

Monografía

La psiconeuroinmunología: bases de la relación entre los sistemas nervioso, endocrino e inmune

Beatriz Gómez González,¹ Alfonso Escobar Izquierdo¹

¹ Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México.

Resumen

La enfermedad es el resultado de la interacción de múltiples factores, algunos externos (virus, bacterias, sustancias químicas tóxicas etc.), otros del organismo afectado (desde genéticos hasta emocionales) y otros psicosociales; y la interacción se realiza principalmente a través del sistema nervioso, el sistema endocrino y el aparato inmunológico mediante una suerte de condicionamientos tisulares que corren en ambos sentidos, desde el sistema límbico, el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, el sistema nervioso autónomo y finalmente los órganos linfáticos, el bazo y los ganglios, los linfocitos y los macrófagos.

Se analizan en la monografía los sistemas neurales implicados, su ubicación desde la corteza, los núcleos subcorticales y del tallo cerebral y los mediadores químicos que intervienen en la modulación de la respuesta de los diferentes tejidos, secreción de hormonas, secreciones paracrina como el polipéptido vasoactivo, producción de mediadores proteicos como las interleuquinas o finalmente la activación de segundos mensajeros debajo de la membrana celular.

Se describe en resumen la respuesta integrativa de varios tejidos que explica, en última instancia, la enfermedad.

Palabras clave: *Respuesta neuro-endocrina, inmunología, eje hipófisis-suprarrenal.*

Summary

Illness results from the interaction of several factors, some external (viruses, bacteria, toxins and chemicals), others natural or pertaining to the organism (from genetic to emotional) and other psycho-social factors. Interaction primarily occurs throughout the central nervous system, the endocrine system and the immunologic apparatus. Interaction works through conditioned responses travelling in both directions from and to the limbic system, the hypothalamus-hypophysis suprarenal axis, the autonomous nervous system and finally, the lymphatic organs, the spleen and ganglia, lymphocytes and macrophages.

The monograph analyses the implicated neural systems located in the cortex, sub-cortical nuclei and the brain stem. In addition, analysis is given about the chemical mediators that intervene in modulating the response of various tissues, hormone secretion, paracrine secretions such as the vaso-active polypeptide, production of proteic mediators such as the interleukins and finally, the activation of secondary messengers beneath the cell membrane. In summary, it is ultimately the integrated response by various tissues that explains the disease.

Key words: *Neuro-endocrine response, hypophysis adrenal axis, immunology.*

Introducción

La psiconeuroinmunología, o más propiamente, la psiconeuroendocrinoinmunología, es una rama de la ciencia que estudia las complejas interrelaciones entre el sistema nervioso central (que controla procesos biológicos y psíquicos) y el sistema inmune.

La psiconeuroinmunología estudia y analiza los mecanismos de interacción y comunicación de las funciones mentales con los tres sistemas responsables de mantener la homeostasis del organismo: el sistema nervioso, el endocrino y el inmune. Esta comunicación utiliza un lenguaje bioquímico mediante sustancias producidas por los propios sistemas, tales como hormonas, neurotransmisores y citoquinas^{1,2} (figura 1).

Las situaciones estresantes procesadas por el sistema interpretativo de creencias, propio de cada individuo, pueden generar sentimientos negativos de miedo, cólera, rabia, depresión, indefensión y desesperanza. Estas actitudes y emociones activan mecanismos bioquímicos, a nivel del hipotálamo, hipófisis y glándulas suprarrenales, que tienden a deprimir y/o suprimir la respuesta inmune, lo que hace posible el desarrollo de procesos patológicos diversos, el cáncer entre ellos.

Tanto por los conocimientos aportados experimentalmente como por observaciones clínicas (enfermedades inmunes asociadas a enfermedades mentales, mayor incidencia de las mismas en personas que padecen estrés y depresiones, etc.), se puede afirmar que las enfermedades son el resultado de la interacción entre múltiples factores, que dependen tanto del agente agresor (bacterias, virus, agentes carcinógenos), como del organismo agredido (características genéticas, endocrinas, nerviosas, inmunológicas, emocionales, cognitivas y de comportamiento; edad, género, experiencias de vida; y factores psicosociales, como el apoyo personal y la percepción de control).¹⁻³ Todos estos datos abren nuevos caminos en medicina clínica, al ofrecer la posibilidad de poder usar el tratamiento psicológico como apoyo al tratamiento farmacológico, o incluso como tratamiento preventivo de la enfermedad. Es por esta razón que las intervenciones hechas por los grupos de apoyo, las terapias de relajación y de meditación, la musicoterapia, el ejercicio, el apoyo nutricional y el aprendizaje del manejo del estrés, tienen gran éxito.¹

