

BOLNIŠKO OBNAŠANJE KOT POSLEDICA IMUNSKO-ŽIVČNIH ODZIVOV NA VNETJE

Alojz Ihan

UVOD

Med sistemske, nespecifične simptome vnetja štejemo vročino in številne psihične in vedenjske spremembe – šibkost, utrudljivost, nemir, depresivnost, letargičnost, neješčnost. Naštete simptome imenujemo bolniško obnašanje. V preteklosti so zdravniki bolniško obnašanje navadno imeli za posledico oslABLjenosti in izčrpanosti organizma zaradi bolezni. Šele v zadnjem desetletju je postalo očitno, da je bolniško obnašanje vedenjski obrazec, ki ga aktivirajo nekateri mediatorji imunskega sistema, ki se sproščajo ob vnetju. Mediatorji skupaj z drugimi dražljaji (bolečina, vročina, spomin-ske predstave) delujejo kot motivacijski dejavniki za prevlado bolniškega obnašanja v bolnikovem vedenju. Bolniško obnašanje bolnika usmeri v počivanje, spanje, nezanimanje za okolico, iskanje pomoči pri najbližjih in mu s tem olajša preživeti okužbo. Razumevanje bolniškega obnašanja je zlasti pomembno, kadar pride do izrazitega razkoraka med potekom bolezenskega procesa in bolnikovim odzivanjem na bolezen.

VNETJE

Vnetje je odziv poškodovanega tkiva, pri katerem se močno poveča obrambna (zlasti protimikrobna) zmožnost tkiva (kopičenje imunskih celic in njihova aktivacija). Hkrati z aktivacijo obrambnih sposobnosti poškodovanega tkiva potekajo tudi regenerativni procesi, katerih namen je zaceliti poškodbo (1).

Vnetje delimo na akutno in kronično. Akutno traja praviloma nekaj minut do nekaj dni, značilne vnetne celice v tkivu so nevtrofilci. Pomembne sprožilne molekule akutnega bakterijskega vnetja so nekateri deli bakterijske stene (lipopolisaharid, lipotehoična kislina, peptidoglikan), ki po eni strani privabljajo in aktivirajo nevtrofilce, po drugi strani pa aktivirajo kaskado proteinov komplementa po alternativni poti. Mediatorji, ki se sproščajo ob akutnem vnetju, povzročijo razširjenje kapilar (povečana prekrvljenost) ter povečan prehod plazme (edem) in vnetnih celic iz kapilar v tkiva. Komponente bakterijske stene (zlasti lipopolisaharid) in aktivirani proteini komplementa stimulirajo tudi tkivne makrofage k izločanju interlevkina 1, interlevkina 6 in TNF. Omenjeni mediatorji z delovanjem na možganski termoregulacijski center povzročijo dvig telesne temperature, v jetrih sprožijo sintezo proteinov akutne faze vnetja (C reaktivni protein, alfa1-antitripsin, amiloid A in P itd.), v večjih množinah pa lahko povzročijo znake septičnega šoka. Mogoči izhodi akutnega vnetja so: obnova prizadetega tkiva; zabrazgotinjenje (nadomestitev funkcionalnega tkiva z vezivom); absces; kronično vnetje (2).

Kronično vnetje traja dalj časa, njegovo vzdrževanje pa praviloma omogoča medsebojno sodelovanje makrofagov in limfocitov T. Kronično vnetje navadno sledi akutnemu vnetju bodisi zato, ker povzročitelj vnetja vztraja v tkivu in ga obrambni mehanizmi ne zmorejo odstraniti, v drugih primerih pa gre za ponavljajoča se akutna vnetja, ki nastajajo zaradi zaporednih tkivnih okužb (npr. vnetje zobne pulpe pri nezdravljenem karioznem zobu). Lahko pa se kronično vnetje začne tudi brez predhodnega akutnega vnetja. To se zlasti dogaja pri okužbah z znotrajceličnimi mikrobi (mikobakterije, virusi), ki razmeroma malo okvarjajo tkivo, vzbudijo pa močno celično imunsko reakcijo. Podobno vnetje se dogaja tudi pri imunski reakciji na nekatere nerazgradljive snovi, ki pridejo v tkivo (npr. silikoza ali azbestoza v pljučih) ali pri imunski reakciji, usmerjeni proti lastnim tkivom (avtoimunske bolezni, preobčutljivostne reakcije).

