

# Samspel mellan nervsystem och immunsystem vid astma och allergi

## SAMMANFATTNING:

Forskning de senaste två decennierna har tydligt visat att immunsystemet och nervsystemet inte är två åtskilda enheter utan två system med nära kontakt. Genom en koppling mellan nerv- och immunsystem förses inflammationsprocessen med ett snabbt modulerings- och regleringsystem, utöver de antiinflammatoriska mediatorer immunsystemet självt kan producera. De senaste årens forskning visar även att neuroimmun kommunikation kan vara av betydelse för patogenesen vid kroniskt inflammatoriska sjukdomar, som allergi och astma, och bland annat bidra till bronkokontraktion och bronkiell hyperaktivitet liksom kvardröjande inflammation. Hur denna neuroimmuna interaktion sker på cellulär och molekylär nivå är utmaningar forskarsamhället står inför. Med pågående forskningsinsatser hoppas vi även att kunna öka förståelsen för när neuroimmun interaktion är en del av en fysiologisk process och när den är överaktiverad och kan bidra till patologi. Det är nu klart att en lokal inflammation inte endast ger upphov till ett lokalt problem. Forskning visar också att mediatorer från en perifert belägen inflammationsprocess kan signalera till hjärnan och påverka beteendet, med stor relevans för personer med allergi.

CAROLINE OLGART HÖGLUND OCH MATS LEKANDER, Karolinska Institutet, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

ett mycket spännande forskningsområde håller på att växa fram i gränslandet mellan neurovetenskap och immunologi med hög relevans för inflammatoriska sjukdomar, som astma och allergi. Forskningen hittills visar på att interaktionen mellan immun- och nervsystemet kan bidra till sjukdomsspecifika symptom samt att nervsystemet kan ha en reglerfunktion som har en viktig uppgift att modulera graden av inflammation, men som under vissa förutsättningar kan förvärra inflammationen. Nya spännande fynd talar även för att en perifer inflammation kan signalera till hjärnan. Konsekvenserna för detta är något vi idag har ofullständiga kunskaper om, men som sannolikt kan påverka upplevelsen av sjukdom samt beteende. Denna artikel avser att ge en kort översikt av kunskapsområdet samt ge en bild av hur neuroimmun interaktion av betydelse för kroniskt inflammatoriska sjukdomar, som astma och allergi, kan ske.

## Kan nervsystemet påverka graden av inflammation?

Inflammation är en lokalt skyddande reaktion vid framförallt vävnadsskada eller mikrobiell invasion. Den måste regleras precis för att i lagom omfattning avgränsa och bekämpa skada utan att världens öv-

riga funktion belastas i allt för stor utsträckning. Tidigt visades att cytokiner (immunsystemets budbärarmolekyler), producerade av framför allt immunsystemets vita blodkroppar, hade en central roll och att många sjukliga processer associerade med inflammation och inflammatoriska sjukdomar kunde framkallas med dessa. Exempel är sepsis, reumatoid artrit, men även astma. I det senare fallet visar försök i experimentella djurmodeller att Th2-cytokiner, som IL-4 och IL-13, kan inducera astmalika symptom och vävnadsförändring (1, 2).

För god hälsa krävs att cytokinproduktionen är balanserad, där låga nivåer av cytokiner behövs för att bibehålla homeostas. En obalans i immunsystemets reglering kan leda till en okontrollerad överproduktion av cytokiner, vilket leder till kroniskt inflammatoriska sjukdomar, som reumatoid artrit men även allergi och astma. Med andra ord måste överproduktionen hämmas och många endogena antiinflammatoriska mediatorer som kan nedreglera cytokinproduktion har beskrivits. Betydelsen av dem förstås väl vid studier av genmodifierade djur, som saknar möjlighet att producera antiinflammatoriska mediatorer, som IL-10, vilka uppvisar progressiva sjukdomsflopp med stor vävnadsskada och till och med död.

