

IMMUUNSÜSTEEMI OSA PSÜÜHILIS-MENTAALSETE HAIGUSTE ETIOLOOGIAS JA PATOGENEESIS

Andres Veske

Käesolevaks ajaks on tekkinud paradoksaalne olukord, kus eksisteerivad kõrvuti põhjalikud teadmised somaatiliste haiguste patogeneesist ja etioloogiast ning küllaltki laialivalguvad ja pinnapealsed teadmised psüühilis-mentaalsete haiguste kohta. Sellist situatsiooni põhjendatakse aju ja psüühika erakordse keerukuse ja ligipääsmatusega paljudele uurimismeetoditele. Kuid juba üle sajandi kestnud uuringud selles siiani küllalt müstilises valdkonnas viitavad asjaolule, et probleemiasetus selles uurimissuunas võiks olla hoopis teine. Esiteks on haiguste jaotus somaatilisteks ja psüühilisteks juba iseenesest kunstlik ning teiseks ei pruugi aju üldse olla ainukeseks ja peamiseks kohaks, mis annab meile vastuse psüühiliste haiguste patogeneesi kohta. Üheks võimalikuks teeks psüühilis-mentaalsete haiguste mõistmiseks võiks olla **immuunsüsteemi (IS)** ja **kesknärvisüsteemi (KNS)** omavaheliste seoste sügavam tundmaõppimine ja nende teadmiste kasutamine tekkinud probleemide lahendamiseks.

Viimastel aastakümnetel on hakanud kogunema järjest rohkem teavet tiheda **neuroendokriinse** regulatsiooni olemasolu kohta IS ja KNS vahel. Pole kahtlust, et paljud lümf- ja monokiinid talitavad neurohormoonidena ja et mõned neuropeptiidid ja -hormoonid omavad immunomodulaatorseid effekte. Veelgi enam, paljud IS rakud (makrofaagid, aktiveeritud T- ja B-lümfotsüüdid) sünteesivad umbes 30 erinevat KNS-ile tüüpilist produkti nagu kasvuhormooni, prolaktiini, adrenokortikotroopset hormooni, türeotropiini jne. [1]. Teisalt produtseerivad KNS-i rakud (mikroglia rakud ja astrotsüüdid) tüüpilisi IS produkte nagu IL-1, IL-3, IL-6, TNF jm. [2]. Seega on **neurohormoonid** ja **lümfokiinid** nii inter- kui intrasüsteemse kommunikatsiooniahela osadeks. Lisaks sellele, et KNS ja IS rakud toodavad sarnaseid ühendeid ja omavad neile ka retseptoreid, esineb neil ka rida ühiseid pinnaantigeene (näiteks T-lümfotsüütidel ja Purkinje rakkudel). Selliste sarnaste struktuuride olemasolu viitab ühisele päritolule ning ühised pinnaantigeenid on "mälestus" ühisest eelarakust ja/või need rakud täidavad mõningaid sarnaseid ülesandeid ja omavad sarnast regulatsioonimehhanismi.

Uurimistööd IS poolt sünteesitavate bioaktiivsete ühendite mõjust KNS-i talitlusele on esile toonud mitmeid hämmastavaid fakte. Näiteks monokiinide (IL-1, INF- α , TNF) manustamine katsealustele põhjustab tüüpilisi depressiooninähte, millega omakorda kaasneb mitmete IS üksuste supressioon [3, 4]. Eelkõige tuleb siin ära märkida IL-1

rolli, kuna tal on spetsiifiline ja otsene mõju hüpotaalamusele. Stimuleerides hüpotaalamust, käivitavad monokiinid võimsa endokriinsüsteemi, mis on omakorda vastutav depressiivsete efektide eest. Hüpotaalamuses esinevad retseptorid selliste IS produktide jaoks nagu TNF, IL-2, IL-6, INF α , β , γ , tuftsiin [5]. Huvitav on siinjuures märkida, et naistel esineb depressioon 2-3 korda sagedamini kui meestel. Otsides põhjusi immuunsüsteemi talitlusest võib öelda, et naistel on üldiselt tugevam nii rakulise- kui ka humoraalse immuunsuse tase ning östrogeenidel on makrofaage ja monotsüüte stimuleeriv toime. IL-1 produktsioon östradiooli mõjul kasvab sealjuures ca 4 korda [6].

Depressioon kaasneb tihti ka somaatiliste haigustega, kuid kui arvestada makrofaagide ja IS üldist aktiivsuse tõusu sel perioodil, tundub see üsna loogiline. Eriti tuleb esile tõsta IS mõju hüpotaalamusele, kuna eelkõige hüpotaalamuse kaudu toimub endokriinsüsteemi ning tema lühi- ja pikaajaliste toimeeffektide kontroll. Ka on hüpotaalamus emotsioonide ja käitumise kontrolli keskuseks ning teda võib reservatsioonidega nimetada psüühiliste haiguste tekketsentriks.

