

Ανασκόπηση Review

Νευρο-ενδοκρinoλογία του stress και της φλεγμονής ανοσολογικής αρχής

Ε. Καρανίκας, Ι. Γκιουζέπας

Β' Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική, ΑΠΘ, Ψυχιατρική Κλινική 424 ΓΣΝΕ, Θεσσαλονίκη

Ψυχιατρική 2008, 19:43-51

Η στενή αλληλεπίδραση οργανικών και ψυχικών παραγόντων στη δημιουργία του παθογενετικού μηχανισμού, που υπόκειται στην αρχική εκδήλωση και διαμορφώνει την πορεία μιας νόσου, καθίσταται περισσότερο φανερή από ποτέ. Το θεωρητικό πλαίσιο της συμμετοχής παραμέτρων από την ψυχική σφαίρα και της ακόλουθης ενεργοποίησης εγκεφαλικών συστημάτων-κέντρων του stress στη διαμόρφωση του οργανικού υπόβαθρου μιας νόσου, διαρκώς εμπλουτίζεται με καινούρια ευρήματα. Το ίδιο συμβαίνει και με τη μελέτη της οργανικότητας στην πορεία ψυχικών νοσημάτων. Σε αυτή τη διαδικασία συμβάλλει η διεύρυνση γνωστικών πεδίων, όπως αυτών της νευροενδοκρινολογίας και της ψυχοανοσολογίας, που φωτίζουν όλο και περισσότερο τη συνάφεια του ψυχοσυναισθηματικού status και των στρεσογόνων γεγονότων με την παθοφυσιολογία των οργανικών συστημάτων. Στο παρόν άρθρο ανασκοπούνται τα πρόσφατα ευρήματα που αφορούν στους νευροενδοκρινικούς μηχανισμούς του stress και της φλεγμονής και παρατίθενται συσχετίσεις με ανοσολογικού χαρακτήρα φαινόμενα.

Λέξεις ευρετηρίου: Stress, νευροενδοκρινικός, φλεγμονή, CRH, υποθαλαμο-υποφυσιακο-επινεφρικός άξονας, αυτόνομο νευρικό σύστημα, κορτιζόλη, λεμφοκύτταρα.

Εισαγωγή

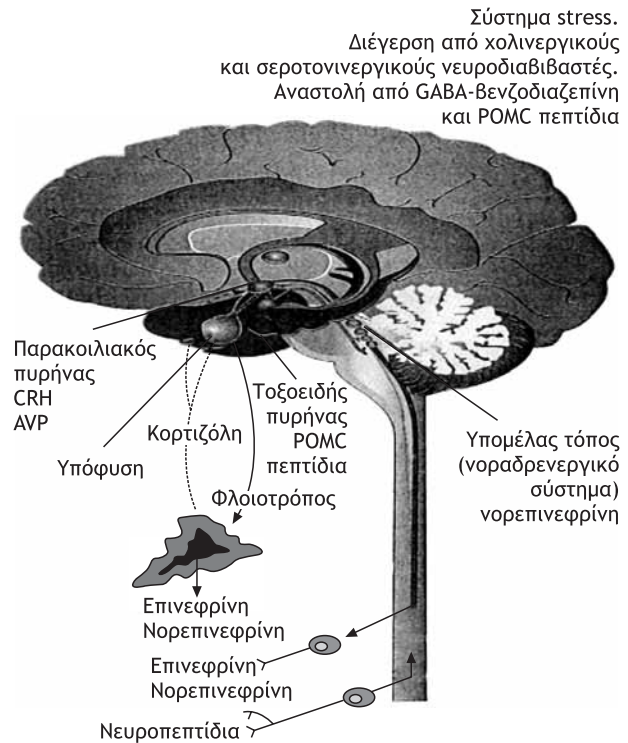
Το νευροενδοκρινικό και το ανοσοποιητικό σύστημα παίζουν σημαντικό ρόλο στην προσαρμογή του οργανισμού στις περιβαλλοντικές συνθήκες και τελικά στην επιβίωσή του.^{1,2} Κάθε στρεσογόνος παράγοντας ή απειλή στη σταθερότητα ή ομοιοστάση στο εσωτερικό περιβάλλον αντιμετωπίζονται με ένα σύνολο προσαρμοστικών εκδηλώσεων του οργανισμού που αποκαλείται απόκριση προσαρμογής (adaptive response). Ο διαμεσολαβητής αυτής της απόκρισης στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) είναι το σύστημα του stress, με κύρια συστατικά του την ορμόνη απελευθέρωσης της κορτικοτροπίνης (CRH)/αργινίνη-βαζοπρεσίνη (AVP) και τον υπομέλινα τόπο-νορεπινεφρίνη (LC-NE)/αυτόνομους (συμπαθητικούς) νευρώνες του υποθαλάμου και του στέλεχους. Αυτά, αντίστοιχα, ρυθμίζουν τις περιφερικές δραστηριότητες του υποθαλαμο-υποφυσιακό-επινεφριδικού (ΥΥΕ) άξονα και το συστηματικό/επινεφριδικό-μυελικό συμπαθητικό νευρικό σύστημα (ΣΝΣ). Ενεργοποίηση του ΥΥΕ άξονα και του (LC-NE)/αυτόνομου συστήματος καταλήγουν σε συστηματικές αυξήσεις των γλυκοκορτικοειδών και των κατεχολαμινών αντίστοιχα, που δρουν συνεργικά στη διατήρηση της ομοιοστάσης.

Οργάνωση και δομή του συστήματος του stress

Ο ΥΥΕ άξονας και το ΣΝΣ είναι τα περιφερικά σκέλη του συστήματος του stress των οποίων η κύρια λειτουργία είναι η διατήρηση της βασικής και της σχετιζόμενης με το stress ομοιοστάσης.^{1,2} Αντίστοιχα, τα κεντρικά συστατικά του συστήματος εντοπίζονται στο μεταϊχμιακό σύστημα, τον υποθάλαμο και το εγκεφαλικό στέλεχος (εικόνα 1).

Αυτά περιλαμβάνουν μικροκυτταρικούς νευρώνες των παρακοιλιακών πυρήνων του υποθαλάμου, που εκκρίνουν CRH και AVP, τους CRH νευρώνες των παραγιγαντοκυτταρικών και παραβραγχιακών πυρήνων του προμήκη και τους A1, A2, A3 και A6 (LC), κυρίως νοραδρενεργικούς κυτταρικούς σχηματισμούς, στον προμήκη και τη γέφυρα.

