# Selbstzerstörung bei Stress?

## AUTOIMMUNERKRANKUNGEN aus Sicht der psychoneuroimmunologischen Forschung

Julian Hannemann, Michaela Ott, Magdalena Singer, Ursula Zimmermann, Christian Schubert

ALS VERGLEICHSWEISE junge Wissenschaft befasst sich die Psychoneuroimmunologie (PNI) - ein Teilgebiet der Psychosomatik - mit dem Einfluss psychischer Faktoren und des Nervensystems auf das Immunsystem bzw. die körperliche Gesundheit [1, 2]. Gegenstand der Untersuchungen sind üblicherweise psychoneuroimmunologische Reaktionen auf psychische Belastungen, welche entweder durch experimentelle oder natürliche, alltagsbedingte Stressoren hervorgerufen werden [1]. Darüber hinaus überprüft die PNI auch positive psychische Zustände und Ereignisse, z.B. Optimismus und soziale Unterstützung, hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf immunologische Veränderungen. Ein Forschungsgegenstand der Psychoneuroimmunologie sind Autoimmunerkrankun-

Trotz der ernsthaften, z.T. lebensbedrohlichen Folgen der Autoimmunerkrankungen kommt die biomedizinische Forschung zum jetzigen Zeitpunkt kaum über die reine Beschreibung von Risikofaktoren hinaus. Das wirkt sich auch auf die Behandlung der Erkrankungen aus. In der klinischen Praxis bleibt der evidenzbasierten Medizin oftmals nicht mehr übrig, als eine reine Symptombehandlung zu betreiben, wobei die Behebung der Krankheitsursache auf der Strecke bleibt. Als Folge suchen immer mehr Patienten nach einer komplementärmedizinischen Behandlungsstrategie, die ei-

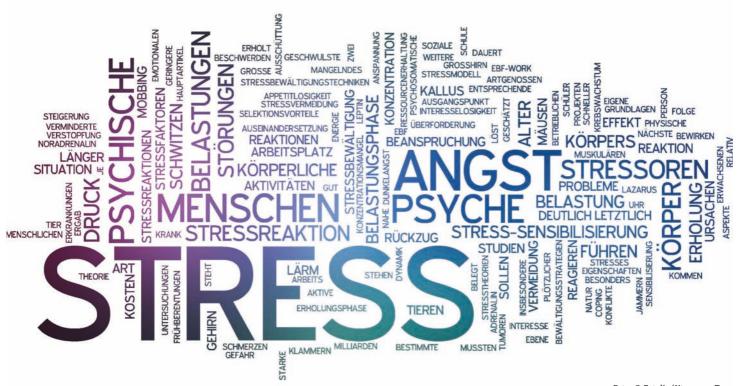


Foto: © Fotolia/XtravaganT

nen ganzheitlichen und patientenzentrierten Zugang zur Krankheit bietet. Durch ihren bio-psycho-sozialen Ansatz birgt die PNI das Potenzial, die Ursachen der Autoimmunerkrankungen näher zu erforschen sowie komplementärmedizinischen Behandlungsansätzen empirischen Rückhalt zu geben.

#### PNI und das Stresssystem

Während das Immunsystem lange Zeit als Einzelkämpfer galt, welcher autonom und unabhängig vom Nerven- und Hormonsystem arbeitet, ist heute bekannt, dass diese 3 Systeme des Körpers interagieren. So werden u.a. Stressreaktionen Anpassungsleistungen des Organismus an interne und externe Veränderungen zur Aufrechterhaltung der Homöostase [3] - durch ein immuno-neuro-endokrines Netzwerk vermittelt. Zentrale Rollen spielen bei Stressreaktionen das sympathische adrenomedulläre System (SAM), der Parasympathikus und die Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse). Diese stehen wiederum in enger Beziehung zum Immunsystem und anderen Subsystemen des Körpers (z.B. Geschlechtsorgane). Aufgrund ihrer Vermittlerrolle bei der Anpassung an Stressoren bezeichnet man diese Systeme in ihrer Gesamtheit als Stresssystem [3].

