

## HJERNE OG IMMUNITET

Bobby Zachariae

*Mens immunsystemet tidligere blev betragtet som en overvejende autonom kropslig forsvarsmekanisme, anerkendes det i dag som et system, der interagerer med og reguleres af centralnervesystemet. Under fællesbetegnelsen »psykoneuroimmunologi« har tværvideenskabelige undersøgelser påvist forekomsten af en række kommunikationsforbindelser mellem hjernen og immunsystemet, der muliggør interaktion mellem de to systemer. Sådanne forbindelser udgør grundlaget for udforskningen af såvel sammenhænge mellem psykologiske processer og immunsystemet som af den mulige betydning af psykosociale faktorer for udvikling af immunologiske og inflammatoriske lidelser.*

**Fra immunologi til psykoneuroimmunologi**

Det »klassiske« syn på videnskabelig udvikling hævder at videnskaberne på en lineær og kumulativ måde skaber et stadigt klarere og mere detaljeret billede af den fysiske verden (Popper, 1959). Denne anskuelse er siden blevet kritiseret fra flere sider. Således har bl.a. Thomas Kuhn (1970) fremsat sin velkendte model, der fokuserer på modsætninger, uenigheder og forandring i udviklingen af videnskabelige teorier, snarere end de faser med relativ enighed og harmoni, som karakteriserer, hvad Kuhn har kaldt de »normalvidenskabelige« faser i en videnskabs udvikling. Ifølge Kuhn vil nye udviklinger i vores forståelse af verden forekomme, når der på baggrund af ny viden opstår interne problemer i en videnskab, der ikke kan løses eller forklares indenfor det normalvidenskabelige »paradigme«, dvs. indenfor den pågældende videnskabs egenforståelse. Disse modsætninger vil udløse en »krise« i det videnskabelige paradigme, som vil medføre en udvikling af et nyt videnskabeligt paradigme, som derefter, over tid, vil etablere sig som den nye normalvidenskabelige forståelse af verden. Mens Kuhn primært tog udgangspunkt i fysikken, viser immunologiens historie at dette udviklingsmønster også kan siges at gælde for denne videnskab.

Igennem sin historie har immunologien primært udviklet sig som en videnskab om immunsystemet som et specifikt »forsvarssystem«, der forsvare organismen mod indtrængende fremmede mikroorganismer. Til dette billede hører, at immunforsvaret primært er blevet opfattet som et »autonomt« system, der kan udføre sine opgaver uden væsentlig indflydelse fra andre af organismens systemer. Opfattelsen af, at andre kropslige processer ikke syntes relevante for immunsystemets funktion, synes understøttet af, at det, der er blevet betragtet som den væsentligste immunologiske proces: interaktionen mellem antigen og antistof, kan foregå *in vitro*, (dvs. i et reagensglas) ved hjælp af klonede celler, der ikke selv har været i kontakt med den levende værtsorganisme (Zachariae, 1996).

Allerede i midten af 1970erne stillede immunologen Niels Jerne (1974) spørgsmålstejn ved billedet af immunsystemet som et forsvarssystem, der primært var karakteriseret ved dets reaktion overfor fremmede antigener. Han foreslog en alternativ model, der i dag bl.a. er kendt som »netværksteorien«. I stedet for at betragte immunsystemet som et autonomt system, der afventer invasion af fremmed antigen, fokuserer netværksteorien på immunsystemet som et internt selvregulerende system, hvor den immunologiske aktivitet på ethvert givet tidspunkt udtrykker den interne balance mellem immun-aktivering og immun-deaktivering. Teorien foreslår, at immunsystemet er løbende beskæftiget med at genkende sig »selv«, imens det aktivt undertrykker sin reaktion mod kroppens egne celler. I denne teori betragtes immunsystemet ikke som primært bestemt af ydre faktorer men derimod som et »selv-refererende« system (Varela & Coutinho, 1991). Ifølge netværksteorien, som med tiden er blevet delvist empirisk bekræftet, er der ikke længere tale om en simpel stimulus (antigen) – respons (antistof) model, men derimod om en fokusering på systemets interne selvregulering af dets homøostatiske balance.

I løbet af de sidste 15-20 år har stadig flere undersøgelser kunnet påvise forekomsten af forskellige typer af forbindelser mellem immunsystemet og andre af organismens systemer, herunder først og fremmest hormonsystemet og centralnervesystemet. Mens sådanne undersøgelsesresultater længe blev opfattet som interessante, men forholdsvis marginale, undtagelser fra reglen, er den nuværende viden om disse forbindelser af et sådant omfang, at vi må erkende, at der er tale om mekanismer af potentiel vigtighed for forståelsen af immunsystemets regulering og funktion. De tværvideenskabelige bestræbelser på at undersøge såvel hjernens som psykologiske processers mulige betydning for immunsystemets funktion er siden 1981 (Ader, 1981) blevet beskrevet ved fællesbetegnelsen psykoneuroimmunologi.

## Psykoneuroimmunologi som metateoretisk model

Psykoneuroimmunologiens implicitte udgangspunkt er, at hver af organismens systemer nødvendigvis må fungere ud fra en fælles overordnet målsætning: at sikre organismens overlevelse. Selvom de enkelte systemer kan adskille sig væsentligt fra hinanden mht. deres opgaver og struktur, er de, hvis de skal leve op til den fælles målsætning, tvunget til at fungere på en, hvad Booth og Ashbridge (1993) har kaldt en »teleologisk kohærent« måde. Med dette menes, at de forskellige systemer må fungere sammen på en harmonisk måde med udgangspunkt i organismens overordnede målsætning. Vi kan her definere en organismes sundhed som et spørgsmål om i hvilken grad det lykkes at vedligeholde dens optimale interne homøostatiske balance i forbindelse med dens interaktion med sine fysiske og sociale omgivelser. Opretholdelse af en sådan intern homøostase må kræve, at de forskellige systemer i organismen er i stand til at justere sig efter hinanden, alt efter hvilke stimuli organismen udsættes for. Dette må indebære, at disse systemer er i stand til at kommunikere med hinanden, enten direkte eller indirekte, f.eks. via centralnervesystemet. Det skal endvidere bemærkes, at der på dette deskriptive niveau ikke er nogen principiel forskel mellem symbolske, biologiske og fysiske stimuli.

