

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΤΙΤΛΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:

«ΨΥΧΟΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ»



ΣΕΧΛΙΑΔΟΥ ΣΤΑΥΡΟΥΛΑ (Α.Μ. 1803)

**ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:
ΣΙΜΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ**

ΡΕΘΥΜΝΟ 2008

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

A. <u>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	σελ.
A.1. Πρόλογος	2
A.2. Εισαγωγή	2
A.3. Ορισμοί και εξέλιξη της επιστημονικής γνώσης για τη συμβολή των ψυχοκοινωνικών παραγόντων στην ασθένεια και την ίαση	4
A.4. Ορμόνες και ενδοκρινολογικό σύστημα	7
A.5. Νευρικό Σύστημα-Νευρωνικά ανοσοποιητικά μονοπάτια και η σύνδεση τους με μολυσματικές ασθένειες	11
A.6. Ανοσοποιητικό σύστημα	20
B. <u>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ-Κλινικές Εφαρμογές</u>	
B.1. Ο ρόλος του stress στην υγεία και την ασθένεια	29
B.2. Επίδραση Placebo (εικονικού φαρμάκου)	33
B.3. Καρκίνος και ψυχολογικοί παράγοντες	35
B.4. Σχέσεις ανοσίας, ψυχοκοινωνικών παραγόντων και κακοήθων νεοπλασμάτων	39
B.5. Προσωπικότητα και ασθένεια	40
B.6. AIDS	42
B.7. Αυτοάνοσες απομυελινωτικές ασθένειες του Κ.Ν.Σ.	44
Γ. <u>ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</u>	47
Δ. <u>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</u>	50

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A.1. Πρόλογος

Η διασύνδεση ψυχής, σώματος και οι απορρέουσες από αυτήν δυναμικές αποτελούσε πάντα ένα πολύπλοκο πεδίο πρόκλησης για φιλοσόφους και επιστήμονες διαφόρων πεδίων. Τα εργαλεία και οι θεωρητικές βάσεις που προστέθηκαν από την εξέλιξη των νευροεπιστημών, της ψυχολογίας, της ιατρικής, της στατιστικής επιστήμης τον προηγούμενο αιώνα συνέβαλλαν στην συστηματική εξέταση των αλληλεπιδράσεων του κοινωνικού, συναισθηματικού πεδίου με τα εσωτερικά ανθρώπινα φυσιολογικά συστήματα και η εξαγωγή ωφέλιμων μεθόδων και συμπερασμάτων από αυτήν. Τις τελευταίες δεκαετίες με την πληθώρα ερευνητικών εργασιών αναδείχτηκαν οι διαντιδράσεις μεταξύ κοινωνικών, βιολογικών, φυσιολογικών και συμπεριφορικών παραγόντων στην ανάπτυξη και εξέλιξη διαφόρων ασθενειών. Έτσι οδηγούμαστε σε μια πιο ολιστική θεώρηση του ανθρώπου συμπεριλαμβάνοντας τις βιοχημικές σχέσεις του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος και του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος, του ενδοκρινικού συστήματος και του ανοσοποιητικού συστήματος και τις σχέσεις που απορρέουν από συμπεριφορές αντιμετώπισης του στρες.

A.2. Εισαγωγή

Το 1930 ο Hans Selye πρότεινε ότι το stress λειτουργώντας μέσα από νευρωνικά και ενδοκρινολογικά μονοπάτια μπορεί να επηρεάζει την λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος (Berczi, Szelenyi, 1994). Στις μέρες μας η έρευνα έχει δώσει σημαντικά αποτελέσματα στην κατανόηση των παραπάνω μηχανισμών και των ανοσορυθμιστικών λειτουργιών, παρέχοντας την γνώση με την οποία γίνεται κατανοητή η συμμετοχή ψυχοκοινωνικών παραγόντων και συναισθηματικών καταστάσεων στην ανάπτυξη και εξέλιξη μολυσματικών, αυτοάνοσων και νεοπλασματικών ασθενειών. Το νευρικό, ενδοκρινολογικό και ανοσοποιητικό σύστημα μπορούν να θεωρηθούν σαν μέρη ενός ενιαίου αμυντικού μηχανισμού απαραίτητου για την επιβίωση. Η συσχέτιση μεταξύ στρεσογόνων εμπειριών ζωής και αλλαγών στην ανοσοποιητική λειτουργικότητα δεν συνιστά αιτιώδη σχέση μεταξύ του στρες, ανοσοποιητικού συστήματος και ασθένειας, αλλά καταδεικνύει την σημαντικότητα της αλληλεπίδρασης των σωματικών και ψυχικών λειτουργιών.

Ο Selye αναφορικά με το στρες διατύπωσε την θεωρία του για το Σύνδρομο Γενικής Προσαρμογής (General Adaptation Syndrome) και καθόρισε τρία στάδια στην ανάπτυξη του Συνδρόμου:

1. Το στάδιο διέγερσης (alarm stage) κατά το οποίο το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα διεγείρεται και οι άμυνες του οργανισμού κινητοποιούνται (π.χ. φυγή ή μάχη).
2. Το στάδιο αντίστασης ή προσαρμογής (stage of resistance or adaptation) κατά το οποίο η παραπάνω κινητοποίηση οδηγεί σε φυγή ή μάχη.
3. Το στάδιο της εξουθένωσης (stage of exhaustion) κατά το οποίο το συνεχές στρες προκαλεί την προοδευτική κατάρρευση των αντισταθμιστικών μηχανισμών (επίκτητες προσαρμογές) και της ομοιόστασης.

Το στάδιο της διέγερσης ξεκινάει όταν ένας στρεσογόνος παράγοντας διεγείρει τον αδένα της υπόφυσης και το Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα. Η φάση αντίστασης ή προσαρμογής ξεκινάει με τις ορμόνες των επινεφριδίων κορτιζόλη, νορεπινεφρίνη και επινεφρίνη. Η εξουθένωση συμβαίνει όταν το στρες επιμένει και η προσαρμογή δεν είναι επιτυχής, προκαλώντας τελικά βλάβη στην ανοσοαντίδραση, την καρδιακή λειτουργία, την νεφρική λειτουργία (McCance, K, Huether, S, 2002).

Το στρες είναι η απουσία της ομοιόστασης ή μια ανισορροπία στις αρμονικές λειτουργίες του οργανισμού που οδηγεί τον οργανισμό σε προσπάθειες επανάκτησης της ισορροπίας. Η αντίδραση στο στρες κινητοποιεί την απελευθέρωση ισχυρών ορμονών για την αφύπνιση και την διέγερση-ανησυχία. Για παράδειγμα στον άνθρωπο αύξηση των γλυκοκορτικοειδών (το χημικό μονοπάτι του στρες) τείνει να συσχετίζεται με κατάθλιψη, ενώ αύξηση της επινεφρίνης (το ηλεκτρικό μονοπάτι του στρες) συχνά συσχετίζεται με ανησυχία-άγχος. Η έρευνα της ψυχονευροανοσολογίας καταδεικνύει επιτυχώς μεταξύ άλλων ότι το χρόνιο στρες έχει καταστροφικές επιπτώσεις στην υγεία, προκαλώντας μια συνεχή καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος. Σύμφωνα με το βιοψυχοκοινωνικό μοντέλο η υγεία και η ασθένεια είναι αποτέλεσμα της διαντίδρασης μεταξύ βιολογικών, ψυχολογικών και κοινωνικών παραγόντων. Το βιοψυχοκοινωνικό μοντέλο κάνει την διάκριση μεταξύ παθοφυσιολογικών διαδικασιών που προκαλούν την ασθένεια, των αντιλήψεων του ασθενούς για την υγεία τους και τις επιδράσεις αυτών των αντιλήψεων στην υγεία (Brown, Bonello, Pollard, 2005).

A.3. Ορισμοί και εξέλιξη της επιστημονικής γνώσης για τη συμβολή των ψυχοκοινωνικών παραγόντων στην ασθένεια και την ίαση

Σύμφωνα με τον Ronald Glaser η Ψυχονευροανοσολογία ορίζεται ως: «εκείνο το επιστημονικό πεδίο που μελετά τις διαντιδράσεις μεταξύ του κεντρικού νευρικού συστήματος, του ενδοκρινολογικού και του ανοσοποιητικού συστήματος, την επίδραση της συμπεριφοράς και του stress σ' αυτές τις διαντιδράσεις, αλλά και τις επιπλοκές στην υγεία από αυτές. Ακόμη εξετάζει πως οι ψυχολογικές και φαρμακολογικές παρεμβάσεις μπορούν να ρυθμίσουν αυτές τις διαντιδράσεις» (Kaplan,1999). Σύμφωνα με τους Cohen et al. (1997) η Ψυχονευροανοσολογία ορίζεται ως η μελέτη των συμπεριφορικών αλλαγών στην ανοσοποίηση και ανοσολογικών αλλαγών στη συμπεριφορά που είναι αποτέλεσμα της διαντίδρασης μεταξύ νευρικού, ανοσοποιητικού και ενδοκρινολογικού συστήματος.

Κατά την διάρκεια μεγάλων επιδημιών στις αρχές του προηγούμενου αιώνα όπως της γρίπης και της φυματίωσης, οι γιατροί ήδη γνώριζαν πως η πορεία της ασθένειας και η μετάδοση των ασθενειών σχετιζόταν πέρα από συνθήκες καλύτερης υγιεινής και αποστείρωσης και από μη ανοσο-χαρακτηριστικά των ασθενών, όπως η ηλικία, το φύλο, η φτώχεια, το στρες και άλλοι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες που καθόριζαν τόσο την μόλυνση όσο και την θνησιμότητα. Εκτιθέμενα σε φοβογόνα ερεθίσματα τα ζώα επιδεικνύουν μια σύντομη αύξηση στον αριθμό των λευκοκυττάρων τους στην κυκλοφορία του αίματος, μια επίδραση που μεσολαβείται από τα φαγοκύτταρα, νεωτρόφιλα. Αντί να παραμένουν επικολλημένα στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων ή στους ιστούς, τα νεωτρόφιλα φαίνεται να αυξάνονται σε αριθμό και να κινούνται προς την αντιμετώπιση και εγκόλπωση των επιτιθέμενων παθογόνων (Becker et al, 2002).

Στη δεκαετία 1950-1960 διατυπώθηκαν οι πρώτες ιδέες από τους Bacon και συν, για την προσωπικότητα που είναι επιρρεπής για καρκίνο, ενώ συνεχίστηκαν οι έρευνες για την επιβεβαίωση της ορμονοεξάρτησης του καρκίνου, καθώς και οι προσπάθειες συσχέτισης μεταξύ καρκίνου, στρεσογόνων γεγονότων και ψυχολογικών παραγόντων.

Το 1952 οι Bacon, Rennecker και Kulter συσχετίζουν χαρακτηριστικά προσωπικότητας επιρρεπούς σε καρκίνο, μετά από λεπτομερή ψυχαναλυτική εξέταση 40 γυναικών με καρκίνο μαστού, καταλήγοντας ότι είχαν έξι σημαντικά χαρακτηριστικά συμπεριφοράς:

1. μαζοχιστική δομή προσωπικότητας,
2. ανασταλμένη σεξουαλικότητα,
3. ανασταλμένη μητρότητα,
4. ανικανότητα να εκφορτίζονται ή να αντιμετωπίζουν κατάλληλα δυσάρεστα συναισθήματα, όπως: θυμό, επιθετικότητα ή εχθρότητα, που παρουσιάζονται γι' αυτό το λόγο καλυμμένα από προσωπείο ευθυμίας,
5. άλυτη εχθρική διαμάχη με τη μητέρα, διακινούμενη μέσω άρνησης και μη ρεαλιστικής θυσίας και
6. αναβλητικότητα της δόκιμης θεραπείας.

Ο LeShan (1959), κάνοντας μια ανασκόπηση 75 σχετικών εργασιών, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι: «η απώλεια σημαντικής συναισθηματικής σχέσης, ήταν ο πλέον κυρίαρχος ψυχολογικός παράγων, που αναφερόταν αμέσως πριν την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων του νεοπλάσματος». Από αυτή την ανασκόπηση έβγαλε μια από τις πρώτες υποθέσεις, που διατυπώθηκαν για την καρκινογένεση σε σχέση με τα στρεσογόνα γεγονότα ζωής, την κατάθλιψη και ένα μηχανισμό άμυνας του εγώ: την ενδοβολή. Συγκεκριμένα ο LeShan υποθέτει ότι ο καρκίνος μπορεί να είναι αποτέλεσμα της απώλειας ενός αγαπημένου ή σημαντικού για το άτομο προσώπου, ιδίως σε άτομα, που τείνουν να υποφέρουν από αισθήματα έλλειψης ελπίδων, αυτουποτίμησης, κατάθλιψης, και παρουσιάζουν συχνότερα τον ασυνείδητο αμυντικό μηχανισμό της ενδοβολής. Ο τελευταίος, είναι η συμβολική "εσωτερικοποίηση" του αντικειμένου αγάπης ή του αντικειμένου μίσους, έτσι ώστε οι ιδιότητες του ενός ή του άλλου να ενσωματώνονται στο εγώ του ατόμου, και, στην μεν περίπτωση του αντικειμένου αγάπης να ελαττώνεται το άγχος αποχωρισμού, στην δε περίπτωση του αντικειμένου μίσους να βρίσκεται τούτο κάτω από τον έλεγχο του ατόμου, ελαττώνοντας έτσι το άγχος, ή και για να καταστρέφεται εικονικά το αντικείμενο μίσους (Freud A, 1966).

Στα πλαίσια των προσπαθειών να μελετηθεί το στρες σε πειραματικές συνθήκες, για να διαπιστωθούν οι επιπτώσεις, που τυχόν έχει στο ανοσοποιητικό σύστημα, οι τα ευρήματα έδειξαν επινεφριδική υπερτροφία και βραδείες εκφυλιστικές αλλοιώσεις του θύμου αδένου σε πειραματόζωα, μετά από εργαστηριακές συνθήκες στρες, καταστολή της παραγωγής ιντερφερόνης σε παρόμοιες εργαστηριακές συνθήκες. Τούτο σημαίνει στην πράξη, καταστολή της χυμικής ανοσίας, αφού η ιντερφερόνη αποτελεί πρωτεϊνικό προϊόν διέγερσης λευκοκυττάρων, ινοβλαστών ή και τεχνητά μεταμορφωμένων λευκοκυττάρων (Γαρδίκας, 1984). Το 1969, ο Solomon σε πειραματικές συνθήκες

στρες με ποντίκια, βρήκε ότι στην ομάδα που χορηγούσε shock με ηλεκτρικό ρεύμα αμέσως μετά από ένεση ιού, που προκαλεί στα ποντίκια καρκίνο μαστού, ο όγκος αυξανόταν ταχύτερα, σε σύγκριση με την ομάδα, που δεν δεχόταν ηλεκτρικό ρεύμα (Τρίκας, 1997).

Στην πορεία η έρευνα στράφηκε τόσο στην ψυχοπαθολογία, με επικέντρωση στην κατάθλιψη, όσο και στα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας σε σχέση με την εμφάνιση καρκίνου. Σύμφωνα με τους Cox και Mackay από τα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας συσχέτιση με τον καρκίνο βρέθηκε βρισκόταν στην κατηγορία "υποσταθερότητα" του Sjobring και υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ αυτού του χαρακτηριστικού και γυναικών με καρκίνο. Αυτός ο τύπος προσωπικότητας περιλάμβανε τα εξής χαρακτηριστικά: 1) εγκαρδιότητα, 2) ζεστασιά, 3) ακαμψία, 4) ενδιαφέρον για τους άλλους ανθρώπους, 5) επιμέλεια, και 6) τάση να μην εκφράζουν τα συναισθήματά τους όταν καταθλιβονται. Κατά τον Cooper (1984), αυτός ο τύπος προσωπικότητας έχει μια αντιστοιχία με τον τύπο, που περιγράφει ο Eysenck στη δική του ταξινόμηση υπό τον όρο "εξωστρέφεια".

Ο Kissen, το 1969, αναφέρει ο Τρίκας, (1997) διατύπωσε για την καρκινογένεση την υπόθεση, ότι τα στρεσογόνα γεγονότα, σε άτομα με φτωχή συναισθηματική έκφραση, η οποία έχει σαν συνέπεια μειωμένη ικανότητα να μετουσιώνονται οι άλυτες συναισθηματικές διαμάχες πιθανώς να οδηγούν σε κατάθλιψη και απελπισία, οι οποίες καταλήγουν σε καρκίνο. Εδώ γίνεται μία ψυχοδυναμικού τύπου υπόθεση, που βασίζεται σε ένα άλλο μηχανισμό άμυνας του Εγώ: την μετουσίωση, η οποία συνίσταται στην αυτόματη παροχέτευση των απαράδεκτων ενστίκτων ενορμήσεων (σεξουαλικών και επιθετικών), καθώς και των απαράδεκτων ιδεών και συναισθημάτων, σε ανεκτή από το Εγώ και κοινωνικά επιδοκιμαζόμενη, συμπεριφορά (Freud A, 1966).

Το 1978, ο Whitlock υποθέτει ότι η κατάθλιψη ή το στρες προκαλούν πτώση της ανοσίας κατά του καρκίνου, ενώ στα τέλη της δεκαετίας συρρέουν συγκλίνουσες ενδείξεις ότι τα NK κύτταρα (φυσικοί δολοφόνοι), συμβάλλουν θετικά στην άμυνα του οργανισμού κατά του καρκίνου. Τέλος ενισχύεται η υπόθεση ότι στρεσογόνα γεγονότα, που περιλαμβάνουν το στοιχείο της απώλειας, οδηγούν σε κατάθλιψη, αυτή με τη σειρά της οδηγεί σε πτώση της ανοσίας και στη συνέχεια σε αυξημένη τάση εμφάνισης καρκίνου. Ο Fox το 1978, συμπεραίνει ότι το κοινωνικό στρες είναι σχεδόν βέβαιο ότι επιδρά θετικά προς την κατεύθυνση της γενικής νοσηρότητας. Διατυπώνει

μία πολυεπίπεδη υπόθεση καρκινογένεσης, πού περιλαμβάνει τα χαρακτηριστικά προσωπικότητας, τα στρεσογόνα γεγονότα ζωής και την ανοσία (Τρίκας, 1997).

A. 4. Ορμόνες και ενδοκρινολογικό σύστημα

Στις μέρες μας γνωρίζουμε τις σημαντικότερες αλληλεπιδράσεις μεταξύ νευροενδοκρινικών και ανοσοποιητικών αντιδράσεων. Ο αρχικός στόχος μελέτης αυτών των πεδίων ήταν η κατανόηση του πως ο εγκέφαλος και η συμπεριφορά μπορούσαν να επιδράσουν στις ανοσοαντιδράσεις και έτσι να επηρεάσουν την ευαλωτότητα μας στην ασθένεια. Εξάλλου η διαδρομή μεταξύ εγκεφάλου και ανοσοποιητικού συστήματος συχνά διαμεσολαβείται από τις ορμόνες.

Σύμφωνα με τον Blalock (1984), αναφέρουν οι Becker et al (2002) εκτός της απαντητικότητας του στα παθογόνα, το ανοσοποιητικό σύστημα ίσως έχει σχεδιαστεί ώστε να λειτουργεί περισσότερο σαν μια 6^η αίσθηση ικανή να ενημερώνει το υπόλοιπο σώμα τόσο για τον εσωτερικό όσο και τον εξωτερικό κόσμο. Έγινε ακόμη αντιληπτό ότι τα λευκοκύτταρα δεν απαντούν μόνο σε βακτηριακές ή ιογενείς μολύνσεις, αλλά και σε περιβαλλοντικά και συμπεριφορικά ερεθίσματα, σχεδόν όπως οι ορμόνες. Αντίθετα με το ενδοκρινολογικό σύστημα με τους αδένες και το νευρικό με την συγκεκριμένη ανατομία του, τα όργανα του ανοσοποιητικού διασκορπίζονται ευρέως στο σώμα. Ενώ υπάρχουν αρκετά σημαντικά κέντρα στο σώμα όπως ο θύμος αδένας (thymus) και η σπλήνα, οι περισσότερες σημαντικές λειτουργίες πραγματοποιούνται από μεμονωμένα κύτταρα τα οποία μετακινούνται και μπορούν να συσπειρωθούν και να αναπτυχθούν σε άλλες τοποθεσίες, όπου αυτό είναι απαραίτητο. Σε κάθε στιγμή, μόνο το 2% των λευκοκυττάρων μας βρίσκονται στην κυκλοφορία του αίματος και αυτά ακόμη μεταφέρονται σε άλλα μέρη του σώματος, όπως οι λεμφαδένες (lymph nodes) ή σε μια αντίδραση σε έναν ιο στους πνεύμονες.

Το 1972 ο Stoll, ανακοινώνει την κλινική επιβεβαίωση της ορμονοεξάρτησης των καρκίνων προστάτου και μαστού. Το 1974, ο Gisler διαπίστωσε ότι η αυξητική ορμόνη (GH) επιδρά ευνοϊκά στο ανοσοποιητικό σύστημα, αναστρέφοντας την ανοσοκατασταλτική επίδραση των κορτικοστεροειδών, πού και αυτά με τη σειρά τους είναι γνωστό ότι εκκρίνονται υπό στρεσογόνες συνθήκες. Μία υπόθεση του Fox για την καρκινογένεση, είναι η μειωμένη ανοσία, πού επιτρέπει έτσι σε δυνητικά καρκινογόνους παράγοντες να δράσουν, ενώ υπό διαφορετικές συνθήκες δεν θα δρούσαν. Οι Solomon et al, ανακοινώνουν ότι το στρες προκαλεί ελαττωματική

υπερέκκριση ορμονών, προκαλώντας ανοσοκαταστολή και αύξηση της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου, (Τρίκας, 1997), ενώ συγχρόνως οι Weksler και Tutteroth (1974), αναφέρουν μειωμένη κυτταρολυτική δραστηριότητα των T-λεμφοκυττάρων στους ηλικιωμένους, έτσι ώστε να φαίνεται για λίγο ενισχυμένη η υπόθεση ότι η μειωμένη ανοσία εμπλέκεται στην καρκινογένεση.

