

VZÁJOMNÉ VZŤAHY A PREPOJENIA MEDZI IMUNITNÝM A NEUROENDOKRINNÝM SYSTÉMOM

FERENČÍK M., ¹NOVÁK M., ²ROVENSKÝ J.

ASSOCIATIONS AND INTERCONNECTIONS BETWEEN THE IMMUNE AND NEUROENDOCRINE SYSTEMS

For far too long, the immune system has been viewed in isolation from the rest of the body's organ system. But now it is clear that the immune system is an integral part of the organ and physiological systems of whole organism. Especially, the immune and endocrine systems share many ligands and receptors that result in constant and important bidirectional communication. A new and important function for the immune system is to serve as a sensory organ for noncognitive stimuli such as infectious agents and tumours. On the other hand the neuroendocrine system can perform important immunoregulatory activities. It also suggest that brain is not more an immunologically privileged site. Recent studies provide a new view of immunoreactivity to antigens from the nervous system and to immune and inflammatory responses in brain. These may be influenced both by the circulating cytokines derived from the immune system and/or those endogenously produced within the neuroendocrine system. There is a growing body of evidence that cytokines are an integral part of the central nervous system with an important neuro-modulatory role in neural mechanisms regulating stress responses, hormonal changes and various kinds of behavior. The mutual informatory circuit inside of the immune, nervous and endocrine systems suggest that they all form the superinformation system with pivotal regulatory role in living organisms. Overall, the recognition of the immune system as our sixth sense may ultimately provide the new understanding of physiology required for successful diagnostic and therapeutic programs against disease and stress involving immune — neuroendocrine communication. (Tab. 5, Ref. 35.)

Key words: neuroimmunology, psychoneuroimmunology, blood-brain barrier, cytokines and CNS, stress.

Bratisl Lek Listy 1998; 99:454–464

Príliš dlho sa imunitný systém študoval izolovane od ostatných orgánových systémov. V súčasnosti je však už jasné, že je integrálnou súčasťou fyziologických systémov celého organizmu. Osobitne imunitný a neuroendokrinný systém majú mnohé spoločné ligandy a receptory, ktoré im zabezpečujú neustálu a potrebnú obojsmernú komunikáciu. Novou dôležitou funkciou imunitného systému je jeho schopnosť slúžiť ako senzorový orgán na rozpoznávanie nekognitívnych stimulov, ako sú infekčné agensy a nádory. Na druhej strane neuroendokrinný systém vykonáva dôležité imunoregulačné aktivity. To všetko naznačuje, že mozog nemožno aj naďalej považovať za imunologicky privilegované miesto. Posledné štúdie poskytujú nový pohľad na imunoreaktivitu antigénov pochádzajúcich z nervového systému, ako aj na imunitné a zápalové odpovede v mozgovom tkanive, ktoré výrazne ovplyvňujú cytokíny, ktoré môžu pochádzať z imunitného systému, alebo môžu vznikáť priamo v neuroendokrinnom systéme. Je mnoho dôkazov, že cytokíny sú integrálnou súčasťou centrálného nervového systému, kde majú dôležitú úlohu nielen pri imunitných odpovediach, ale aj pri regulácii stresu, hormonálnych zmien a rôznych druhov správania sa. Mnohostranné signálové prepojenia medzi imunitným, nervovým a endokrinným systémom naznačujú, že pracujú ako jednotný superinformačný systém, ktorý má kľúčovú regulačnú funkciu v živých organizmoch. Poznanie, že imunitný systém môže pracovať ako náš šiesty zmysel, poskytuje nové všeobecne významné fyziologické pohľady, ktoré budú určite viesť k úspešným diagnostickým a terapeutickým programom proti chorobám a stresovým situáciám ovplyvňovaným komunikáciou medzi imunitným a neuroendokrinným systémom. (Tab. 5, lit. 35.)

Kľúčové slová: neuroimunológia, psychoneuroimunológia, krvno-mozgová prekážka, cytokíny a CNS, stres.

Bratisl. lek. Listy, 99, 1998, č. 8–9, s. 454–464

Imunologický ústav Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave, ¹Neuroimunologický ústav Slovenskej akadémie vied v Bratislave a ²Výskumný ústav reumatických chorôb v Piešťanoch
The Institute of Immunology, Medical Faculty, Comenius University, Bratislava, ¹Neuroimmunological Institute, Slovak Academy of Sciences, Bratislava, and ²The Research Institute of Rheumatology, Piešťany
Address for correspondence: M. Ferencík, PhD, DSc, LFUK, Sasinkova 4, 811 08 Bratislava, Slovakia.
Phone: +421.7.365 403, Fax: +421.7.5357 578, Internet: ferencik@fmed.uniba.sk

Jednou z absolútne nevyhnutných podmienok, aby mohol vzniknúť život podľa našich súčasných predstáv, sú vhodné biologické informačné systémy. Každý organizmus na zabezpečenie svojej existencie musí mať možnosť prijímať informačné signály z vnútorného i vonkajšieho prostredia, logicky ich spracovať a na ich základe upraviť svoje fyziologické a metabolické procesy tak, aby v daných podmienkach mohol čo najoptimálnejšie prežívať.

Počas fylogenézy sa vyvinuli tri základné informačné systémy: endokrinný, nervový a imunitný. Klasickými informačnými molekulami v endokrinnom systéme sú hormóny, v nervovom systéme sú to neurotransmitery, neuropeptidy a niektoré cytokíny (neurokíny), kým v imunitnom systéme túto funkciu plnia predovšetkým antigény, protilátky, imunohormóny a cytokíny (imunokíny). Napriek tomu, že každý z týchto systémov má viac alebo menej samostatné úlohy a pracuje do určitej miery autonómne, v posledných rokoch sa dokázalo, že v skutočnosti sú všetky tri vzájomne viacnásobne prepojené a tvoria vlastne jeden *superinformačný systém* (Ferenčík, 1989).

Každý systém je predmetom štúdia osobitnej vednej disciplíny — endokrinológie, neurológie a imunológie. Prvé dve disciplíny majú podstatne dlhšiu tradíciu a podľa uhla pohľadu sa už dávnejšie stihli rozrásť o niekoľko ďalších odborov. Tak napr. nervový systém a vyššia nervová činnosť je predmetom záujmu nielen neurológie, ale aj neurobiológie, psychiatrie a psychológie. Prudký vývoj imunológie v posledných rokoch a prenikanie jej poznatkov do týchto odborov podmienil vznik nových hraničných vedných disciplín — endokrinnnej imunológie, neuroimunológie, psychoneuroimunológie, imunopsychiatrie a neuroendokrinnnej imunológie (Ader, 1981; Jankovič, 1989; Brines, 1994; Savino a Dardene, 1995).

Neuroimunológia sa pôvodne zaoberala chorobami nervového systému, na patogenéze ktorých sa zúčastňujú aj mechanizmy imunitného systému. Ich bezprostrednou príčinou je odpoveď imunitného systému (IS) na exogénne alebo endogénne antigény (autoantigény). V súčasnosti je však predmet jej štúdia podstatne širší. Na jednej strane zahŕňa zložky nervového systému (NS), ktoré sa zúčastňujú aj na regulácii IS, ako sú neuroantigény, neurotransmitery, neuropeptidy, neuroendokrinné hormóny, bunky sekretné cytokíny (neuróny, astrocyty, mikroglia), kým na druhej strane sú to typické súčasti IS, ktoré však vznikajú v nervovom tkanive alebo modulačne zasahujú do jeho funkcií. Do tejto kategórie patria najmä cytokíny, zložky a faktory komplementového systému, protilátky, molekuly hlavného histokompatibilného komplexu, adhezívne molekuly, lymfocyty, neutrofilny, monocyty a endotelové bunky.

Mierne odlišný je predmet štúdia **psychoneuroimunológie** alebo neuroendokrinnnej imunológie. Tá sa zaoberá sledovaním vplyvu NS na IS: a) na úrovni ústredných a periférnych orgánov vrátane zreých lymfocytov, b) na úrovni zápalových procesov, c) tvorby a pôsobenia neurotransmiterov a neuropeptidov ako mediátorov IS, d) funkcie cytokínov v NS, e) interakcií medzi IS a NS na jednej strane a osi hypotalamus—hypofýza—nadobličky (vrátane tyreoidnej a gonádovej osi) na druhej strane (Waksman, 1997).

Dnes možno považovať za dokázané, že imunitný, nervový a endokrinný systém využívajú pri svojej mnohonásobnej komunikácii ten istý biochemický jazyk. Jeho základnými zložkami sú cytokíny, neurotransmitery, neuropeptidy a hormóny, ktoré sa môžu tvoriť vo všetkých troch systémoch a prostredníctvom špecifických receptorov pôsobiť vo funkcii endogénnych mediátorov nielen v rámci každého systému, ale aj pri medzisystémovej komunikácii. Na rozlíšenie pôvodu sa preto cytokíny v poslednom čase označujú ako *imunokíny* (ak ich sekretnujú bunky IS) alebo *neurokíny* (primárne produkty buniek NS). Možnosť vzájomnej komunikácie dokazuje, že nervový a endokrinný systém môžu mať imunoregulačné funkcie, kým IS môže zase pôsobiť aj ako senzorový

orgán schopný rozpoznať také stimuly (nekoognitívne), ktoré nedokáže rozpoznať centrálny ani periférny nervový systém (Blalock, 1984, 1994; Ferenčík a Štvrtinová, 1996, 1997).

