

Received: 2003.05.20

Accepted: 2003.07.02

Published: 2004.03.03

„Sickness behavior” - mechanizmy powstania i znaczenie

The mechanisms of induction and the adaptive value of sickness behavior

Dariusz Soszyński

Katedra i Zakład Fizjologii Akademii Medycznej im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Streszczenie

Ośrodkowy układ nerwowy w odpowiedzi na indukcję cytokinami aktywuje, charakterystyczne dla stanów chorobowych, zmiany zachowań. Ten charakterystyczny zespół zachowań określa się jako „sickness behavior”. Wiele dowodów eksperymentalnych pochodzących z badań porównawczych wskazuje, że zmiany zachowań towarzyszące chorobie, np. infekcji czy zapaleniu, nie są prostym następstwem fizycznego wyczerpania organizmu procesem chorobowym, a raczej antycypatywną zmianą zachowania. Badania ewolucyjne wskazują ponadto na głębokie korzenie filogenetyczne „sickness behavior”, co wyraźnie sugeruje charakter adaptacyjny tych zmian.

„Sickness behavior” z jednej strony wzmacnia skuteczność działania mechanizmów odporności nieswoistej i swoistej, z drugiej zaś mobilizuje organizm do walki z czynnikiem infekcyjnym, „wyciszając” te kategorie zachowań, które nie są bezpośrednio związane z przywracaniem homeostazy.

Zespół zachowań towarzyszących chorobie jest doskonałym dowodem na istnienie neuroimmunomodulacji, czyli anatomiczno-funkcjonalnych powiązań między układem nerwowym, układem endokrynnym (często razem łączonych w układ neuroendokrynnny) i układem immunologicznym, gdzie pobudzenie układu odpornościowego patogenem prowadzi do zmian w zachowaniu [38, 69]. Kolejnym dowodem na istnienie neuroimmunomodulacji jest gorączka stresowa [70, 73].

Założeniem pracy jest krytyczna analiza osiągnięć w badaniach nad anatomicznymi i funkcjonalnymi podstawami istnienia psychoneuroimmunologii oraz w badaniach mechanizmów odpowiedzialnych za powstanie „sickness behavior”. Ponadto intencją autora jest wyraźne zasugerowanie adaptacyjnego charakteru zmian zachowania towarzyszących chorobie. Autor niniejszego artykułu jest głęboko przekonany, że wiedza o wzajemnych modulacyjnych oddziaływaniach między układem neuroendokrynnym i immunologicznym, oraz o mechanizmach powstania i elementach składowych „sickness behavior” powinna być dostępna dla każdego lekarza i psychologa.

Słowa kluczowe:

cytokiny • „sickness behavior” • neuroimmunomodulacja

Summary

Psychoneuroimmunology, a combination of immunology and neurobiology, is a new field that has emerged over the past 20 years. There is now overwhelming evidence, suggesting that the central nervous system is capable of regulating the immune response via two pathways - the autonomic and the neuroendocrine. It is also well documented that the immune system can influence the central nervous system by regulatory molecules or cytokines produced by activated immune cells. In this way, there is a bi-directional communication pathway between the two systems.

Sickness behavior seems to present excellent evidence for the existence of immune-system-brain communication. Nonspecific symptoms of infection and inflammation include not only profound physiological, but also behavioral changes. Behavioral changes can include anorexia, adipisia, increased sleepiness and depression in social, sexual exploration and general activity. These behavioral changes, triggered by pro-inflammatory cytokines, are thought to have evolved to conserve the energy necessary to fight infection. They may also minimize infection of conspecifics and reduce susceptibility to predation. Taken together, sickness behavior represents a behavioral reorganization highly motivated to promote survival and recovery.

Knowing the mechanisms of neuroimmunomodulation allow us to better understand both the behavioral changes associated with immunotherapy and the changes in immune activation in major depression and other mental disorders.

Key words: cytokines • „sickness behavior” • neuroimmunomodulation

Full_text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_58/4832.pdf

Word count: 6346

Tables: -

Figures: -

References: 85

Adres autora: Dr hab. n. med. Dariusz Soszyński, Katedra i Zakład Fizjologii Akademii Medycznej im. Ludwika Rydygiera, ul. Karłowicza 24, 85-092 Bydgoszcz, E-mail: dareks@aci.amb.bydgoszcz.pl

PSYCHONEUROIMMUNOLOGICZNE PODSTAWY ROZWOJU „SICKNESS BEHAVIOR”

Około 40 lat temu zaproponowano odważną, jak na owe czasy, hipotezę o istnieniu anatomiczno-funkcjonalnych powiązań między układem neuroendokrynym i układem immunologicznym. Autorami tej hipotezy byli między innymi Solomon, który jako pierwszy zastosował pojęcie „psychoneuroimmunologia” [67, 68] i Ader [1, 3]. Podstawowe założenia rozwiniętej hipotezy pochodzą z obserwacji klinicznych, świadczących o istotnym dla skuteczności zastosowanego leczenia (np. infekcji, przewlekłego stanu zapalnego, a nawet choroby nowotworowej) wpływie stanu psychicznego i emocjonalnego pacjenta. Obserwacje te wskazały, że słaba „kondycja psychiczna” pacjenta zdecydowanie obniża skuteczność stosowanej terapii i wydłuża czas powrotu do zdrowia, a nawet zwiększa prawdopodobieństwo śmierci [2]. Współdziałanie układu neuroendokrynnego z immunologicznym potwierdzają ponadto wyniki badań ostatnich kilku lat nad istnieniem związku między rozwojem odpowiedzi na stres psychologiczny, a sprawnością reakcji odpornościowych [44]. Stwierdzono, że krótkotrwała ekspozycja na stres działa immunostymulująco, podczas gdy chroniczny stres działa immunosupresyjnie [22]. W określaniu wpływu stresu na układ odpornościowy bardzo ważną jest jego ocena w kategoriach: stres pozytywny – stres negatywny. Eustres będzie zawsze działał immunostymulująco, podczas gdy dystres odwrotnie. Zatem depresja lub chroniczny stres emocjonalny wykazują zdecydowanie immunosupresyjne działanie na układ immunologiczny i mogą zmieniać wrażliwość organizmu na czynniki chorobotwórcze o charakterze antygenowym (np. bakterie, wirusy, grzyby) [77]. Kolejnych argumentów na istnienie neuroimmunomodulacji dostarczają wyniki badań, w których wykształcano odruchy warunkowe na efektorach reakcji odpornościowych. Możliwość klasycznego warunkowania w układzie immunologicznym znana jest już od dawna i polega na aktywacji lub hamowaniu wybranych reakcji odpornościowych bodźcami nieantygenowymi (bodziec warunkujący), takimi jak zapach, światło czy substancja smakowa,

które kojarzą z bodźcem antygenowym (bodziec bezwarunkowy) [3, 74].

