

## İmmun ve Sinir Sistemlerinin Karşılıklı Etkileşimi

Ramazan DURGUT\*      Ramazan BAL\*

Geliş Tarihi: 27.07.2001

**Özet:** Merkezi sinir sisteminin (MSS) çalışması, stres gibi durumlar karşısında değişik derecelerde etkilenmektedir. Bu derlemede MSS lezyonlarının, hücrel ve sıvısal bağışıklıkta meydana getirdiği değişiklikler ve buna karşın immün sistemin MSS'nin fonksiyonları üzerine etkileri irdelendi.

**Anahtar Kelimeler:** İmmun sistem, merkezi sinir sistemi, beyin

### Mutual Interaction of Immun and Nervous Systems

**Summary:** The working order of the central nervous system (CNS) is affected by some conditions such as, stress, to different extents. In this review, the effects of CNS lesions on cellular and humoral immunity and the effects of immunity on CNS functions were evaluated.

**Key Words:** Immune system, central nervous system, brain

### Beyin Lezyonlarında İmmun Sistem Hücrelerinin Rolü

Hipotalamustaki preoptik/anteriör bölgenin lezyonlarında, bazı immunopatolojik olaylar ortaya çıkar. Bunlar arasında splenositler ve timositlerin hücre sayılarında ve mitojenlere karşı T hücre yanıtında artış, doğal öldürücü hücrelerde sitotoksiste ve antikor üretiminde artış gibi olaylar önemli yer tutar<sup>1,2,3,4</sup>. Anterior hipotalamus lezyonu olan ve hipofizi cerrahi yolla çıkarılan hayvanlarda bu immunolojik olaylar tersine çevrilir<sup>5</sup>. Bundan dolayı hipotalamus ve hipofizdeki nöroendokrin değişikliklerin yukarıda sayılan beyindeki immunolojik olgularda etkili olabileceği belirtilmektedir.

Hipotalamusun medial veya posterior bölgelerinde oluşan lezyonlarda, B hücreleri ile CD4/CD8 pozitif T hücre oranında azalma olduğu bildirilmektedir<sup>1,2,6</sup>. Ayrıca bu bölgenin lezyonlarında allograftların reddinde artış görülmektedir<sup>1,5,7</sup>. Hipotalamus lezyonları immün

sistemin baskılanmasına yol açarken, limbik beyin yapılarında görülen lezyonların ise yanıtta artışa neden olduğu bildirilmiştir. Örneğin dorsal hipokampus veya amigdale kompleks'i lezyonları; splenositlerin, timositlerin ve mitojenler tarafından uyarılan T hücre sayılarının artışına neden olmaktadır. Hipofizin cerrahi yolla çıkarılması ile bu reaksiyonlar tekrar normale dönmektedir<sup>4,8,9,10</sup>.

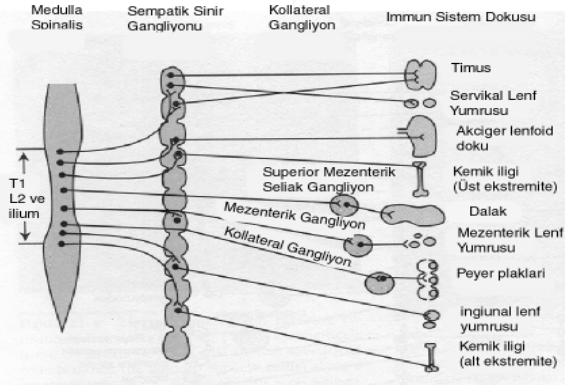
Lateral septal ve lateral sistemin hippocampus ile bağlantılı lezyonları, T hücre yanıtında belirgin artışlara yol açmaktadır<sup>11</sup>. Medulla ve caudal ponsdaki caudal retikuler formasyonun lezyonları, gecikmiş tip aşırı duyarlılık cevabını inhibe eder. Son yıllarda yapılan araştırmalarda bilinçli değerlendirmeler ile stres ve ruhsal faktörleri ilgilendiren durumlarda etkili olan serebral korteksin immün düzenlemede rolü olduğu ortaya konmuştur<sup>4,9,12-17</sup>. Spesifik olarak, sol beyin hemisferinin lezyonları farelerde T hücrelerinde azalmaya yol açar. Bu ise T hücrelerinin mitojenlere ve alloantijenlere karşı cevabını azaltırken doğal