#### Wie wirkt sich chronischer Stress auf das Immunsystem aus?

Sobald der Organismus mit einem Stressor konfrontiert ist, aktiviert der Sympathikus das Stresssystem. Im Zuge dieser Aktivierung leitet das Immunsystem eine kurzzeitige Entzündungsreaktion ein, welche mit einem Anstieg proinflammatorischer Zytokine (T-Helferzellen Typ 1 [TH1], z.B. Interleukin [IL]-1, IL-2, IL-12) einhergeht. Um entzündungsbedingte Schädigungen des Organismus zu vermeiden und das physiologische Gleichgewicht der Immunreaktionen aufrechtzuerhalten, werden zusätzlich der Parasympathikus (sog. inflammatorischer Reflex) und die HPA-Achse angeregt [4]. Die mit der Stimulation der HPA-Achse verbundene Abgabe von Kortisol aus der Nebennierenrinde fährt die gesteigerte Ent-

#### **KURZ GEFASST...**

- Die Psychoneuroimmunologie beschäftigt sich mit der Wechselwirkung von Psyche, Nerven- und Immunsystem.
- 2 Ergebnisse der psychoneuroimmunologischen Forschung weisen auf konkrete Zusammenhänge von Stress und der Entstehung sowie dem Verlauf von Autoimmunerkrankungen hin.
- Während klassische Studiendesigns teilweise widersprüchliche Resultate zutage fördern, erlauben neue Forschungsansätze erste valide Aussagen.

zündungsaktivität zurück. Gleichzeitig wird die antiinflammatorische Immunaktivität (T-Helferzellen Typ 2 [TH2], z.B. IL-4, IL-5, IL-10) des Körpers gefördert. Diesen Vorgang (kortisolbedingte regulatorische Hemmung der TH1- und Förderung der TH2-Immunaktivität) bezeichnet man als sog. stressbedingten TH1-TH2-Shift [4]. Bei anhaltendem, chronischem Stress kommt es zu einer Überaktivität der HPA-Achse (Hyperkortisolismus), was den TH1-TH2-Shift verstärkt.

#### **Crash des Stresssystems**

Durch diese pathologische Verschiebung ist der Körper dauerhaft einer zu hohen Glukokortikoidkonzentration ausgesetzt. Langfristig folgt ein sog. Crash des Stresssystems: weniger HPA-Achsen-Hormone werden synthetisiert, die Sensitivität der Glukokortikoidrezeptoren nimmt ab (Glukokortikoidresistenz) und die Sensitivität für negative Feedbackmechanismen nimmt zu. Aufgrund dieser gestörten HPA-Achsen-Aktivität ist die Kortisolausschüttung verringert (Hypokortisolismus). Gekoppelt mit der Glukokortikoidresistenz ist der Organismus nicht mehr in der Lage, die stressbedingte Entzündungsreaktion herunterzufahren [5].

# PNI der Autoimmunerkrankungen

Eine kurzzeitige proinflammatorische Reaktion ist grundsätzlich als positiver Abwehrmechanismus und Heilungsimpuls des Körpers zu betrachten. Fehlt aber eine adäquate antiinflammatorische Ausgleichsreaktion, ist der Weg für verschiedenste Entzündungskrankheiten, darunter auch Autoimmunerkrankungen, geebnet. Die genauen Ursachen der meisten Autoimmunerkrankungen sind ungeklärt (Page et al. haben allerdings einige Risikofaktoren zusammengetragen [6], s. Kasten). Ein psychoneuroimmunologisch wichtiger Gesichtspunkt ist: Eine