Większość fizjologicznych i patofizjologicznych reakcji organizmu rozwijana jest w oparciu o model łuku odruchowego, składającego się z pięciu zasadniczych elementów: receptora, drogi aferentnej, ośrodka decyzyjnego umiejscowionego w ośrodkowym układzie nerwowym, drogi eferentnej i reakcji efektorowych. Model łuku odruchowego realizowany jest także w neuroimmunomodulacji. Współdziałanie układu neuroendokrynnego i odpornościowego wymaga dwustronnego przepływu informacji między tymi układami. Dzięki temu układ neuroendokrynnny jest zdolny do modulowania ekspresji układu immunologicznego i *vice versa*.

Elementy receptorowe

W psychoneuroimmunologii, w zależności od charakteru działającego bodźca, jest on „odbierany” przez systemy receptorowe układu immunologicznego lub narządów zmysłów.

W klasycznej infekcji, bodźce o charakterze antygenowym są odbierane przez komórki immunokompetentne, które są zaopatrzone w systemy rozpoznania antygenowego. Natomiast bodźce o charakterze nieantygenowym (bodźce fizyczne lub psychologiczne) odbierane są przez narządy zmysłów i dalej analizowane przez ośrodki korowe, a przede wszystkim przez struktury układu limbicznego odpowiedzialne za emocjonalno-motywacyjną analizę bodźców.

Drogi aferentne

W przypadku działania bodźca nieantygenowego, drogi aferentne są drogami nerwowymi i kończą się w korze mózgowej, układzie limbicznym i jądrach podwzgórzowych, które stanowią centrum decyzyjne utrzymania homeostazy ogólnoustrojowej [34].

Impulsacja aferentna wzbudzona wtargnięciem czynnika patogennego o naturze antygenowej jest

zróznicowana i ma zarówno charakter humoralny, jak i neuronalny. W pierwszej z nich zakłada się udział takich substancji jak prostaglandyny czy tlenek azotu. W drugiej – neuronalnej, szczególną rolę przypisuje się włóknom aferentnym nerwu błędnego. Pierwszym ogniwem impulsacji aferentnej (zarówno molekularnej jak i humoralnej) są cytokiny o działaniu immunostymulującym. Powstają one w komórkach immunokompetentnych zaktywowanych antygenem i są uwalniane do krwi. W oparciu o dostępną literaturę naukową, do grupy cytokin zaangażowanych w powstanie „sickness behavior” zalicza się: interleukinę (IL-) 1 β [8, 41], interleukinę 6 (IL-6) [10, 40] i czynnik martwicy nowotworu - TNF- α (tumor necrosis factor- α) [13]. Cytokiny wydają się jedynym humoralnym sygnałem pochodzącym z tkanek obwodowych, dzięki któremu informacja o przebiegającym stanie chorobowym w tkankach obwodowych przenoszona jest do ośrodkowego układu nerwowego. Ze względu na istnienie bariery krew-mózg, kontrowersyjny nadal pozostaje sposób przenoszenia informacji z tkanek obwodowych do mózgu. Cytokiny są białkami o dużej masie cząsteczkowej i jako substancje lipofobowe nie są zdolne do przekraczania bariery krew-mózg. Za najbardziej prawdopodobną uznaje się hipotezę zakładającą, że cytokiny powstałe w tkankach obwodowych bezpośrednio lub pośrednio mogą stymulować syntezę cytokin w tkankach mózgowych [20, 39]. Hipoteza ta poparta została wynikami eksperymentów, w których wykazano: po pierwsze – obecność receptorów dla pirogenów endogennych w błonach neuronów i komórek glijowych, między innymi w okolicach podwzgórza i struktur układu limbicznego (IL-1 receptor typu I, IL-6 receptor alfa, TNF receptor typu p55) [17, 34], po drugie – zdolność komórek nerwowych i glijowych do wytwarzania cytokin [27, 48] i po trzecie – możliwość hamowania „sickness behavior” indukowanego obwodowymi iniekcjami antygenów przez stosowanie domózgowych iniekcji antagonistów cytokin bądź antagonistów receptorów dla cytokin [37].

W drodze humoralnej (działającej już na poziomie ośrodkowego układu nerwowego) wzbudzonej obwodowymi cytokinami ważną rolę wydają się pełnić prostaglandyny z grupy E₂ i tlenek azotu (NO). Z jednej strony cytokiny są silnymi stymulatorami syntezy prostaglandyn [39] i tlenku azotu [54], z drugiej zaś hamowanie syntezy PGE₂ [24, 79] i NO [71] wpływa na rozwój „sickness behavior” indukowany obwodowymi iniekcjami antygenów.

Badania ostatnich lat wskazują, że poza aferentną humoralną drogą przenoszenia informacji o stanie chorobowym z tkanek obwodowych do mózgu, istnieje droga neuronalna. Chociaż przypuszczenia o istnieniu

neuronalnej komunikacji aferentnej między układem odpornościowym, a układem neuroendokrynnym pojawiły się około dwadzieścia lat temu, to jednak dopiero kilka lat później hipotezę tę jako pierwsi zaproponowali Watkins i Mayer. Zakłada ona, że zakończenia aferentnych dróg neuronalnych są pobudzane przez krążące we krwi cytokiny, a powstający sygnał jest przenoszony do ośrodkowego układu nerwowego (przede wszystkim do podwzgórza i struktur mózgowych budujących układ limbiczny), gdzie uruchamiane są reakcje składające się na „sickness behavior”, wyzwalana jest gorączka i dochodzi do aktywacji immunosupresyjnej osi hormonalnej podwzgórze-przysadka-kora nadnerczy [53, 82]).