Centrálny nervový systém (CNS) prenáša signály na IS dvoma hlavnými komunikačnými cestami — prostredníctvom neuroendokrinných mediátorov a neurotransmiterov uvoľňovaných z nervových vlákien v lymfoidných orgánoch. Na začiatku 80. rokov (Bullock a Moore, 1981; Felten a spol., 1981) sa jednoznačne morfológicky dokázala prítomnosť autonómnej (noradrenergickej) inervácie v ústredných (kostná dreň, týmus) aj periférnych lymfoidných orgánoch (slezina, lymfatické uzliny, lymfoidné tkanivo spojené so sliznicou). V týchto orgánoch sú nervové zakončenia v priamom styku s makrofágmi a lymfocytmi B a T. Receptory pre neurotransmitery sa na povrchu týchto buniek identifikovali už predtým (Hadden a spol., 1970; Williams a spol., 1976; Loper a spol., 1980). Ukázalo sa, že adrenergické agonisty inhibovali proliferačné odpovede vyvolané mitogénmi, zrejme na základe zvýšenia vnútrobunkovej hladiny cAMP, kým cholínergické stimuly prostredníctvom zvyšovania hladiny cGMP ich naopak stimulovali. Betaadrenergické agonisty zvyšujú imunitné odpovede, ak sa podajú pred imunizáciou určitým antigénom, ale ich inhibujú pri aplikácii v proliferačnej fáze odpovede. Adrenergické antagonisty majú opačné účinky. Parasympatické mediátory, ako je acetylcholín, tiež pôsobia na niektoré subpopulácie T-lymfocytov zvýšením ich proliferačných odpovedí. Funkciu cytotoxických T-lymfocytov stimulujú endogénne opiáty (Felten a spol., 1985, 1993; Bellinger a spol., 1997).

Vplyv endokrinného systému na imunitné mechanizmy bol známy už v 60. rokoch (Ahlqvist, 1976). Medzi prvými sa dokázala dôležitosť hypofýzových hormónov prolaktínu a rastového hormónu pri normálnom vývine a dozrievaní lymfoidných orgánov, ako aj pri ich normálnej funkcii (Nagy a Berczi, 1978). Pôsobenie rastového hormónu je nezastupiteľné pri udržiavaní mechanizmov tak protilátkovej, ako aj bunkami sprostredkovanej imunity vo fyziologicky funkčnom stave (Kelley, 1989).

Pri štúdiu vplyvu neuroendokrinného systému na imunitný systém sa pred 20 rokmi zistilo, že počas imunitnej odpovede nastávajú zmeny v hladinách krvných hormónov (Besedovsky a spol., 1975), ktoré sú výsledkom aktivácie osi hypotalamus—hypofýza—nadobličky (Besedovsky a spol., 1977). Adrenokortikotropný hormón (ACTH) sa však pritom tvorí nielen v hypofýze, ale aj v lymfocytoch (Amith a Blalock, 1981). Čoskoro sa ukázalo, že nielen neuróny, ale aj lymfocyty sú schopné produkovať mnohé neuroendokrinné hormóny a neuropeptidy (Blalock, 1994), ktoré významným spôsobom ovplyvňujú bunky IS. Prehľad najdôležitejších z nich je v tabuľke 1.

Mozog ako imunologicky privilegovaný orgán

Roku 1948 Medawar opísal mozog ako imunologicky privilegované miesto, a to na základe pozorovania, že kožný aloštep transplantovaný do tohto orgánu nevyvolal transplantáciu odvrhovaciu reakciu. Predpokladalo sa, že príčinou je krvno-mozgová prekážka, ktorá bráni prístupu buniek, makromolekúl a dokonca jednoduchých látok, ako sú ióny, do mozgu. Túto prekážku tvorí najmä endotel mozgových kapilár. Spojenia medzi jednotlivými endotelovými bunkami sú tu veľmi tesné a pevné a za fyziologických podmienok neumožňujú vznik štrbín, cez ktoré

Tab. 1. Major effects of neuroendocrine hormones and neuropeptides on cells of the immune system.

Hormone	Immunologic function
ACTH	Suppression of antibody synthesis, production of IFN-gamma and IFN-gamma -- mediated macrophage activation, MHC class II expression on macrophages. Stimulation of B cell proliferation and NK activity
TSH	Stimulation of antibody production, B and T cell proliferation and NK activity induced by IL-2
GH	Stimulation of thymocyte proliferation, antibody production, generation of cytotoxic T cells, rejection of skin graft, erythroid colony formation, production of superoxide by macrophages, synthesis of IL-1, IL-2, TNF- α , and thymulin
PRL	Comitogenic with Con A and induces IL-2 receptors. Activates protein kinase C
CRH	Suppression of lymphocyte proliferation and NK activity. It functions through ACTH and endorphins
α -endorphin	Suppression of antibody production, chemotactic for monocytes and neutrophils
β -endorphin	Stimulation of lymphocyte proliferation
γ -endorphin	Suppression of antibody production, stimulation of cytotoxic T cell generation and NK activity
Met-enke-	It protects veins from derangement by granulocytes. phalin Stimulation of antibody production and NK activity
α -MSH	Potent anti-inflammatory mediator. Inhibition of proinflammatory cytokines (IL-1, TNF- α), nitric oxide synthesis, neutrophil migration, and prostaglandin synthesis
VIP	Suppression of NK activity and IgE and IgG4 production. Stimulation of immunoglobulin production by human activated B cells
SOM	Suppression of T cell proliferation, tumoricidal activity of macrophages induced by IFN-gamma, spontaneous production of IgE and IgG4 in atopic patients, and reactions of delayed hypersensitivity. It induces histamine secretion from mast cells
SP	It enhances production of IFN-gamma, IL-1, IL-2, IL-6, and TNF- α , superoxide production by macrophages and tumoricidal activity of macrophages, eosinophil infiltration. Stimulation of immediate hypersensitivity

Tab. 1. Hlavné účinky neuroendokrinných hormónov a neuropeptidov na bunky imunitného systému.

Hormón	Funkcia
ACTH	Supresia tvorby protilátok, stimulácia produkcie IFN-gama a ním sprostredkovanej aktivácie makrofágov, stimulácia expresie molekúl MHC triedy II na makrofágoch, proliferácie B-buniek a NK aktivity
TSH	Stimulácia tvorby protilátok, proliferácie lymfocytov B a T a NK-aktivity indukovanej IL-2
Rastový hormón	Stimulácia proliferácie tymocytov, tvorby protilátok, produkcie cytotoxických T-buniek, rejekcie kožného štepu, tvorby erytroidných kolónií, produkcie superoxidu makrofágmí, syntézy IL-1, IL-2, TNF- α a tymulínu
Prolaktín	Komitogénny s ConA, indukuje expresiu IL-2 receptorov, aktivuje proteínkinázu C
CRH	Supresia proliferácie lymfocytov a NK-aktivity. Pôsobí prostredníctvom ACTH a endorfínov
α -endorfín	Supresia tvorby protilátok, chemotaktický faktor pre monocyty a neutrofile
β -endorfín	Stimulácia proliferácie lymfocytov
γ -endorfín	Supresia produkcie protilátok, stimulácia tvorby cytotoxických T-buniek a NK-aktivity
Met-enkefalín	Chrání cievy pred poškodením toxickými produktmi granulocytov, stimuluje tvorbu protilátok a NK-aktivitu
α -MSH	Účinný protizápalový mediátor, inhibuje tvorbu zápalových cytokínov (IL-1, TNF- α), syntézu oxidu dusnatého, migráciu neutrofilov a syntézu prostaglandínov
Vazoaktívny intestinálny peptid	Supresia NK-aktivity a produkcie IgE a IgG4, stimulácia produkcie ostatných imunoglobulínov aktivovanými ľudskými B-bunkami
Somatostatín	Supresia proliferácie T-buniek, tumoricídnej aktivity makrofágov indukovanej IFN-gama, spontánnej tvorby IgE a IgG4 u atopických pacientov a reakcií oneskorenej precitlivenosti. Indukuje sekréciu histamínu zo žírnych buniek
Substancia P	Zosilňuje produkciu IFN-gama, IL-1, IL-2, IL-6 a TNF- α , superoxidu makrofágmí, stimuluje tumoricídnu aktivitu makrofágov, eozinofilovú infiltráciu a včasnú precitlivenosť

by sa mohli dostať krvné bunky a väčšie molekuly do okolitého tkaniva. Túto nepriepustnú funkciu cievneho endotelu môžu zmeniť rôzne chemické a fyzikálne stimuly. Preto krvno-mozgová prekážka nie je jednoducho fyzikálnou prekážkou, ale predstavuje dynamickú medzivrstvu oddelujúcu krv od CNS (Partridge, 1988; Abbott a Revest, 1991; Štvrtinová a spol., 1998). V zdravom mozgu sa dajú len veľmi vzácné zistiť bunkové ele-

menty imunitného systému, čo tiež naznačuje, že mozog, miecha a v menšej miere aj periférny nervový systém (PNS) sú imunologicky privilegované. Okrem toho na mozgových bunkách sa len v malej miere exprimujú molekuly hlavného histokompatibilného komplexu — MHC (u človeka HLA antigény), ktoré sa rozhodujúcou mierou zúčastňujú na prezentácii antigénov, a tým aj na navodení imunitných odpovedí.

Pri infekcii, ako je meningitída alebo absces, alebo pri bunkovej odpovedi na odumreté tkanivo (napr. následkom hypoxie) mozog však odpovedá podobným spôsobom ako ostatné parenchýmové orgány. V patogenéze viacerých chorôb, ako je roztrúsená mozgovomiechová skleróza, poinfekčná encefalomyelitída, niektoré vírusové infekcie a experimentálna alergická encefalomyelitída (EAE) majú ústrednú úlohu T-lymfocyty. Tieto sa však v normálnych podmienkach v CNS nenachádzajú vo významnejších množstvách. Preto otázkou je, ako sa tieto bunky dostávajú do mozgového tkaniva a akým spôsobom sa tu aktivujú svojimi špecifickými antigénmi?