## Caroline Olgart Höglund

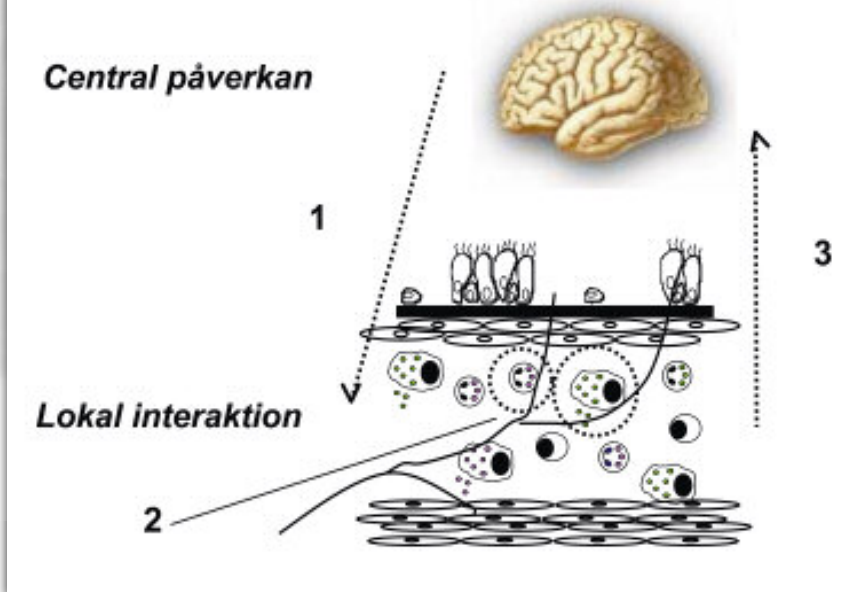
är docent i experimentell medicin vid Karolinska Institutet och verksam som senior forskare vid Institutionen för Fysiologi och Farmakologi, Enheten för Neuroimmunologi samt Institutionen för Medicin Solna, Enheten för Lungmedicin, Karolinska Institutet och Karolinska Universitetssjukhuset Solna. Arbetet stöds bla av Astma- och Allergiförbundet, Vetenskapsrådet, HjärtLungfonden, Centrum för Allergiforskning samt Osher Centrum för Integrativ Medicin vid Karolinska Institutet

Mats Lekander är docent i psykologi vid Institutionen för klinisk neurovetenskap, Sektionen för psykologi, och Osher centrum för Integrativ Medicin, Karolinska Institutet.

## KONTAKTADRESS:

Caroline Olgart Höglund  
Institutionen för Fysiologi och Farmakologi  
Enheten för Neuroimmunologi  
Karolinska Institutet  
171 77 Stockholm  
caroline.olgart@ki.se

## Nivåer av neruimmun interaktion av betydelse för allergi och astma



FIGUR 1. Möjliga nivåer av interaktion mellan nervsystemet och immunsystemet av relevans för allergi och astma. 1 representerar den modulerande funktionen nervsystemet kan ha på immunsystemet. Exempel är kolinerg antiinflammatorisk funktion samt immunmodulering medierad av stresshormon. 2 visar den lokala neuroimmuna interaktionen i vävnaden. Exempel är interaktionen mellan nerver och mastceller samt nerver och eosinofiler. En lokal neuroimmun kommunikation kan involvera budbärarmolekyler som neurotrofiner och vara mekanismen för luftvägshyperaktivitet vid t ex astma. 3 visar en påvisad signalväg där inflammatoriska mediatorer, som cytokiner, visats kunna signalera till hjärnan och påverka beteendet och utlösa en immunmodulerande respons. Betydelsen av denna signalväg vid kroniska inflammatoriska sjukdomar, som allergi och astma, behöver undersökas.

Nackdelen med humoral antiinflammatoriska system är att det har en relativt långsam responstid och är oprecisa i sin målinriktning, då deras spridning sker via diffusion och gradienter samt cirkulationen. Med tanke på behovet av snabb och precis reglering samt kunskapen om att nervsystemet kan leverera både generella och riktade signaler, som snabbt kan upphöra, är det kanske inte konstigt att nervsystemet är inblandat i regleringen av immunfunktion (figur 1). Tidiga experiment visade att stimulering av vagusnerven markant minskade endotoxininducerad TNF-alfaproduktion (3). Stimulering av vagus förhindrade även en efterföljande sepsisutveckling.