Καθένας από τους παρακοιλιακούς πυρήνες έχει 3 μικροκυτταρικές διαιρέσεις: ένα μέσο σχηματισμό, που παράγει κυρίως CRH, που προβάλλει και εκκρίνει στο υποφυσιακό πυλαίο σύστημα· ένα ενδιάμεσο σχηματισμό, που παράγει κυρίως AVP και επίσης προβάλλει στο υποφυσιακό πυλαίο σύστημα· και έναν



Εικόνα 1. Κύρια στοιχεία κεντρικού και περιφερικού συστήματος του stress (Από G Chrousos. Review Article: The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995, 20:1351-1362).

πλάγιο σχηματισμό, που κυρίως παράγει CRH και εννεурώνει νοραδρενεργικούς και άλλους νευρώνες του συστήματος του stress, στο στέλεχος. Μερικοί μικροκυτταρικοί νευρώνες περιέχουν και εκκρίνουν αμφότερα CRH και AVP. Άλλοι παρακοιλιακοί CRH νευρώνες προβάλλουν και εννεурώνουν νευρώνες του κεντρικού συστήματος του stress, που περιέχουν προοπιομελανινοκορτίνη (POMC), στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου, καθώς και νευρώνες σε περιοχές ελέγχου του πόνου στο ρομβοειδή εγκέφαλο. Ενεργοποίηση του συστήματος του stress προκαλεί, μέσω της CRH, έκκριση POMC και άλλων οπιοειδών πεπτιδίων που στοχεύουν στην αναλγησία.³ Αυτά τα πεπτιδία ταυτόχρονα δρουν ανασταλτικά στο σύστημα του stress με την καταστολή της έκκρισης CRH και νοραδρεναλίνης.

Η CRH, ακόμα, διεγείρει την έκκριση φλοιοτρόπου ορμόνης (ACTH) των φλοιοτρόπων κυττάρων στην πρόσθια υπόφυση.

Κάθε ώρα, οι μικροκυτταρικοί νευρώνες εκκρίνουν 2-3 σύγχρονες ώσεις CRH και AVP στο υποφυσιακό

φλεβικό σύστημα.⁴ Νωρίς το πρωί, όταν οι ώσεις είναι στην κορύφωσή τους, αυξάνεται η εκκρινόμενη ποσότητα ACTH και κορτιζόλης. Ανάλογα με τον τύπο του stress, άλλοι παράγοντες όπως η AVP μακροκυτταρικής προέλευσης, η αγγιοτενσίνη II, διάφορες κυτταροκίνες και λιπιδιακοί παράγοντες της φλεγμονής εκκρίνονται και λειτουργούν στο επίπεδο της υπόφυσης, του υποθαλάμου ή/και των επινεφριδίων του ΥΥΕ άξονα ενισχύοντας τη δραστηριότητά του.⁵

Η κυκλοφορούσα ACTH υποφυσιακής προέλευσης είναι το κλειδί ρυθμιστής της έκκρισης γλυκοκορτικοειδών από τα επινεφρίδια.⁶ Άλλες ορμόνες (όπως οι κατεχολαμίνες, το νευροπεπτίδιο Υ και η CRH που προέρχεται από το μυελό των επινεφριδίων) επηρεάζουν επιπρόσθετα την έκκριση των γλυκοκορτικοειδών.

Το ΣΝΣ, που εξορμάται από πυρήνες στο εγκεφαλικό στέλεχος, αναπτύσσει προγαγγλιακές φυγόκεντρες ίνες που καταλήγουν στα γάγγλια που εντοπίζονται αμφοτερόπλευρα παρασπονδυλικά. Από αυτά τα γάγγλια, μεταγαγγλιακές συμπαθητικές ίνες εξορμούνται, διατρέχουν και εννευρώνουν τους ιστούς. Αν και οι περισσότερες μεταγαγγλιακές συμπαθητικές ίνες εκκρίνουν νοραδρεναλίνη, υπάρχουν επιπλέον υποπληθυσμοί νευρώνων που εκκρίνουν άλλες ενεργές ουσίες, όπως το νευροπεπτίδιο Υ και τη CRH.

Λειτουργικά, τα CRH και LC-NE συστήματα φαίνεται να συμμετέχουν σε ένα θετικό, αμοιβαία ελεγχόμενο σύστημα ανάδρασης έτσι ώστε η ενεργοποίηση του ενός συστήματος τείνει να ενεργοποιεί και το άλλο.^{1,2} Αυτό περιλαμβάνει προβολές των νευρώνων που περιέχουν CRH, από τους πλάγιους παρακοιλιακούς πυρήνες στο κεντρικό συμπαθητικό σύστημα και αντίστροφα, προβολές από κατεχολαμινεργικές ίνες από το LC-NE σύστημα, διαμέσου του ανιόντος νοραδρενεργικού δεματίου, στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου.

Αυτορρυθμιστικά υπερβραχεία αρνητικά αναδραστικά συστήματα, επίσης, είναι παρόντα σε αυτούς τους νευρώνες, με τις CRH και νοραδρενεργικές παράπλευρες ίνες να δρουν με ανασταλτικό τρόπο στους προσυναπτικούς CRH και α2-νοραδρενεργικούς υποδοχείς, αντίστοιχα.

Ενεργοποίηση του συστήματος του stress οδηγεί σε προσαρμοστικές συμπεριφορικές και σωματικές αλλαγές.^{1,2} Κεντρικά, οι συμπεριφορικές αλλαγές περιλαμβάνουν βελτιωμένη εγρήγορση και επιταχυμένα κινητικά αντανακλαστικά, βελτίωση της προσοχής και άλλων γνωστικών λειτουργιών, μειωμένη ανάγκη

για πρόσληψη τροφής και σεξουαλικής συμπεριφοράς και αυξημένη ικανότητα για ανοχή στον πόνο. Περιφερικά, η ενεργοποίηση του συστήματος του stress καταλήγει σε αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα που σχετίζεται με αλλαγές στην καρδιαγγειακή λειτουργία, το μεταβολισμό και την τροποποίηση της ανοσιακής και φλεγμονώδους αντίδρασης.

Η φλεγμονώδης αντίδραση ανοσολογικής αρχής

Κάθε ανοσολογική απόκριση (immune response), καταρχήν, περιλαμβάνει την αναγνώριση ενός παθογόνου οργανισμού ή/και στοιχείου και, σε δεύτερη φάση, την οργάνωση μιας αντίδρασης ενάντια σε αυτό. Γενικά, οι τύποι ανοσολογικής απόκρισης περιλαμβάνονται σε δύο ευρείες κατηγορίες: τη μη ειδική (φυσική) και την ειδική (επίκτητη) ανοσιακή απόκριση.⁷ Τα φαγοκυτταρικά κύτταρα (όπως δενδριτικά κύτταρα, μονοκύτταρα, μακροφάγα, και πολυμορφοπύρηνα ουδετερόφιλα) που εκκινούν τη μη ειδική ανοσολογική απόκριση, παράγουν σύνολο προαγωγών τη φλεγμονή κυτταροκινών, όπως ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α), η ιντερλευκίνη-1 (IL-1) και η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), με τη μορφή καταρράκτη που ενισχύει την τοπική φλεγμονώδη απόκριση και μηνύει στο ΚΝΣ την επερχόμενη φλεγμονώδη απόκριση.