Napriek množstvu patologických stimulov, ktoré vedú k akumulácii lymfocytov a neutrofilov v mozgovom tkanive, možno povedať, že ich primárnou príčinou sú dva typy antigénov — exogénne a endogénne antigény. Antigény pochádzajúce z nervového tkaniva sa môžu aferentnou cestou dostať do extracerebrálnych sekundárnych lymfoidných orgánov, kde môžu indukovať vznik autoprotilátok a efektorových lymfocytov, ktoré sa eferentnou cestou dostávajú späť do CNS, kde môžu vyvolať autoimunitnú reakciu. Druhá možnosť je priama zápalová odpoveď na tkanivo poškodené napr. infarktom alebo traumaticky, alebo na antigény invadujúcich replikujúcich sa patogénov (vírusy, baktérie). Zápalovú odpoveď môžu však vyvolať aj niektoré enzýmové a genetické defekty. Vo všetkých týchto prípadoch je poškodená funkcia krvno-mozgovej prekážky následkom vzniku endotelovej dysfunkcie vyvolanej najmä účinkom reaktívnych foriem kyslíka a dusíka, ako aj niektorých proteolytických enzýmov uvoľnených zo zápalových, prípadne iných buniek (Merrill a Murphy, 1997; Armao a spol., 1997). Súčasne sa zvyšuje produkcia prozápalových cytokínov a vznikajú chemotaktické faktory (osobitne C5a a chemokíny), ktoré analogickým spôsobom ako v ostatných tkanivách iniciujú priestup leukocytov z postkapilárnych venúl do nervového tkaniva (Hickey a spol., 1997; Carlos a spol., 1997).

Kľúčovú úlohu pri tomto priestupe majú interakcie medzi adhezívnymi molekulami nachádzajúcimi sa na povrchu leukocytov a endotelových buniek. Patria do troch rodín: **selektíny** L, E a P, **integríny** LFA-1 (CD11a/CD18), CR3 (CD11b/CD18), CR4 (CD11c/CD18) a VLA-4 (CD49d/CD29) a niektoré molekuly **imunoglobulínovej veľkorodiny**, ako ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102), VCAM-1 (CD106), PECAM-1 (CD31), ktoré sa exprimujú najmä na povrchu endotelových buniek (Ferenčík a spol., 1997). Za fyziologických podmienok je expresia adhezívnych molekúl na endotelových bunkách CNS veľmi nízka. Zvyšuje sa najmä po stimulácii cytokínmi (TNF- α , IL-1, IFN-gama, chemokíny), histamínom, trombínom, komplementovým komplexom atakujúcim membrány (MAC — C5b-9) a niektorými produktmi baktérií, najmä LPS (Štvrtinová a spol., 1998). Následkom tejto stimulácie sa endotel stáva aktivovaným a schopným adherovať neutrofilu, monocytu a lymfocytu rovnako v mikrocirkulácii mozgu, podobne ako v iných tkanivách. Súčasne sa transformuje na vysoký endotel, ktorý sa líši fenotypovo aj ultraštruktúrne od neaktivovaného plochého endotelu (Cannella a spol., 1991). Cievný endotel v mozgu sa od ostatného endotelu odlišuje prítomnosťou osobitného proteínu — **neurotelínu**, (Girard a Springer, 1995), ako aj tým, že za fyziologických podmienok lymfocyty naň prakticky vôbec neadherujú, kým v mnohých iných anatomických miestach do určitej miery áno.

Z uvedeného vyplýva, že T-lymfocyty stimulované špecifickým antigénom môžu vstupovať do mozgového tkaniva. Na základe štúdií s experimentálnou alergickou encefalomyelitídou (EAE) a vírusovými infekciami mozgu sa však ukazuje, že imunopatologické ochorenie vznikne len vtedy, keď ich špecifický antigén je lokalizovaný v mozgu. V súvislosti s rozpoznávaním tohto antigénu si však treba uvedomiť mechanizmus jeho prezentácie pomocným (T_H) a cytotoxickým T-lymfocytom (T_C). Obe lymfocytové populácie vyžadujú, aby antigén sa vopred degradoval na malé peptidy, ktoré sa spoja do komplexu s molekulami MHC triedy II alebo I a exprimujú sa na povrchu buniek prezentujúcich antigén, kde ich rozpoznávajú T_H -lymfocyty, alebo na povrchu terčových buniek, kde ich rozpoznávajú T_C -lymfocyty. To znamená, že v CNS sa musia nachádzať bunky so schopnosťou takto prezentovať antigén a súčasne so schopnosťou zvýšiť expresiu molekúl MHC (HLA antigénov) na svojom povrchu. Prehľad buniek s takouto antigénprezentujúcou funkciou v CNS je v tabuľke 2.

Z tabuľky vidieť, že prakticky všetky bunky nachádzajúce sa v CNS sú za určitých okolností schopné exprimovať HLA-antigény triedy I a byť tak terčmi pre pôsobenie cytotoxických T-lymfocytov. Expresia HLA antigénov triedy II je najvýraznejšia na mik-

Tab. 2. Antigenovo-prezentujúca schopnosť buniek CNS *in vivo* (upravené podľa Sedgwicka a Hickeya, 1997).

Tab. 2. Antigen-presenting capacity of CNS cells *in vivo* (arranged according to Sedgwick a Hickey, 1997).

Bunkový typ	Obmedzenie antigénmi	Restricted by antigens
Cell type	MHC triedy I MHC class I	MHC triedy II MHC class II
Neuróny	Možná pri niektorých vírusových infekciách, v iných prípadoch nie	Žiadna
Neurons	Possibly with some viral infections, otherwise no	No
Oligodendrocyty	Možná	Žiadna
Oligodendrocytes	Possible	No
Astrocyty	Možná	Možná
Astrocytes	Possible	Possible?
Mikroglia	Možná	Áno
Microglia	Possible	Yes
Perivaskulárne bunky	Možná	Áno
Perivascular cells	Possible	Yes
Iné makrofágy v CNS	Možná	Áno
Other CNS macrophages	Possible	Yes
Endotelové bunky	Áno	Druhovo závislé
Endothelial cells	Yes	Species dependent
Bunky hladkých svalov/ pericyty	Možná	Možná
Smooth muscle cells/ pericytes	Possible	Possible

Tab. 3. Cytokíny v CNS.
Tab. 3. Cytokines in the CNS.

Cytokíny Cytokines	Zdroj Source
IL-1, IL-6	Neuróny hypofýzy a hypotalamu Neurons of pituitary gland and hypothalamus
IL-1, IL-6, TNF- α , TGF- β , IFN-gama, IL-10?, neurotaktín (neurotactin)	Mikroglia Microglia
IL-1, IL-6, TNF- α , IL-8, IFN- α , IFN- β , IFN-gama, TGF- β , GM-CSF, M-CSF, G-CSF, MCP-1, MIP-1	Astrocyty Astrocytes
TGF- β	Oligodendrocyty Oligodendrocytes
IL-1, IL-6, IL-8, IL-11, IFN- α , IFN- β , TGF- β , MIP-1, GM-CSF	Endotelové bunky Endothelial cells
IL-2, IFN-gama, TGF- β	Infiltrujúce T _H 1-lymfocyty Infiltrating T _H 1 lymphocytes
IL-4, IL-10	Infiltrujúce T _H 2-lymfocyty Infiltrating T _H 2 lymphocytes

IL-1 — interleukín-1, interleukin-1; TNF- α — faktor nekrotizujúci nádory- α , tumor necrosis factor- α ; IFN-gama — interferón-gama, interferon-gamma; TGF- β — transformujúci rastový faktor- β , transforming growth factor- β ; GM-CSF — faktor stimulujúci kolónie granulocytov a makrofágov, granulocyte-macrophage colony stimulating factor; MCP-1 — monocytový chemoatraktantový proteín-1, monocyte chemoattractant protein-1; MIP-1 — makrofágový zápalový proteín-1, macrophage inflammatory protein-1.

rogliových bunkách, perivaskulárných bunkách a iných makrofágoch prítomných v CNS. Preto tieto bunky spolu s astrocytmi a endotelovými bunkami môžu v prípade potreby plniť funkciu buniek prezentujúcich antigén pomocným T-lymfocytom. Ak T-lymfocyt po transendotelovej migrácii do mozgového tkaniva rozpozná v spolupráci s bunkami prezentujúcimi antigén svoj špecifický antigén, zahájí imunitnú odpoveď. Tie lymfocyty, ktoré sa s takýmto antigénom nestretnú (alebo ho nemajú predložený v rozpoznateľnej forme), podľahnú rýchlej apoptóze. To okrem krvno-mozgovej prekážky prispieva k tomu, že zdravé mozgové tkanivo prakticky neobsahuje lymfocyty (Owens a spol., 1994).

Cytokíny v CNS a ich funkcia

Cytokíny sú glykoproteíny, prípadne proteíny s funkciou lokálnych hormónov, ktoré majú zásadnú funkciu pri iniciácii, propagácii, regulácii a supresii imunitných aj zápalových odpovedí. Syntetizujú a sekretujú ich predovšetkým bunky IS, ale aj viaceré bunky patriace do iných systémov. Do CNS sa dostávajú z dvoch zdrojov — z infiltrujúcich leukocytov alebo z vlastných buniek. Okrem toho

cytokíny môžu z cirkulácie do CNS prechádzať cez krvno-mozgovú prekážku aj priamo pomocou nosiča, alebo pôsobia nepriamo tak, že odovzdajú svoj signál prostredníctvom eikosanoidov alebo iných sekundárnych poslov. Na imunopatologických a zápalových procesoch v mozgu sa zúčastňujú najmä prozápalové cytokíny (IL-1, TNF- α , IFN-gama, IL-2, IL-6, IL-15), protizápalové cytokíny (IL-10, TGF- β), faktory stimulujúce kolónie (GM-CSF, M-CSF, G-CSF) a niektoré chemokíny (chemotaktické cytokíny). Ich prehľad a pôvod v CNS sa uvádza v tabuľke 3.

