

Rola elementów fizjologicznych w przyszłych terapiach reumatoidalnego zapalenia stawów

I. Proces przewlekłego zapalenia a aktywność układu przywspółczulnego

*Role of physiologic issues in future therapy of rheumatoid arthritis
I. Chronic inflammation toward action of parasympathetic system*

Michał Gajewski¹, Przemysław Rzodkiewicz^{1,2}, Sławomir Maśliński², Elżbieta Wojtecka-Łukasik¹

¹Zakład Biochemii Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

²Katedra i Zakład Patologii Ogólnej i Doświadczalnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Słowa kluczowe: autonomiczny układ nerwowy, zapalenie, reumatoidalne zapalenie stawów.

Key words: autonomic nervous system, inflammation, rheumatoid arthritis.

Streszczenie

Odkrycie wspólnego biochemicznego języka, jakim komunikują się między sobą układ nerwowy i odpornościowy, uznawane jest za jedno z największych odkryć współczesnej biologii. Wykazanie, że samo zakłócenie równowagi w poziomie cytokin, wydzielanych przez komórki biorące udział w zapaleniu, może spowodować wystąpienie objawów chorobowych rzuca nowe światło na genезę przewlekłych zapaleń.

W niniejszej publikacji przeanalizowano wstępnie znaczenie układu autonomicznego w regulacji procesów zapalnych oraz możliwą rolę nerwu błędnego w rozwoju reumatoidalnego zapalenia stawów.

Summary

The discovery of a common language of communication between the nervous and immune system is considered one of the greatest discoveries of modern biology. The discovery that an imbalance in the level of cytokines secreted by cells that are involved in inflammation can cause symptoms of disease throws a new light on the genesis of chronic inflammation.

In this publication we decided to analyze the possibility to influence the autonomic nervous system and the potential role of such an approach in the therapy of rheumatoid arthritis.

Układ odpornościowy jako „szósty zmysł”

*Umysł ma wielki wpływ na ciało
i stąd często biorą się choroby
– Molière*

Już w czasach antycznych mawiano, że psychika może oddziaływać na zdrowie, ale pogląd ten traktowano raczej anegdotycznie. Pierwszym eksperymentalnym potwierdzeniem tej tezy było wykazanie w 1926 r. przez Metalnikowa i Chorine, że odpowiedź immunologiczna jest warunkowana w klasyczny „pawłowski sposób” [1]. Powtarzające się sygnały, zarówno wywołujące określone zmiany w odpow-

wiedzi immunologicznej, jak i całkowicie obojętne (np. bijący dzwon), zastosowane łącznie powodują, że po pewnym czasie sygnał „obojętny”, zastosowany jako sygnał pojedynczy, również wywołuje identyczne zmiany w odpowiedzi immunologicznej [1, 2].

Neurony znajdujące się w ośrodkowym układzie nerwowym mają zdolność produkowania czynników, dawniej łączonych wyłącznie z odpowiedzią immunologiczną, np. interleukiny 10 (IL-10) [3]. Co więcej, informacja może płynąć nie tylko z neuronów do komórek układu odpornościowego, lecz także w kierunku przeciwnym. Komórki układu odpornościowego mogą więc modulować aktywność neuronów znajdujących się w mózgu [2, 4].

Adres do korespondencji:

dr med. Michał Gajewski, Zakład Biochemii Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel. +48 22 646 39 96, e-mail: michal.gajewski@ir.ids.pl

Praca wpłynęła: 10.12.2012 r.

Produkowane w nich neurotransmitery, takie jak aminy katecholowe, adrenalina czy noradrenalina, uwalniane z limfocytów [5, 6], komórek tucznych [7], neutrofilów lub makrofagów [8], mogą wywierać znaczny wpływ na aktywność neuronów.

Wydaje się więc, że układ nerwowy i odpornościowy „przemawiają do siebie” wspólnym biochemicznym językiem, a uwalniając neurotransmitery, hormony, cytokiny oraz fragmenty odpowiednich receptorów, potrafią wzajemnie modyfikować swoją aktywność. Komórki – zarówno układu nerwowego, jak i odpornościowego – mają na swojej powierzchni receptory dla neurotransmiterów oraz cytokin. Najkrócej rzecz ujmując, komórka immunologicznie kompetentna może wyprodukować i uwolnić neurotransmitter (dawniej łączony jedynie z układem nerwowym), który spowoduje, że komórka nerwowa odpowie, produkując i uwalniając cytokiny (dawniej łączone jedynie z układem odpornościowym) [9, 10].