Οι ανοσολογικές αποκρίσεις ρυθμίζονται από αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (Antigen Presenting Cells, APC, όπως τα μονοκύτταρα/μακροφάγα, τα δενδριτικά κύτταρα και άλλα φαγοκύτταρα που είναι στοιχεία της μη ειδικής ανοσίας) και από πρόσφατα περιγραφέντα υποσύνολα λεμφοκυττάρων, τα Τ βοηθητικά τύπου 1 (T_H1) και τα Τ βοηθητικά τύπου 2 (T_H2) που είναι συστατικά της ειδικής ανοσίας. Τα T_H1 κύτταρα, κυρίως εκκρίνουν ιντερφερόνη-γ (IFN-γ), IL-2 και TNF-α, και προάγουν την κυτταρική ανοσία, ενώ τα T_H2 κύτταρα εκκρίνουν διαφορετική σειρά κυτταροκινών, κυρίως τις IL-4, IL-10 και IL-13, προάγοντας τη χυμική ανοσία.⁷

Τα T_H κύτταρα, έχουν ρυθμιστικές λειτουργίες, όπως το να αλληλεπιδρούν με τα Β-λεμφοκύτταρα και να τα βοηθούν να διαιρεθούν, να διαφοροποιηθούν και να παράξουν αντισώματα. Ακόμα, τα T_H κύτταρα αλληλεπιδρούν με μονοπύρηνα λεμφοκύτταρα και τα βοηθούν να καταστρέψουν ενδοκυττάρια παθογόνα στοιχεία. Ένα άλλο υποσύνολο Τ-λεμφοκυττάρων, τα Τ-κατασταλτικά-κυτταροτοξικά, T_S-C κύτταρα, είναι υπεύθυνα για την καταστροφή των

κυττάρων ξενιστών που έχουν προσβληθεί από ιούς ή άλλα ενδοκυττάρια παθογόνα στοιχεία.

Σε περίπτωση ενεργού φλεγμονής, η συνοδός αλληλουχία γεγονότων με τη διαστολή μικροαγγείων, εξίδρωση πλάσματος, ενεργοποίηση ανοσολογικών κυττάρων και παραγωγή κυτταροκινών, νευροπεπτιδίων και λιπιδιακών παραγόντων της φλεγμονής, που συνήθως είναι κλινικά σιωπηλή, προκαλεί κατά περίπτωση ενεργοποίηση του συστήματος του stress ή/και συστηματικά σημεία και συμπτώματα.

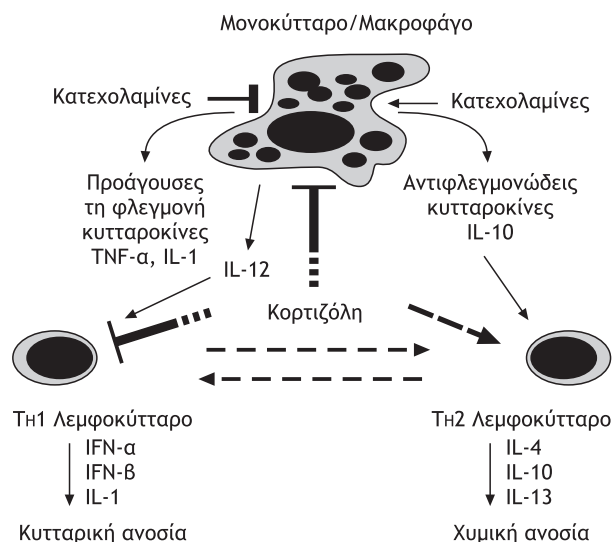
Οι φυγόκεντρες οδοί του συμπαθητικού/μυελοεπινεφριδικού συστήματος συμμετέχουν στις αλληλεπιδράσεις του ΥΓΕ άξονα και της ανοσολογικής/φλεγμονώδους αντίδρασης με την αμοιβαία σύνδεση με το σύστημα CRH, μέσω της λήψης και εκπομπής χυμικών και νευρικών ανοσιακών σημάτων από την περιφέρεια, με την πυκνή εννεύρωση λεμφικών οργάνων και με την πρόσβαση σε όλα τα σημεία της φλεγμονής μέσω μεταγαγγλιακών συμπαθητικών νευρικών ινών. Το ANΣ, με την ενεργοποίηση μέσω του stress, ασκεί απευθείας τις δράσεις του σε ανοσιακά όργανα, που μπορεί να είναι ανοσοκατασταλτικές ή αμφότερες ανοσοενισχυτικές και αντιφλεγμονώδεις.⁵

Δράσεις του ΥΓΕ άξονα και του ΣΝΣ στις φλεγμονώδεις και ανοσοδογικές αντιδράσεις

Επινεφριδικές ορμόνες

Οι αντιφλεγμονώδεις και ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες καθιστούν τα γλυκοκορτικοειδή ανεκτίμητης αξίας θεραπευτικούς παράγοντες σε πληθώρα ασθενειών.⁸ Ο υποδοχέας των γλυκοκορτικοειδών είναι μία πρωτεΐνη 777 αμινοξέων με τρεις κύριες λειτουργικές περιοχές και πολλές υποπεριοχές. Τα γλυκοκορτικοειδή καταστέλλουν την παραγωγή TNF- α , IFN- γ , και IL-2 *in vitro* και *in vivo* σε ζώα και ανθρώπους.² Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες προτείνουν ότι τα γλυκοκορτικοειδή καταστέλλουν την παραγωγή της IL-12, του κύριου επαγωγέα της T_H1 απόκρισης, *in vitro* και *ex vivo*.⁷ Επειδή η IL-12 δρα εξαιρετικά ισχυρά στην παραγωγή της IFN- γ και την αναστολή στη σύνθεση IL-4 από τα T λεμφοκύτταρα, η αναστολή της παραγωγής της IL-12 μπορεί να αντιπροσωπεύει μείζονα οδό μέσω της οποίας τα γλυκοκορτικοειδή επιδρούν στην ισορροπία T_H1/T_H2 (εικόνα 2).

Πολλαπλές κερκίδες ανοσολογικές λειτουργίες προκαλούν ημερήσιες αλλαγές στην πορεία ασθενειών που αντιστοιχούν στις ημερήσιες διακυμάνσεις των γλυκοκορτικοειδών του πλάσματος.⁹ Για παράδειγμα,



Εικόνα 2. Δράσεις κορτιζόλης στην κυτταρική και χυμική ανοσία. (Από Bornstein RS, Chrousos GP. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Stress and Critical Illness. Chapter 229. In: Becker KL. *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. 3rd ed. Philadelphia, Lippincot & Williams, 2001:2087–2093.)