Ακολούθησαν έρευνες και σε ανθρώπινο υλικό, που άρχισαν να εξετάζουν τις σχέσεις μεταξύ ψυχοκοινωνικού στρες και ανοσίας, δείχνοντας με τα ευρήματά τους ότι όντως η ανοσία μειώνεται με το στρες. Άλλα ερευνητικά δεδομένα σε ανθρώπους, έδειχναν ότι σε καταστάσεις όπου επικρατεί μειωμένη ανοσία, είναι συχνότερη η εμφάνιση ορισμένων κακοήθων νεοπλασμάτων.

Η φυσική κυτταροτοξικότητα, που επιτυγχάνεται μέσω των "φυσικών δολοφόνων κυττάρων" (NK cell), που αποτελεί μηχανισμό αντίδρασης του ανοσοποιητικού συστήματος κατά της ανάπτυξης καρκίνου πλήττεται σε συνθήκες στρες. Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα NK κύτταρα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην άμυνα κατά των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων, και ίσως να προφυλάσσουν από τις μεταστάσεις. Οι φυσικοί δολοφόνοι-κύτταρα (NK cells), έχουν την ικανότητα της αυτόματης αναγνώρισης και εκλεκτικής καταστροφής αφ' ενός μεν των καρκινικών κυττάρων, αφ' ετέρου δε των μολυσμένων με ιούς κυττάρων.

Το ενδοκρινικό σύστημα είναι ένα από τα δύο κύρια συστήματα επικοινωνίας του ανθρώπινου σώματος. Το άλλο είναι το νευρικό για το οποίο θα γίνει λόγος παρακάτω. Το ενδοκρινικό σύστημα αποτελείται από τους ενδοκρινείς αδένες που εκκρίνουν ορμόνες. Οι ορμόνες είναι χημικά μηνυματοφόρα μόρια τα οποία μεταφέρονται μέσω του αίματος, από τους ενδοκρινείς αδένες στα κύτταρα πάνω στα οποία δρουν. Τα κύτταρα τα οποία επηρεάζονται από μια συγκεκριμένη ορμόνη αποτελούν τα κύτταρα-στόχους της ορμόνης. Οι ορμόνες δεν επιδρούν σε όλους τους ιστούς αλλά παρουσιάζουν υψηλή εξειδίκευση. Έτσι η ορμονική ανταπόκριση εξαρτάται από την παρουσία εξειδικευμένων ορμονοϋποδοχέων πάνω στα κύτταρα-στόχους.

Ορμόνες

Η έκκριση των ορμονών ελέγχεται από τριών ειδών εισερχόμενων, στα ενδοκρινικά κύτταρα, σήματα, τα οποία είναι:

1. οι αλλαγές συγκέντρωσης των ιοντικών αλάτων και των θρεπτικών στοιχείων του πλάσματος

2. οι νευροδιαβιβαστές, οι οποίοι εκκρίνονται από τα νεύρα που εμπλέκονται με τα ενδοκρινικά κύτταρα και
3. άλλες ορμόνες ή σε κάποιες περιπτώσεις παρακρινείς-αυτοκρινείς παράγοντες

Η έκκριση των ορμονών επηρεάζεται από περισσότερα του ενός εισερχόμενα σήματα. Για παράδειγμα, η έκκριση της ινσουλίνης ελέγχεται από την εξωκυτταρική συγκέντρωση της γλυκόζης και άλλων θρεπτικών στοιχείων, από τα συμπαθητικά και παρασυμπαθητικά νεύρα, των ινσουλινούχων ενδοκρινών κυττάρων και από αρκετές άλλες ορμόνες, οι οποίες δρουν σ' αυτά τα κύτταρα. (Berczi, Szelenyi, 1994).

Ορμόνες της νευροϋπόφυσης

Η υπόφυση η οποία συνδέεται με τον υποθάλαμο μέσω του χοανοειδούς δακτυλίου, αποτελείται από δύο γεινιάζοντες λοβούς τον πρόσθιο (αδενοϋπόφυση) και τον οπίσθιο (νευροϋπόφυση). Η οπίσθια υπόφυση θεωρείται μια προέκταση του υποθαλάμου και αποτελείται από νευρικό ιστό. Μεταξύ του υποθαλάμου και της πρόσθιας υπόφυσης υπάρχει μια ασυνήθιστη διασύνδεση αιμοφόρων αγγείων. Τα τριχοειδή αγγεία της βάσης του υποθαλάμου αναστομώνονται και σχηματίζουν τα υποθαλαμοϋποφυσιακά πυλαία αγγεία μέσω των οποίων το αίμα ρέει απευθείας από τον υποθάλαμο στην πρόσθια υπόφυση.

Οι δύο ορμόνες της οπίσθιας υπόφυσης είναι η ωκυτοκίνη και η αγγειοπιεσίνη, η οποία είναι επίσης γνωστή ως αντιδιουρητική ορμόνη (ADH). Η αγγειοπιεσίνη συμμετέχει στον έλεγχο του απεκκρινόμενου νερού, από τα σωληνάρια του άνω νεφρού και της αρτηριακής πίεσης. Η ωκυτοκίνη δρα στα κύτταρα λείου μυός των μαστών και της μήτρας, προάγοντας τις συσπάσεις της κατά τη διάρκεια του τοκετού και την παραγωγή γάλακτος μετά τον τοκετό. Η λειτουργία της στους άνδρες είναι ακόμα αδιευκρίνιστη. Η αγγειοπιεσίνη και η ωκυτοκίνη λειτουργούν και ως νευροδιαβιβαστές και νευροτροποποιητές. (Vander, 2001)

Ο Υποθάλαμος και η πρόσθια Υπόφυση

Ο υποθάλαμος ρυθμίζει την έκκριση των ορμονών μέσω της επίδρασης που ασκεί στην υπόφυση. Η υπόφυση είναι ένας ενδοκρινής αδένας (απελευθερώνει ορμόνες στην αιματική κυκλοφορία), λέγεται «κύριος αδένας» και οι εκκρίσεις της

ελέγχουν τον χρόνο και την ποσότητα των ορμονικών εκκρίσεων των άλλων αδένων: θυρεοειδής αδένας, επινεφρίδια, ωοθήκες, όρχεις.

Η πρόσθια υπόφυση εκκρίνει τουλάχιστον οχτώ ορμόνες από τις οποίες όμως οι έξι ορμόνες είναι πεπτίδια: θυλακιοτροπίνη ή θυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH), ωχρινοτροπίνη ή ωχρινοτρόπος ορμόνη (LH), σωματοτροπίνη ή αυξητική ορμόνη (GH), θυρεοειδοτροπίνης ή θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH), προλακτίνη (PRL) ή γαλακτοτρόπος (LTH) και κορτικοτροπίνη ή φλοιοτρόπος ορμόνη (ACTH). Τα υπόλοιπα δύο πεπτίδια για να συμπληρωθεί η οχτάδα είναι η β-λιποτροπίνη και η β-ενδορφίνη τα οποία εκκρίνονται από την πρόσθια υπόφυση.

Η κύρια λειτουργία κάποιων από αυτών είναι ο ερεθισμός της έκκρισης άλλων ορμονών από τα κύτταρα στόχους και υποστήριξη της αύξησης και λειτουργίας αυτών των κυττάρων: η θυρεοειδοτροπίνη επιφέρει έκκριση της θυροξίνης και της τριϋδροθηρονίνης από τον θυρεοειδή αδένα. Η κορτικοτροπίνη (ή φλοιοτρόπος ορμόνη), διεγείρει την έκκριση της κορτιζόλης από τον φλοιό των επινεφριδίων.

Η θυλακιοτροπίνη και η ωχρινοτροπίνη ερεθίζουν την έκκριση των ορμονών του φύλου, οιστραδιόλης, προγεστερόνης ή τεστοστερόνης από τους αντίστοιχους γενετικούς αδένες και επίσης ρυθμίζει την αύξηση και την ανάπτυξη του σπέρματος και των ωαρίων.

Η σωματοτροπίνη διεγείρει το ήπαρ και πολλά άλλα κύτταρα του σώματος για την έκκριση μιας ορμόνης η οποία είναι ένα πεπτίδιο που προάγει την αύξηση και ονομάζεται ινσουλινομιμητικός παράγοντας I (IGF). Η σωματοτροπίνη (ή αυξητική ορμόνη) ασκεί ακόμη άμεση επίδραση στον μεταβολισμό των πρωτεϊνών, των υδατανθράκων και των λιπιδίων σε διάφορα όργανα και ιστούς.

Η προλακτίνη διεγείρει την ανάπτυξη των μαστοειδών αδένων και την παραγωγή γάλακτος επιδρώντας απευθείας στους μαστούς. Στους άρρενες η προλακτίνη μπορεί να επιδρά στην αναπαραγωγική λειτουργία.

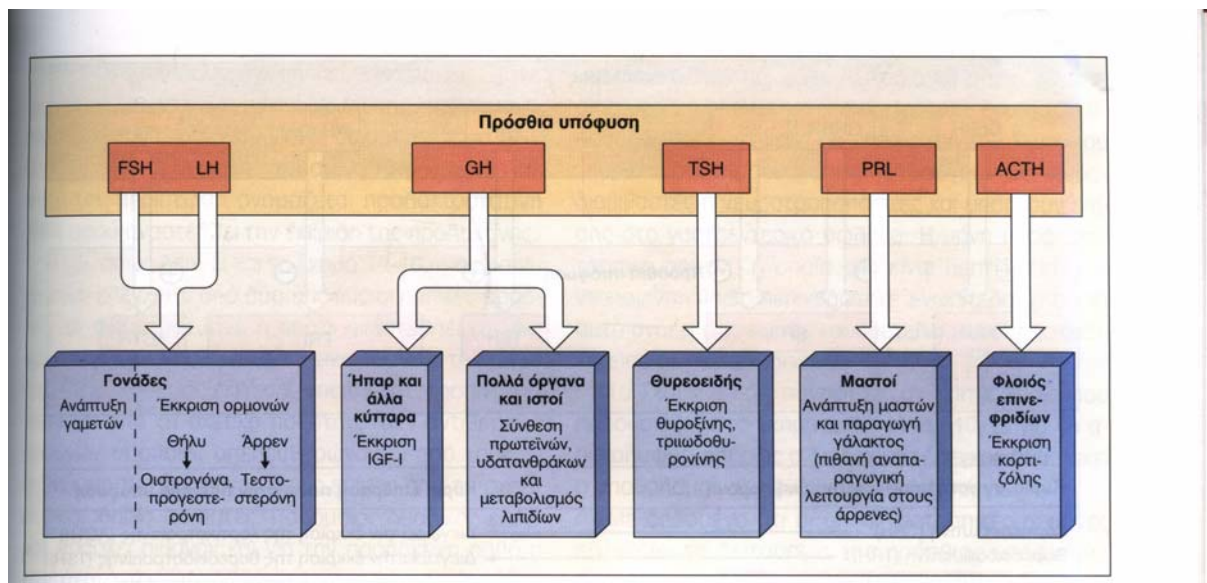
Οι ορμόνες της πρόσθιας υπόφυσης εκκρίνονται επίσης και από άλλα σωματικά κύτταρα στα οποία ασκούν λειτουργίες ως νευροδιαβιβαστές, νευροτροποποιητές ή ως αυτοκρινείς ή παρακρινείς παράγοντες.

Υποφυσιοτροπικές ορμόνες

Κορτικοεκλυτίνη (CRH) → Διεγείρει την έκκριση κορτικοτροπίνης (ACTH)

Θυρεοειδοεκλυτίνη (TRH) → Διεγείρει την έκκριση της θυρεοειδοτροπίνης (TSH)

- Σωματοεκλυτίνη (GHRH) → Διεγείρει την έκκριση της σωμαatotροπίνης (αυξητική ορμόνη, GH)
- Σωματοστατίνη (SS) → Αναστέλλει την έκκριση της GH
- Γοναδοεκλυτίνη (GnRH) → Διεγείρει την έκκριση FSH (θυλακιοτροπίνη) και της LH (ωχρινοτροπίνη)-(γοναδοτροπικές ορμόνες)
- Προλακτοστατίνη (PIH)ή (Ντοπαμίνη, DA) → Αναστέλλει την έκκριση της προλακτίνης (PRL)



Σχήμα 2, πηγή Vander, 2001

A.5. Νευρικό Σύστημα-Νευρωνικά ανοσοποιητικά μονοπάτια και η σύνδεση τους με μολυσματικές ασθένειες

Η μόλυνση και οι μολυσματικές αποκρίσεις ρυθμίζονται από μια αμφοτερόπλευρη επικοινωνία μεταξύ του ενδοκρινολογικού και του ανοσοποιητικού συστήματος. Το Κ.Ν.Σ. «ειδοποιεί» το ανοσοποιητικό σύστημα μέσω ορμονικών διόδων, συμπεριλαμβανομένων του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και των ορμονών της νευροενδοκρινικής ανταπόκρισης στο στρες και μέσω νευρωνικών διόδων, συμπεριλαμβανομένου και του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος. Ο άξονας υποθάλαμος- υπόφυση-γονάδες και οι ορμόνες του sex έχουν επίσης ένα σημαντικό ανοσορυθμιστικό ρόλο. Το ανοσοποιητικό σύστημα «ειδοποιεί» το Κ.Ν.Σ. μέσω

ανοσομεσολαβητών και κυτοκινών που μπορούν να διασχίσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό ή ειδοποιούν έμεσσα μέσω των σπλαχνικών νεύρων ή δευτέρων αγγελιοφόρων. Η νευροενδοκρινολογική ρύθμιση της ανοσοποιητικής λειτουργίας είναι βασική για την επιβίωση κατά την διάρκεια stress ή μόλυνσης και για την ρύθμιση ανοσοποιητικών αντιδράσεων σε μολυσματικές ασθένειες (Dantzer, 2005).

Ο εγκέφαλος ρυθμίζει την λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος μέσω ορμονικών και νευρωνικών μηχανισμών και από την άλλη το ανοσοποιητικό μέσω των κυτοκινών ρυθμίζουν τον εγκέφαλο. Σε ένα υγιές άτομο αυτό το αμφίδρομο ρυθμιστικό σύστημα σχηματίζει ένα αρνητικό κύκλωμα επανατροφοδότησης που διατηρεί το ανοσοποιητικό και το Κ.Ν.Σ. σε ισορροπία. Διατάραξη αυτών των ρυθμιστικών συστημάτων μπορεί να οδηγήσει είτε σε υπερδραστηριοποίηση ανοσοποιητικών αντιδράσεων και μολυσματικές ασθένειες είτε υπερκαταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος και αυξημένη επιρρέπεια σε μολυσματικές ασθένειες.

Υποθαλαμική και Υποφυσιακή συμμετοχή σε συστήματα ελέγχου

Υπάρχουν δύο κύριοι οδοί μέσω των οποίων το Κ.Ν.Σ. ρυθμίζει το ανοσοποιητικό σύστημα: η **πρώτη** είναι η ορμονική ανταπόκριση κυρίως διαμέσου του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-φλοιός επινεφριδίων (HPA axis), υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες (HPG axis), υποθάλαμος-υπόφυση-θυρεοειδής αδένας (HPT) και ο άξονας υποθάλαμος-αυξητική ορμόνη (Eskandari et al, 2003).

Η **δεύτερη** οδός είναι το αυτόνομο νευρικό σύστημα μέσω της απελευθέρωσης νορεπινεφρίνης (νοραδρεναλίνης) και ακετυλοχίνης από συμπαθητικά και παρασυμπαθητικά νεύρα. Από την άλλη το ανοσοποιητικό μπορεί επίσης να ρυθμίζει το Κ.Ν.Σ. μέσω των κυτοκινών. Οι **κυτοκίνες** που παράγονται περιφερειακά μεταβάλλουν την εγκεφαλική λειτουργία, ενώ αυτές που παράγονται μέσα στο Κ.Ν.Σ. ενεργούν περισσότερο ως αυξητικοί παράγοντες. Έτσι οι κυτοκίνες που παράγονται σε «μολυσματικές θέσεις» σηματοδοτούν στον εγκέφαλο να παράγει συμπεριφορές σχετιζόμενες με ασθένεια συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης και άλλων συμπτωμάτων όπως ο πυρετός. Επιπρόσθετα οι κυτοκίνες που παράγονται τοπικά ασκούν παρακρινή ή αυτοκρινή αποτελέσματα στην ορμονική έκκριση και κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Οι διαντιδράσεις μεταξύ του νευροενδοκρινολογικού και ανοσοποιητικού συστήματος παρέχουν ένα καλά ρυθμιζόμενο σύστημα απαραίτητο για

την υγεία. Διαταραχές σε κάθε επίπεδο μπορούν να οδηγήσουν σε αλλαγές στην δεκτικότητα σε ασθένειες και μολύνσεις ή αυτοάνοσες ασθένειες.

Ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος από το Κ.Ν.Σ.

HPA Axis-Άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-φλοιός επινεφριδίων

Κατά τη διέγερση, η απελευθερωτική-ορμόνη της κορτικοτροπίνης (CRH), εκκρίνεται από τον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου στην υποφυσιακή πυλαία φλέβα. Η CRH στην συνέχεια διεγείρει την έκφραση και απελευθέρωση αδρενοκορτικοτροπίνης (ACTH) από την πρόσθια υπόφυση, η οποία διεγείρει την απελευθέρωση γλυκοκορτικοειδών από τους αδρενεργικούς αδένες. Τα γλυκοκορτικοειδή ρυθμίζουν μια ποικιλία ανοσοσχετιζόμενων γονιδίων και ανοσοκυτταρικής έκφρασης και λειτουργίας π.χ. την έκφραση των κυτοκινών, κολλόδων κυττάρων και άλλων μολυσματικών μεσολαβητών και μορίων και επηρεάζουν τα ανοσοκύτταρα στο trafficking, την μετανάστευση, την ωρίμανση και διαφοροποίηση τους. Σε φυσιολογικές δόσεις τα γλυκοκορτικοειδή είναι βασικά για την κανονική ανοσοποιητική λειτουργία (Ader, 1991).

Τα γενικά ανοσοκατασταλτικά αποτελέσματα των γλυκοκορτικοειδών μπορούν να προστατεύσουν τον οργανισμό ενάντια σε μια υπεραντίδραση του ανοσοποιητικού που θα μπορούσε να οδηγήσει σε κάποια αυτοάνοση ασθένεια.

Τα γλυκοκορτικοειδή προκαλούν μια αλλαγή στην ανοσοποιητική ανταπόκριση από την Th1(κυτταρική ανοσοποίηση) στην Th2 (χυμική ανοσοποίηση-humoral immunity), από ένα προνοσηρό κυτοκινικό μοντέλο με αυξημένη IL-1 και τον tumor necrosis factor- α (TNF- α) σε ένα αντιμολυσματικό κυτοκινικό μοντέλο με αυξημένη IL-10 και IL-4. Φαρμακολογικές δόσεις γλυκοκορτικοειδών προκαλούν μια γενική καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος, ενώ φυσιολογικές δόσεις δεν είναι εντελώς ανοσοκατασταλτικές, αλλά μπορούν να αυξήσουν και ειδικά να ρυθμίσουν την ανοσοποιητική αντίδραση. Για παράδειγμα φυσιολογικές συγκεντρώσεις φυσικών γλυκοκορτικοειδών (π.χ. κορτικοστερόνη) διεγείρουν μια καθυστερημένου τύπου οξεία υπερευαισθησία, ενώ οι φαρμακολογικές ετοιμασίες (π.χ. δεξαμεθαδόνη) είναι ανοσοκατασταλτικές. Τα γλυκοκορτικοειδή δρουν σε διάφορες περιοχές εμποδίζοντας ανοσοποιητικές και αντιφλεγμονώδεις αντιδράσεις, όπως περιορίζουν τον πολλαπλασιασμό των T λεμφοκυττάρων και αυτών που παράγουν την αντιϊοική πρωτεΐνη ιντερφερόνη, μειώνοντας την δράση των κυττάρων φυσικών δολοφόνων,

περιορίζουν την μακροφαγική δραστηριότητα, και καταστέλλουν την σύνθεση και την έκκριση των νευροδιαβιβαστών που εμπλέκονται σε ανοσοαντιδράσεις, όπως ιντερλευκίνες, προσταγλανδίνες, σεροτονίνη και ισταμίνη. Το πιο ισχυρό γλυκοκορτικοειδές είναι η κορτιζόλη, αναγκαία για την διατήρηση της ζωής και την προφύλαξη από το στρες (McCance, Huether, 2002).

Τα γλυκοκορτικοειδή ασκούν αυτές τις ανοσορυθμιστικές επιδράσεις μέσω του κυτοσολικού υποδοχέα, GR. Ο GR μπορεί επίσης να παρέμβει μαζί με άλλες σηματοδοτούσες διόδους όπως ο πυρηνικός παράγοντας NF-κβ και η ενεργοποιητική πρωτεΐνη AP-1 για να καταστείλει την γονιδιακή μεταγραφή. Μέσα από αυτούς τους μηχανισμούς μεσολαβούνται οι περισσότερες αντιφλεγμονώδεις δράσεις. Αυξημένη έκφραση του GRB σχετίζεται με πολλές φλεγμονώδεις ασθένειες, αλλά και άσθμα, έλκος, κολίτιδα.