Powszechnie uznaje się dzisiaj, że odkrycie wspólnego języka komunikacji pomiędzy układem nerwowym a odpornościowym jest jednym z największych odkryć współczesnej biologii. Układ odpornościowy uznano za kolejny system odpowiadający za percepcję organizmu, który można uznać za swoisty odpowiednik „szóstego zmysłu” [9]. Oba układy mogą być traktowane jako „narządy zmysłowe” [10], przygotowane z jednej strony do odbioru przez układ nerwowy słyszenia, widzenia, czucia dotyku czy smaku lub – z drugiej strony – do „wyczuwania” przez układ immunologiczny obecności bakterii, wirusów bądź antygenów. Zaproponowano nawet nowy termin: „immunologiczna synapsa”, na określenie krótkotrwałego, fizycznego połączenia między neuronami a komórkami układu odpornościowego [11].

Cytokinowa teoria chorób

Zarazek jest niczym, siedlisko jest wszystkim
– Louis Pasteur (na łożu śmierci)

Przez prawie 1500 lat dominującą doktryną dotyczącą powodów występowania chorób była humoralna teoria chorób. Teoria zakładała powstanie choroby na skutek zakłócenia równowagi wewnątrzustrojowych płynów (tzw. humorów). Produkowane przez narządy wewnętrzne „humory” utrzymywały stan zdrowia dopóty, dopóki ich wzajemny poziom był odpowiednio regulowany i balansowany [12].

Współczesna cytokinowa teoria chorób zakłada, że cytokiny są niejako odpowiednikami owych „humorów” i, co więcej, że przyczyną choroby może być jedynie zakłócenie równowagi w ich poziomie. Utrzymywanie stanu zdrowia wymaga wprawdzie zrównoważonej produkcji tych cytokin (nawet ich małe stężenie jest wymagane, by utrzymać

homeostazę), ale nadprodukcja tychże cytokin może powodować same choroby, i to od chorób średnio zaawansowanych do śmiertelnych [12, 13]. Przykładowo, duże stężenie pojedynczej cytokiny, np. czynnika martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor* – TNF), całkowicie wystarcza do wywołania śmiertelnego wstrząsu septycznego, analogicznego do powodowanego przez poważną infekcję bakteriami Gram-ujemnymi [13]. Podanie TNF zdrowym ssakom powoduje dokładnie takie same zmiany w metabolizmie, jak w przypadku zakażenia bakteryjnego [14]. Co więcej, farmakologiczna blokada aktywności samego tylko TNF zapobiega rozwojowi śmiertelnego wstrząsu septycznego [15]. Inne zjawiska wywołane jedynie podaniem egzogennej TNF to wysoka gorączka czy inicjacja procesu zapalnego [16].

Sugeruje się więc, że pewne choroby mogą się rozwijać jedynie jako prosty wynik zakłócenia w poziomach cytokin. Tak się dzieje w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), którego typowe objawy mogą zostać wywołane jedynie przez ekspozycję na TNF czy interleukinę 1 (IL-1) [12, 17]. Sukcesy terapii lekami specyficznymi blokującymi TNF u pacjentów z RZS wyraźnie wskazują na podstawową rolę tej cytokiny w przebiegu zapalenia, uzasadniając równocześnie cytokinową teorię chorób.

Wydaje się więc, że antyczne greckie teorie, które mówią o chorobach jako o prostym zakłóceniu równowagi w produkcji substancji czy płynów wytwarzanych w organizmie, nie są wcale tak bardzo odległe od naszych najnowszych zapatrywań na temat powstawania chorób.

Układ przywspółczulny a tempo metabolizmu energetycznego

*Jeśli chcesz przezwyciężyć śmierć,
wpierw musisz przezwyciężyć sen*
– mędrcy babilońscy do Gilgamesza

Autonomiczny układ nerwowy składa się z dwóch podstawowych części (współczulnej – adrenergicznej i przywspółczulnej – cholinergiczej) działających na ogół przeciwstawnie. Uważa się, że układ adrenergiczny jest układem stymulującym metabolizm („*Fight or fly*”). Układ cholinergiczny obniża z kolei tempo metabolizmu. Acetylcholina (ACh), główny neurotransmitter układu cholinergicznego, oddziałuje m.in. na proces oddychania komórkowego, obniżając poziom dostępnej energii („*Rest and digest*”) [18]. Układ cholinergiczny jest ponadto układem „snu”. W nocy w neuronach zmniejsza się stężenie neuroprzekazników adrenergicznych, przy równoczesnym wzroście poziomu cholinergicznego [18]. Ochotnicy trenujący biofeedback potrafią zmniejszyć tempo bicia swojego serca właśnie przez aktywację układu cholinergicznego

go, co może w pewnym przynajmniej stopniu wyjaśnić fenomen tzw. joginów [18].