\* Yrd. Doç. Dr., Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Hatay-Türkiye

öldürücü hücre sitotoksitesinde azalmaya neden olur. Bununla birlikte B hücreleri ve makrofajlarda herhangi bir etkiye neden olmadığı bildirilmektedir. Sağ beyin hemisferinin lezyonlarında ise T hücrelerine bağlı immun reaktivitede artış görülür<sup>5,6,8,10</sup>.

## Lenfoid Dokunun İnervasyonu

Otonom sinir sistemi (özellikle postganglionik sempatik noradrenerjik sinirler) lenfoid organların damar ve düz kaslarını innerve eder (Şekil 1). Son yapılan immunohistokimyasal ve floresan histokimyasal çalışmalarda, kemiricilerde primer (timus, kemik iliği) ve sekonder (dalak, lenf yumruları, bağırsakla ilişkili lenfoid doku) lenfoid organlarının parenşim dokularında, noradrenerjik sempatik ve peptiderjik sinir fibrillerinin bulunduğu gösterilmiştir<sup>5,18-21</sup>. Bu sinir fibrillerinin, lenfosit ve makrofajlarla direkt bağlantıları vardır. Nöroeffektör kavşaklara çok yakın olan bu sinir fibrillerinden değişik türde nörotransmitter maddeler salgılanmaktadır. Bu transmitterler salındığı yerden daha uzaklara yayılarak merkezi sinir sistemi ile immun sistemin temas süresini uzatırlar<sup>1,2,5,22</sup>.



Şekil 1:

*İmmun sistemin sempatik noradrenerjik innervasyonunu gösteren çizim.*

Kemik iliğinde noradrenerjik sinirlerin pleksusları, damarlar boyunca devam eder ve parenşime dağılır. Timusta postganglionik sempatik sinir fibrilleri, superior servikal gangliondaki nöronlardan ve üst sempatik zincirden çıkarak timositlerin sonlandığı kortekste dallanır ve damarlar boyunca devam ederek kortikomedullar kavşağa karışır. Sekonder

lenfoid organlar, sempatik zincirdeki ganglionik hücrelerden veya kolleteral ganglionlardaki noradre-nerjik fibrillerden köken alır. Bu fibriller, daha sonra dalağın beyaz pulpasına ve lenf yumrularının parakortikal ve kortikal bölgesine dağılırlar<sup>5,13,23-25</sup>.