Rozhodujúci význam pre vznik zápalového procesu majú populachové cytokíny IL-1 a TNF- α (Dayer, 1997), ktoré sekretujú viaceré bunky CNS, a tak prispievajú nielen k priamemu spusteniu lokálnej zápalovej reakcie, ale aj k aktivácii iných buniek. Tak napr. IL-1 bez ohľadu na svoj pôvod stimuluje astrocyty k proliferácii, expresii adhezívnej molekuly ICAM-1, produkcii IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , GM-CSF, G-CSF (Benveniste, 1997), čím zabezpečí zapojenie ďalších buniek do zápalovej alebo imunitnej odpovede. Zvýšené hladiny IL-1 a TNF- α sa našli v mozgu pacientov s komplexom AIDS demencie (Tvor, 1992) a IL-1 v mozgu pacientov s Alzheimerovou chorobou (Griffin a spol., 1989). IL-6, ktorý sa považuje za prevážne prozápalový cytokín, môžu syntetizovať neuróny, astrocyty, mikroglia a endotelové bunky. Jeho pôsobenie v mozgu je kontroverzné. Na jednej strane prozápalový IL-1 a TNF- α stimulujú expresiu génu pre IL-6, ale na druhej strane IL-6 inhibuje expresiu ICAM-1 na astrocytoch a mikroglii (Benveniste, 1997), čo naznačuje, že na tieto bunky by mohol IL-6 mať imunosupresívny účinok.

Transformujúci rastový faktor- β (TGF- β) pôsobí ako inhibítor alebo stimulátor mnohých bunkových funkcií (závisí to od jeho koncentrácie a anatomickej lokalizácie). Okrem mnohých normálnych a nádorových buniek môžu ho produkovať aj astrocyty, mikroglia a oligodendrocyty. Jeho účinok môže byť jednak protizápalový, lebo inhibuje produkciu TNF- α a IL-1 gliovými bunkami a astrocytmi, jednak aj prozápalový, lebo na týchto bunkách indukuje expresiu ICAM-1 a je chemotaktickým faktorom pre astrocyty (Benveniste, 1997).

TGF- β zlepšuje klinický priebeh experimentálnej alergickej encefalomyelitídy (EACC) a u pacientov s roztrúsenou mozgovomiechovou sklerózou jeho expresia koreluje s vyličením alebo aspoň so stabilizáciou choroby (Link a spol., 1994). Naproti tomu TGF- β sa našiel v mozgoch pacientov s AIDS, ale nie v mozgoch zdravých ľudí. Predpokladá sa, že TGF- β má významnú regulačnú úlohu pri replikácii HIV v infikovaných makrofágoch alebo mikroglii (Wahl a spol., 1991).

Zdá sa, že ústrednú úlohu v zápalových chorobách mozgu má TNF- α (Raine, 1995). Dokazuje to aj skutočnosť, že protilátky proti TNF- α sú schopné zablokovať vznik EAC (Martin a spol., 1995).

Okrem TGF- β , ktorý inhibuje sekréciu prozápalových cytokínov, takúto funkciu má aj IL-4 a IL-10. Tieto dva interleukíny sa považujú za typické protizápalové cytokíny. Naznačuje to aj skutočnosť, že ich koncentrácia v mozgu experimentálnych zvierat sa zvyšuje počas remisie EAC (Owens a spol., 1994).

Osobitnú skupinu medzi cytokínmi tvoria **chemokíny**, malé prozápalové proteíny s chemotaktickou aktivitou. Produkujú ich mnohé bunky vrátane astrocytov a endotelových buniek. Svojou chemotaktickou aktivitou lákajú do miesta začínajúceho sa zápalu neutrofile, monocyty, makrofágy, T-lymfocyty, prípadne ďalšie

bunky (Ferenčík a spol., 1997). Okrem toho môžu zosilňovať zápalový proces iniciovaný T-lymfocytmi aktivovanými špecifickým antigénom (Ransohoff a spol., 1996). Je ich známych asi 30 a tvoria *chemokínovú rodinu*, ktorej niektorí členovia sú chemotaktickými faktormi pre neutrofile, iní pre makrofágy a ďalší pre lymfocyty, prípadne iné bunky.

Pri traumatických poškodeniach mozgu sa tvorí najmä monocytovej chemoatraktantový proteín-1 (MCP-1), ktorý je chemotaxinom pre monocyt, makrofágy a lymfocyty (Ransohoff, 1997; Grzybicki a spol., 1998). Podobnú chemotaktickú aktivitu má aj makrofágový zápalový proteín-1 (MIP-1), ktorý okrem makrofágov môžu tvoriť aj astrocyty a endotelové bunky (Štvrtinová a spol., 1998). Ich dôležitosť pri vzniku zápalových odpovedí v CNS naznačuje to, že protilátky proti MCP-1 alebo MIP-1 inhibujú klinický vývin EAE (Karpus a spol., 1994). Aj v tomto prípade bezprostrednými toxickými molekulami poškodzujúcimi funkcie neurónov v CNS sú reaktívne formy kyslíka a dusíka (Drobný a spol., 1997; Cross a spol., 1997; Ferenčík a spol., 1997).

Prvou zápalovou bunkou, ktorá z postkapilárnych venúl migruje do zápalového ložiska, je neutrofil. Jeho chemotaktickým a aktivačným faktorom je chemokín IL-8, ktorý sekretujú najmä makrofágy, ale aj endotelové bunky a astrocyty. Nedávno sa v mozgu dokázala prítomnosť **neurotaktínu** (Pan a spol., 1997), ktorý možno považovať za nový typ chemokínu uplatňujúceho sa osobitne v CNS.

Exprimujú ho mikrogliové bunky a jeho koncentrácia sa zvyšuje pri EAE a pôsobením LPS. Neurotaktín je chemotaxinom pre neutrofile a predpokladá sa, že sa uplatňuje v patogeneze akútnych bakteriálnych infekcií, mozgovej ischemie, apoplexie a traumatických poranení, keď sa v mozgovom tkanive pozoruje infiltrácia neutrofilov už o 4–8 h (Carlos a spol., 1997).

Z toho vyplýva, že imunitný systém a gliové bunky CNS využívajú tie isté cytokíny ako komunikačné, regulačné i výkonné signály. Hlavnými producentmi týchto cytokínov v CNS sú aktivované astrocyty a mikroglia, čiastočne aj oligodendrocyty. Ich sekrecia v účinných množstvách sa však uskutočňuje až po aktivácii týchto buniek podobne, ako je to v prípade pomocných T-lymfocytov, makrofágov alebo neutrofilov. Gliové bunky odpovedajú na cytokínové signály: a) reguláciou proliferácie a diferenciácie, b) zvýšením expresie molekúl MHC (u človeka HLA antigénov) a adhezívnych molekúl na svojom povrchu, c) stimuláciou sekrecie iných cytokínov, d) zvýšenou fagocytovou a cytotoxickou schopnosťou (Zielasek a Hartung, 1996; Vonzahn a spol., 1997). Mnohé z týchto zmien vznikajú aj po priamom kontakte buniek CNS s T-lymfocytmi. Sú pritom dve možnosti: pri prezentácii cudzích antigénov formou komplexov s molekulami MHC triedy II na povrchu mikrogliových buniek a astrocytov pomocným T-lymfocytom alebo, keď bunky CNS po exprimovaní komplexov antigénu s molekulami MHC triedy I na svojom povrchu slúžia ako terče pre cytotoxické T-lymfocyty. Aktivácia astrocytov a mikroglie prispieva k rozvoju intracerebrálnych imunitných a zápalových odpovedí iniciovaných bunkami imunitného systému alebo ich sekrečnými produktmi.

To, či zápalová alebo imunitná odpoveď iniciovaná uvedenými faktormi sa bude v CNS ďalej rozvíjať alebo sa utlmí, závisí od viacerých okolností, ako je smer regulácie cytokínovej siete pôsobiacej v CNS v danom čase a v danej lokalite, osobitne pomer medzi prozápalovými a protizápalovými cytokínmi a inými pô-

sobkami, stupeň expresie cytokínových receptorov na povrchu buniek CNS a buniek IS, expresia adhezívnych molekúl uľahčujúcich kontakt rôznych zúčastnených buniek, účasť chemokínov a iných chemotaktických faktorov, stav cievneho endotelu v mikrocirkulácii mozgu a miestna koncentrácia reaktívnych foriem kyslíka a dusíka.

Zápalová reakcia má kľúčovú úlohu pri vzniku neurodegeneratívnych zmien pozorovaných pri Alzheimerovej, Parkinsonovej a Huntingtonovej chorobe, ale aj pri mnohonásobnej mozgoviechovej skleróze, vaskulitidách a iných chorobách CNS (VandenBerg, 1996; Cassarino a spol., 1997; Daly a Kotwal, 1997; Novák, 1997; Fieschi, 1998; Štvrtinová, 1998). Dokazujú to aj výsledky epidemiologických štúdií, v ktorých sa zistilo, že u ľudí nad 65 rokov chorých na reumatoidnú artritídu a dlhodobo liečených protizápalovými antireumatikami je podstatne nižší výskyt Alzheimerovej choroby, ako u rovnako starej populácie bez takejto terapie (Rich a spol., 1995; Stewart a spol., 1997; Nourhashemi a spol., 1998). Supresia neurotoxického účinku β -amyloidu protizápalovými liečivami sa zistila aj v modelových experimentoch (Dzenko a spol., 1997).