At de forskellige systemer må samarbejde på en teleologisk kohærent måde, betyder, ifølge Cunningham (1986), at der må forekomme isomorfier, dvs. overensstemmelse og lighedspunkter mellem de forskellige systemers adfærd. Jerne (1974) var tidligt opmærksom på den slående lighed, der eksisterer mellem en række af hhv. immun- og centralnervesystemets funktioner. Begge systemer kan beskrives som værende beskæftiget med sansning af stimuli fra omgivelserne. Mens centralnervesystemet betjener sig af de »klassiske« sanser, er immunsystemet beskæftiget med sansning på det molekylære plan, og Blalock (1984) beskrevet immunsystemet som et egentligt »sansorgan«. En vigtig, hvis ikke den vigtigste, funktion, synes for begge systemers vedkommende at være opretholdelsen af organismens identitet ved at kunne skelne mellem »selv« og »ikke-selv«, dvs. fremmed. Der foregår desuden i begge systemer en lang række analoge processer, herunder indlæring, skelnen, genkaldelse og genkendelse, ligesom begge systemer er i stand til at glemme og aflære sin erhvervede viden.

Både centralnervesystemet og immunsystemet skal hjælpe organismen med at skelne mellem ikke-skadelige stimuli og stimuli, der kan være en trussel for organismens overlevelse. Både immunsystemets reaktioner og indlærte reflekser repræsenterer sådan en form for indlæring. Ifølge Freed (1984) bliver analogien endnu mere slående, hvis man betragter de to systemers indlæringsprocesser nærmere. Betingede reflekser kan ofte udløses af neutrale stimuli som lyde, lysblink eller lignende. Immunologiske reaktioner kan tilsvarende udløses af såkaldte haptener, dvs. mole-

kyler, der ikke har nogen egentlig immunostimulerende egenskab, men som elimineres af immunsystemet, såfremt de er blevet præsenteret samtidig med et egentligt immunostimulerende molekyle (immunogen). I både immun- og centralnervesystemet afhænger styrken af den betingede respons af intensiteten af den associerede ubetingede stimulus, og også evnen til at generalisere ud fra enkeltstående »erfaringer« forekommer i såvel centralnervesystemet som i immunsystemet.

Ligesom mentale processer i hjernen tænkes at foregå igennem aktive- ring af neurale netværk, foreslår Grossman et al. (1992), at immunsystemets indlæring og adfærd ikke er lokaliseret i den enkelte celle, men derimod i netværk af interagerende celler. Disse netværk menes at være i stand til mønstergenkendelse, og de cellulære netværk anses at være i stand til at reagere overfor stimuli på en kontekst-afhængig måde. Cohen og Young (1991) har i overensstemmelse hermed foreslået, at immunsystemet besidder et forholdsvis begrænset antal »selv-antigener«, der er indkodet i hvert sit cellulære netværk, hvor disse netværk tilsammen danner immunsystemets »billede« af sig selv, altså en art immunologisk »homunculus«.

Om end de omtalte analogier kan synes særdeles overbevisende, er det springende punkt fortsat, hvorvidt der blot er tale om rent formelle analogier, eller om disse ligheder også kan siges at have en egentlig reel, objektiv basis i de to systemers måde at fungere på. Hvis det sidste skulle være tilfældet, må vi efterhånden, som vi dykker dybere ned i detaljerne omkring såvel centralnervesystemets som immunsystemets måde at fungere på, forvente at finde stadig flere funktionelle ligheder mellem de to systemer. Derudover må vi kunne identificere mekanismer, hvorigennem de to systemer er i stand til at kommunikere med hinanden. Det må gælde såvel kommunikationsveje fra centralnervesystemet til immunsystemet, som forbindelser fra immunsystemet til hjernen.

### **Centralnervesystemets indflydelse på immunsystemet**

Den eksisterende viden om centralnervesystemets indflydelse på immunsystemet stammer fra flere kilder. Nogle informationer stammer fra undersøgelser af sammenhænge mellem forskelle i immunfunktion og forskelle i hjernestruktur, f.eks. mht. lateralisering. En anden kilde er eksperimentelle studier af effekten af hjernelæsioner på immunfunktionen. Dertil kommer studier af direkte nerveforbindelser mellem hjernen og væv af betydning for immunfunktionen samt undersøgelser af effekter af forskellige neurohormoner på immunologiske og inflammatoriske processer.

### **Lateraltet og immunitet**

Hvis der forekommer forbindelser mellem hjernen og immunsystemet af potentiel betydning for immunsystemets funktion, må vi kunne forvente, at afvigelser i hjernefunktion skulle kunne forbindes med forskelle i immunfunktion. Venstrehåndethed repræsenterer en afvigelse fra normen, og der synes at være empirisk belæg for at hævde, at venstrehåndethed i nogle tilfælde kan tænkes at hænge sammen med neurologiske skader fremkommet ved komplikationer i forbindelse med graviditet eller barsel (Geschwind & Galaburda, 1985).