Szczególną rolę w drodze neuronalnej przypisuje się nerwowi błędnemu, który szlakiem jądra pasma samotnego wchodzi do mózgowia. Ponadto jądro pasma samotnego ma bardzo bogate połączenia neuronalne z jądrami podwzgórza i ze strukturami układu limbicznego [62, 78]. Większość wyników potwierdzających udział nerwu błędnego w komunikacyjnej neuronalnej w drodze między układem immunologicznym i układem neuroendokrynnym pochodzi z badań, w których wykorzystywano wagotomię chirurgiczną (przecięcie podprzeponowe) lub chemiczną (stosowanie kapsaicyny). Podprzeponowa wagoemia prowadzi do hamowania ekspresji protoonkogenu *c-fos* (znanego markera aktywacji neuronalnej) [81], a nawet ekspresji mRNA dla IL-1 β w wybranych jądrach podwzgórzowych i jądrach układu limbicznego (np. jądrach ciała migdałowatego) indukowanych obwodowymi iniekcjami cytokin lub endotoksyny [32, 47]. Jednocześnie wagoemia nie miała żadnego wpływu na ekspresję genu *c-fos* wywołaną stresem psychologicznym. Szczególnego znaczenia nabierają wyniki badań, w których wykazano dodatnią korelację między brakiem ekspresji genu *c-fos* czy mRNA dla IL-1 β , a hamowaniem „sickness behavior” [11, 13, 50]. O ile udział nerwu błędnego w drodze neuronalnej komunikacji między układem odpornościowym, a neuroendokrynnym jest dobrze udowodniony, o tyle ciągle dyskusyjna pozostaje odpowiedź na pytanie: Jaki jest mechanizm uwrażliwienia zakończeń nerwowych cytokinami? Zmiana potencjału błonowego ze spoczynkowego na czynnościowy w zakończeniach neuronów czuciowych nerwu błędnego jest prawdopodobnie następstwem uruchomienia prądów jonowych przez otwarte kanały ligandozależne, które wyposażone są w receptory na cytokiny lub inne mediatory procesu zapalnego. Zakończenia neuronów czuciowych nerwu błędnego mają receptory IL-1 typu I i receptory EP₃ prostaglandyn [25]. Nie można również wykluczyć bezpośredniego stymulowania zakończeń aferentnych neuronów nerwu błędnego przez czynniki anty-

genowe. Obwodowa iniekcja (dootrzewnowa lub dożylna) endotoksyny lub enterotoksyny B indukuje ekspresję protoonkogenu *c-fos* w tych zakończeniach [28, 31].

Ośrodki decyzyjne umiejscowione w ośrodkowym układzie nerwowym

Najważniejsze ośrodki decyzyjne w anatomiczno-funkcyjnym współdziałaniu układu neuroendokrynnego z układem immunologicznym, są umiejscowione w strukturach układu limbicznego (przegroda, ciało migdałowate, hipokamp) i w jądrach podwzgórzowych, a zwłaszcza w jądrach przednich oraz w jądrze przykomorowym. W jądrach przednich podwzgórza koncentrują się ośrodki termoregulacji, głodu, sytości czy pragnienia. Natomiast w jądrze przykomorowym następuje aktywacja osi hormonalnej podwzgórze-przysadka-nadnercza, której efektorami są glikokortykoidy, znane z silnego działania immunosupresyjnego, oraz aminy katecholowe, znane markery reakcji stresowej. Struktury układu limbicznego, mające bogate neuronalne połączenia z podwzgórzem, odpowiedzialne są za zmiany wzoru zachowania, które charakterystyczne są dla stanów chorobowych generowanych zarówno stresorem antygenowym, jak i nieantygenowym.

Nadrzędne znaczenie układu limbicznego i jąder podwzgórzowych w neuroimmunomodulacji potwierdzają badania nad antypiretycznym działaniem glikokortykoidów w stanach pobudzenia emocjonalnego. Antypiretyczne działanie glikokortykoidów w stresie może występować dzięki bezpośredniemu neuronalnemu połączeniu hipokampa z podwzgórzem [55]. Przecięcie tego połączenia znacznie wzmacnia wzrost temperatury ciała szczurów ekspozowanych na stres emocjonalny [55]. Uruchomienie endogennej, neuronalnej drogi antypiretycznej, mającej swój początek w hipokampie, przez glikokortykoidy jest bardzo prawdopodobne, chociażby ze względu na bogatą prezentację receptorów glikokortykoidowych obu typów w tej strukturze mózgowej [63]. Kolejne dowody na szczególne znaczenie układu limbicznego i jąder podwzgórza w neuroimmunomodulacji dostarczają badania, w których wykazano wzrost ekspresji *c-fos* w podwzgórzach i strukturach układu limbicznego nie tylko po iniekcji substancji antygenowych, ale także po ekspozycji na stres emocjonalny [80, 85].

Drogi eferentne i reakcje efektorowe

Impulsacja aferentna, wzbudzana wtargnięciem czynnika patogenego, której pierwszym i prawdopodobnie jedynym obwodowym molekularnym ogniwem są

cytokiny, dociera do mózgu drogą neuronalną i humoralną. Ośrodkowy układ nerwowy w odpowiedzi na indukcję cytokinami aktywuje charakterystyczny zespół zachowań towarzyszący chorobie, którego składowe zostaną omówione w następnym rozdziale niniejszego artykułu. „Sickness behavior” w sposób istotny wzmacnia skuteczność mechanizmów odporności swoistej i nieswoistej, mobilizując zainfekowany organizm do walki z czynnikami chorobotwórczymi.

Drugim ważnym kierunkiem zmian indukowanych w ośrodkowym układzie nerwowym jest aktywacja osi hormonalnych, a przede wszystkim osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, w wyniku czego wzrasta stężenie glikokortykoidów we krwi i następuje akceleracja procesów immunosupresyjnych. Aktywacja immunosupresji stanowi istotną przeciwwagę dla mechanizmów immunostymulujących, czyniąc odpowiedź obronną skuteczną, ale jednocześnie bezpieczną dla zainfekowanego organizmu.

Trzeci rodzaj zmian, powstających w ośrodkowym układzie nerwowym, polega na aktywacji bezpośrednich neuronalnych połączeń między autonomicznym układem nerwowym a narządami limfoidalnymi, takimi jak węzły limfatyczne i grasica [51]. Nie bez znaczenia pozostaje także aktywacja połączeń autonomicznych z wątroba, która stanowi ważne strategiczne miejsce organizmu w walce z patogenem. W niej bowiem dochodzi do syntezy cytokin, jak i detoksyfikacji i klirensu czynników chorobotwórczych. Aktywacja osi hormonalnych oraz połączeń autonomicznych obserwowana jest także po ekspozycji na stres psychologiczny [45]. Stres psychologiczny, w zależności od rodzaju i czasu trwania, może skutecznie modyfikować aktywności elementów swoistych i nieswoistych układu odpornościowego.