#### INFORMATION

# Risikofaktoren für Autoimmunerkrankungen

- Geschlecht: Frauen haben ein höheres Risiko, an einer Autoimmunerkrankung zu erkranken.
- Alter: Verschiedene Autoimmunerkrankungen treten typischerweise in verschiedenen Altersgruppen auf. Die meisten manifestieren sich allerdings im Kindes- oder frühen bzw. mittleren Erwachsenenalter.
- Genetische Faktoren: Die Wahrscheinlichkeit. an einer Autoimmunerkrankung zu erkranken, erhöht sich, wenn in der Familie eine genetische Prädisposition vorliegt.
- Umweltfaktoren: Manche Medikamente (z. B. Procainamide oder Hydrolyzine), aber auch bestimmte Metalle (Quecksilber, Gold und Silber) stehen im Verdacht, zur Entstehung von Autoimmunerkrankungen beizutragen.
- Infektionen: Bakterielle und / oder virale Infektionen stellen einen Risikofaktor dar.
- Psychische Belastungen: Einige Studien weisen klar darauf hin, dass Stress zur Entstehung einer Autoimmunerkrankung und zur Krankheitsverschlechterung bei Menschen mit einer Autoimmunerkrankung führt [7]. Darüber hinaus könnten an der Entstehung frühkindliche Traumata
- Ethnizität: In den USA haben Afro-Amerikaner, indianische Ureinwohner und Lateinamerikaner ein höheres Risiko für Autoimmunerkrankungen als Kaukasier.

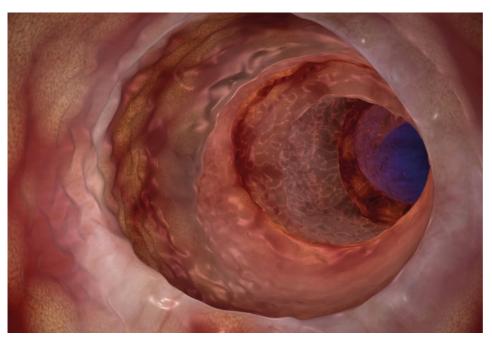


Abb. 1 Morbus Crohn. Foto: © Fotolia/Alex

erhöhte proinflammatorische Immunreaktion ist auch mit einer erhöhten Aktivität autoreaktiver T-Helferzellen (Immunzellen, die körpereigene Gewebe oder Organe angreifen) verbunden. Aufgrund der bei Autoimmunerkrankungen gegebenen Unfähigkeit des Organismus, die autoreaktiven T-Helferzellen zu kontrollieren, entgleisen die Entzündungsreaktionen mit teils lebensbedrohlichen Folgen.

### Parallelen zu Posttraumatischer Belastungsstörung

Interessanterweise sind einige immunologische Veränderungen bei Autoimmunerkrankungen deckungsgleich mit pathophysiologischen Vorgängen bei Posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS), einer durch psychische Belastung hervorgerufenen Erkrankung. Dazu zählen die veränderte Immunzellgenexpression, die beschleunigte Immunzellalterung und eine gestörte Funktion der HPA-Achse sowie daraus resultierende erhöhte Entzündungsparameter [2]. All diese Faktoren sind Hinweise auf einen Crash des Stresssystems, infolgedessen der Organismus Entzündungsreaktionen nicht mehr rückregulieren kann. Dieser gemeinsame Nenner beider Erkrankungen

unterstreicht, wie wichtig es ist, die Rolle psychischer Belastungen in der Pathogenese der Autoimmunerkrankungen zu erforschen. Entsprechend drängt sich auch die Frage nach der Berücksichtigung psychischer Variablen für die Therapie von Autoimmunerkrankungen auf.

## Forschungsergebnisse mit Widersprüchen

Der Zusammenhang von psychoneuroimmunologischen Reaktionen und der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen lässt sich nicht verallgemeinern und ist für einzelne Erkrankungen und entsprechende Pathomechanismen individuell zu betrachten. Die PNI-spezifische Forschungslage zu Autoimmunerkrankungen ist insgesamt quantitativ überschaubar und überdies weitgehend inkonsistent.