Vpliv vnetnih mediatorjev na bolnikovo obnašanje

Med sistemske, nespecifične simptome vnetja štejemo vročino in številne psihične in vedenjske spremembe. Vedenjske spremembe zaradi vnetja pogosto nastanejo ob okužbah, lahko pa tudi zaradi drugih vzrokov (npr. preobčutljivostnih reakcij, poškodb), ki okvarjajo tkiva in s tem izzovejo vnetni odziv. Taki bolniki so šibki, hitro utrudljivi, nemirni, nezmožni koncentracije. Postanejo lahko depresivni ali letargični, izgubijo zanimanje za okolico, izgubijo potrebo po hrani in pijači. Našteti simptomi so del vedenjskega obrazca, ki ga imenujemo bolniško obnašanje. Bolniško obnašanje je tako pogosto, da

se obravnava kot nujen in dokaj banalen pojav, ki spremlja različne bolezni. V preteklosti so zdravniki bolniško obnašanje navadno imeli za posledico oslabljenosti in izčrpanosti organizma zaradi škode, ki jo je povzročila bolezen. Šele v zadnjem desetletju je postalo očitno, da bolniško obnašanje nastane zaradi delovanja nekaterih mediatorjev imunskega sistema na centralno živčevje (3). Omenjeni mediatorji se sproščajo ob vnetju v kri in spreminjajo zlasti delovanje hipotalamusa. Ob tem se po eni strani aktivira hipotalamo-hipofizno-adrenalna os, po drugi strani pa se spremeni delovanje mnogih drugih možganskih dejavnosti. Imunski mediatorji tudi na mestu vnetja dražijo viscerosenzorične živčne končiče, ki nato posredujejo informacijo o vnetju v centralno živčevje, zlasti v hipotalamus. Če so dražljaji zaradi vnetja dovolj intenzivni, nastane značilna sprememba obnašanja, t.j. bolniško obnašanje (3,4).

Bolniško obnašanje ni znak »izčrpanosti« ali »prizadetosti« organizma, ampak je del natančno predvidene strategije, ki organizmu olajša preboleti in preživeti okužbo. Gripozni bolnik npr. ni utrujen in šibek zaradi pomanjkanja energetskih snovi ali atrofije mišic, pač pa se zgolj »obnaša« po vzorcu utrujenosti, ker se je utrujenost in posledična neaktivnost ob okužbah v evoluciji izkazala za uspešnejši način obnašanja od npr. normalne življenjske aktivnosti. Bolniško obnašanje je torej evolucijsko preverjena psihološka reakcija, ki motivira bolnika k iskanju pomoči, varnega zaklona, počitka in mu s tem omogoča bolj zanesljivo preživeti bolezen. Poglavitni sprožilci bolniškega obnašanja pa so nekateri mediatorji imunskega sistema – citokini, ki nastajajo ob vnetju in delujejo tudi na centralni živčni sistem. Z intravenozno aplikacijo omenjenih citokinov je mogoče bolniško obnašanje sprožiti tudi pri sicer zdravem človeku (4).

