Psihoneuroimunologija

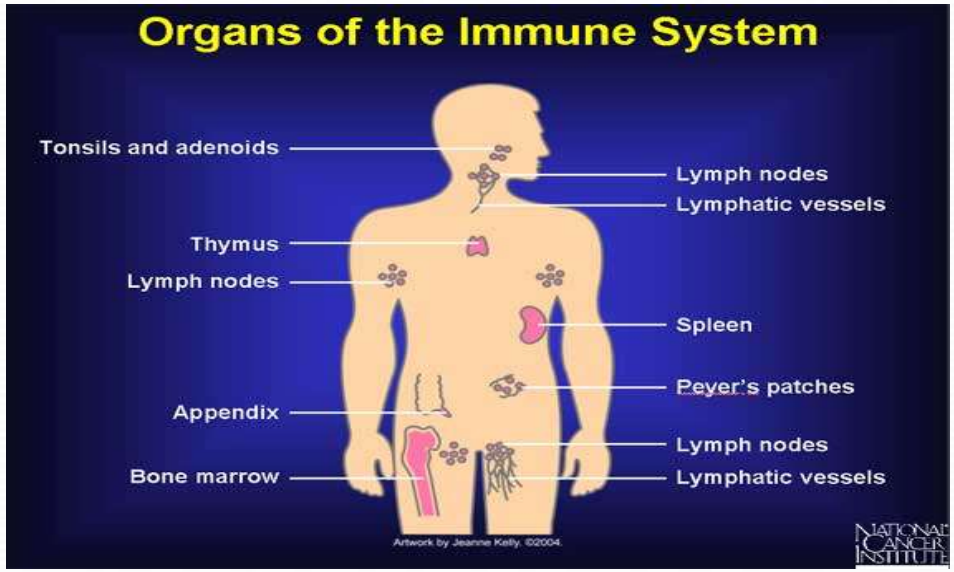
Ljiljana Mihić

08.07.2025 .

- Psihološke karakteristike mogu da utiču na imuni sistem preko nervnog i endokrinog sistema-osnovna pretpostvaka

- Uloga imunog sistema da razlikuje, napada i odbrani telo

- Glavni organi imunog sistema su: koštana srž, limfne žlezde, slezina i timus-grudna žlezda



Vrste imunog odgovora

PRIRODNI-napadaju sve patogone bez obzira na vrstu; relativno brzo (minuti do nekoliko sati)

-Fagociti (neutrofili i makrofage)

-odlaze do mesta gde se nalazi “napadač” i ispuštaju otrovne supstance koje uništavaju strano telo-inflamacija

-sinteza citokina

-prirodne ćelije ubice-prepoznaju ćelije sopstvenog tela koje postaju kancerogene kao i ćelije koje su napali virusi

SPECIFIČNI-za određenu vrstu stranog tela (antigen), dele se ubrzano (proliferacija) kada prepoznaju strano telo, ali je potrebno do nekoliko dana da se stvori odgovarajući broj

- grupe limfocita (T ćelije), aktivne unutar ćelije; jedna vrsta su T ćelije Pomoćnici koji dovode do aktivacije CITOKINA- regulišu aktivnosti drugih imunih ćelija; T citotoksične; T supresori-smiruju imunološku aktivnost

- B ćelije koje su prisutne u telesnim tečnostima pre nego što strano telo uđe u bilo koju ćeliju, aktivacija rezultira proizovdnjom antitela (npr. imunoglobulini) vezuju se za strana tela pre nego što uđu u ćeliju

Još nešto o citokinima

- Deluju kao međućelijski glasnici kojima regulušu imuni odgovor
- proinflamatorni (pojačavaju inflamatorni odgovor) i antiinflamatorni (smiruju)
- Deluju takođe i na CNS; vezuju se za receptore koji aktiviraju HPA osu
- Neki smatraju da su u osnovi glukokortikoidne rezistencije (vidi slajd o depresiji)
- Proizvode "bolesno ponašanje": niz bihejrvioralnih i fizioloških promena koje Imaju za cilj očuvanje eneregije kada smo pod stresom ili bolesni (gubitak apetita, smanjena aktivnost, gubitak interesovanja)