W badaniach przeprowadzonych w Instytucie Reumatologii wykazano, że w warunkach niedotlenienia następuje zwiększenie aktywności układu „wygaszającego” aktywność organizmu człowieka (cholinergicznego), kosztem układu „stymulującego” (adrenergicznego) [19, 20].

Układ „wygaszający” tempo metabolizmu aktywuje przez wydzielaną ACh enzymy produkujące niskocząsteczkowe gazy, takie jak siarkowodor, tlenek węgla i tlenek azotu. Gazy te, produkowane w organizmie człowieka endogennie, łączą się odwracalnie z oksydazą cytochromową i z różnym nasileniem mogą hamować tempo metabolizmu [21]. Zastosowane w odpowiedni sposób mogą wywołać stan hibernacji u myszy. Najkrócej rzecz ujmując, podanie myszom niskocząsteczkowych neurotransmiterów zmienia te zwierzęta z ciepłokrwistych w zmiennokrwiste, takie jak płazy czy gady. Po przywróceniu do „pełnego życia” nie zauważono żadnych śladów w postaci zaburzeń reakcji fizjologicznych czy zachowania [18].

Stałemu nasileniu aktywności układu przywspółczulnego towarzyszy konsekwentnie obniżający się poziom dostępnej energii. W warunkach laboratoryjnych można nawet osiągnąć stan całkowitego zatrzymania czynności oddychania myszy, przy utrzymaniu bicia serca na maksymalnie niskim poziomie (prof. Deng-Fwu Hwang, National Taiwan Ocean University – dane nieopublikowane). Efekt ten jest wywołany tetradotoksyną (TTX), której podanie wywołuje krańcowo silne objawy aktywacji układu cholinergicznego. Osobnik, któremu zostanie podana ta substancja, mimo całkowitego porażenia jest przytomny i pamięta ostatnie wydarzenia. Śpiączka pojawia się tuż przed śmiercią, która następuje mniej więcej po 6 godzinach od intoksykacji TTX. Jeśli przed tym czasem poda się (jak to czynią swojej ofercie kapłani voodoo) wywar z bielunia dziedzierzawy, nazywanego również ogórkiem zombie (*Datura stramonium*), to istnieje szansa przeżycia. Roślina ta zawiera bowiem atropinę oraz skopolaminę – substancje, będące nieswoistymi antagonistami receptorów muskarynowych w układzie cholinergicznym. Blokada tego układu powoduje przywrócenie aktywności serca, przyspieszenie czynności oddechowych oraz stopniowy powrót do normy temperatury ciała i ciśnienia krwi [18, 22].

Wytyczenie granicy pomiędzy korzystnym „spowolnieniem” tempa metabolizmu, do jakiego dochodzi w komórkach niedotlenionych, prowadzącym jedynie do częściowych, odwracalnych uszkodzeń na skutek znaczącej aktywacji układu cholinergicznego, a niekorzystnym, prowadzącym do uszkodzeń już nieodwracalnych na skutek zbyt silnej aktywacji tego układu, może przynieść wymierne efekty terapeutyczne.

Czy obniżenie aktywności układu przywspółczulnego nie spowoduje automatycznie zwiększenia aktywności układu odpornościowego?