ELEMENTY SKŁADOWE „SICKNESS BEHAVIOR”

Zachowania pokarmowe

Zmiany zachowań pokarmowych towarzyszące procesom chorobowym są spośród wszystkich elementów składowych należących do „sickness behavior” najlepiej opisane i poznane. Podczas choroby obserwujemy upośledzenie zachowań pokarmowych, które prowadzi do zdecydowanego zmniejszenia ilości pobieranego pokarmu (anoreksja) i często również ilości pobieranych płynów (adipsja). „Depresja” zachowań pokarmowych nie ogranicza się do chorób dotykających bezpośrednio przewodu pokarmowego, ale występuje prawie we wszystkich jednostkach chorobowych. Występuje także w ostro przebiegających, ale krótkotrwałych stanach zapalnych, a nie tylko w chro-

nicznych procesach chorobowych, np. w chorobach nowotworowych [7, 57]. Wszystkie rozpoznane dotychczas pirogeny egzogenne, które wywołują u zwierząt doświadczalnych infekcje ogólnoustrojowe (np. LPS, wirus grypy) [76] lub zapalenia miejscowe (np. terpentyna) [40] bardzo skutecznie hamują zachowania pokarmowe. Wyniki badań nad mechanizmami odpowiedzialnymi za zmiany zachowań pokarmowych potwierdziły w nich udział cytokin, takich jak IL-1 β [41] i TNF- α [61] oraz prostaglandyn E₂ [65, 79]. Badania te przeprowadzono na zwierzętach zmodyfikowanych genetycznie (nokautach) lub też stosując inhibitory syntezy cytokin i prostaglanyn. Ponieważ ośrodki kontrolujące przyjmowanie pokarmu znajdują się w jądrach podwzgórzowych [58], postawiono hipotezę, że synteza cytokin w mózgu jest ważna dla zmian zachowań pokarmowych podczas choroby [59]. Hipotezę potwierdziły wyniki badań gdzie depresję zachowań pokarmowych wzbudzano bezpośrednimi domózgowymi iniekcjami cytokin [61] oraz wyniki badań, w których blokowanie receptorów cytokin w mózgu skutecznie hamowało „depresję” zachowań pokarmowych indukowaną obwodowymi iniekcjami cytokin lub egzogennych aktywatorów zapalenia miejscowego lub ogólnego [20, 60]. Dyskusyjny pozostaje nadal udział nerwu błędnego w mechanizmach indukowania zmian zachowania pokarmowego. Z jednej strony są dowody, że podprzeponowa wagotomia skutecznie przywracała zachowania pokarmowe po obwodowych iniekcjach IL-1 β lub endotoksyny [15], z drugiej zaś ta sama procedura chirurgiczna nie miała wpływu na obserwowaną „depresję” zachowań pokarmowych [64].

Poza rozważaniami nad mechanizmami odpowiedzialnymi za zmiany zachowań pokarmowych równie ważne wydają się rozważania nad ich znaczeniem. Analizując bilans energetyczny, a więc straty i zyski organizmu w stanie choroby, można stwierdzić, że wydatki energetyczne, np. związane z utrzymaniem gorączki i przyspieszeniem tempa podstawowych procesów fizjologicznych (zgodnie z regułą Q₁₀ van't Hoffa), nie są bilansowane pozyskiwaniem egzogennych substratów energetycznych. W konsekwencji chory organizm zmuszony jest korzystać z własnych magazynów energetycznych, czego wymiernym efektem jest spadek masy ciała.

Powszechność występowania „depresji” zachowań pokarmowych towarzyszącej chorobie wśród zwierząt należących do różnych poziomów systematycznych wskazuje na długą historię filogenetyczną tej odpowiedzi. Ta charakterystyczna zmiana zachowań pokarmowych u zwierząt i człowieka jest prawdopodobnie związana z możliwością rozwinięcia tzw. odporności alimentacyjnej, która polega na ogranicza-

niu dostępności składników niezbędnych do przeżycia i proliferacji mikroorganizmów chorobotwórczych [26]. Karmienie „na siłę” zainfekowanych myszy zdecydowanie wydłużało czas choroby i zwiększało ich śmiertelność przez osłabianie skuteczności działania wielu nieswoistych mechanizmów odpornościowych [26, 56]. Doskonałym przykładem istnienia odporności alimentacyjnej jest hipoferremia (spadek poziomu żelaza we krwi), obserwowana w stanach chorobowych, wynikająca z przesunięcia żelaza z krwi do ferrytynowych magazynów wątrobowych [35]. Brak puli dostępnego żelaza, bezwzględnie wymaganego przez wszystkie żywe systemy do wzrostu i przeżycia, znacznie hamuje proliferację drobnoustrojów chorobotwórczych [16, 75, 84].

Zachowanie tej odpowiedzi wydaje się również szczególnie ważne w relacjach ofiara-drapieżca. Drapieżca, kierując się prostą analizą energetycznych strat i zysków polowania, będzie szukał swoich ofiar wśród zwierząt chorych lub młodych oraz w tych miejscach, gdzie potencjalne ofiary pobierają pokarm i wodę. Hamowanie zachowań pokarmowych podczas choroby obniża prawdopodobieństwo spotkania ofiary z drapieżcą, a tym samym zwiększeniu ulega wskaźnik przeżywalności. Ponieważ przedstawiona interpretacja znaczenia hamowania zachowań pokarmowych oparta jest na zależnościach wynikających z istnienia łańcucha troficznego, trudno jest ją ekstrapolować na człowieka.

Zachowania eksploracyjne i społeczne

Koszty energetyczne jakie ponosi żywy organizm dzielone są na te, które związane są z utrzymaniem podstawowych procesów życiowych (podstawowa przemiana materii) oraz na te związane z wszystkimi rodzajami aktywności ruchowej. Jak wspomniano wcześniej, rozwinięcie „depresji” zachowań pokarmowych w stanie choroby uniemożliwia bilansowanie strat energetycznych i zmusza organizm, z jednej strony do korzystania z własnych magazynów energetycznych, z drugiej zaś do oszczędnego gospodarowania substratami energetycznymi poprzez możliwie maksymalne zahamowanie wszelkich zachowań wymagających aktywności ruchowej i wzmożonej aktywności intelektualnej. Dlatego też hamowanie aktywności lokomotorycznej uważa się za jeden ze strategicznych elementów „sickness behavior”. Zmiana trybu życia z aktywnego na „osiadły” w konsekwencji umożliwia „wyciszenie” zachowań eksploracyjnych pozwalających na penetrację i ocenę nowego środowiska przez zwierzę dziko żyjące oraz zachowań społecznych charakterystycznych dla zwierząt żyjących stadnie. Te charakterystyczne zmiany zachowania

obserwuje się także u zwierząt laboratoryjnych po podaniu endotoksyny lub innych egzogennych stymulatorów zapalenia ogólnego lub miejscowego [9, 40, 41]. Wyniki badań nad mechanizmami odpowiedzialnymi za hamowanie aktywności lokomotorycznej oraz zachowań eksploracyjnych i społecznych jednoznacznie wskazują na udział w nich cytokin, takich jak IL-1 β oraz TNF- α [21]. Kontrowersyjna w tych mechanizmach pozostaje nadal rola IL-6. Obok wyników badań wskazujących depresyjne działanie IL-6 na zachowania eksploracyjne i społeczne [10] istnieją wyniki niepotwierdzające tego działania [49]. W mechanizmach odpowiedzialnych za sterowaną centralnie depresję zachowań eksploracyjnych i społecznych wydaje się być zaangażowany nerw błędny. Bowiem podprzeponowa wagotomia znosi depresyjne działanie endotoksyny i IL-1 β podanych dootrzewnowo na zachowania eksploracyjne i społeczne, pozostając bez wpływu na depresyjne działanie domózgowo podanej IL-1 β wobec obu rodzajów zachowań [19].

