszik, és ezt több szinten kísérli meg a „*hálózatok hálózatának*” terápiáját kínálva.

A krónikus pszichoszociális stressz függ a környezetet *szubjektív* értelmezésétől, ahogy azt a depresszió „*szociális szignál transzdukciós*” elmélete, és a fenyegető „*környezeti kihívásokra adott konzervált transzkripció válasz*” kapcsán láttuk már. A tágabb és szűkebb társadalmi hálózatok, az egyén személyes, régi és aktuális élettörténeti eseményeiből szövődő narratív hálójá, a személyiség tartós jegyeivel (féltekei eltérések, A vagy C típus személyiségmintázat) kapcsolatot tartó észlelési, értékelési sémái mind érintik a „hubként” is értelmezhető HHM tengely stresszélettani működésmódját. De ilyen lehet a személyes élet értelmét érintő súlyos veszteségek hatása is a viselkedést szervező neurofiziológiai hálózatokra, a HHM-tengely szabályozási köreire.

Ilyen szocioszomatikus jelenség lehet a kontrollálatlan stresszorhatás elővételezése, amely azonnal megnyilvánul a transzkriptomális szintű változásokban. Az így értelmezett „szociális szignál transzdukciós” pályákat a szimbolikus, elővételezett és elképzelt veszélyek is aktiválhatják. Mindezen szenzitizáló pályák önfenntartó mechanizmusként fennmaradhatnak a traumatikus vagy vélt fenyegetettség után hónapokkal is.

Ezért a kognitív-viselkedésterápiának nagy szerepe van a kóros gondolkodási sémák rendezésében. A családterápiát, tranzakcióanalízist, csoportterápiás eszközöket, az empátiafejlesztő és asszertivitás tréningeket, a sématerápiát, integratív terápiákat a szűkebb szociális hálózatokat célzó terápiának tekinthetjük. A pszichoterápiás módszerek valójában egyszerre hatnak a külső és a belső környezettel való viszonyra, így holisztikus módon a társas-folyamatoktól a neuroimmun organikus mélységekig terjed befolyásuk. A pszichoszociális hálózati és feltérképezhető élettörténeti mintázatok mind szocioszomatikus kockázati tényezőként értelmezendők. Ezt a mindennapos életvitelt támogató, prevenciósz fejlesztő tréning lehetőséget kínálja a Williams Életkészségek program.¹¹⁷ A pszichoimmunológiai állapotot igazoltan javítja, az NK-sejt aktivitást fokozza, a kortizolszintet csökkenti a pszichofitness¹¹⁸ hármas parancsolata: kacagj,¹¹⁹ kocogj,¹²⁰ lazíts.¹²¹

A társas viszonyok szociális hálózatképei, dominancia-szubmisszió, társas támogatás versus kirekesztettség, magány, siker, elismerés versus rangvesztés és kiközösítés utal ezen egzisztenciális végletekre. Az emberi konfliktusokból, abúzusból is táplálkozó poszttraumatikus tünetegyüttesek egyben sajátos betegséglelő állapotú, kockázati helyzetekké válhatnak. A szociális kontextus tehát újra és újra komoly befolyást gyakorolhat a neuroendokrin és immunológiai hálózatok folyamataira, amelyek az evolúció archaikus mély-

ségeiben rögzültek, és mi testi örökségként éljük meg erejüket.

A kiterjesztett értelmezési tartománnyal jellemezhető új tudományterület, a hálózatelvű szocioszomatikus¹²² szemlélet tehát azt a személyre szabott orvoslást szolgálja, amelynek gyújtópontjában a környezetébe foglalt, mindig sajátos és egyedi beteg áll.