η αντίδραση καθυστερημένης υπερευαισθησίας, που ανταποκρίνεται ιδιαίτερα στα γλυκοκορτικοειδή, είναι πιο έντονη το βράδυ, όταν η έκκριση γλυκοκορτικοειδών είναι χαμηλή. Αντίστοιχα, είναι λιγότερο έντονη το πρωί, όταν η έκκριση είναι υψηλή.

Υποφυσιακές ορμόνες

Οι υποφυσιακές ορμόνες του ΥΓΕ άξονα, ACTH και β-ενδορφίνη¹⁰ έχουν ανοσοενισχυτικές και προάγουσες τη φλεγμονή ιδιότητες. Η β-ενδορφίνη, που εκκρίνεται στις εστίες φλεγμονής, είναι ισχυρό τοπικό αναλγητικό. Άγνωστη είναι η συμμετοχή των κυκλοφορούντων και τοπικά παραγόμενων ACTH και β-ενδορφίνης στη διαδικασία της φλεγμονής καθώς επίσης και τα σημεία παραγωγής αυτών.

Υποθαλαμικές ορμόνες

Οι πρωταρχικοί υποθαλαμικοί ρυθμιστές του ΥΓΕ άξονα, CRH και η AVP έχουν προάγουσες τη φλεγμονή δράσεις *in vitro* και *in vivo*.¹¹ Σε αυτήν την κατεύθυνση κινείται η διαπίστωση ότι ενδο-εγκεφαλοκοιλιακή χορήγηση CRH παράγαγε αποκρίσεις που χαρακτηρίζουν την κατάσταση του stress. Η CRH και οι CRH υποδοχείς έχουν βρεθεί σε πολλές περιοχές του εγκεφάλου εξω-υποθαλαμικά, όπως στο μεταιχμιακό σύστημα, σε κεντρικές περιοχές του ΣΝΣ και στο νωτιαίο μυελό. Δεσμευτικές περιοχές της CRH βρί-

σκονται ακόμη σε περιφερειακούς ιστούς, όπως στο μυελό των επινεφριδίων, την καρδιά, τον προστάτη, το ήπαρ, τα νεφρά και τους όρχεις. Υπάρχουν δύο διαφορετικοί υποτύποι CRH υποδοχέων, ο CRH-υποδοχέας 1 (CRH-R1) και ο CRH-υποδοχέας 2 (CRH-R2), που εκφράζονται από διαφορετικά γονίδια.⁵ Ο CRH-R1 αφθονεί στην πρόσθια υπόφυση και παίζει κρίσιμο ρόλο στην εισαγωγή της οξείας φάσης της επαγόμενης από το stress απόκρισης του ΥΓΕ άξονα ενώ ο CRH-R2 υποτύπος εντοπίζεται κύρια στα περιφερικά αγγεία, στην καρδιά και σε υποφλοιώδεις εγκεφαλικές περιοχές και σχετίζεται λειτουργικά με τη φάση αποκατάστασης της απόκρισης του ΥΓΕ άξονα.¹²

Έτσι, η παλιότερα αποκαλούμενη και ως «άνοσος» (immune) CRH, εντοπίζεται και σε εξω-εγκεφαλικές περιοχές, όπως στα ανοσολογικά βοηθητικά κύτταρα και στις φλεγμονώδεις εκκρίσεις. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί ο εντοπισμός της CRH και στο αρθρικό υγρό ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και στο θυρεοειδή αδένια ασθενών με θυρεοειδίτιδα Hashimoto.¹³ Ακόμα, η CRH, το m-RNA της ή και τα δύο, είναι παρόντα στα κυκλοφορούντα λευκοκύτταρα και στα κύτταρα θύμου και σπλήνα. Αντισώματα έναντι της CRH μειώνουν τη φλεγμονή και ασκούν ανοσοσυνοδευτική δράση στον TNF- α , μια προάγουσα τη φλεγμονή κυτταροκίνη.¹¹ Οι συγκεντρώσεις της CRH στις φλεγμονώδεις εστίες είναι τόσο υψηλές όσο και στο υποφυσιακό πυλαίο σύστημα.

Κατεχολαμίνες

Οι κατεχολαμίνες λειτουργούν ως σύστημα συναγερμού του οργανισμού και ελαττώνουν τις νευροφυτικές λειτουργίες, όπως την πείνα και τον ύπνο, ενώ αυξάνουν τις αυτόνομες και νευροενδοκρινικές αποκρίσεις στο stress, συμπεριλαμβανομένης και της απόκρισης του ΥΓΕ άξονα. Η νοραδρεναλίνη ενεργοποιεί την αμυγδαλή, τον κύριο σχηματισμό για τις σχετιζόμενες με φόβο συμπεριφορές, και βελτιώνει τη μακράς διάρκειας αποθήκευση των αρνητικά επενδυμένων συναισθηματικών μνημών στον ιππόκαμπο και το ραβδωτό εγκέφαλο.⁵

Το ΣΝΣ και οι κατεχολαμίνες επιδρούν στην κυκλοφορία των λεμφοκυττάρων. Βραχυπρόθεσμα (<30 min), οι κατεχολαμίνες κινητοποιούν τα κύτταρα φυσικούς φονείς (NK) από τους χώρους άθροισής τους, ενώ σε μακροχρόνια βάση, οι κατεχολαμίνες μειώνουν τον αριθμό των λεμφοκυττάρων, ειδικότερα των NK κυττάρων, στο περιφερικό αίμα. *In vitro* και *in vivo* μελέτες,^{7,14} αποκάλυψαν ότι οι κατεχολαμίνες είτε σε βραχεία είτε σε χρόνια βάση, ρυθμίζουν την

αναστολή της δραστηριότητας των NK κυττάρων. Υπάρχουν ενδείξεις¹⁴ που προτείνουν ότι το stress, που συνοδεύεται από αυξημένα επίπεδα περιφερικών κατεχολαμινών, αναστέλλει πολλαπλά στοιχεία της κυτταρικής ανοσίας και ιδιαίτερα τη δραστηριότητα των NK κυττάρων, δράση που ρυθμίζεται κυρίως από τον CRH-ΣΝΣ άξονα.