I en rad experimentella sjukdomsmodeller, som ischemi/reperfusion, hemorragisk chock, ileus, artrit och pankreatit, kan vagusstimulering minska cytokinfrisättning och förbättra sjukdomsförloppet. De cellulära mekanismerna för hämningen av cytokinproduktion via vagusnervens tillskrivs acetylkolin, en av de viktigaste nervtransmittorer i vagal nervtransmission. Makrofager och men även andra cytokinproducerande celler bär den speciella acetylkolinreceptorn, nikotinreceptorn  $\alpha 7$  nAChR, vilken förmedlar den intracellulära signalen som hämmar cytokinfrisättning.

Genmodifierade djur, som saknar denna receptor eller har utsatts för vago-tomi och sedan får endotoxin kommer att uppvisa en obalanserad och excessiv cytokinrespons och en mycket snabbare progress mot sepsis. Vagusnervstimulering hämmar inte bara TNF-alfa utan även IL-1, IL-6, IL-8 och HMGB1, men ej den antiinflammatoriska cytokinen IL-10. Andra studier har även visat att den kolinerga antiinflammatoriska signalvägen för

immunomodulering inte bara är av betydelse vid systemisk inflammation utan även lokal inflammation, vilket bland annat studerats i reumatoid artrit. Modulering av typiska effekter av akut inflammation i lokal vävnad, som endotelaktivering, rekrytering av leukocyter, koagulation och fibrinolys, står under inflytande av kolinerg antiinflammatorisk modulering.

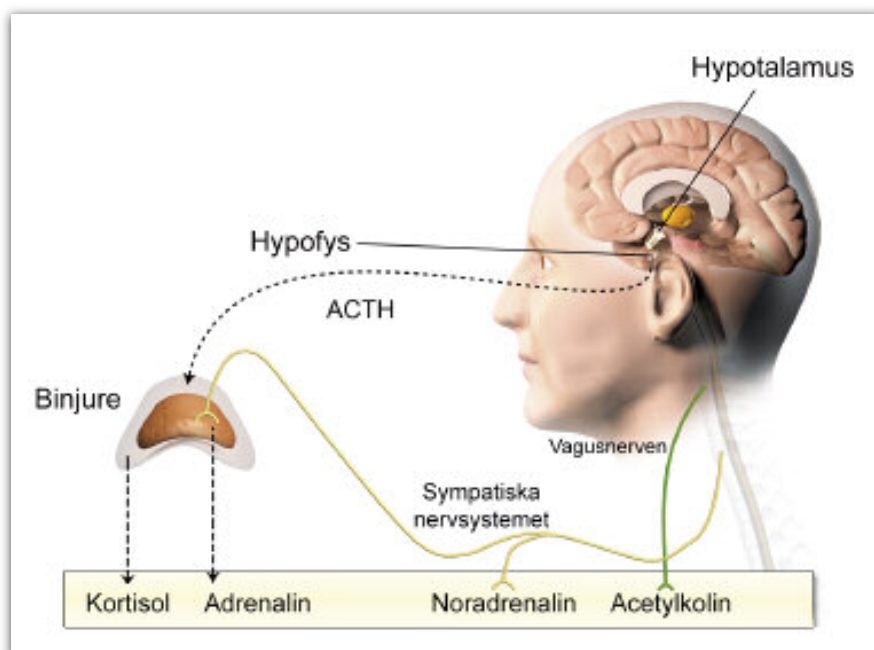
Snabbheten i reglersystemet ligger inte bara i att en snabb signal kan skickas ut via nerver som når immunsystemet utan även att snabba signaler inhämtas från platsen där effekt utövas, dvs inflammationsprocessen (figur 1 och 2). Snabba autonoma förlopp styrs ofta på reflexnivå, dvs att en nervmedierad sensorisk signal förmedlas till en mer eller mindre central integreringsnivå, varefter en adaptiv signal sänds ut via tex vagusnerven. Så sker även i detta fall då vagusnerven kan stimuleras av cytokiner. Den afferenta (sensoriska) delen av vagus arbetar således intimt med den efferenta (motor) delen av vagusnerven vid antiinflammatorisk modulering genom vilken

motordelen motverkar effekten som stimulerade den sensoriska delen (figur 2). Begreppet kolinerg antiinflammatorisk reflex har myntats för denna reaktion och är ett tydligt exempel på hur immunsystemet och nervsystemet samarbetar för att åstadkomma vad som inom fysiologin kallas för negativ feedback (3).