Gdy nowoczesna medycyna odkryła wielkie znaczenie funkcji autonomicznego układu nerwowego, tu i ówdzie sądzono, że starochińscy lekarze przeczuwali to, co czasy nowożytnie naukowo potwierdziły. Nasuwa się paralelizm między układem współczulnym a przywspółczulnym, jako wielkimi sternikami układu autonomicznego, a starochińskim yang i yin. Jeśli nastąpi zakłócenie równowagi między układem współczulnym i przywspółczulnym, powstają choroby – Jurgen Thorwald, Dawna medycyna, jej tajemnice i potęga: Egipt, Babilonia, Indie, Chiny, Meksyk, Peru

Nie budzi dzisiaj żadnych zastrzeżeń stwierdzenie, że reakcje układu odpornościowego znajdują się pod ścisłą kontrolą ośrodkowego układu nerwowego [12, 17]. Reakcja układu nerwowego jest dużo szybsza niż odpowiedź hormonalna i może podlegać w czasie rzeczywistym istotnym modyfikacjom. Co więcej, reakcja nerwowa może być precyzyjnie ograniczona jedynie do ściśle określonego obszaru, na którym toczy się proces zapalny. Trudno jednak mówić o wyższości któregoś z tych układów, ponieważ zarówno układ nerwowy, jak i odpornościowy ściśle ze sobą współpracują i wzajemnie na siebie oddziałują [12, 17].

Układ autonomiczny może nadzorować i regulować zarówno intensywność odpowiedzi immunologicznej, jak i sam przebieg procesu zapalnego. Zauważono pewne podobieństwo do odruchu kolanowego, w którym rozciągnięcie więzadła rzepki powoduje przeciwstawny skurcz mięśnia. Bodziec zapalny wywołuje podświadomą i natychmiastową reakcję przeciwzapalną. Taka sytuacja zapobiega rozprzestrzenieniu się zapalenia na inne obszary organizmu. To pozytywne zjawisko nazwano odruchem zapalnym („*inflammatory reflex*”) ze względu na podobieństwo do innych odruchów występujących w organizmie człowieka [12, 17].

Wydaje się, że w przekazywaniu przeciwzapalnych bodźców dominującą rolę odgrywa nerw błędny [1, 12, 17, 23, 24]. Nerw błędny (nazwany tak z powodu swojego skomplikowanego, błędzącego przebiegu) unerwia kluczowe dla organizmu narządy, a wśród nich te, które zawierają układ jednojądrowych fagocytów: wątrobę, płuca, śledzionę, nerki oraz jelita. Receptory dla neurotransmiterów obydwu układów (adrenergicznego i cholinergicznego) znajdują się zarówno na komórkach tych narządów (np. śledziony), jak i na komórkach zapalnych (np. na makrofagach czy neutrofilach) [12, 24].

Badania dowodzą, że aktywacja nerwu błędnego może hamować wydzielanie podstawowych mediatorów zapa-

lenia, takich jak TNF, IL-1 czy IL-18 [12, 17]. Bezpośrednia stymulacja elektryczna obwodowej części nerwu błędnego, unerwiającego przywspółczulnie narządy jamy brzusznej, hamuje syntezę TNF podczas endotoksemii [17], natomiast wagotomia znacznie pogarsza odpowiedź TNF na stymulację zapalną i tym samym zwiększa wrażliwość zwierząt na śmiertelny efekt endotoksemii [12, 17] (ryc. 1).

W badaniach własnych wykazano, że aktywacja receptorów cholinergicznym (muskarynowych) na powierzchni ludzkich neutrofilów, izolowanych od osób zdrowych, nasila ich aktywność prozapalną.

W przypadku neutrofilów izolowanych z płynu stawowego pacjentów chorych na RZS stymulacja cholinergiczną powoduje efekt przeciwny. Agoniści układu cholinergicznego w warunkach fizjologicznych aktywują spoczynkowe neutrofile, natomiast w warunkach patologicznych rozpoczynają hamowanie ich aktywności [25, 26]. Układy adrenergiczny i cholinergiczny na ogół działają antagonistycznie, w miejscach dotkniętych stanem zapalnym możemy jednak mieć do czynienia z synergizmem. W badaniach własnych wykazano, że aktywność obydwu układów zmierza jednocześnie do zmniejszenia intensywności zapalenia [25, 26]. Potwierdzają to wyniki Traceya, który w swoich badaniach [12] wykazał, iż ekspozycja tkanek makrofagów, ale już nie krążących we krwi monocytów, na działanie nikotyny lub ACh hamowała w nich produkcję prozapalnych cytokin (TNF, IL-1, IL-18), lecz nie hamowała produkcji cytokin przeciwzapalnych (IL-10) [27]. Monocyty (komórki prekursorowe makrofagów) w porównaniu z makrofagami są odporne na hamujący wpływ ACh na produkcję cytokin [12]. Potwierdza to pośrednio naszą sugestię, że układ cholinergiczny staje się układem dominującym w stanach patologicznych [18].