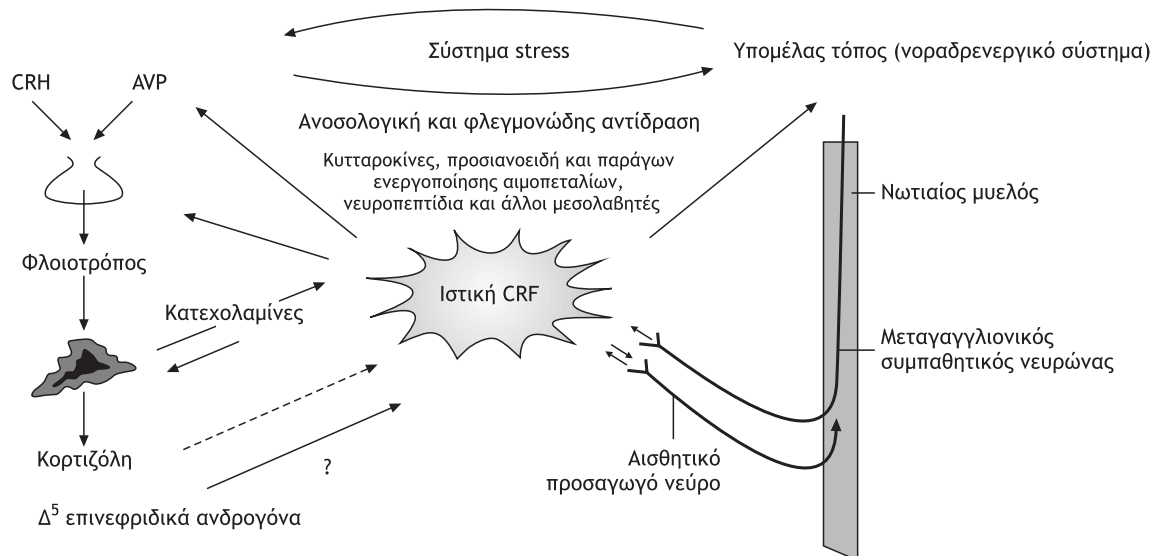
Επιπλέον οι κατεχολαμίνες φαίνεται να οδηγούν προς μία T_H2 αλλαγή στο επίπεδο αμοτέρων των APC και T_H1 κυττάρων.⁷ Πρόσφατα, καταδείχθηκε ότι η νοραδρεναλίνη και η αδρεναλίνη ισχυρά ανέστειλαν ή ευόδωναν την παραγωγή IL-12 και IL-10, αντίστοιχα, σε καλλιέργειες ανθρωπίου αίματος.^{14,15} Οι β-αδρενεργικοί υποδοχείς εκφράζονται στα T_H1 κύτταρα αλλά όχι στα T_H2. Αυτό παρέχει μία επιπρόσθετη μηχανιστική βάση για τη διαφορική δράση των κατεχολαμινών στις T_H1/T_H2 λειτουργίες.

Δράσεις του stress και της ανοσιακής αρχής φλεγμονώδους αντίδρασης στον ΥΓΕ άξονα και στο ΣΝΣ

Πολλαπλοί μεσολαβητές-ουσίες στη γενική κυκλοφορία παίζουν σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση του ΥΓΕ άξονα στη διάρκεια του stress/φλεγμονής. Ο αρχικά αποκαλούμενος «ιστικός εκλυτικός παράγοντας της κορτικοτροπίνης» (tissue corticotropin-releasing factor),¹⁶ είναι στην πραγματικότητα διαφορετικός από την «άνοσο» CRH, που φυσιολογικά δεν διαχέεται στη γενική κυκλοφορία. Στην πραγματικότητα, είναι μείγμα κυτταροκινών και άλλων ουσιών που μετέχουν στην ανοσιακή και φλεγμονώδη αντίδραση (εικόνα 3).

Τρεις κυτταροκίνες –ο TNF- α , η IL-1 και η IL-6– μετέχουν στη διεγερτική δραστηριότητα του ΥΓΕ άξονα. Κάποιες από τις διεγερτικές δράσεις των κυτταροκινών στον ΥΓΕ άξονα ασκούνται έμμεσα από την ενεργοποίηση κεντρικών κατεχολαμινεργικών οδών. Ακόμα, ενεργοποίηση περιφερικών, σωματοαισθητικών και σπλαχνικών ανιουσών νευρικών ινών οδηγεί στη διέγερση αμφότερων των κατεχολαμινεργικών και CRH νευρωνικών συστημάτων μέσω ανιουσών νωτιαίων οδών.

Αντίστροφα, ενεργοποίηση του ΥΓΕ άξονα έχει ανασταλτική δράση στη φλεγμονώδη/ανοσολογική απόκριση δεδομένου ότι τα στοιχεία της ανοσολογικής απόκρισης αναστέλλονται από την κορτιζόλη. Μεταβολές στην κυκλοφορία και τη λειτουργία των λευκοκυττάρων, μειώσεις στην παραγωγή κυτταροκινών και μεσολαβητών της φλεγμονής και αναστολή



Εικόνα 3. Διαντιδράσεις μεταξύ του συστήματος του stress και της ανοσολογικά ρυθμιζόμενης φλεγμονής. (Από G Chrousos. Review Article: The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995, 20:1351–1362).

στη δράση των τελευταίων σε ιστούς στόχους αποτελούν κάποιες από τις κύριες ανοσοκατασταλτικές δράσεις των γλυκοκορτικοειδών.¹⁷

Το απαγωγό συμπαθητικό/επινεφριδομυελικό σύστημα συμμετέχει στις αλληλεπιδράσεις του ΥΓΕ άξονα και της ανοσολογικής/φλεγμονώδους απόκρισης.

Διαταραχές στην αλληλεπίδραση ΥΓΕ άξονα και ανοσολογικής αρχής φλεγμονής

Ελλείματα στον ΥΓΕ άξονα και/ή στο ΣΝΣ

Η υπερβολική απάντηση του ΥΓΕ άξονα στη φλεγμονή μπορεί να μιμηθεί την κατάσταση stress ή να προκαλέσει υπερκορτιζολαιμία. Έτσι, μπορεί να αυξηθεί η ευαλωτότητα σε λοιμώδεις παράγοντες και όγκους αλλά και να αυξηθεί η αντίσταση σε αυτοάνοσες ή φλεγμονώδεις παθήσεις. Αντίστροφα, ελαττωματική (μειωμένη) απάντηση του άξονα μπορεί να προκαλέσει έλλειψη γλυκοκορτικοειδών και έτσι να οδηγήσει σε αντίσταση σε λοιμώξεις και νεοπλασίες, αλλά και σε αυξημένη ευαλωτότητα σε αυτοάνοσες ή φλεγμονώδεις παθήσεις.