Om den allergiska inflammationen kan moduleras av kolinerga antiinflammatoriska signalvägar via vagus är ej känt, men eosinofiler har nyligen beskrivits uttrycka funktionella  $\alpha 7$  nAChR och aktivering via receptorn har visats minska bildningen av inflammatoriska mediatorer och eosinofil cellmigration (4) samt minska Th2-inflammation, som IL-4 and IL-13. Detta talar för att den antiinflammatoriska reflexen sannolikt borde kunna modulera även den allergiska inflammationen.

Den inflammatoriska reflexen arbetar parallellt med den annars kanske mest kända och välstuderade mekanismen för antiinflammatorisk funktion som nervsystemet utövar, nämligen utsöndringen

FIGUR 2. Schematisk bild över centrala och perifera nervsystemet. I bilden visas delar av nervsystemet som kan interagera med immunsystemet, som vagusnerven, sympatiska nervsystemet samt hypothalamus-hypofys-binjure (HPA)-axeln. Signaler från hjärnan till periferin förmedlas via bl a cortisol, adrenalin, noradrenalin samt acetylkolin. Receptorer för dessa nervtransmittorer och hormoner finns på inflammatoriska celler. Vagusnerven har även en afferent del som kan förmedla en signal från immunsystemet till hjärnan via cytokiner.



av hormonet kortisol via det neuroendokrina systemet. Utsöndring av proinflammatoriska cytokiner efter exempelvis endotoxinexponering aktiverar afferenta banor i vagusnerven som stimulerar hypothalamus-hypofys-binjure (HPA)-axeln (figur 2), vilket leder till kortisolfrisättning. De flesta immunceller är försedda med receptorer för glukokortikoider, vilka medierar hämning av cytokinfrisättning. Kortisol som är en livsnödvändig budbärrarmolekyl ingår även i stresssystemet. Kortisol har länge varit känd för att ha immunosuppressiva effekter, men kan under vissa betingelser faktiskt även ha motsatt effekt, dvs en direkt immunaktiverande funktion. Hur stress modulerar immunfunktion, framför allt vid allergi och astma, avhandlas i mer detalj i artikeln «Stress och allergi» i detta nummer av Allergi i Praxis.

### Känner hjärnan av perifer inflammation och pågående allergi?

Hjärnan utgör ett i många avseenden «skyddat rum», som skyddas mot påverkan av skadliga ämnen av blod-hjärnbarriären och immunförsvaret har normalt begränsat tillträde till centrala nervsystemet (CNS). Förutsättningarna för att hjärnan skall kunna känna av aktivitet i immunsystemet utanför hjärnan blir då beroende av mer specifika signalsystem, än de som råder mellan immunsystemet och andra celler i perifer vävnad utanför CNS. Att immunsystemet kan signalera till hjärnan är relativt ny kunskap och möjliga signalvägar från perifer inflammation till CNS är bara till del känt (5). Djurstudier visar intressant nog att en experimentellt inducerad allergisk inflammation kan ge en aktivering av specifika regioner i hjärnan, som hypothalamus och amygdala (6), vilket är regioner som hanterar känslomässigt och affektivt beteende samt stressrespons. Signaleringen

av den allergiska inflammationen till hjärnan visades vara medierat via IgE- och mastceller och till del via sensoriska nerver. Detta talar för att den tidiga fasen i den allergiska reaktionen, dvs den IgE-beroende aktiveringen av mastceller, har avgörande betydelse för aktivering av CNS samt att vägen för signaleringen sker via neuron.

Den intima kontakten mellan mastceller och perifera nerver är beskriven i många vävnader, inklusive luftvägarna och kan sannolikt vara av betydelse för detta förlopp. Vidare har visats att degranulering av mastceller kan aktivera afferenta nerver, vilka signalerar till hypothalamus och limbiska systemet, vilket är områden som styr endokrina funktioner och beteende. Hypotalamus och amygdala, som aktiverades vid experimentell allergisk inflammation, inbegriper centra som är direkt eller indirekt involverade i beteendeförändringar samt kontrollerar endokrina signalvägar, som sekretion av glukokortikoider. Forskargruppen kunde även visa på att en experimentellt inducerad allergi framkallade beteendeförändringar som styrker denna hypotes (6). Vidare inducerade den perifert aktiverade allergin neuron i dessa regioner som uttrycker corticotropin-releasing factor (CRF) och nivån av stresshormon kortikosteron ökade även i blodet. Det är möjligt att aktiveringen av dessa regioner har betydelse för att undvika vidare kontakt med allergenet och på detta sätt minimera risken för nya akuta allergiska reaktioner.