Διαταραχές του HPA άξονα

► Η CRF είναι σημαντικός ρυθμιστής του HPA άξονα, έτσι δυσλειτουργία αυτού του άξονα σχετίζεται με συγκεκριμένες ασθένειες, π.χ σε ασθενείς με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης παρατηρούνται χαμηλά επίπεδα CRF και υπολειτουργία του HPA άξονα.

► Συνεχής υπερδραστηριότητα HPA άξονα σχετίζεται με αρκετές ψυχιατρικές διαταραχές όπως η μείζονα κατάθλιψη. Τα επίπεδα της CRF μπορούν επίσης να είναι αυξημένα σε τέτοιους ασθενείς, οι οποίοι παρουσιάζουν σε στατιστικά σημαντικά ποσοστά κατεσταλμένο ανοσοποιητικό σύστημα. Λένε ότι η μείζονα κατάθλιψη αντιπροσωπεύει μια γενικευμένη αντίδραση στο stress που δεν ρυθμίστηκε με τον συνήθη τρόπο (Cohen, Ader, 1995).

HPG Axis-υποθάλαμος- υπόφυση- γονάδες

Εκτός από τον HPA άξονα άλλα κεντρικά ορμονικά συστήματα όπως ο άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες (HPG) και συγκεκριμένα τα οιστρογόνα ρυθμίζουν το ανοσοποιητικό σύστημα. Φυσιολογικές συγκεντρώσεις οιστρογόνων προάγουν τις ανοσοαντιδράσεις, ενώ φυσιολογικές συγκεντρώσεις ανδρογόνων, όπως η τεστοστερόνη και η διυδροεπιαντροστερόνη (DHEA) είναι ανοσοκατασταλτικές. Τα θηλυκά όλων των ειδών επιδεικνύουν μεγαλύτερη επικινδυνότητα στο να αναπτύξουν

αυτοάνοσες ασθένειες, μολυσματικές νόσους, συστηματικό ερυθματώδη λύκο, ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA) και πολλαπλή σκλήρυνση (Fehervari, 2001).

Το ανοσοποιητικό στρες (immune stress) που συμβαίνει κατά την διάρκεια της μόλυνσης έχει μια ανασταλτική επίδραση στον HPG άξονα και έτσι η γοναδολογική λειτουργία μειώνεται σε συνθήκες σχετιζόμενες με οξεία νόσο όπως σήψη, τραύμα κτλ. Αυτή η επίδραση μεσολαβείται είτε μέσω μιας άμεσης κυτοκινικής επίδρασης στους υποθαλαμικούς νευρώνες που εκκρίνουν την ωχρινοποιητική ορμόνη απελευθερώνοντας ορμόνη ή μέσω άλλων παραγόντων όπως η CRH και ενδογενών οπιοειδών. Οι κυτοκίνες ακόμη επηρεάζουν την παραγωγή γοναδολογικών στεροειδών επιδρώντας άμεσα στις γονάδες.

Υποθάλαμος-αυξητική ορμόνη (GH)

Η αυξητική ορμόνη (GH) είναι ένας ακόμα ένας ακόμα ρυθμιστής του ανοσοποιητικού. Οι επιδράσεις της GH μεσολαβούνται κυρίως μέσω του ινσουλινομιμητικού αυξητικού παράγοντα (IGF-1).

Οι GH και IGF-1 ρυθμίζουν το ανοσοποιητικό προκαλώντας τον πολλαπλασιασμό των λευκοειδών κυττάρων. Τα T και B ανοσοκύτταρα και μονοκύτταρα εκφράζουν τον IGF-1 υποδοχέα. Ενεργοποιώντας εναλλακτικά μονοπάτια και συμμετέχοντας στην έκφραση γονιδίων που μετέχουν στον κυτταρικό κύκλο. Η GH μπορεί να ρυθμίσει την ανοσοποιητική λειτουργία και έμμεσα αλληλεπιδρώντας με άλλα ορμονικά συστήματα. Έτσι βραχυπρόθεσμες αυξήσεις γλυκοκορτικοειδών αυξάνουν την παραγωγή GH ορμόνης, ενώ μακροπρόθεσμες υψηλές δόσεις επιφέρουν μείωση στον υποθαλαμικό-GH άξονα και ίσως αναπτυξιακές βλάβες.

Αντίστροφα παρατεταμένη ενεργοποίηση του HPA άξονα και συνακόλουθα υπερβολική παραγωγή γλυκοκορτικοειδών, όπως συμβαίνει κατά το χρόνιο στρες επίσης αναστέλλει τον υποθαλαμικό-GH άξονα. Έτσι βλέπουμε παιδιά με χρόνιες μολυσματικές ασθένειες να επιδεικνύουν αναπτυξιακή καθυστέρηση.

Άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-θυρεοειδούς (HPT axis)

Υπάρχει μια αμφίδρομη διαντίδραση μεταξύ του HPT άξονα και του ανοσοποιητικού συστήματος. Ο HPT άξονας έχει ανοσορυθμιστικές επιδράσεις. Η

εκλυτική ορμόνη της θυροτροπίνης (TRH) και οι θυρεοειδικές ορμόνες τριϊωδοθυρονίνη και θυροξίνη έχουν διεγερτικές επιδράσεις στα ανοσοκύτταρα.

Η μόλυνση αναστέλλει την έκκριση TSH εξαιτίας των ανασταλτικών επιδράσεων των κυτοκινών στην TRH. Η IL-1 καταστέλλει την έκκριση του TSH (θυροειδοτροπίνη), ενώ η IL-2 διεγείρει τον άξονα υπόφυσης-θυρεοειδούς. Η IL-6 και ο υποδοχέας της εμπλέκονται στην ανάπτυξη θυρεοειδικού συνδρόμου σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ του HPA και του HPT άξονα π.χ. η χορήγηση θυροξίνης επιφέρει μια υπερθυρεοειδική κατάσταση και ενεργοποιείται ο HPA άξονας προστατεύοντας κατά νοσογόνων προκλήσεων στα ποντίκια, ενώ ο υποθυρεοειδισμός μειώνει την CRH γονιδιακή έκφραση (Berczi, Szelenyi, 1994).

Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα-συναισθηματικές αντιδράσεις

Οι δύο μοίρες του Α.Ν.Σ. ρυθμίζουν σε μεγάλο βαθμό την ένταση της συμπεριφοράς. Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα προετοιμάζει το σώμα για έντονη, ζωνρή δραστηριότητα σε επείγουσες καταστάσεις. Ενώ το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα αυξάνει τη δραστηριότητα λειτουργιών που σχετίζονται με την χαλάρωση, όπως είναι η πέψη (Kalat, 2003).

Τα περισσότερα άτομα παρουσιάζουν σταθερά πρότυπα διέγερσης του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Ορισμένα άτομα εμφανίζουν εντονότερη και ταχύτερη αντίδραση σε μια ποικιλία ερεθισμάτων σε σχέση με άλλα άτομα. Τείνουν να παρουσιάζουν αυξημένη συναισθηματική έκφραση και γενική δραστηριότητα, ενώ γενικά είναι πιο κοινωνικά και παρορμητικά και λιγότερο υπομονετικά. Δηλ. η διεγερσιμότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος σχετίζεται με αυτό που λέμε **προσωπικότητα**. Αυτά τα άτομα των οποίων το Α.Ν.Σ. παρουσιάζει αυξημένη διεγερσιμότητα είναι ευπαθή στην εμφάνιση καρδιακών παθήσεων και άλλων ασθενειών. Στις ψυχοσωματικές παθήσεις η πιθανότητα προσβολής από την ασθένεια και η ανάρρωση της από αυτή εξαρτώνται εν μέρει από την προσωπικότητα του ατόμου ή τις εμπειρίες του.

Το έλκος επηρεάζεται σημαντικά από τη δραστηριότητα του Α.Ν.Σ. Δημιουργείται με διάφορους τρόπους, αλλά τα άτομα που βιώνουν έντονες καταστάσεις στρες θεωρούνται ιδιαίτερα ευπαθή.

Οι στρεσογόνοι παράγοντες διεγείρουν τόσο το Σ.Ν.Σ. όσο και τον άξονα που απαρτίζεται από τον υποθάλαμο, την υπόφυση και τον φλοιό των επινεφριδίων. Όσο μεγαλύτερη είναι η έκθεση στο στρες τόσο εμφανέστερα είναι τα αποτελέσματα της δραστηριοποίησης του άξονα. Ο υποθάλαμος προκαλεί την έκκριση, από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης, της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (αδρενοκορτικοτροπίνης-ΑCTH), η οποία με την σειρά της προκαλεί την έκκριση κορτιζόλης και άλλων ορμονών από τον φλοιό των επινεφριδίων. Η κορτιζόλη ανεβάζει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και επιταχύνει τον μεταβολισμό. Η αυξημένη παροχή θρεπτικών ουσιών προς τα κύτταρα επιτρέπει την διατήρηση υψηλών επιπέδων δραστηριότητας του οργανισμού κατά την αντιμετώπιση ενός στρεσογόνου παράγοντα.

Όταν το στρες διαρκεί εβδομάδες ή μήνες είναι πιθανό να εξασθενήσει τον οργανισμό, καθιστώντας τον ευπαθή σε ποικίλλες ασθένειες, ενώ η έκθεση σε σύντομες καταστάσεις στρες δεν αποτελεί κίνδυνο για την υγεία (Kalat, 2003).

Συμπαθητικό νευρικό σύστημα

Το Συμπαθητικό νευρικό σύστημα ρυθμίζει το ανοσοποιητικό σύστημα σε τοπικά, περιφερειακά και συστηματικά επίπεδα. Τα ανοσοποιητικά όργανα που περιλαμβάνουν τον θύμο αδένα, την σπλήνα και τους λεμφαδένες νευρώνονται από συμπαθητικά νεύρα. Τα ανοσοκύτταρα ακόμη αποτελούν νευροϋποδοχείς, όπως οι αδρενεργικοί υποδοχείς στα λευκοκύτταρα.

Οι κατεχολαμίνες εμποδίζουν την παραγωγή προ-μολυσματικών κυτοκινών όπως η IL-12, TNF-a και ιντερφερόνη-γ και διεγείρουν την παραγωγή αντιφλεγμονοδών κυτοκινών, όπως IL-10 και μετασχηματίζουν τον αυξητικό παράγοντα-β. Μέσω αυτού του μηχανισμού οι κατεχολαμίνες προκαλούν μια επιλεκτική καταστολή των Th 1 αντιδράσεων και προάγουν τις Th 2 αντιδράσεις. Σε συγκεκριμένες συνθήκες οι κατεχολαμίνες μπορούν να αυξήσουν τις περιφερειακές ανοσοαντιδράσεις προκαλώντας την παραγωγή IL-1, TNF-a και IL-8. Διακοπή της συμπαθητικής νευρώσεως των ανοσοποιητικών οργάνων προκαλεί ευπάθεια σε μεταδοτικές-μολυσματικές ασθένειες. Απονεύρωση των νοραδρενεργικών νεύρων του λεμφαδένα σχετίζεται με οξεία εκδήλωση μόλυνσης, ενώ συστηματική συμπαθηκτομή ή απονεύρωση των συνδέσμων σχετίζεται με μικρής σπουδαιότητας μόλυνση (Eskandari et al, 2003).

Οι κατεχολαμίνες μιμούνται την άμεση συμπαθητική διέγερση. Η νορεπινεφρίνη ρυθμίζει την πίεση του αίματος. Κατά την διάρκεια του στρες η νορεπινεφρίνη ανεβάζει την πίεση του αίματος συστέλλει τα περιφερειακά αιμοφόρα αγγεία, εμποδίζει την γαστρεντερική δραστηριότητα και διαστέλλει τις κόρες των ματιών (McCance, Huether, 2002). Η επινεφρίνη έχει παρόμοιες ιδιότητες με την νορεπινεφρίνη και περισσότερη επίδραση στην καρδιακή λειτουργία. Προκαλεί αύξηση του καρδιακού ρυθμού και της πίεσης, υπεργλυκαιμία, διεγείρει την λιπόλυση και αυξάνει την μεταβολική δραστηριότητα προετοιμάζοντας το σώμα για δράση: φυγή ή μάχη.

Παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα

Η διέγερση του Π.Ν.Σ προκαλεί ενεργοποίηση των χολινεργικών νεύρων που μεταφέρουν ώσεις προς μυϊκές συνάψεις των σπλαχνικών νεύρων και την απελευθέρωση ακετυλοχολίνης στις συνάψεις. Έτσι σχηματίζεται το «αντανακλαστικό της μόλυνσης-inflammatory reflex» με το οποίο ο εγκέφαλος δέχεται σήματα μόλυνσης. Ο εγκέφαλος απαντά με μια αντιφλεγμονώδη δράση μέσω των χολινεργικών νεύρων. Η ακετυλοχολίνη εξασθενεί την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών (TNF, IL-1B, IL-6 και IL-18), αλλά όχι την αντιφλεγμονώδη κυτοκίνη IL-10).

Σπλαχνικά νεύρα

Τα σπλαχνικά νεύρα συμμετέχουν στην σήμανση του Κ.Ν.Σ. προς το ανοσοποιητικό. Νευρώνουν δομές όπως οι πνεύμονες, ο γαστρεντερικός σωλήνας, όπου συχνά έρχονται σε επαφή με παθογενείς παράγοντες. Ανοσοερεθίσματα ενεργοποιούν σπλαχνικούς αισθητικούς νευρώνες, πιθανώς αφού προσδεθούν σε υποδοχείς των κυττάρων σε παραγαγγλιακές δομές.

Περιφερειακό νευρικό σύστημα

Το Π.Ν.Σ. ρυθμίζει την ανοσοποίηση τοπικά σε θέσεις μόλυνσης μέσω νευροπεπτιδίων όπως η ουσία P, η περιφερειακά εκκρινόμενη CRH και του αγγειοδραστικού εντερικού πολυπεπτιδίου. Αυτά τα μόρια απελευθερώνονται στις απολήξεις των νευρώνων ή στις συνάψεις ή συντίθενται και απελευθερώνονται από

ανοσοκύτταρα και έχουν ανοσορυθμιστικά και προφλεγμονώδη αποτελέσματα. Τα λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα έχουν υποδοχείς της ουσίας P.

Η ουσία P διευκολύνει την μετανάστευση των λεμφοκυττάρων σε θέσεις μόλυνσης, προωθεί τις πολλαπλασιαστικές μιτωτικές αντιδράσεις και λεμφοκυτταρική παραγωγή του IgA και προωθεί την φαγοκυττάρωση και την chemotaxis. Η απονεύρωση των νευρώνων της ουσίας P μειώνει την φλεγμονή που σχετίζεται με τον έρπη ζωστήρα και τη ρευματοειδή αθροίτιδα. Στην αθροίτιδα η μεγαλύτερη συμμετοχή των distal joints-συνδέσμων σχετίζεται με την πυκνότητα νευρικών ινών που περιέχουν ουσία P.

Ασθενείς με παράλυση και κεντρικές ή περιφερειακές καταστροφές, οι οποίοι στη συνέχεια αναπτύσσουν αθροίτιδα δεν αναπτύσσουν φλεγμονή στο παρετικό άκρο. Πιθανολογείται ότι η απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών στις αρθρώσεις μπορεί να αναστείλει μια επιπρόσθετη οδό εκτός των δευτεροειδών λεμφοειδών οργάνων, μέσω των οποίων το Νευρικό Σύστημα συμβάλλει στην παθογένεση και την σοβαρότητα των μολυσματικών ασθενειών.

Νευροπεπτίδια

Ο HPA άξονας ρυθμίζεται από νευροδιαβιβαστές και νευροπεπτίδια από το Κ.Ν.Σ. Η CRH ορμόνη ρυθμίζεται από σεροτονινεργικά συστήματα. Άλλα νευροπεπτίδια όπως το γ-άμινοβουτυρικό οξύ/βενζοδιαζεπίνες (GABA/BZD) έδειξαν να εμποδίζουν την σεροτονινεργική έκκριση της CRH. Διάφορα νευροπεπτίδια ρυθμίζουν τις λειτουργίες του ανοσοποιητικού. Για παράδειγμα το εντερικό πολυπεπτίδιο, η σωματοστατίνη και η ουσία P επηρεάζουν τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων, την σύνθεση ανοσογλομπουλίνης και την δραστηριότητα των κυττάρων δολοφόνων. Τα λεμφοκύτταρα διαθέτουν εξειδικευμένους υποδοχείς για νευροπεπτίδια. Τελευταίες έρευνες δείχνουν ότι η ουσία P και άλλα νευροπεπτίδια εμπλέκονται σε αλλεργικές και ασθματικές αντιδράσεις (Anisman et al., 1996).

Οπιοειδή

Τα οπιοειδή καταστέλλουν πολλές ανοσοαντιδράσεις, όπως της αντιμικροβιακής αντίστασης, την παραγωγή αντισωμάτων και υπερευαισθησία καθυστερημένου τύπου. Οφείλεται εν μέρει στην απευαισθητοποίηση των υποδοχέων

chemokine στα φαγοκύτταρα του αίματος (neutrophils), τα μονοκύτταρα και τα λεμφοκύτταρα. Η μορφίνη μειώνει την απαντητικότητα των mitogen και την λειτουργία των κυττάρων-δολοφόνων. Επιπρόσθετα μπορεί να επηρεάσει τις ανοσοαντιδράσεις έμμεσα μέσω αδρενεργικών επιδράσεων επειδή αυξάνει τις συγκεντρώσεις των κατεχολαμινών στο πλάσμα (Ader, 1991).

A.6. Ανοσοποιητικό σύστημα

Το ανοσοποιητικό σύστημα ενός φυσιολογικού ενήλικα προκαλείται συνεχώς από μια πληθώρα «ξένων» χημικών ουσιών, των αντιγόνων. Τα αντιγόνα μπορεί να είναι ιοί, βακτήρια, παράσιτα, αλλά και γύρη, τροφές, τσιμπήματα μέλισσας, φάρμακα, εμβόλια, μεταμοσχεύσεις. Η αντίδραση του οργανισμού είναι μια ανοσοαντίδραση στην οποία φυσιολογικές και βιοχημικές διαντιδράσεις προκαλούν την ωρίμανση και ενεργοποίηση δύο ειδών ανοσοκυττάρων: των Β και Τ λεμφοκυττάρων, τα οποία δρουν διαφορετικά στην αναγνώριση και αντίδραση σε συγκεκριμένα αντιγόνα. Τα Β κύτταρα παράγουν και εκκρίνουν αντισώματα που προσδένονται στα αντιγόνα, ενώ τα Τ επιτίθενται απευθείας στα αντιγόνα (McCance, Huether, 2002). Επιπλέον εφόσον τα Β και Τ κύτταρα εκτεθούν στα αντιγόνα, κάποια από αυτά αποκτούν «μνήμη» στα συγκεκριμένα αντιγόνα και μπορούν να δράσουν ταχύτερα σε μια επόμενη εισβολή. Έτσι το ανοσοποιητικό σύστημα έχει μνήμη και εξειδίκευση και παρέχει μακρόχρονη προστασία για συγκεκριμένα αντιγόνα που λέγεται ανοσία (immunity).

Το λεμφοειδές και ανοσοποιητικό σύστημα περιλαμβάνει ένα υγρό που λέγεται λέμφος, λεμφαγγεία για την μεταφορά της λέμφου, ένα σύνολο δομών και οργάνων που περιέχει λεμφοϊστό, μυελό των οστών (Tortora, Grabowski, 2003). Ο λεμφοϊστός είναι εξειδικευμένος ιστός που περιέχει ένα μεγάλο αριθμό λεμφοκυττάρων. Το λεμφοειδές και ανοσοποιητικό σύστημα έχει τρεις κύριες λειτουργίες:

1. την απομάκρυνση του περιττών υγρών των ιστών (interstitial fluids).
2. την μεταφορά στο αίμα των λιπιδίων και των λιποδιαλυτών βιταμινών (Α, Δ, Ε και Κ), που απορροφούνται από τον γαστρεντερικό σωλήνα
3. την παραγωγή ανοσοαντιδράσεων. Ο λεμφοϊστός πραγματοποιεί εξειδικευμένες αντιδράσεις εναντίον μικροβίων ή ανώμαλων κυττάρων.

Τα λεμφοκύτταρα βοηθούμενα από τα μακροφάγα κύτταρα αναγνωρίζουν ξένα κύτταρα, μικρόβια, τοξίνες και καρκινικά κύτταρα και αντιδρούν με δύο βασικούς τρόπους:

- τα T κύτταρα καταστρέφουν τους εισβολείς διασπώντας τους ή με την αποδέσμευση κυτοτοξικών ουσιών.
- Τα B κύτταρα διαφοροποιούνται σε κύτταρα του πλάσματος προστατεύοντας τον οργανισμό με την παραγωγή αντισωμάτων, πρωτεϊνών που προσδένονται σε συγκεκριμένα αντιγόνα και τα καταστρέφουν.