Table 1

Immune Parameters Reported and Critical Characteristics

Parameter	Arm of immune system	Function	Cell surface marker
Cell			
Leukocytes	Natural	All white cells	
Granulocytes	Natural	Inflammation	
Neutrophils	Natural	Inflammation, phagocytosis	
Eosinophils	Natural	Inflammation	
Monocytes/macrophages	Natural	Inflammation, phagocytosis	
Lymphocytes	Specific	All lymphocytes	CD2
T lymphocytes	Specific	Cellular immunity	CD3, CD45RA (naive)
T-helper lymphocytes	Specific	Cellular (Th1) or humoral (Th2) immunity	CD4
T-cytotoxic lymphocytes	Specific	Cellular (Th1) immunity	CD8
B lymphocytes	Specific	Humoral (Th2) immunity	CD19, CD20
Activated B lymphocytes	Specific	Humoral (Th2) immunity	CD23, CD30
Natural killer cells	Natural	Cellular (Th1) immunity	CD16, CD56, CD57
Immunoglobulin			
IgA, IgG, IgM	Specific	Humoral (Th2) immunity	
Anti-EBV IgG	Specific	Index of EBV replication/activation	
Anti-HSV IgG	Specific	Index of HSV replication/activation	
Anti-influenza IgG postimmunization	Specific	Humoral (Th2) immunity	
Cytokine			
Interleukin-1β	Natural	Inflammation, T cell activation	
Interleukin-2	Specific	T cell activation (Th1)	
Interleukin-4	Specific	B cell activation, antibody production (Th2)	
Interleukin-6	Natural	Inflammation	
Interleukin-10	Specific	Inhibits T cell activation (Th2)	
Interferon-γ	Natural and specific	Macrophage, natural killer cell, and T cell activation (Th1)	
Tumor necrosis factor-α	Natural	Inflammation	
Complement	Natural	Increases effectiveness of natural immunity	C3

Stres, imuni odgovor i zdravlje: modeli

- Stres dovodi do globalne imunosupresije

  HRONIČNI STRES dovodi do
  -smanjenja aktivnosti prirodnih ćelija ubica
  -smanjenje proliferacije limfocita
  -manje efikasna imunizacija (humoralni imuni odg.)

- Bifazni model: akutni stres pojačava dok hronični umanjuje imuni odgovor (aktivnost T ćelija na miševima)

- Stres menja ravnotežu između prirodnog i specifičnog imuniteta tako što pod njegovim uticajem prirodni imunitet dobija na značaju (brži je, troši manje energije)-varijanta bifaznog modela

-problem sa prethodna tri modela: hroničan stres je povezan sa bolestima koje karakteriše slab imunitet, kao i sa bolestima u kojima je preterano aktivan imuni sistem

- Hronični stres istovremeno dovodi do pojačanja i supresije img. odgovora preko promene aktivnosti citokina. Aktivacija citokina koji regulišu aktivnosti T ćelija se smanjuje (veća podložnost infe-kcijama), dok se aktivacija citokina koje regulišu aktivnosti B ćelija povećava (alergije i autoimune bolesti).

-kortizol menja odnos

Meta analiza (Segerstrom & Miller, 2004)

- Akutni, vremenski ograničeni stresori dovode do pojačane aktivacije prirodnog imuniteta i smanjene aktivacije specifičnog- evolutivno koristan odgovor

- Hronični stresori povezani sa generalnom supresijom imuniteta

- Subjektina procena stresa nije povezana sa imunim odgovorom- metodološki problemi malobrojnih studija (sumiranje heterogenih stresora); neke studije sugerišu ulogu optimizma

Stres, imunitet i zdravstveni ishodi

- zaceljenje rana: biopsija i brzina zaceljenja kod žena sa hroničnim stresom (Kiecolt & Glaser et al., 1995)

- prehlade: klasične studije inficiranja subjekata davanjem kapljica koje sadrže virus prehlade (Cohen et al., 1991)

- vakcinacija- stresori smanjuju produkciju antitela koja se javljaju kao odgovor na imunizaciju (ispitni rok); ne samo nivo stresa već i izolacija, niska soc. podrška

- bolesti srca: hronični stres → ateroskleroza →
  akutni stres → pucanje aterosklerotičnog plaka

Veza između stresa, inflamacije i mentalnih bolesti

- Depresija i zdravlje

-ponašanje

-fiziološka veza

-HPA aktivacija
-citokini

- Aktivacija HPA ose, produkuje kortizol koji supresuje imune funkcije radi aktivacije organizma u borbi sa stresom-antiinflam atorno i imunosupresivno dejstvo