Die Erforschung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (CED) wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa hat eine lange Tradition in der Psychosomatik. Schon seit geraumer Zeit wird vermutet, dass psychischer Stress eine zentrale Rolle bei Entstehung und Verlauf von CED spielt, die Studienlage hierzu ist aber

sehr begrenzt. Ein Hinweis für diese Annahme ist, dass künstlich hervorgerufener Stress im Labor (Kopfrechenaufgabe) mit einer signifikanten Erhöhung der proinflammatorischen IL-6-Werte bei CED-Patienten einhergeht. In einer anderen Arbeit kommen die Autoren zu dem Schluss, dass psychischer Stress die Krankheitsentstehung und den Verlauf von CED über die Darm-Hirn-Immun-Achse negativ beeinflusst.

Studienergebnisse zu systemischem Lupus Erythematodes (SLE) lassen vermuten, dass psychischer Stress zu einer im Vergleich mit gesunden Probanden verringerten Aktivität natürlicher Killerzellen (NK-Zellen) bei SLE-Patienten führt. Peralta-Ramirez et al. (2004) fanden zudem heraus, dass Alltagsstress bei den meisten SLE-Patienten noch am selben Tag einen Anstieg der C3- und C4-Komplementfaktoren sowie der antinukleären-DNA-Levels verursacht, womit eine Krankheitsverschlechterung assoziiert ist [7]. In anderen Untersuchungen wiederum konnte kein Effekt von psychischem Stress auf die Immunaktivität festgestellt werden.

Bei rheumatoider Arthritis (RA) lösen proinflammatorische Zytokine (TNF-α, IL-1β und IL-6) eine chronische Entzündung der synovialen Membran (Gelenkinnenhaut in den Gelenkhöhlen) aus, welche zu Steifheit und Schmerzen in den Gelenken führt. Gleichzeitig ist die Konzentration von entzündungshemmenden Zytokinen wie IL-4 und IL-10 verringert. Es ist nachgewiesen, dass chronischer Stress bei RA-Patienten sowohl mit erhöhten IL-6 Werten, als auch mit verminderter Glukokortikoidsensitivität verbunden ist. Umgekehrt können bei RA positive psychische Faktoren einen positiven Einfluss auf das Stresssystem ausüben. Beispielsweise hat eine japanische Arbeitsgruppe festgestellt, dass heiteres Lachen mit einer verringerten IL-6- (proinflammatorisch) und gesteigerten IL-1RA-Produktion (antiinflammatorisch) bei RA-Patienten assoziiert war. Allerdings zeigte sich auch ein signifikanter Abfall der IL-4-Konzentration, die bei einem positiven Effekt von herzhaftem Lachen auf RA eigentlich ansteigen

müsste. Zu RA liegen auch Untersuchungen vor, die keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Alltagsstressoren bzw. verstärkter Sorge und diversen proinflammatorischen Immunmarkern (IL-1β, IL-6, IL-8, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) aufzeigen. In sich widersprüchlich ist dabei, dass die Ergebnisse sehr wohl einen Zusammenhang zwischen verstärkter Sorge und subjektiver Krankheitsaktivität bzw. Schmerzen belegen.

## Grenzen der bisherigen Forschung und neue Studiendesigns

Betrachtet man die inkonsistenten Ergebnisse und die weitestgehend ungeklärten Ursachen der oben beschriebenen Autoimmunerkrankungen, drängt sich folgende Vermutung auf: Die randomisierten, kontrollierten Gruppenforschungsdesigns der biomedizinischen Forschung scheinen an ihre Grenzen zu stoßen [8], wenn es darum geht, komplexe psychoneuroimmunologische Phänomene zu erfassen. Dies liegt wohl u.a. in der reduktionistischen Vorgehensweise begründet. Beispielsweise wurden bei Van Middendorp et al. (2009) innerhalb eines Zeitraums von etwa 4 Monaten nur 3 psycho-physiologische Messungen durchgeführt und anschließend Berechnungen angestellt, um systematische Veränderungen der Gruppenmittelwerte über die Messzeitpunkte hinweg zu eruieren [9]. Deutlich wird, dass es mit einem solchen, fast ausschließlich in der PNI-Forschung verwendeten Design unmöglich ist, dynamische Reaktionen des Immunsystems auf psychologische Interventionen zu untersuchen, geschweige denn auf Wirkmechanismen zu schließen.