Om en perifer allergisk inflammation även kan aktivera områden i hjärnan hos människa är okänt, men kognitiva förändringar har beskrivits hos allergiska individer, vilket talar för att en sådan interaktion kan finnas

Vid den allergiska inflammationen sker även en ökning av pro-inflammatoriska cytokiner, som IL-1 och TNF, vilka ej är specifika för den allergiska inflammationen, utan även ses ökade vid akut inflammation. IL-1 och TNF kan via vagusnerven signalera till hjärnan och inducera sjukdomsbeteende, och sannolikt vid kroniska inflammation även inducera depressivt beteende hos utsatta individer (5). Betydelsen för denna signalväg vid allergi har ej utretts men är kliniskt relevant. För närmare beskrivning se artikeln «Stress och allergi» i detta nummer av Allergi i Praxis.

### Hur bidrar en lokal neuro-immun interaktion till patologi i perifer vävnad?

Luftvägarna är rikt innerverade av såväl sympatiska, parasympatiska som sensoriska nerver. Dessa reglerar bla bronktonus, blodflöde samt registrerar förekomst och skyddar mot retande ämnen. På senare år har ett återuppväckt intresse för nerverna i luftvägarna och deras betydelse för astmapatogenesen, speciellt vad gäller symptomatologin och luftvägshyperaktivitet, visats. En förändrad nervaktivitet i luftvägarna kan både påverka bronktonus och vara orsak till bronkiell hyperaktivitet, båda del av symto-

matologin vid astma (1, 7, 8). Detta kan ske då epitel, mukösa körtlar, glattmuskelceller, blodkärl och inflammatoriska celler uttrycker nervtransmittorreceptorer och således står under möjligt inflytande av nervsystemet. Många studier har visat att en defekt nervfunktion skulle kunna vara orsak till astma. Idag föreslås att dessa defekter kanske framförallt är en konsekvens av luftvägsinflammationen och inte en primär orsak. Många svar på mekanismer för detta kan sökas i interaktionen mellan nerv och immunsystemet lokalt i luftvägarna och några viktiga exempel belyses nedan.

En nära kontakt mellan inflammatoriska celler och nerver har påvisats i luftvägarna och ansamlingen av de inflammatoriska cellerna intill nerver har visats ökad i samband med inflammation och vid astma (1, 7, 8). Framför allt eosinofiler och mastceller (9), men även dendritiska antigenpresenterande celler, kan ses uppradade nära autonoma och sensoriska nervfibrer (figur 1).

#### *Mastceller och nerver*

Mastcellen som är nyckelceller i den allergiska reaktionen har en intim membranmembrankontakt med bla peptidinhållande sensoriska nerver (figur 1).

Nervtransmittorer, som neuropeptiden substans P, kan aktivera och degranulera mastceller (9), vilket är en del i händelseförloppet vid neurogen inflammation (7), som beskrivs närmare nedan. Vidare kan mastcellsderiverade mediatorer, som histamin, serotonin och platelet-activating factor; PAF, modulera nervtransmission. Även en interaktion med kolinerga nerver är beskriven och stimulering av vagusnerven leder till mastcellsdegranulering i bronker, vilket indikerar att en vagusstimulerad bronkokonstriktion kan medieras via en kombination av en direkt nervglattmuskelinteraktion via M3-receptorer samt genom en möjlig indirekt väg via mastceller, som frisätter bronksammandragande mediatorer, som histamin.

En indirekt medierad signalering mellan nerver och mastceller till glatt muskel har även föreslagits vara av betydelse för bronkiell hyperreaktivitet (1, 8). Vad som gör luftvägarna hos astmatiker mer benägna till sammandragning än hos friska vid visst stimulus är fokus för intensiv forskning. Inflammation och hyperreaktivitet utvecklas inte parallellt vid astma utan är associerade genom signalering mellan immunceller och nervsystemet.