Cytokíny sú však nielen faktormi regulujúcimi priebeh imunitných a zápalových odpovedí v mozgu, ale ich funkcia je podstatne širšia. Majú významné modulačné úlohy v neuroendokrinných mechanizmoch regulujúcich odpovede na stres, rôzne druhy správania sa a vedomia u normálnych zdravých jedincov (Hopkins a Rothwell, 1995; Downing a Kendall, 1996). Počas infekcie a zápalovej odpovede sa produkcia cytokínov zvyšuje, čo sa prejaví formou nadmernej aktivácie funkcií, na regulácii ktorých sa zúčastňujú. Výsledkom je *chorobný syndróm*, ktorého znakmi sú:

- defekty v spoločenskom správaní,
- zvýšená spavosť (somnolencia),
- znížená chuť do jedla (anorexia),
- zvýšená telesná teplota (horúčka).

Tieto symptómy sa dajú vyvolať aj podaním exogénnych cytokínov a možno ich považovať skôr za obranné mechanizmy ako za nežiaduce vedľajšie prejavy choroby (Kapás a Kruger, 1996). Takouto je napríklad **horúčka**, lebo pri zvýšenej telesnej teplote sa zvyšuje imunitná odpoveď a inhibuje proliferácia termosenzitívnych patogénov. Znižovanie horúčky antipyretikami alebo iným spôsobom pri infekčných chorobách zvyšuje citlivosť na infekciu (Dantzer a spol., 1993). Horúčku vyvolávajú cytokíny s funkciou endogénnych pyrogénov (IL-1, IL-6, TNF- α , MIP-1, kyslý FGF) (tab. 4). Dokazuje to napr. skutočnosť, že protilátky proti IL-1, IL-6 alebo TNF- α dokážu blokovat vznik horúčky navodenej bakteriálnym lipopolysacharidom (LPS) (Kluger, 1991).

Otázkou je, akým spôsobom sa cirkulujúce pyrogénne cytokíny dostanú k neurónom termoregulačného centra v hypotalame, keďže sú to veľké molekuly, ktoré len veľmi ťažko môžu prekonať krvno-mozgovú prekážku. Predpokladá sa, že to umožňujú tieto mechanizmy: a) väzba na špecifické transportné molekuly, b) využitie miesta, kde krvno-mozgová prekážka nie je dostatočne nepriepustná, ako je napr. *organum vasculosum laminae terminalis*, c) odovzdanie signálu sekundárnym poslom, z ktorých najznámejší je prostaglandín E_2 . Existenciu posledného mechanizmu dokazuje skutočnosť, že inhibícia cyklooxygenázy, enzýmu zúčastňujúceho sa na syntéze prostaglandínov, nesteroidnými protizápalovými liečivami (napr. indometacinom) zablokuje vznik horúčky (Kluger, 1991). Okrem toho po systé-

Tab. 4. Vplyv rôznych cytokínov na spánok, telesnú teplotu a príjem potravy (Upravené podľa Kapása a Kruegera, 1996).**Tab. 4. Effect of various cytokines on sleep, body temperature and food intake (Arranged according to Kapás and Krueger, 1996).**

Cytokín Cytokine	Spánok Sleep	Telesná teplota Body temperature	Príjem potravy Food intake
IL-1	+	+	—
IL-2	0	0	0
IL-6	0	+	—
IL-10	—	?	?
TNF- α , TNF- β	+	+	—
IFN- α	+	+	—
IFN- β	?	+—	?
IFN- γ	?	+	—
MIP-1	?	+	—
aFGF	+	+	—
bFGF	0	0	—

+ zvýšenie, increase; — zníženie, decrease; 0 žiadna zmena, no change; ? žiadne alebo kontraverzné údaje, data not available or controversial data.

TNF — faktor nekrotizujúci nádory, tumor necrosis factor; IFN — interferón, interferon; MIP — makrofágový zápalový proteín, macrophage inflammatory protein; aFGF — kyslý fibroblastový rastový faktor, acidic fibroblast growth factor; bFGF — zásaditý FGF, basic FGF.

movej aplikácii IL-1 sa súčasne so zvyšovaním teploty zvyšuje aj hladina PGE₂ v krvnej plazme.

Spánok reguluje množstvo faktorov, medzi ktoré patria aj viaceré cytokíny. V tomto smere najviac údajov je o somnogenom účinku IL-1. Predpokladá sa, že IL-1 neovplyvňuje spánok priamo, ale indukuje tvorbu iných somnogených mediátorov, ako je PGD₂, oxid dusnatý (NO), alebo hormón uvoľňujúci rastový hormón (GHRH). Treba zdôrazniť, že aplikácia IL-1 alebo receptorového antagonistu IL-1 (IL-1RA) indukujú nespavosť (Opp a Krueger, 1992). Podobný účinok ako IL-1 má na spánok aj TNF- α , TNF- β a kyslý fibroblastový rastový faktor, aFGF (tab. 4).

Zistilo sa, že biologicky aktívna nie je len celá molekula TNF- α , ale aj peptidy, ktoré vzniknú jej proteolytickou degradáciou. Všetky tieto somnogenne fragmenty obsahujú hexapeptid s aminokyselinovou sekvenciou rovnakou ako na pozíciách 31—36 materskej molekuly. Anorektická aktivita sa viaže na inú sekvenciu (pozície 101—138). Obidva tieto peptidy prekryva úsek polypeptidového reťazca, ktorý zodpovedá za pyrogénnu aktivitu. To naznačuje, že takéto peptidy, resp. ich analógy by sa mohli využiť aj terapeuticky.

Znížený príjem potravy (**nechutenstvo**) je všeobecným symptómom infekcií a malignít. Okrem nechutenstva sa pri týchto stavoch pozoruje aj úbytok telesnej hmotnosti. Hlavnú úlohu pri týchto zmenách má TNF- α , ale významne pri tom spolupôsobia aj IL-1, IL-6, IFN-gama a ďalšie cytokíny (Kapás a Krueger, 1996). TNF- α je hlavným mediátorom chorobného chudnutia — kachexie, a preto sa nazýva aj ako *kachektín*.

Cytokíny však nie sú len základnými regulátormi imunitných a zápalových odpovedí v rôznych tkanivách vrátane CNS a neovplyvňujú len spomenuté funkcie CNS v normálnych a patologických podmienkach, ale zasahujú regulačne aj do fyziologických a sekrečných funkcií neuroendokrinného systému (Weigent a Bla-

lock, 1995, 1997). Najviac poznatkov je o vplyve IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α a IFN-gama, ako aj imunohormónu tymozínu- α_1 na sekréciu viacerých neuroendokrinných hormónov. Väčšina týchto cytokínov stimuluje sekréciu ACTH z predného laloku hypofýzy, kým na sekréciu TSH má naopak inhibičný vplyv (tab. 5). Cytokíny ovplyvňujú sekréciu hormónov viacerými priamymi a nepriamymi mechanizmami. Z uvedeného vyplýva, že IL-1 a ďalšie cytokíny aktivujú os hypotalamus—hypofýza—nadobličky (Smith, 1992). IL-1 pritom pôsobí priamo na hypotalamus, hypofýzu aj nadobličky. Zdá sa však, že primárnym miestom jeho zásahu je hypotalamus, v ktorom stimuluje sekréciu CRH. CRH potom zodpovedá nielen za stimuláciu sekrécie ACTH z hypofýzy, ale môže v hypofýze indukovať aj expresiu receptorov pre IL-1, a tým jeho priamy účinok na tvorbu ACTH (Payne a spol., 1994).

Podobným mechanizmom ako IL-1 pôsobí aj IL-6 a TNF- α , kým mechanizmus účinku IL-2 je iný. Na druhej strane IL-1 stimuluje syntézu somatostatínu, inhibičného faktora produkcie TSH. Syntézu somatostatínu stimuluje aj TNF- α , čo sa prejavuje znížením plazmových koncentrácií TSH, T₃ a T₄. To dokazuje, že tieto cytokíny pôsobia inhibične na os hypotalamus—hypofýza—štitna žľaza (Weigent a Blalock, 1997).

Interferón-gama vo fyziologických koncentráciách inhibuje stimulovanú sekréciu ACTH, prolaktínu a rastového hormónu a súčasne stimuluje tvorbu somatostatínu, čo je podkladom jeho inhibičného pôsobenia na sekréciu TSH (Vankelecom a spol., 1990).

Stres a imunitný systém

Všeobecný adaptačný syndróm — stres poskytuje človeku a iným živočíchom schopnosť autoregulácie, ktorá im zabezpečuje dynamickú konštantnosť metabolických a fyziologických procesov a relatívnu nezávislosť od zmien vonkajšieho prostredia. V pôvodnej Selyeho koncepcii stres neznamená záťaž pôsobiaca na organizmus (ako sa to v praxi často interpretuje), ale odpoveď organizmu na stres. Faktor, ktorý vyvoláva stres, sa označuje ako *stressor*. Existuje množstvo definícií stresu, ale o žiadnej z nich sa

Tab. 5. Modulácia sekrécie neuroendokrinných hormónov cytokínmi (Upravené podľa Weigenta a Blalocka, 1995).**Tab. 5. Modulation of neuroendocrine hormone secretion by cytokines (Arranged according to Weigent and Blalock, 1995).**

Cytokín Cytokine	Hormón Hormone					
	ACTH	TSH	PRL	GH	LH	CRH
IL-1	+	—	+	+	—	+
IL-2	+	+	+	—	—	0
IL-6	+	—	0	—	0	+
IFN-gama	—	—	—	—	?	?
TNF- α	+	—	+	+	?	+
Tymozín- α_1	—	—	—	0	+	?
Tymosín- α_1	—	—	—	0	+	?