Venstrehåndede personer har i flere undersøgelser vist sig at have større risiko for at udvikle immunrelaterede lidelser end højrehåndede personer. Det drejer sig først og fremmest om lidelser, som hænger sammen med en overaktiveret immunreaktion (Geschwind & Behan, 1982). Undersøgelser af patienter med allergiske lidelser har fundet, at der blandt disse patienter er et større antal venstrehåndede end blandt et tilsvarende antal tilfældigt udvalgte raske (Weinstein & Pieper, 1988). Sådanne autoimmune lidelser er karakteriseret ved immunsystemets manglende evne til at genkende og tolerere visse af kroppens egne celler. Til de autoimmune lidelser hører bl.a. *diabetes mellitus*, hvor immunsystemet reagerer overfor de insulinproducerende celler, og *rheumatoid artrit*, eller kronisk leddegigt, der er karakteriseret ved inflammation og smerter i leddene. Som det var tilfældet med allergier, har flere undersøgelser vist, at der blandt patienter med autoimmune lidelser er en større procentdel venstrehåndede end blandt matchede raske personer (Geschwind & Behan, 1982; Searleman & Fugagli, 1988).

Eksperimentelle undersøgelser med såvel mennesker som laboratoriedyr har vist, at de to hjernehalvdele tilsyneladende udøver forskellig indflydelse på immunsystemet. Magnetisk stimulation af visse områder i venstre hemisfære har således vist sig at blive efterfulgt af stigninger i antallet af T-lymfocytter og NK-celler, mens denne effekt ikke blev fundet ved tilsvarende stimulation af højre hemisfære (Amassian et al. 1994). Generelt synes venstre hemisfære at udøve en stimulerende indflydelse på dele af immunsystemet, mens den højre hemisfæres funktion er at imødegå og kontrollere denne aktiverende indflydelse (Renoux & Biziere, 1991). Hvis venstrehåndethed kan betragtes som et tegn på forstyrrelse af balancen mellem hjernehalvdelene, kan dette forklare den øgede risiko for forstyrrelse af immunsystemets selvregulering, som ses i forbindelse med visse allergiske og autoimmune lidelser.

Afvigelser i balancen mellem hjernehalvdelene kan også tænkes at øge det pågældende individs immunsystems sårbarhed overfor stress og følelsesmæssige belastninger. Eksperimentelle undersøgelser har bl.a. vist, at personer med særligt høj højresidig frontal hjerneaktivitet udviser større immunologiske ændringer i forbindelse med eksperimentel stress og følelsesmæssig stimulation i form af særligt følelsesladede film (Coe, 1996). En anden undersøgelse har vist, at autonome reaktioner på en eks-

perimentel stressor er længere tid om at vende tilbage til baseline hos psoriasispatienter end hos raske personer (Arnetz et al. 1985). Sådanne resultater understøtter hypotesen om, at visse inflammatoriske lidelser bl.a. kan tænkes at hænge sammen med forstyrrelser af hjernefunktionen og af det autonome nervesystems evne til selvregulering i forbindelse med stresspåvirkninger. I forbindelse med den mulige betydning af lateralisering skal det dog understreges, at ikke alle undersøgelser har kunnet bekræfte de ovennævnte resultater ( Biederman et al. 1995). De modstridende resultater kan evt. hænge sammen med metodiske forskelle i undersøgelseerne imellem, herunder forskelle i måden at måle venstre-højredominans på.

### ***Neurale forbindelser***

Mens studier af læsioner og forskelle i hjernefunktion og tilsvarende ændringer og forskelle i immunfunktion kan give et billede af centralnervesystemets evne til at påvirke immunsystemet, fortæller det ikke igennem hvilke mekanismer sådanne påvirkninger foregår. En mulighed består i, at hjernen påvirker immunsystemets celler direkte gennem nerveforbindelser til disse celler, eller evt. gennem forbindelser til organer og væv, der er involveret i immunprocesser. En række undersøgelser har fastslået, at der eksisterer sådanne nerveforbindelser mellem hjernen og immunsystemet. Det drejer sig f.eks. om forbindelser til milten, thymus, knoglemarven og slimhinder i luftvejene og mavetarmsystemet (Felten & Felten, 1991). Det sensoriske nervesystems rolle synes særligt interessant, ikke mindst ud fra en psykologisk synsvinkel, eftersom de sensoriske nerver repræsenterer en særlig forbindelse mellem de kognitive processer og periferien. Også huden kan betragtes som et immunologisk organ, og der findes tegn på nære forbindelser mellem sensoriske nerver og de såkaldte mastceller i huden (Naukkarinen et al. 1991), der bl.a. er ansvarlige for frigørelse af inflammationsfremmende stoffer som substans P og histamin i hudlidelser som psoriasis og forskellige typer af eksem.

### ***Neurohormonelle forbindelser***

Nogle af de første undersøgelser af mulige forbindelser mellem centralnerve- og immunsystemet fokuserede på de »klassiske« stresshormoner. Til disse hører kortisol og katekolaminerne adrenalin og noradrenalin. Generelt anses kortisol for at hæmme immunfunktionen, og frigørelsen af dette hormon er længe blevet betragtet som en af de mekanismer, hvorigennem kronisk stress kan medføre nedsat immunfunktion og øget modtagelighed overfor immunrelaterede lidelser (Munck & Guyre, 1991). Undersøgelser har vist, at stort set alle aspekter ved lymfocytternes funktion kan hæmmes af kortisol, og det er blevet foreslået, at glukokortikoider spiller en vigtig rolle ved at forhindre hyperreaktivitet i immunsys-

stemet. Besedovsky et al. (1985) har bl.a. vist, at kortisolniveaueet stiger 6 dage efter injektion af et antigen, dvs. det tidspunkt på hvilket immunresponsen overfor det pågældende antigen er på sit højeste. De fleste undersøgelser er foretaget på mus, rotter og kaniner, og det er muligt, at disse dyrs immunsystem er mere følsomt overfor glukokortikoider end menneskets. Desuden har man i mange undersøgelser anvendt syntetiske hormoner, som ikke nødvendigvis er repræsentative for disse hormoners fysiologiske funktion (Claman, 1972). Adrenalin og noradrenalin fungerer som neurotransmittere i det sympatiske nervesystem og frigøres i større mængder ved kortvarig fysisk og psykisk stress. Katekolaminer kan har en række regulerende effekter på immunsystemet, som bl.a. afhænger af timing og de frigjorte mængder af de pågældende hormoner (Zachariae, 1996).