CITOKINI

Vsak vnetni odziv poteka v medsebojnem sodelovanju raznovrstnih in številnih imunskih celic (nevtrofilcev, makrofafov, celic T pomagalk, citotoksičnih limfocitov T, limfocitov B, celic NK). Na mestu vdora mikrobov v telo se morajo ustrezne imunske celice zbrati skupaj in z medsebojnim signaliziranjem koordinirati svoje aktivnosti v primerno organiziran imunski odziv. Za medsebojno signaliziranje uporabljajo imunske celice neposredne stike, ki jih omogočajo receptorske povezave (zlasti prek adhezijskih molekul). Zelo pomembno je tudi medcelično signaliziranje s pomočjo topnih proteinskih signalnih molekul – citokinov (citokin dobesedno pomeni »celični premikalec«). Z izločanjem citokinov posamezna imunska celica vpliva na delovanje drugih imunskih celic, ki se običajno nahajajo v njeni neposredni soseščini. Citokinov,

ki imajo vpliv na imunske reakcije, je veliko vrst. Najbolj znani so interferoni (sprva so bili odkriti kot pomembni mediatorji vnetja pri virusnih okužbah), TNF (Tumor Necrosis Factor, znan predvsem zaradi pomembne vloge pri nastanku septičnega šoka) in interleukini (proteini, ki jih izločajo limfociti in z njimi vplivajo na aktivnost drugih limfocitov). Med interleukini je najbolj znan interleukin 2, ki je osrednja molekula, s katero celice T pomagalko vzdržujejo aktivacijo efektorskih imunskih celic (limfocitov B, citotoksičnih limfocitov T, celic NK) (1,5).

Vnetni citokini, ki imajo največji vpliv na spremembe obnašanja pri vnetju, so interleukin-1, interleukin-6 in TNF. IL-1 in TNF tvorijo predvsem aktivirani makrofagi in monociti, IL-6 pa še številne druge celice (3,6).

Receptorji za citokine v centralnem živčevju

Citokini lahko vplivajo samo na celice, ki imajo na površini ustrezne receptorje. Receptorje za IL-1 so odkrili v hipokampusu, olfaktornih jedrih, v talamusu, hipotalamusu, amigdaloidnih jedrih, v malih možganih in v hipofizi. V hipofizi so receptorji za IL-1 na celicah, ki tvorijo rastni hormon. Receptorje za TNF so odkrili v možganskem deblu, možganski skorji, malih možganih, talamusu in bazalnih ganglijah, pretežno v področjih, ki upravljajo avtonomne, neuroendokrine in vedenjske funkcije. Receptorji za IL-6 so v hipofizi, hipokampusu, hipotalamusu, gyrus dentatusu in tractus opticusu (6,7).

Prisotnost citokinskih receptorjev v centralnem živčevju kaže, da lahko spremenjene koncentracije citokinov ob vnetju vplivajo na delovanje različnih predelov centralnega živčevja, s tem pa spreminjajo tudi bolnikovo obnašanje.

Zdravljenje s citokini povzroči bolniško obnašanje

Prvi dokazi o vplivu citokinov na obnašanje izhajajo iz kliničnih poskusov zdravljenja rakastih obolenj in napredujočih virusnih okužb s citokini. Bolniki, ki so jim vbrizgali citokine, so razvili gripozne simptome (vročina, glavobol, utrujenost, zaspanost, bolečine v sklepih in mišicah, slabost), pogosto pa so postali tudi depresivni, letargični, izgubili so željo za hrano in pijačo. Po prenehanju citokinskega zdravljenja so omenjeni simptomi izginili. Tudi živali, ki so jim vbrizgali citokine (zlasti IL-1 in TNF) ali lipopolisaharid (ki je glavni spodbujevalec izločanja omenjenih citokinov), so postale letargične in anoreksične. Zmanjšale so uživanje hrane in pijače. Še bolj zanimivo je, da lahko z vbrizganjem citokinov (zlasti IL-1beta in TNF) podgani povzročimo averzijo do okusov hrane, ki jo je pravkar zaužila. Možgani podgane si zapomnijo okus hrane, ki je časovno sovpadal z vbrizganjem citokinov in

kasneje podgana odklanja hrano s takim okusom. Podoben pojav opazamo tudi pri ljudeh – ljudje, ki so se okužili s hrano in zato huje zboleli (npr. z bruhanjem, drisko, vročino), kasneje odklanjajo tisto vrsto hrane, katere uživanje so si »zapomnili« v zvezi z izbruhom bolezni, pri tem ni nujno, da je bila zapomnjena hrana zares povezana z okužbo (8,9).