## Nörotransmitterler, Nöropeptidler ve İmmun Yanıt

Noradrenerjik sempatik sinir fibrilleri primer ve sekonder lenfoid dokuları, T lenfositleri ve antijen sunan hücreleri innerve ederler. Cerrahi veya kimyasal olarak yapılan sempatik denervasyonlar, dalaktaki norepinefrin düzeyinde %90 oranında azalmaya yol açar. Bu ise nörotransmitterlerin dalaktaki nöral kompartımandan farklılaşmasına işaret eder<sup>5,21,26,27</sup>. Elektriksel uyarım kullanılarak yapılan çalışmalarda, noradrenerjik transmitterler ve norepinefrinin yoğun olarak periarterioller lenfatik dokudaki spesifik lenfositlerle sinapsis yaptığı belirlenmiştir. Beta adreno-reseptörlerin (özellikle beta 2 alt sınıfı); B ve T lenfositler, monositler, makrofajlar ve granulositlerde bulunduğu bildirilmiştir<sup>5,21</sup>. Sempatotektomi yapılan erişkin kemiricilerde, beta adreno-reseptörlerin denervasyonu görülmektedir<sup>8</sup>. Lenfositlerde bulunan beta adreno-reseptörlerin immun düzenlemede etkili olması için cAMP ile bağlantılı çalışmaları gerektiği bildirilmektedir<sup>28</sup>. Norepinefrin, timustaki lenfositlerin yüzeylerinde bulunan beta adreno-reseptörlerle etkileşime girerek timositlerin mitogenezisini inhibe ettiği, hücre yüzeyindeki farklılaşmış antijeni tanıdığı ve in vitro şartlarda IgM yanıtını artırdığı rapor edilmektedir<sup>5</sup>. Kimyasal yolla sempatotektomi edilmiş erişkin kemiricilerde, sistemik olarak antijene karşı dalaktaki antikör cevabında azalma ve sitotoksik T lenfositlerde artış belirlenmiştir. Norepinefrinin ayrıca komplement sentezini ve makrofaj aktivasyonunu inhibe ettiği bildirilmektedir<sup>8,23,29</sup>. Kimyasal yolla sempatotektomi edilmiş kemiricilerde gecikmiş aşırı duyarlılıkta baskılanma ve lenfosit proliferasyonunda artışa yol açtığı belirlenmiştir. Duyarlı ratlarda deneysel olarak oluşturulan şiddetli otoimmun ensefalomyelitiste doğal öldürücü hücrelerin aktivitelerinde artış belirlenmiştir. Sekonder lenfoid organların da kısmen noradrenerjik etkinin altında olduğu bildirilmektedir<sup>5,30,31</sup>.

Norepinefrinin yanısıra diğer nörotransmitterlerin de lenfositlerle birlikte çalıştığı

ve immunitenin düzenlenmesinde yardımcı oldukları düşünülmektedir. Örneğin T ve B lenfositlerle makrofajların yüzeyinde substans P (SP), somatostatin ve vazoaaktif intestinal peptitler (VIP) için reseptörlerin olduğu bildirilmektedir<sup>5,16,24,32,33</sup>. Substans P damar permeabilitesini artırır, lokal vazodilatasyona yol açar ve lenfositlerin yangısal alana göç etmelerini uyandır. Substans P, mezenterik lenf yumruları, dalak ve Peyer plaklarında bulunur. Ayrıca SP, makrofajların fagositik aktivitesi ile polimorf nükleer lökositlerin kemotaksis yeteneklerini de artırır. Substans P, bir T hücre mitojeni olup, T hücrelerin lektinlere karşı cevabını artırır. Nörotoksinler tarafından (örneğin capsaicin) SP fibrillerinin denerve edilmesi, herpes zoster ve ratlarda görülen romotoid artritte yangıyı azaltır. Lenf yumrularında SP fibrillerinin selektif olarak denerve edilmesi ise ratlarda adjuvantlarla ortaya çıkarılan artritisi şiddetini azaltır. Lenfositler üzerinde bulunan somatostatinin aktif hale gelmesi halinde SP'nin fonksiyonu engellenir. Ayrıca somatostatinin, primer afferent nöronlarda bulunan SP'nin periferde salınmasını engellediği ve lenfositlerle monositler üzerinde direk etkisi olduğu bildirilmektedir<sup>5,18,19</sup>.

Vazoaaktif intestinal peptitler, genel olarak değişik immun fonksiyonları (örneğin T hücrelerinin baskılanması) inhibe ederler. T lenfositler üzerinde bulunan VIP reseptörlerinin azalması, mezenterik lenf yumruları ve Peyer plaklarında bulunan lenfositlerin, postkapiller venüllerde bulunan özelleşmiş endotelle etkileşmesini olumsuz yönde etkiler. VIP-sinir pleksusu, bağırsakla ilişkili lenfoid dokuda bulunmaktadır. Lenfositlerin bağırsakla ilgili dokuya göç etmesinde, VIP reseptörü ile bu bölgenin entegre olması savunma açısından önemlidir. Bu entegrasyonun bozulması bağırsakla ilişkili lenfoid mukozal savunma mekanizmasının bozulmasına neden olur<sup>3,5,16</sup>.

