

## Psychoneuroimmunologie

## Ist das Immunsystem konditionierbar?



► Prof. Dr. biol. hum., Dipl. Psych.  
Manfred Schedlowski

Geschäftsführender Direktor des Instituts für  
Medizinische Psychologie der Universität Essen

*Prof. Schedlowski, Sie untersuchen die Mechanismen der stressinduzierten Veränderungen zellulärer Immunfunktionen, insbesondere der natural killer cells (Natürliche Killerzellen) und deren Funktionsveränderungen. Konnten Sie auf die Frage Antwort erhalten, wie Stress die Immunantwort beeinflusst?*

Wir haben uns in unseren eigenen Forschungsarbeiten zunächst auf die Frage konzentriert, ob, und wenn ja, in welchem Ausmaß akuter psychischer Stress zelluläre Immunfunktionen beeinflusst. Insbesondere haben wir uns auf die Frage der Kommunikation zwischen Nervensystem und Immunsystem unter Stressbelastung konzentriert.

*Erste Erkenntnisse werden zunächst im Versuchstiermodell gewonnen. Welche Form von Stress wählen Sie, um humanexperimentelle Befunde zu erhalten?*

Wir haben bei diesen Arbeiten einen Fallschirmabsprung als Modell für eine akute Stresssituation eingesetzt. Wir konnten beobachten, dass es unter diesen intensiven emotionalen Anspannungen zu einer signifikanten Vermehrung der Natürlichen Killerzellen im peripheren Blut kommt und parallel dazu ein Anstieg in der funktionellen Kapazität der Natürlichen Killerzellen bei den Springern zu beobachten ist. In weiterführenden Studien konnten wir dann analysieren, dass diese stressbedingten Veränderungen in den Lymphozyten-Subpopulationen über die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin und adrenerge Rezeptoren, insbesondere betaadrenerge Rezeptoren,

Die Psychoneuroimmunologie hat in den letzten Jahren belegen können, was die psychosomatische Medizin seit langem postuliert: Es gibt Zusammenhänge zwischen Psyche und Körper und der Einfluss psychischer Prozesse auf den Körper ist messbar. Es bestehen funktionelle Beziehungen zwischen dem Nervensystem, dem endokrinen System und dem Immunsystem. Studien konnten zeigen, dass Stress, Konditionierung und psychologische Interventionen modifizierend auf das Immunsystem wirken können.

auf den Natürlichen Killerzellen bedingt sind. Diese Beobachtungen sind mittlerweile in einer ganzen Reihe von Untersuchungen mit gesunden Probanden, aber auch Autoimmunpatienten, bestätigt worden. Diese Studien zeigen insgesamt, dass es bei einer akuten psychischen Belastung zu einer vorübergehenden Mobilisierung des unspezifischen Immunsystems kommt. Neben diesem akuten Stresseffekt ist mittlerweile bekannt, dass auch länger anhaltender chronischer Stress und psychosoziale Belastungen die zelluläre und humorale Immunfunktionen beim Menschen abschwächen. Darüber hinaus weiß man aus gut kontrollierten Studien am Menschen, dass diese durch chronische Belastungen bedingte Suppression der Immunfunktionen auch von biologischer Bedeutung ist, da sie beispielsweise den Wundheilungsprozess verzögern kann.

*Im Gegensatz zum Hochleistungssport kann durch körperliche Aktivität in Form von moderatem Ausdauertraining die Immunabwehr verbessert werden.*

*Was weiß man über die Zusammenhänge?*  
Mittlerweile zeigen eine ganze Reihe gut belegter Untersuchungen, dass körperliche Betätigung durch sportliche Aktivitäten die Immunabwehr nachhaltig beeinflussen kann. Auch hier ist im Einzelnen gut dokumentiert, dass Hochleistungssport mit intensiven Trainingsphasen zu einer Suppression zellulärer und humoraler Immunfunktionen führt, andererseits eine gemäßigte sportliche Betätigung zu einer Verbesserung der Immunabwehr führt. Allerdings sind die genauen Zusammenhänge,

wie körperliche Aktivität und Hormonsystem die immunologischen Funktionen beeinflussen, nach wie vor nicht genau geklärt. Insbesondere das sympathische Nervensystem scheint über die Katecholamine und betaadrenerge Rezeptoren auf die Immunfunktion zu wirken.