Πράγματι, τέτοιες ιδιότητες αναγνωρίστηκαν στους επίμυες Fischer & Lewis, σε δυο είδη επίμυων γνωστά για την αντίσταση (Fischer) ή την ευαλωτότητά τους (Lewis) στις φλεγμονώδεις νόσους.¹⁸ Η απαντητικότητα του ΥΓΕ άξονα σε φλεγμονώδεις

ερέθισμα είναι μειωμένη στους επίμυες Lewis ενώ είναι αυξημένη στους επίμυες Fischer. Οι επίμυες Lewis είναι ευάλωτοι σε πειραματικά προκαλούμενη φλεγμονώδη νόσο, ενώ οι Fischer είναι ανθεκτικοί στην παραπάνω κατάσταση. Στους επίμυες Lewis, οι υποθαλαμικοί CRH νευρώνες αποκρίνονται φτωχά σε όλους τους διεγερτικούς νευροδιαβιβαστές¹⁹ και η συνολική απόκριση του ΥΓΕ άξονα είναι μειωμένη. Αυτά τα ζώα έχουν χρονίως αυξημένη την AVP και συμπεριφορά παρόμοια με την άτυπη κατάθλιψη στους ανθρώπους, μία κατάσταση που χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα έκκρισης υποθαλαμικής CRH.

Υπάρχει παραλληλισμός των διαταραχών στους επίμυες Lewis με διαταραχές που παρουσιάζονται σε ανθρώπους. Σε ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα έχουν σημειωθεί χαμηλές ή φυσιολογικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα ACTH και κορτιζόλης, παρά την αυξημένη συγκέντρωση στο πλάσμα IL-1 και IL-6. Παρόμοια με τους επίμυες Lewis, οι ασθενείς αυτοί έχουν σταθερά αυξημένη συγκέντρωση AVP στο πλάσμα. Οι φλεγμαίνουσες αρθρώσεις ασθενών με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, όπως οι αρθρώσεις επίμυων Lewis με αρθρίτιδα επαγόμενη από πεπτιδογλυκάνες στρεπτοκοκκικού κυτταρικού τοιχώματος, περιέχουν σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις CRH. Οι παραπάνω διαταραχές δεν παρατηρούνται σε ασθενείς με οστεομυελίτιδα (φλεγμονώδης νόσος) ή εκφυλιστική οστεοαρθρίτιδα.

Παθοφυσιολογία ΥΓΕ άξονα και ψυχικές διαταραχές

Επιπλέον των προαναφερομένων διαταραχών, μεταβολές στο σύστημα του stress μπορεί να ευθύνονται για την εμφάνιση ψυχικών διαταραχών. Έτσι υπάρχουν ενδείξεις που προτείνουν πρωτογενή και αιτιολογικό ρόλο της αυξημένης ΥΓΕ δραστηριότητας στην κατάθλιψη.²⁰ Τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης πλάσματος και σιέλου, η αυξημένη έκκριση ελεύθερης κορτιζόλης ούρων, η αμβλυμένη (blunted) καταστολή κορτιζόλης ορού μετά χορήγηση δεξαμεθαζόνης, η μειωμένη λειτουργία των υποδοχέων κορτικοστεροειδών, η ενισχυμένη επινεφριδική απόκριση μετά χορήγηση ACTH, η αμβλυμένη υποφυσιακή απόκριση ACTH μετά χορήγηση CRH, η διόγκωση υπόφυσης και επινεφριδίων παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς που πάσχουν από κατάθλιψη.²¹⁻²⁴ Η συνδυασμένη δοκιμασία μετά χορήγηση δεξαμεθαζόνης/CRH δεν ανιχνεύει μόνο, με υψηλή ευαισθησία, διαταραχή στη λειτουργία του ΥΓΕ άξονα στην κατάθλιψη, αλλά η αύξηση στην έκκριση κορτιζόλης κατά τη δοκιμασία συσχετίζεται κατά 4-6 φορές με υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής σε σχέση με καταθλιπτικούς που επέδειξαν φυσιολογική απόκριση κορτιζόλης στη δοκιμασία.²⁵ Επιπλέον, η παθολογική δραστηριότητα του ΥΓΕ άξονα, όπως ανιχνεύτηκε από τη δοκιμασία χορήγησης δεξαμεθαζόνης/CRH, αποκαταστάθηκε σε καταθλιπτικούς μετά φαρμακοθεραπεία και ηλεκτροσπασμοθεραπεία.²⁶

Οι Swaab et al²⁷ προτείνουν ότι σε καταθλιπτικούς ασθενείς με την επενέργεια του stress στον ΥΓΕ άξονα ο τελευταίος υπερλειτουργεί δυσανάλογα εξαιτίας ελλειπών αρνητικής αναδραστικής δράσης της κορτιζόλης, που οφείλεται στην αντίσταση των γλυκοκορτικοειδικών υποδοχέων. Αυτή οφείλεται είτε σε πολυμορφισμό των υποδοχέων είτε σε αναπτυξιακή διαταραχή. Ακόμη, οι AVP νευρώνες του υπερχιασματικού πυρήνα αντιδρούν στα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης και ακόλουθα αποτυγχάνουν να αναστείλουν επαρκώς τους CRH νευρώνες του παρακοιλιακού πυρήνα των καταθλιπτικών.

Επιπλέον της μελαγχολικής κατάθλιψης (melancholic depression) άλλες διαταραχές όπως ο χρόνιος ενεργός αλκοολισμός, το μεταβολικό σύνδρομο, η νευρογενής ανορεξία και η ψυχαναγκαστική καταναγκαστική διαταραχή δείχνουν αυξημένη δραστηριότητα ΥΓΕ άξονα.^{5,28}

Από την άλλη, κεντρική υπο-έκκριση CRH έχει προταθεί στην άτυπη/εποχιακή κατάθλιψη, το σύν-

δρομο χρόνιας κόπωσης, την ινομυαλγία, την επιλόχεια περίοδο καθώς και σε άτομα επιρρεπή στον αλκοολισμό. Ασθενείς με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης και ινομυαλγία έχουν μειωμένη ελεύθερη απέκκριση κορτιζόλης ούρων, πιθανόν οφειλόμενη σε μειωμένη κεντρική έκκριση CRH.⁵ Ένδειξη χρόνιας υπο-έκκρισης CRH υπάρχει και στη μετατραυματική διαταραχή από stress (PTSD). Παιδιά αλκοολικών, που είναι πιο ευάλωτα στον αλκοολισμό, έχουν επίσης διαταραγμένο ΥΓΕ άξονα. Αυτό, μπορεί να οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι η κεντρική υπο-έκκριση CRH είναι προδιαθεσικός παράγοντας για αυτοάνοσες παθήσεις και αλκοολισμό στους ανθρώπους.²³