- Svojstveno za depresiju-pojačana produkcija kortizola, poja-čana aktivacija simpatičnog sistema

- Sa druge strane, prisutna je preterana inflamacija

- Receptori za kortizol postaju otporni na inhibitorno dejstvo kortizola- glukokortikoidna rezistentnost (narušena povratna spreg

- Uočeno kod 80 posto depresivnih pacijenata

• Citokini odgovorni za GR

-Depresija povezana sa pojačanom produkcijom **proinflamatornih citokina** (interleukini, tumor nekrozis faktor alpha, fibrinogen-protein koji potpomaže stvaranje tromba)

-Upotreba citokina u lečenju nekih kancera i hepatitisa C dovodila je do ponašanja koja su svojstvena za depresiju: depresivno raspoloženje, anksio-znost, anhedonija, smanjen apetiti, loš san, zamor, kognitivni problemi...

-Depresija ja robusni faktor rizika za KVB i mortaliteta u vezi sa ovim bolestima

• Tretman depresije a bez dodatnog tretmana inflamacije možda nije dovoljan da smanji rizik od kardiovaskularnih bolesti?????

- Sa druge strane, vežbanje, antidepesivi, KBT, interpersonalna terapja, mindfulness stress reduction, imaju efekte ne samo na depresiju vec i poseduju i anti-inflamatorne efekte (preliminarni nalazi a negde samo na životinjskim modelima)

• otvoreno pitanje: kombinacije tretamana kako bi se tretirala i depresija i inflamacija

- PTSP i zdravlje
  - osobe koje su preživele traumu imaju veću verovatnoću razvoja brojnih ozbiljnih bolesti kao i prevremene smrtnosti (Kendall-Tackett, 2003)

  - efekti traume na imunološki sistem traju čak i 20 godina nakon incidenta (žene koje su silovane u detinjstvu, Danese et al. 2007)

-Veza sa zdravljem verovatno preko istih imunoloških pokazatelja kao i kod depresije (dodatno i preko problema spavanja)

Individualne razlike i imunitet

- Dispozicioni optimizam: generalizovana pozitivna očekivanja od budućnosti

- Generalno, povezan sa boljim psiholoskim blagostanjem
  -bolje raspoloženje
  -bolje prilagodjavanje životnim promenama
  -manje psihijatrijskih simptoma

- Medjutim, kontradiktorni nalazi što se tiče fizičkog zdravlja

- Studije koje se tiču kardiovaskularnih bolesti, uglavnom govore da optimizam smanjuje rizik rehospitalizacije, dužnu oparavka, ali postoje i nul rezultati

- Istraživanja kod kancer i HIV pacijenata dovela do novih kontradiktornih nalaza:

  - manja smrtnost kod pacijenata sa tumorom mozga ali ne i kod onih sa tumorom pluća

  -kod HIV+ gej osoba, povezan sa manjim virusnim opterećenjem, dok druge studije nalazi nul rezultate

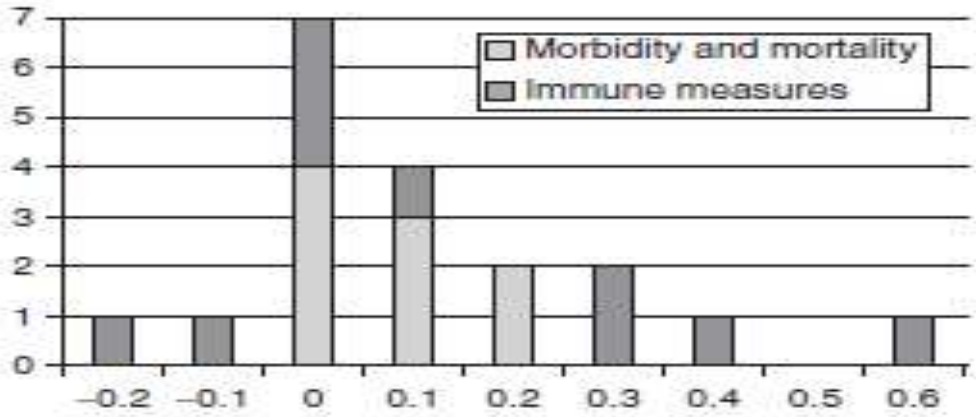


Fig. 30.1 Number of studies (y axis) reporting various effect sizes (x axis) for the relationship of dispositional optimism to the immune system (dark bars) and to morbidity and mortality (light bars, superimposed). Most effect sizes were taken from Rasmussen et al. (2009). Three additional effect sizes from recent reports not included in Rasmussen et al. are also represented (O'Donovan et al., 2009; Segerstrom, 2006; Tindle et al., 2009).

