

Psychoneuroimmunologie und Infektanfälligkeit

Körperliche und psychische Überforderungen führen zu erhöhter Infektanfälligkeit ■ Dies belegen zahlreiche Studien

Christian Schubert

Übersichtsarbeiten belegen eindrücklich, dass körperliche und psychische Überforderung („Stress“) mit einer erhöhten Infektanfälligkeit verbunden ist [1, 2]. Mit den spezifischen Wirkmechanismen der Beziehung zwischen Stress und Infektanfälligkeit setzt sich die Psychoneuroimmunologie (PNI) auseinander. Dabei stützt sich die PNI auf die empirisch fundierte Erkenntnis, dass Nerven-, Immun- und Hormonsystem miteinander in funktionaler Wechselwirkung stehen („gemeinsame biochemische Sprache“). Das Immunsystem steht hierbei als eine Art sechster Sinn in einer Reihe mit den anderen Sinnessystemen (auditiv, visuell, olfaktorisch, gustatorisch, haptisch-taktil), über die der Organismus mit der Umwelt verbunden ist [3].

Prinzipiell kann jeder Außen- und Innenreiz aufgrund der dichten dynamischen Vernetzung der Systeme des Organismus in Immunaktivität übersetzt werden.

Komplexe immunologische Stressreaktion

Diese Grenzsituation zwischen Umwelt und Organismus macht PNI zu einem außergewöhnlich komplexen Forschungsbereich in der Medizin, der durch eine Reihe netzwerkartig verschalteter psychophysiologischer Funktionskreise charakterisiert ist. Eines davon ist das „**immunoneuroendokrine Netzwerk**“ [4]: Stressoren unterschiedlicher Herkunft, physische wie psychische, führen zunächst über das Sympathische Nervensystem (SNS) zu Entzündungsanstiegen als Ausdruck einer ersten physiologischen Schutzfunktion des Organismus (u. a. Anstiege der Makrophagenaktivität, Zahl und Aktivität natürlicher Killerzellen [NK], CD8 [Suppressor-/zytotoxische]-T-Lymphozytenzellzahlen, Chemotaxis, sekundärer Antikörperreaktion) [5]. Entzündung wiederum, weil potenziell schädlich für den Organismus, aktiviert über die Freisetzung von entzündungsassoziierten Zytokinen (u. a. Interleukin-1 [IL-1], Interleukin-6 [IL-6], Tumor-Nekrose-Faktor-alpha [TNF- α]) die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (engl.: hypothalamus-pituitary-adrenocortical, HPA). Die daraus resultierende Cortisolausschüttung wirkt nun im Sinne eines negativen Feedbacks immunsuppressiv und entzündungsverringend. Dabei hemmt Cortisol die Reifung von dendritischen Zellen (Präsentation von Antigenen/Allergenen), die Vermehrung und Wanderung von Zellen des angeborenen (Monozyten, Granulozyten) und erworbenen Immunsystems (Lymphozyten) sowie die Freisetzung von Zytokinen und Antikörpern [6].

Weiterhin senken Cortisol und Katecholamine die Immunität der zellulären T-Helferzellen Typ 1 (TH1) und steigern die Immunität der humoralen T-Helferzellen Typ 2 (TH2), was als TH1/TH2-Shift