Ακόμα, υπάρχουν πρόσφατες αρχικές ενδείξεις που προτείνουν την απορρύθμιση της λειτουργίας του ΥΓΕ άξονα στη διπολική διαταραχή²⁹ και τη διασπιστική διαταραχή αποπροσωποποίησης.³⁰ Σε ότι αφορά το φάσμα των ψυχωσικών διαταραχών σε σχέση με τη λειτουργία του ΥΓΕ άξονα υπάρχουν μελέτες³¹ με ευρήματα αυξημένων επιπέδων κορτιζόλης ορού, σιέλου και ούρων καθώς και διαταραγμένος κικκάδιος ρυθμός κορτιζόλης σε ασθενείς με σχιζοφρένεια συγκριτικά με ομάδα ελέγχου. Μελέτες με μέτρηση της κορτιζόλης ορού μετά από ψυχολογικό, ψυχοκοινωνικό και σωματικό τύπο stress σε σχιζοφρενείς και ομάδες ελέγχου έδειξαν διστάμενα αποτελέσματα. Ακόμα, σχιζοφρενείς ασθενείς στους οποίους εφαρμόστηκε η δοκιμασία καταστολής με δεξαμεθαζόνη επέδειξαν αμβλυμένη απόκριση στην καταστολή της κορτιζόλης ορού σε σχέση με την ομάδα ελέγχου αλλά λιγότερο αμβλυμένη καταστολή σε σχέση με καταθλιπτικούς ασθενείς. Σύντονα με τις παραπάνω μελέτες³¹ είναι πρόσφατα ευρήματα μειωμένων επιπέδων mRNA υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών (GR) στον ιππόκαμπο, τον προμετωπιαίο φλοιό και την αμυγδαλή σε σχιζοφρενικούς ασθενείς, παρέχοντας περαιτέρω ένδειξη για διαταραγμένη αρνητική αναδραστική δράση των γλυκοκορτικοειδών.

Τέλος, υπάρχουν μελέτες²⁷ που προτείνουν την ενεργοποίηση των CRH νευρώνων σε ένα μέτριο βαθμό, με την πάροδο της ηλικίας, σε σχέση με τη μεγαλύτερη ενεργοποίηση που παρατηρείται στη νόσο Alzheimer's και την ακόμα μεγαλύτερη στην κατάθλιψη. Πράγματι, πάσχοντες από νόσο Alzheimer's επέδειξαν αμβλυμένη καταστολή κορτιζόλης ορού μετά τη χορήγηση δεξαμεθαζόνης και συσχετισμό του βαθμού υπερδραστηριότητας του ΥΓΕ άξονα με τη βαρύτητα των γνωσιακών ελλειμμάτων και της ατροφίας του ιππόκαμπου.

Θεραπευτικές προοπτικές

Τα γλυκοκορτικοειδή και οι παράγοντες που ενισχύουν τη δράση τους είναι επιλογές για τη θεραπεία ασθενών με αυτοάνοσες φλεγμονώδεις παθήσεις. Η ενίσχυση των δράσεων της υποθαλαμικής CRH, τα CRH- εκκριτικά κύτταρα, οι CRH αγωνιστές ή/και οι ανταγωνιστές της πρωτεΐνης δέσμησης της CRH, που διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, μπορούν να αναχαιτίσουν τη φλεγμονώδη νόσο σε ασθενείς με υπο-λειτουργικό ΥΥΕ άξονα όπως αυτός των πασχόντων από άτυπη κατάθλιψη, επιλόχειο κατάθλιψη και σύνδρομο χρόνιας κόπωσης. Ταυτόχρονα, αυτοί οι παράγοντες μπορούν να μειώσουν συμπτώματα από το ΚΝΣ που προκαλούνται από ανεπάρκεια της CRH.¹

Ανταγωνιστές των προαγωγών τη φλεγμονή πεπτιδίων (όπως η ουσία P και η CRH) μπορούν να ελέγξουν φλεγμονώδεις παθήσεις ή διαδικασίες στις οποίες τα πεπτίδια αυτά έχουν πρωταρχικό παθογενετικό ρόλο. Η ανταλαμίνη, ένας πρωτότυπος μη πεπτιδικός ανταγωνιστής των υποδοχέων CRH τύπου 1, μειώνει τη δραστηριότητα του ΥΥΕ άξονα και του LC-NE, παρεμποδίζει την εμφάνιση φοβικού άγχους, μειώνει

την επαγόμενη από το stress γαστρεντερική υπερκινητικότητα, καταστέλλει τη νευρογενή φλεγμονή και μπλοκάρει την επαγόμενη από τη CRH αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων στο δέρμα. Αυτά τα δεδομένα προτείνουν ότι οι CRH ανταγωνιστές μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε παθολογικές καταστάσεις όπως η μελαγχολική κατάθλιψη και το χρόνιο άγχος καθώς και σε συμπεριφορικές, νευροενδοκρινικές, μεταβολικές και ανοσολογικές διαταραχές που σχετίζονται με την υπερδραστηριότητα του ΥΥΕ άξονα.^{5,32,33}

Οι ανοσοενισχυτικές δράσεις των επινεφριδικών ανδρογόνων στα κύτταρα T_H1 είναι χρήσιμες για τη θεραπεία ασθενών με συστηματικό ερυθρεμάτωδη λύκο και αυτών που βρίσκονται σε τελικό στάδιο AIDS.³⁴

Η αναχαίτιση της δράσης του stress από ανταγωνιστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων ή/και των H2-υποδοχέων μπορεί να καταλήξει στην ενίσχυση των T_H1 αποκρίσεων ώστε να χρησιμεύσει στην αντιμετώπιση συγκεκριμένων λοιμώξεων ή όγκων, ενώ η συνδυασμένη χορήγηση αγωνιστών β-αδρενεργικών υποδοχέων και γλυκοκορτικοειδών ίσως βοηθήσουν στην αντιμετώπιση T_H1 χαρακτήρα αυτοάνοσων νοσημάτων.

Neuro-endocrinology of stress and immune mediated inflammation

E. Karanikas, I. Giouzepas

2nd Department of Psychiatry, Aristotle University of Thessaloniki
Psychiatric Department, 424 General Military Hospital of Thessaloniki, Thessaloniki

Psychiatriki 2008, 19:43-51

The close interaction among factors stemming from the organic and the psychic spheres, in the formulation of the pathogenetic mechanism, underlying the initial signs and contributing to the course of a disease, is getting more obvious than ever. The theoretical background concerning participation of parameters from the psychic sphere and subsequent activation of cerebral systems-centres of stress, in the formulation of an organic basis of a disease, has been enriched with novel findings. The same happens with the study of the organic basis of psychiatric diseases. The development of scientific fields such as neuroendocrinology and psychoimmunology, that enlighten the relation of the psychomental status and stressful life events with the pathophysiology of organic systems, contributes towards this procedure. In this article, new findings concerning neuroendocrine mechanisms of stress are reviewed and implications of immune character are discussed.

