

Vetenskaplig slutrapport för projekt: Stress och psykobiologisk reaktivitet vid allergi.
Kontaktperson Mats Lekander.

Ekhagastiftelsen. Diarienummer 2001:35; 2002:14; 2003:13.

Introduktion med syfte och hypotes

En typ av sjukdomar där stress och oförmåga till homostatisk reglering tros spela stor roll är astma och allergi. Patienter med astma uppfattar det ofta själva som att stress och oro bidrar till astmatiska attacker. Empiriska undersökningar har bekräftat att astma och stress hänger ihop över tid. Ändå är orsaksriktningen inte är klarlagd. Det är tänkbart att den allergiska inflammationen förvärras akut eller kronisk stress. Det är dock också tänkbart att astmatikerns upplevelse av stress och oro är påverkad av besvärande symptom och av immunsystemets aktivitet.

Trots att möjliga mekanismer antytts i bland annat djurstudier är det oklart vilka biologiska funktioner som förmedlar en förmodad stressrelaterad störning på immunsystemet vid allergi. Tidigare studier har haft bristande kontroll över olika hälsobeteenden som kan vara ha betydelse för immunfunktion, t ex sömn och motion. Likaså har bristande kontroll skett av olika komponenter i den psykologiska stressresponsen, t ex samverkan mellan akut och kronisk stress. Projektets huvudsyfte är att studera effekter av stress på immunsystem, hormonsystem och på allergiska symptom vid allergisk astma och rinit. Hypotesen är att stress bidrar till förändrad migration och aktivering av vissa vita blodkroppar och att detta kan ändra balansen i immunsystemet och vara till nackdel för den allergiska inflammationen. Vi tror också att sådana stressrelaterade förändringar är större hos allergiska än hos icke-allergiska personer.

Material och metoder

41 studenter med allergi (22 med och 19 utan allergi) har studerats i samband med en lugn och en stressad (preklinisk tentamen) period på Karolinska institutets läkarprogram. Inför studien utfördes en pilotstudie för att hitta lämpliga studieperioder. Studenterna genomgick en rigorös screeningprocedur, med frågeformulär om allergi, besök hos allergisjuksköterska, test av antikroppar, allergitest samt läkarbesök. I samband med den lugna och den stressade perioden testades lungfunktion och hyperreaktivitet i lungorna, blodprov lämnades och deltagarna fyllde samtidigt i flera psykologiska testformulär. De fyllde dessutom i en hälsodagbok, med uppgifter om sömn, stress och allergiska symptom en vecka före båda dessa undersökningstillfällen. Efter avslutad testning undersöktes deltagarnas grundinställning i den så kallade stresshormonaxeln.

Resultat

De psykologiska måtten på stress ökade kraftigt vid perioden med hög belastning hos både allergiska och icke-allergiska studenter, medan öknings i kortisol var signifikanta bara hos allergiker. Vidare kunde effekter ses i hälsobeteende, med skillnader i subjektiv sömnkvalitet till det sämre vid den stressade perioden. Balansen mellan olika cytokiner påverkades olika hos allergiska jämfört med icke-allergiska studenter. Hos studenter med men inte utan allergi minskade kvoterna mellan så kallade Th1 och Th2-cytokiner signifikant, representerat som IFN- γ /IL-4, IL-2/IL4 and IL-2/IL-5. Vidare kunde förändringar i antal av olika typer av vita blodkroppar observeras, där allergiker i stort visade samma förändringar som icke-allergiker. En intressant förändring observerades i så kallade regulatoriska T-celler (definierat som CD4+/CD45RO+/CD25bright, vilka tros vara viktiga för att styra inflammatorisk aktivitet,

där kraftiga ökningar kunde ses i båda studentgrupperna. Dessutom ökade kvoten mellan CD4 och CD8-celler. Utöver dessa mått på inflammation undersöktes också den lokala inflammationsaktiviteten i lungorna med hjälp av halten av kväveoxid (NO) i utandningsluften. Denna halt minskade signifikant hos de icke-allergiska, men ej hos de allergiska, vid stress. Förutom en signifikant men måttlig förbättring i ett mått på lungfunktion (FEV1) hos friska studenter noterades inga förändringar i lungfunktion eller hyperreaktivitet i lungorna vid stress.

Diskussion och slutsats

Sammanfattningsvis kan konstateras att allergiska och friska studenter delar vissa särdrag i en förändrad immunologisk homeostas som svar på stress. Ett exempel på detta är ökning av populationen regulatoriska T-celler. Funktionella skillnader i dessa cellers styrning av inflammation kan förklara varför personer med allergi reagerar annorlunda i exempelvis cytokinbalans vid stress i jämförelse med personer utan allergi. Däremot tycks personer med allergi vara mer känslig för påverkan i cytokinbalans, och uttrycker en kraftigare förskjutning mot en Th2-fenotyp vid stress. Likaså ses skillnader i kortisolökning, som är kraftigare hos allergiker vid stress, och en parallell förändring åt det positiva hållet vad gäller lungfunktion och mått på inflammatorisk aktivitet lokalt i lungvävnaden hos de personer som inte har allergi.