- mali efekti, ali veliki interval od negativne do pozivine asocijacije između imuniteta i optimiza; zašto????

  Segersrom, 2011

Da li su pozitivna očekivanja uvek povezana sa boljim imunim sistemom?

- Hipoteza razočaranja

POZITIVNA OČEKIVANJA OD BUDUĆNOSTI

KADA SE NE OSTVARE, NEGATIVNI AFEKAT, RAZOČARANJE DISTRES

NEGATIVNI EFEKAT NA IMUNI SISTEM

- Problem sa hipotezom razočaranja: direktno u suprotnosti sa brojnim studijama koje pokazuju da optimisti, čak i kada su suočeni sa neispunjenim očekivanjima, ne manifestuju razočaranje (neuspela in vivo oplodnja, novi kardiovaskularni incident ili dijagnoza kancera dojke)

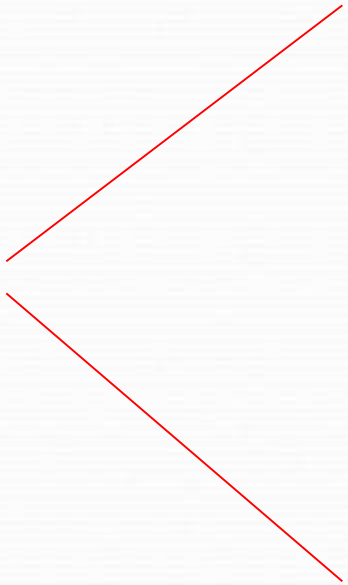
- Optimizam čak delovao i protektivno na pojavu distresa u susretu sa negativnim ishodima

Segerstrom, 2006

- Hipoteza istrajnosti

stresor	Psiholoski odgovor	Ishod
jednostavan	Optimista ne odustaje	Rešava stresnu s.
	Pesimista odustaje	Izbegava stresnu s.
težak	Optimista ne odustaje	Doživljava stresnu s.
	Pesimista odustaje	Izbegava stresnu s.

Odnos imunog s. i optimizma



- Naturalističke studije (relokacija zbog odlaska na fakultet)

- Laboratorijska istraživanja: zadatak mentalne aritmetike, prethodni uspeh “nagradjen” težim sledećim zadatkom, povezan sa slabijim imunim odgovorom kod optimističnijih osoba, kod osoba koje nisu rešavale zadatke dobijen pozitivan odnos izmedju imunog odgovara i optimizma (Segerstrom et al., 2003)

- Dakle, kada su stresori jednostavni i kontrolabilni, optimizam ima pozitivan efekat na imunitet

- Kada su stresori kompleksni i nekotrolabilni, optimizam ima negativni efekat na imunitet

Mehanizam istrajnosti?

UMOR

Optimizam →Istrajnost

ili

Imuni odgovor

ODLUČNOST
ZAINTERESOVANOST

Segerstrom, 2006

- Iako i zamor i odlučnost, imaju direktan uticaj na imunitet, jedan negativan a drugi pozitivan, NE MOGU da objasne uočenu interakciju izmedju prirode stresa, optimizma i imuniteta

- Mogući mehanizmi: problemi samoregulacije ili trošenje energije , neka objektivno merljiva varijabla koja bi indikovala količinu energije tokom rešavanja zadatka???

Pisanje o emocionalnim temama

- Dugo prisutna ideja da je razgovor o emocionalno obojenim temama normalan i zdrav za osobu

- Bilo koja vrsta traumatskog iskustva povećava šanse za razvoj bolesti, a rizik se povećava ukoliko se iskustvo taji od socijalnog okruženja

- Efekti po zdravlje su lošiji ukoliko se taji iskustvo u poređenju sa nepostojanjem socijalnog okurženja (Cole et al., 1996)

Prva eksperimentalna studija (Pennebaker i Beal,1986)

Prvo eksperimentalno proučavanje:

-grupa sa traumom-činjenice

-grupa sa traumom-emocije

-grupa sa traumom-činjenice i emocije (redukcija poseta lekaru nekoliko nedelja po intervenciji)