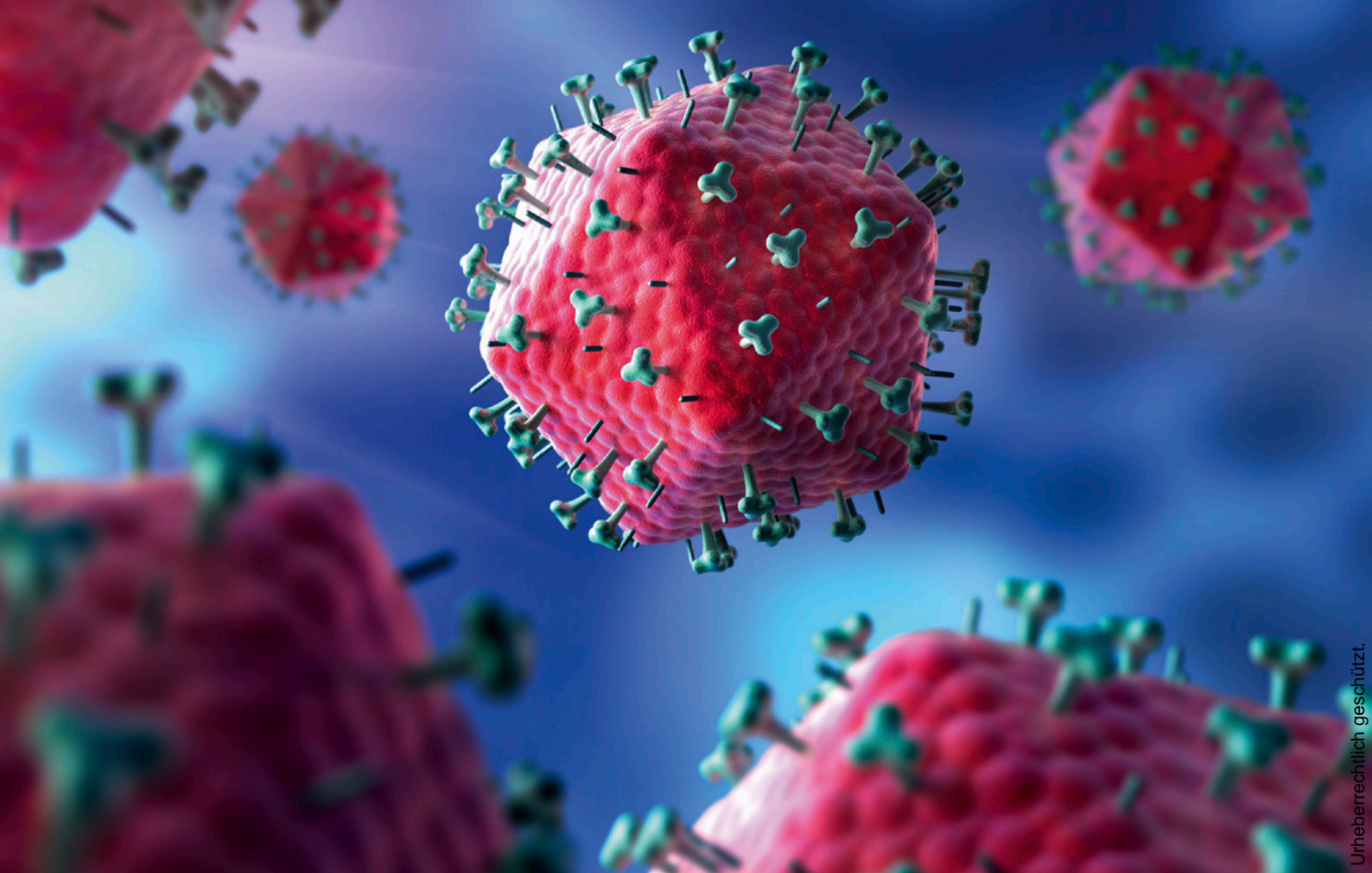
Zusammenfassung

Die Psychoneuroimmunologie erforscht die Wechselwirkungen von Psyche, Nerven- und Immunsystem. Eindeutig belegt ist eine erhöhte Infektanfälligkeit bei körperlicher und psychischer Überforderung („Stress“). Der Artikel gibt einen Überblick über mögliche psychosomatische Belastungsfaktoren bei verschiedenen Viruserkrankungen. Die Erforschung solcher komplexer Phänomene in der Psychosomatik erfordert neue, aufwendige Studiendesigns und steht noch am Anfang.

bezeichnet wird. Der TH1/TH2-Shift hat grundlegende Bedeutung für das stressassoziierte Auftreten von diversen Erkrankungen (z. B. virale Infektionen, Allergien) [7].

Die TH1-Immunität schützt den Organismus vor viralen Infektionen

Die PNI hat sich mit der stressbedingten Infektanfälligkeit besonders mit den Viruserkrankungen beschäftigt. Die Kinetik immunologischer Reaktionen im Zusammenhang mit viralen Infektionen zeigt unabhängig von der Art des viralen Erregers sehr ähnliche Muster. Im Rahmen der Primärinfektion kommt es zunächst zu einer verstärkten Freisetzung von Typ-I-Interferonen (z. B. IFN- α) durch dendritische Zellen; IL-15 führt darüber hinaus zu einer Vermehrung von NK-Zellen, wodurch es zu einer frühen Eingrenzung der viralen Reproduktion kommt. Proinflammatorische Zytokine (IFN- γ , TNF- α , diverse Chemokine) stimulieren daraufhin die adaptive TH1-Immunantwort und damit die schnelle Potenzierung virusspezifischer CD8+-T-Zellen (zytotoxische T-Zellen). CD8+-T-Zellen halten die virale Infektion über einen längeren Zeitraum in Schach (z. B. Infektionen mit latenten Herpesviren, human immunodeficiency virus [HIV]) und sind bei entsprechendem Funktionsverlust mitverantwortlich dafür, dass es zu einer Reaktivierung oder klinischen Manifestation/Eskalation der viralen Erkrankung kommt (z. B. Herpeschub, AIDS) [8].



© psdesign1/Fotolia.com

Heruntergeladen von: Thieme Gruppe. Urheberrechtlich geschützt.

Da die TH1-Immunität vor Virusinfektionen schützt und im Falle einer Impfung den Impfschutz verstärkt, dürfte in der cortisol- und catecholaminvermittelten TH1-Suppression einer der Mechanismen liegen, wie Stress die Infektanfälligkeit verstärkt bzw. die Ausbildung eines Impfschutzes verringert.

PNI und Anfälligkeit für Herpesvirusinfektionen

Die Literatur zeigt klar, dass psychische Belastungen klinische Manifestationen von Herpeserkrankungen (Herpes-simplex-Virus [HSV], Epstein-Barr-Virus [EBV], Cytomegalievirus [CMV]) begünstigen [1,2]. Was die Mechanismen dieses Zusammenhangs betrifft, konnte gezeigt werden, dass sich eine Suppression Herpesvirus-spezifischer

Jeder Außen- und Innenreiz kann in Immunaktivität übersetzt werden.

zellulärer Immunaktivität (TH1) und damit ein Freiwerden intrazellulärer latenter Viren u.a. daran erkennen lässt, dass verstärkt Antikörper gegen neu produziertes virales Protein gebildet werden, also das humorale Immunsystem (TH2) aktiver wird [9].

Janice Kiecolt-Glaser und Ronald Glaser fanden v.a. in den 1990er-Jahren an gesunden Medizinstudenten und an älteren Versuchspersonen deutliche Hinweise für eine Verbindung zwischen stressbedingten Immunveränderungen und der Reaktivierung latenter Herpesvirusinfektionen [9]. Chronisch belastete Pflegenden

von Patienten mit Morbus Alzheimer zeigen immunologische und endokrinologische Veränderungen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (s. **Kasten**, [10]).