*Welche Rolle spielen psychische Prozesse in diesem Zusammenhang?*

Es wird angenommen, dass die Effekte der körperlichen Aktivität auf das Immunsystem primär nicht über psychische Prozesse geregelt werden, sondern tatsächlich die körperliche Betätigung zu einem veränderten Ausschüttungsmuster an Katecholaminen und Neuropeptiden führt, die ihrerseits wieder entweder über nervale Bahnen oder über das Blut die immunkompetenten Zellen beeinflussen.

*Sie und Ihre Arbeitsgruppe entwickeln experimentelle Ansätze zur Konditionierung immunsuppressiver Effekte. Auf welche Art und Weise lässt sich dieses Phänomen erzielen?*

Parallel zu den Stressexperimenten arbeiten wir an Untersuchungen zur klassischen Konditionierung von Immunfunktionen. Wir haben dabei ein Modell bei der Ratte entwickelt, bei dem die Tiere von einer neu schmeckenden Zuckerlösung trinken, die den konditionierten Stimulus darstellt, und im Anschluss eine Injektion mit Cyclosporin A (unkonditionierter Stimulus) bekommen. Nach mehrmaliger Paarung des Zuckerwassers mit dem Cyclosporin A bekommen die Tiere nur die Zuckerlösung. Und nun passiert zweierlei: Zum einen entwickeln die Tiere eine Aversion gegen das

Saccharin, d. h. sie trinken einfach weniger, zum anderen, und das ist der wichtigere Aspekt hierbei, induziert die Reexposition an den konditionierten Stimulus (Saccharin) nun die Veränderung im Immunsystem, die vorher vom immunsuppressiven Medikament Cyclosporin A bedingt wurden. Wir konnten auf diese Weise in unterschiedlichen experimentellen Ansätzen zeigen, dass die Konditionierung zu einer signifikanten Reduktion der Proliferationsfähigkeit der Lymphozyten in der Milz und zu einer verminderten Cytokinproduktion (IL 2, g-Interferon) der Splenozyten führte. Wir wissen heute auch etwas mehr über die Mechanismen, die bei der klassischen Konditionierung des Immunsystems wirken. In unserem Modell konnten wir die Konditionierbarkeit der zellulären Immunfunktionen in der Milz durch eine vorherige Trennung der Milznerven vollständig aufheben. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass die Konditionierung der Immunfunktion biologisch bedeutsam, d. h. klinisch relevant, ist. In diesen Experimenten erhielten die konditionierten Tiere mittels einer heterotopen Herztransplantation ein MHC inkompatibles Spenderherz in das Abdomen eingepflanzt. Die Befunde zeigten, dass das transplantierte Herz bei den konditionierten Tieren im Vergleich zu den relevanten Kontrollgruppen länger überlebte. Diese Konditionierungseffekte konnten noch weiter gesteigert werden, wenn man den Konditionierungsprozess mit der Behandlung mit subtherapeutischen Dosierungen von Cyclosporin A kombinierte. Und hier liegt auch ein mögliches Einsatzgebiet der klassischen Konditionierung von Immunfunktionen, die als supportive Therapie parallel zu einer medikamentösen Behandlung eingesetzt werden könnten, um die „körpereigene Apotheke“ zu aktivieren.

*Können Sie sich ebenfalls die Machbarkeit einer immunsteigernden Konditionierung vorstellen?*

Ja, es gibt einige Untersuchungen, die mit dem Einsatz von beispielsweise Cytokin, wie g-Interferon, gezeigt haben, dass man Immunfunktionen mithilfe der klassischen Konditionierung auch stimulieren kann.