Key words: Stress, neuroendocrine, inflammation, CRH, hypothalamus-pituitary-adrenal axis, autonomic nervous system, cortisol, lymphocytes.

Βιβλιογραφία

1. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders: overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 1992, 267:1244-1252
2. George Chrousos. Review Article: The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995, 332:1351-1362
3. Nikolarakis KE, Almeida OFX, Herz A. Stimulation of hypothalamic β -endorphin and dynorphin release by corticotropin-releasing factor. *Brain Res* 1986 399:152-155
4. Redekopp C, Irvine CHG, Donald RA et al. Spontaneous and stimulated adrenocorticotropin and vasopressin pulsatile secretion in the pituitary venous effluent of the horse. *Endocrinology* 1986, 118:1410-1416
5. Tsigos C, Chrousos G. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res* 2002, 53:865-871
6. Andreis PG, Neri G, Mazzochi G, Musajo F, Nussdorfer GG. Direct secretagogue effect of corticotropin releasing factor on the rat adrenal cortex: the involvement of the zona medullaris. *Endocrinology* 1992, 131:69-72
7. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress Hormones, Th1/Th2 patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. *Trends Endocrinol Metab* 1999, 10:359-368
8. Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, Cupps TR, Balow JE. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med* 1993, 119:1198-1208
9. Cove-Smith JR, Kabler P, Pownall R, Knapp MS. Circadian variation in an immune response in man. *BMJ* 1978, 2:253-254
10. Bateman A, Singh A, Kral T, Solomon S. The immune-hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocr Rev* 1989, 10:92-112
11. Karalis K, Sano H, Redwine J, Listwak S, Wilder RL, Chrousos GP. Autocrine or paracrine inflammatory actions of corticotropin-releasing hormone in vivo. *Science* 1991, 254:421-423
12. Carasco G, Van de Kar L. Neuroendocrine pharmacology of stress. *Eur J Pharmacol* 2003, 463:235-272
13. Crofford LJ, Sano H, Karalis K et al. Corticotropin-releasing hormone in synovial fluids and tissues of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J Immunol* 1993, 151:1587-1596
14. Chrousos GP. Stress, chronic inflammation and emotional and physical well-being: concurrent effects and chronic sequelae. *J Allergy Clin Immunol* 2000, 106:S275-S291
15. Elenkov IJ, Papanikolaou DA, Wilder RL, Chrousos GP. Modulatory effects of glucocorticoids and catecholamines on human interleukin-12 and interleukin-10 production: clinical implications. *Proc Assn Am Phys* 1996, 108:374-381
16. Witorsch RJ, Brodish A. Evidence for acute ACTH release by extrahypothalamic mechanisms. *Endocrinology* 1972, 90:1160-1167
17. Elenkov J, Webster EL, Torpy DJ, Chrousos GP. Stress, corticotrophin releasing hormone, glucocorticoids and the immune/inflammatory response: acute and chronic effects. *Ann NY Acad Sci* 1999, 876:1-11
18. Sternberg EM, Hill JM, Chrousos GP et al. Inflammatory mediator-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation is defective in streptococcal cell wall arthritis- susceptible Lewis rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989, 86:2374-2378
19. Calogero AE, Sternberg EM, Badgy G et al. Neurotransmitter-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis responsiveness is defective in inflammatory disease susceptible Lewis rats *in vivo* and *in vitro* studies suggesting globally defective hypothalamic secretion of corticotropin-releasing hormone. *Neuroendocrinology* 1992, 55:600-608
20. Pariante CM, Miller AH. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biol Psychiatry* 2001, 49:391-404
21. Krishnan KRR, Doraiswamy PM, Lurie SN et al. Pituitary size in depression. *J Clin Endocrinol Metab* 1991, 73:256
22. Amsterdam J, Marinelli D, Arger P, Winokur A. Assessment of adrenal gland by computed tomography in depressed patients and healthy volunteers: a pilot study. *Psychiatry Res* 1987, 21:189
23. Torpy DJ, Chrousos GP. General adaptation syndrome: an overview. In: Ober KP (ed) *Contemporary endocrinology: endocrinology of critical disease*. Totowa, NJ, Humana Press, 1997:1
24. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacol* 2000, 23:477-501
25. Zobel AW, Nickel T, Sonntag a, Uhr M, Holsboer F, Ising M. Cortisol response in the combined dexamethasone/CRH test as predictor of relapse in patients with remitted depression: a prospective study. *J Psychiatry Res* 2001; 35:83-94
26. Kunugi H, Ida I, Owasi T, Kimura M, Inoue Y, Nakagawa S, et al. Adrenal (HPA) axis abnormalities in major depressive episode: A multicenter study. *Neuropsychopharmacol* 2005, 31:212-220
27. Swaab FD, Bao AM, Lucassen JP. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Res Rev* 2005, 4:141-194
28. Chrousos GP. *Stressors, stress and neuroendocrine integration of the adaptive response*. The Hans Selye Memorial Lecture. *Ann NY Acad Sci*. 1998, 851:311-335
29. Ising M, Lauer CJ, Holsboer F, Modell S. The Munich vulnerability study on affective disorders: premorbid neuroendocrine profile of affected high-risk probands. *J Psychiatr Res* 2005, 39:21-28
30. Simeon D, Guralnik O, Knutelska M, Hollander E. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in depersonalization disorder. *Neuropsychopharmacol* 2001, 25:793-795
31. Phillips LJ, McGorry PD, Garner B, Thompson KN, Pantelis C, Wood SJ et al. *Austr NZ J Psychiatry*, 2006, 40:725-741
32. Webster EL, Lewis DB, Torpy DJ, Zachman EK, Rice KC, Chrousos GP. *In vivo* and *in vitro* characterization of antalarmin, a nonpeptide corticotrophin releasing hormone (CRH) receptor antagonist: suppression of pituitary ACTH release and peripheral inflammation. *Endocrinology* 1996, 137:5747-5750
33. Bornstein SR, Webster EL, Torpy DJ, Richman SJ, Mitsiades N, Igel M et al. Chronic effects of a nonpeptide corticotrophin-releasing hormone type I receptor antagonist on pituitary- adrenal function, body weigh and metabolic regulation. *Endocrinology* 1998, 139:1546-1555
34. Engelman EG, Lambert RE, Lee L, McGuire JL. Treatment of systematic lupus erythymatosus with dihydroepiandrosterone: interim analysis of a double blinded, randomized, placebo controlled, clinical trial. Presented at the *57th Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology*, San Antonio, Texas, 1993:S92 (Abstract)

Αλληλογραφία: Ε. Καρανίκας, Κλεάνθους 10, 546 42 Θεσσαλονίκη
Τηλ. 6977 313 243
e-mail: epkarani@yahoo.com