Weiter wiesen Glaser und Kollegen [11] nach, dass psychischer Stress in Verbindung mit der Grundausbildung von US-amerikanischen Offiziersschülern zu einer EBV-Reaktivierung (erhöhte EBV-Virus-Capsid-Antigen [VCA]-IgG-Antikörpertiter im Blut) führte, nicht jedoch die damit verbundene ausgeprägte körperliche Belastung. Auch Studien an Astronauten von Space-Shuttle-Missionen [12] und an Teilnehmern an einer Antarktis-Expedition [13] zeigten, dass trotz des hohen Grades an Gesundheit und körperlicher Fitness der Probanden Reaktivierungen von EBV-Infektionen und verminderte EBV-spezifische T-Zell-Immunreaktionen unter extremen psychischen und körperlichen Anforderungen stattfinden können.

Soziokulturelle Einflüsse können besonders potente psychosomatische Belastungsfaktoren darstellen. Erhöhte EBV-Antikörpertiter ließen sich bspw. bei Probanden aus Sibirien [14] und Samoa [15] finden, die durch die raschen ökonomischen und kulturellen Veränderungen in ihren Ländern chronisch gestresst waren.

Auch chronischer Stress in Verbindung mit **Rassendiskriminierung** erhöht das Reaktivierungsrisiko von Herpesinfektionen. Christian und Kollegen [16] zeigten, dass schwangere afroamerikanische Frauen im Vergleich zu schwangeren weißen Frauen jeweils im ersten, zweiten und dritten Trimester ihrer Schwangerschaft sowie postpartal im Blut höhere EBV-VCA-IgG-Antikörpertiter aufwiesen. Da IgG-Erhöhungen besonders bei jenen schwarzen Frauen gefunden wurden, die über vermehrte Diskriminierung berichteten, ge-

Mit chronischem Stress einhergehende Immundefizite und klinische Folgen [10]

- Verminderte Vermehrung des peripheren Bluts (PBL) nach Wachstumsstimulierung mit mitogenen Substanzen (Phytohämagglutinin [PHA], Concanavalin A [ConA])
- Verminderte T-zelluläre Vermehrung von Lymphozyten des PBL nach Stimulierung mit Herpes-simplex-Virus-1 (immunologisches Gedächtnis)
- Vermindertes T-Zellrezeptor-induziertes Wachstum nach Stimulierung mit einem monoklonalen Antikörper gegen den T-Zellrezeptor
- Geringerer prozentualer Anteil von IL-2R-positiven PBL nach mitogener Stimulierung
- Veränderte Reaktion von NK nach Stimulierung mit Zytokinen
- Verminderte Reaktion von NK auf rekombinantes IFN- γ
- Verminderte Reaktion von NK auf IL-2
- Hinweise für die Reaktivierung von latenten Herpesvirusinfektionen (z. B. Epstein-Barr-Virus)
- Verminderte IL-1 β -Bildung von PBL nach In-vitro-Stimulierung
- Verminderter Impferfolg (Antikörper, T-Zellreaktion) nach Influenza-Vakzination
- Höhere Adrenokortikotropes-Hormon-(ACTH)-Plasma-Spiegel
- Geringere Spiegel von Wachstumshormon-mRNA in PBL
- Vermehrte Atemwegsinfektionen, vermehrte Krankheitstage

hen die Autoren davon aus, dass chronischer Stress für die Gruppenunterschiede in den EBV-Antikörpertitern verantwortlich zeichnete. Das hat hohe klinische Relevanz, da in früheren Studien gezeigt werden konnte, dass sowohl erhöhter psychischer Stress als auch die Reaktivierung einer latenten Herpesvirusinfektion während der Schwangerschaft jeweils für sich genommen mit einem erhöhten Risiko einer Frühgeburt verbunden sind. Diese Ergebnisse der PNI können daher eine mögliche Erklärung für das bei schwangeren afroamerikanischen Frauen im Vergleich zu weißen Frauen erhöhte Risiko einer Frühgeburt bieten.

Shirtcliff und Mitarbeiter [17] fanden, dass Adoleszente, die von früh an **körperlicher Gewalt** ausgesetzt waren und jene, die in den ersten Lebensjahren im **Waisenhaus** aufwuchsen, signifikant höhere Werte an Speichel-HSV-1-sIgA, einem Marker für die HSV-1-Aktivität aufwiesen wie eine Kontrollgruppe von Adoleszenten, die aus günstigem familiären Milieu stammte. Darüber hinaus ließ sich in einer Studie von Garcia-Linares und Kollegen [18] nachweisen, dass Frauen, die in der **Partnerschaft** körperlich und psychisch misshandelt wurden, im Speichel geringere HSV-1 neutralisierende Aktivität und geringere Spiegel an HSV-1-spezifischen IgA-Antikörpern aufwiesen als Frauen, die in ihrer Partnerschaft keine Gewalt erlebten. Interessanterweise waren diese Unterschiede in der HSV-1-Reaktivierung 3 Jahre später komplett verschwunden [19], d. h. der Prozentsatz der misshandelten Frauen mit fehlender HSV-1-neutralisierender Aktivität im Speichel stieg von 27,3% in der ersten Studie [18] auf 90,9% in der Folgestudie [19]. Hierfür verantwortlich dürfte hauptsächlich die in der Zwischenzeit stattgefundenen Beendigung der körperlichen Gewalt in den Beziehungen gewesen sein,

was zumindest in den beiden letztgenannten Studien für eine gewisse Resilienz des Immunsystems spricht.