In den meisten Studien werden außerdem Stressoren eingesetzt, die für die Probanden i.d.R. keine subjektive Bedeutsamkeit haben und fern von ihrer alltäglichen Realität sind. Anhand dieser Ausführungen lässt sich resümieren, dass die Ergebnisse zur psychoneuroimmunologischen Erforschung der Autoimmunerkrankungen bisher nicht zufriedenstellend sind. Es werden also alternative Studiendesigns benötigt, um der Komplexität des Forschungsgegenstands gerecht zu werden.

#### Integrative Einzelfallstudien an Patientinnen mit SLE

Die Universitätsklinik für Medizinische Psychologie in Innsbruck entwickelte unter der Bezeichnung "Integrative Einzelfallstudien" ein neues, vielversprechendes Studiendesign, welches die Untersuchung komplexer biopsychosozialer Fragestellungen erlaubt. Bei integrativen Einzelfallstudien werden Probanden über einen Zeitraum von 1-2 Monaten kontinuierlich psychoneuroimmunologisch untersucht. Wesentliche methodische Eckpunkte sind dabei

- die in 12-Stunden-Abständen erfolgende Harnsammlung durch den Probanden selbst,
- die zeitgleiche Beantwortung von Fragebögen und
- die wöchentlich stattfindenden Tiefeninterviews, um emotional relevante Alltagsereignisse zu identifizieren und hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Testperson zu analysieren.

Die Besonderheit dieser Art von Forschung liegt in der hohen Alltagsnähe ("life at it is lived") und in der Integration qualitativer (z.B. subjektive Bedeutung von Alltagsereignissen) und quantitativer Daten (Zeitreihenanalyse) [10].

Dementsprechend unterscheiden sich z.B. Ergebnisse integrativer Einzelfallstudien mit SLE-Patientinnen [11] deutlich von denen aus herkömmlichen Gruppenforschungsstudien. Erste Resultate zeigen, dass SLE-Patientinnen auf emotional belastende Alltagsereignisse mit Konzentrationsveränderungen des Urin-Neopterin reagierten. Dabei kam es zunächst zu einem Abfall der Konzentration 36-48 Stunden nach einem Alltagsereignis und dann zu einem Anstieg nach insgesamt 60-72 Stunden. Da Neopterin bei SLE als verlässlicher Indikator der proinflammatorischen Immunaktivität gilt, wertete man den Anstieg der Neopterin-Konzentration als möglichen Hinweis für eine stressbedingte gesteigerte Krankheitsaktivität.

Des Weiteren fand man erste Hinweise darauf, dass verdrängte Wut im Zusammenhang mit emotional schmerzhaften Verlustereignissen (Affektisolation) vom Organismus als autoaggressivautoimmune Reaktion gegen sich selbst gerichtet wurde (Wendung gegen das Selbst, Konversion) [12]. Bereits McClary et al. (1955) sowie Otto und Mackay (1967) beschrieben mithilfe von Interviews mit SLE-Patienten einen ähnlichen psychodynamischen Mechanismus im Zusammenhang mit dem Ausbruch von SLE und nachfolgenden SLE-Schüben [13, 14].

#### **Fazit**

Die Ergebnisse aus Innsbruck lassen sich Jahrzehnte später als erste empirische Bestätigungen dieser Beobachtungen sehen. Es sind wohl noch weitere Einzelfallstudien notwendig, um die bisherigen Resultate absichern zu können. Besonders vor dem Hintergrund der ungeklärten Ursachen der Autoimmunerkrankungen können diese Daten ein erster vorsichtiger Fingerzeig in eine neue, vielversprechende Richtung sein - dahingehend, dass es sich zumindest bei einem Teil der Autoimmunerkrankungen um Somatisierungsstörungen handeln könnte. Das wiederum würde einen klaren Behandlungsauftrag für eine bis heute nicht existierende spezifische psychosomatische Psychotherapie darstellen.