La psiconeuroinmunología data de más tiempo del que parece. En los años veinte los investigadores soviéticos Metalnikov y Chorine trabajaron en el condicionamiento de respuestas inmunológicas.^{4,5} Sin embargo esta ciencia comenzó a ser conocida hasta los trabajos de Ader y Cohen,⁶ en la década de los setenta, y la publicación de una monografía sobre el tema por parte de Ader en 1981, titulada "Psychoneuroimmunology".⁷

Circuitos neurales implicados en las interacciones neuroinmunes

Factores psicosociales como el duelo, el divorcio, la depresión y el estrés académico se acompañan de alteraciones en los parámetros de reactividad inmune;³ los factores estresantes activan al sistema nervioso central (SNC), y con él, al eje hipotalámico – hipofisiario – adrenal (HHA) y al sistema nervioso autónomo (SNA),¹ los cuales a su vez ejercen influencia sobre el sistema inmune; lo anterior indica una clara relación entre los estresores y el sistema inmune; y por lo tanto, la participación de los circuitos neurales en la modulación de la reactividad inmune.⁸

Por otro lado, los trabajos sobre el condicionamiento sugieren que el sistema nervioso, específicamente el sistema límbico, el eje HHA y el SNA, están involucrados en la modulación de la respuesta inmune;¹ además, el SNC también es capaz de detectar alteraciones en la reactividad inmune, mediante un sistema sensorial molecular y, después de la detección, es capaz de iniciar un cambio en la respuesta inmune en presencia de los estímulos condicionados.⁹

La participación de los circuitos del SNC en la modulación de las respuestas inmunes se ha comprobado experimentalmente al estudiar los efectos que tienen las lesiones de ciertos centros nerviosos sobre los parámetros de reactividad inmune. Así, pequeñas lesiones en áreas hipotalámicas, especialmente en las regiones preóptica y anterior, en estructuras límbicas del prosencéfalo, como la amígdala, el hipocampo y el septum; en las regiones autónomas o reticulares del tallo cerebral, incluidos los núcleos del rafe, diversas áreas de la formación reticular y el núcleo parabraquial y por último en la corteza cerebral, provocan alteraciones, ya sea aumento o disminución de respuestas inmunes específicas. Estas variaciones en la respuesta inmune pueden ser transitorias o crónicas, según el sitio y extensión de la lesión.⁸ Por lo tanto, se puede afirmar que existe un circuito nervioso, integrado por la corteza límbica, las regiones límbicas del prosencéfalo, el hipotálamo y los núcleos autónomos del tallo cerebral, que regula el flujo autónomo y neuroendocrino y que, con ello, contribuye a modular al sistema inmune.⁸

Los órganos del sistema inmune son también órganos terminales de la inervación autónoma directa,^{8,10} especialmente del sistema nervioso simpático, el cual mantiene una inervación noradrenérgica de la vasculatura y parénquima de la médula ósea, el timo, el bazo y los ganglios linfáticos;¹ las fibras simpáticas arborizan dentro de compartimientos específicos de los órganos linfáticos (por ejemplo en la vaina periarteriolar linfática, en el seno marginal de la pulpa esplénica blanca, y en los cordones medulares y la corteza y paracorteza de los ganglios linfáticos), o bien terminan en la proximidad (alrededor de 6 nm) de una gran variedad de células blanco del sistema inmune,¹ incluyendo los macrófagos, los linfocitos T (CD4+ y CD8+), los granulocitos y las células asesinas naturales. La denervación simpática de los órganos inmunes trae como consecuencia un incremento en la susceptibilidad a las enfermedades infecciosas e inflamatorias.¹⁰

Las neuronas preganglionares ubicadas en los núcleos autónomos de la médula espinal y del tallo cerebral reciben proyecciones directas de otros núcleos del tallo cerebral, como son el nervio del tracto solitario, los del rafe, y el tegmental noradrenérgico; del núcleo paraventricular hipotalámico, del hipotálamo lateral, posterior y dorsal; de las estructuras límbicas del prosencéfalo, específicamente del nervio central de la amígdala; y de algunas regiones de la corteza cerebral, especialmente de las áreas corticales frontal, singular e insular.⁸