Dies legen auch Studien nahe, die zeigen, dass sich die Immunaktivität durch **psychologische Interventionen** gezielt verändern lässt [20]. Beispielsweise kam es durch wiederholtes Schreiben und stärker noch durch wiederholtes Sprechen über ein emotional belastendes Ereignis in einer Studie von Esterling und Mitarbeitern [21] zu signifikanten Verringerungen des EBV-Antikörpertiters. Gruzelier [22] zeigte weiterhin, dass sich mittels **Selbsthypnose**

Soziokulturelle Einflüsse können besonders potente psychosomatische Belastungsfaktoren darstellen.

(Aufforderung zur Aktivierung der Immunfunktion, zur Mobilisierung der Ressourcen sowie zur Erhöhung von Energie und Konzentration) die Zahl an HSV-2-Rückfällen im Genitalbereich um 40% reduzieren ließ. Darüber hinaus stiegen bei jenen Versuchspersonen, die insgesamt positiv auf die Autosuggestionen reagierten („responder“), die Werte der T-Zellen (CD3 $^{+}$) und CD8 $^{+}$ -Zellen signifikant an und es erhöhten sich Zahl und HSV-unspezifische wie -spezifische Funktionen der NK.

PNI der HIV-Infektion

Es ist gut belegt, dass negative psychosoziale Faktoren Humane-Immundefizienz-Virus (HIV)-Erkrankungen ungünstig und positive psychosoziale Faktoren HIV-Erkrankungen günstig beeinflussen können [23, 24]. Die PNI versucht die immunoneuroendokrinologischen Mechanismen dieser Zusammenhänge zu identifizieren.

Das HI-Virus-1 infiziert Zellen mit dem CD4-Oberflächenprotein (meist T-Helferzellen und Monozyten/Makrophagen) und schleust seine RNA nach einem mehrstufigen Prozess als DNA in das Genom der Wirtszelle ein. Dort bleibt das Virus latent, überwacht insbesondere von NK- und CD8 $^{+}$ -T-Zellen. Wird die infizierte Immunzelle aktiviert, z. B. im Rahmen einer normalerweise harmlos verlaufenden Infektion, kommt es zur Transkription der Virus-DNA, neue Viren werden frei und infizieren weitere Immunzellen. Im Rahmen dieser viralen Expansion gehen aus bisher unbekanntem Gründen CD4 $^{+}$ -Zellen zugrunde. Indikatoren einer fortschreitenden HIV-Erkrankung sind daher die steigende virale Belastung (HIV-RNA im Blut) und die sinkende CD4 $^{+}$ -T-Zellzahl [8].

Lange bevor HIV klinisch manifest wird, lassen sich insbesondere in stark vom SNS innervierten Bereichen des Lymphsystems (u. a. Paracortex der Lymphknoten, Milzarteriolen) große Mengen an HIV und HIV-infizierter CD4 $^{+}$ -T-Zellen nachweisen. Dies legt nahe, dass die HIV-Pathogenese unter beträchtlichem Einfluss des SNS, also von Stress steht. Untersuchungen zeigen, dass Noradrenalin in vitro sowohl die Replikation von Herpesviren als auch des verwandten HIV-1 triggern kann [25].

Auch in vivo existieren Hinweise für einen direkten Einfluss von gesteigerter SNS-Aktivität auf die HIV-1-Replikation, Resultate zur Regulation der HIV-Replikation durch Cortisol sind hingegen weniger konsistent. Unter einer hochaktiven antiretroviralen Therapie