Zmianie zachowań eksploracyjnych i społecznych towarzyszy hiperalgezią (nadwrażliwość bólowa) i anhedonią (brak odczuwania przyjemności), które immanentnie związane są z procesem chorobowym. W indukowanie hiperalgezji wydają się być zaangażowane cytokiny oraz prostaglandyny z grupy E₂ [83] jak również nerw błędny [53]. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań nad mechanizmami odpowiedzialnymi za powstanie anhedonii wskazują na możliwy udział cytokin [23]. Pojawienie się hiperalgezji i anhedonii jest prawdopodobnie związane z koniecznością ograniczania aktywności ruchowej.

Przejęcie z trybu życia aktywnego ruchowo na „osiadły” ułatwiają charakterystyczne zmiany w okołodobowym cyklu sen/czuwanie. Podczas choroby obserwuje się skrócenie czasu zasypiania, wydłużenie czasu spania, a nawet zmianę wzoru snu. Podanie pirogenów egzogennych lub cytokin (np. IL-1 β i TNF- α) zwierzętom laboratoryjnym sprzyja zasypianiu i wydłuża czas spania tak, że przypada on nie tylko na fazę subiektywnej nocy, ale także na fazę ich subiektywnego dnia [42, 43]. Ponadto zwiększa się procentowy udział snu wolnofalowego (non-rapid eye movement sleep – NREM), a więc tej fazy, która wydaje się odpowiedzialna za naprawę homeostazy ogólnoustrojowej [33]. Być może wzmocniona senność w ostrych stanach chorobowych decyduje o zmianie innych zachowań, np. „depresji” zachowań pokarmowych wprost wynikających z hamowania ośrodką głodu. Somnogenne działanie pirogenów egzogennych i niektórych cytokin podawanych obwodowo jest blokowane chirurgiczną wagotomią, co wskazuje na udział nerwu błędnego w

mechanizmach odpowiedzialnych za ośrodkowe wzbudzenie tego efektu [33, 36].

Zachowania seksualno-macierzyńskie

Mechanizmy odpowiedzialne za hamowanie zachowań seksualnych i osłabienie instynktu macierzyńskiego są słabo poznane. W nielicznych dotychczas badaniach, wykorzystujących zdefiniowane wcześniej paradygmaty zachowań seksualnych u drobnych gryzoni, wykazano, że podanie endotoksyny lub IL-1 β redukuje „otwartość seksualną” samic szczura oraz ich motywacje w poszukiwaniu potencjalnego partnera [5, 6]. Jednocześnie stwierdzono, że depresja zachowań seksualnych nie dotyczy samców [86]. Nie zmienia to jednak faktu, że zdecydowanie zmniejsza się częstotliwość kontaktów seksualnych między samicami i samcami [46]. Depresja zachowań seksualnych nabiera szczególnego znaczenia zwłaszcza u tych gatunków zwierząt, które żyją w stadach. Zapobiega ona rozprzestrzenianiu się choroby na poszczególnych członków stada.

Podobne znaczenie wydaje się także mieć osłabienie instynktu macierzyńskiego u chorych samic. Nowo narodzone myszy czy szczury należą do poikilotermików i konieczna jest im termoregulacyjna ochrona budowanego przez matki gniazda. W nielicznych dotychczas badaniach stwierdzono, że instynkt macierzyński matek drobnych gryzoni ogranicza się do karmienia potomstwa oraz do budowania gniazd ale tylko w temperaturach otoczenia niższych od tych wyznaczających strefę termoneutralną dla tych gatunków [20]. Na przykład, budowa gniazda przez karmiące samice myszy była zachowana w temperaturze otoczenia 6° C, a zanikała w temperaturze otoczenia 24° C, mieszczącej się w strefie termoneutralnej tego gatunku. Jednocześnie całkowitej redukcji ulegają te zachowania karmiących matek, które są związane z pielęgnacją i higieną potomstwa [20]. Zatem, z wielokierunkowego instynktu macierzyńskiego pozostaje tylko karmienie potomstwa.

Uczenie się i zapamiętywanie

W badaniach oceniających zmiany w zachowaniach poznawczych i efektywności uczenia się wykorzystuje się wiele ściśle zdefiniowanych testów, które są powszechnie stosowane przy określaniu wpływu nowych preparatów leczniczych na funkcje poznawcze. Wyniki tych badań wskazują, na upośledzenie wielu funkcji poznawczych u zainfekowanych zwierząt [46]. Między innymi znacznie wydłuża się w czasie reakcja orientacji [30] i reakcja unikania [52]. W innych doświadczeniach wykazano, że chore zwierzęta

wymagają więcej powtórzeń w uczeniu skojarzeniowym, o ile w ogóle dojdzie do wykształcenia odruchu warunkowego [29]. Prawdopodobnie zmiany te są następstwem zaburzeń procesów konsolidacji pamięci zachodzących w strukturach układu limbicznego oraz hamowania, m.in. w hipokampie, zjawiska zwanego długotrwałą potencjalizacją [53].

ZNACZENIE „SICKNESS BEHAVIOR”

Oprócz licznych badań podjętych w celu identyfikacji elementów składowych „sickness behavior” i neuronalno-humoralnych mechanizmów odpowiedzialnych za ich aktywację, podejmowano również badania, które miały odpowiedzieć na zasadnicze pytanie: Czym jest i jakie znaczenie ma zmiana zachowań towarzysząca chorobie? Ponieważ główną cechą „sickness behavior” jest hamowanie aktywności lokomotorycznej i w dużej mierze wynikające z niego depresje różnych kategorii zachowań, sądzono, że „sickness behavior” jest wynikiem fizycznego wyczerpania organizmu procesem chorobowym. Takie rozumowanie w pełni będzie usprawiedliwiać wszelkie próby (np. farmakologiczne) prowadzące do „wyciszenia” „sickness behavior”. Bezsporne jest to, że gdyby „sickness behavior” był następstwem fizycznego wyczerpania organizmu, to należy oczekiwać stopniowego pogłębiania się depresji zachowań w czasie choroby. Badania wykazują jednak, że w „ostro” przebiegających stanach zapalnych ogólnych czy miejscowych, następuje stopniowy powrót do zachowań obserwowanych przed chorobą. Podczas wzbudzenia

tolerancji na powtarzane iniekcje endotoksyny, w kolejnych dniach doświadczenia, obserwowano stopniowy zanik depresji zachowań pokarmowych wzbudzonej endotoksyną [72]. Te wyniki wespół z wynikami badań pokazujących „stare” korzenie filogenetyczne „sickness behavior” [53] pozwalają zdefiniować zespół zachowań towarzyszących chorobie jako antycypatyczną odpowiedź adaptacyjną. Jej znaczenie polega na pośrednim, prawdopodobnie poprzez zogniskowanie funkcji organizmu na walce z czynnikiem chorobotwórczym, skuteczniejszym działaniu nieswoistych i swoistych elementów reakcji odpornościowych.