Irodalom

1. **Lázár I:** Pszichoneuroimmunológia. Végeken Kiadó, 1991, Budapest.
2. **Solomon GF:** Immune & Nervous system interactions. An analytic bibliography supporting key postulates on communication links, similarities and implications. California, Foundation 1995.
3. **McEwen BS:** Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. Ann N Y Acad Sci 1998; **840**: 33-44.
4. **Oken BS, Chamine I, Wakeland W:** A systems approach to stress, stressors and resilience in humans. Behav Brain Res 2015; **282**: 144-154.
5. **Berczi I:** New Insights to Neuroimmune Biology. Elsevier Insights 2013.
6. **Straub RH, Cutolo M:** Psychoneuroimmunology – developments in stress research. Wien Med Wochenschr 2018; **168**: 76-84.
7. **Ader R, Felten DL, Cohen N (eds):** Psychoneuroimmunology. Third Edition Academic Press, San Diego: 1991.
8. **Egle UT, Heim C, Strauss B és mtsai:** Psychosomatik Neurobiologisch fundiert un evidenzbasiert. Kohlhammer Verlag 2020.
9. **Blalock JE:** The syntax of immune-neuroendocrine communication. Immunol Today 1994; **15**: 504-511.
10. **Muscattell KA, Katarina Dedovic K és mtsai:** Neural mechanisms linking social status and inflammatory responses to social stress. Soc Cogn Affect Neurosci 2016; **11**: 915-922.
11. **Lázár I:** The Network Paradigm: New Niches for Psychosomatic Medicine. in Psychosomatic Medicine ed by Ignacio Jáuregui Lobera InTech 2020.
12. **Suarez EC:** Joint effect of hostility and severity of depressive symptoms on plasma interleukin-6 concentration. Psychosom Med 2003; **65**: 523-527.
13. **Miller GE, Dopp JM, Myers és mtsai:** Psychosocial predictors of natural killer cell mobilization during marital conflict. Health Psychol 1999; **18**: 262-271.
14. **Denson ThF, Spanovic M, Miller N:** Cognitive appraisals and emotions predict kortizol and immune responses: A meta-analysis of acute laboratory social stressors and emotion inductions. Psychol Bull 2009; **135**: 823-853. DOI: 10.1037/a0016909
15. **Lázár I:** Szocioszomatika új keretekben. Orvosképzés 2022; **97**: 342-351.
16. **Lázár I:** At the Cradle of Psychobiological Risks: Distorted Attachment Organizations in Human Ecological and Evolutionary Contexts. in Paulina Watson (ed.) Social Behavior Evolutionary Pathways, Environmental Influences and Impairments. 2014 Nova Publishers, New York.
17. **Felitti VJ, Anda, RF, Nordenberg D és mtsai:** Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults: The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. Am J Prev Med 1998; **14**: 245-258.