La regulación del SNC sobre el sistema inmune también se realiza de forma indirecta a través del hipotálamo, pues ahí llegan fibras provenientes del núcleo parabraquial, la sustancia gris periacueductal, la formación reticular del tallo cerebral, numerosos núcleos hipotalámicos, las áreas límbicas del prosencéfalo, así como de la formación hipocámpica,² el septum y las áreas asociativas corticales; y del hipotálamo emergen fibras que hacen sinapsis con neuronas preganglionares.⁸

Hay que recordar que esas regiones tienen funciones similares; algunas de ellas son áreas implicadas en la regulación visceral, autónoma, neuroendocrina; otras, como las áreas corticales y del sistema límbico del prosencéfalo, median los procesos afectivos y cognoscitivos y, por consiguiente, pueden estar involucrados en la respuesta a los estresores, en los estados y desórdenes afectivos,³ y en el condicionamiento aversivo.⁸ Las lesiones provocadas a estos sitios del SNC provocan alteraciones en las respuestas de las células del sistema inmune. Además, esas regiones también responden a estímulos del sistema inmune, p. ej. a la inmunización o a las citoquinas, con modificaciones en la actividad neural y en el metabolismo y secreción¹¹ de monoaminas.⁸

Por lo antes dicho se puede concluir que la comunicación entre los sistemas nervioso e inmune es bidireccional, y se realiza a través de mediadores, como las hormonas, los neurotransmisores, los neuropéptidos (ej. la sustancia P, y el polipéptido vasoactivo intestinal),¹⁰ las quimioquinas, los factores de crecimiento¹² y las citoquinas, los cuales interactúan con receptores ubicados en las células de ambos sistemas.^{1, 8, 13}

Efectos de las lesiones del SNC sobre el sistema inmune

Hipotálamo. Las áreas hipotalámicas que han sido más estudiadas son las regiones preóptica y anterior. La lesión del hipotálamo anterior produce decremento en el número de timocitos, en las respuestas proliferativas de las células T al mitogénico Concanavalina A, en la actividad de las células asesinas naturales y en la producción de anticuerpos. Se ha observado que algunos de estos efectos son reversibles con la hipofisectomía, lo cual sugiere que están mediados por mecanismos neuroendocrinos.⁸

Estructuras límbicas del prosencéfalo. Entre éstas se encuentra el hipocampo, que por su efecto inhibitorio sobre el eje HHA,¹⁴ puede ser considerado como una importante área cerebral dedicada a la integración de la respuesta cognoscitiva, neurohormonal y neuroquímica a la emoción y el estrés.¹⁵ Lo anterior fue demostrado claramente en los hallazgos obtenidos por Yehuda¹⁶ y Starkman.¹⁷ Yehuda y sus cols.¹⁶ demostraron que los altos niveles de glucocorticoides que se observan durante los períodos prolongados de estrés provocan cambios en la plasticidad del hipocampo; y Starkman y cols.¹⁷ encontraron que ocurre reducción del volumen del hipocampo del lado izquierdo después de un período de estrés severo.

Las lesiones en las estructuras límbicas del prosencéfalo también afectan las funciones inmunes. Las lesiones del hipocampo dorsal o del complejo nuclear de la amígdala provocan incremento transitorio de los esplenocitos y timocitos, y de las respuestas proliferativas de las células T al mitogénico Concanavalina A. Por otro lado, al lesionar el área septal y sus conexiones con el hipocampo ocurren alteraciones crónicas en las respuestas de las células T.⁸

Núcleos autónomos del tallo cerebral. Lesiones en regiones específicas del tallo cerebral también provocan alteraciones de las respuestas inmunes; por ejemplo, las lesiones en la formación reticular del bulbo y en la parte caudal del puente provocan una inhibición de las respuestas inmunes e involución tímica.⁸

Las lesiones de los núcleos autónomos del tallo cerebral dañan sistemas monoaminérgicos importantes, como el noradrenérgico que se origina en la formación reticular caudal y cuyos axones proyectan al hipotálamo y a otras estructuras límbicas; y el serotoninérgico, ubicado en el núcleo rostral del rafe y cuyas fibras también terminan en el hipotálamo y sistema límbico; con estas lesiones se alteran numerosos eventos viscerales, neuroendocrinos y los procesos afectivos y cognoscitivos.⁸