Vaadeldes skisofreeniat tema suures mitmekesisuses ning otsides selle tekke põhjusi IS-s, leiame samuti fakte, mis toetavad hüpoteesi psüühiliste haiguste somaatilise päritolu kohta. Lümfotsüütide poolt toodetav IL-2 on siiani ainus teadaolev ühend, mis põhjustab korraga nii positiivsete (hallutsinatsioonid, paranoia), kui ka negatiivsete (unetus, apaatia, väsimus) skisofreeniasümptomite teket. Lisaks neurotoksilisele IL-2-le põhjustavad mõningaid skisofreeniale tüüpilisi sümptome ka INF α ja γ . Omapärane on asjaolu, et reumatoidset artriiti põdevatel inimestel on skisofreenia 5-6 korda väiksema esinemissagedusega kui üldpopulatsioonis. Seda asjaolu seletatakse makrofaagide aktivatsiooniga, mis, tootes IL-1 ja IL-6, inhibeerivad IL-2 ja INF α sünteesi aktiveerunud lümfotsüütides [7].

Seega võib öelda, et IS mõjutab otseselt ja tugevalt KNS-i ning selle kaudu ka inim-psüühikat ja käitumist. On võimalik, et IS mängib sageli otsustavat rolli psüühiliste haiguste tekkes ja patogeneesis.

Vaadeldes IS rakkude poolt toodetavaid neuropeptide ja -hormoone leiame siit laia valiku bioaktiivseid ühendeid, mis vabanedes aktiveeritud lümfotsüütidest ja makrofaagidest võimendavad monokiinide ja lümfokiinide effekte veelgi. Kuna aju mikroglia on monotsütaarse päritoluga ning ka T-lümfotsüüdid on võimelised läbima hematoentsefaalbarjääri, mõjutatakse KNS-i ka lokaalsete IS rakkude poolt. Seega kontseptsioon, et KNS domineerib IS-i üle pole õigustatud. Võib öelda, et IS talitleb internaalse sensoorse organina, mis tunneb ära mittekognitiivseid ärritajaid nagu bakterid, viirused, võõrandid ja muutunud "oma" ning transleerib info homöostaasi muutustest lümfotsüütide ja makrofaagide poolt sünteesitavate hormoonide ja tsütokiinide abil neuroendokriinsüsteemile, mille kaudu toimub adaptiivsete reaktsioonide kontroll.

Kõik ülaltoodu on loomulikult vaid KNS-i ja IS-i suhete ühepoolne valgustamine. Sama hämmastavaid fakte saab tuua ka teises suunas ja nimelt, kuidas mõjutab "vaim liha". Piisab kui viidata sajandi algul ilmunud jaapanlase Ishigami tööle, kes näitas, et depressiooniperioodidel on tuberkulooshaigete inimeste makrofaagide fagotsütoosivõime tunduvalt vähenenud. Sellel intrigeerival teemaderingil lähemalt peatumata võib kokkuvõtteks öelda, et KNS-i ja IS-i vaheline kommunikatsioon põhineb ülikeerulistele ühistele regulatsioonimehhanismidele, mis realiseeruvad endokriinsüsteemi ja süsteemspetsiifiliste signaalimolekulide kaudu.

Olen veendunud, et sellealased tulemusrikkad uurimistööd aitavad selgitada siiani palju vaidlusi tekitanud keha ja vaimu suhetes mitmeid olulisi aspekte.

Kirjandus

1. Plata-Salaman C.R. (1989). Immunomodulators and feeding regulation: a humoral link between the immune system and nervous systems. - *Brain Behavior Immunity*, 3, pp. 193-201.
2. Spangelo B.I., McLeod R.M. (1990). The role of immunopeptides in the regulation of anterior pituitary hormone release. - *TEM Nov/Dec*, pp.408-412.
3. Harbour D.V. et al. (1988). Decreased Mononuclear Leukocyte TSH Responsiveness in Patients With Major Depression. - *Biological Psychiatry*, 23, pp. 797-806.
4. Khansari D.N., Murgu A.J., Faith R.E. (1990). Effects of stress on the immune system. *Immunology Today*, 11, 5, pp.170-175.
5. Neveu P.J., Le Moal M. (1990). Physiological basis for neuroimmunomodulation. - *Fundamental Clinical Pharmacology*, 4, pp. 281-305.
6. Smith R.S. (1991). The immune system is a key factor in the etiology of psychosocial disease. - *Medical Hypothesis*, 34, pp.49-57.
7. Smith R.S. (1991). Is schizophrenia caused by excessive production of interleukin-2 and interleukin-2 receptors by gastrointestinal lymphocytes? - *Medical Hypothesis*, 34, pp. 225-229.