Η ικανότητα των κυττάρων των πρωτογενών και δευτερογενών λεμφοειδών οργάνων για λειτουργία εξαρτάται από τις ορμόνες ανάπτυξης και την προλακτίνη. Ο άξονας υποθαλάμου-ορμόνης αδρενοκορτικοτροπίνης-επινεφριδίων μεσολαβεί στην ανοσοκαταστολή και εξυπηρετεί σαν ενδοκρινικός ανταγωνιστής της ανοσοδιεγερτικής επίδρασης της προλακτίνης και της ορμόνης ανάπτυξης. Τα επινεφρίδια παράγουν τροπικές ορμόνες που επηρεάζουν διάφορους ιστούς και ενδοκρινείς αδένες. Η αδρενοκορτικοτροπίνη διεγείρεται για να παράγει γλυκοκορτικοειδή (Anisman et al, 1996). Είναι ξεκάθαρο πως πολλές κυτοκίνες ρυθμίζουν την απελευθέρωση των ορμονών των επινεφριδίων κατά την διάρκεια αντιδράσεων του ανοσοποιητικού και φλεγμονών. Σε συστηματικές μολύνσεις και σοβαρό τραύμα, νευροενδοκρινικές και μεταβολικές αλλαγές συμβαίνουν από την δράση των κυτοκινών, όπως η αλλαγή του επιπέδου των νευροδιαβιβαστών (νορεπινεφρίνης, σεροτονίνης και ντοπαμίνης) στο Κ.Ν.Σ..

Σε μια σειρά μελετών από το 1900 έως το 1940, ο Αμερικανός φυσιολόγος Walter Cannon έδειξε τον σημαντικό ρόλο του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος (SNS) στην διαμεσολάβηση πολλών φυσιολογικών αλλαγών σχετιζόμενων με την αντίδραση φυγής-μάχης. Κυρίως θεωρούμε τις αντιδράσεις αυτού του είδους σε σχέση με αύξηση της αδρεναλίνης, αύξηση της πίεσης του αίματος ή του ρυθμού της αναπνοής. Υπάρχουν όμως πρώιμες αναφορές σε αλλαγές στα λευκά αιμοσφαίρια που σχετίζονται με αυτήν την φυσιολογική κατάσταση. Τα ζώα όταν εκτίθενται σε ένα φοβογόνο ερέθισμα επιδεικνύουν μια σύντομη αύξηση στον αριθμό των λευκοκυττάρων της κυκλοφορίας του αίματος, μια επίδραση που γνωρίζουμε ότι πρωταρχικά μεσολαβείται από έναν τύπο φαγοκυττάρων, τα ουδετερόφιλα (neutrophil). Αντί να παραμένουν επικολλημένα στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων ή στους

ιστούς, τα νετρόφουλα αυξάνονται προσωρινά σε αριθμό, κινούνται και επιτίθενται στον εισβολέα-παθογόνο εγκολπώνοντας το (Becker et al, 2002).

Ο Hans Selye μελέτησε διεξοδικά τις σχετιζόμενες με το stress αλλαγές στο ανοσοποιητικό σύστημα. Στις αρχές του 1930, ο Selye περιέγραψε την γενικευμένη φυσιολογική αντίδραση μετά από σωματικό τραύμα τόσο στους ανθρώπους όσο και στα ζώα. Συγκεκριμένα ο Selye χαρακτήρισε αρκετά διακριτά στοιχεία παρατεταμένων αντιδράσεων σε στρεσογόνα ερεθίσματα, τα οποία αποκάλεσε το Σύνδρομο Γενικής Προσαρμογής (General Adaptation Syndrome). Τα τρία φυσιολογικά κριτήρια που έθεσε ήταν:

1. ενδοκρινική ενεργοποίηση, ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα αδρενοορμονών (adrenal hormones),
2. ανάπτυξη έλκων στο στομάχι και το λεπτό έντερο
3. μείωση μεγέθους του των αδένων του ανοσοποιητικού (immune glands) και μείωση των λευκοκυττάρων.

Ο Selye παρατήρησε πως ακολουθώντας την αρχική αύξηση του αριθμού των ουδετερόφιλων κυττάρων, υπήρχε μια πιο διαρκής μείωση σε άλλους τύπους λευκοκυττάρων στο αίμα, ειδικά χαμηλότερες τιμές λεμφοκυττάρων (lymphocytes) και εωσινόφιλων (eosinophils). Είδε ακόμη πως η ανοσοκαταστολή επικρατούσε για μέρες έτσι που ήταν ορατή από τη μείωση σε μέγεθος του θύμου αδένου και των λεμφαδένων (lymph nodes). Ο τεχνικός όρος για αυτήν την σχετιζόμενη με το στρες συρρίκνωση είναι thymo-lymphatic involution.

Η ικανότητα των κυττάρων να πολλαπλασιάζονται, να παράγουν αντισώματα ή να επιτίθενται σε καρκινικά κύτταρα βρέθηκε πως μειώνεται μετά από στρεσογόνα γεγονότα, είτε αυτά συμβαίνουν στο σχολείο, στην εργασία ή είναι αποτέλεσμα αρνητικών κοινωνικών εμπειριών, όπως ένα διαζύγιο. Βέβαια καθοριστική είναι η διάρκεια και η ένταση του στρεσογόνου ερεθίσματος (Becker et al, 2002).

Οι αλλαγές που συμβαίνουν σαν αποτέλεσμα της έκθεσης σε stress είναι δυναμικές στο χρόνο και περιλαμβάνουν την αντίδραση πολλών κυττάρων με διαφορετικούς τρόπους. Κατά την άμεση αντίδραση σε ένα στρεσογόνο ερέθισμα, οι ανοσοαλλαγές μπορεί να είναι προσαρμοσίμες, όπως όταν τα ουδετερόφιλα κύτταρα μετακομίζουν σαν μια πρώτη ένδειξη άμυνας. Στη συνέχεια πολλά λεμφοκύτταρα αφήνουν την κυκλοφορία του αίματος και πηγαίνουν στους λεμφαδένες, από όπου μπορούν να αρχίσουν την αντίδραση στα παθογόνα. Κάποια λεμφοκύτταρα μπορεί να επιστρέψουν στο μυελό των οστών όπου μπορούν να ενεργοποιήσουν την παραγωγή

νέων κυττάρων. Παρόλα αυτά με την πάροδο αρκετών ωρών και σίγουρα μετά από αρκετές μέρες, αν η στρεσογόνος κατάσταση επιμένει τόσο, οι ανοσοαλλαγές αρχίζουν να γίνονται δυσπροσαρμοστικές. Οι αλλαγές στον αριθμό και την τοποθεσία ενός είδους λεμφοκυττάρων, των φυσικών δολοφόνων (natural killer cell- NK), δείχνει ακριβώς αυτή την αμφίδρομη πλευρά της αντίδρασης στο στρες. Κατά τα πρώτα 30 με 60 λεπτά από την έναρξη του στρες, βλέπουμε μια σύντομη μετακίνηση των NK κυττάρων στην κυκλοφορία του αίματος, αλλά σύντομα μετά αρχίζει μια πιο διαρκής μείωση στη λειτουργικότητα αυτών των κυττάρων, η οποία μπορεί να διαρκέσει για μέρες (Becker et al, 2002).

Η τρέχουσα έρευνα δίνει έμφαση στην αμφίδρομη επικοινωνία μεταξύ του νευρικού και του ανοσοποιητικού συστήματος. Το κύριο είδος επικοινωνίας επιτελείται μέσω χημικών αγγελιοφόρων είτε αυτοί εκκρίνονται από νευρικά κύτταρα (νευροδιαβιβαστές), ενδοκρινολογικά όργανα ή κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος.

Το ανοσοποιητικό σύστημα αποτελεί ένα σύνολο δομών, που φυσιολογικά προστατεύει το σώμα από εισβολείς όπως ιούς και βακτηρίδια μερικές φορές όμως στρέφεται εναντίον υγιών κυττάρων του οργανισμού όπως στις αυτοάνοσες ασθένειες. Τα πιο σημαντικά στοιχεία του ανοσοποιητικού είναι τα λευκοκύτταρα (λευκά αιμοσφαίρια), τα οποία «περιπολούν» το αίμα και τα άλλα υγρά του σώματος αναζητώντας εισβολείς και τα οποία διαθέτουν στην επιφάνεια τους πρωτεΐνες που λέγονται αντιγόνα και επιτίθενται στα κύτταρα που έχουν διαφορετικά αντιγόνα από αυτά του υπόλοιπου σώματος (Kalat, 2003).

Υπάρχουν τα **λευκοκύτταρα τύπου Β** (που ωριμάζουν στον μυελό των οστών) και παράγουν ειδικά αντισώματα για κάθε αντιγόνο και τα **λευκοκύτταρα τύπου Τ** (που ωριμάζουν στον θύμο αδέν), τα οποία επιτίθενται απευθείας στα κύτταρα που έχουν εισβάλλει στον οργανισμό, σε καρκινικά κύτταρα, σε ιούς. Υπάρχουν και τα **κύτταρα-δολοφόνοι**, τα οποία προσκολλώνται σε ορισμένα είδη καρκινικών κυττάρων ή κύτταρα προσβεβλημένα από ιούς.

Η μόλυνση και οι μολυσματικές αποκρίσεις ρυθμίζονται από αμφοτερόπλευρη επικοινωνία μεταξύ του ενδοκρινολογικού και του ανοσοποιητικού συστήματος κάτω από τον έλεγχο του νευρικού συστήματος και η μελέτη αυτού του ελέγχου λέγεται ψυχονευροανοσολογία. Μια από τις κύριες ερευνητικές περιοχές της ψυχονευροανοσολογίας αφορά στον τρόπο με τον οποίο το στρες μεταβάλλει τις ανοσολογικές αντιδράσεις. Ορισμένες παρατεταμένες καταστάσεις στρες, όπως η

παροχή διακοπτόμενων επώδυνων ηλεκτρικών ερεθισμάτων πειραματικά, μπορούν να προκαλέσουν έκκριση ενδορφινών, οι οποίες μειώνουν τον πόνο, αλλά ταυτόχρονα ελαττώνουν τα επίπεδα των κυττάρων δολοφόνων στο αίμα.

Η ελάττωση των κυττάρων δολοφόνων καθιστά τα πειραματόζωα πολύ ευπαθή, μάλιστα στην περίπτωση που εμφανίζουν κάποια νεοπλασία ο όγκος αναπτύσσεται πολύ ταχύτερα. Και στον άνθρωπο οι στρεσογόνες καταστάσεις επιφέρουν απελευθέρωση ενδορφινών και ανοσοκαταστολή. Έχει παρατηρηθεί ότι τα άτομα που έχουν σταθερές κοινωνικές σχέσεις τείνουν να εμφανίζουν ισχυρότερες ανοσοαντιδράσεις. Έρευνες καταδεικνύουν ότι το στρες επιταχύνει την επιδείνωση της υγείας που προκαλείται από το σύνδρομο ανοσοποιητικής ανεπάρκειας (AIDS) και ότι παράγοντες που μειώνουν το στρες, όπως η κοινωνική υποστήριξη βελτιώνουν την υγεία των ατόμων που πάσχουν από καρκίνο (Kalat, 2003).

Η θεμελιώδης αξία του ανοσοποιητικού συστήματος έγκειται στην σημασία του για την επιβίωση των ειδών. Οι κύριες ιδιότητες του ανοσοποιητικού συστήματος περιλαμβάνουν την εξειδίκευση στην αναγνώριση και διάκριση μεταξύ μορίων αντιγόνων, ξένων δηλαδή δομών που ενδεχόμενα απειλούν τον οργανισμό, αλλά και την μνημονική ανταπόκριση. Η εξειδίκευση σημαίνει την ικανότητα του ανοσοποιητικού να διακρίνει σε μοριακό επίπεδο μεταξύ διαφόρων χημικών οντοτήτων όπως είναι τα αντιγόνα. Οι δύο κύριες κατηγορίες λευκοκυττάρων, τα Β και Τ έχουν διακριτούς υποδοχείς για αντιγόνα. Ο αντιγονικός υποδοχέας των Β λευκοκυττάρων είναι ένα μοριακό αντίσωμα, μια ανοσογλομπουλίνη (Immunoglobulin, Ig) στην μεμβράνη του. Το κύριο προϊόν των ενεργοποιημένων Β λευκοκυττάρων αποτελούν τα μόρια των αντισωμάτων που κυκλοφορούν στο αίμα και στα υγρά των ιστών, που έχουν την ίδια εξειδίκευση στα αντιγόνα όπως αυτά που βρίσκονται στην επιφανειακή ανοσογλομπουλίνη των Β κυττάρων (Ader, 1991).

Ο υποδοχέας των αντιγόνων στα Τ λευκοκύτταρα είναι μια μοναδική πρωτεΐνη διαφορετική από την ανοσογλομπουλίνη με παρόμοιες με αυτήν ιδιότητες. Ένας σημαντικός αριθμός μεμβρανικών μορίων σχετίζονται με τους υποδοχείς των αντιγόνων των Τ κυττάρων. Το κύριο προϊόν των ενεργοποιημένων Τ λευκοκυττάρων περιλαμβάνει ένα μεγάλο αριθμό βιολογικά ενεργών πρωτεϊνών, των κυτοκινών που δεν έχουν αντιγονική εξειδίκευση. Οι κυτοκίνες είναι σημαντικοί ρυθμιστές του ανοσοποιητικού συστήματος και καταδεικνύουν τους τρόπους με τους οποίους οι πληροφορίες επικοινωνούνται στα κύτταρα με την ανοσοποίηση. Τα αντισώματα που

εκκρίνονται προσδέουν τα μόρια των αντιγόνων σχηματίζοντας συμπλέγματα αντιγόνων-αντισωμάτων τα οποία αποκλείονται από την κυκλοφορία και τους ιστούς.

Τα αντισώματα έχουν διπλό ρόλο, πρώτον της πρόσδεσης των αντιγόνων και δεύτερον της ρύθμισης διαφορετικών λειτουργιών σημαντικών για την αντιμικροβιακή αντίδραση σε πυογενείς οργανισμούς, τοξικά βακτήρια, κάποιους ιούς. Ο αριθμός των αντιγόνων που είναι ικανός να ενεργοποιήσει τους Β και Τ υποδοχείς είναι μικρός και ανέρχεται σε μερικές εκατοντάδες ενεργών μορίων για κάθε λευκοκύτταρο. Για τέτοιες αντιδράσεις τα αντιγονικά μόρια πρέπει να συγκεντρώνονται σε λεμφοειδείς ιστούς ειδικά από το APC σύστημα (Antigen Presenting Cell) ενεργοποιώντας τις κυτταρικές διαντιδράσεις. Ορισμένοι ιστοί όπως αυτοί του νευρικού συστήματος δεν ευνοούν αποτελεσματικές αντιδράσεις ίσως λόγω της δυσκολίας της κυκλοφορίας των λευκοκυττάρων στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (Berczi, Szelenyi, 1994). Τα αντισώματα ή οι ανοσογλομπουλίνες είναι οι γλυκοπρωτείνες που παράγονται στο πλάσμα του αίματος ως αντίδραση στην ύπαρξη ενός αντιγόνου.

Η αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί να περιοριστεί ή να κατασταλεί τόσο από εξωγενείς όσο και από εσωτερικούς παράγοντες. Εξωγενείς παράγοντες όπως το τραύμα, η ασθένεια, οι μολύνσεις, η ακτινοβολία, το υπεριώδες φως και τα φάρμακα μπορούν να έχουν σημαντικές επιδράσεις στην ικανότητα του ανοσοποιητικού να αντιδράσει σε ένα αντιγόνο. Ενδογενείς παράγοντες που επηρεάζουν την ανοσολειτουργία είναι η ηλικία, το φύλο, οι διατροφικές συνήθειες, το γενετικό υλικό η και αναπαραγωγική κατάσταση.

Τ λευκοκύτταρα στο Κ.Ν.Σ.

Σε ένα φυσιολογικό Κ.Ν.Σ. τα Τ λευκοκύτταρα σπάνια ανιχνεύονται παρόλα αυτά εμφανίζονται σε καταστάσεις μόλυνσης του Κ.Ν.Σ. όπως η πολλαπλή σκλήρυνση, η αλλεργική εγκεφαλομυελίτιδα, εγκεφαλομυελίτιδα προερχόμενη από Η.Ι.Υ, SIV (Simian Immunodeficiency Virus). Έρευνες έδειξαν ότι τα Τ λευκοκύτταρα στο βλαστικό στάδιο (Τ λευκοβλάστες) μπορούν να εισέλθουν στο Κ.Ν.Σ. Αν τα Τ λευκοκύτταρα εισέλθουν σε ένα όργανο στόχο όπου βρίσκονται τα αντιγόνα τους τότε παραμένουν εκεί ξεκινώντας την μόλυνση των ιστών. Η διαδικασία αυτή εξαρτάται από το αν τα κύτταρα «αναγνωρίσουν» τα αντιγόνα τους. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα επιτρέπουν την μετανάστευση των λευκοκυττάρων στο νευρικό παρέγχυμα ακόμη και εάν είναι μη συμβατά με το Μ.Η.Υ (Major Histocompatibility Gene Complex).

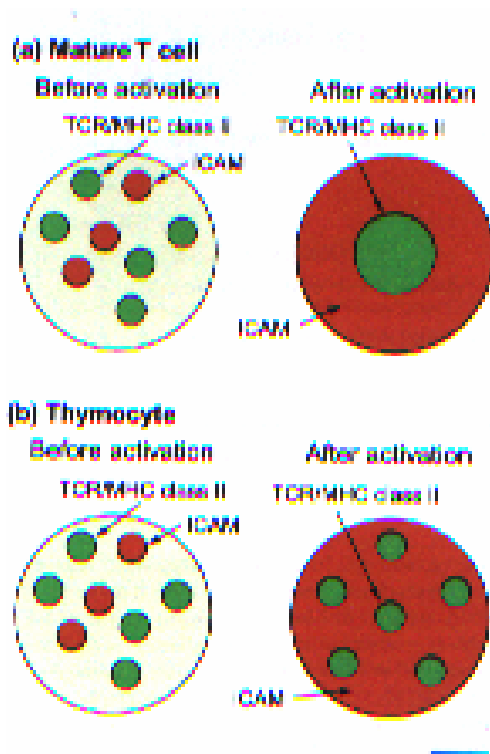
B λευκοκύτταρα στο Κ.Ν.Σ.

Πρόσφατες έρευνες αναφέρει ο Ader (1991) δείχνουν ότι τα Β κύτταρα, όμοια με τα Τ διαθέτουν ένα πρότυπο ενεργοποίησης που έχει σαν αποτέλεσμα την έκφραση των μορίων που επιτρέπουν στα κύτταρα αυτά να προσδεθούν στα ενδοθηλιακά κύτταρα και να εισέλθουν στο όργανο-στόχος. Η είσοδος των Β κυττάρων στο Κ.Ν.Σ. κατά την διάρκεια μιας ιογενούς μόλυνσης ή σε αυτοάνοση ασθένεια οφείλεται εν μέρει στο επίπεδο ενεργοποίησης του κυττάρου, αλλά και στην αντιγονική εξειδίκευση των Β κυττάρων ή των κυττάρων του πλάσματος καθορίζοντας έτσι το αν τα Β κύτταρα θα παραμείνουν στις δομές του Κ.Ν.Σ.

Η ανοσολογική σύναψη (the immunological synapse)

Ο όρος ανοσολογική σύναψη εισήχθη από τον Allen τους συνεργάτες του πρόσφατα και περιγράφει την υψηλά οργανωμένη σύνδεση μεταξύ ενός Τ κυττάρου και ενός APC (Antigen Presenting Cell) κατά την διάρκεια της παρουσίας αντιγόνων. Η ανοσολογική σύναψη είναι πλούσια σε μηνυματοφόρα μόρια και μόρια πρόσδεσης παρέχοντας μια σταθερή βάση ενεργοποίησης των Τ κυττάρων.

Κατά την διάρκεια της ενεργοποίησης των APCs, τα ώριμα Τ κύτταρα παρουσιάζουν αναδιάταξη των M.H.C (Major Histocompatibility Gene Complex) τάξης II μορίων και των Τ υποδοχέων στην επιφάνεια τους περιβαλλόμενα από τα μόρια πρόσδεσης ICAM. Τα λευκοκύτταρα του θύμου αδένα από την άλλη παρουσιάζουν ένα πολύ διαφορετικό πρότυπο δίνοντας πολλαπλά διακριτά «νησάκια» συμπλεγμάτων TCR-MHC τάξης II που περιβάλλονται από μια «θάλασσα» ICAM (εικόνα). Έτσι τα θυμοκύτταρα δεν μπορούν να συνδυάσουν τους υποδοχείς τους σε μια μοναδική σύναψη (Fehervari, 2001).



Σχήμα 3. πηγή Fehervari, 2001

Κυτοκίνες και αντίδραση CRF

Οι κυτοκίνες είναι σημαντικοί παράγοντες που συνδέουν και ρυθμίζουν το ανοσοποιητικό και το ενδοκρινολογικό σύστημα. Διευκολύνουν τον πόνο επηρεάζοντας μια σειρά συναισθηματικών ή συμπεριφορικών αντιδράσεων που συνθέτουν την ασθένεια. Μπορούν να έχουν παθολογικές συνέπειες αφού ο νευροκυτταρικός θάνατος που προκαλείται από τις κυτοκίνες συμβαίνει σε πολλές νευροεκφυλιστικές ασθένειες όπως το AIDS, το Alzheimer, η πολλαπλή σκλήρυνση, το εγκεφαλικό επεισόδιο, το τραύμα νύρων (Eskandari et al, 2003).