Därför har mycket fokus inom forskningsområdet riktats mot sökande av molekyler som kan fungera som signalsubstanser mellan immun- och nervceller. Faktorer som modifierar reaktiviteten hos t ex mastceller och gör att de svarar mer kraftfullt på stimuli har en potential att indirekt via mastcellen öka aktiviteten i nerver och kontrahera glattmuskel, och är ett exempel på mekanism för så kallat indirekt förmedlad bronkiell hyperreaktivitet. Ett exempel på mediatorer med «mastcells-primande» kapacitet är neurotrofa tillväxtfaktorer, som neurotrofiner (10). Neurotrofinerna, som inbegriper bla nerve growth factor (NGF), brain-derived neurotrophic factor och neurotrophin-3 och -4, har föreslagits vara centrala aktörer i neuroimmunologisk interaktion vid astma (11).

Våra egna studier visar att neurotrofinerna finns i förhöjda nivåer i luftvägarna hos astmatiker, speciellt efter allergenprovokation, och bildas av både inflammatoriska och strukturella celler i luftvägarna (11). Vidare har vi beskrivit deras funktion i både humana och djurexperimentella modeller och funnit att de inducerar en luftvägshyperreaktivitet (12, 13). Andra har i experimentella djurmodeller sett att antikroppar riktade mot NGF förhindrar allergeninducerad luftvägshyperreaktivitet. Mycket talar för att mastcellen är en central aktör i neurotrofininducerad hyperreaktivitet, då vi i experiment kan visa att antihistamin förhindrar hyperreaktiviteten (13). Ett möjligt förlopp är att mastcellerna, som bär receptorer för NGF, blir mer responsiva för trigging i närvaro av NGF, vilket leder till att de frisätter histamin lättare. Sedan tidigare vet man även att NGF är en viktig tillväxtfaktor samt kemoattraktant för mastceller, vilket i kombination med primingeffekten beskriven ovan gör neurotrofiner till möjliga dirigenter i den allergiska inflammationen med möjlighet att bidra till bronkokonstriktion och hyperreaktivitet.

Vid allergisk inflammation ökar aktiviteten i sensoriska nervfibrer som via en nervmedierad reflex frisätter neuropeptider och nervtransmittorer lokalt i vävnaden (7, 10, 14). Axonreflexförloppet benämns neurogen inflammation. Termen baseras på två betingelser, vilka båda är relevanta för neuroimmun kommunikation och astma. Det första är att neuropeptider, som takykininer har en proinflammatorisk funktion och därigenom

bidrar till den inflammatoriska responsen, vidare att stimuli som inducerar denna reflex inkluderar inflammatoriska mediatorer. Mastcellen har en central roll i detta förlopp då den som tidigare nämnts ligger nära sensoriska nerver och kan stimuleras av neuropeptider frisatta av nerverna vid nervaktivering.

Neuropeptider, som takykininerna substans P och neurokinin A, har visats ökade vid astma och kan förutom att dra samman glatt muskel och inducera vasodilation och som tidigare nämnts även trigga mastceller till degranulering, vilket indirekt bidrar till bronkokonstriktion och bronkiell hyperreaktivitet (14). Aktiviteten förmedlas via neurokinin (NK)1-, NK2- och NK3-receptorer i luftvägarna. Möjliga orsaker till en ökning av neuropeptider i luftvägarna är att sensoriska nerver blir hyperreaktiva då de genom det förlorade epitelet hos astmatiker blir blottlagda och därmed lättare att reta. Hyperalgesi uppstår. Hyperalgesi kan även induceras av inflammatoriska mediatorer som prostaglandiner och vissa cytokiner, som IL-1 beta och TNF-alfa, vilka kan frisättas från intilliggande inflammatoriska celler. Hos individer som avlidit pga astma visades att peptidinhållande nerver var fler. NGF, som kan frisättas från inflammatoriska och strukturella celler i astmatiska luftvägar, är en faktor som är känd för att kunna öka antalet sensoriska nerver och stimulera till en ökad syntes av neuro-peptider, men även sensitisera nerver för andra ämnen och därmed spela en viktig roll för bronkiell hyperreaktivitet (10, 11). Våra egna experiment i humana luftvägar visar att IL-1 beta-inducerad hyperreaktivitet är medierad av NGF samt involverar takykininreceptorer och sensoriska nerver (12).