Vbrizganje citokinov podganam po eni uri zmanjša količino hrane, ki jo podgana poje med enim obrokom; večja količina IL-1 zmanjša tudi pogostnost hranjenja. Po dveh urah se močno zmanjša zanimanje podgan tudi za vzpostavljanje socialnih stikov z neznanimi podganami, medtem ko se interes za vzpostavljanje stikov z »znanimi« podganami ne zmanjša. Pomemben del bolezenskega obnašanja podgan in ljudi je tudi zaspanost in somnolentnost. Zlasti IL-1beta in TNF povzročata zaspanost, količina spanja se zlasti podaljša zaradi povečane dolžine počasnovalovnega spanja.

Eden od glavnih simptomov vnetja je bolečina. Pri tem je pomemben IL-1 beta, ki povzroča hiperalgezijo. Hkrati pa je bolečina, podobno kot lipopolisaharid iz bakterijskih sten (LPS), med glavnimi dražljaji, ki krepijo motivacijo za bolniško obnašanje. Tako se vzpostavi veriga LPS-IL1-vnetje-bolečina, pri katerem vsak člen spodbuja bolniško motivacijo. V številnih eksperimentalnih sistemih je dokazano, da imajo po vbrizganju IL-1 bolečinski dražljaji mnogo hujši učinek, kot bi jih imeli brez aplikacije IL-1. Vsaj del teh učinkov se dogodi zaradi centralnega delovanja IL-1. V poskusih hiperalgezijo najbolj učinkovito povzroči aplikacija IL-1 v možganske ventrikle. Hiperalgezijo je mogoče pri podgani povzročiti tudi z aplikacijo IL-1 beta v nekatera možganska jedra (preoptična jedra, hipotalamus), medtem ko ima aplikacija v druga jedra (npr. ventromedialno jedro) analgetičen učinek (10,11).

Pomen bolniškega obnašanja

Bolniško obnašanje je izraz natančne evolucijske strategije, ki izboljša preživetveno zmožnost organizma. Bolniško obnašanje je oblika motivacijskega obnašanja, t.j. kompleksnega in zelo fleksibilnega obnašanja, ki se organizira zaradi doseganja določenega cilja – motiva. Značilno za motivacijsko obnašanje je, da temeljito preuredi človekovo percepcijo in delovanje zaradi doseganja cilja – objekta motivacije. Tipičen primer motivacijskega obnašanja je beg pred nevarnostjo, pri čemer posameznik usmeri vso svojo pozornost v razpoznavanje znakov nevarnosti, s spomini in predstavami ojačuje pomen nevarnosti in hkrati skuša v okolju najti najzanesljivejši način, da se nevarnosti izogne (12,13).

Človek ima »vprogramirane« številne različne vrste motivacijskega obnašanja, pri čemer ima posameznik glede na svoje trenutne potrebe in

okolščine izoblikovano hierarhijo motivov – njegovo obnašanje je v določenem trenutku podrejeno najbolj izraženi motivaciji, ki pa jo lahko preglasi druga, če se spodbude zanjo povečajo. Zato se dogaja, da človek »preklaplja« različne vrste motivacijskega obnašanja, kar je še zlasti opazno, kadar so obrzci dveh vrst motivacijskega obnašanja izrazito različni ali celo nasprotujoči si. Tako bo na primer lačen človek iskal hrano; grozeča nevarnost pa bo v hipu spremenila hierarhijo njegovih motivacij, zato bo z iskanjem hrane v trenutku prenehal, namesto tega pa bo postala osnovna motivacija obnašanja – izogibanje nevarnosti. V skladu s tem se bo preuredila tudi njegova percepcija – občutek lakote bo prav tako izgubil (8).