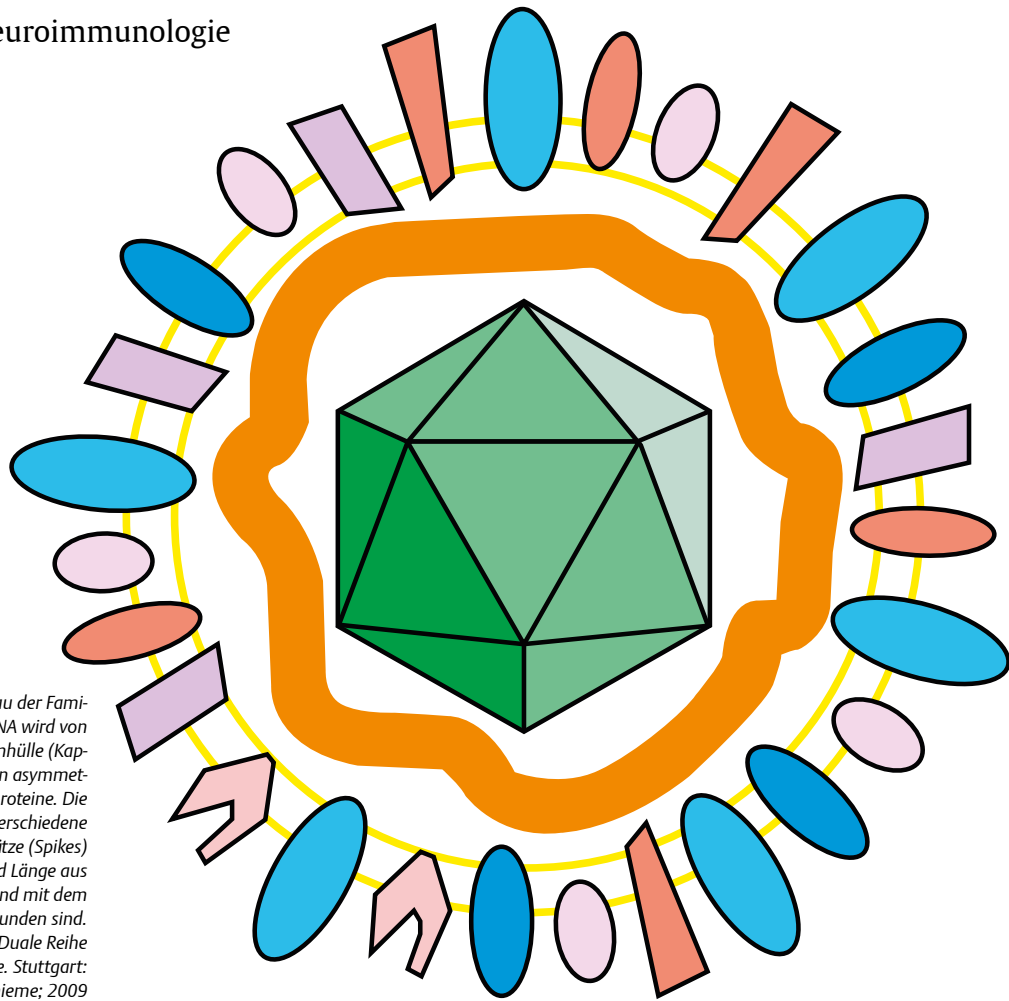


Abb. 1 Schematischer Aufbau der Familie der Herpesviridae: Die DNA wird von einer ikosaedrischen Proteinhülle (Kapsid) beherbergt. Dann folgen asymmetrisch verteilt Tegumentproteine. Die Hüllmembran enthält verschiedene Glycoproteine, die als Fortsätze (Spikes) unterschiedlicher Form und Länge aus der Membran herausragen und mit dem Tegument verbunden sind.

© Hof H, Dörries R. Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie. Stuttgart: Thieme; 2009

(highly active antiretroviral therapy, HAART) werden oft ausgeprägte interindividuelle Unterschiede im verbleibenden HIV-1-Reservoir beobachtet und Cole und Kollegen [25] vermuteten, dass dies mit interindividuell unterschiedlichen psychosozialen Belastungen zu tun haben könnte. In der Tat zeigten sich in einer Untersuchung deutliche Korrelationen zwischen dem Ausmaß anfänglicher SNS-Aktivität (z. B. Hautleitfähigkeit, systolischer Blutdruck, Periodendauer [engl. inter beat interval]) und der Veränderung der T-Helferzell-Zahlen und der viralen Belastung nach 6 Monaten HAART. Letztere Korrelation war sogar linear, d. h. je stärker Probanden zu Beginn der Studie gestresst waren, desto größer war das verbleibende HIV-1-Reservoir unter HAART.

Eine klassische Hypothese der Psychosomatik geht davon aus, dass die Unterdrückung von Gedanken, Gefühlen und sozialen Verhaltensweisen (z. B. sozialer Rückzug) im Zusammenhang mit aversivem und ungelöstem seelischen Material (z. B. aus Angst vor Schuld und Bestrafung oder weil die bewusste Konfrontation schmerzt) über eine erhöhte SNS-Aktivität (physiologische Arbeit, ständige kognitive Beeinträchtigung) krank macht [26]. Vor diesem theoretischen Hintergrund untersuchten Cole und Kollegen HIV-negative [26] und HIV-positive homosexuelle Männer [27], von denen zu erwarten war, dass sie aus Angst vor Stigmatisierung, Ächtung und tätlichen Übergriffen unterschiedlich offen mit ihrer Homosexualität umgingen und daher – so die Hypothese – auch unterschiedliche Prognosen hatten.

Es zeigten sich in beiden Studien lineare Zusammenhänge zwischen der Offenheit der Probanden im Umgang mit ihrer Homosexualität und ihrer Krankheitsentwicklung innerhalb eines Untersu-

chungszeitraums von 5 [26] bzw. 9 Jahren [27]. Die Untersuchungen erfolgten jeweils in Halbjahresabständen: Je weniger sich die Probanden zu Beginn der Studie bez. ihrer Homosexualität outeten, desto ungünstiger wirkte sich dies innerhalb des Studienzeitraums auf ihren körperlichen Zustand aus. HIV-negative Probanden mit weniger Offenheit bez. ihrer Homosexualität hatten eine höhere Inzidenz für infektiöse Erkrankungen, z. B. Pneumonie, Bronchitis, Sinusitis und Tuberkulose sowie eine höhere Krebsinzidenz [26]. HIV-positive Probanden mit geringerem Outing erreichten innerhalb des Studienzeitraums bestimmte HIV-Endpunkte schneller wie kritisch niedrige CD4+-Zellzahl (der Anteil von CD4+-Zellen an den Serumlymphozyten lag bei 15%, bei Gesunden liegt er bei 30–60%) sowie AIDS-Diagnose und AIDS-assoziierte Mortalität [27].

Diese beeindruckenden Daten zur Beeinflussung der HIV-1-Replikation durch Stress machen deutlich, wie entscheidend es sein dürfte, in der langfristigen Behandlung von HIV-Erkrankten die psychosoziale Dimension, z. B. mithilfe psychotherapeutischer Interventionen, mit einzubeziehen.