### Merkezi Sinir Sisteminde İmmun Reaksiyonun Tanınması

Beynin bazı bölgelerinde immun yanıtın şekillenmesi sırasında, nöronal düzeyde değişikliklerin olduğu gösterilmiştir. Antikor cevabın en üst düzeye çıktığı sırada, hipotalamus ve hipotalamik bölgedeki paraventriküler ve ventromedial nükleuslarda değişikliklerin olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından ortaya konmuştur. Monoaminlerin nörokimyasal olarak ölçülmesiyle

elde edilen veriler, merkezi sinir sisteminin organizmanın immun durumunu kontrol ettiğini göstermektedir<sup>5,15,20</sup>. Hipotalamustaki nöroepinefrin düzeyinin, antikor cevabın en üst düzeye çıktığı sırada azaldığı bildirilmiştir<sup>20</sup>. İmmunize edilmiş hayvanların beyindeki spesifik bölgelerin mikrodiseksiyon ile analizi sonucu, hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinde bulunan nöroepinefrin düzeyinin azaldığı saptanmıştır. Fakat hipotalamusun anterioru, mediali ve supraoptik nükleustaki nöroepinefrin düzeyinde değişme belirlenmemiştir<sup>13,20</sup>. Norepinefrinde görülen değişikliklerin düzenlenmesinde, inter-lökin-1 (IL-1) düzeyinin etkili olduğu bildirilmektedir. Bazı araştırmacılar, IL-1'in paraven-triküler nükleustaki nöroepinefrin düzeyini artırdığını bildirmişlerdir. İmmun yanıtın yükseldiği sırada nöroepinefrin ve serotonin düzeylerinin dorsal hipokampusta azaldığı ve buna karşı nükleus solitarius serebri'de arttığı belirlenmiştir. Monamin metabolizmasında ise değişme gözlenmemiştir. Ayrıca antikor düzeyinin düştüğü esnada herhangi bir değişme saptanamamıştır<sup>5,14,20</sup>.

Beyin immunitesinde meydana gelen değişikliklerin davranış üzerine de etkili olduğu bildirilmektedir. Örneğin hipofiz noksanlığına bağlı olarak gelişen cüce farelerde, normal kontrollere göre şartlı öğrenme hareketlerinde azalma olduğu bildirilmektedir<sup>2,9,12,17</sup>. Viral enfeksiyonu olan fareler ile immun kompleks hastalığı olan ratlarda, duygusal durumlarda ve öğrenme yeteneklerinde bazı değişmelerin gözlemlendiği bildirilmiştir<sup>5,31,34,35</sup>.

Sonuç olarak sinir ve immun sistemlerinin karşılıklı etkileşiminin ortaya konulması özellikle sinir sisteminde ortaya çıkan bozuklukların sağaltımında ve strese karşı konulmasında katkısı olacaktır.

### Kaynaklar

1. HAAS, H.S., SCHAUENSTEIN, K.: Immunity, hormones, and the brain. *Allergy*; 56(6), 470-7 (2001).
2. TRACEY, K.J., CZURA, C.J., IVANOVA, S.: Mind over immunity. *FASEB J.*, 15(9), 1575-6 (2001).
3. CUNHA, B.A.: Central nervous system infections in the compromised host: a diagnostic approach. *Infect.Dis.Clin.North.*, 15(2), 567-90 (2001).