*Wenn Sie zeigen könnten, dass Immunantworten wirklich konditionierbar sind, welcher*

*Beweise bedürfte es, diese Tatsache als Potenzial in der Krankheitsvermeidung, wie z. B. der Krebsprävention, zu nutzen?*

Natürlich ist das Fernziel dieser Grundlagenuntersuchungen die Klärung der Frage, ob und inwieweit solche Konditionierungsmodelle einmal einsetzbar sind, um Krankheitsentstehungen zu vermeiden, bzw. um Krankheiten damit zu behandeln. Bisher ist gut dokumentiert und überzeugend nachgewiesen, dass die klassische Konditionierung von Immunfunktionen gelingt. Wir und andere Arbeitsgruppen sind gerade dabei, die Übertragbarkeit auf den Menschen zu untersuchen. Die ersten vorläufigen Ergebnisse stimmen uns ganz positiv und zeigen, dass es gelingen kann, solche Konditionierungsprotokolle auch beim Menschen zu etablieren. Um diese Konditionierungsprotokolle einmal in der klinischen Praxis einsetzbar zu machen, sind allerdings noch wichtige Fragen offen:

Zum einen müssen wir mehr über die Mechanismen lernen, d. h., wie das Nervensystem mit dem Immunsystem unter den Bedingungen der Konditionierung miteinander kommuniziert. Bislang lassen sich diese Fragen nur im Tiermodell experimentell untersuchen. Zum anderen muss solch ein Konditionierungsmodell, wenn es beim Menschen eingesetzt werden soll, so robust sein, dass es auch in der täglichen klinischen Praxis zur Anwendung kommen kann und nicht nur unter artifiziellen hochstandardisierten Laborbedingungen nachweisbar ist.

*Eine abschließende Frage: Wie kooperiert Ihr Arbeitsgebiet mit der Psychosomatik?*

Ich persönlich definiere die Psychoneuroimmunologie im weitesten Sinne als Grundlagenfach der psychosomatischen Medizin.

*Vielen Dank, Herr Prof. Schedlowski!*

Das Gespräch führte Martina Rottok, Redaktion FORUM

**Anschrift:**  
**Manfred Schedlowski Ph. D.**  
**Institut für Medizinische Psychologie**  
**der Universität Essen**  
**Hufelandstraße 55**  
**45122 Essen**  
**manfred.schedlowski@uni-essen.de**

## Psychoneuroimmunologie Hintergrund

Die Frage nach der wechselseitigen Beeinflussung von Leib und Seele beschäftigt die Menschen, seit schriftliche Belege über Krankheit und Gesundheit bekannt sind. Auch psychosomatische Erklärungsansätze zu Entstehung und Verlauf von Krankheiten weisen schon lange auf Zusammenhänge zwischen Psyche und Körper hin. Über die biochemischen Voraussetzungen für derartige Zusammenhänge konnte bis vor wenigen Jahren jedoch nur spekuliert werden, da zu wenig über die Funktionsweise des Immunsystems, des Nervensystems und Hormonsystems bekannt war. Psychoneuroimmunologische Forschungsbefunde dokumentieren eindrucksvoll, dass diese drei wichtigsten die Homöostase des Körpers regulierenden Systeme in einem engen Informationsaustausch miteinander stehen und das dieses biochemische Netzwerk die experimentelle Grundlage für die Erforschung von Verhaltensseffekten auf das Immunsystem bildet.

Für Verhaltenswissenschaftler, insbesondere MedizinpsychologInnen, bietet dieses in immer mehr Einzelheiten bekannt werdende Netzwerk im Körper zum einen die Möglichkeit die psychoneuroendokrinen-immunologischen Anteile in der Pathophysiologie von Erkrankungen zu analysieren und zum anderen die faszinierende Perspektive Verhaltensinterventionen zu konzipieren und gezielt als supportive Therapie bei somatischen Erkrankungen mit immunologischem Bezug einzusetzen.

### Aktuelle Forschungsbereiche der Psychoneuroimmunologie (PNI)

Der aktuelle Forschungsbereich der PNI beschäftigt sich mit einer Vielzahl interessanter Fragestellungen:

- die klassische Konditionierung immunsuppressiver Effekte bei der Ratte: Mechanismen und klinische Bedeutung bei der Transplantatabstoßung
- klassische Konditionierung immunologischer Funktionen beim Menschen
- Einfluss von Stress auf zelluläre Immunfunktionen und Mechanismen der neuroendokrinen Regulation von Lymphozytenfunktionen
- Einfluss von Interferon-Therapie auf die Lebensqualität und neuropsychologische Funktionen bei Patienten mit Multipler Sklerose
- Auswirkungen emotionaler Belastungen auf endokrine und immunologische Parameter im Speichel.

*Quelle: Prof. Dr. M. Schedlowski*