Οι κυτοκίνες κατά την διάρκεια μολύνσεων ή τραυματισμών ρυθμίζουν μια σειρά δραστηριοτήτων του Κ.Ν.Σ. Αυτές περιλαμβάνουν την διευκόλυνση του ύπνου, τον έλεγχο της όρεξης και την αύξηση της σωματικής θερμοκρασίας. Ο ύπνος είναι εξαιρετικής σημασίας στις προσαρμοστικές αντιδράσεις στην μόλυνση και το τραύμα. Τα αυξημένα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών και κατεχολαμινών κατά την διάρκεια μιας οξείας ασθένειας ελέγχουν την περιττή παραγωγή κυτοκίνης που τυπικά συμβαίνει κατά την ασθένεια. Η ανεξέλεγκτη υπερέκκριση κυτοκίνης έχει θανατηφόρα δράση (Anisman, 1996).

Οι κυτοκίνες είναι πρωτεΐνες που επιτρέπουν την διακυτταρική σηματοδότηση μεταξύ λευκοκυττάρων ή από και προς παρεγχυματώδη κύτταρα ελέγχοντας και

εκκινώντας ανοσοαντιδράσεις στο νευρικό παρέγχυμα. Προμολυσματικές κυτοκίνες όπως η ιντερλευκίνη-1 α/β (IL-1 α/β), ο παράγοντας Tumor necrosis- α (TNF- α), ιντερφερόνη- γ (IFN- γ), IL-2 και IL-6 ενισχύουν την εμφάνιση και εξέλιξη της μόλυνσης. Ανθρώπινη γενετικά ανασυνδυασμένη IL-1 που χορηγήθηκε ενδοεγκεφαλικά σε ποντικούς οδήγησε σε ανοσοκαταστολή. Από την άλλη όπως αναφέρει ο Ader (1991) οι αντιμολυσματικές κυτοκίνες όπως η IL-10 και TGF β s παρεμποδίζουν την μόλυνση. Τα μικρογλοιακά και περιαγγειακά κύτταρα εκτιθέμενα στα προϊόντα των ενεργοποιημένων T κυττάρων παράγουν IL-1 και IL-6. Η IL-1 έχει πολλές προμολυσματικές ιδιότητες όπως την ικανότητα να προκαλεί την έκφραση των ενδοθηλιακών μορίων πρόσδεσης, να ενεργοποιεί τα κύτταρα της γλοίας και να προκαλεί βλάβες στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Ενώ η IL-6 παρόλο που παρατηρείται αυξημένη π.χ στην EAE (Experimental Allergic Encephalomyelitis) πειραματική αλλεργική εγκεφαλομυελίτιδα στα τρωκτικά, ο ρόλος της είναι ασαφής

Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός ο οποίος κατά την ασθένεια μπορεί να αλλάξει δομή ή σύσταση, υστερεί στην περιοχή του προοπτικού πυρήνα του υποθαλάμου. Κάποιοι νευρώνες του προοπτικού πυρήνα έχουν υποδοχείς της ιντερλευκίνης-1, του TNF- α και της IL-6, στους οποίους οι κυτοκίνες προσδένονται και περνούν από την κυκλοφορία στον εγκέφαλο (Black, 1994).

Οι προοπτικοί πυρήνες επικοινωνούν και με ένα άλλο υποθαλαμικό πυρήνα, τον παρακοιλιακό πυρήνα, που περιέχει νευρώνες που απελευθερώνουν CRF. Η CRF ορμόνη προωθεί την έκφραση της προόπιομελανοκορτίνης (proopiomelanocortin) στον πρόσθιο υποφυσιακό αδένα, που επιφέρει την σύνθεση κορτικοτροπίνης (ACTH) και β -ενδορφίνης. Η ACTH διεγείρει τα επινεφρίδια να παράγουν κορτικοστεροειδή. Η CRF ορμόνη καθοδηγεί την αντίδραση του Κ.Ν.Σ. στην ανοσοποίηση και την μόλυνση, όπως γίνεται και με την αντίδραση σε περιβαλλοντικό, φυσιολογικό ή ψυχολογικό στρες. Έτσι μια αυξανόμενη ανοσοαντίδραση έχει σαν αποτέλεσμα ανεβασμένα κορτικοστεροειδή, κατεχολαμίνες και κάποια ενδογενή οπιοειδή στο αίμα που εξηγούν τα προηγούμενα ευρήματα..

Ο TNF- α παράγοντας (που εκκρίνεται από τα T κύτταρα και τα ενεργά μακροφάγα) παίζει πολύ σημαντικό ρόλο σε μολύνσεις του Κ.Ν.Σ. . Ενεργοποιεί τα κύτταρα της γλοίας και αυξάνει την έκφραση των αγγειακών μορίων πρόσδεσης. Άλλες κυτοκίνες εμποδίζουν την μόλυνση π.χ. η οικογένεια των TGF- β κυτοκινών δρουν αντίθετα στα αποτελέσματα του TNF- α . Ο αυξητικός παράγοντας TGF- β εμποδίζει την έκκριση των μολυσματικών κυτοκινών και η χορήγηση του πειραματικά εμποδίζει την

ανάπτυξη EAE (Experimental Allergic Encephalomyelitis) και μειώνει την παραγωγή προμολυσματικών κυτοκινών.

Τα ενεργοποιημένα ανοσοκύτταρα μπορούν ακόμη να συνθέσουν μικρές ποσότητες νευροδιαβιβαστών, νευροπεπτιδίων, νευροορμονών όπως η CRF, η ACTH, αγγειοδραστικά εντερικά πολυπεπτίδια, σωματοστατίνη, θυροτροπίνη, αυξητική ορμόνη, προλακτίνη και β-ενδορφίνη.(αδιευκρίνιστος ρόλος στην ανοσοποίηση) (Black, 1994).

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ-Κλινικές Εφαρμογές

B.1. Ο ρόλος του stress στην υγεία και την ασθένεια

Ήδη από την δεκαετία του 1970 έχει διαπιστωθεί ότι τα στρεσογόνα γεγονότα έχουν σχέση με την γενική αύξηση της νοσηρότητας, τόσο της σωματικής όσο και της ψυχιατρικής (Fox, 1978). Η σύγχρονη έρευνα έχει δείξει ότι από τη στιγμή που γίνει αντιληπτό ένα ερέθισμα και αξιολογηθεί ως στρεσογόνο, ξεκινά μια διαδικασία αλυσιδωτών αντιδράσεων και αλλαγών στα διάφορα συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού. Οι Reiche και συνεργάτες (2004) αναφέρουν ως στρεσογόνες εμπειρίες τόσο φυσικά ερεθίσματα όπως παθογενείς παράγοντες και τοξίνες όσο και ψυχοκοινωνικούς παράγοντες όπως τραύμα, κακοποίηση, προβλήματα στο εργασιακό ή οικογενειακό περιβάλλον. Το «μήνυμα» του στρες μεταφέρεται διαμέσου δομών σε ολόκληρο τον οργανισμό προκειμένου να μπορέσει να αντιμετωπίσει επιτυχώς την πρόκληση. Οι βιολογικές αντιδράσεις και μεταβολές μπορεί να οδηγήσουν σε ποικιλία σωματικών και ψυχικών διαταραχών.

Τρία συστήματα αλληλεπιδρούν σε στρεσογόνα ερεθίσματα όπως αναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο: το νευρικό, το ανοσοποιητικό και το ενδοκρινολογικό. Τρεις νευρικές οδοί απαρτίζουν την «νευρική» αντίδραση στο stress: το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, το παρασυμπαθητικό και το νευρομυϊκό. Τα τρία αυτά συστήματα ενεργοποιούνται αμέσως, αφού αποτελούνται (από την αρχή ως τα όργανα-στόχους) από νευρώνες, και είναι συνεπώς ταχύτατα. Το συμπαθητικό ενεργοποιεί τα όργανα-στόχους, ενώ το παρασυμπαθητικό ενεργεί αναστέλλοντας ή καθυστερώντας τις λειτουργίες των οργάνων-στόχων (Καραδήμας, 2005).

Ο τομέας της ψυχονευροανοσολογίας υποθέτει ότι όλες οι ασθένειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα είναι πολυπαραγοντικές ή το αποτέλεσμα

σχέσεων και διαντιδράσεων ψυχοκοινωνικών, συναισθηματικών, γενετικών, νευρολογικών, ενδοκρινικών και ανοσοποιητικών συστημάτων και συμπεριφορικών παραγόντων (McCance, K, Huether, S, 2002).

Οι παράγοντες στρες (stressors) μπορούν να οριστούν ως οποιεσδήποτε εξωτερικές ή εσωτερικές προκλήσεις που διαταράσσουν το εσωτερικό περιβάλλον. Παράγοντες όπως μολύνσεις, μειωμένη παροχή οξυγόνου, πόνος, υποσίτιση, ζέστη, κρύο, τραύμα, ακτινοβολία, αντιδράσεις σε γεγονότα ζωής (άγχος, κατάθλιψη, θυμός, φόβος, ενθουσιασμός), παχυσαρκία, γήρας, ναρκωτικά, ασθένεια, χειρουργείο και ιατρική περίθαλψη μπορούν να εγείρουν αντιδράσεις στρες. Οι αντιδράσεις των θηλαστικών σε παράγοντες στρες περιλαμβάνουν μια ποικιλία προσαρμοστικών φυσιολογικών μηχανισμών σχεδιασμένες για την ανάκτηση της ομοιόστασης (Sheridan et al., 1994).

Οι φυσιολογικές αντιδράσεις στους παράγοντες στρες μεσολαβούνται πρωταρχικά από δύο νευροενδοκρινικά συστήματα: το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (Σ.Ν.Σ.) και τον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-φλοιός επινεφριδίων (HPA axis). Οι αυξήσεις στα επίπεδα κατεχολαμινών στους ιστούς και το πλάσμα οφείλονται σε αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος που διεγέρθηκε εξαιτίας διαφόρων στρεσογόνων παραγόντων. Η δραστηριοποίηση του Σ.Ν.Σ. οδηγεί σε τοπική απελευθέρωση νορεπινεφρίνης από συμπαθητικά τελικά νεύρα και στην ορμονική έκκριση επινεφρίνης από τον φλοιό των επινεφριδίων. Μέσω διαντιδράσεων με τους α και β αδρενεργικούς υποδοχείς η νορεπινεφρίνη και η επινεφρίνη διαμεσολαβούν προσαρμοστικές καρδιοαναπνευστικές και μεταβολικές επιδράσεις κάτω από συνθήκες στρες. Υπάρχουν ακόμη σημαντικές αποδείξεις ότι το Σ.Ν.Σ. μπορεί να μεταβάλλει τις ανοσοαντιδράσεις. Οι δράσεις των κατεχολαμινών μεταβάλουν μια σειρά ανοσοαντιδράσεων. Έτσι έχειδειχθεί ότι η δράση των κατεχολαμινών σχετίζεται με αλλαγές στην μετανάστευση των λεμφοκυττάρων, τον πολλαπλασιασμό τους, την έκκριση αντισωμάτων, την κυτταροτοξική δραστηριότητα και την δράση των μακροφάγων κυττάρων (Sheridan et al., 1994).

Τα υψηλά επίπεδα εγρήγορσης διατηρούνται με την βοήθεια των αξόνων υποθάλαμος-υπόφυση-φλοιός επινεφριδίων (αυτόνομο νευρικό σύστημα), αλλά και με την ενεργοποίηση μέσω νευρικών οδών του νωτιαίου μυελού (υποθάλαμος -υπόφυση -μυελός επινεφριδίων). Ο φλοιός των επινεφριδίων ενεργοποιείται παράγοντας τις κορτικοστεροειδείς ορμόνες (κορτιζόλες), όπως είναι τα γλυκοκορτικοειδή και τα αλατοκορτικοειδή. Από την άλλη ο μυελός των επινεφριδίων παράγει ως αντίδραση

στον ερεθισμό του υποθαλάμου ορμόνες, τις κατεχολαμίνες και ειδικότερα επινεφρίνη (αδρεναλίνη) και νορεπινεφρίνη (νοραδρεναλίνη). Αποτέλεσμα αυτής της έκκρισης είναι η αύξηση της σωματικής δραστηριότητας. Το αίμα κατευθύνεται σε περιοχές όπως η καρδιά και οι μύες για να διευκολυνθεί η «φυγή» ή η «πάλη», ενώ αναγκαστικά ελλείπει από άλλες. Το γαστρεντερικό, το γεννητικό, το ανοσοποιητικό αναστέλλουν την λειτουργία τους όσο ο οργανισμός αντιμάχεται ένα στρεσογόνο ερέθισμα.

Η συνεχής ενεργοποίηση του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση φλοιός επινεφριδίων στο χρόνιο στρες και στην κατάθλιψη ίσως να προκαλεί βλάβες-δυσλειτουργίες στις ανοσοαντιδράσεις και συμβάλλει στην ανάπτυξη και εξέλιξη ορισμένων τύπων καρκίνου. Στο χρόνιο στρες ο οργανισμός εθίζεται και δεν κινητοποιείται για να αντιδράσει. Έτσι δεν διεγείρει καθόλου τον νευροενδοκρινολογικό άξονα και τους λοιπούς αμυντικούς μηχανισμούς, με συνέπεια να μην μπορεί ο οργανισμός να αντισταθεί σε ιούς ή βακτήρια και να προσβάλλεται από ποικίλλες ασθένειες. Σε γενικές γραμμές τόσο οι στρεσογόνοι παράγοντες όσο και η κατάθλιψη συσχετίζονται με μειωμένα επίπεδα κυτοτοξικών T – κυττάρων και κυττάρων-δολοφόνων, τα οποία επηρεάζουν την ανοσοποιητική εποπτεία των όγκων, αλλά και την ρύθμιση των σωματικών και γονιδιακών μεταλλαγών (Reiche et al, 2004). Το χρόνιο στρες συνδέεται ακόμη με την ταχύτητα γήρανσης του ανθρώπινου οργανισμού, πράγμα που τονίζει την σημαντικότητα της αλληλεπίδρασης μεταξύ ψυχοκοινωνικών και βιολογικών παραγόντων.

Σειρά ερευνών έχει αναδείξει τη σχέση μεταξύ του στρες και ασθενειών όπως: μολυσματικές νόσοι, καρκίνος, καρδιαγγειακές παθήσεις, διαβήτης, άσθμα, παχυσαρκία, γαστρεντερικές διαταραχές, λοιμώξεις του αναπνευστικού κ.α. Έχει βρεθεί ότι κάποιες στρεσογόνες καταστάσεις συμβάλουν στην εξέλιξη και ανάπτυξη μολύνσεων και υποτροπών σε ασθένειες. Για παράδειγμα η περιοδική επαναδραστηριοποίηση του ιού του έρπη (HSV) (υποτροπή) σχετίζεται με την επίδραση μιας σειράς τοπικών και συστηματικών ερεθισμάτων (φυσιολογικό και συναισθηματικό στρες, ορμονικές αλλαγές, πυρετός και ανοσοκαταστολή). Τόσο με οξύ όσο και με χρόνιο άγχος υπάρχει συσχέτιση με τα υψηλά επίπεδα αντισωμάτων σε «λανθάνοντες» ιούς. Δηλαδή οι παράγοντες που ελέγχουν τις αντιϊκικές ανοσοαντιδράσεις διαμεσολαβούν στην σχέση άγχους και υποτροπής σε ιούς. Οι Brantley και Garrett, όπως αναφέρει ο Καραδήμας (2005) ανακεφαλαιώνοντας τα υπάρχοντα θεωρητικά και εμπειρικά μοντέλα για την σχέση μεταξύ του στρες και της

υγείας προτείνουν πέντε οδούς επίδρασης: (α) μέσω αλλαγών στην οργανική λειτουργία, (β) μέσω της αύξησης στην εμφάνιση συμπεριφορών υψηλού κινδύνου (π.χ. χρήση ουσιών), (γ) μειωμένη αντίδραση στο στρες, (δ) νευρολογική υπερευαισθησία και (ε) ανεπαρκείς στρατηγικές αντιμετώπισης του στρες.

Έρευνες σε πειραματόζωα αναφέρει ο Black (1994) όπου χρησιμοποιήθηκαν στρεσογόνοι παράγοντες όπως εξαναγκαστική εργασία, δυνατοί ήχοι, περιορισμός, χαμηλές θερμοκρασίες αποκάλυψαν πως τα στρεσαρισμένα ζώα παρουσίαζαν μεγαλύτερη θνησιμότητα σε μια μεγάλη ποικιλία μολύνσεων από ιούς και βακτήρια από μη στρεσαρισμένα ζώα. Στους ανθρώπους οι περισσότερες έρευνες αφορούσαν τα αποτελέσματα ψυχολογικών stressors από γεγονότα ζωής όπως διαζύγιο, προσωπική αποτυχία, αλλαγή του κοινωνικού status κατά την διάρκεια ασθενειών. Τρεις τύποι νοσημάτων μελετήθηκαν: μολύνσεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, υποτροπή ασθενειών όπως ο έρπης και βακτηριακές μολύνσεις. Οι στρεσογόνες καταστάσεις αυξάνουν την πιθανότητα μολύνσεων του αναπνευστικού. Επίσης πρόσφατα στρεσογόνα γεγονότα αυξάνουν τις μολύνσεις ρινοϊών.

Τα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο μια που όπως έχει φανεί από αυτές τις έρευνες οι εσωστρεφείς είναι πιο επιρρεπείς και παρουσίασαν τα πιο σοβαρά νοσήματα από τους εξωστρεφείς. Επίσης λιγότερες ασθένειες βρέθηκαν στα άτομα με καλά ανεπτυγμένα κοινωνικά δίκτυα, κοινωνικές δεξιότητες και υποστήριξη. Σε μια μακρόχρονη έρευνα τονίζει ο Black (1994) όπου μελετήθηκαν τα αποτελέσματα του στρες στην παθογένεση τύπου Α στρεπτόκοκκου, βρέθηκαν αυξημένα ποσοστά ασθενών σε οικογένειες που βίωσαν ψυχολογικό στρες, απώλεια, διαζύγιο, ασθένεια. Αυτές οι έρευνες βέβαια παρουσιάζουν ορισμένες δυσκολίες στον έλεγχο των μεταβλητών όπως το φύλο, η στέρηση ύπνου, αλλαγές στην διατροφή, χρήση φαρμάκων, αλκοόλ (Kaplan, 1999).

Το 1991 οι Baltrusch et al , βασιζόμενοι στα ευρήματα για τους ψυχολογικούς μηχανισμούς άμυνας του Εγώ, που βρέθηκε ότι σχετίζονται με την συχνότερη εμφάνιση καρκίνου, (Greer & Watson, 1985) υποθέτουν ότι η εκτεταμένη χρήση των μηχανισμών της άρνησης, της καταπίεσης και της απόθησης, ίσως επηρεάζουν αρνητικά το ανοσοποιητικό σύστημα του ανθρώπου στην άμυνα κατά του καρκίνου. Αναφορικά πάντως με το στοιχείο του ασυνείδητου μηχανισμού της άρνησης, κρίνεται σκόπιμο να διευκρινισθεί ότι στην μεν έρευνα των Morris et al (1981), η άρνηση δεν μετρήθηκε άμεσα, αλλά θεωρήθηκε από τους ερευνητές ότι η μειωμένη έκφραση του θυμού και η υψηλή βαθμολογία ψεύδους των ασθενών με καρκίνο μαστού, ήταν ενδεικτικά σημεία

άρνησης. Αντίθετα, σε προηγούμενες έρευνες, όπου η άρνηση είχε μετρηθεί, βρέθηκε ότι δεν είχε σχέση με τον καρκίνο.

Η έρευνα του Hagnell αναφέρει ο Τρίκας (1997) έγινε σε Σκανδιναβικό πληθυσμό 2.550 ατόμων το 1947, που παρακολούθησαν επί δέκα χρόνια. Έτσι, το 1957, βρέθηκαν 20 καρκινοπαθείς άνδρες και 22 γυναίκες. Ο Hagnell, έκανε τις πρώτες μετρήσεις χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία για χαρακτηριστικά προσωπικότητας του Σουηδού Sjobring. Αυτά τα χαρακτηριστικά είναι τα εξής:

1. χαρακτηριστικό της ικανότητας-capacity (intelligence)
2. χαρακτηριστικό της σταθερότητας-έλεγχος συναισθήματος και ακρίβεια-stability- (emotional control and precision)
3. χαρακτηριστικό της συνεκτικότητας-επιρρέπεια και υποβολιμότητα-solidity (liability and suggestibility, και
4. χαρακτηριστικό της εγκυρότητας-ενέργεια, ενεργητικότητα και αυτοπεποίθηση-validity-energy, forcefulness and confidence).

Από αυτά τα τέσσερα κύρια χαρακτηριστικά κανένα δεν βρέθηκε να έχει κάποια συσχέτιση με τον καρκίνο, εκτός από ένα, που κατά το σύστημα του Sjobring βρισκόταν στην κατηγορία "υποσταθερότητα" και υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ αυτού του χαρακτηριστικού και γυναικών με καρκίνο. Αυτός ο τύπος προσωπικότητας περιλάμβανε τα εξής χαρακτηριστικά:

- 1) εγκαρδιότητα, 2) ζεστασιά, 3) ακαμψία, 4) ενδιαφέρον για τους άλλους ανθρώπους, 5) επιμέλεια, και 6) τάση να μην εκφράζουν τα συναισθήματά τους όταν καταθλίβονται.

Κατά τον Cooper, επισημαίνει ο Τρίκας (1997) αυτός ο τύπος προσωπικότητας έχει μια αντιστοιχία με τον τύπο, που περιγράφει ο Eysenck στη δική του ταξινόμηση υπό τον όρο "εξωστρέφεια".