+ zvýšenie, increase; — zníženie, decrease; 0 žiadna zmena, no change; ? žiadne údaje, data not available.

ACTH — adrenokortikotropný hormón, adrenocorticotropin hormone; TSH — tyreotropný hormón, thyroid stimulating hormone; PRL — prolaktín, prolactin; GH — rastový hormón, growth hormone; LH — luteinizačný hormón, luteinizing hormone; CRH — hormón uvoľňujúci kortikotropin, corticotropin-releasing hormone.

nedá s istotou povedať, že presne vystihuje jeho podstatu, lebo tá sama nie je úplne známa. Medzi najvýstižnejšie definície patrí táto: *Stres* je stav, do ktorého sa organizmus dostane pod vplyvom stresora, ktorým môže byť skutočný alebo očakávaný faktor (fyzikálny, chemický, biologický alebo psychosociálny) schopný ohroziť homeostázu organizmu. *Homeostáza* je súbor regulačných a stabilizačných princípov živej hmoty, vďaka ktorým majú organizmy schopnosť samoudržiavania určitej úrovne vnútornej organizovanosti. Všetky zmeny pri strese sú zamerané na vytvorenie ustáleného stavu, pri ktorom je organizmus schopný podať mimoriadny fyzický a s tým spojený aj psychický výkon. Homeostatické a stresové mechanizmy sú v podstate tie isté (regulácia krvného tlaku, frekvencie akcie srdca, objemu telesných tekutín atď.). Homeostatické mechanizmy však zabezpečujú integritu organizmu a relatívnu vyváženosť jeho funkcií za bežných pokojových podmienok, kým stresové mechanizmy nastupujú vtedy, keď je ohrozená existencia celého organizmu. Stresová reakcia sa totiž vo fylogenetikom vývoji formovala ako reakcia útoku alebo úteku (Šimko, 1996).

Vlastný mechanizmus poplachovej stresovej reakcie je zložitý. Stresory z vonkajšieho prostredia pôsobia prostredníctvom zmyslových orgánov, kým stresory z vnútorného prostredia prostredníctvom interoreceptorov v tkanivách. Z nich sa informácia dostáva do CNS, ktorý regulačne ovplyvní motoriku priečne pruhovaných svalov, tonus a pohyb hladkých svalov a endokrinné orgány. Ako prvé sa stimuluje sympatikové nervstvo s vylúčením adrenalínu a noradrenalínu na jeho nervových zakončeníach. Súčasne sa aktivuje systém hormónov predného laloka hypofýzy, z ktorých pri strese najdôležitejší je adrenokortikotropný hormón (ACTH), ako súčasť osi hypotalamus—hypofýza—nadobličky s glukokortikoidmi, ako jej koncovými produktmi. ACTH sa syntetizuje priamo, ale formou prekursora — proopiomelanokortínu, z ktorého pri potranslačnom opracovaní vznikajú okrem ACTH aj endorfíny a enkefalíny (Ferenčík a Štvrtinová, 1997).

Aktiváciu tohto štandardného mechanizmu spúšťajú stresory, ktoré napriek ich značnej rôznorodosti sa dajú rozdeliť do dvoch hlavných skupín: 1. *Kognitívne* stresory (vnímateľné zmyslami), ako je poranenie, popálenie, krvácanie, chirurgický výkon, choroba, strach, úmrtie blízkej osoby, strata zamestnania a pod. 2. *Nekognitívne* stresory (nevnímateľné zmyslami), ktoré pôsobia najmä prostredníctvom aktivácie imunitného systému, napr. pri infekcii, zápale, poškodení tkaniva ionizujúcim žiarením, autoimunitnými alebo inými procesmi. Ak sa stres pokladá za porušenie homeostázy, potom imunitná odpoveď je stresom a antigén je špecifický stresový stimul. Imunitná odpoveď vyvoláva totiž rovnaké neuroendokrinné a neurotransmitterové zmeny ako ostatné stresory, len na ich iniciácii sa zúčastňujú bunky imunitného systému a ich signálové molekuly.

Každý stres má za následok aktiváciu neuroendokrinného systému, osobitne osi hypotalamus—hypofýza—nadobličky a sympatikového nervstva. Súčasné poznatky dokazujú, že takáto aktivácia sa zásadným spôsobom zapája do regulácie imunitných odpovedí. Jej akákoľvek porucha sa môže odraziť aj v defektnej imunitnej obrane. V súlade s tým je známe, že chronicky zvýšené hladiny cirkulujúcich kortikosteroidov sú spojené so znížením imunokompetencie a zvýšením citlivosti na rôzne choroby, najmä bakteriálne a vírusové infekcie a nádory. Na druhej strane nedostatočná sekrécia glukokortikoidov sa zisťuje pri mnohých autoi-

munitných chorobách, ako je systémový lupus erythematosus, diabetes mellitus typu I alebo Hashimotova tyreoiditída (Ader a Cohen, 1993; Leonard a Miller, 1995; Buckingham a spol., 1996).

Glukokortikoidy sú známe svojím výrazným imunosupresívnym účinkom. V organizme však nepôsobia izolovane, ale v kontexte veľmi zložitých neuro-endokrinných regulačných mechanizmov. Okrem iného treba pri ich výslednej aktivite rátať aj s inými nadobličkovými steroidmi a ich metabolitmi. Pozoruhodný je napr. dehydroepiandrosterón (DHEA), ktorý sa syntetizuje z pregnenolónu v kôre nadobličiek, a v protiklade ku glukokortikoidom má výrazné imunostimulačné účinky. Na rozdiel od glukokortikoidov je produkcia DHEA najvyššia u mladých ľudí a s vekom sa výrazne znižuje. To vedie k relatívnemu zvyšovaniu imunosupresívnej koncentrácie glukokortikoidov v krvnom sére a môže byť jednou z príčin znižovania imunokompetencie v starobe (Buckingham a spol., 1996).

Imunitný systém rozpoznáva v organizme prítomnosť baktérií, vírusov, nádorovo transformovaných alebo inak poškodených buniek, čiže všeobecne antigénov a iných nekognitívnych stresorov, proti ktorým navodzuje imunitnú odpoveď. Počas nej vznikajú nielen protilátky a aktivujú sa bunky špecifickej bunkovej odpovede, ale tvoria sa aj rôzne cytokíny, prostanoïdy, neuroendokrinné hormóny a ďalšie mediátory. Tieto okrem svojich úloh v imunitnom systéme aktivujú aj os hypotalamus—hypofýza—nadobličky a sympatikové nervstvo, čím sa zvyšuje produkcia glukokortikoidov, ACTH, endorfínov a katecholamínov. Všetky tieto látky majú výrazný imunosupresívny účinok. Z uvedených poznatkov vyplývajú dve dôležité konštatovania: 1. Spätný imunosupresívny účinok môžu vyvolať aj iné stresory a nielen imunitná odpoveď. 2. Imunosupresívne mediátory vznikajúce v neuroendokrinnom systéme pri imunitnej odpovedi majú funkciu spätňoväzbových faktorov, ktoré imunitný systém využíva na reguláciu a ukončenie svojej špecifickej aktivity (Ferenčík a Štvrtinová, 1996, 1997).

Najviac experimentálnych a klinických údajov je zatiaľ o imunosupresívnom pôsobení rôznych psychických a traumatických (vrátane chirurgických) stresorov. Intenzitu a smer zmien imunitných funkcií vyvolaných psychickými stresormi, ktoré sú doménu štúdia psychoneuroimunológie, ovplyvňuje:

- dĺžka expozície,
- intenzita stresora,
- čas, ktorý uplynul medzi pôsobením stresora a navodením imunitnej odpovede (kontaktom s antigénom),
- čas medzi stanovením určitého imunologického parametra (funkcie) a expozíciou stresu,
- vek a stav imunitného systému sledovaného jedinca,
- koncentrácia a forma antigénu použitá na vyvolanie protilátkovej alebo inej imunitnej odpovede (len pri experimentálnych zvieratách).

Psychické stresory sa dajú rozdeliť do dvoch skupín — na akútne a chronické. Medzi akútne psychické stresory patrí školské skúšanie, očakávaná operácia, bdenie pri ťažko chorom, zabránenie spánku, oznámenie vážnej choroby a pod. Príkladmi chronických psychických stresov sú: úmrtie blízkej osoby, rozvod, osamelosť, choroba ohrozujúca život, strata zamestnania atď. Na základe doterajších poznatkov možno všeobecne povedať, že dlhotrvajúci stres spôsobuje prakticky vždy supresiu viacerých imunitných funkcií, najmä antiinfekčnej a protinádorovej obrany.

Medzi najťažšie psychické stresory patrí úmrtie životného partnera. Napr. sa zistilo, že mortalita a morbidita vdovcov a vdov na infekčné a nádorové choroby v prvom roku po strate ich partnera je výrazne zvýšená, osobitne vo vekovej kategórii nad 65 rokov (Dorian a Garfinkel, 1987).

Krátkodobý stres pôsobí dvojako — supresívne alebo stimulačne. Supresia sa prejavuje v merateľnom znížení niektorých funkcií, ako je napr. NK-aktivita, odpoveď periférnych lymfocytov na mitogény, produkcia interferónu-gama, ale tieto zmeny sú krátkodobé a zvyčajne sa neprejavujú v následne zníženej celkovej kapacite imunitného systému. Pozoruje sa napr. u vysokoškolských študentov v období pred skúškami (Kiecolt-Glaser a Glaser, 1986). Na druhej strane výsledkom krátkodobého stresu môže byť aj zvýšenie imunitných funkcií (napr. bezprostredne po ťažkom zemetrasení) (Ader a Cohen, 1993), ktoré však často vyústi do oneskorenej imunosupresívnej fázy.