18. **Lázár I:** Szociálpszichoimmunológia In: Buda B, Kopp M (szerk.) Magatartástudományok. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2001, 227-266.
19. **Bierhaus A, Wolf J, Andrassy M mtsai:** A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. Proc Natl Acad Sci USA 2003; **100:** 1920-1925.
20. **Dragos D, Tanasescu MD:** The effect of stress on the defense systems. J Med Life 2010; **3:** 10-18.
21. **Blalock JE:** The immune system as the sixth sense. J Intern Med 2005; **257:** 126-138.
22. **Tracey KJ:** The inflammatory reflex. Nature 2002; **420:** 853-859.
23. **Elenkov IJ, Chrousos, GP:** Stress hormones, Th1/Th2 patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. Trends in Endocrinology Metabolism 1999; **10:** 359-368.
24. **Agarwal SK, Marshall GD:** Beta adrenergic modulation of human type 1/ type 2 cytokine balance. J Allergy Clin Immunol 2000; **105:** 91.
25. **Fishman D, Faulds G, Jeffery R és mtsai:** The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. J Clin Invest 1998; **102:** 1369-1376.
26. **Cole SW, Arevalo J, Takahashi R és mtsai:** Computational identification of gene-social environment interaction at the human IL6 locus. PNAS 2010; **107:** 5681-5686.
27. **Chen M, Lacey RE:** Adverse childhood experiences and adult inflammation: Findings from the 1958 British birth cohort. Brain Behav Immunity 2018; **69:** 582-590.
28. **Miller GE, Rohleder N, Cole SW:** Chronic interpersonal stress predicts activation of pro- and anti-inflammatory signaling pathways 6 months later. Psychosom Med 2009; **71:** 57-66.
29. **Slavich GM, Cole SW:** The Emerging Field of Human Social Genomics. Clinical Psychol Sci 2013; **1:** 331-348.
30. **Antoni MH:** Psychosocial stressors and stress management with HIV1 seropositive and seronegative gay men. Int Rev Psychiatry 2009; **3:** 385-402.
31. **Kiecolt-Glaser JK, Garner W, Speicher C, és mtsai:** Psychosocial modifiers of immunocompetence in medical students. Psychosom Med. 1984; **46:** 7-14.
32. **Lázár I:** Gyakorlati pszichoimmunológia. Immunrendszeri megbetegedések. In: Kopp M, Berghammer R (szerk.) Orvosi Pszichológia 2009: 388-413. Medicina Könyvkiadó, Budapest.
33. **Lázár I:** At the Cradle of Psychobiological Risks: Distorted Attachment Organizations in Human Ecological and Evolutionary Contexts in Paulina Watson (ed.) Social Behavior Evolutionary Pathways, Environmental Influences and Impairments 2014. Nova Publishers, New York.
34. **Fagundes ChP, Glaser R, Kiecolt-Glaser JK:** Stressful Early Life Experiences and Immune Dysregulation across the Lifespan. Brain Behav Immun 2013; **27C:** 8-12.
35. **Felitti, VJ, Anda RF, Nordenberg D és mtsai:** Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults: The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. Am J Prev Med 1998; **14:** 245-258.
36. **Dube SR, Fairweather D, Pearson WS és mtsai:** Cumulative childhood stress and autoimmune diseases in adults. Psychosom Med 2009; **71:** 243-250.
37. **Dong M, Anda RF, Felitti VJ és mtsai:** The interrelatedness of multiple forms of childhood abuse, neglect, and household dysfunction. Child Abuse Negl 2004; **28:** 771-784.
38. **Weil JL:** Early Deprivation of Empathic Care. 1st Edition International Universities Press, 1992.
39. **Schmeling-Kludas CH, Odensass CH:** Psychosomatik im allgemeinen Krankenhaus: Problemspektrum bei einer Zufallsstich; probe von 100 internistischen Patienten. Psychother Psychosom Med Psychol 1994; **44:** 372-381.
40. **Segerstrom SC, Miller GE:** Psychological Stress and the Human Immune System: A Meta-Analytic Study of 30 Years of Inquiry. Psychol Bull 2004; **130:** 601-630.
41. **Chrousos GP:** Stressors, Stress, and Neuroendocrine Integration of the Adaptive Response. The 1997 Hans Selye Memorial Lecture. Ann N Y Acad Sci 1998; **851:** 311-335.
42. **Kasakura S:** A role for T-helper type 1 and type 2 cytokines in the pathogenesis of various human diseases. Rinsho Byori 1998; **46:** 915-921.
43. **Kiecolt-Glaser JK, Preacher KJ, MacCallum RC és mtsai:** Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. PNAS 2003; **100:** 9090-9095.
44. **Cohen S, Janicki-Deverts D, Doyle WJ és mtsai:** Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. Proc Natl Acad Sci USA 2012; **17(109):** 5995-5999.
45. **Miller GE, Cohen S, Ritchey AK:** Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid-resistance model. Health Psychol 2002; **21:** 531-541.
46. **Katon W, von Korff M, Lin E:** A randomized controlled trial of psychiatric consultation with distressed high-utilizers. General Hospital Psychiatry 1992; **14:** 86-98.
47. **Hemingway H, Marmot M:** Evidence-based cardiology: psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease: systematic review of prospective cohort studies. BMJ 1999; **318:** 1460-1467.
48. **Maes M:** Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1995; **19:** 11-38.
49. **Dilman VM, Ostrooumova M:** Hypothalamic, metabolic and immune mechanisms of the influence of stress and the tumor process. In: Fox BH and Newberry BH (eds.): Impact of Psychoendocrine Systems in Cancer and Immunity. Toronto, Hogrefe, 1984, 5.
50. **Sheline Y:** Depression and the Hippocampus: Cause or Effect? Biol Psych 2011; **70:** 308-309.
51. **Schleifer SJ, Keller SE, Bond RN és mtsai:** Major depressive disorder and immunity. Role of age, sex, severity, and hospitalization. Arch Gen Psychiatry. 1989; **46:** 81-88.
52. **Herbert TB, Cohen S:** Depression and immunity: A meta-analytic review. Psychol Bull 1993; **113:** 472-486.
53. **Covelli V, Passeri ME, Leogrande D és mtsai:** Drug targets in stress-related disorders. Curr Med Chem 2005; **12:** 1801-1809.
54. **Nikkheslat N, Zunszain PA, Horowitz MA és mtsai:** Insufficient glucocorticoid signaling and elevated inflammation in coronary heart disease patients with comorbid depression. Brain Behav Immun 2015; **48:** 8-18.
55. **Maes M:** Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2011; **29(35):** 664.