PNI der HPV-Infektion

Wenig ist bisher zum Einfluss von Stressoren auf eine Infektion mit Humanen Papillomaviren (HPV) bekannt. HPV (Typ 16 und 18) gilt als Verursacher von Gebärmutterhalskrebs. Zwei Studien wurden an HIV-positiven Frauen, die mit HPV koinfiziert waren, durchgeführt. Es zeigte sich, dass eine stärkere pessimistische Grundhaltung mit niedrigerer zellulärer Immunaktivität (NK-Zellzytotoxizität, zytotoxische/Suppressor-T-Zellen) verbunden war, was wiederum ein verstärktes Risiko darstellen dürfte, in weiterer Folge zervikale Dyspla-

sien und Gebärmutterhalskrebs zu entwickeln [28]. In der Tat konnte in einer weiteren Arbeit gezeigt werden, dass erhöhter Stress in den 6 Monaten vor Studienbeginn mit einem 7-fachen Risiko verbunden war, im darauffolgenden Jahr squamöse intraepitheliale Neoplasien zu entwickeln [29].

PNI und Virusimpfungen

Bei einer Impfung wird das Immunsystem mit thymusabhängigen (z. B. abgeschwächter Lebendvirus), thymusunabhängigen (z. B. Polysaccharid) oder Konjugatimpfstoffen (z. B. Polysaccharid gebunden an Trägerprotein) in Kontakt gebracht. Gegen diese Antigene gerichtete Gedächtniszellen (B- und T-Lymphozyten) können dann bei einem späteren Erregerkontakt schnell, effektiv und spezifisch die körpereigene Abwehr mobilisieren. Als Indikator für den erreichten Impfschutz wird in der PNI die Antikörpermenge (humorale Immunaktivität) gegen ein bestimmtes Antigen gemessen [30].

In der PNI-Literatur deutet einiges darauf hin, dass akuter Stress (Minuten bis Stunden) zu Verbesserungen der Immunaktivität führt, während chronischer Stress (mehrere Stunden pro Tag über Wochen und Monate) eher mit einer Immunsuppression assoziiert ist [5]. Diese zeitabhängigen Effekte dürften auch für die Wirkung von Stress auf eine Impfreaktion gelten.

Während chronischer Stress (z. B. Pflege schwerkranker Angehöriger) insbesondere bei älteren Versuchspersonen (über 50 Jahre alt) mit geringeren Antikörperreaktionen nach einer Impfung verbunden ist [31], belegen Studien aus dem Human- und Tierbereich, dass akuter Stress die Impfreaktion steigern kann [32].

Burns et al. [31] konnten darüber hinaus zeigen, dass hohe Stresswerte, die 5 Wochen nach einer Impfung mit einem Influenzavirus gemessen wurden, mit einer ausreichenden Impfreaktion (4-facher Anstieg des Antikörpertiters) verbunden waren, während hohe Stresswerte, die 5 Monate nach einer Impfung gemessen wurden, mit mangelhaftem Immunschutz einhergingen. Diese Ergebnisse legen nahe, dass sich Stress zu Beginn einer Impfung positiv und später negativ auf die Antikörperreaktion auswirkt, die Anti-

körperreaktion also auf eine Impfung unter Stress biphasisch oder zyklisch verläuft.

Forschung zur psychosomatischen Komplexität

Solche biphasischen bzw. zyklischen Phänomene in der PNI entsprechen den eingangs dargestellten komplexen Konstrukten der PNI weit mehr als die in der gegenwärtigen PNI zumeist nachgewiesenen monophasischen Konzentrationsveränderungen. Das Konstrukt des immunoneuroendokrinen Netzwerks [4] mit regulatorischen Feedforward- und Feedback-Mechanismen geht davon aus, dass die Reaktion eines gesunden Immunsystems auf einen Stressor zunächst mit einem Anstieg der TH1-Immunaktivität verbunden ist und dann mit einem Abfall und nicht entweder mit einem Anstieg oder einem Abfall.

Die Immunaktivität lässt sich durch psychologische Interventionen gezielt verändern.

Herkömmliche Forschungsdesigns der Biomedizin (u. a. Prä-post-Gruppenforschungsdesign) können solchen Fragen der dynamischen Komplexität nicht Rechnung tragen [33].

Gruppenforschung kann auch keine validen Aussagen zu Zeitverzögerungen von psychobiologischen Reaktionskaskaden im Alltag machen und auch nicht Wirkrichtungsfragen klären, nämlich ob im gegebenen Fall psychische Faktoren immunologische triggerten oder umgekehrt immunologische Faktoren psychische.

Wir haben ein **Forschungsdesign zur Untersuchung komplexer Phänomene in der Psychosomatik** entwickelt [33], das auch den hohen Komplexitätsansprüchen der Komplementärmedizin entsprechen dürfte. Um den Einfluss von emotional bedeutsamen negativen

und positiven Alltagsereignissen auf die Stresssystemaktivität unter Echtzeitbedingungen zu untersuchen, sammeln Probanden im Alltag über einen Zeitraum von mindestens 50 12-Stunden-Einheiten ihren gesamten Harn und füllen alle 12 Stunden Fragebögen aus. Darüber hinaus werden sie wöchentlich zu den Ereignissen der vergangenen Woche interviewt, um die emotional bedeutsamen Alltagsereignisse der vergangenen Woche zu identifizieren.