Lesiones pequeñas de los núcleos parabraquiales ventral y medial (una parte de las conexiones sistema autónomo-hipotálamo-sistema límbico) provocan decremento de las respuestas proliferativas de los timocitos.⁸

Corteza cerebral. La corteza cerebral modula las respuestas inmunes de forma lateralizada; así, las lesiones en el hemisferio cerebral izquierdo del ratón producen decremento en el número de células T, y de la

actividad de las células asesinas naturales; por el contrario, las lesiones del hemisferio cerebral derecho, generan respuestas opuestas, o sea, inmunofacilitación.⁸

Respuestas del SNC a la inmunización

Se ha demostrado que algunas citoquinas son capaces de comunicarse con sitios específicos del hipotálamo, sistema límbico y con los núcleos autónomos del tallo cerebral en forma directa e indirecta; inducen así cambios específicos en el metabolismo central y secreción de las monoaminas^{8,11} y en la actividad eléctrica de las neuronas.⁸ Esta influencia de las citoquinas sobre algunas regiones del SNC constituye la base para la afirmación de la existencia de comunicación bidireccional entre el cerebro y el sistema inmune.⁸

Mediadores de la comunicación inmune neural

Neurotransmisores: son mediadores que se sintetizan y secretan en las terminales axónicas de células nerviosas, aunque, según Bergquist y cols.,¹⁸ es posible que también tengan fuentes no neurales, como los linfocitos. Los neurotransmisores actúan directamente sobre los receptores ubicados en la membrana de otras neuronas o sobre diversos tipos de células blanco (ej. las células T),¹² y producen en ellas cambios en la permeabilidad de la membrana y la acción de segundos mensajeros.¹

Entre los neurotransmisores que influyen sobre las células del sistema inmune se encuentran cuatro neuropéptidos, que estimulan la secreción de citoquinas por parte de diferentes tipos de células T;¹² estos neuropéptidos son el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), la somatostatina (SOM), la sustancia P, y el neuropéptido Y (NPY);¹² y una monoamina, la epinefrina, que tiene un papel muy importante en la regulación de la función del sistema neuroinmunoendocrino.¹¹ Los neuropéptidos modulan la secreción de las citoquinas de distintos tipos de poblaciones de células T helpers (Th), específicamente Th1 y Th2;¹² esto lo hacen *in vitro*, y se considera que también pueden afectar las funciones de la célula *in vivo* bajo condiciones normales y patológicas.¹²

La estimulación directa de las células T por parte de los neuropéptidos CGRP, SOM y NPY, y por la dopamina, provoca también que se active la b1 integrina y con ello ocurra la adhesión de estas células inmunes a la fibronectina (el mayor componente glicoproteico del fluido extracelular);¹² los neuropéptidos desempeñan en esta función un papel muy importante porque sólo cuando las integrinas están activadas es posible la migración de las células T hacia todos los tejidos del organismo.¹²

Los neurotransmisores son capaces de producir tanto signos positivos (proadhesivos) como negativos (anti-adhesivos), y de esta forma, regular la activación de las integrinas y la adhesión, y por tanto la comunicación de las células T con otras células.¹²

Por otro lado, la epinefrina liberada periféricamente por las terminaciones axónicas de células del SNA o por la médula de las glándulas suprarrenales, tiene un efecto modulador sobre la función del sistema inmune y del eje HHA.¹¹

Neuromoduladores: son mediadores secretados por las terminales nerviosas, y actúan solamente como moduladores de las respuestas de células efectoras adyacentes o de otros neurotransmisores o mediadores.¹

Neurohormonas: son mediadores secretados por neuronas hipotalámicas, por células de la neurohipófisis o por ciertas glándulas endocrinas, dentro de la circulación general. Las neurohormonas están reguladas por el SNC¹ y son capaces de actuar a distancia; entre este grupo de mediadores se encuentran también las moléculas producidas por los leucocitos al ser expuestos al lipopolisacárido bacteriano del virus de la enfermedad de Newcastle; estos productos leucocíticos son muy similares, tanto antigénica como estructural y funcionalmente, a las beta, alfa y gamma endorfinas.⁸ Además estos leucocitos producen ARNm para la síntesis de proopiomelanocortina, la hormona precursora de la adrenocorticotropina (ACTH). El ACTH derivado de leucocitos es capaz de generar respuestas de corticoesteroides en animales hipofisectomizados inyectados con el virus.⁸