4. DORSHKIND, K., HORSEMAN, N.D.: Anterior pituitary hormones, stress, and immune system homeostasis. *Bioessays*, 23(3), 288-94 (2001).
5. SIGAL, L.H., RON, Y.: *Immunology and Inflammation*. McGraw-Hill, Inc, New York, (1994).
6. RAIVICH, G., JONES, L.L., KLOSS, C.U., WERNER, A., NEUMANN, H., KREUTZBERG, G.W.: Immune surveillance in the injured nervous system: T-lymphocytes invade the axotomized mouse facial motor nucleus and aggregate around sites of neuronal degeneration. *J.Neurosci.*, 18(15), 5804-16 (1998).
7. PADOVAN, C.S., GERBITZ, A., SOSTAK, P., HOLLER, E., FERRARA, J.L., BISE, K., STRAUBE, A.: Cerebral involvement in graft-versus-host disease after murine bone marrow transplantation. *Neurology*, 56(8), 1106-8 (2001).
8. PLATA-SALAMAN, C.R.: Brain injury and immunosuppression. *Nat.Med.*, 4(7), 768-9 (1998).
9. HOFFMAN, S.A., SHUCARD, D.W., HARBECK, R.J.: The immune system can affect learning: chronic immune complex disease in a rat model. *J.Neuroimmunol.*, 86(2), 163-70 (1998).
10. GORDON, L.B., NOLAN, S.C., KSANDER, B.R., KNOFF, P.M., HARLING-BERG, C.J.: Normal cerebrospinal fluid suppresses the in vitro development of cytotoxic T cells: role of the brain microenvironment in CNS immune regulation. *J.Neuroimmunol.*, 88(1-2), 77-84 (1998).
11. BIEGLER, R., MCGREGOR, A., KREBS, J.R., HEALY, S.D.: A larger hippocampus is associated with longer-lasting spatial memory. *Proc.Natl.Acad.Sci.*, 98(12), 6941-4 (2001).
12. PHILIPS, M.F., MATTIASSON, G., WIELOCH, T., BJORKLUND, A., JOHANSSON, B.B., TOMASEVIC, G., MARTINEZ-SERRANO, A., LENZLINGER, P.M., SINSON, G., GRADY, M.S., MCINTOSH, T.K.: Neuroprotective and behavioral efficacy of nerve growth factor-transfected hippocampal progenitor cell transplants after experimental traumatic brain injury. *J.Neurosurg.*, 94(5), 765-4 (2001).
13. CLARK, D.A., MITRA, P.P., WANG, S.S.: Scalable architecture in mammalian brains. *Nature*, 411(6834), 189-93 (2001).
14. NUKINA, H., SUDO, N., AIBA, Y., OYAMA, N., KOGA, Y., KUBO, C.: Restraint stress elevates the plasma interleukin-6 levels in germ-free mice. *J.Neuroimmunol.*, 115(1-2), 46-52 (2001).
15. BERCZI, I.: The stress concept and neuroimmunoregulation in modern biology. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 851:3-12.3-12 (1998).
16. MILLER, A.H.: Neuroendocrine and immune system interactions in stress and depression. *Psychiatr.Clin.North Am.*, 21(2), 443-63 (1998).
17. PATKIN, E.L., VAIDO, A.I., KUSTOVA, M.E., SHIRIAEVA, N.V., LOPATINA, N.G.: [Single-strand DNA breaks in brain cells of different rat strains under normal condition and during exposure to stress]. *Tsitologiya*, 43(3), 269-73 (2001).
18. CUTOLO, M., VILLAGGIO, B., FOPPIANI, L., BRIATA, M., SULLI, A., PIZZORNI, C., FAELLI, F., PRETE, C., FELLI, L., SERIOLO, B., GIUSTI, M.: The hypothalamic-pituitary-adrenal and gonadal axes in rheumatoid arthritis. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 917:835-43.835-43 (2001).
19. CUTOLO, M., GIUSTI, M., FOPPIANI, L., SERIOLO, B., BRIATA, M., BISSO, A., FAELLI, F., FELLI, L., PRETE, C., PIZZORNI, C., SULLI, A.: The hypothalamic-pituitary-adrenocortical and gonadal axis function in rheumatoid arthritis. *Z.Rheumatol.*, 59 Suppl 2:II/65-9.II/65-9 (2001).
20. SCHLEIMER, R.P.: Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and allergic inflammation. *J.Allergy Clin.Immunol.*, 106(5 Suppl), S270-4 (2001).
21. HAYLEY, S., LACOSTA, S., MERALI, Z., VAN ROOIJEN, N., ANISMAN, H.: Central monoamine and plasma corticosterone changes induced by a bacterial endotoxin: sensitization and cross-sensitization effects. *Eur.J.Neurosci.*, 13(6), 1155-65 (2001).
22. SCHAUENSTEIN, K., RINNER, I., FELSNER, P., LIEBMANN, P., HAAS, H.S., WOLFLER, A., STEVENSON, R., WESTERMANN, J., COHEN, R.L., CHAMBERS, D.A.: The dialogue between the brain and immune system involves not only the HPA-axis. *Z.Rheumatol.*, 59 Suppl 2:II/49-53.II/49-53 (2001).
23. NADEAU, S., RIVEST, S.: The complement system is an integrated part of the natural innate immune response in the brain. *FASEB J.*, 15(8), 1410-2 (2001).
24. MUKHIDA, K., BAKER, K.A., SADI, D., MENDEZ, I.: Enhancement of sensorimotor behavioral recovery in hemiparkinsonian rats with intrastriatal, intranigral, and intrasubthalamic nucleus dopaminergic transplants. *J.Neurosci.*, 21(10), 3521-30 (2001).
25. CAI, D., SHEN, S., CHEN, X.: [Clinical and experimental research of *Epimedium brevicornum* in relieving neuroendocrino-immunological effect inhibited by exogenous glucocorticoid]. *Zhongguo.Zhong.Xi.Yi.Jie.He.Za.Zhi.*, 18(1), 4-7 (1998).
26. ALAEDINI, A., WIRGUIN, I., LATOV, N.: Ganglioside agglutination immunoassay for rapid