Kreuzkorrelationsanalysen nach ARIMA-Modellierung der Zeitreihen zeigten bspw. bei einer 60-jährigen Brustkrebspatientin, dass die täglich hinsichtlich Zusammensetzung und Menge variierende Einnahme von Anastrozol (Arimidex® 1 mg), Zinkorotat, Selenit (0,05 mg), Cinnabaris (Cinnabaris Pentakan® H, GeloMyrtol®) und Natriumsulfur (3 Tropfen) zunächst von einem Anstieg der Urin-Neopterinkonzentrationen nach 12–24 Stunden und dann von einem deutlichen Abfall der Urin-Neopterinkonzentrationen nach insgesamt 60–72 Stunden gefolgt wurden [34]. Neopterin ist ein zellulärer Immunmarker und Indikator für Entzündung bei Brustkrebs. Eine Senkung von Neopterin bei Brustkrebs wird als Zeichen einer erniedrigten Entzündungsaktivität und damit als günstiges Zeichen gewertet [34].

Fazit

Die zuletzt gezeigten Ergebnisse lassen erahnen, was hinsichtlich der Erkenntnisse zum Thema PNI und Infektanfälligkeit zu erwarten wäre, würde man in der PNI vom klassischen Gruppendesign der Biomedizin abrücken, sich dem Menschen mehr zuwenden und damit mehr Wert auf die methodisch angemessene Berücksichtigung

Angst vor einer potenziell todbringenden Viruserkrankung erhöht die Empfänglichkeit gegenüber dieser Viruserkrankung.

der Faktoren „Bedeutung“ und „Zeit“ legen [33]. Wenn man also nicht nur die Frage stellt, ob eine Variable mit einer anderen korreliert, sondern wie Variablen über die Zeit miteinander in komplexer funktionaler Wechselbeziehung stehen.

Nichtsdestotrotz zeigte diese kurze Überblicksarbeit deutliche, bisweilen sogar lineare Verbindungen zwischen psychischen Belastungsfaktoren und erhöhtem Virusinfektionsrisiko, Verschlechterungen des Zustands bei Viruserkrankungen und Beeinträchtigungen des Impfschutzes. Angesichts dessen verwundert wiederum, wie z. T. fahrlässig ignorant die medizinischen Leistungs- und Entscheidungsträger mit diesen psychoneuroimmunologischen Erkenntnissen, etwa bei Empfehlungen für die Öffentlichkeit im Umgang mit neuen Viruspanidemien (z. B. Influenza A/H1N1), umgehen [35].

Denn aufgrund der so deutlichen Verbindung zwischen psychischem Stress und Infektanfälligkeit scheint es durchaus plausibel anzunehmen, dass der in westlichen Industrienationen zunehmende chronische Stress und die damit verbundenen immunologischen Veränderungen mitverantwortlich dafür gewesen sein dürften, dass

es bspw. vor einigen Jahren zu so einer rasanten Verbreitung der Schweinegrippe kam.

Weiterhin könnte sogar ein absichtliches Schüren von Angst vor einer potenziell todbringenden Viruserkrankung, wie im Fall der Schweinegrippe, die Empfänglichkeit gegenüber einer Virusinfektion gesteigert und damit den Absatz von Impfstoffen angekurbelt haben. „Die eigentliche Pandemie (der Schweinegrippe) ist die Angst vor ihr“ („Monitor“, ARD, 19. November 2009).

Interessenkonflikte: Der Autor erklärt, dass keine wirtschaftlichen oder persönlichen Verbindungen bestehen

Online zu finden unter

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1357224>

Literatur

- 1 Pedersen A, Zachariae R, Bovbjerg DH. Influence of psychological stress on upper respiratory infection – a meta-analysis of prospective studies. *Psychosom Med* 2010; 72: 823–832
- 2 Goldmeier D, Garvey L, Barton S. Does chronic stress lead to increased rates of recurrences of genital herpes – a review of the psychoneuroimmunological evidence? *Int J STD AIDS* 2008; 19: 359–362
- 3 Blalock JE, Smith EM. Conceptual development of the immune system as a sixth sense. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 23–33
- 4 Besedowski HO, del Rey A. Physiological implications of the immune-neuroendocrine network. In: Ader R, Felten D, Cohen N, Hrsg. *Psychoneuroimmunology* 2nd ed. San Diego: Academic Press; 1991
- 5 Dhabhar FS. Enhancing versus suppressive effects of stress on immune function: implications for immunoprotection and immunopathology. *Neuroimmunomodulation* 2009; 16: 300–317
- 6 Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev* 2000; 21: 55–89
- 7 Schubert C, Schübler G. Psychoneuroimmunologie: Ein Update. *Z Psychosom Med Psychother* 2009; 55: 3–26
- 8 Alter G, Altfeld M. NK cells in HIV-1 infection: evidence for their role in the control of HIV-1 infection. *J Intern Med* 2009; 265: 29–42
- 9 Yang EV, Glaser R. Stress-induced immunomodulation: impact on immune defenses against infectious disease. *Biomed Pharmacother* 2000; 54: 245–250
- 10 Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-associated immune modulation: relevance to viral infections and chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1998; 105: 355–425
- 11 Glaser R, Friedman SB, Smyth J et al. The differential impact of training stress and final examination stress on herpesvirus latency at the United States Military Academy at West Point. *Brain Behav Immun* 1999; 13: 240–251
- 12 Pierson DL, Stowe RP, Phillips TM et al. Epstein-Barr virus shedding by astronauts during space flight. *Brain Behav Immun* 2005; 19: 235–242
- 13 Mehta SK, Stowe RP, Feiveson AH et al. Reactivation and shedding of cytomegalovirus in astronauts during spaceflight. *J Infect Dis* 2000; 182: 1761–1764
- 14 McDade TW, Stallings JF, Worthman CM. Culture change and stress in Western Samoan youth: Methodological issues in the cross-cultural study of stress and immune function. *Am J Hum Biol* 2000; 12: 792–802
- 15 Sorensen MV, Snodgrass JJ, Leonard WR et al. Lifestyle incongruity, stress and immune function in indigenous Siberians: the health impacts of rapid social and economic change. *Am J Phys Anthropol* 2009; 138: 62–69
- 16 Christian LM, Iams JD, Porter K et al. Epstein-Barr virus reactivation during pregnancy and postpartum: effects of race and racial discrimination. *Brain Behav Immun* 2012; 26: 1280–1287
- 17 Shirtcliff EA, Coe CL, Pollak SD. Early childhood stress is associated with elevated antibody levels to herpes simplex virus type 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 2963–2967