56. **Marsland AL, Sathanoori R, Muldoon MF és mtsai:** Stimulated production of interleukin-8 covaries with psychosocial risk factors for inflammatory disease among middle-aged community volunteers. *Brain Behav Immun* 2007; **21**: 218-228.
57. **Meaney MJ, Bhatnagar S, Larocque S, és mtsai:** Early environment and the development of individual differences in the hypothalamic-pituitary-adrenal stress response. In C. R. Pfeffer (Ed.): *Severe stress and mental disturbance in children*. American Psychiatric Association. 1996, 85-127.
58. **Elenkov IJ, Chrousos GP:** Stress hormones, Th1/Th2 patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 1999; **10**: 359-368.
59. **Rook GAW, Raison CL, Lowry CA:** Microbial 'old friends', immuno-regulation and socioeconomic status. *Clin Exp Immunol* 2014; **177**: 1-12. DOI: 10.1111/cei.12269
60. **Sternberg EM:** Neuroendocrine regulation of autoimmune/inflammatory disease. *J Endocrinol* 2001; **169**: 429-35.
61. **Houdenhove B, van Den Eede FP, Luyten P:** Does hypothalamic-pituitary-adrenal axis hypofunction in chronic fatigue syndrome reflect a 'crash' in the stress system? *Med Hypotheses* 2009; **72**: 701-5.
62. **Pace TWW, Fang Hu, Miller AH:** Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression *Brain Behav Immun* 2007; **21**: 9-19.
63. **Naugler WE, Karin M:** The wolf in sheep's clothing: the role of interleukin-6 in immunity, inflammation and cancer. *Trends Mol Med* 2008; **14**: 109-119.
64. **Franceschi C, Bonafè M, Valensin S és mtsai:** Inflammaging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* 2000; **908**: 244-54
65. **Akbari O, Umetsu DT:** Role of regulatory dendritic cells in allergy and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005; **5**: 56-61.
66. **Bernton E, Hoover D, Galloway R és mtsai:** Adaptation to chronic stress in military trainees. *Ann N Y Acad Sci* 1995; **774**: 217-231.
67. **Elenkov IJ, Chrousos GP:** Stress Hormones, Proinflammatory, and Antiinflammatory Cytokines and Auto-immunity. *Ann N Y Acad Sci* 2002; **966**: 290-303.
68. **Thepen T, Langeveld-Wildschut EG, Bihari IC és mtsai:** Biphasic response against aero-allergen in atopic dermatitis showing a switch from an initial TH2 response to a TH1 response in situ: an immuno-cytochemical study. *Allergy Clin Immunol* 1996; **97**: 828-837.
69. **Turnbull AV, Rivier CL:** Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Physiol Rev* 1999; **79**: 1.
70. **Tausk FA, Elenkov I, Paus R és mtsai:** Stress and Immunity. In: Gaspari AA, Tyring SK (eds.): *Clinical and Basic Immunodermatology*. London: Springer London, 2008, 45-65.
71. **Ionescu G, Kiehl R:** Monoamine and diamine oxidase activities in atopic eczema. *Allergy* 1988; **43**: 318-319.
72. **Buske-Kirschbaum A, Gierens A, Höllig H és mtsai:** Stress-induced immunomodulation is altered in patients with atopic dermatitis. *J Neuroimmunol* 2002; **129**: 161-167.
73. **Meagher LC, Cousin JM, Seckl JR és mtsai:** Opposing effects of glucocorticoids on the rate of apoptosis in neutrophilic and eosinophilic granulocytes. *J. Immunol* 1996; **156**: 4422-4428.