Odpowiednia aktywność nerwu błędnego w modulowaniu odpowiedzi zapalnej wydaje się gwarantem prawidłowego przebiegu procesu zapalnego. Niewykluczone, że to stała dysfunkcja nerwu błędnego, a tym samym zakłócenie odruchu zapalnego, może się przyczynić do powstania chorób charakteryzujących się przewlekłym stanem zapalnym, takich jak RZS [12, 27]. Terapeutyczne podejście oparte na bezpośredniej stymulacji nerwu błędnego wykorzystano w leczeniu padaczki, a hipnoza czy medytacja mogą również istotnie wpływać na przekazywanie bodźców przez nerw błędny oraz hamować natychmiastowy i opóźniony rodzaj nadwrażliwości [12, 17]. Do modulacji aktywności nerwu błędnego w celu zmiany przebiegu zapalenia może być wykorzystana również akupunktura [12].

W badaniach Takewaki i wsp. [28, 29] pobudzający wpływ akupunktury był hamowany właśnie przez atropinę i heksametanium, czyli znane parasympatykolityki. Okazało się jednak, że aktywujący wpływ akupunktury nie był obserwowany u szczurów po dokonanej wago-tonii. Wyniki te jasno wskazują, że akupunktura może znacząco wpły-

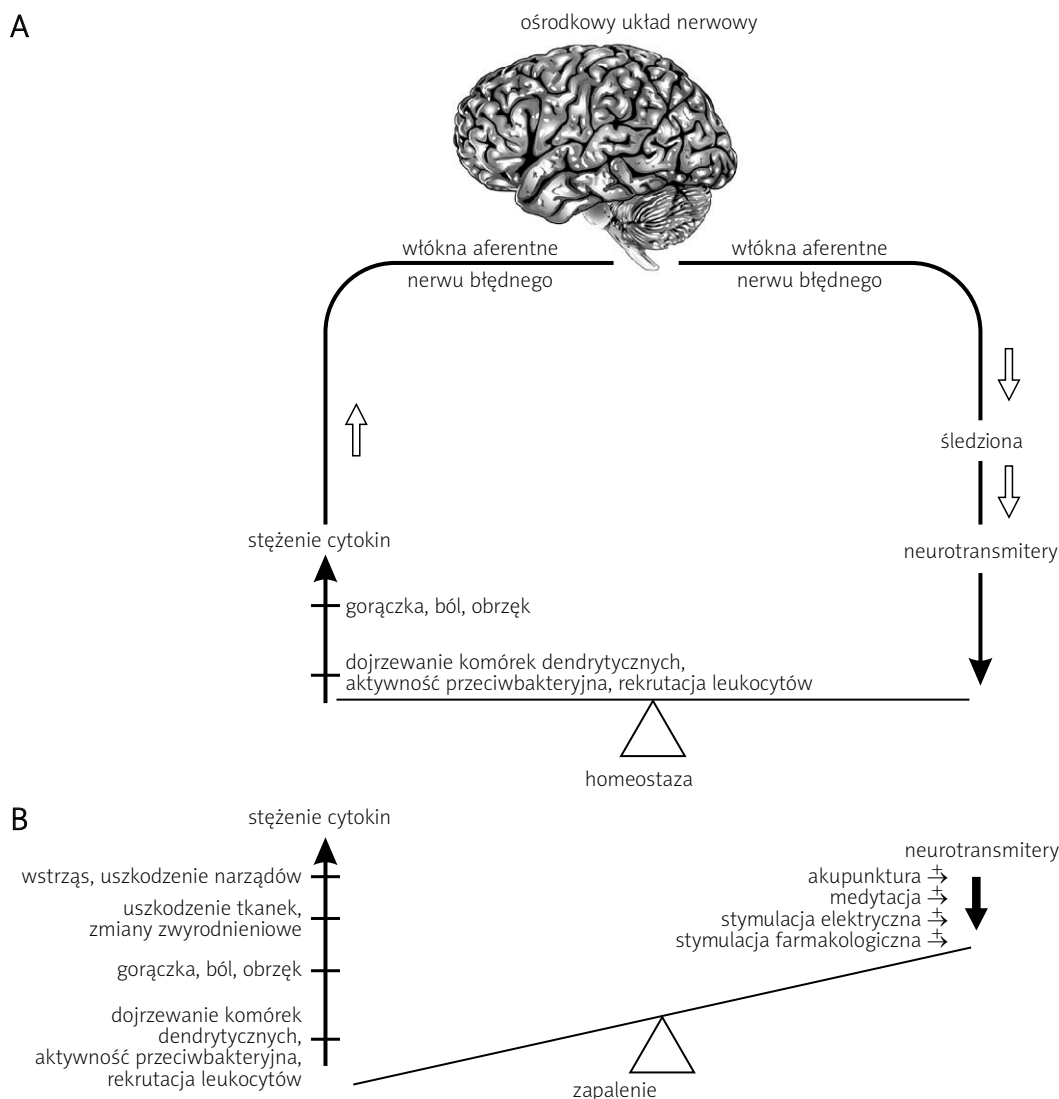
wać np. na aktywność układu pokarmowego właśnie za pośrednictwem przywspółczulnych włókien cholinergicznym. Badania Takewaki i wsp. [28, 29] wykazały ponadto, że pobudzanie tych samych miejsc (głównie ST-36) za pomocą igieł do akupunktury może mieć w różnych sytuacjach przeciwstawny wpływ na czynność przewodu pokarmowego. W przypadku pierwotnie pobudzonej motoryki przewodu pokarmowego akupunktura wpływała hamująco, a u zwierząt ze spowolnioną perystaltyką było to działanie pobudzające [28, 29].