Man får se den neurogena inflammationen som en försvarsmekanism, då sensoriska nerver framförallt finns belägna i anslutning till epitelet för att känna av irriterande och farliga ämnen som inhalerats och snabbt reagera med försvar; bronkokonstriktion, vasodilatation och slemproduktion men även hosta (7). Vid kronisk inflammation som vid svår astma bidrar dock denna signalering till en överaktivering, vilket kan bidra till mer persisterande bronkokonstriktion och hyperreaktivitet. Multipla NK-receptorantagonister, dvs som vänder sig mot två eller tre av NK-receptorerna, anses kunna bli ett lovande sätt att blockera oönskade och sjukdomsalstrande proces-

ser vid astma där neurogen inflammation är involverad (7, 14).

#### *Eosinofiler och nerver*

Eosinofilen är som bekant en av de dominerande celltyperna vid den allergiska inflammationen och associerad med bronkiell hyperreaktivitet (2). Eosinofiler finns i ökat antal i bronkvävnad och ses ansamlade utefter nerver i luftvägarna hos astmatiker (15) (figur 1). De är associerade med bronkiell hyperreaktivitet och djurstudier visar att blockad av eosinofiler och speciellt deras mediator major basic protein (MBP) motverkar allergi-inducerad bronkiell hyperreaktivitet.

En intressant serie av experiment visar att eosinofiler interagerar med parasympatiska kolinerga nerver och att detta sannolikt kan bidra till patogenesen vid astma. Parasympatiska kolinerga nerver, som framför allt står för kontrollen av tonus i bronkmuskulaturen, har beskrivits vara överaktiva hos personer med astma och möjligt är att just eosinofil-nervinteraktionen kan vara en mekanism för denna överaktivitet. I luftvägarna begränsar prejunctionellt lokaliserade M2-receptorer acetylkolinfrisättning från parasympatiska nervändslut och även bronkokonstriktion (8). Dessa receptorer har visats dysfunktionella hos astmatiker. Orsaken kan sökas i interaktionen mellan eosinofiler och kolinerga parasympatiska neuron, då MBP från eosinofiler fungerar som en antagonist till de prejunctionellt belägna inhiberande M2-autoreceptorer på kolinerga nervterminaler, vilket blockerar denna receptors normala hämmande funktion på acetylkolinfrisättning (15). Blockaden leder till en ökad acetylkolinfrisättning och ökad bronkokonstriktion via M3-receptorer på glattmuskel, men sannolikt även till en ökad slembildning genom påverkan via M3-receptorer i mukösa körtlar.

Mekanismen för hur nerver och eosinofiler interagerar är under intensiv forskning (15). Fram till idag har man beskrivit att nerver, såsom parasympatiska nerver producerar kemotaktiska ämnen för eosinofiler, som eotaxin. Vid blockad av CCR3, receptorn för eotaxin, blockerades eosinofil-nervinteraktionen. Eosinofilen binder med hjälp av specifika adhesionsmolekyler, som VCAM-1 och ICAM-1 till nerven. Förekomsten av adhesionsmolekyler, som VCAM-1, ökas i närvaro av cytokiner. Mycket talar för att en sådan ökning kan ske vid allergisk inflammation och att det är avgörande för bindningen av eosinofiler.

Själva interaktionen leder till en ökning av fria syreradikaler i nerven, som i sin tur leder till degranulering av eosinofilen och en ökad frisättning av mediatorer, som MBP, eosinofilt peroxid och leukotrien C4. Eosinofiler verkar även skydda kolinerga neuron från inflammationsinducerad celldöd (apoptos), något som även det verkar vara beroende av MBP. Detta talar för att eosinofiler bidrar till remodelering av nerver, vilket kan bidra till patogenesen vid astma.

Även eosinofiler verkar kunna påverkas av neurotrofiner. De verkar öka överlevnaden hos eosinofiler i luftvägarna hos astmatiker och kan stimulera eosinofiler till IL-4- och eosinofilt protein-X (EPX)-produktion. Även eosinofiler är en källa för neurotrofiner och kan sannolikt inte bara influera sig själva via autokrin signalering utan även via parakrin signalering till nerver och andra inflammatoriska celler, som mastceller, vilka uttrycker neurotrofinreceptorer (10). Sammantaget visar forskningen på en komplex interaktion mellan eosinofiler och nerver, där även neurotrofiner spelar en viktig roll som immunmodulerande faktorer.