Hodnotenie vplyvu psychických stresorov na funkcie imunitného systému je pri klinických pozorovaniach veľmi zložitá, pretože pri ňom spolupôsobí množstvo premenných faktorov, ktoré môžu byť u každého jedinca odlišné. Prezentované poznatky majú preto štatistickú povahu a u určitého jedinca môžu vzniknúť väčšie alebo menšie odchýlky. Všeobecne však možno konštatovať, že empiricky dávno pozorovaný negatívny vplyv psychických stresorov najmä na antiinfekčnú a protinádorovú rezistenciu ľudí má už dnes jasne dokumentovaný experimentálny základ, aj keď mechanizmus takejto imunosupresie nie je ešte presne známy. Takéto poznanie je dôležité nielen pre lekára, ale aj pre každého jedinca, lebo pozitívnym vzťahom k svojmu životu, práci a okoliu môže pôsobenie týchto stresorov obmedziť.

Literatúra

Abbott N.J., Revest P.A.: Control of brain endothelial permeability. *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.*, 3, 1991, s. 39–72.

Ader R. (Ed.): *Psychoneuroimmunology*, New York, Acad. Press 1981, 661 s.

Ader R., Cohen N.: *Psychoneuroimmunology: conditioning and stress*. *Ann. Rev. Psychol.*, 44, 1993, s. 53–85.

Ahlquist J.: Endocrine influences in lymphatic organs, immune responses, inflammation, and autoimmunity. *Acta Endocrinol.*, 83, 1976, Suppl. 206, s. 1–136.

Armao D., Kornfeld M., Estrada E.Y., Grossetete M., Rosenberg G.A.: Neutral proteases and disruption of the blood-brain barrier in rat. *Brain Res.*, 767, 1997, s. 259–264.

Bellinger D.L., Felten S.Y., Lorton D., Felten D.L.: Innervation of lymphoid organs and neurotransmitter-lymphocyte interactions. S. 226–329. In: Keane R.W., Hickey W.F. (Eds.): *Immunology of the Nervous System*. New York—Oxford, Oxford Univ. Press 1997.

Benveniste E.N.: Cytokine expression in the nervous system. S. 419–459. In: Keane R.W., Hickey W.F. (Eds.): *Immunology of the Nervous System*. New York—Oxford, Oxford Univ. Press 1997.

Besedovsky H., Sorkin E., Keller M., Muller J.: Changes in blood hormone levels during the immune response. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 150, 1975, s. 466–470.

Besedovsky H., Sorkin E., Keller M., Muller J.: Hypothalamic changes during the immune response. *Europ. J. Immunol.*, 7, 1977, s. 323–325.

Balock J.E.: The immune system as a sensory organ. *J. Immunol.*, 132, 1984, s. 1067–1070.

Balock J.E.: The immune system, our sixth sense. *The Immunologist*, 2, 1994 a, s. 8–15.

Balock J.E.: The syntax of immune-neuroendocrine communications. *Immunol. Today*, 15, 1994 b, s. 504–511.

Brines R.: *Neuroendocrine Immunology today*. *Immunol. Today*, 15, 1994, s. 503.

Buckingham J.C., Christian H.C., Gillies G.E., Philip J.G., Taylor A.D.: The hypothalamo-pituitary-adrenocortical immune axis. S. 331–354. In: Marsch J.A., Kendall M.D. (Eds.): *The Physiology of Immunity*. Boca Raton—New York—London—Tokyo, CRC Press 1996.

Cannella B., Cross A.H., Raine C.S.: Adhesion related molecules in the central nervous system: upregulation correlates with inflammatory cell influx. *Lab. Invest.*, 65, 1991, s. 23–31.

Carlos T.M., Clark R.S.B., Francicola-Higgins D., Schiding J.K., Kochanek P.M.: Expression of endothelial adhesion molecules and recruitment of neutrophils after traumatic brain injury in rats. *J. Leukoc. Biol.*, 61, 1997, s. 279–285.

Cassarino D.S., Fall C.P., Swerdlow R.H., Smith T.S., Halvorsen E.M., Bennett J.P.: Elevated reactive oxygen species and antioxidant enzyme activities in animal and cellular models of Parkinson's disease. *Biochim. Biophys. Acta — Molec. Basis Dis.*, 1362, 1997, s. 77–86.

Cross A.H., Manning P.T., Stern M.K., Misko T.P.: Evidence for the production of peroxynitrite in inflammatory CNS demyelination. *J. Neuroimmunol.*, 80, 1997, s. 121–130.

Daly J.IV., Kotwal J.: Neurodegeneration in Alzheimer's disease. Pivotal role of the inflammatory response. *The Immunologist*, 5, 1997, s. 157–165.

Dantzer R., Bluth R.-M., Kent S.S., Goodall G.: Behavioral effects of cytokines: An insight into mechanisms of sickness behaviour. S. 130–148. In: De Souza E.B. (Ed.): *Neurobiology of Cytokines*. Part B. San Diego, Acad. Press 1993.

Dayer J.-M.: Regulation of IL-1/TNF, their natural inhibitors, and other cytokines in chronic inflammation. *The Immunologist*, 5, 1997, s. 192–196.

Dorian B., Garfinkel P.E.: Stress, immunity and illness. *Psychol. Med.*, 17, 1987, s. 393–407.

Downing J.E.G., Kendall M.D.: Peripheral and central neural mechanisms for immune regulation through the innervation of immune effector sites. S. 103–125. In: Marsch J.A., Kendall M.D. (Eds.): *The Physiology of Immunity*. Boca Raton—New York—London—Tokyo, CRC Press 1996.

Drobný M., Švaleková A., Michalík J., Krajňák V., Krátky M., Kurča E.: Lokálne imunodefekty — produkty voľných kyslíkových radikálov. *Bratisl. lek. Listy*, 98, 1997, s. 204–208.

Dzenko K.A., Weltzien R.B., Pachter J.S.: Suppression of A beta-induced monocyte neurotoxicity by inflammatory compounds. *J. Neuroimmunol.*, 80, 1997, s. 6–12.

Felten D.L., Felten S.Y., Bellinger D.L., Madden K.S.: Fundamental aspects of neural-immune signaling. *Psychother. Psychosom.*, 60, 1993, s. 46–56.

Felten D.L., Felten S.Y., Carlson S.L., Olschovka J.A., Livnat S.: Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid tissue. *J. Immunol.*, 135, 1985, s. 755s–765s.