„Sickness behavior” jest doskonałym dowodem na istnienie współdziałania między układem neuroendokrynnym i immunologicznym. To współdziałanie ma zasadnicze znaczenie w utrzymaniu homeostazy. Poznanie mechanizmów interakcji między układami neuroendokrynnym i immunologicznym stanowi podstawę zrozumienia psychosomatycznej natury stanów patofizjologicznych i patologicznych, a wiedza o neuroimmunomodulacji powinna być powszechna wśród lekarzy i psychologów.

Wiedza z zakresu neuroimmunomodulacji jest szczególnie ważna w immunoterapii. Podczas terapeutycznego stosowania cytokin należy oczekiwać określonych zmian w zachowaniu. Na przykład w długotrwałym stosowaniu interferonu- α u ludzi obserwuje się „depresję” zachowań pokarmowych i hiperalgeję [66].

PIŚMIENNICTWO

- [1] Ader R.: Psychoneuroimmunology. Academic Press New York 1981.
- [2] Ader R.: On the clinical relevance of psychoneuroimmunology. Clin. Immunol. Immunopathol. 1992, 64, 6-8.
- [3] Ader R., Cohen N.: The role of conditioned immunosuppression. Psychosom. Med. 1975, 37, 333-340.
- [4] Aubert A., Goodall G., Dantzer R., Gheusi G.: Differential effects of lipopolysaccharide on pup retrieving and nest building in lactating mice. Brain Behav. Immun. 1997, 11, 107-118.
- [5] Avitsur R., Cohen E., Yirmiya R.: Effects of interleukin-1 on sexual attractiveness in a model of sickness behavior. Physiol. Behav. 1997, 63, 25-30.
- [6] Avitsur R., Pollak Y., Weidenfeld J., Yirmiya R.: Gender differences in the behavioral response to interleukin-1: neurochemical mechanisms. Neuroimmunomodulation 1998, 5, 63.
- [7] Bernstein I. L., Trenner C. M., Goehler L. E.: Tumor growth in rats: Conditioned suppression of food intake and preference. Behav. Neurosci. 1985, 99, 818-830.
- [8] Bluthé R.-M., Beaudu C., Kelley K. W., Dantzer R.: Differential effects of IL-1ra on sickness behavior and weight loss induced by IL-1 in rats. Brain Res. 1995, 677, 171-176.
- [9] Bluthé R.-M., Dantzer R., Kelley K. W.: Effects of interleukin-1 receptor antagonist on the behavioral effects of lipopolysaccharide in rat. Brain Res. 1992, 573, 318-320.
- [10] Bluthé R.-M., Laye S., Michaud B., Combe C., Dantzer R., Parnet P.: Role of interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α in lipopolysaccharide-induced sickness behavior: a study with interleukin-1 type I receptor-deficient mice. Eur. J. Neurosci. 2000, 12, 4447-4456.
- [11] Bluthé R.-M., Michaud B., Kelley K. W., Dantzer R.: Vagotomy attenuates behavioural effects of interleukin-1 injected peripherally but not centrally. Neuroreport 1996, 7, 1485-1488.
- [12] Bluthé R.-M., Michaud B., Poli V., Dantzer R.: Role of IL-6 in cytokine-induced sickness behavior: a study with IL-6 deficient mice. Physiol. Behav. 2000, 70, 367-373.
- [13] Bluthé R.-M., Pawlowski M., Suarez S., Parnet P., Pitmann Q., Kelley K.W., Dantzer R.: Synergy between tumor necrosis factor α and interleukin-1 in the induction of sickness behavior in mice. Psychoneuroendocrinology 1994, 19, 197-207.
- [14] Bluthé R.-M., Walter V., Parnet P., Laye S., Lestace J., Verrier D., Poole S., Stenning B.E., Kelley K.W., Dantzer R.: Lipopolysaccharide induces sickness behavior in rats by a vagal mediated mechanism. CR Acad. Sci. 1994, 317, 499-503.
- [15] Bret-Dibat J.-L., Bluthé R.-M., Kent S., Kelley K.W., Dantzer R.: Lipopolysaccharide and interleukin-1 depress food-motivated behavior in mice by a vagal-mediated mechanism. Brain Behavior Immunity 1995, 9, 242-246.
- [16] Bullen J.J., Rogers H.J., Griffiths E.: Role of iron in bacterial infection. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 1978, 80, 1-50.
- [17] Cunningham J.E.T., Wade E., Carter D.B.: In situ histochemical localization of type I interleukin-1 receptor messenger RNA in the central nervous system, pituitary, and adrenal gland of the mouse. J. Neurosci. 1992, 12, 1101-1114.
- [18] Dantzer R.: Cytokine-induced sickness behavior: Where do we stand? Brain Behav Immunity 2001, 15, 7-24.