### ***Informationsstanser og deres receptorer: et psykosomatisk netværk***

Siden opdagelsen af de endogene opioider, ofte omtalt som »endorfiner«, har der været en voksende interesse for disse stoffers mulige betydning for reguleringen af en række adfærdsmæssige og fysiologiske processer. Udover at spille en rolle i forbindelse med modulering af smerte, har endogene opioider måske også betydning for en række andre processer, herunder indlæring og hukommelse (Izquierdo et al. 1981), ligesom det er blevet foreslået, at disse stoffer måske er involveret i »placeboreaktioner« (Grevert & Goldstein, 1985). Hvorvidt endogene opioider har en betydning, kan bl.a. undersøges ved anvende injektioner med en såkaldt opiat-antagonist, dvs. et stof, der »konkurrerer« med opioiderne om de receptorer, hvorigennem de opnår deres effekt på organismen. Det er kendt, at der findes opiatreceptorer på en række af immunsystemets celler, og det har bl.a. vist sig, at effekten af bestemte typer af stress på immunsystemet kan ophæves ved hjælp af naloxon, en opiat-antagonist (Shavit et al. 1986). Det synes først og fremmest at være eksperimentel stress, forbundet med tab af kontrol og »indlært hjælpeløshed« (Seligman, 1975), der er medieret af endogene opioider.

Det ser ud til, at der udover direkte nerveforbindelser, hvorigennem hjernen kan kommunikere med immunsystemet, også eksisterer et komplekst netværk af biokemiske informationsstoffer og deres respektive receptorer, hvorigennem en kommunikation mellem de to systemer kan foregå. Det vides således, at der findes receptorer på immunsystemets celler for et stort antal neurotransmittere, neuropeptider og hormoner<sup>1</sup>, f.eks. Substans P, histamin, melatonin m.v. Det er blevet foreslået at disse biokemiske forbindelser tilsammen udgør et »psykosomatisk netværk«, som udgør en væsentlig del af de mekanismer, hvorigennem kognitive og emotionelle processer kan påvirke organismen generelt og immunsystemet i særdeleshed (Pert et al. 1985).

## **Immunsystemets indflydelse på centralnervesystemet**

I ethvert selvregulerende system må informationsstrømmen nødvendigvis være tovejs. Hvis man betragter centralnervesystemet som organismens overordnede »kommandocenter«, kan dets regulering af organismens andre systemer, herunder immunsystemet, kun foregå, hvis det modtager informationer i form af feedback fra disse systemer. Mens vi i det foregående har beskrevet eksempler på mekanismer, hvorigennem centralnervesystemet kan tænkes at influere på immunsystemet, må vi tilsvarende kunne finde eksempler på kommunikationsveje, hvorigennem immunsystemet kan påvirke centralnervesystemet.

### ***Immunologisk inducerede ændringer i hjerneaktivitet***

Så tidligt som i 1950-erne begyndte man i Sovjetunionen at studere hvorledes forandringer i immunaktivitet kan inducere elektrofysiologiske ændringer i centralnervesystemet (Korneva, 1987). Der findes adskillige undersøgelser, der har påvist ændringer i EEG efter stimulation af immunsystemet med forskellige antigener, og resultaterne tyder på, at sådanne ændringer overvejende kan lokaliseres til hypothalamus og de limbiske strukturer (Korneva, 1987). Senere har bl.a. Besedowsky (et al. 1977) og Saphier (et al. 1987) ligeledes påvist øget aktivitet i hypothalamus i forbindelse med immunsystemets reaktion på et nyt antigen. Vinnitsky og Prokopovich (1994) har studeret elektrofysiologisk aktivitet i subkortikale hjernestrukturer hos kaniner, der har fået indopereret kræfttumorer. I de kaniner, hvor der forekom en spontan regression af deres tumorer, kunne man finde regelmæssige, harmoniske mønstre i den elektriske aktivitet, mens den elektriske aktivitet var kaotisk i de kaniner, hvor tumorerne voksede.

### ***Effekter af cytokiner***

En række af de biokemiske substanser, som immunsystemet producerer, anvendes til intern kommunikation de forskellige celler og celletyper imellem. Derudover kan disse stoffer også have en lang række effekter på andre systemer i organismen, herunder centralnervesystemet. Interleukin-1 (IL-1) og interleukin-2 (IL-2) hører til de bedst udforskede cytokiner. Eksperimentelle undersøgelser har bl.a. påvist ændringer i visuelt evokerede hjernepotentialer hos kaniner efter injektion af IL-2 (Brosnan et al. 1988). Det har længe været kendt, at IL-1 inducerer feber ved at stimulere hypothalamus, der regulerer kropstemperaturen, og at IL-1 bl.a. har indflydelse på søvnmønstret hos laboratoriedyr. Nyere undersøgelser har desuden påvist, at IL-1 også influerer på nervevækst og nervedegeneration (Rothwell & Dantzer, 1992). Andre undersøgelser tyder på, at cytokiner som IL-1 og IL-6 kan forstærke eller hæmme effekter af stress



på en række neurotransmittere og neuropeptider. Injektioner af IL-1 kan forstærke effekten af stress på mængden af serotonin og hæmme effekten af stress på dopamin i centralnervesystemet. Disse cytokiner er desuden i stand til at stimulere stress-relateret adfærd, f.eks. angst, hos laboratoriedyr. Undersøgelser tyder i øvrigt på, at immunologisk aktivitet kan få en varig betydning for adfærd, såfremt den foregår i forbindelse med kritiske stadier i nervesystemets udvikling. Det er bl.a. vist, at herpesinfektion hos nyfødte mus kan betyde udvikling af hyperaktivitet hos disse mus, mens infektioner på senere tidspunkter i musens liv ikke har disse effekter (Crnic og Pizer, 1988).