Taka obserwacja czynności układu pokarmowego bardzo dobrze współgra z tradycyjną wiedzą chińską, wg której akupunktura ma służyć odnawianiu równowagi yin i yang, przywracając organizm do stanu homeostazy. Dokładny mechanizm, poprzez który ta równowaga byłaby przenoszona, nie został jeszcze dokładnie opisany. Można jednak wnioskować, że w momencie uaktywnienia układu cholinergicznego akupunktura może wywołać reakcję adrenergiczną, która będzie przeciwdziałała układowi cholinergicznemu, a tym samym prowadziła do zahamowania motoryki przewodu pokarmowego. I przeciwnie – gdy układ adrenergiczny jest aktywny, akupunktura aktywuje przeciwstawny układ cholinergiczny, pobudzając perystaltykę i utrzymując w ten sposób homeostazę organizmu [28, 29]. Modułacja aktywności układu autonomicznego, szczególnie nerwu błędnego, za pomocą różnych środków (również akupunktury) może być rzeczywistym przełomem w terapii chorób zapalnych [30].

Podsumowanie

Zapalne choroby reumatyczne przynajmniej w pewnym stopniu są zależne od zakłóconej aktywności układu przywspółczulnego, powodującej w konsekwencji zachwianie dynamicznej równowagi w poziomie cytokin, dawniejszych „humorów”. Wprawdzie po raz pierwszy termin „reumatyzm” pojawia się dopiero w XVI/XVII wieku, nawiązywał on jednak do antycznych poglądów o chorobach wynikających jedynie z zaburzeń przepływu płynów (gr. *rheuma* – prąd, płynięcie).

Trzeba już teraz przyznać, iż regulacja poziomu cytokin za pomocą cholinergicznej ścieżki przeciwzapalnej przypomina fundamentalne założenie medycyny antycznej Grecji, opierającej się na utrzymywaniu równowagi ustrojowych płynów („*humoral balances*”). Również dzisiaj w medycynie ludowej obserwuje się przykłady stosowania korzystnej dla zdrowia diety, kompleksowo modulującej funkcjonowanie zarówno układu immunologicznego, jak i odpornościowego. Na przykład dieta bogata w tłuszcze pochodzenia rybnego może zwiększać aktywność układu cholinergicznego, wpływając równocześnie na hamowanie syntezy takich cytokin prozapalnych, jak TNF, IL-1, IL-2, IL-6 oraz IL-18. U osób stosujących tę dietę obserwuje się