B.2. Επίδραση Placebo (εικονικού φαρμάκου)

Με τον όρο placebo χαρακτηρίζουμε μια φαρμακολογικά αδρανής ουσία που έχει σημαντική θεραπευτική δράση. Λόγω του ότι η δράση του placebo είναι ανεξάρτητη από τις χημικές ιδιότητες της ουσίας, οφείλεται σε μεγάλο βαθμό σ'αυτό που αναμένει ή επιθυμεί ο ασθενής ή αυτός που συνταγογραφεί την ουσία (Julien, 2003). Μια επίδραση placebo μπορεί να οφείλεται στην ψυχική κατάσταση του ατόμου ή σε ολόκληρο το περιβαλλοντικό πλαίσιο λήψης της ουσίας. Τα placebo μπορούν να

ενισχύσουν θεραπευτικά τους ασθενείς ενεργοποιώντας τις ατομικές τους ικανότητες ψυχοφυσιολογικής αυτορρύθμισης.

Στην δεκαετία του 1950 αναφέρουν οι Craen et al. (1999) η έρευνα ασχολήθηκε και με το εάν υπάρχουν παράγοντες της προσωπικότητας που συμβάλλουν στην καλή ανταπόκριση στα placebo. Ανευρεθήκαν διάφορα χαρακτηριστικά χωρίς να καθοριστεί η προσωπικότητα που ανταποκρίνεται καλά στα placebo. Ο Shapiro ορίζει το placebo ως «κάθε θεραπευτική διαδικασία που έχει μια επίδραση σε έναν ασθενή, ένα σύμπτωμα, σύνδρομο ή ασθένεια, που όμως αντικειμενικά δεν έχει ειδική δράση για την κατάσταση για την οποία χορηγείται». Ενώ ο Brody το ορίζει ως μια παρέμβαση που σχεδιάστηκε να μιμηθεί την ιατρική θεραπεία και αποτελεί «μια αλλαγή στην ασθένεια του ατόμου, οφειλόμενη στην συμβολική εισαγωγή μιας θεραπείας παρά σαν ειδική φαρμακολογική ή φυσιολογική ιδιότητα».

Πιθανοί μηχανισμοί σχετικοί με την ισχύ της δράσης του placebo περιλαμβάνουν την εξαρτημένη μάθηση (conditioning), την προσδοκία, την αυτοαπελευθέρωση ενδογενών νευροδιαβιβαστών, όπως ενδορφινών και κατεχολαμινών τύπου αδρεναλίνης. Οι προσδοκίες σχετικά με τα αναμενόμενα οφέλη από την χορήγηση της ουσίας μπορεί να επηρεάσουν τόσο την αντίδραση-ανταπόκριση του ατόμου όσο και τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών φαρμάκων. Οι προσδοκίες βελτίωσης μπορεί να αποτελέσουν πρόβλεψη της επακόλουθης θεραπευτικής αποτελεσματικότητας και ανταπόκρισης. Οι ατομικές ή πολιτιστικές/κοινωνικές προσδοκίες συμβάλλουν στην φυσική ή φυσιολογική βελτίωση μετά από τέτοιου είδους θεραπεία. Είναι πιθανόν η «βίωση» ανεπιθύμητων ενεργειών να εξυπηρετεί ως στοιχείο επιβεβαίωσης την προσδοκία ότι το φάρμακο επιδρά. Τα placebo μεταβάλλουν την συμπεριφορά κατά τρόπο όμοιο και με αντίστοιχη διάρκεια, όπως κατά την χορήγηση φαρμακολογικά δραστικής ουσίας (Julien, 2003).

Οι θεωρίες που εξηγούν την δράση των placebo περιλαμβάνουν την κλασσική εξάρτηση, την προσδοκία αντίδρασης και την ψυχονευροανοσολογική ανταπόκριση. Οι υποστηρικτές της κλασσικής εξαρτημένης μάθησης θεωρούν την αντίδραση στο placebo σαν μια εξαρτημένη Παβλοβιανού τύπου μαθημένη αντίδραση που έχει την βάση της στην εμπειρία. Αδρανείς χημικά ουσίες, διαδικασίες, άνθρωποι ή πλαίσιο θεραπείας μπορούν να δράσουν σαν εξαρτημένα ερεθίσματα για την ανακούφιση των συμπτωμάτων, αν επανειλημμένα έχουν συσχετιστεί με ισχυρά μη εξαρτημένα ερεθίσματα. Αυτή η θεωρία εστιάζει στα εισερχόμενα ερεθίσματα, η επίδραση placebo

εγείρεται επειδή είναι προσδοκόμενη λόγω του ερεθίσματος. Η δεύτερη θεωρία, των προσδοκιών ανταπόκρισης, αποτελεί την αναμονή των αυτόματων αντιδράσεων κάποιου σε ποικίλες καταστάσεις. Η προσδοκία ανταπόκρισης διαφέρει από την προσδοκία ερεθίσματος διότι εστιάζει στα εξερχόμενα ερεθίσματα. Καμία από τις δύο θεωρίες δεν εξηγούν τον φυσιολογικό μηχανισμό με τον οποίο επέρχεται η επίδραση placebo. Υπάρχουν πάντως αποδείξεις ότι στην αναλγησία μέσω placebo οφείλεται η εμπλοκή των ενδογενών οπιοειδών του εγκεφάλου (Craen et al., 1999).

B.3. Καρκίνος και ψυχολογικοί παράγοντες

Το 1962 οι Kissen και Eysenck, δείχνουν με τα ευρήματά τους, ότι σε άνδρες με καρκίνο του πνεύμονος, ο καρκίνος έχει αρνητική σχέση με το άγχος και τον νευρωτισμό (Τρίκας, 1997). Αργότερα ο Kissen σε 161 ασθενείς με καρκίνο πνεύμονος και 174 μη καρκινοπαθείς ασθενείς, χρησιμοποιώντας την δοκιμασία προσωπικότητας Maudsley (MPI) και ένα ερωτηματολόγιο διαταραχών συμπεριφοράς παιδικής ηλικίας, βρήκε ότι οι καρκινοπαθείς παρουσίαζαν μειωμένη συναισθηματική έκφραση τόσο στην παιδική όσο και στην παρούσα ενήλικη ζωή τους. Μία από τις υποθέσεις, που διατύπωσε τότε, ήταν ότι από τους μηχανισμούς άμυνας του εγώ, η απώθηση είναι ο βασικός μηχανισμός της προσωπικότητας, που ευθύνεται για την καρκινογένεση, ιδίως σε άτομα, που υπέστησαν απώλεια αντικειμένου αγάπης, υπόθεση δηλαδή με αμιγλή ψυχαναλυτική βάση. Σύμφωνα με τον ασυνείδητο αυτό μηχανισμό άμυνας του εγώ, δηλαδή την απώθηση, αποκλείεται από το συνειδησιακό πεδίο κάθε σκέψη, ενόρμηση ή βίωμα απαράδεκτο από το Εγώ, όταν αντίκειται στις υπερεγωτικές απαγορεύσεις και τις επιταγές του ηθικού κώδικα (Freud A, 1966).

Το 1966, ο Kissen συγκρίνοντας με τη βραχεία μορφή του MPI, ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονος και ασθενείς με άλλες μη κακοήθους φύσεως πνευμονοπάθειες, βρήκε στατιστικά σημαντική διαφορά, με χαμηλό νευρωτισμό στους καρκινοπαθείς σε σύγκριση με τους μη καρκινοπαθείς ασθενείς. Το 1969 με τη προσθήκη δύο ομάδων ελέγχου, μία δηλαδή με μη καρκινοπαθείς ασθενείς και μία με υγιείς, χρησιμοποίησε τη δοκιμασία προσωπικότητας του Eysenck, και βρήκε χαμηλές τιμές νευρωτισμού στους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονος, τις οποίες ερμηνεύοντας, θεώρησε σύμφωνες με τις κλινικές του παρατηρήσεις, δηλαδή, ότι οι καρκινοπαθείς παρουσιάζουν φτωχή και περιορισμένη συναισθηματική έκφραση (Τρίκας, 1997). Τον ίδιο χρόνο, σε άλλη δημοσίευσή του, διατύπωσε για την καρκινογένεση μία άλλη υπόθεση, ότι δηλαδή, τα

στρεσογόνα γεγονότα, πιθανώς να οδηγούν σε κατάθλιψη και απελπισία, οι οποίες καταλήγουν σε καρκίνο, όταν αυτά επιδρούν σε άτομα με φτωχή συναισθηματική έκφραση, η οποία έχει σαν συνέπεια μειωμένη ικανότητα να μετουσιώνονται οι άλυτες συναισθηματικές διαμάχες. Εδώ ο Kissen κάνει μία άλλη ψυχοδυναμικού τύπου υπόθεση, που βασίζεται σε ένα άλλο μηχανισμό άμυνας του Εγώ: την μετουσίωση, η οποία συνίσταται στην αυτόματη παροχέτευση των απαράδεκτων ενστικτωδών ενορμήσεων (δηλαδή των σεξουαλικών και των επιθετικών), καθώς και των απαράδεκτων ιδεών και συναισθημάτων, σε ανεκτή από το Εγώ και κοινωνικά επιδοκιμαζόμενη, συμπεριφορά (Freud A, 1966).

Οι Bahnson & Bahnson (1969) έκαναν τη δική τους έρευνα για την απόθεση και τη σχέση της με τον καρκίνο, χρησιμοποιώντας μία ομάδα με ποικιλία πρωτοπαθών εντοπίσεων καρκίνου και δύο ομάδες ελέγχου: 1) μία με υγιείς και 2) μία με ασθενείς που έπασχαν από στεφανιαία νόσο. Στα αποτελέσματά τους βρήκαν ότι οι καρκινοπαθείς είχαν μεγαλύτερο βαθμό απόθεσης τόσο από τους υγιείς ($p < 0,001$), όσο και από τους ασθενείς με στεφανιαία νόσο ($p < 0,025$).

Το 1978, ο Fox δημοσίευσε μία εκτεταμένη ανασκόπηση των ερευνών, που μελετούν την επίδραση των ψυχοκοινωνικών παραγόντων στην εμφάνιση του καρκίνου, και διατύπωσε την υπόθεση ότι ίσως ορισμένα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας προκαλούν μεγαλύτερη αντίδραση στα στρεσογόνα γεγονότα ζωής, μειώνοντας έτσι την ικανότητα αντίστασης του ανοσοποιητικού συστήματος, με συνέπεια να έχουν μεγαλύτερη επιρρέπεια στην εμφάνιση καρκίνου (Τρίκας, 1997).

Το 1923, πρώτοι οι Scholz και Pfeiffer, ανακοίνωσαν ότι το άγχος δυνατόν να προηγείται της κλινικής εμφάνισης του καρκίνου του παγκρέατος. Το 1926, η Evans, σε μία πρωτοποριακή για την εποχή της υπόθεση, μετά από ψυχανάλυση καρκινοπαθών ασθενών της, πιστεύει ότι μια από τις βασικές αιτίες του καρκίνου είναι η απώλεια αγαπημένου αντικειμένου ή μιας σημαντικής σχέσης, με συνακόλουθη κατάθλιψη, η οποία οδηγεί την ψυχική ενέργεια προς τα έσω, εναντίον δηλαδή της φυσικής σωματικής άμυνας, με τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση καρκίνου. Μια υπόθεση δηλαδή που συμπεριλαμβάνει, με την ορολογία εκείνης της εποχής, και το ανοσοποιητικό σύστημα.

Ο Foque (1931), εκφράζοντας μια γενική, αλλά από τις πρώτες στο είδος τους, πολυπαραγοντικές υποθέσεις καρκινογένεσης, ισχυρίζεται ότι τα καταθλιπτικά συναισθήματα, δια μέσου του ΚΝΣ, επηρεάζουν τις ενδοκρινικές ισορροπίες κατά τέτοιο τρόπο ώστε τα κύτταρα γίνονται ευπαθή στην καρκινογόνο δράση δευτερογενών

αιτιών, που προφανώς δεν θα μπορούσαν διαφορετικά να επιδράσουν, όπως: ακτίνες X, χημικοί παράγοντες και ιοί (Τρίκας, 1997).

Ο καρκίνος αποτελεί σύμφωνα με την Reiche και συνεργάτες (2004) ένα ετερογενές σύνολο ασθενειών με πολλαπλές αιτίες. Ο καρκίνος που προέρχεται από χημικά καρκινογενή μπορεί να επηρεαστεί λιγότερο από φυσιολογικούς, συμπεριφορικούς και ανοσολογικούς παράγοντες από ότι οι ιογενείς καρκίνοι (DNA tumor virus, ογκογενετικοί ρετροϊοί, Epstein Barr). Η καταστολή της κυτταρικής ανοσοποίησης συσχετίζεται με μια υψηλή εμφάνιση κάποιων τύπων όγκων, ειδικά του ιού Epstein Barr –συσχετιζομένου με λεμφοπολλαπλασιαστικές ασθένειες σε ασθενείς που έχουν κάνει μεταμόσχευση οργάνων, στο σάρκωμα Kaposi και στον ιό Epstein Barr–συσχετιζομένου με λίπωμα Β κυττάρων σε ασθενείς με AIDS. Ένα αιτιολογικό μοντέλο στο οποίο διευκρινίζεται η σχέση μεταξύ stress, κατάθλιψης και καρκινωμάτων είναι το παρακάτω: Το στρες συσχετίζεται με αυξημένη έκφραση ιντερλευκίνης-1, ιντερλευκίνης-6 και TNF α που απελευθερώνονται από τα μακροφάγα και μονοκύτταρα. Συσχετίζεται ακόμη με μειωμένη έκφραση ιντερλευκίνης-2, ιντερφερόνης-1 και των τάξης II MHC μορίων και με μειωμένη δραστηριότητα των κυττάρων-δολοφόνων (Reiche et al.2005)

Τα περισσότερα καρκινώματα των οργάνων σχετίζονται με υψηλές συγκεντρώσεις του TNF-α παράγοντα, ο οποίος αναστέλλει την δραστηριότητα της φωσφορικής τυροσίνης (tyrosine phosphatase), η οποία διαδοχικά έχει σαν αποτέλεσμα την μειωμένη έκφραση των τάξης I MHC αντιγόνων στην κυτταρική επιφάνεια, επιτρέποντας στα κακοήθη κύτταρα να διαφύγουν την ανοσοεπίβλεψη. Έτσι το stress και η κατάθλιψη μπορούν να ενισχύουν την ανάπτυξη όγκων μέσω την παρεμπόδισης της έκφρασης των τάξης I και II MHC μορίων και λόγω της μείωσης των κυττάρων-δολοφόνων.

Η επίδραση των ψυχολογικών παραγόντων στον καρκίνο αφορά περισσότερο την εξέλιξη παρά την εμφάνιση του καρκίνου. Τα αποτελέσματα των αντίστοιχων ερευνών είναι αμφιλεγόμενα και μπορεί να σχετίζονται με συμπεριφορικές επιλογές και συνήθειες των ασθενών με ανοσολογικές ή ενδοκρινολογικές συνέπειες. Σε μια έρευνα όπου μελετήθηκε η συσχέτιση της εξέλιξης του όγκου και της κατάθλιψης σε 50 ασθενείς που πραγματοποίησαν επέμβαση για καρκίνο του μαστού. Οι ασθενείς αυτοί έκαναν ατομική ψυχοθεραπεία και φαρμακευτική αγωγή. Παρουσίασαν μια σημαντικά αργή εξέλιξη του όγκου και σχετική βελτίωση της κατάθλιψης και αύξηση των ανοσολογικών μετρήσεων συγκρινόμενοι με ένα τυχαίο δείγμα άλλων 50 ασθενών.

Ασθενείς με κακοήθες μελάνωμα που έκαναν ομαδική ψυχοθεραπεία έδειξαν μια σημαντική αύξηση των λευκοκυττάρων και των κυττάρων-δολοφόνων.

Βρέθηκε ακόμα ότι ο βαθμός συζυγικής δυσαρμονίας (poor marital quality), παρουσίαζε θετική συσχέτιση με τον βαθμό κατάθλιψης και τον βαθμό πτώσης παραμέτρων της κυτταρικής ανοσίας, κάτι που ενίσχυσε την επιστημονική σκέψη προς την κατεύθυνση της υπόθεσης ότι τα στρεσογόνα γεγονότα ζωής, ιδίως του τύπου της απώλειας, έχουν σχέση με την καρκινογένεση.

Οι Baltrusch et al (1991) σε ανασκόπηση βιβλιογραφίας της τελευταίας δεκαετίας για έρευνες που εξετάζουν τη σχέση ψυχοκοινωνικού στρες, ανοσίας και καρκίνου, υποθέτουν ότι ο πυρήνας της προσωπικότητας C αποτελείται από καταστολή ή καταπίεση (suppression) και άρνηση (denial) των αρνητικών συναισθημάτων και ιδιαίτερα του θυμού, καθώς και από ανικανότητα έκφρασης συναισθημάτων. Γύρω από αυτόν τον πυρήνα, υποθέτουν ότι συνυπάρχουν τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά, δηλαδή, παθολογική επιτήδευση, αποφυγή καυγάδων, εναρμονιζόμενη και αυτοθυσιαζόμενη συμπεριφορά, υψηλού βαθμού κοινωνική συμμόρφωση, ενδοτικότητα/υποχωρητικότητα, μη διεκδικητικότητα και υπερβολική υπομονή (over-patience), στοιχεία που κατά τη γνώμη τους κρύβονται πίσω από ένα ευχάριστο προσωπείο. Επίσης, υποθέτουν ότι η υπερβολική χρήση των τριών αμυντικών μηχανισμών του Εγώ: 1) της καταπίεσης, 2) της απώθησης και 3) της άρνησης, προκαλούν (με άγνωστο ακόμη μηχανισμό), ψυχοφυσιολογικές αντιδράσεις, που συνδέονται με την άμυνα του οργανισμού σε σχέση με την ανάπτυξη καρκίνου.

Η Levy (1985) εξέτασε τις σχέσεις μεταξύ καρκίνου του μαστού και άλλων παραμέτρων, όπως η στωικότητα, η NK δραστηριότητα, και οι οικογενειακές σχέσεις. Δηλαδή, η κοινωνική στήριξη, όπως την αντιλαμβάνονται οι ασθενείς μέσα από τις οικογενειακές τους σχέσεις. Η εξέταση, έγινε με δομημένη συνέντευξη και βρέθηκε ότι όσες καρκινοπαθείς αντιλαμβάνονται ότι έχουν περισσότερη συναισθηματική στήριξη από τις σχέσεις τους με την οικογένεια και τους φίλους, έχουν μεγαλύτερο βαθμό κυτταρολυτικής δραστηριότητας των NK κυττάρων, γεγονός που υποδηλώνει καλύτερη ανοσολογική ανταπόκριση. Αντίθετα, ασθενείς με καρκίνο μαστού, που είχαν μεγαλύτερη βαθμολογία στην έλλειψη επικοινωνίας με τον σύζυγο, φτωχότερη ποιότητα συζυγικών σχέσεων και αυξημένη γενική βαθμολογία ανεπάρκειας του οικογενειακού και κοινωνικού τους συστήματος, έτειναν να ανήκουν στην χειρότερη - ανοσολογικά- προγνωστική κατηγορία, δηλαδή, είχαν μειωμένη NK δραστηριότητα (Levy, 1985).

B.4. Σχέσεις ανοσίας, ψυχοκοινωνικών παραγόντων και κακοήθων νεοπλασμάτων.

Η επόμενη έρευνα δείχνει ότι η ψυχολογική παρέμβαση επιδρά στο βιολογικό υπόστρωμα. Συγκεκριμένα, οι Kiecolt-Glaser et al (1985), μελέτησαν την κατάσταση κυτταρικής ανοσίας τριών ομάδων ηλικιωμένων, που ζούσαν σε οίκους ευγηρίας, κάνοντας για ένα μήνα στην μεν πρώτη ομάδα: ατομικές ασκήσεις χαλάρωσης, τρεις φορές την εβδομάδα, στη δεύτερη ομάδα: κοινωνική επαφή, και στην τρίτη ομάδα: καμία παρέμβαση. Στο τέλος του μήνα, βρήκαν στατιστικά σημαντική αύξηση της κυτταρικής ανοσίας στην πρώτη ομάδα, δηλαδή, αύξηση της δραστηριότητας των NK-κυττάρων και των T-λεμφοκυττάρων, σε σύγκριση με τις δύο άλλες ομάδες, που δεν παρουσίασαν σημαντικές αλλαγές.

Διατυπώνεται η υπόθεση ότι η πτώση της ανοσίας σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου. Το μόνο βέβαιο εύρημα είναι ότι η ψυχολογική παρέμβαση φαίνεται να επιδρά στο βιολογικό επίπεδο, και συγκεκριμένα στο ανοσοποιητικό σύστημα, επαληθεύοντας έτσι, και στην κλινική πράξη, την αρχή της Γενικής Θεωρίας των Συστημάτων ότι όλα τα επίπεδα οργάνωσης αλληλοσυνδέονται με μία ιεραρχική σχέση, έτσι ώστε αλλαγή σε ένα επίπεδο να επιδρά και στα άλλα.