Secreciones paracrinas: este tipo de mediadores los sintetizan células específicas, como los macrófagos o los linfocitos, y los liberan dentro de microambientes locales. Las secreciones paracrinas actúan sobre receptores de células blanco cercanas a las células secretoras. Este tipo de mediadores pueden actuar como neurotransmisores en un sitio y como secreciones paracrinas en otro, ejemplos de ellos son el polipéptido vasoactivo intestinal y el factor liberador de la corticotropina.¹

Citoquinas: son mediadores proteicos secretados por células del sistema inmune, por células vasculares endoteliales, por astrocitos y microglia del SNC e incluso por algunas neuronas.^{1,19} Las citoquinas a veces actúan localmente como secreciones paracrinas (ej. la interleucina-2), en otras ocasiones actúan a distancia,

como hormonas (ej. la interleuquina 1b), y en otras, se desempeñan como neuromoduladores centrales.² Sus funciones son regular la respuesta inmune a una lesión o una infección,¹⁹ y generar señales para el crecimiento, diferenciación, activación y muerte celular dentro del sistema inmune.²⁰

Las citoquinas establecen contacto con el cerebro mediante el sistema vascular, debido a que pueden cruzar la barrera hematoencefálica y penetrar al SNC por las estructuras circunventriculares;^{2,8} las estructuras nerviosas que más rápidamente se activan con la presencia de las citoquinas son los paraganglios y el núcleo del tracto solitario.¹⁰ El principal mecanismo que utilizan las citoquinas para comunicarse con el cerebro es la activación de segundos mensajeros y sus respectivas enzimas, entre ellos el óxido nítrico y su sintasa, y la prostaglandina y su enzima, la cicloxigenasa.¹⁰

Los principales efectos de las citoquinas sobre el SNC se ejercen a nivel neuroquímico, pues provocan aumento en los metabolitos de la serotonina y de la norepinefrina. Mediante los cambios neuronales, las citoquinas son capaces de generar cambios conductuales importantes, dirigidos específicamente a la adaptación y al mantenimiento de la homeostasis, como el aumento del sueño, la fatiga, la disminución del apetito y del deseo sexual.²

Las citoquinas también parecen desempeñar un papel determinante en los trastornos psiquiátricos, particularmente en la esquizofrenia y en la enfermedad de Alzheimer; en esta última se ha observado un aumento en la concentración de interleuquina-1 (IL-1) e interleuquina-6 (IL-6), las cuales se han correlacionado con incrementos en la síntesis de las proteínas amiloides; por lo que se les puede considerar como uno de los factores determinantes de esta enfermedad.¹⁹

Las citoquinas pueden provocar aumentos en los niveles sanguíneos de glucocorticoides, al mismo tiempo que se incrementa el pico de la respuesta inmune de muchos antígenos; este incremento es atribuido al aumento del factor liberador de glucocorticoides derivado de los linfocitos y de la IL-1.⁸

La IL-2 (interleuquina-2), una citoquina producida por las células Th, parece ejercer efectos sobre las células neuroendocrinas y las neuronas; estimula la producción de ACTH por parte de las células de la adenohipófisis y su administración a seres humanos en pruebas clínicas provoca aumento en la ACTH y el cortisol plasmático, lo cual indica que puede afectar el HHA *in vivo*.⁸ Otro tipo de citoquinas son los interferones, los cuales interactúan con receptores específicos de numerosas células. Este tipo de moléculas inmunes, especialmente los interferones alfa y beta, pueden inducir la producción de corticosteroides en las células de la glándula suprarrenal y, además, el interferón alfa puede inhibir la producción de testosterona de las células intersticiales de Leydig.⁸ Los interferones también actúan como neuromoduladores, por ejemplo, el interferón alfa aumenta la excitabilidad de neuronas en cultivo y altera la actividad eléctrica de neuronas en muchas regiones (corteza cerebral, hipocampo dorsal, hipotálamo ventromedial y núcleos parafasciculares talámicos).⁸

Quimioquinas: son mediadores secretados por diversos tipos de células del sistema inmune; actúan como quimioatrayentes para regular el tránsito de células inflamatorias y de otras células inmunológicamente relacionadas.¹ Uno de estos mediadores es la timosina, que es un péptido tímico que tiene la capacidad de alterar la actividad de varios circuitos neuroendocrinos; por ejemplo, la fracción 5 de la timosina incrementa la secreción de ACTH, beta-endorfina, corticosterona; hormona de crecimiento y de prolactina.⁸