### ***Immunsystemet som sanseorgan***

Der findes tegn på, at immunologiske stimuli kan opfattes af hjernen, omtrent som om der er tale om konventionelle sensoriske stimuli. Det er bl.a. vist, at et antigen kan fungere som en ubetinget stimulus i forbindelse med betingning af en specifik immunrespons (Ader et al. 1993). Hvis et laboratoriedyr er blevet stimuleret samtidigt med et bestemt antigen og med en drik med en bestemt smag, vil en senere påvirkning med en meget lille mængde af dette antigen være tilstrækkelig til at udløse en immunreaktion, hvis det gives samtidig med den pågældende drik. Dette gælder, selvom den pågældende mængde antigen ikke i sig selv ville være tilstrækkelig til at udløse en reaktion i immunsystemet. Det vil m.a.o. sige, at en »sansning« på det immunologiske plan får konsekvenser på det psykologiske plan, som så igen har effekter på det immunologiske niveau. I en anden undersøgelse foretaget af den samme gruppe forskere er det vist, at forstyrrelser i immunsystemet vil kunne medføre en adfærdstilpasning, som har en genoprettende effekt på immunsystemet (Grota et al. 1989). I den pågældende undersøgelse fandt man, at mus med en autoimmun lidelse fortsatte med at drikke chokolademælk, der indeholdt det immunhæmmende stof cyklofosamid, hvorimod raske mus hurtigt udviklede en aversion mod chokolademælken som følge af den kvalme og det ubehag, der er forbundet med det pågældende immunhæmmende stof. En sådan adfærdstilpasning kan fortolkes således, at immunsystemet synes i stand til at kommunikere til hjernen, at det pågældende stof har en gavnlig indvirkning på immunsystemets homeostatiske balance.

### **Psyke og immunitet**

Idet vi i det foregående har beskrevet nogle af de mulige forbindelser mellem centralnerve- og immunsystemet, har vi stort set bevæget os indenfor det biologiske domæne. Mens en sådan »neuroimmunologi« udfordrer den klassiske immunologiske forestilling om immunsystemet

som et autonomt forsvarssystem, kan den ikke siges at udfordre den fundamentale kartesianske dualisme mellem det mentale og det biologiske, mellem »psyke« og »krop«. Mens vi i dag får en stadig mere detaljeret viden om, hvad der medierer en biologisk respons på en biologisk stimulus, ved vi endnu meget lidt om hvilke mekanismer, der er involveret i en biologisk respons på *symbolske* stimuli.

### **Betingning**

De måske mest dramatiske eksempler på *psyko*-neuroimmunologisk interaktion leveres af det voksende antal studier, der viser at immunologiske processer er påvirkelige af indlæring. Allerede i 1920-erne studerede flere af Pavlovs elever muligheden for betingning af en lang række »autonome« fysiologiske processer, herunder immunsystemet. I dyreeksperiment anvendte Metalnikov og Chorine (1926) injektioner af et stafylokokfiltrat som den ubetingede stimulus og en lokaliseret varmpåvirkning som den betingede stimulus. Ved efterfølgende stimulation med den lokaliserede varmpåvirkning alene påvistes en betinget reaktion i form af en øget immunreaktion. Mange af disse undersøgelser havde alvorlige metodiske svagheder, og da de fleste resultater blev publiceret i russisk-sprogede tidsskrifter, forblev de stort set ukendte for et vestligt publikum (Ader, 1981). Nyere undersøgelser af betingning af immunsystemet påbegyndtes nærmest ved et tilfælde af Ader og Cohen (1975). I et studie af aversionsadfærd anvendte de det tidligere omtalte immunhæmmende middel cyklofosfamid blandet op i sukkervand. De opdagede, at flere af rotterne, på et senere tidspunkt, da de kun fik sukkervand, døde. Senere undersøgelser viste, at rotterne døde som følge af en betinget undertrykkelse af immunresponsen, og siden har flere end 50 undersøgelser vist, at et stort antal immunologiske processer kan hhv. op- og nedreguleres ved betingning (Ader & Cohen, 1993; Markovic, 1993).

Det er fortsat uvist, hvilke mekanismer der muliggør betingning af immunsystemet. Grossman et al. (1992) har foreslået to alternative modeller, der beskriver nogle mulige mekanismer. I *model 1* foreslås det, at den associative indlæring foregår i centralnervesystemet. Hjernen formodes at være i stand til at opfange immunologisk aktivitet i periferien såvel som effekter af stoffer som cyklofosfamid, eksempelvis via sensoriske celler i mavetarmsystemet. Mavetarm- og immunsystemet tænkes således at aktivere hvert sit neurale netværk i hjernen og ved gentagne samtidige påvirkninger af disse to netværk, etableres en associativ forbindelse dem. Når den betingede stimulus (f.eks. sukkervand) senere præsenteres uden den ubetingede stimulus (f.eks. cyklofosfamid), vil det associerede neurale netværk blive aktiveret og sende et selektivt signal til immunsystemet, der så reagerer, »som om« det havde været udsat for cyklofosfamid. I *model 2* antages det, at indlæringen foregår i immunsystemet selv. Reaktionen i centralnervesystemet på eksterne stimuli (f.eks.

cyklofosfamid) »sanses« af immunsystemets celler, samtidig med at de indoptager interne signaler fra immunsystemet selv og/eller andre systemer i periferien. Denne kombination af signaler stimulerer de pågældende immunceller, eller måske rettere: netværk af celler, og fremmer differentieringen af celler, der er optimalt følsomme overfor det pågældende signalmønster. Det vil på indeværende tidspunkt være særdeles vanskeligt at be- eller afkræfte disse hypoteser, og desuden behøver de to forklaringsmodeller ikke at være gensidigt udelukkende.