- [19] Dantzer R., Bluthé R.-M., Aubert A., Goodall G., Bret-Dibat J.-L., Kent S., Goujon E., Laye S., Parnet P., Kelley K. W.: Cytokine actions on behavior. W: *Cytokines in the nervous system*, red.: N.J. Rothwell, Landes, Austin, TX 1996, 117-145.
- [20] Dantzer R., Bluthé R.-M., Castanon N., Chauvet N., Capuron L., Goodall G., Kelley K.W., Konsman J.-P., Laye S., Parnet P., Pousset F.: Cytokine effects on behavior. W: *Psychoneuroimmunology*, red.: R. Ader, L. Felten, N. Cohen, Academic Press, New York: 2001, 703-727.
- [21] Dantzer R., Bluthé R.-M., Gheusi G., Cremona S., Laye S., Parnet P., Kelley K.W.: Molecular basis of sickness behavior. *Ann. NY Acad. Sci.* 1998, 14, 132-138.
- [22] Dantzer R., Kelley K.W.: Stress and immunity: An integrated view of relationships between the brain and the immune system. *Life Sci.* 1989, 44, 1995-2008.
- [23] Dantzer R., Wollman E., Yirmiya R.: Cytokines, stress and depression. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1999, 461, 317-329.
- [24] Dunn A. J., Swiergiel A. H.: The role of cyclooxygenases in endotoxin-and interleukin-1 induced hypophagia. *Brain Behav. Immun.* 2000, 14, 141-152.
- [25] Ek M., Kurosawa M., Lundberg T., Ericsson A.: Activation of vagal afferents after intravenous injection of interleukin-1 β : role of endogenous prostaglandins. *J. Neurosci.* 1998, 18, 9471-9479.
- [26] Exton M.S.: Infection-induced anorexia: active host defence strategy. *Appetite* 1997, 29, 369-383.
- [27] Gatti S., Bartfai T.: Induction of tumor necrosis factor- α mRNA in the brain after peripheral endotoxin treatment: comparison with interleukin-1 family and interleukin-6. *Brain Res.* 1993, 624, 291-294.
- [28] Gaykema R.P.A., Goehler L.E., Tilders F.J.H., Bol J.G.M., McGorry M.M., Maier S.F., Watkins L.R.: Bacterial endotoxin induces Fos immunoreactivity in primary afferent neurons of the vagal nerve. *Neuroimmunomodulation* 1998, 5, 234-240.
- [29] Gilbertini M.: IL-1 beta impairs relational but not procedural rodent: Learning in a water maze task. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1996, 402, 207-217.
- [30] Gilbertini M., Newton C., Friedman H., Klein T.W.: Spatial learning impairment in mice infected with *Legionella pneumophila* or administered exogenous interleukin-1 β . *Brain Behav. Immun.* 1995, 9, 113-128.
- [31] Goehler L.E., Gaykema R.P.A., Hansen M.K., Anderson K., Maier S.F., Watkins L.R.: Vagal immune-to-brain communication: a visceral chemosensory pathway. *Auton. Neurosci.* 2000, 85, 49-59.
- [32] Hansen M.K., Daniels S., Goehler L.E., Gaykema R.P.A., Maier S. F., Watkins L.R.: Subdiaphragmatic vagotomy blocks the induction of interleukin-1 β (IL-1 β) mRNA in the brain in response to systemic IL-1 β . *J. Neurosci.* 2000, 18, 2247-2253.
- [33] Hansen M. K., Krueger J.M.: Subdiaphragmatic vagotomy blocks the sleep- and fever-promoting effects of interleukin-1 β . *Am. J. Physiol.* 1997, 273, R1246-R1253.
- [34] Hass H.S., Schauenstein K.: Neuroimmunomodulation via limbic structures – the neuroanatomy of psychoimmunology. *Prog. Neurobiol.* 1997, 51, 195-222.
- [35] Hirayama M., Kohgo Y., Kondo H., Shintani N., Fujikawa K., Sasaki K., Kato J.: Regulation of iron metabolism in HepG2 cells: a possible role for cytokines in the hepatic deposition of iron. *Hepatology* 1993, 18, 874-880.
- [36] Kapas L., Hansen M. K., Chang H.-Y., Krueger J.M.: The somnogenic effects of lipopolysaccharide are attenuated in vagotomized rats. *Sleep Res.* 1997, 26, 73.
- [37] Kent S., Bluthé R.-M., Dantzer R., Hardwick A.J., Kelley K.W., Rothwell N.J., Vannice J.L.: Different receptor mechanisms mediate the pyrogenic and behavioral effects of interleukin-1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992, 89, 9117-9120.
- [38] Kent S., Bluthé R.-M., Kelley K.W., Dantzer R.: Sickness behavior as a new target for drug development. *Trends Pharmacol. Sci.* 1992, 13, 24-28.
- [39] Kluger M. J.: Fever: role of pyrogens and cryogens. *Physiol. Rev.* 1991, 71, 709-714.
- [40] Kozak W., Poli V., Soszynski D., Conn C.A., Leon L.R., Kluger M.J.: Sickness behavior in mice deficient in interleukin-6 during turpentine abscess and influenza pneumonitis. *Am. J. Physiol.* 1997, 272, R621-R630.
- [41] Kozak W., Zheng H., Conn C.A., Soszynski D., van der Ploeg L.H.T., Kluger M.J.: Thermal and behavioral effects of lipopolysaccharide and influenza in interleukin-1 β deficient mice. *Am. J. Physiol.* 1995, 269, R969-R977.
- [42] Krueger J.M.: Cytokine involvement in sleep response to infection and physiological sleep. W: *Cytokines in the nervous system*, red.: N.J. Rothwell, Landes, Austin, TX, 1996, 41-71.
- [43] Krueger J.M., Kapas L., Kimura M., Opp M.R.: Somnogenic cytokines: methods and overview. W: *Neurobiology of cytokines*, red.: E.B. DeSouza, Academic, San Diego, CA, 1993, 111-129.
- [44] Kusnecov A., Rubin B.S.: Stress-induced alterations of immune function: mechanisms and issues. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1994, 105, 107-121.
- [45] Kvetnansky R., Sun C.L., Lake C.R., Thoan N., Torda T., Kopin L.: Effect of handling and forced immobilization on rat plasma levels of epinephrine, norepinephrine, and dopamine- β -hydroxylase. *Endocrinology* 1978, 103, 1868-1874.
- [46] Larson S.J., Dunn A.J.: Behavioral effects of cytokines. *Brain Behav. Immun.* 2001, 15, 371-387.
- [47] Laye S., Bluthé R.-M., Kent S., Combe C., Medina C., Parnet P., Kelley K., Dantzer R.: Subdiaphragmatic vagotomy blocks induction of IL-1 β mRNA in mice brain in response to peripheral LPS. *Am. J. Physiol.* 1995, 268, R1327-R1331.
- [48] Laye S., Parnet P., Goujon E., Dantzer R.: Peripheral administration of lipopolysaccharide induces the expression of cytokine transcripts in the brain and pituitary of mice. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1994, 27, 157-162.
- [49] Lenczowski M.J.P., Bluthé R.-M., Roth J., Rees G. S., Rushforth D.A., van Dam A.M., Tilders F.J.H., Dantzer R., Rothwell N.J., Luheshi G.N.: Central administration of rat interleukin-6 induces hypothalamus-pituitary-adrenal activation and fever but not sickness behavior in rats. *Am. J. Physiol.* 1999, 276, R652-R658.
- [50] Luheshi G.N., Bluthé R.-M., Rushforth D.A., Mulcahy N., Konsman J.-P., Goldbach M., Dantzer R.: Vagotomy attenuates the behavioral but not the pyrogenic effects of interleukin-1 in rats. *Auton. Neurosci.* 2000, 85, 127-132.
- [51] Maden K.S., Sanders V.M., Felten D.L.: Catecholamine influences and sympathetic neural modulation of immune responsiveness. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1995, 35, 417-448.
- [52] Maier S.F., Watkins L.R.: Intracerebroventricular interleukin-1 receptor antagonist blocks the enhancement of fear conditioning and interference with escape produced by inescapable shock. *Brain Res.* 1995, 695, 279-286.
- [53] Maier S.F., Watkins L.R.: Cytokines for psychologists: implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. *Psychol. Rev.* 1998, 105, 83-107.
- [54] Moncada M., Palmer R. M. J., Higgs E.A.: Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol. Rev.* 1991, 43, 109-142.
- [55] Morrow L.E., McClellan J.L., Klir J.J., Kluger M.J.: The VNS site of glucocorticoid negative feedback during LPS- and psychological stress-induced fevers. *Am. J. Physiol.* 1996, 271, R732-R737.
- [56] Murray M.J., Murray A.B.: Anorexia of infection as a mechanism of host defense. *Am. J. Clin. Nutr.* 1997, 32, 593-596.
- [57] Plata-Salaman C.R.: Anorexia during acute and chronic disease. *Nutrition* 1996, 12, 69-78.
- [58] Plata-Salaman C.R.: Hypothalamus and the control of feeding: fifteen decades of direct association. *Nutrition* 1998, 12, 727-733.
- [59] Plata-Salaman C.R.: Brain mechanisms in cytokine-induced anorexia. *Psychoneuroendocrinology* 1999, 24, 25-41.
- [60] Plata-Salaman C.R., French-Mullen J.M.H.: Intracerebroventricular administration of a specific IL-1 receptor antagonist blocks food and water intake suppression induced by interleukin-1 β . *Physiol. Behav.* 1992, 51, 1277-1279.