Vad gäller regulatoriska T-celler har flera studier publicerats under det senare året som riktar strålkastarljuset mot dessa celler som viktiga styrfaktorer vid allergi. Två studier har nyligen publicerats som visar att regulatoriska T-celler hos allergiker är mindre effektiva i förmågan att dämpa inflammationsaktivitet. Likaså har nykomna studier visat att administration av stresshormon ökar halten av dessa celler hos både mus och människa. En möjlighet är att allergikernas starkare ökning i stresshormonnivå ligger bakom skillnader i balansen mellan cytokiner vid de olika undersökningstillfällena, eftersom det är visat att Th1-celler är mer känsliga för glukokortikoider än Th2-celler.

Studien visar med andra ord på viktiga mekanismer som kan bidra till en stressrelaterad ökad inflammation vid allergisk astma eller rinit. Även om vissa reaktionsmönster är lika hos allergiker och icke-allergiker, tycks allergikernas stressrespons innehålla fler förändringar som kan vara deras sjukdom till nackdel. Effekter av stress på regulatoriska T-celler, liksom på lokal inflammation i lungan mätt som utandad kväveoxid, har tidigare inte undersökts. Tidigare studier har heller inte haft tillräcklig kontroll över olika typer av stressorer, liksom hälsobeteende som delvis kan orsaka stress-relaterade förändringar i immunsystemet. Slutligen har tidigare undersökningar inte studerat hur basal inställning i stresshormonsystem förhåller sig till psykologiska och biologiska förändringar vid naturligt förekommande stress.

Övrigt

Material från studien kommer att ingå som delar i tre doktoranders avhandlingar: Cecilia Kemi, Jennie Axén och Susanna Jernelöv. Kemi utförde nyligen halvtidskontroll och inkluderade två manuskript från ovanstående studie (huvudresultat enligt ovan samt en särskild undersökning av neurotrofiner, ej redovisat ovan), i förhållande till stress. Vid ett möte för samtliga allergidoktorander vid KI (050225) erhöll ovanstående studie pris för bästa poster med motivering utifrån framgångsrikt tvärvetenskapligt samarbete. Materialet kommer dessutom generera ytterligare artiklar som nu är under framställning.

Idéer och resultat har spritts vid flera vetenskapliga konferenser och vid t ex allergistämman i Malmö detta år, och har även inkluderats i ett stort antal intervjuer i media, bl a Göteborgsposten, Allergia, Vetenskapsradion, Esqulap, Vårdalsnytt, Vårdfacket, KS-bladet, Dagens Medicin, KI-nytt. Lekander och Pontus Stierna arrangerade även ett seminarium om psykoneuroimmunologi i

Euroscience Open Forum i Stockholm 2004, som ett av 45 accepterade och 259 inskickade förslag, där även livsstilsfaktorer som stress och allergi berördes.

Vetenskapliga publikationer och presentationer som framkommit under projektiden

Axén, J., Kemi, C., Jernelöv, S., Grunewald, J., Stierna, P., Eklund, A., Müller-Suur, C., Smith, Y., Grönneberg, R., Olgart Hoglund, C., & Lekander, M. Changes in immune homeostasis in response to examination stress in atopic and healthy individuals. *Manuscript*, will be submitted March 05.

Axén, J. Tentamensstress och allergi. Presentation vid Allergistämman 29-30 januari 2003, Göteborg.

Lekander, M. Betendevetenskapliga aspekter på allergi. Psykoneuroimmunologi och allergi som levd sjukdom. Presentation vid Allergistämman 26-27 januari 2005. Malmö.

Müller-Suur, C., Axén, J., Kemi, C., Smith, Y., Grönneberg, R., Stierna, P., Eklund, A., Grunewald, J., Lekander, M., & Olgart Höglund, C. (2004). The influence of stress on lymphocyte subsets in healthy and atopic individuals. Paper presented at the American Thoracic Society 2004 100th International Conference, Orlando.

Olgart Höglund, C., Axén, J., Müller-Suur, C., Smith, Y., Kemi, C., Grönneberg, R., Stierna, P., Eklund, A., Grunewald, J., & Lekander, M. (2004). Psychoneuroimmunological Consequences of Stress in Atopic and Healthy Subjects. Paper presented at the American Thoracic Society 2004 100th International Conference, Orlando.

Jernelöv, S., Axén, J., Smith, Y., Müller-Suur, C., Kemi, C., Grunewald, J., Grönneberg, R., Eklund, A., Stierna, P., Olgart Hoglund, C., & Lekander, M. (2004, April 20-21). Relationen mellan stress, stressupplevelse, neuroimmun balans, allergisymptom och HPA-axelinställning hos atopiska och friska studenter. Svenska nätverket för stressforskning, kongress, Örebro.

Lekander, M., Axén, J., Eklund, A., Grunewald, J., Grönneberg, R., Jernelöv, S., et al. (2004, May 2004, 26-29). The influence of stress on lymphocyte subsets and cytokine profile in healthy and atopic individuals. Paper presented at the Psychoneuroimmunology Research Society, annual meeting, Titisee, Germany.

Olgart Höglund, C., Axén, J., Müller-Suur, C., Smith, Y., Kemi, C., Jernelöv, S., Grönneberg, R., Eklund, A., Grunewald, J., Stierna, P., & Lekander, M. (2004). Psychoneuroimmunological Consequences of Stress in Atopic and Healthy Subjects. Paper presented at the 7th International Congress of Neuroimmunology, Venice, Italy.

Lekander, M. Betendevetenskapliga aspekter på allergi. Psykoneuroimmunologi och allergi som levd sjukdom. Presentation vid Allergistämman 26-27 januari 2005. Malmö.