### ***Sensoriske processer***

Som beskrevet ovenfor, ser det ud til, at det sensoriske nervesystem repræsenterer en af flere neurale forbindelser mellem hjernen og dele af immunsystemet, herunder ikke mindst mastceller i hud eller slimhinder i luftveje og mavetarmsystemet. Inflammatoriske processer i hud har vist sig at kunne hæmmes helt eller delvist ved at lædere de sensoriske nervebaner fra det pågældende område, og man kan derfor forestille sig, at psykologiske påvirkninger af sanseoplevelser vil kunne resultere i tilsvarende ændringer i inflammatorisk aktivitet i huden. En undersøgelse af effekten af hypnotisk analgesi på histaminpriktest-reaktioner i huden, har vist, at hypnotisk induceret oplevelse af følelsesløshed i huden kan hæmme den inflammatoriske reaktion i det pågældende område (Zachariae & Bjerring, 1990). Sådanne resultater tyder på, at det at forestille sig bestemte sansemæssige oplevelser kan have en effekt svarende til den faktiske sansemæssige oplevelse.

### ***Forstyrrelser af den biopsykosociale homøostase***

Immunsystemet må, som andre af en organismes systemer, forventes at opretholde en relativ grad af autonomi. Immunsystemet må også generelt forventes at kunne opretholde en indre balance eller homøostase under gennemsnitlige omstændigheder. Hvis vi skal lede efter psykosociale faktorer, der kan tænkes at påvirke immunfunktionen, vil det efter al sandsynlighed ikke være de mindre, dagligdags fluktuationer i psykologisk funktion, vi bør fokusere på, men derimod forhold, som stiller særligt store krav til organismens evne til at opretholde sin indre psykologiske og fysiologiske homøostase (Solomon, 1985). Eksempler på sådanne psykologiske stressorer kan være naturligt forekommende begivenheder, f.eks. skilsmisse, dødsfald i familien, afskedigelse eller det at gå op til eksamen. Stressorer kan også bestå af kontrollerede påvirkninger i laboratoriet, f.eks. vanskelige regneopgaver, computerspil eller lignende. Der findes i dag en omfattende litteratur om effekter af forskellige typer af psykosociale stressorer på immunsystemet<sup>2</sup>. Generelt ser det ud til, at intense, vedvarende og ikke-kontrollerbare stressorer, der af individet forbindes med følelser af hjælpeløshed, kan forbindes med en for-

styrrelser af den immunologiske homøostase. Mht. til de naturligt forekommende stressorer kan det imidlertid ofte være vanskeligt at afgøre, hvorvidt de målte effekter på immunsystemet skyldes direkte effekter af følelsesmæssige reaktioner, eller om der er tale om indirekte effekter af ændringer i sundhedsadfærd, herunder kostændringer, mangel på søvn m.v. Principielt er det næsten umuligt at kontrollere for alle de adfærdsmæssige faktorer, der kan tænkes at påvirke immunfunktionen. Et andet forhold, der ligeledes vanskeliggør udforskningen af sammenhængen mellem stress og immunfunktion, er den store variation, der forekommer mellem de enkelte individers måder at fortolke og håndtere stressorer på.

## Perspektiver

Om end det i dag må anses for godt gjort, at immunsystemet, via dets forbindelser til centralnervesystemet, er påvirkeligt af en række psykosociale faktorer, er det endnu uklart, i hvilket omfang sådanne sammenhænge har en direkte klinisk relevans. Mens der findes undersøgelser, der har påvist, at psykosociale faktorer kan have en betydning for udvikling af og prognose ved en række immunrelaterede lidelser (Zachariae, 1996), findes der endnu kun ganske få undersøgelser, der har vist, at sådanne effekter er forbundet med de psykologiske faktoreres indflydelse på immunsystemet.

På baggrund af påvisningen af forbindelser mellem centralnervesystemet, psykologiske faktorer og immunsystem, er det nærliggende at overveje mulighederne for at behandle immunrelaterede lidelser gennem psykologisk intervention. Om end der findes en række undersøgelser, der har kunnet påvise effekter på immunfunktionen af interventionsteknikker som visualisering, hypnose, afspænding og lignende (se f.eks. Zachariae et al. 1989; 1991; 1994), har flertallet af disse undersøgelser anvendt raske forsøgspersoner. Selvom der endnu kun findes få velkontrollerede undersøgelser, der har påvist gavnlige effekter af psykoterapi på immunfunktionen og helbredstilstand i forbindelse med immunrelaterede lidelser, ser de foreløbige resultater lovende ud. Nogle få undersøgelser har således dokumenteret forøget overlevelse ved visse kræftsygdomme (Spiegel et al. 1989; Fawzy et al. 1993), selvom det ikke er vist, at den forøgede overlevelse skyldes en gavnlig indvirkning på immunfunktionen. Det er tilsvarende vist, at psykoterapeutiske teknikker kan have en gavnlig indvirkning på psoriasisaktivitet (Zachariae et al. 1996).