Läkemedel med antikolinerg verkan används kliniskt idag för att behandla akut bronkokonstriktion. De visar sig dock ej effektiva vid kronisk stabil astma och rekommenderas ej heller för detta. En avsaknad av effekt skulle kunna bero på för låg dosering i kombination med att de muskarina antagonisterna är icke-selektiva. Till exempel blockerar muskarinantagonisten ipratropiumbromid postjunctionella M3-receptorer på de glatta muskcellerna, men även prejunctionella neuronalt belägna M2-receptorer. Blockaden av M2-receptorerna medför som ovan nämnts en ökning av acetylkolinfrisättning, vilket potentiellt kan motverka en partiell blockad av M3-receptorerna. Experimentella djurstudier tyder på detta, vilket talar för att antikolinerga läkemedel kan förhindra sin egen goda effekt på postjunctionell nivå. I nyligen publicerade studier framförs även att en bidragande orsak kan vara att antikolinerga även binder till muskarinreceptorer på inflammatoriska celler, som eosinofilen, och ökar deras aktivitet, vilket kan förvärra astma. Detta kan eventuellt vara en förklaring till en «sämre-än-förväntad» effekt av antikolinerga läkemedel vid kronisk astma och belyser att funktionella receptorer för kolinerga nervtransmittorer finns på immunceller och har relevans vid behandling av astma.

#### Referenser

1. Barnes. Pathophysiology of asthma. In Asthma, the European Respiratory Monograph. 2003. Volume 8, Monograph 23, pages 84–113 (ISSN 1025–448x, ISBN 1–904097–26–x).
2. Galli, Tsai, Piliponsky. The development of allergic inflammation. *Nature*. 2008; 454; 445–54.
3. Tracey. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest*. 2007; 117: 289–96.
4. Blanchet, Langlois, Israël-Assayag, Beaulieu, Ferland, Laviolette, Cormier. Modulation of eosinophil activation in vitro by a nicotinic receptor agonist. *J Leukoc Biol*. 2007; 81: 1245–51.
5. Dantzer, O'Connor, Freund, Johnson, Kelley. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008; 9: 46–56.
6. Costa-Pinto, Basso, De Sá-Rocha, Britto, Russo, Palermo-Neto. Neural Correlates in IgE-mediated allergy. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1088: 116–31.
7. van der Velden and Hulsmann. Autonomic innervation of human airways: structure, function, and pathophysiology in asthma. *Neuroimmunomodulation*. 1999; 6: 145–59.
8. Joos and Gepetti. Neural mechanisms in asthma. In Asthma, the European Respiratory Monograph. 2003. Volume 8, Monograph 23, pages 138–163 (ISSN 1025–448x, ISBN 1–904097–26–x).
9. Suzuki, Furuno, McKay, Wolvers, Teshima, Nakanishi, Bienenstock. *J Immunol*. 1999; 163: 2410–15.
10. Nockher and Renz. Neurotrophins and asthma: Novel insights into neuroimmune interaction. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117: 67–71.
11. Olgart and Frossard. Nerve growth factor and asthma. In the series of Mediators of Asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2002; 15: 51–60.
12. Naline, Olgart Höglund, Vincent, Emond-Alt, Lagente, Advenier, Frossard. Role of tachukinin NK3 receptors in the release and effect of nerve growth factor in human isolated bronchi. *Eur J Pharmacol*. 2007; 206–11.
13. Benedich Kahn, Gustafsson, Olgart Höglund. Nerve growth factor influences airway responsiveness and exhaled nitric oxide by a histamine H1 receptor-dependent mechanism. *Pulm. Pharmacol Ther.* 2008; 21: 522–32.
14. De Swert and Joos. Extending the understanding of sensory neuropeptides. *Eur J Pharmacol*. 2006; 533: 171–81.
15. Kingham, Costello, McLean. Eosinophil and airway nerve interactions. *Pulm Pharmacol Ther.* 2003; 16: 9–13.