- [61] Plata-Salaman C.R., Oomura Y., Kai Y.: Tumor necrosis factor and interleukin-1 β : Suppression of food intake by direct action in the central nervous system. *Brain Res.* 1988, 448, 106-114.
- [62] Sagar S.M., Price K.J., Kasting N.W., Sharp F.R.: Anatomic patterns of Fos immunostaining in rat brain following systemic endotoxin administration. *Brain Res Bull.* 1995, 36, 381-392.
- [63] Sapolsky R.M., McEwen B.S., Rainbow T.C.: Quantitative autoradiography of H3-corticosterone receptors in the brain. *Brain Res.* 1983, 271, 331-334.
- [64] Schwartz G.J., Plata-Salaman C.R., Langhans W.: Subdiaphragmatic vagal deafferentation fails to block feeding-suppressive effects of LPS and IL-1 β in rats. *Am. J. Physiol.* 1997, 273, R1193-R1198.
- [65] Shimomura Y., Inukai T., Kuwabara S.: Both cyclooxygenase and lipoxygenase inhibitor partially restore the anorexia by interleukin-1 beta. *Life Sci.* 1992, 51, 1419-1426.
- [66] Smith A., Tyrrell D., Coyle K., Higgins P.: Effects of interferon alpha on performance in man: a preliminary report. *Psychopharmacology* 1988, 96, 414-416.
- [67] Solomon G.F.: Psychoneuroimmunology: interaction between the central nervous system and immune system. *J. Neurosci. Res.* 1987, 18, 1-9.
- [68] Solomon G.F., Moss R.H.: Emotions, immunity, and diseases. A speculative theoretical integration. *Arch. Gen. Psychiatry* 1964, 11, 657-674.
- [69] Soszyński D.: Psychoneuroimmunologia. Nowa dziedzina badań interdyscyplinarnych. *Forum Psychol.* 1998, 2, 216-226.
- [70] Soszyński D.: Stresowy wzrost temperatury ciała – hipertermia czy gorączka. *Post. Hig. Med. Dośw.* 1999, 53, 855-870.
- [71] Soszyński D.: Blockade of nitric oxide formation enhances thermal and behavioral responses in rats during turpentine abscess. *Neuroimmunomodulation* 2000, 8, 188-196.
- [72] Soszyński D.: Mechanizm wzbudzenia tolerancji na powtarzane iniekcje pirogenów egzogennych. *Post. Hig. Med. Dośw.* 2000, 54, 537-551.
- [73] Soszyński D., Kozak W., Conn C.A., Rudolph K., Kluger M.J.: Beta-adrenoceptor antagonists suppress elevation in body temperature and increase in plasma IL-6 in rats exposed to open field. *Neuroendocrinology* 1996, 63, 459-467.
- [74] Spector N.H.: Neuroimmunomodulation: a brief review. Can conditioning of natural killer cell activity reverse cancer and/or aging? *Reg. Toxicol. Pharmacol.* 1996, 24, S32-S38.
- [75] Stratford M.W., Cuatrecasas P.: Transferrin receptor: Its biological significance. *J. Membrane Biol.* 1985, 88, 205-215.
- [76] Swiergiel A.H., Smagin G.N., Dunn A.J.: Influenza virus infection of mice induces anorexia: Comparison with endotoxin and interleukin-1 and the effects of indomethacin. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1997, 57, 389-396.
- [77] Tecoma E.S., Huey L.Y.: Minireview: psychic distress and the immune response. *Life Sci.* 1985, 36, 1700-1812.
- [78] Tkacs N.C., Li J.: Immune stimulation induces Fos expression in brainstem amygdala afferents. *Brain Res. Bull.* 1999, 48, 223-231.
- [79] Uehara A., Ischikawa Y., Okumura T., Okumura K., Sekiya C., Takasugi Y., Naminiki M.: Indomethacin blocks the anorexic action of interleukin-1. *Eur. J. Pharmacol.* 1989, 170, 257-260.
- [80] Wan W., Janz L., Vriend C.Y., Sorensen C.M., Greenberg A.H., Nance D.M.: Differential induction of c-fos immunoreactivity in hypothalamus and brain stem nuclei following central and peripheral administration of endotoxin. *Brain Res. Bull.* 1993, 32, 581-587.
- [81] Wan W., Wetmore L., Sorensen C.M., Greenberg A.H., Nance D.M.: Neuronal and biochemical mediators of endotoxin and stress-induced c-fos expression in the rat brain. *Brain Res. Bull.* 1994, 34, 7-14.
- [82] Watkins L.R., Maier S.F., Goehler L.E.: Cytokine-to-brain communication: A review and analysis of alternative mechanisms. *Life Sci.* 1995, 57, 1011-1027.
- [83] Watkins L.R., Wiertelak E.P., Goehler L.E., Smith K.P., Martin D., Maier S.F.: Characterization of cytokine-induced hyperalgesia. *Brain Res.* 1994, 654, 15-26.
- [84] Weinberg E.D.: Iron and infection. *Bacteriol. Rev.* 1978, 42, 45-56.
- [84] Wetmore L., Wan W., Nance D.M.: Stress induced c-fos protein in the brain: temporal-spatial patterning. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 1992, 18.
- [85] Yirmiya R., Avitsur R., Donchin O., Cohen E.: Interleukin-1 inhibits sexual behavior in female but not in male rats. *Brain Behav. Immun.* 1995, 9, 220-233.