- Felten D.L., Overhage J.M., Felten S.Y., Schmedtje J.F.:** Noradrenergic sympathetic innervation of lymphoid tissue in the rabbit appendix — further evidence for a link between the nervous and immune systems. *Brain Res. Bull.*, 7, 1981, s. 595—612.
- Ferenčík M.:** *Imunochémia*. 2. vyd. Bratislava, ALFA 1989, 592 s.
- Ferenčík M., Štvrtinová V.:** Základné vzťahy a prepojenia medzi imunitným, nervovým a endokrinným systémom. *Klin. Imunol. Alergol.*, 6, 1996, č. 3, s. 16—22.
- Ferenčík M., Štvrtinová V.:** Je imunitný systém náš šiesty zmysel? *Bratisl. lek. Listy*, 98, 1997, s. 187—198.
- Ferenčík M., Štvrtinová V., Bernadič M., Jakubovský J., Hulín I.:** Zápal, horúčka, bolesť. Bratislava, Slovart a Slovak Acad. Press 1997, 215 s.
- Ferenčík M., Štvrtinová V., Hulín I., Jahnová E.:** Cievny endotel ako endokrinný orgán ovplyvňujúci funkciu kardiovaskulárneho a imunitného systému. *Klin. Imunol. Alergol.*, 7, 1997, č. 3, s. 17—24.
- Ferenčík M., Novák M., Mikula I., Sokol J.:** Prionózy — neurodegeneračné choroby vyvolané príónmi, nákazlivými molekulami proteínovej povahy. *Bratisl. lek. Listy*, 99, 1998, č. 8—9, s. 486—498.
- Fieschi C., Rasura M., Anzini A., Beccia M.:** Central nervous system vasculitis. *J. Neurol. Sci.*, 153, 1998, s. 159—171.
- Girard J.-P., Springer T.A.:** High endothelial venules (HEVs): specialized endothelium for lymphocyte migration. *Immunol. Today*, 16, 1995, s. 449—457.
- Griffin W.S.T., Stanley L.C., Ling C.:** Brain interleukin-1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86, 1989, s. 7611—7615.
- Grzybicki D., Moore S.A., Schelper R., Glabinski A.R., Ransohoff R.M.:** Expression of monocyte chemoattractant protein (MCP-1) and nitric oxide synthase-2 following cerebral trauma. *Acta Neuropathol.*, 95, 1998, s. 98—103.
- Hadden J.W., Hadden E.M., Middleton E.Jr.:** Lymphocyte blast transformation — I. Demonstration of adrenergic receptors in human peripheral lymphocytes. *Cell. Immunol.*, 1, 1970, s. 583—595.
- Hickey W.F.F., Lassmann H., Cross A.H.:** Lymphocyte entry and the initiation of inflammation in the central nervous system. S. 200—225. In: Keane R.W., Hickey W.F. (Eds.): *Immunology of the Nervous System*. New York—Oxford, Oxford Univ. Press 1997.
- Hopkins S.J., Rothwell N.J.:** Cytokines and the nervous system. I. Expression and recognition. *Trends Neurosci.*, 18, 1995, s. 83—87.
- Chrousos G.P., Gold P.W.:** The concept of stress and stress system disorder: Overview of physical and behavioral homeostasis. *J. Amer. med. Ass.*, 267, 1992, s. 1244—1252.
- Jankovič B.D.:** Neuroimmunomodulation: facts and dilemmas. *Immunol. Lett.*, 21, 1989, s. 101—118.
- Kapás L., Krueger J.M.:** Interactive effects of cytokines in the brain: sleep, fever, and anorexia. S. 157—167. In: Marsch J.A., Kendall M.D. (Eds.): *Boca Raton—New York—London—Tokyo*, CRC Press 1996.
- Karpus W.J., Lukacs N.W., McRae B.L., Strieter R.M., Kunkel S.L., Miller S.D.:** Prevention and treatment of PLP peptide induced EAE by anti-MIP-1 α administration. *J. Neuroimmunol.*, 54, 1994, s. 171—179.
- Kelley K.W.:** Growth hormone, lymphocytes, and macrophages. *Biochem. Pharmacol.*, 35, 1989, s. 705—713.
- Kiecolt-Glaser J.K., Glaser R.:** Psychological influences on immunity. *Psychosomatics*, 27, 1986, s. 621—624.
- Kluger M.J.:** Fever: Role of pyrogens and cryogens. *Physiol. Rev.*, 71, 1991, s. 93—112.
- Leonard B.E., Miller K. (Eds.):** *Stress, the Immune System and Psychiatry*. Chichester—New York—Brisbane—Toronto—Singapore, John Wiley and Sons 1995, 238 s.
- Link J., Söderström M., Olsson T., Höjeberg B., Ljungdahl A., Link H.:** Increased growth factor- β , interleukin-4, and interferon-gamma in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.*, 36, 1994, s. 379—386.
- Lopker A., Abood L.G., Hoss W., Lionetti F.J.:** Stereoselective muscarinic acetylcholine and opiate receptors in human phagocytic leukocytes. *Biochem. Pharmacol.*, 29, 1980, s. 1361—1365.
- Martin D., Near S.L., Bendele A., Russell D.A.:** Inhibition of tumor necrosis factor is protective against neurological dysfunction after active immunization of Lewis rats with myelin basic protein. *Exp. Neurol.*, 131, 1995, s. 211—229.
- Medawar P.B.:** Immunity of homologous grafted skin. III. The fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue and to the anterior chamber of the eye. *Brit. J. Exp. Pathol.*, 29, 1948, s. 58—69.
- Merrill J.E., Murphy S.P.:** Inflammatory events at the blood brain barrier: Regulation of adhesion molecules, cytokines, and chemokines by reactive nitrogen and oxygen species. *Brain Behav. Immunity*, 11, 1997, s. 245—263.
- Nagy E., Berczi I.:** Immunodeficiency in hypophysectomized rats. *Acta Endocrinol.*, 89, 1978, s. 530—537.
- Nourhashemi F., Ousset P.J., Reyes G., Micas M., Adoue D., Vellas B.J., Albarède J.L.:** Anti-inflammatoires non stéroïdiens et maladie d'Alzheimer. *La Presse Méd.*, 27, 1998, s. 25—28.
- Novák M.:** Neuroimunológia Alzheimerovej choroby. *Bratisl. Lek. Listy*, 98, 1997, s. 303—314.
- Opp M.R.R., Krueger J.M.:** Interleukin-1 antibodies reduce NREMS and attenuate NREMS rebound after sleep deprivation in the rabbit. *Sleep Res.*, 21, 1992, s. 323—329.
- Owens T., Renno T., Taupin V., Krakowski M.:** Inflammatory cytokines in the brain: does the CNS shape immune responses? *Immunol. Today*, 15, 1994, s. 566—571.
- Pan Y., Lloyd C., Zhou H., Dolich S., Deeds J., Gearing D.:** Neurotactin, a membrane-anchored chemokine upregulated in brain inflammation. *Nature*, 387, 1997, s. 611—617.
- Partridge W.M.:** Recent advances in blood-brain barrier transport. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 28, 1988, s. 25—39.
- Payne L.C., Weigent D.A., Blalock J.E.:** Induction of pituitary sensitivity to interleukin-1: a new function for corticotropin releasing hormone. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 198, 1994, s. 480—484.
- Raine C.S.:** Multiple sclerosis: TNF revisited with promise. *Nature Med.*, 1, 1995, s. 211—214.
- Ransohoff R.:** Chemokines in neurological disease models: correlation between chemokine expression patterns and inflammatory pathology. *J. Leukoc. Biol.*, 62, 1997, s. 645—652.
- Ransohoff R., Glabinski A., Tani M.:** Chemokines in immune-mediated inflammation of the central nervous system. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 7, 1996, s. 35—46.

- Rich J.B., Rasmusson D.X., Folstein M.F.:** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Alzheimer's disease. *Neurology*, 45, 1995, s. 51–55.
- Savino W., Dardenne M.:** Immune-neuroendocrine interactions. *Immunol. Today*, 16, 1995, s. 318–322.
- Sedgwick J.D., Hickey W.F.:** Antigen presentation in the central nervous system. S. 364–418. In: Keane R.W., Hickey W.F. (Eds.): *Immunology of the Nervous System*. New York—Oxford, Oxford Univ. Press 1997.
- Smith E.M.:** Hormonal activities of cytokines. S. 154–169. In: Blalock J.E. (Ed.): *Neuroimmunoendocrinology*. 2nd ed. Basel, Karger 1992.
- Smith E.M., Blalock J.E.:** Human lymphocyte production of ACTH and endorphin-like substances: association with leukocyte interferon. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78, 1981, s. 7530–7534.
- Steward W.F., Kawas C., Corrada M.:** Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology*, 48, 1997, s. 626–632.
- Šimko F.:** Všeobecný adaptačný syndróm — stres. S. 130–137. In: Hulín I. et al.: *Patofyziológia*. Bratislava, Slovak Acad. Press 1996.
- Štvrtinová V.:** Primárne systémové vaskulitídy. Bratislava, Slovak Acad. Press 1998, 111 s. 210.
- Štvrtinová V., Ferenčík M., Hulín I., Jahnová E.:** Cievný endotel ako operátor prenosu informácií medzi kardiovaskulárnym a imunitným systémom. *Bratisl. lek. Listy*, 99, 1998, s. 5–19.
- Tukamoto T., Nukina N., Ide K., Kanazawa I.:** Huntington's disease gene product, huntingtin, associates with microtubules in vitro. *Molec. Brain Res.*, 51, 1997, s. 8–14.
- Tyor W.R., Glass J.D., Griffin J.W., Becker P.S., McArthur J.C., Bezman L., Griffin D.E.:** Cytokine expression in the brain during the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Neurol.*, 31, 1992, s. 349–360.
- VandenBerg S.C.:** The pathobiology of central nervous system degenerative diseases. S. 501–534. In: Sirica A.E. (Ed.): *Cellular and Molecular Pathogenesis*. Philadelphia, Lipincott-Raven 1996.
- Vankelecom H., Carmeliet P., Heremans H., Van Damme J., Dijkmans R., Billiau A., Deneef C.:** Interferon-gamma inhibits stimulated adrenocorticotropin, prolactin, and growth hormone secretion in normal rat anterior pituitary cell cultures. *Endocrinology*, 126, 1990, s. 2919–2926.
- Vonzahn J., Moller T., Kettenmann H., Nolte C.:** Microglial phagocytosis is modulated by pro- and anti-inflammatory cytokines. *Neuroreport*, 8, 1997, s. 3851–3856.
- Wahl S.M., AAllen J.B., Francis N.M.:** Macrophage- and astrocyte-derived transforming growth factor β as a mediator of central nervous system dysfunction in acquired immune deficiency syndrome. *J. exp. Med.*, 173, 1991, s. 981–991.
- Waksman B.H.:** A brief history of neuroimmunology. S. 3–65. In: Keane R.W., Hickey W.F. (Eds.): *Immunology of the Nervous System*. New York—Oxford, Oxford Univ. Press 1997.
- Weigent D.A., Blalock J.E.:** Associations between the neuroendocrine and immune systems. *J. Leukoc. Biol.*, 57, 1995, s. 137–150.
- Weigent D.A., Blalock J.E.:** Neuroendocrine-immune interactions. S. 548–575. In: Keane R.W., Hickey W.F. (Eds.): *Immunology of the Nervous System*. New York—Oxford, Oxford Univ. Press 1997.
- Williams L.T., Snyderman, R., Lefkowitz R.J.:** Identification of beta-adrenergic receptors in human lymphocytes by (-) [3 H] alprenolol binding. *J. Clin. Invest.* 57, 1976, s. 149–155.
- Zielasek J., Hartung H.P.:** Molecular mechanisms of microglial activation. *Adv. Neuroimmunol.*, 6, 1996, s. 191–222.

Do redakcie došlo 22.5.1998.

POMÔŽTE ZACHRÁNIŤ AULU UNIVERZITY KOMENSKÉHO

Aula Univerzity Komenského, kde je každoročne slávnostne promováných až 4000 absolventov UK aj iných vysokých škôl v Bratislave, dosluhuje a jej havarijný stav môže v krátkej budúcnosti ohroziť konanie všetkých akademických podujatí. Keďže Univerzita Komenského nemá zdroje na jej rekonštrukciu, obracia sa jej vedenie na verejnosť s prosbou o finančnú pomoc.

Aby aj Vaše deti a vnuci mohli byť v budúcnosti slávnostne promovaní v dôstojných priestoroch našej alma mater, privítame Váš finančný príspevok na čísle zvláštného účtu: 35-4129-012/0200 vo VÚB Bratislava-mesto, s označením "AULA".

Prof. Ing. F. Devínsky, DrSc.
rektor UK v Bratislave