-kontrolna grupa-planovi za dan

Standardna procedure

- 1-5 dana, 15-30 min. svakog dana

- radi se u laboratoriji, bez davanja povratne informacije tj. to što je napisano ostaje u privatnosti

- Instrukcije: Tokom naredna tri dana, molimo te da pišeš o tvojim najdubljim osećanjima i mislima o najtraumatičnijem događaju u tvom životu. Želeli bismo da dopustiš sebe da ih istražiš. To može da bude traumatsko iskustvo iz detinjstva, traumatsko iskustvo sa drugim ljudima (roditeljima, prijateljima, partnerima). Možda ćeš uspostaviti vezu između ovog traumatskog događaja i tvoje prošlosti, tvoje sadašnjosti, budućnosti, ili toga kakav si bio, kakav bi želeo da budeš ili kakav si sada. Možeš da pišeš o istoj stvari tokom ovih dana ili o različitim temama. Nismo svi doživeli traumu ali smo svakako iskusili neki ozbiljan konflikt ili stresor- možeš da pišeš o njima takođe. Napisano će u potpunosti ostati anonimno. Nemoj da brineš o gramatici, tačnosti napisnog ili rečeničnoj strukturi. Jedino pravilo je da pišeš dok ti vreme ne isteče.

Proceduralne karakteristike

- Traumatska iskustva (npr. dijagnoza kancera, gubitak posla) otkrivaju neke druge problematične oblasti (porodica), otuda preporuka da instrukcije budu generalnije i ostave mogućnost da ljudi uključe teme koje su njima bitne

- Izvestan broj studija podržava ideju da je korisno da osobe tokom pisanja razmatraju koristi koje su izvukli iz traumatskog iskustva; čini se da instrukcija da se fokusiraju samo na pozitivne emocije nije bila efikasna

- Korisna je i bez eksplicitne socijalne povratne informacije (ostavlja se u kutiju bez identifikacije)

- Pustiti da prođe neko vreme (1-2 meseca) nakon traume.

- “Dva čvrsta zaključka o efikasnosti pisanja mogu da se izvuku. Prvo, pisanje o emocionalnim temema ima korisne efekte po zdravlje. Drugo, niko u stvari ne zna zašto.”

King, 2002

Teorije o efikasnosti

- Teorija inhibicije: jedna vrsta psihoanalitickog tumačenja po kome je inhibiranje misli i osećanja koji su u vezi sa nekim uznemirujućim dogadjajem štetno po fizičko i psihološko blagostanje te da ekspresija istih ima katarktičke efekte

- Brojni eksperimentalni nalazi ne govore u prilog teorije

- Teorija kognitivnog procesovanja: omogućuje da se pronadje smisao u traumatskom dogadjaju, integriše ili uklopi u postojeće šeme

- U izveštajima onih kojima je intervencija pomogla nalazilo se više reči poput: “zbog toga”, “efekat”, “uticaj”, “znam”, “smatram”…

- Teorija samoregulacije: pruža osećaj ljudima da mogu da regulišu svoje emocije (samoefikasnost u ekspresiji i regulaciji emocija)

- Na osnovu efikasnosti varijacija zadatka pisanje:

  -pisanje o pozitivnim aspektima traumatskog iskustva

  -pisanje o problemima i kako su ih rešili

- Teorija izlaganja: ukoliko se osoba ponovljeno izlaže uznemiravajućim mislima, osećanja, impulsima dolazi do gašenja istih

- Najviše nalaza ide u prilog ove teorije

Meta analiza (Frattaroli, 2006)

- 250, efekat relativno mali, ali su preporuke da se posmatraju moderatori kada pregled uključuje metodološki heterogena istraživanja

- Efekti veći kada studije uključuju:

  -samo zdravstvenu populaciju

  -istorija traume

  -pisanje u privatnosti kuće

  -detaljnije instrukcije šta da se izvesti

- Karakteristike učesnika: veći efekti intervencije kada

  -viši stres

  -manje optimizma

  -više zdravstvenih problema

- Neke fizioloske mere su podložnije uticaju pisanja o emocionalnim temama:

  -HIV virusno opterećenje

  - indikatori funkcinisanja jetre

  -dopamin (ključan transmiter na relaciji nervni i imuni sistem)

- Nema efekta na:

  -nivo kortizola

  -holesterol

  -pritisak

Indiktaroi funkcionisanja imunog sistema