Dieser Artikel ist online zu finden: http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1579564

#### Verwendete Literatur

- [1] Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF et al. Psychoneuroimmunology: psychological influences on immune function and health. J Consult Clin Psychol. 2002; 70(3): 537-47
- Schubert C. Psychoneuroimmunologie körperlicher Erkrankungen. In: Schubert C (Hrsg.): Psychoneuroimmunologie und Psychotherapie. 2. Aufl. Stuttgart: Schattauer;
- [3] Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. J Psychosom Res. 2002; 53(4): 865-
- [4] Elenkov II, Chrousos GP. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. Ann N Y Acad Sci. 2002; 966: 290-303
- [5] Besedovsky HO, Rey AD. Physiology of psychoneuroimmunology: a personal view. Brain Behav Immun. 2007; 21(1): 34-44
- [6] Page LM, du Toit DF, Page BJ. Understanding Autoimmune Disease – a review article for the layman. [zitiert 13. November 2015]; Verfügbar unter: http://www.sun.ac.za/ english/faculty/healthsciences/biomedical\_ sciences/Documents/Anatomy%20and%20 Histology/Understanding%20Autoimmune%20Disease.pdf
- Peralta-Ramírez MI, Jiménez-Alonso J, Godoy-García JF et al. The effects of daily stress and stressful life events on the clinical symptomatology of patients with lupus erythematosus. Psychosomatic medicine. 2004; 66(5): 788-94
- [8] Schubert C. Soziopsychoneuroimmunologie - Integration von Dynamik und subjektiver Bedeutung in die Psychoneuroimmunologie. In: Schubert C (Hrsg.). Psychoneuroimmunologie und Psychotherapie. 2. Aufl. Stuttgart: Schattauer, 2015: 418-452
- [9] van Middendorp H, Geenen R, Sorbi MJ, van Doornen LJP, Bijlsma JWJ. Health and Physiological Effects of an Emotional Disclosure Intervention Adapted for Application at Home: A Randomized Clinical Trial in Rheumatoid Arthritis. Psychotherapy and Psychosomatics 2009; 78(3); 145-51
- [10] Schubert C, Geser W, Noisternig B, Fuchs D, Welzenbach N, König P, u.a. Stress System Dynamics during "Life As It Is Lived": An Integrative Single-Case Study on a Healthy Woman. PLoS ONE 2012; 7(3): e29415

- [11] Schubert C, Lampe A, Geser W, Noisternig B, Fuchs D, König P et al. Daily psychosocial stressors and cyclic response patterns in urine cortisol and neopterin in a patient with systemic lupus erythematosus. Psychoneuroendocrinology 2003; 28(3): 459–73
- [12] Schubert C, Exenberger S, Aas B, Lampe A, Schiepek G. Psychoneuroimmunologische Langzeitfolgen frühkindlicher Traumatisierung und Stresserfahrungen. In: Egle U, Joraschky P, Lampe A, Seiffge-Krenke I, Cierpka M (Hrsq.): Missbrauch, Misshandlung, Vernachlässigung. Stuttgart: Schattauer; 2015
- [13] McClary AR, Meyer E, Weitzman EL. Observations on the role of the mechanism of depression in some patients with disseminated lupus erythematosus. Psychosom Med 1955; 4: 311-21
- [14] Otto R, Mackay IR. Psycho-social and emotional disturbance in systemic lupus erythematosus. Med J Aust. 1967; 2(11): 488-93



# Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. M. Sc. **Christian Schubert**

Medizinische Universität Innsbruck Department für Psychiatrie und Psycho-Klinik für Medizinische Psychologie

Schöpfstr. 23a A-6020 Innsbruck

Tel.: 0043/512-504-259 82 Fax: 0043/512-57 51 85

E-Mail: christian.schubert@i-med.ac.at