Μία από τις έρευνες των Grossarth-Matticek et al αναφέρει ο Τρίκας (1997) περιλαμβάνει μέτρηση δύο βιολογικών παραμέτρων σε καρκινοπαθείς: χρόνο επιβίωσης και μία ανοσολογική παράμετρο, καθώς και εκτίμηση μίας ψυχοκοινωνικής παραμέτρου. Συγκεκριμένα, οι ερευνητές συνέκριναν τη σχέση του αριθμού των λεμφοκυττάρων και του χρόνου επιβίωσης σε τρία είδη ψυχοθεραπείας καρκινοπαθών. Το πρώτο είδος ψυχοθεραπείας ήταν μίγμα γνωσιακής και θεραπείας συμπεριφοράς, ενώ τα άλλα δύο ήταν θεραπεία συμπεριφοράς και ψυχοδυναμική ψυχοθεραπεία. Το πρώτο είδος ψυχοθεραπείας, αποτελούσε επινόηση του πρώτου των ερευνητών και ήταν ειδικά σχεδιασμένη, ώστε να βοηθά τους θεραπευόμενους να εκφράζουν ανάγκες και συναισθήματα, που προηγουμένως δεν εξέφραζαν, καθώς επίσης βοηθά να ασχολούνται με πιο ικανοποιητικές κοινωνικές σχέσεις. Την μέθοδό τους αυτή, οι ερευνητές την ονόμασαν Creative Novation Therapy (Δημιουργική Θεραπεία Καινοτομίας).

Η έλλειψη έκφρασης συναισθημάτων και αναγκών, θεωρείται χαρακτηριστικό προσωπικότητας τύπου C. Οι ερευνητές, αφού διαίρεσαν το δείγμα τους σε τρεις ομάδες, βρήκαν ότι: 1) στην πρώτη ομάδα, οποιαδήποτε ψυχοθεραπεία από μόνη της, χωρίς άλλη θεραπεία, είχε σαν αποτέλεσμα αύξηση του χρόνου επιβίωσης κατά 3,6

μήνες, 2) στην δεύτερη ομάδα, χημειοθεραπεία από μόνη της, είχε σαν αποτέλεσμα μικρότερο χρόνο επιβίωσης, δηλαδή 2,8 μήνες, ενώ τέλος 3) ο συνδυασμός των δύο στην τρίτη ομάδα, δηλαδή χημειοθεραπεία και ψυχοθεραπεία, είχαν συνεργικό αποτέλεσμα, με την μεγαλύτερη αύξηση του χρόνου επιβίωσης, δηλαδή 11,1 μήνες. Η ψυχοθεραπεία είχε επίσης σχέση με στατιστικά σημαντική μείωση σε ανεπιθύμητες ενέργειες από την χημειοθεραπεία, καθώς και αύξηση του ποσοστού των λεμφοκυττάρων, ενώ σε σειρά αποτελεσματικότητας ψυχοθεραπειών ως προς τον χρόνο επιβίωσης, βρέθηκαν: πρώτη η δικής τους επιβίωσης θεραπεία, δεύτερη η θεραπεία συμπεριφοράς και τελευταία, μέ αρνητική μάλιστα επίπτωση, η ψυχοδυναμική ψυχοθεραπεία.

Οι Fawzy et al το 1990 έδειξαν πιο άμεσα ότι η ψυχολογική παρέμβαση έχει σαν αποτέλεσμα την βελτίωση της κυτταρικής ανοσίας σε καρκινοπαθείς. Έτσι, κάνοντας σε ασθενείς με μελάνωμα μία ομαδική ψυχοθεραπεία για καρκινοπαθείς, δικής τους επιβίωσης, και μετρώντας πριν από την παρέμβαση καθώς και μετά 6 εβδομάδες, τον λεμφοκυτταρικό πληθυσμό, βρήκαν ότι υπήρχαν διαφορές στην συναισθηματική κατάσταση αφ' ενός, και αφ' ετέρου υπήρχε αυξημένη κυτταρική ανοσία. Δηλαδή, παρατηρήθηκε αύξηση του αριθμού των μακροφάγων, των NK κυττάρων και αύξηση της κυτταρολυτικής NK δραστηριότητας, μέ παράλληλη μικρή μείωση των T-helper/inducer (βοηθητικών) κυττάρων (Τρίκας, 1997).

B.5. Προσωπικότητα και ασθένεια

Σύμφωνα με τον Τρίκα (1997) οι προσπάθειες αιτιολογικής σύνδεσης, χαρακτηριστικών προσωπικότητας, με την καρκινογένεση, μπορούν να διαιρεθούν σε τρεις κατηγορίες: εκείνες, που συγκλίνουν μεταξύ τους σε ομοιότητα αποτελεσμάτων, εκείνες, που επιβεβαιώνουν παλαιότερες υποθέσεις, και εκείνες, που αναδεικνύουν νεότερα ευρήματα. Στην πρώτη ομάδα, όπου τα ευρήματα συγκλίνουν σε ομοιότητα με κοινό χαρακτηριστικό, μεταξύ άλλων, την ενδοτικότητα στους καρκινοπαθείς, χαμηλότερο χαρακτηρισιολογικό άγχος και κατάθλιψη στους καρκινοπαθείς, καθώς και τα ευρήματα των Morris και Greer που έδειξαν επίσης χαμηλότερο νευρωτισμό και άγχος στην προσωπικότητα των καρκινοπαθών, σε σύγκριση με τους μη καρκινοπαθείς.

Για πρώτη φορά μεταχειρίζονται οι Morris και Greer τον όρο "Τύπος C" για άτομα με καρκίνο με χαμηλό χαρακτηρισιολογικό άγχος, χαμηλό νευρωτισμό, μειωμένη έκφραση θυμού και χαμηλή συναισθηματική έκφραση. Τα στοιχεία προσωπικότητας

επιρρεπούς για εμφάνιση καρκίνου είναι κοινά σε ποικίλα είδη καρκίνου. Υποτέθηκε ότι υπάρχει ένας ενιαίος τύπος προσωπικότητας επιρρεπής για όλα τα κακοήθη νεοπλασμάτα, πού περιλαμβάνει ορισμένα χαρακτηριστικά (traits) ή συμπεριφορές αντιμετώπισης (coping styles). Τα χαρακτηριστικά αυτά αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία με τον όρο «Τύπος C» και με τη διευκρίνιση ότι αποτελούν στοιχεία προσωπικότητας (traits) ή συμπεριφορές (coping styles), πού απορρέουν από αυτά (Baltrusch & Waltz 1985).

Οι Morris et al (1981), εξέτασαν πριν από τη βιοψία μαστού, 71 γυναίκες ηλικίας 30-69 ετών με δομημένη συνέντευξη, σχεδιασμένη να μελετήσει την έκφραση θυμού, καθώς και με δύο αυτοσυμπληρούμενες δοκιμασίες: το ερωτηματολόγιο προσωπικότητας του Eysenck (Eysenck Personality Questionnaire), και τη δοκιμασία χαρακτηρολογικού άγχους και κατάστασης άγχους του Spielberger (The Spielberger State-Trait Anxiety Inventory). Η τελική ανάλυση έγινε, λόγω τεχνικών δυσκολιών, σε 50 ασθενείς, από τις οποίες οι 33 είχαν καλοήγη νόσο του μαστού και οι 17 είχαν καρκίνο του μαστού. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι καρκινοπαθείς σε σχέση με τις μη καρκινοπαθείς είχαν χαμηλή έκφραση θυμού, χαμηλό νευρωτισμό και υψηλή βαθμολογία στην κλίμακα ψεύδους σε όλες τις ηλικίες, ενώ το χαρακτηρολογικό άγχος ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο μόνο στις καρκινοπαθείς με ηλικίες 40-49 ετών. Τέλος η κατάσταση άγχους στις μεγαλύτερης ηλικίας καρκινοπαθείς των 50-59 ετών, ήταν οριακά χαμηλότερη της αντίστοιχης των μη καρκινοπαθών. Οι συγγραφείς ερμηνεύουν το συνδυασμό χαμηλής έκφρασης θυμού με την υψηλή βαθμολογία στην κλίμακα ψεύδους, σαν αντιπροσωπευτικά κριτήρια της άρνησης και απροθυμίας των καρκινοπαθών, να φανούν μη αποδεκτές κοινωνικά τόσο στη διάρκεια της εξέτασης, όσο και στην καθημερινή τους ζωή. Τέλος, ερμηνεύοντας τις χαμηλές βαθμολογίες του χαρακτηρολογικού άγχους, του νευρωτισμού και του άγχους σαν ψυχιατρική κατάσταση (State), θεωρούν ότι συνηγορούν υπέρ μιας ερμηνείας άρνησης, με την έννοια του γνωστού μηχανισμού του Εγώ στο προφίλ αυτών των ασθενών.

Οι Cox και Mackay (1982), συμπεραίνουν ότι οι κυριότεροι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες, πού πιθανώς ενέχονται τόσο στην καρκινογένεση όσο και στην πορεία και την έκβαση της νόσου, είναι κατά σειρά προτεραιότητας οι εξής:

1. ανικανότητα συναισθηματικής έκφρασης, ιδίως σε σχέση με το θυμό,
2. υψηλός βαθμός της υποκειμενικής βίωσης των στρεσογόνων γεγονότων, συμπεριλαμβανομένων και σημαντικών συμβάντων, με πιθανές καταθλιπτικές αντιδράσεις,

3. ψυχοσεξουαλικές διαταραχές και,
4. πρώιμα άλτα προβλήματα με τους γονείς.

B.6. AIDS

Το Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσοποιητικής Ανεπάρκειας (Acquired Immunodeficiency Syndrome-AIDS) προκαλείται από την μόλυνση με τον ιο HIV. Ο HIV επιδρά όχι μόνο στο ανοσοποιητικό, αλλά και στο νευροενδοκρινικό σύστημα. Οι κυτοκίνες που προωθούν την αναπαραγωγή του HIV περιλαμβάνουν τον Tumor Necrosis Factor- α , ιντερλευκίνες 1 β , 2, 6, 8, ενώ η ιντερφερόνη- γ και ο παράγοντας ανάπτυξης- β εμποδίζουν την αναπαραγωγή του HIV (Anisman, 1996). Ο άξονας υπόφυσης-επινεφριδίων ενεργοποιείται κατά την μόλυνση με HIV.

Η εξέλιξη της ασθένειας του AIDS ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των ατόμων. Παράγοντες που συνδράμουν στην εξέλιξη αυτή είναι ο τύπος του ιού, γενετικά χαρακτηριστικά του ανοσοποιητικού συστήματος που διαθέτει τον ιό, άλλες μολύνσεις από παθογενείς οργανισμούς, συνήθειες υγιεινής (π.χ διατροφή, άσκηση, φαρμακευτική περίθαλψη). Παρόλα αυτά αυτές οι διατομικές διαφορές δεν εξηγούν απόλυτα την διακύμανση στην εξέλιξη του AIDS. Σύμφωνα με τους Daniel και Gillenwater (1999) και λόγω φυσιολογικών μεσολαβητών (κατεχολαμίνες, γλυκοκορτικοειδή) είναι σημαντικό να διερευνηθεί ο ρόλος του στρες και άλλων ψυχοκοινωνικών παραγόντων στην εξέλιξη της ασθένειας.

Έρευνα των Robbins και συνεργατών (2003) επιβεβαίωσαν τον προστατευτικό ρόλο της οικογένειας και των δικτύων κοινωνικής υποστήριξης σε δείγμα οροθετικών μαύρων γυναικών. Η ποιότητα των σχέσεων στο άμεσο κοινωνικό περιβάλλον, οι κοινωνικές παρεμβάσεις που σχεδιάζονται με στόχο τις οικογένειες και τα δίκτυα κοινωνικής υποστήριξης των οροθετικών αυτών γυναικών έχουν σημαντική επίδραση στην συναισθηματική και ψυχολογική τους κατάσταση και στην υγεία τους.

Μελέτη του Evans και συνεργάτες (1995), όπως αναφέρουν οι McDaniel και Gillenwater (1999) σε οροθετικούς άνδρες έδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ αρνητικών ή στρεσογόνων εμπειριών ζωής σε διάστημα 6 μηνών πριν την συνέντευξη και μειωμένα επίπεδα CD8⁺ κυτοτοξικών T κυττάρων και κυττάρων-δολοφόνων. Ο Evans συνέχισε με μια δίχρονη αναδρομική έρευνα και βρήκε ότι όχι μόνο οι σοβαροί στρεσογόνοι παράγοντες μειώνουν τα επίπεδα των CD8⁺ κυτοτοξικών T κυττάρων και κυττάρων-δολοφόνων, αλλά αυξάνουν και τα ποσοστά της εξέλιξης του HIV σε

AIDS. Για κάθε ισχυρό stressor το ρίσκο της εξέλιξης του HIV σε AIDS διπλασιαζόταν. Επίσης όσο περισσότερα αθροιστικά λειτουργούν τα έντονα στρεσογόνα γεγονότα ζωής και όσο λιγότερη κοινωνική υποστήριξη λάμβαναν τα άτομα διπλασιαζόταν ή τριπλασιαζόταν η πιθανότητα της εξέλιξης του HIV σε AIDS.

Μελέτες που εξετάζουν την επίδραση της κατάθλιψης στην εξέλιξη του HIV δείχνουν ποικίλλα αποτελέσματα. Έχει βρεθεί σημαντική συσχέτιση μεταξύ καταθλιπτικών συμπτωμάτων και γρηγορότερη μείωση των CD4+ λεμφοκυττάρων, χωρίς όμως αύξηση της HIV/AIDS νοσηρότητας. Σε μια αναδρομική εφτάχρονη έρευνα με 402 ομοφυλόφιλους άνδρες υπήρχε συσχέτιση του καταθλιπτικού συναισθήματος με το ποσοστό νοσηρότητας του AIDS, παρόλο που δεν βρέθηκε συσχέτιση με μετρήσεις των CD4+ λεμφοκυττάρων.

Είναι ευρέως αποδεκτό ότι η κοινωνική απομόνωση αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για πολλές ασθένειες. Επίσης αλλαγές στις κοινωνικές σχέσεις μπορεί να έχουν βλαπτικές επιδράσεις. Αυτό παρατηρείται σε ασθενείς του AIDS στους οποίους ο ένας σύντροφος πεθαίνει. Σε έρευνα 39 HIV θετικών ομοφυλοφίλων ανδρών που βίωσαν τον θάνατο του συντρόφου τους τους προηγούμενους 13 μήνες βρέθηκαν σημαντικές αυξήσεις νεοπερίνης, ένα προϊόν των ενεργοποιημένων μονοκυττάρων και προλέγων της εξέλιξης του HIV. Το εύρημα αυτό ήταν ανεξάρτητο από τα ποσοστά της κατάθλιψης, προτείνοντας μια ποιοτική διαφορά μεταξύ απώλειας και καταθλιπτικών διαταραχών. Μια άλλη έρευνα με αυτοαναφορές μοναξιάς των ασθενών συσχετιζόταν με μια αργή μείωση των CD4+ λεμφοκυττάρων σε μια περίοδο τριών ετών, δεν συσχετιζόταν όμως χρονικά με την διάγνωση του AIDS ή του σχετιζόμενου με το AIDS θανάτου.

Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις πως οι ικανότητες των ανθρώπων να αντιμετωπίσουν τις καταστάσεις της ζωής (coping skills) μπορούν να ρυθμίσουν την εξέλιξη του HIV. Σε έρευνα του Byrnes αναφέρουν οι McDaniel και Gillenwater (1999) αυξημένα ποσοστά απαισιοδοξίας σχετιζόταν με χαμηλά επίπεδα κυττάρων-δολοφόνων σε μια ομάδα οροθετικών μαύρων γυναικών με κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του αυχένα. Επίσης έχει φανεί ότι η απόκρυψη της gay ταυτότητας συσχετιζόταν ισχυρά με ταχεία μείωση των CD4+ λεμφοκυττάρων, ταχύτερη εξέλιξη της διάγνωσης του AIDS και σχετιζόμενη με AIDS θνησιμότητα. Αυτά τα ευρήματα δεν συσχετίστηκαν με πρακτικές υγιεινής, φαρμακευτική περίθαλψη ή άλλες δημογραφικές διαφορές και προτείνουν μια σχέση μεταξύ της εξέλιξης της ασθένειας, φτωχών κοινωνικών δεξιοτήτων και το άγχος της αποκάλυψης της σεξουαλικής ταυτότητας.

Εξετάζοντας συγκεκριμένες κοινωνικές δεξιότητες σε μια ομάδα 74 gay ανδρών διαγνωσμένων με AIDS φάνηκε ότι η ρεαλιστική αποδοχή του προβλήματος συνέβαλε θετικά στον χρόνο επιβίωσης τους και ότι το αγωνιστικό πνεύμα συμβάλλει στην μειωμένη εξέλιξη της νόσου (REF).

B.7. Αυτοάνοσες-απομυελινωτικές ασθένειες του Κ.Ν.Σ.

Οι αυτοάνοσες ασθένειες συμβαίνουν όταν το ανοσοποιητικό σύστημα λανθασμένα αρχίσει να επιτίθεται σε υγιείς ιστούς. Σε κάποιες περιπτώσεις αυτά τα «λανθασμένα» κύτταρα στοχεύουν την μυελίνη των νευρώνων (πολλαπλή σκλήρυνση), τα κύτταρα του πάγκρεας που παράγουν ινσουλίνη (διαβήτης τύπου 1), ή τον συνδετικό ιστό των οστών (ρευματοειδείς αρθρίτιδα). Σε αυτές και άλλες ασθένειες το ανοσοποιητικό σύστημα αναίτια αναγνωρίζει ως ξένο υγιή ιστό και κινητοποιεί τα λευκοκύτταρα να επιτεθούν σε υγιή κύτταρα. Οι αυτοάνοσες ασθένειες έχουν κάποια χαρακτηριστικά ψυχονευροανοσολογικού ενδιαφέροντος. Όπως για παράδειγμα ότι είναι ευάλωτες σε ψυχολογικούς παράγοντες, ειδικά σε στρεσογόνα γεγονότα, τα οποία επιδεινώνουν τα συμπτώματα. Οι ψυχολογικές επιδράσεις στην ανοσοποίηση εξηγούν το γιατί αυτές οι ασθένειες εξασθενούν και αναζωπυρώνονται πάλι. Επιπρόσθετα, πολλά συμπτώματα αυτοάνοσων διαταραχών, ειδικά αυτά που περιλαμβάνουν μόλυνση, είναι επίσης αρκετά ευαίσθητα στην επίδραση των ορμονών. Κατά συνέπεια μιας συνήθους θεραπευτική πρακτική είναι η χορήγηση κορτικοστεροειδών για την παρεμπόδιση της υπερδιέγερσης και καταστολή της λανθασμένης ανοσοποιητικής αντίδρασης (Becker et al, 2002).

Οι αυτοάνοσες ασθένειες περισχούν στις γυναίκες. Σε πειράματα με ζώα με συστηματικό Ερυθματώδη Λύκο τα οιστρογόνα αυξάνουν, ενώ τα ανδρογόνα εμποδίζουν την ανάπτυξη της ασθένειας. Σπουδαία συμμετοχή στις αυτοάνοσες ασθένειες έχει ο άξονας υπόφυσης-επινεφριδίων. Σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη αυτοάνοσης ασθένειας παίζουν και τα επίπεδα προλακτίνης. Η υπερπρολακτιναιμία σχετίζεται με αυτοάνοσες ασθένειες όπως υποφυσίτιδα (autoimmune hypophysitis), θυροειδισμός (autoimmune thyroid disease), αναιμία Addison, endogenous iridocyclitis και Συστηματικός Ερυθματώδης Λύκος (Anisman, 1996).

Οι απομυελινωτικές ασθένειες αναπαριστούν την πιο σημαντική κατηγορία μη-μολυσματικών διαταραχών του Κ.Ν.Σ. Αυτές οι διαταραχές χαρακτηρίζονται από συγκεκριμένα παθολογικά χαρακτηριστικά, όπως διάσπαρτες εστίες επιμόλυνσης και

απομυελίνωση. Η οξεία διεσπαρμένη εγκεφαλομυελίτιδα (ADEM) μπορεί να συμβεί χωρίς να υπάρχει προηγούμενο ιστορικό ή μπορεί να ακολουθεί την ανοσοποίηση (postvaccinial encephalomyelitis). Η κυτταρική διείσδυση στην οξεία διεσπαρμένη εγκεφαλομυελίτιδα αποτελείται κυρίως από μονοκύτταρα και μακροφάγα κύτταρα. Η μετα-εμβολιακή εγκεφαλομυελίτιδα (postvaccinial encephalomyelitis) μπορεί να συμβεί μετά από την χορήγηση εμβολίων για λύσσα, ευλογιά ή αλλά εμβόλια (Berczi, Szelenyi, 1994).

Ο μηχανισμός με τον οποίο διάφορα ανοσοερεθίσματα, όπως ο εμβολιασμός και η μόλυνση με DNA και RNA ιούς, προκαλεί ένα παρόμοιο πρότυπο μόλυνσης των ιστών δεν είναι σαφές. Στην οξεία διεσπαρμένη εγκεφαλομυελίτιδα (ADEM) που ακολουθεί την ανοσοποίηση για λύσσα, η χορήγηση ιογενών εμβολίων στους ιστούς του Κ.Ν.Σ. ευθύνεται για την ανάπτυξη μιας τέτοιας ασθένειας. Τυπικά η ADEM αποτελεί μια οξεία διαταραχή που εξελίσσεται από μερικές ώρες σε μερικές μέρες. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πυρετό, πονοκέφαλο, αυχενικούς πόνους συνοδευόμενα από εξελισσόμενα απτικά, κινητικά ή αισθητικά συμπτώματα. Σε βαριές περιπτώσεις παρουσιάζεται λήθαργος ή κώμα. Η εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού και η μαγνητική τομογραφία μπορούν να βοηθήσουν στην διάγνωση της ασθένειας. Η εγκεφαλομυελίτιδα από ιλαρά παρουσιάζει οξεία θνησιμότητα σε ποσοστό 5-20% και η πλειοψηφία των επιζώντων υποφέρουν από μόνιμες νευρολογικές βλάβες. Τα παιδιά με ADEM μπορεί να αναρρώσουν με ελαφριές κινητικές δυσκολίες, αλλά έχουν μόνιμες συμπεριφορικές ή μαθησιακές δυσκολίες.