Ryc. 1. Fizjologiczna terapia polegająca na stymulacji nerwu błędnego. **A** – W warunkach zdrowia poziom cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych jest zrównoważony: dla zapewnienia homeostazy niezbędne są niewielkie ilości neurotransmiterów. **B** – Zapaleniu towarzyszy zaburzenie równowagi pomiędzy cytokinami prozapalnymi i przeciwzapalnymi. Regulacyjne ścieżki humoralne i neuronowe regulują nasilenie odpowiedzi zapalnej. Cytokiny uwalniane w miejscu zapalenia przekazywane są aferentnymi włóknami nerwu błędnego do pasma samotnego w pniu mózgu. Sygnały kompensacyjne są przekazywane przez eferentne włókna nerwu błędnego, wydzielane neuroprzebieżniki działają na makrofagi i inne komórki układu odpornościowego, hamując odpowiedź zapalną. Hipnoza, medytacja, akupunktura, elektroakupunktura oraz stymulacja laserem mogą wpływać na przewodzenie sygnałów przez nerw błędny, modulując poziom gazów biologicznych (NO, H₂S, CO) oraz wpływając na stan redoks komórek immunologicznych [modyfikacja własna wg 23].

Fig. 1. Physiological therapeutic approach based on direct stimulation of the vagus nerve. **A** – In a state of health, cytokine production is balanced: low levels are required to maintain homeostasis. **B** – Disturbance in balance between proinflammatory and anti-inflammatory cytokines accompanies inflammation. Humoral and neural regulatory pathways regulate the magnitude of the inflammatory response. Cytokines released at the inflammatory site activate afferent fibres of the vagus nerve and reach the nucleus tractus solitarius in the brain stem. Compensatory signals are conveyed by the efferent vagus nerve and reach the site of inflammation where neurotransmitters act upon macrophages and other cells of the immune system to attenuate the inflammatory response. Hypnosis, meditation, acupuncture, electroacupuncture or laser stimulation can affect the transmission of stimuli through the vagus nerve, modulating the level of biological gases (NO, H₂S, CO) and redox status of inflammatory cells [modified acc. to 23].

zwiększenie produkcji przeciwzapalnej cytokiny IL-10 [31]. Od dawna przypuszczano, że obecność w diecie dużej ilości kwasów tłuszczowych pochodzenia rybnego może tłumaczyć obniżoną zachorowalność na choroby serca u Eskimosów i Japończyków. Jednak dopiero niedawno zrozumiano, że wynika to ze zwiększonej aktywności układu cholinergicznego [31]. Co więcej, sugeruje się, że elektryczna stymulacja nerwu błędnego łagodzi stan zapalny bez niepożądanych skutków dla funkcji organizmu, np. układu oddechowego, czynności serca czy motoryki przewodu pokarmowego. Brak niepożądanych zmian w czynności tych układów może mieć niezwykle doniosłe znaczenie w planowaniu przyszłych terapii [23]. Jak sugerują Koopman i wsp. [32], już samo przywrócenie równowagi w aktywności autonomicznego układu nerwowego może znacząco oddziaływać na przebieg RZS.