Factores de crecimiento: son mediadores secretados por una gran variedad de células, incluidas poblaciones celulares nerviosas, hormonales e inmunes. Los factores de crecimiento estimulan la supervivencia, proliferación, crecimiento y regeneración de células específicas.¹

Factores estimuladores de la colonia: son mediadores secretados por las células de sostén, los cuales promueven el crecimiento y la proliferación de determinadas subpoblaciones de células embrionarias, que se diferenciarán en ciertas líneas celulares maduras, por ejemplo los granulocitos y los eritrocitos.¹ Los receptores específicos para cada uno de estos mediadores en las células efectoras y la habilidad de estas células para responder a los mediadores que se encuentran presentes en su medio circundante, determinan la habilidad final de dichas células para responder individualmente a los signos provenientes del cuerpo y del cerebro. Esa respuesta integrativa influye en la manera como finalmente la colectividad celular responde a la enfermedad.¹

Referencias

1. Felten DL. Neural influence on immune responses: underlying suppositions and basic principles of neural – immune signaling. *Prog Brain Res* 2000; 122: 381-389.
2. Heinze G. Mente-cerebro: Sus señales y su repercusión en el sistema inmunológico. *Sal Ment* 2001; 24: 3-9.
3. Kemeny ME, Gruenewald TL. Affect, cognition, the immune system and health. *Prog Brain Res* 2000; 122: 291-308.

4. Metalnikov S, Chorine V. Role des reflexes conditionnels dans l'immunité. *Ann Ins Pasteur (Paris)* 1928; 40: 893-900. Citado en referencia 9.
5. Metalnikov S, Chorine V. Role des reflexes conditionnels dans la formation des anticorps. *Compt Rend Seanc Soc Biol Fil* 1928; 102: 133-134. Citado en referencia 9.
6. Ader R, Cohen N. Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosom Med* 1975; 37: 330-340.
7. Ader R. *Psychoneuroimmunology*, New York: Academic Press, 1981.
8. Felten DL, Cohen N, Ader R, Felten SY, Carlson SL, Roszman TL. Central neural circuits involved in neural immune interactions. En: Ader R., Felten DL, y Cohen N. Eds. *Psychoneuroimmunology*, 2ª. Ed., New York: Academic Press, 1991: 3-25.
9. Ader R, Cohen N. The influence of conditioning on immune responses. En: Ader R., Felten DL, y Cohen N, Eds. *Psychoneuroimmunology*, 2ª. Ed., New York: Academic Press, 1991: 611-646.
10. Sternberg EM. Interactions between the immune and neuroendocrine system. *Prog Brain Res* 2000; 122: 35-42.
11. Giovambattista A, Chisari AN, Gaillard RC, Spenidi E. Modulatory role of the efferent system in the neuroendocrine-immune system function. *Neuroimmunomod.* 2000; 8: 98-106.
12. Levite M. Nervous immunity: neurotransmitters, extracellular K⁺ and T-cell function. *Trends Immunol.* 2001; 22: 2-5.
13. Sanders VM, Powell-Oliver FE. β -Adrenoceptor stimulation increases the number of antigen-specific precursor B lymphocytes that differentiate into IgM-secreting cells without affecting burst size. *J Immunol* 1992; 148: 1822-1829.
14. Deuschle M, Schweiger U, Weber B et al. Diurnal activity and pulsatility of the hypothalamus-pituitary-adrenal system in male depressed patients and healthy controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 82: 234-238.
15. Yehuda R, Southwick SM, Mason JW et al. Interactions of hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the catecholaminergic system of the stress disorder. In: Guiller EL, editor. *Biological assessment and treatment of PTSD*. Washington: American Psychiatric Press 1990.
16. Starkman MN, Gebarski SS, Berent S, Scheingart DE. Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's Syndrome. *Biol Psychiat* 1992; 32: 756-765.
17. Bergquist J et al. Discovery of endogenous catecholamines in lymphocytes and evidence for catecholamine regulation of lymphocyte function via an autocrine loop. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 12912-12916.
18. Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: Implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 5.
19. Becher B, Barker PA, Owens T, Antel JP. CD95-CD95L: can the brain learn from the immune system? *Trends Neurosci* 1998; 21 (3): 114-117.