74. **Chikanza IC, Chrousos G, Panayi GS:** Abnormal neuroendocrine immune communications in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest* 1992; **22**: 635-637.
75. **Grossman A, Besser GM:** Opiates control ACTH through a noradrenergic mechanism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982; **17**: 287-290.
76. **Webster J, Tonelli L, Sternberg EM:** Neuroendocrine regulation of immunity. *Annu Rev Immunol* 2002; **20**: 125-163.
77. **van Everdingen AA, Jacobs JW, van Reesema S és mtsai:** Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 2002; **136**: 1-12.
78. **Rohleder N, Aringer M, Boentert M:** Role of interleukin-6 in stress, sleep, and fatigue *Ann N Y Acad Sci* 2012; **1261**: 88-96.
79. **Glaser R, Kennedy S, Lafuse WP és mtsai:** Psychological stress-induced modulation of interleukin 2 receptor gene expression and interleukin 2 production in peripheral blood leukocytes. *Arch Gen Psychiatry* 1990; **47**: 707-712.
80. **Abraham E:** Effects of stress on cytokine production methods. *Arch Exp Pathol* 1991; **14**: 45-62.
81. **Han LN, Jang J, Wang X és mtsai:** Th17 cells in autoimmune diseases. *Front Med* 2015; **9**: 10-19.
82. **Maddur MS, Miossec P, Kaveri SV és mtsai:** Th17 cells: biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies. *Am J Pathol* 2012; **181**: 8-18.
83. **Bouma G, Strober W:** The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2003; **3**: 521-533.
84. **Gong Y, Lin Y, Zhao N és mtsai:** The Th17/Treg Immune Imbalance in Ulcerative Colitis Disease in a Chinese Han Population *Mediators of Inflammation*. 2016; Article ID7089137, 6.
85. **Singh MV, Chapleau MW, Harwani SC és mtsai:** The immune system and hypertension. *Immunol Res.* 2014; **59**: 243-53
86. **Barhoumi T, Kasal DA, Li MW és mtsai:** T regulatory lymphocytes prevent angiotensin II-induced hypertension and vascular injury. *Hypertension* 2011; **57**: 469-76.
87. **Feng Z, Liu L, Zhang C és mtsai:** Chronic restraint stress attenuates p53 function and promotes tumorigenesis. *PNAS: USA.* 2012; **109**: 7013-7018.
88. **Flint MS, Baum A, Chambers WH és mtsai:** Induction of DNA damage, alteration of DNA repair and transcriptional activation by stress hormones. *Psychoneuroendocrinology* 2007; **32**: 470-479.
89. **Antoni MH:** Psychosocial stressors and stressmanagement with HIV1 seropositive and sero-negative gay men. *International Reviews in Psychiatry* 1991; **3**: 385-402.
90. **Dilman VM, Ostrooumova M:** Hypothalamic, metabolic and immune mechanisms of the influence of stress and the tumor process. In: Fox BH and Newberry BH, eds. *Impact of Psychoendocrine Systems in Cancer and Immunity*. Toronto: Hogrefe, 1984, 5.
91. **Dattore P J, Shontz FC, Coyne L:** Premorbid personality differentiation of cancer and noncancer groups: A test of the hypothesis of cancer proneness. *J Consult Clin Psychol* 1980; **48**: 388-394.
92. **Glaser R, Thorn BE, Tarr KL és mtsai:** Effects of stress on methyltransferase synthesis: an important DNA repair enzyme, *Health Psychol* 1985; **4**: 403-412.