Obecnie najnowocześniejszą terapią w chorobach reumatycznych jest terapia biologiczna, tzn. oddziaływanie na przebieg RZS podawanymi egzogennie czynnikami, o których wiadomo, że są wytwarzane endogennie przez organizm człowieka, a które mogą wywierać korzystne działanie dla pacjenta. Czy nie czas pomyśleć o szerszej terapii – fizjologicznej, i poprzez egzogenne oddziaływanie modulować wytwarzanie endogennych czynników mających wpływ na przebieg procesu zapalnego? Czy nie mogłyby nam w tym pomóc bardzo stare, wręcz antyczne koncepcje i dzisiejsze ludowe mądrości? Wyniki badań eksperymentalnych mających na celu wyjaśnienie wpływu układu przywspółczulnego na przebieg procesu zapalnego w RZS będą przedmiotem kolejnej publikacji.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Blalock JE. Harnessing a neural-immune circuit to control inflammation and shock. *J Exp Med* 2002; 195: F25-F28.
- Felten DL, Cohen N, Ader R, et al. Central neural circuit involved in neural-immune interactions. In: *Psychoneuroimmunology*. Adler R, Fenten DL, Cohen N, eds.: Academic Press, San Diego, CA, 1991: 3-25.
- Blalock JE. A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. *Physiol Rev* 1989; 69: 1-32.
- Bergquist J, Tarkowski A, Ekman R, Ewing A. Discovery of endogenous catecholamines in lymphocytes and evidence for catecholamine regulation of lymphocyte function via an autocrine loop. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 12912-12916.
- Flierl MA, Rittirsch D, Huber-Lang M, et al. Catecholamines-crafty weapons in the inflammatory arsenal of immune/inflammatory cells or opening pandora's box? *Mol Med* 2008; 14: 195-204.
- Bergquist J, Josefsson E, Tarkowski A, et al. Measurements of catecholamine-mediated apoptosis of immunocompetent cells by capillary electrophoresis. *Electrophoresis* 1997; 18: 1760-1766.
- Freeman JG, Ryan JJ, Shelburne CP, et al. Catecholamines in murine bone marrow derived mast cells. *Neuroimmunol* 2001; 119: 231-238.
- Spengler RN, Chensue SW, Giacherio DA, et al. Endogenous norepinephrine regulates tumor necrosis factor-alpha production from macrophages in vitro. *J Immunol* 1994; 152: 3024-3031.
- Blalock JE. The immune system as the sixth sense. *J Intern Med* 2005; 257: 126-138.
- Blalock JE. The immune system as a sensory organ. *J Immunol* 1984; 132: 1067-1070.
- Davis MM. Panning for T-cell gold. *The Scientist* 2004; 18: 28-29.
- Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic anti-inflammatory pathway. *J Clin Invest* 2007; 117: 289-296.
- Tracey KJ, Fong Y, Hesse DG, et al. Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. *Nature* 1987; 330: 662-664.
- Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF, et al. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science* 1986; 234: 470-474.
- Pfeffer K, Matsuyama T, Kundling TM, et al. Mice deficient for the 55 kd tumor necrosis factor receptor are resistant to endotoxic shock, yet succumb to L. monocytogenes infection. *Cell* 1993; 73: 457-467.
- Dinarelli CA, Cannon JG, Wolff SM, et al. Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin 1. *J Exp Med* 1986; 163: 1433-1450.
- Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature* 2002; 420: 853-859.
- Gajewski M, Szczepanik S, Wysocki Ł i wsp. Tkanka łączna jako czwarty układ regulujący homeostazę organizmu. *Życie Wet* 2006; 81: 519-529.
- Gajewski M, Laskowska-Bożek H, Moutiris J, et al. Enhanced responsiveness of rat cardiac myocytes to muscarinic cholinergic stimulation during chemically-induced hypoxia. *Acta Neurobiol Exp* 1993; 53: 79-91.
- Gajewski M, Moutiris JA, Ryżewski J, et al. The importance neuromodulation aspects of ischemic myocardium: the importance of cholinergic system. *J Physiol Pharmacol* 1995; 2: 107-125.
- Mustafa AK, Gadalla MM, Snyder SH. Signalling by gasotransmitters. *Sci Signal* 2009; 2: re2.
- Littlewood R, Douyon C. Clinical findings in three cases of zombification. *Lancet* 1997; 350: 1094-1096.
- Rosas-Ballina M, Tracey KJ. Cholinergic control of inflammation. *J Intern Med* 2009; 265: 663-679.
- Czura CJ, Tracey KJ. Autonomic neural regulation of immunity. *J Intern Med* 2005; 257: 156-166.
- Gajewski M, Gujski M, Księżopolska-Pietrzak K, et al. The influence of adrenergic and cholinergic agents on respiratory burst of human neutrophils from peripheral blood and synovial fluid. *J Physiol Pharmacol* 1997; 48 (Suppl 2): 72-79.
- Bany U, Gajewski M, Księżopolska-Pietrzak K, et al. Expression of mRNA encoding muscarinic receptor subtypes in neutrophils of patients with rheumatoid arthritis. *Ann NY Acad Sci* 1999; 876: 301-304.
- Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000; 405: 458-462.
- Takewaki M, Harris M, Uemura K, et al. Dual effects of acupuncture on gastric motility in conscious rats. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2003; 285: R862-R872.

29. Takewaki M, Strickland C, Fukuda H, et al. Effects of acupuncture on vasopressin-induced emesis in conscious dogs. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2005; 288: R401-R408.
30. Scognamillo-Szabó MV, Bechara GH, Ferreira SH, Cunha FQ. Effect of various acupuncture treatment protocols upon sepsis in Wistar rats. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1026: 251-256.
31. Das UN. Beneficial effect(s) of n-3 fatty acids in cardiovascular diseases: but, why and how? *Prostaglandins Leukoc Essent Fatty Acids* 2000; 63: 351-362.
32. Koopman FA, Stoof SP, Rainer RH, et al. Restoring the balance of the autonomic nervous system as an innovative approach of the treatment of rheumatoid arthritis. *Mol Med* 2011; 17: 937-948.