Še bolj izrazit »preklop« dveh vrst motivacijskega obnašanja lahko opazujemo v zvezi z bolniškim obnašanjem. Kadar je bolniško obnašanje prevladujoče v hierarhiji motivacijskih obnašanj, se človek počuti slabotnega, utrujenega, nemočnega in ustrezno temu tudi ravna – išče pomoč, leži, toži, je občutljiv, depresiven. Če se nenadoma pojavi motivacija, ki hierarhično preglasi bolniško obnašanje (npr. požar kot grozeča nevarnost, ki zahteva naglo ukrepanje), bolnik v trenutku »pozabi« na bolezen in preklopi na obnašanje, ki ustreza novi prevladujoči motivaciji. Izrazito nemočno obnašanje se lahko v trenutku spremeni v povsem kontrastno energično obnašanje. Ko motivacija za energično obnašanje (npr. požar) mine, ponovno prevlada prejšnja hierarhija motivacij, zato bolnik ponovno preklopi na bolniško obnašanje (8).

Eksperimentalno je kompeticijo med bolezensko motivacijo in drugimi motivacijami mogoče opazovati pri podganah, ki jim apliciramo LPS. Doječe podgane pod vplivom LPS izgubijo zanimanje za hranjenje, pitje in dojenje; vendar učinek LPS na njihovo vedenje izgine, če jim vzamemo mladiče iz gnezda in jih razmestimo po kletki, da jih mora podgana pobirati in nositi nazaj v gnezdo. Učinek LPS na obnašanje tudi izgine, če se zunanja temperatura zmanjša (npr. na 6 stopinj C) in pri podgani prevlada motivacija po graditvi toplejšega gnezda (14).

Zanimivo je vprašanje, zakaj je del bolniškega obnašanja tudi anoreksičnost, zlasti ker povečana telesna temperatura (posledica delovanja IL-1) poveča metabolne procese in s tem porabo energije. Vzrok anoreksičnosti je verjetno v tem, da zmanjša motivacijo za iskanje hrane, s tem pa prepreči tveganja, ki jim je izpostavljena bolna žival v okolju (plenilci), hkrati pa počivanje v varnem zavetju preprečuje strese in omogoča imunskemu sistemu in organizmu kot celoti najučinkoviteje opraviti s povzročiteljem okužbe (15).

Bolniško obnašanje navadno prispeva k hitrejšemu okrevanju, ker bolnik zaradi njega bolj počiva, išče pomoč, se manj izpostavlja stresom, obremenitvam, dodatnim okužbam. Vendar bolniško obnašanje ni nujno povezano s

težo in potekom bolezni, ker je bolezensko dogajanje zgolj signal (prek mediatorjev vnetja, bolečinskih in drugih zaznav, spominskih asociacij), ki ga možgani interpretirajo, mu dajo določen pomen in se potem odzovejo z določeno stopnjo bolniške motiviranosti. Pri tem lahko bolniško obnašanje postane prevladujoče bolnikovo obnašanje (bolnik se počuti bolan), lahko pa v bolnikovem obnašanju prevladujejo drugi motivi, zato bolniško obnašanje ni izraženo. Seveda to ne more iti v nedogled; močni bolezenski signali (npr. velika količina vnetnih mediatorjev, hude bolečine) ustvarjajo ustrezno močno bolniško motivacijo, ki končno prevlada in povzroči bolniško obnašanje (3).