Η οξεία αιμορραγική εγκεφαλομυελίτιδα (AHL) μια ιδιαίτερα καταστροφική και υπεροξεία απομυελινωτική νόσος. Η AHL διαχωρίζεται παθολογικά από την ADEM από το γεγονός της εντονότερης επιμόλυνσης, συχνά ταχύτατης εξέλιξη σε κώμα και θάνατο.

Μια χρόνια απομυελινωτική νόσος είναι η πολλαπλή σκλήρυνση, η οποία χαρακτηρίζεται από διεσπαρμένες καταστροφές χρονικά και χωρικά. Αποκλείοντας το τραύμα, η πολλαπλή σκλήρυνση αποτελεί την συχνότερη αιτία επίκτητης νευρολογικής αναπηρίας με εκκίνηση στις αρχές με τα μέσα της εφηβείας. Η αιτιολογία της πολλαπλής σκλήρυνσης δεν είναι ξεκάθαρη και η κλινική της πορεία ποικίλλει από ήπια έως μια ταχέως εξελισσόμενη και ισοπεδωτική ασθένεια. Καθώς εξελίσσεται καταστρεπτικά, μεγάλοι πληθυσμοί μακροφάγων και μικρογλοιακών κυττάρων «καθαρίζουν» τα θραύσματα μυελίνης και παρατηρείται πολλαπλασιασμός αστροκυττάρων. Τα ολιγοδενδροκύτταρα είναι ελάχιστα και πυκνή γλοίωση είναι

χαρακτηριστική. Σε χρόνιες καταστροφές, λοιμώδης μονοπυρήνωση μπορεί να είναι παρούσα.

Οι πιο κοινές εκδηλώσεις της πολλαπλής σκλήρυνσης είναι αισθητικά συμπτώματα, αδυναμία κίνησης, θολή όραση λόγω οπτικής νευρίτιδας, διπλωπίας, σύγχυση, σεξουαλική και γνωστική δυσλειτουργία (Ader, 1991). Ακόμη συμπτώματα όπως η παραισθησία-μυρμήγκιασμα, τσιμπήματα, δυσαισθησία. Κάποιοι ασθενείς παραπονιούνται ότι δεν μπορούν να αισθανθούν την θερμοκρασία του νερού στην μπανιέρα. Οι δυσαισθησίες μπορεί να περιλαμβάνουν δυσάρεστες αισθήσεις, ισχυρούς ξαφνικούς ή συνεχόμενους πόνους. Μπορεί να υπάρχουν και σπασμοί, παράλυση του προσώπου, νευραλγία των προσωπικών νεύρων. Η γνωστική δυσλειτουργία μπορεί να περιλαμβάνει απώλεια μνήμης, αλλαγές της προσωπικότητας, οι ασθενείς εμφανίζονται αδιάφοροι για την κατάσταση τους, ακατάλληλη συναισθηματική έκφραση

Για κάποιους ασθενείς της πολλαπλής σκλήρυνσης η ανοσοκαταστολή αποτελεί την θεραπευτική προσέγγιση. Επιδημιολογικά στοιχεία για την πολλαπλή σκλήρυνση δείχνουν διπλάσια συχνότητα στις γυναίκες. Η έναρξη εντοπίζεται στις αρχές με τα μέσα της ενηλικίωσης, ενώ 10% των περιπτώσεων έχουν έναρξη πριν τα 18.

Ανάλυση mRNA από πολλαπλή σκλήρυνση έδειξε αυξημένα ποσοστά αντιγράφων γονιδίων που κωδικοποιούν μόρια σχετικά με αλλεργικές αντιδράσεις όπως προσταγλανδίνη D, υποδοχέας τύπου 1 της ισταμίνης, ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, τρυπτάση. Έτσι διαφαίνεται η υψηλή συσχέτιση στοιχείων των ανοσοποιητικών αντιδράσεων για την αλλεργία με την αυτοάνοση απομυελίνωση (Pedotti et al., 2003).

Η πολλαπλή σκλήρυνση είναι μια εξουθενωτική, χρόνια ασθένεια του Κ.Σ.Ν. που πλήττει πάνω από 400.000 ανθρώπους στις Η.Π.Α (Lees, Cross, 2007). Χαρακτηρίζεται από την διείσδυση στο Κ.Ν.Σ. μολυσματικών κυττάρων (inflammatory cells), από την καταστροφή των ολιγοδεντριτών και των περιβλημάτων μυελίνης στην λευκή ουσία του Κ.Ν.Σ. Η ιντερφερόνη- γ (INF- γ) είναι μια κύρια κυτοκίνη που ανευρίσκεται σε αλλοιώσεις από πολλαπλή σκλήρυνση και είναι σε υψηλά επίπεδα κατά την δραστηριότητα της ασθένειας. Η χορήγηση της σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση επιδεινώνει τα συμπτώματα και επιφέρει επιπλοκές. Υπάρχουν όμως και περιπτώσεις όπου η δράση της είναι ευεργετική. Η ρύθμιση της ισορροπίας του κυτταρικού στρες παίζει ζωτικό ρόλο στην ανταπόκριση των ολιγοδεντριτών στους ιδιαίτερα πολύπλοκους παθολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην απομυελινωτική ασθένεια. Ο θάνατος των ολιγοδεντριτών έχει ποικίλες επιδράσεις

στους διάφορους οργανισμούς. Σε κάποιους τύπους τα κύτταρα αυτά είναι ουσιώδη για την αποκατάσταση (remyelination), ενώ άλλοι τύποι που χαρακτηρίζονται από τον θάνατο των ολιγοδενδριτών ωφελούνται από την χορήγηση INF- γ στο Κ.Ν.Σ. την κατάλληλη στιγμή (Lees, Cross, 2007).

Η απομυελίνωση και ο θάνατος των ολιγοδενδριτών είναι τα χαρακτηριστικά της διαταραχής του νευρικού/ανοσοποιητικού συστήματος. Η προερχόμενη από τα T-κύτταρα INF- γ θεωρείται ως η κύρια προμολυσματική κυτοκίνη, που προάγει την καταστροφή της μυελίνης. Σύμφωνα με τους Wensherg et al., (2007) οι φυσιολογικές λειτουργίες της INF- γ περιλαμβάνουν την προώθηση της διαφοροποίησης των TH 1 T-κυττάρων, την ενεργοποίηση των μικρογλοιακών, μακροφάγων, την έκκριση των παραγόντων MHC class I και II, την αύξηση μεσολαβητών της φλεγμονής (π.χ. TNF- α). Η INF- γ που φυσιολογικά δεν ανευρίσκεται γίνεται μετρήσιμη σε μολύνσεις του Κ.Ν.Σ. Τα αποτελέσματα των ερευνητών (Wensherg et al., 2007) έχουν ιδιαίτερη σημασία για την παθογένεση της πολλαπλής σκλήρυνσης και θα μπορούσαν να αξιοποιηθούν στο σχεδιασμό θεραπευτικών στρατηγικών για την προστασία των ολιγοδενδριτών στα άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση. Η ικανότητα της αντίδρασης PERK που περιγράφουν για την προστασία από την ανοσολογική επίθεση στους ολιγοδενδρίτες προτείνει πως οι προστατευτικές θεραπείες, που ειδικά ενεργοποιούν την ολοκληρωμένη αντίδραση στρες (Integrated Stress Response), μπορούν να ελαττώσουν τα ποσοστά υποτροπών και να καθυστερήσουν την εξέλιξη της αναπηρίας στα άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση.

Γ. Συζήτηση-συμπεράσματα

Η μόλυνση και οι μολυσματικές αποκρίσεις ρυθμίζονται από μια αμφίδρομη επικοινωνία μεταξύ του νευροενδοκρινολογικού και του ανοσοποιητικού συστήματος. Το Κ.Ν.Σ. σηματοδοτεί στο ανοσοποιητικό μέσω ορμονικών διόδων, όπως ο άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια και των ορμονών της νευροενδοκρινολογικής ανταπόκρισης στο στρες και μέσω νευρωνικών μονοπατιών όπως το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα. Ο άξονας υποθάλαμος-υπόφυση -γονάδες και οι ορμόνες του sex έχουν επίσης σημαντικό ανοσορυθμιστικό ρόλο. Το ανοσοποιητικό σηματοδοτεί στο Κ.Ν.Σ. μέσω ανοσομεσολαβητών και κυτοκινών που μπορούν να περάσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό ή να στείλουν έμμεσα σήματα μέσω των σπλαχνικών νεύρων και δευτέρων αγγελιοφόρων.

Η διαντίδραση αυτών των συστημάτων παρέχουν ένα καλό ρυθμιστικό σύστημα απαραίτητο για την υγεία. Αλλαγές σε κάθε επίπεδο λειτουργίας μπορεί να οδηγήσουν σε αλλαγές στην ευπάθεια και την σοβαρότητα της ασθένειας των αυτοάνοσων ή μολυσματικών ασθενειών.

Σειρά ερευνών έχει αναδείξει τη σχέση μεταξύ του στρες και ασθενειών όπως: μολυσματικές νόσοι, καρκίνος, καρδιαγγειακές παθήσεις, διαβήτης, άσθμα, παχυσαρκία, γαστρεντερικές διαταραχές, λοιμώξεις του αναπνευστικού κ.α. Το στρες αποτελεί την απουσία ομοιόστασης ή την ανισορροπία των λειτουργιών του οργανισμού, που επιφέρει τις συστηματικές προσπάθειες του οργανισμού να επαναφέρει την ισορροπία. Η αντίδραση στο στρες διεγείρει την απελευθέρωση δυνατών ορμονών που προκαλούν διέγερση και ανησυχία. Για παράδειγμα στους ανθρώπους η αύξηση των γλυκοκορτικοειδών (το χημικό μονοπάτι του στρες) συσχετίζεται με κατάθλιψη, ενώ η αύξηση της επινεφρίνης (ηλεκτρικό μονοπάτι του στρες) συσχετίζεται με ανησυχία. Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις πως οι ικανότητες των ανθρώπων να αντιμετωπίσουν τις καταστάσεις της ζωής (coping skills) μπορούν να ρυθμίσουν την εξέλιξη ασθενειών όπως ο καρκίνος ή το HIV.

Η μελέτη της ψυχονευροανοσολογίας αποκαλύπτει τις διασυνδέσεις των ανθρώπινων φυσιολογικών συστημάτων, αλλά και τις επιδράσεις του οξέως ή χρόνιου στρες στην ανοσία και την ανοσοκαταστολή.

Φάνηκε ότι η έκθεση σε στρεσογόνους παράγοντες να οδηγήσει στη μεταβολή της ανοσίας. Τόσο οι νευροενδοκρινικοί όσο και οι συμπεριφορικοί μηχανισμοί δίνουν εύλογες εξηγήσεις. Πρώτον, το άγχος σχετίζεται με την ενεργοποίηση διαφόρων νευροενδοκρινικών συστημάτων, συμπεριλαμβανόμενο τον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια (HPA) και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Η ενεργοποίηση αυτών των δύο οδών καταλήγει σε αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης και κατεχολαμίνης. Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος έχουν υποδοχείς για αυτές τις ορμόνες, υποδηλώνοντας ότι παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος και επηρεάζουν τα επίπεδα κορτιζόλης, επινεφρίνης και νορεπινεφρίνης, ενώ συνδέονται άμεσα και με διάφορους δείκτες ανοσίας.

Πρόσφατα ευρήματα, υποδηλώνουν ότι το συμπαθητικό νευρικό σύστημα σχετίζεται με μεταβολές στη λειτουργία της ανοσίας προτού ο άξονας HPA αντιδράσει με αύξηση της κορτιζόλης. Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα σχετίζεται με μεταβολή της ανοσίας στην απουσία αλλαγών των επιπέδων κορτιζόλης. Είναι επίσης πιθανό άλλα ενδοκρινικά συστήματα που ενεργοποιούνται από στρεσογόνους παράγοντες να

παίζουν ρόλο στις αντιδράσεις μεταβολής της ανοσίας. Τα συστήματα αυτά περιλαμβάνουν την προλακτίνη, την αυξητική ορμόνη, και τα οπιοειδή (Ader, et al. 1991). Μία εναλλακτική οδός που θα μπορούσε να συνυπολογισθεί στη σχέση μεταξύ στρεσογόνων γεγονότων (άγχους) και ανοσίας, έγκειται στη συσχέτιση των στρεσογόνων γεγονότων με συγκεκριμένες συμπεριφορές που ρυθμίζουν τις αντιδράσεις της ανοσίας. Άτομα με αγχώδεις εκδηλώσεις κοιμούνται λιγότερο, γυμνάζονται λιγότερο, έχουν κακές διατροφικές συνήθειες, καπνίζουν περισσότερο και χρησιμοποιούν αλκοόλ και άλλες ουσίες πιο συχνά από ότι τα μη αγχώδη άτομα. Αυτές οι συμπεριφορές έχουν δείξει ότι μεταβάλλουν την αντίδραση της ανοσίας.

Δ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ader, R., Felten, D, Cohen, N (1991). "Psychoneuroimmunology", 2nd edition, San Diego Academic Press.
- Anishman, H., Baines, M., Berczi, I., Bernstein, C., Blennerhassett, M., Gorczynski, R., Greenberg, A., Kisil, F., Mathison, R., Nagy, E., Nance, D., Perdue, M., Pomerantz, D., Sabbadini, E., Stanis, A., Warrington, R. (1996). "Neuroimmune mechanisms in Health and Disease: 1. Health". Canadian Medical Association Journal, p. 867-874, Oct 1, 155 (7).
- Anishman, H., Baines, M., Berczi, I., Bernstein, C., Blennerhassett, M., Gorczynski, R., Greenberg, A., Kisil, F., Mathison, R., Nagy, E., Nance, D., Perdue, M., Pomerantz, D., Sabbadini, E., Stanis, A., Warrington, R. (1996). "Neuroimmune mechanisms in Health and Disease: 2. Disease". Canadian Medical Association Journal, p. 1075-1082, Oct 15, 155 (8).
- Baltrusch, H.J.F., Waltz, M. (1985). "Cancer from a Biobehavioural and Social Epidemiological Perspective". Soc. Sci. Med. p. 789-794. Vol. 20. No. 8
- Baltrusch, H.F., Stangel, W. ,Titze, I. (1991). "Stress, Cancer and Immunity". Acta Neurol. p. 315-326. Vol. 13, No. 4.
- Bahnson, M. B., Bahnson, C. B. (1969). "Ego Defenses in Cancer Patients". An. NY Acad. Sci. p. 546-559, Vol. 164.
- Becker, J.B, Breedlove, S.M, Crews, D, McCarthy, M, (2002). "Behavioral Endocrinology", second edition, Massachusetts Institute of Technology (MIT), A Bradford Book, The MIT Press, Cambridge, Massachusetts, London, England.
- Berczi, I, Szelenyi, J (1994). "Advances in Psychoneuroimmunology", New York and London, Plenum Press.
- Black, P.H. (1994). "Immune System-Central Nervous System Interactions: Effect and Immunomodulatory Consequences of Immune System Mediators on the Brain", Antimicrobial Agents and Chemotherapy, p.7-12, Vol.38. No 1.
- Brown, B., Bonello, P., Pollard, H. (2005). "The biopsychosocial model and hypothyroidism". Chiropractic & Osteopathy, p. 1-9, Vol. 13. No 5.
- Cohen, N, Ader, R (1995). "Psychoneuroimmunology: Interactions between the nervous system and the Immune System". Lancet, p. 99-119, Vol.345, Issue 8942.

- Cohen, N., Kehrl, H., Berglund, B., O'Leary, A., Ross G., Seltzer, J., Weisel, C. (1997). "Psychoneuroimmunology", Environmental Health Perspectives, p. 527-530, Vol.105, supplement 2, March 1997.
- Cox, T., Mackay, C. (1982). "Psychosocial Factors and Psychophysiological Mechanisms in the Aetiology and Development of Cancers". So. Sci. Med. p. 381-396. Vol. 16.
- Craen, A.J, Kaptchuk, T. J, Tijssen, J.G, Kleijnen, J. (1999). "Placebo and placebo effects in medicine: historical overview", Journal of the Royal Society of Medicine, p.511-515, Vol. 92, Oct. 1999.
- Greer, S., Watson, M. (1985). "Towards a Psychobiological Model of Cancer: Psychological Considerations". Soc. Sci. Med., p.773-777. Vol. 20. No.8.
- Γαρδίκας, Κ. (1984). "Ειδική Νοσολογία". Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα.
- Dantzer, R. (2005). "Somatization: a Psychoneuroimmune perspective", Psychoneuroendocrinology, p. 947-952, Vol.30, Issue 10.
- Dolards Illustrated Medical Dictionary, (2003). 30th edition, Elsevier, Saunders
- Eskandari, F, Webster, I, Sternberg E. (2003). "Neural Immune Pathways and their connection to Inflammatory Diseases", Arthritis Res Therapy, p. 251-265, Vol.5.
- Fehervari, Z.T. (2001). "Unravelling Immunology", Genome Biology, reports: 4024.1-4024.4, Vol.2. No 10.
- Fox B.H. (1978). "Premorbid Psychological Factors as Related to Cancer Incidence". Journal of Behavioral Medicine. p. 45-133, Vol. 1. No 1.
- Freud A. (1966). "The Ego and the Mechanisms of Defense". Rev. Ed. New York. International Universities Press.
- Julien, R.M. (2003). "Βασικές Αρχές Ψυχονευροανοσολογίας", γενική επιμέλεια: Παναγής Γεώργιος, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα.
- Kalat, W.J. (2003). "Βιολογική Ψυχολογία", α & β τόμοι, επιμέλεια: Καστελλάκης, Α., Χρηστίδης, Δ. Εκδόσεις Έλλην.
- Kaplan, A. (1999). "Implications of Stress, Psychosocial Factors on Immune System", Psychiatric Times, Vol. XVI, Issue 10.
- Kiecolt-Glaser, JK, Glaser, R., Willinger, D., Stout, J, Messick, G., Ricker, D., Romisher, S.C., Briner, W., Bonnell, G., Donnerberg, R. (1985). "Psychosocial enhancement of immunocompetence in a geriatric population". Health Psychology. p. 25-41. Vol. 4

- Καραδήμας Ευάγγελος (2005). “Ψυχολογία της Υγείας. Θεωρεία και κλινική πράξη”, Αθήνα, Εκδόσεις Τυποθύτω-Γιώργος Δαρδανός.
- Lees, J. R., Cross, A.H. (2007). “A little stress is good: IFN- γ , demyelination and multiple sclerosis”. Journal Clinical Investigation, p. 297-299, Vol.117. No 2.
- Levy, S. M. (1985). “Behavior and Cancer”. Jossey-Bass Inc. (Publ). San Francisco, California.
- McCance, K.L, Huether, S.E. (2002). “Pathophysiology. The Biological Basis for Disease in Adults & Children”. Fourth edition, Mosby Inc., Missouri.
- McDaniel, S.J, Gillenwater, D.R.(1999). “Psychoneuroimmunology and HIV Progression”, Psychiatric Times, Vol.XVI, Issue 10.
- Morris, T., Greer, S., Pettingale, K.W.,Watson, M. (1981). “Patterns of expression of anger and their psychological correlates in women with breast cancer”. J. Psychosom. Res. p. 111-117, Vol. 24. No. 2.
- Pedotti, R., DeVoss, J., Youssef, S., Mitchell, D., Wedermeyer, J., Madanat, R., Garren, H., Fontoura, P., Tsai, M., Galli, S.J., Sobel, R.A., Steinman, L. (2003). “Multiple elements of the allergic arm of the immune response modulate autoimmune demyelination”. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, p. 1867-1872, Vol. 100. No. 4.
- Reiche, E, Nunes, S, Morimoto, H (2004). “Stress, Depression, the Immune System and Cancer”, Clinical Immunology, p. 617-625, Vol.5, Issue 10.
- Rose, N. (1999). “Genesis and Evolution of Diagnostic and Clinical Immunology”, Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology, p. 289-290, Vol.6, No 3.
- Robbins, M., Szapocznik, J., Tejada, M., Samuels, D., Ironson, G., Antoni, M. (2003). “The protective role of the Family and Social Support Network in a sample of HIV-positive African-American Women: Results on a pilot study”. Journal Black Psychol., p. 17-37, Vol.29, No.1
- Sheridan J. F, Dobbs C., Brown D., Zwilling B. (1994). “Psychoneuroimmunology: Stress Effects on Pathogenesis and Immunity during Infection”, Clinical Microbiology Reviews, p. 200-212, Vol.7, No.2
- Tortora, G.J., Grabowski, S.R. (2003). “Principles of Anatomy & Physiology”. John Wiley & Sons, Inc.
- Τρίκας, Π. (1997). “Στρεσσογόνα γεγονότα ζωής, συμπεριφορά και ανάπτυξη καρκίνου”, Διδακτορική Διατριβή, Ηράκλειο, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ιατρικό Τμήμα Σχολής Επιστημών Υγείας, Τομέας Ψυχιατρικής και Επιστημών Συμπεριφοράς.

- Vander A. et al (2001). “Φυσιολογία του ανθρώπου”, 8η έκδοση, επιμέλεια: Γελαδάς, Ν, Τσακόπουλος, Μ. Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη.
- Wensberg, L., Bailey, S. L., HO, H., Harding, H. P., Ron, D., Miller, S., Popko, B. (2007). “The integrated stress response prevents demyelination by protecting oligodendrocytes against immune-mediated damage”. Journal Clinical Investigation, p. 448-456, Vol. 117. No. 2.