På trods af de endnu forholdsvis begrænsede resultater, er psykoneuroimmunologien plaget af et voksende antal populær- og kvasividenskabelige »forskere« og terapeuter, hvis hensigt er at sælge psykoneuroimmunologiske mirakelkure i videnskabelig forklædning. Disse »psykoneuroastrologer«, som de humoristisk er blevet omtalt, trækker ofte alt for store veksler på udvalgte enkeltstående forskningsresultater. Det på-

stås ikke sjældent, at det er vist, at »visualisering kan helbrede kræft«, eller at »negative tanker kan gøre dig syg«. Sådanne påstande er der til dags dato ikke videnskabeligt belæg for. Psykoneuroimmunologiens formål er ikke at erstatte biologiske forklaringer eller behandlinger med psykologiske, men derimod primært at udforske de komplekse samspil mellem biologiske, psykologiske og sociale faktorer samt deres mulige betydning for sygdom og sundhed. Selvom egentlige »mirakelkure« hører til sjældenhederne, såvel indenfor det biomedicinske som det psykosociale område, er der grundlag for en skeptisk optimisme.

## NOTER

1. For en mere detaljeret gennemgang, se Zachariae, 1996.

## REFERENCER

- ADER, R. & COHEN, N. (1975): Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosom Med.* 37: 333-340.
- ADER R. & COHEN, N. (1993): Psychoneuroimmunology: conditioning and stress. *Ann Rev Psychol.* 44: 53-85.
- ADER, R., KELLY, K., MOYNIHAN, J., GROTA, L.J. & COHEN, N. (1993): Conditioned enhancement of antibody production using antigen as the unconditioned stimulus. *Brain Beh Immun.* 7: 334-343.
- AMMASSIAN, V.E., HENRY, K., DURKIN, H., CHICE, S., CRACCO, J.B., SOMASUNDARAM, M., HASSAN, N., CRACCO, R.Q., MACCABEE, P.J. & EBERLE L. (1994): Magnetic stimulation of left versus right acts differently on the human immune system. *J Physiol.* 475P: 22P.
- ARNETZ, B.B., FJELLNER, B., EENEROTH, P. & KALLNER, A. (1985): Stress and psoriasis: psychoendocrine and metabolic reactions in psoriatic patients during standardized stressor exposure. *Psychosom Med.* 47: 528-541.
- BESEDOVSKY, H., SORKIN, E., FELIX, D. & HAAS, H. (1955): Hypothalamic changes during the immune response. *Eur J Immunol.* 1977. 7: 323-325.
- BIEDERMAN, J., MILBERGER, S., FARAONE, S.V., LAPEY, K.A., REED, E.D. & SEIDMAN, L.J. (1995): No confirmation of Geschwind's hypothesis of associations between reading disability, immune disorders, and motor preference in ADHD. *J Abnorm Child Psychol.* 23: 545-552.
- BLALOCK, J.E. (1984): The immune system as a sensory organ. *J Immunol.* 132: 1067-1070.
- BOOTH, R.J. & ASHBRIDGE, K.R. (1993): Four steps in the evolution of the defence model of the immune system. *Advances.* 9: 6-23.
- BROSNAN, C.F., SELMAJ, K., SCHROEDER, C.E., LITWAK, M., RAINE, C.S. & AREZZO J.C. (1988): Recombinant human lymphokines induce changes in visual evoked potentials in the rabbit. *Ann N Y Acad Sci.* 540: 571-572.
- CLAMAN, H.N. (1972): Corticosteroids and lymphoid cells. *New Engl J Med.* 287: 388-397.
- COE, C. (1996) Brain asymmetry, emotionality, and immunity. PNI Research Society. Santa Monica, CA.
- COHEN, I.R. & YOUNG, D.B. (1991): Autoimmunity, microbial immunity and the immunological homunculus. *Immunol Today.* 12: 105-110.