Razumevanje bolniškega obnašanja kot vzorca motivacijskega obnašanja pomaga razložiti nesorazmerja med težo bolezenskega procesa in med odzivanjem bolnika na bolezen. Pomembno je vedeti, da odprava bolniškega obnašanja (npr. s tehnikami, ki spreminjajo bolnikovo motivacijo in so zlasti prisotne v postopkih »alternativne« medicine) ne pomeni nujno tudi odpravo bolezenskega procesa. Bolnik se z motivacijsko preusmeritvijo ne počuti več bolan, vendar je to v primeru hujših organskih bolezni lahko nevarno, ker se tudi motivacija za zdravljenje zmanjša. Po drugi strani pa bolniško obnašanje ne pomeni vedno tudi organske bolezni – bolniško obnašanje je lahko bolezen sama po sebi, terapija (psihoterapija) pa naj bi pripomogla, da bolniško obnašanje preneha biti prevladujoča vrsta bolnikovega motivacijskega obnašanja (8).

LITERATURA

1. Vozelj M. Temelji imunologije. Ljubljana, DZS 2000
2. Ihan A. Imunska dogajanja v kroničnih vnetnih žariščih. *Zobozdrav Vestn* 1997; 52(2):47-52.
3. Vollmer-Conna U. Acute sickness behaviour: an immune system-to-brain communication? *Psychological Medicine*. 2001;31(5):761-7
4. Bauhofer A, Witte K, Celik I, Pummer S, Lemmer B, Lorenz W. Sickness behaviour, an animal equivalent to human quality of life, is improved in septic rats by G-CSF and antibiotic prophylaxis. *Langenbecks Archives of Surgery*. 386(2):132-40, 2001 Mar.
5. Ihan A. Lokalni in sistemski imunski odziv pri bakterijskih okužbah. *Med Razgl* 2000; 39(Suppl 4):35-8
6. Hammond EA, Smart D, Toulmond S, Suman-Chauhan N, Hughes J, Hall MD. The interleukin-1 type I receptor is expressed in human hypothalamus. *Brain*. 122 (Pt 9):1697-707, 1999

7. Pauli S, Linthorst AC, Reul JM. Tumour necrosis factor-alpha and interleukin-2 differentially affect hippocampal serotonergic neurotransmission, behavioural activity, body temperature and hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity in the rat. *European Journal of Neuroscience*. 10(3):868-78, 1998
8. Leonard BE. The immune system, depression and the action of antidepressants. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 25(4):767-80, 2001 Journal Article.
9. Nava F, Carta G. Melatonin reduces anxiety induced by lipopolysaccharide in the rat. *Neuroscience Letters*. 307(1):57-60, 2001
10. Luheshi GN, Bluthé RM, Rushforth D, Mulcahy N, Konsman JP, Goldbach M, Dantzer R. Vagotomy attenuates the behavioural but not the pyrogenic effects of interleukin-1 in rats. *Autonomic Neuroscience-Basic & Clinical*. 85(1-3):127-32, 2000
11. Pauli S, Linthorst AC, Reul JM. Tumour necrosis factor-alpha and interleukin-2 differentially affect hippocampal serotonergic neurotransmission, behavioural activity, body temperature and 12. hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity in the rat. *European Journal of Neuroscience*. 10(3):868-78, 1998
12. Owen BM, Eccleston D, Ferrier IN, Young AH. Raised levels of plasma interleukin-1beta in major and postviral depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 103(3):226-8, 2001
13. Bluthé RM, Laye S, Michaud B, Combe C, Dantzer R, Parnet P. Role of interleukin-1beta and tumour necrosis factor-alpha in lipopolysaccharide-induced sickness behaviour: a study with interleukin-1 type I receptor-deficient mice. *European Journal of Neuroscience*. 12(12):4447-56, 2000
14. Montkowski A, Landgraf R, Yassouridis A, Holsboer F, Schobitz B. Central administration of IL-1 reduces anxiety and induces sickness behaviour in rats. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*. 58(2):329-36, 1997
15. Aubert A. Sickness and behaviour in animals: a motivational perspective. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 23(7):1029-36, 1999