- 18 Garcia-Linares MI, Sanchez-Lorente S, Coe CL et al. Intimate male partner violence impairs immune control over herpes simplex virus type 1 in physically and psychologically abused women. *Psychosom Med* 2004; 66: 965–972
- 19 Sanchez-Lorente S, Blasco-Ros C, Coe CL et al. Recovery of immune control over herpes simplex virus type 1 in female victims of intimate partner violence *Psychosom Med* 2010; 72: 97–106
- 20 Schubert C. *Psychoneuroimmunologie und Psychotherapie*. Stuttgart, New York: Schattauer; 2011
- 21 Esterling BA, Antoni MH, Fletcher MA et al. Emotional disclosure through writing or speaking modulates latent Epstein-Barr virus antibody titers. *J Consult Clin Psychol* 1994; 62: 130–140
- 22 Gruzeliier JH. A review of the impact of hypnosis, relaxation, guided imagery, and individual differences on aspects of immunity and health. *Stress* 2002; 5: 147–163
- 23 Ironson G, Hayward H. Do positive psychosocial factors predict disease progression in HIV-1? A review of the evidence. *Psychosom Med* 2008; 70: 546–554
- 24 Leserman J. Role of depression, stress, and trauma in HIV disease progression. *Psychosom Med* 2008; 70: 539–545
- 25 Cole SW, Naliboff BD, Kemeny ME et al. Impaired response to HAART in HIV-infected individuals with high autonomic nervous system activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 12695–12700
- 26 Cole SW, Kemeny ME, Taylor SE et al. Elevated physical health risk among gay men who conceal their homosexual identity. *Health Psychol* 1996a; 15: 243–251
- 27 Cole SW, Kemeny ME, Taylor SE, et al. Accelerated course of human immunodeficiency virus infection in gay men who conceal their homosexual identity. *Psychosom Med* 1996b; 58: 219–231
- 28 Byrnes DM, Antoni MH, Goodkin K et al. Stressful events, pessimism, natural killer cell cytotoxicity, and cytotoxic/suppressor T cells in HIV+ black women at risk for cervical cancer. *Psychosom Med* 1998; 60: 714–722
- 29 Pereira DB, Antoni MH, Danielson A et al. Life stress and cervical squamous intraepithelial lesions in women with human papillomavirus and human immunodeficiency virus. Life stress and cervical squamous intraepithelial lesions in women with human papillomavirus and human immunodeficiency virus. *Psychosom Med* 2003; 65: 427–434
- 30 Janeway CA Jr., Travers P, Walport M et al. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. New York: Garland; 2008
- 31 Burns VE, Carroll D, Ring C et al. Antibody response to vaccination and psychosocial stress in humans: relationships and mechanisms. *Vaccine* 2003; 21: 2523–2534
- 32 Petrie KJ, Booth RJ, Pennebaker JW et al. Disclosure of trauma and immune response to a hepatitis B vaccination program. *J Consult Clin Psychol* 1995; 63: 787–792
- 33 Schubert C, Geser W, Noisternig B et al. Stress system dynamics during “life as it is lived”: an integrative single-case study on a healthy woman. *PLoS ONE* 2012; 7(3): e29415
- 34 Schubert C, Geser W, Fritzsche K et al. Testing cellular immune activity in a breast cancer survivor under real-life conditions. Poster presentation at the 65th annual meeting of the American Psychosomatic Society in Budapest 2007
- 35 Schaberg T, Bauer T, Dalhoff K et al. Management of a new influenza A/ H1N1 virus pandemic within the hospital: statement of the German Society of Pneumology. *Pneumologie* 2009; 63: 417–425



Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Christian Schubert M. Sc.
 Arzt, Klinischer und Gesundheitspsychologe, ärztlicher
 Psychotherapeut

Universitätsklinik für Medizinische Psychologie
 Department für Psychiatrie und Psychotherapie
 Medizinische Universität Innsbruck
 Schöpfstraße 23 a
 A-6020 Innsbruck
 christian.schubert@i-med.ac.at

Christian Schubert, geb. 1961, Studium der Medizin und Psychologie in Innsbruck. Masterstudium ärztlicher Psychotherapeut (psychodynamische Psychotherapie). Von 1991–1994 Ausbildung zum Facharzt für Labormedizin. Seit 1995 Leiter des Labors für Psychoneuroimmunologie der Universitätsklinik für Medizinische Psychologie Innsbruck. Seit 2003 Leiter der Arbeitsgruppe „Psychoneuroimmunologie“ des Deutschen Kollegiums für Psychosomatische Medizin (DKPM). Seit 2013 im Vorstand der Thure von Uexküll-Akademie für Integrierte Medizin (AIM). Autor von zahlreichen Artikeln für Fachzeitschriften und von Buchkapiteln. Herausgeber des 2011 im Schattauer-Verlag erschienenen Lehrbuchs „Psychoneuroimmunologie und Psychotherapie“.