93. **Tomei, LD, Kiecolt-Glaser, JK., Kennedy, S és mtsai:** Psychological stress and phorbol ester inhibition of radiation-induced apoptosis in human PBLs. *Psychiatry Res* 1990; **33:** 59-71.
94. **Yang EV, Glaser R:** Stress-induced immunomodulation: implications for tumorigenesis. *Brain Behav Immun* 2003; **17(Suppl 1):** S37-40.
95. **Zorrilla EP, Luborsky L McKay JR és mtsai:** The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review *Brain Behav Immun* 2001; **15:** 199-226.
96. **Levy SM, Herberman RB, Maluish AM és mtsai:** Prognostic risk assessment in primary breast cancer by behavioral and immunological parameters. *Health Psychol* 1985; **4:** 99-113.
97. **Nan K-Y, Wei YCh, Zhou FL és mtsai:** Effects of depression on parameters of cell-mediated immunity in patients with digestive tract cancers. *World J Gastroenterol* 2004; **10:** 268-272.
98. **Hanna N:** In vivo activities of NK cells against primary and metastatic tumors in experimental animals In: Lotzová E. Herberman RB (eds.): *Immunobiology of natural killer cells.* CRC Press Taylor&Francis, 1986.
99. **Levy SM, Herberman RB, Lippman M és mtsai:** Correlations of stress factors with sustained depression of natural killer cell activity and predicted prognosis in patients with breast cancer. *J. Clin. Oncol* 1987; **5:** 348-353.
100. **Clover RD, Abell T, Lome A és mtsai:** Family Functioning and Stress as Predictors of Influenza B Infection. *J Fam Pract* 1989; **28:** 535-539.
101. **Stone AA, Bovbjerg DH, Neale JM és mtsai:** Development of common cold symptoms following experimental rhinovirus infection is related to prior stressful life events. *Behav Med* 1992; **18:** 115-120.
102. **Cohen S, Doyle WJ, Turner RB és mtsai:** Emotional style and susceptibility to the common cold. *Psychosom Med* 2003; **65:** 652-657.
103. **Cohen S:** The Pittsburgh Common Cold Studies: Psychosocial predictors of susceptibility to respiratory infectious illness. *Int J Behav Med* 2005; **12:** 123-131.
104. **Ackerman KD, Martino M, Rock H és mtsai:** Stressor-Induced Alteration of Cytokine Production in Multiple Sclerosis Patients and Controls. *Psychosom Med* 1998; **60:** 484-91.
105. **Friedman M, Rosenman RH:** Association of specific overt behavior pattern with blood and cardiovascular findings. Blood cholesterol level, blood clotting time, incidence of arcus senilis, and clinical coronary artery disease. *JAMA* 1959; **169:** 1286-96.
106. **Puterman E, Epel ES, O'Donovan A és mtsai:** Anger Is Associated with Increased IL-6 Stress Reactivity in Women, But Only Among Those Low in Social Support. *Int J Behav Med* 2014; **21:** 936-945.
107. **Ho RCM, Li FN, Chua ANC és mtsai:** Research on Psychoneuroimmunology: Does Stress Influence Immunity and Cause Coronary Artery Disease? *Ann Acad Med Singapore* 2010; **39:** 191.
108. **Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW és mtsai:** Markers of inflammation and cardiovascular disease application to clinical and public health practice a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the AHA. *Circulation* 2003; **107:** 499-511.
109. **Suarez EC, Lewis JG, R Krishnan RR és mtsai:** Enhanced expression of cytokines and chemokines by blood monocytes to in vitro lipopolysaccharide stimulation are associated with hostility and severity of depressive symptoms in healthy women. *Psychoneuroendocrinology* 2004; **29:** 1119-28.
110. **Kop WJ, Stein PK, Tracy RP és mtsai:** Autonomic Nervous System Dysfunction and Inflammation Contribute to the Increased Cardiovascular Mortality Risk Associated With Depression. *Psychosom Med* 2010; **72:** 626-635.
111. **Alessi MA, Bennett JM:** Mental health is the health of the whole body: How psychoneuro-immunology & health psychology can inform & improve treatment. *J Eval Clin Pract* 2020; **26:** 1539-1547.
112. **Starkweather AR:** The effects of exercise on perceived stress and IL-6 levels among older adults. *Biol Res Nurs* 2007; **8:** 186-94.
113. **Kohut ML, McCann DA, Russell DW és mtsai:** Aerobic exercise, but not flexibility/resistance exercise, reduces serum IL-18, CRP, and IL-6 independent of beta-blockers, BMI, and psychosocial factors in older adults. *Brain Behav Immun* 2006; **20:** 201-209.
114. **Hamer M, Steptoe A:** Association between physical fitness, parasympathetic control, and proinflammatory responses to mental stress. *Psychosom Med* 2007; **69:** 660-666.
115. **Lázár I:** Üres niche-ek évadján: A pszichoszomatikus diskurzus intézményesülésének kérdései. *Mentálhigiéné és Pszichoszomatika* **19:** 3.
116. **Goodkin K, Feaster DJ, Asthana D és mtsai:** A bereavement support group intervention is longitudinally associated with salutary effects on the CD4 cell count and number of physician visits. 1998; **5:** 382-391.
117. **Stauder A, Balog P, Kovács M és mtsai:** Williams Élet-Készségek® stresszkezelő és pszichoszociális készségfejlesztő program magyar adaptációja és 10 éves tapasztalatai. *Mentálhigiéné és Pszichoszomatika* 2016; **17:** 81-95.
118. **Bagdy E:** *Pszichofitness. Kacagás, kocogás, lazítás* 1997; Budapest, Animula.
119. **Berk LS, Tan SA, Fry WF és mtsai:** Neuroendocrine and stress hormone changes during mirthful laughter. *Am J Med Sci* 1989; **298:** 390-396.
120. **Pedersen BK, Ullum H:** NK cell response to physical activity: possible mechanisms of action *Med Sci Sports Exerc* 1994; **26:** 140-146.
121. **Zachariae R, Kristensen JS, Hokland P és mtsai:** Effect of Psychological Intervention in the Form of Relaxation and Guided Imagery on Cellular Immune Function in Normal Healthy. *Psychother Psychosom* 1990; **54:** 32-39.
122. **Lázár I:** Szocioszomatika új keretekben. *Orvosképzés* 2022; **97:** 337-408.

Levelezési cím: Dr. Lázár Imre
 Semmelweis Egyetem, Magatartástudományi Intézet, Orvosi Humántudományok Kutatócsoport
 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.
 e-mail: lazimre@net.sote.hu