- detection of autoantibodies in immune-mediated neuropathy. *J.Clin.Lab.Anal.*, 15(2), 96 (2001).
27. WALSKI, M., GAJKOWSKA, B.: The changes in the ultrastructure of the cerebrovascular junction after traumatic injury of the cerebral cortex in rats. *Neuroendocrinol.Lett.*, 22(1), 19-26 (2001).
  28. VOGT WEISENHORN, D.M., ROBACK, L.J., KWON, J.H., WAINER, B.H.: Coupling of cAMP/PKA and MAPK signaling in neuronal cells is dependent on developmental stage. *Exp.Neurol.*, 169(1), 44-55 (2001).
  29. DI NAPOLI, M.: Systemic complement activation in ischemic stroke. *Stroke*, 32(6), 1443-8 (2001).
  30. SIXT, M., ENGELHARDT, B., PAUSCH, F., HALLMANN, R., WENDLER, O., SOROKIN, L.M.: Endothelial cell laminin isoforms, laminins 8 and 10, play decisive roles in T cell recruitment across the blood-brain barrier in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J.Cell Biol.*, 153(5), 933-46 (2001).
  31. JAING, T.H., LIN, K.L., CHIU, C.H., LO, W.C., WU, P.L.: Acute disseminated encephalomyelitis in autoimmune hemolytic anemia. *Pediatr.Neurol.*, 24(4), 303-5 (2001).
  32. HIROOKA, Y., TAGAKI, J., IKAI, R., KAWAI, H., NAKAMURA, R., NAKAYASHIKI, A., HABU, S., OTAKE, K., MORI, Y., GOTOH, M., NOGIMORI, T.: Radioimmunoassay for somatostatin receptor type 2. *Endocr.Regul.*, 31-4 (2001).
  33. SORTWELL, C.E., CAMARGO, M.D., PITZER, M.R., GYAWALI, S., COLLIER, T.J.: Diminished survival of mesencephalic dopamine neurons grafted into aged hosts occurs during the immediate postgrafting interval. *Exp.Neurol.*, 169(1), 23-9 (2001).
  34. DORRIES, R.: The role of T-cell-mediated mechanisms in virus infections of the nervous system. *Curr.Top.Microbiol.Immunol.*, 253:219-45.219-45 (2001).
  35. ANDERSON, J.R.: The mechanisms of direct, virus-induced destruction of neurons. *Curr.Top.Microbiol.Immunol.*2001;253:15-33., 253:15-33 (2001).