- CUNNINGHAM, A.J. (1981): Mind, body, and immune response. In: Ader, R.(ed): *Psychoneuroimmunology*. Academic Press, New York. p. 609-617.
- FAWZY, F.I., FAWZY, N.W., HYUN, C.S., ELASHOFF, R., GUTHRIE, D., FAHEY, J.L. & MORTON DL. (1993): Malignant melanoma. Effects of an early structured psychiatric intervention, coping and affective state on recurrence and survival 6 years later. *Arch Gen Psychiat*. 50: 681-688.
- FELTEN, S.Y. & FELTEN, D.L. (1991): Innervation of lymphoid tissue. In: Ader R, Felten DL, Cohen N. (red) *Psychoneuroimmunology* II. Academic Press, NY. p.27-61.
- FREED, S. (1984): Comparative biology of mnemonic processes: conditioned defensive reflexes and conditioned immune reactions. *Intern J Neurosci*. 23: 281-5.
- GESCHWIND, N. & BEHAN, P. (1982): Left-handedness: association with immune disease, migraine, and developmental learning disorder. *Proc Natl Acad Sci USA*. 79: 5097-5100.
- GESCHWIND, N. & GALABURDA, A.M. (1985): Cerebral lateralization – Biological mechanisms, associations, and pathology: I. A hypothesis and a program for research. *Arch Neurol*. 42: 428-59.
- GREVERT, P. & GOLDSTEIN, A. (1985): Placebo analgesia, naloxone, and the role of endogenous opioids. In: White, L., Tursky, B. & Schwartz, G.E.(eds) *Placebo theory, research, and mechanisms*. Guilford. New York.
- GROSSMAN, Z., HERBERMAN, R.B. & LIVNAT, S. (1992): Neural modulation of immunity: conditioning phenomena and the adaptability of lymphoid cells. *Intern J Neuroscience*. 64: 275-290.
- GROTA, L.J., SCHACHTMAN, T.R., MOYNIHAN, J.A., COHEN, N. & ADER, R. (1989): Voluntary consumption of cyclophosphamide by Mrl mice. *Brain Beh Immun*. 3: 263-273.
- IZQUIERDO, I., PERRY, M.L., DIAS, R.D., SOOUZA, D.O., ELISABETSKY, E., CARRASCO, M.A., ORSINGHER, O.A. & NETTO, C.A. (1981): Endogenous opioids, memory modulation, and state dependency. In: Martinez et al. (ed): *Endogenous peptides and learning and memory processes*. Academic Press. NY. p. 269-90.
- JERNE, N.K. (1974): Towards a network theory of the immune system. *Ann Immunol (Inst.Pasteur)*. 125 C: 373-389.
- KANG, D., DAVIDSON, R.J., COE, C.L. & ERSHLER WB. (1992): Brain activity patterns as a predictor of immune response. Proc 50th Annivers Intl Meeting of the Am Psychosomatic Soc. NYC. Mar 31 - Apr.4. abs no. 110 p.64.
- KORNEVA, E.A. (1989): Beginnings and main directions of psychoneuroimmunology. *Int J Psychophys*. 7: 1-18.
- KUHN, T. (1970): *The structure of scientific revolutions*. Univ Chicago Press.. Chicago Ill.
- MARKOVIC, B.M., DIMITRIJEVIC, M. & JANKOVIC, B.D. (1993): Immunomodulation by conditioning: recent developments. *Intern J Neurosci*. 71: 231-249.
- MUNCK, A. & GUYRE, P.M. (1991): Glucocorticoids and immune function. in: Ader, R., Felten, D.L., Cohen, N. (ed) *Psychoneuroimmunology* II. Academic Press N.Y. 247-74.
- NAUKKARINEN, A., HARVIMA, L.T., AALTO M.L. & HORSMANHEIMO, M. (1991): Quantitative analysis of contact sites between mast cells and sensory nerves in cutaneous psoriasis and lichen planus based on histochemical double staining technique. *Arch Derm Res*.. 283: 433-437.
- PERT, C.B., RUFF, M.R., WEBER, R.J. & HERKENHAM, M. (1985): Neuropeptides and their receptors: a psychosomatic network. *J Immunol*. 135: 820-826.
- POPPER K. (1959): *The logic of scientific discovery*. Basic Books. NY.
- RENOUX, G. & BIZIERE, K. (1991): Neocortex lateralization of immune function and of the activities of imuthiol, a T-cell specific immunopotentiator. in: Ader, R.,

- Felten, D.L., Cohen, N. (ed) *Psychoneuroimmunology* II. Academic Press. NY. p.127-148.
- RÖTHWELL, N.J. & DANTZER, R.D. (1992): *Interleukin-1 in the brain*. Pergamon Press. London.
- SAPHIER, D., ABRAMSKY, O., MOR, G. & OVADIA, H. (1987): Multiunit electrical activity in conscious rats during an immune response. *Brain Beh Immun.* 1: 40-51
- SEARLEMAN A. & FUGAGLI AK. (1987): Suspected autoimmune disorders and left-handedness: evidence from individuals with diabetes, Crohn's disease and ulcerative colitis. *Neuropsychologia.* 25: 367-74.
- SELIGMAN, M.E.P. (1975): *Helplessness – on depression, development, and death*. W.H.Freeman & Co. New York.
- SHAVIT, Y., TERMAN, G.W., LEWIS, J.W., ZANE, C.J., GALE, R.P. & LIEBE-SKIND, J.C. (1986): Effects of footshock stress and morphine on natural killer lymphocytes in rats: studies of tolerance and cross-tolerance. *Brain Res.* 372: 382-385.
- SOLOMON, G.F. (1985): The emerging field of psychoneuroimmunology. *Behav Brain Sci.* 8: 411.
- SPIEGEL, D., KRAEMER, H.C., BLOOM, J.R. & GOTTHEIL, E. (1989): Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet.* Oct.14. 888-891.
- VARELA, F.J. & COUTINHO, A. (1991): Second generation immune networks. *Immunol Today.* 12: 159-166.
- VINNITSKY, V.B. & PROKOPOVICH, S.K. (1994): Electrophysiological phenomena in experimental tumor growth. *Ann NY Acad Sci.* 719: 257-270.
- WEINSTEIN, R.E. & PIEPER, D.R. (1988): Altered cerebral dominance in a atopic population. *Brain Beh Immun.* 2: 235-241.
- ZACHARIAE, R. (1996): *Mind and immunity: psychological modulation of immunological and inflammatory parameters*. Munksgaard. Copenhagen.
- ZACHARIAE, R. & BJERRING, P. (1990): The effect of hypnotically induced analgesia on flare reaction of cutaneous histamine prick test. *Arch Dermatol Res.* 282: 539-543.
- ZACHARIAE, R., BJERRING, P. & ARENDT-NIELSEN L. (1989): Modulation of Type I immediate and Type IV delayed immuno reactivity using direct suggestion and guided imagery during hypnosis. *Allergy.* 44: 537-542.
- ZACHARIAE R, BJERRING P, ZACHARIAE C, ARENDT-NIELSEN L, NIELSEN T, ELDRUP E, LARSEN CS, & GOTLIEBSEN K. (1991): Monocyte chemotactic activity in sera after hypnotically induced emotional states. *Scan J Immunol.* 34: 71-9.
- ZACHARIAE, R., HANSEN, J.B., ANDERSEN, M., JINQUAN, T., PETERSEN, K.S., SIMONSEN, C., ZACHARIAE, C. & THESTRUP-PEDERSEN, K. (1994): Changes in cellular immune function after immune specific guided imagery and relaxation in high and low hypnotizable subjects. *Psychother Psychosom.* 61: 74-92.