

Geleitwort zur 2. Auflage

Vor mehr als hundert Jahren gab S. Freud seinen kühnen Versuch auf, eine neurowissenschaftliche Fundierung seiner Theorie des Seelenlebens zu konstruieren. Für ein halbes Jahrhundert gab es keine Brücke zwischen den Welten der Seele und des Körpers. Dann wurden einige kühne Versuche unternommen, konzeptuelle Brücken wieder zu schlagen, die jedoch mangels empirischer Fundierung eher dem Bereich Esoterik zuzuordnen waren. Erst die Veröffentlichung des späteren Nobelpreisträgers E. Kandel aus dem Jahre 1979 »Psychotherapy and the single synapse. The impact of psychiatric thought on neurobiologic research« im renommierten *New England Journal of Medicine* lässt sich im Nachhinein als erstes deutliches Signal einer Wiederanknüpfung der Beziehung zwischen Körper und Psyche deuten.

Seitdem erleben wir einen wachsenden Brückenschlag von Theorien und Fakten zur Beziehung zwischen Körper und Seele. Wie macht das Gehirn die Seele?, fragt der Neurobiologe Gerhard Roth; und doch kann man ebenso gut mit dem Neurobiologen Manfred Spitzer fragen, wie prägt die Seele das Gehirn!

Das Werk »Psychoneuroimmunologie und Psychotherapie« – von renommierten Experten verfasst – illustriert umfassend den intensiven Diskurs zwischen dem neuroimmunologischen Subsystem des Körpers und dem handlungswissenschaftlichen Verfahren der Psychotherapie. Für die vielfältigen Formen psychotherapeutischer Einwirkungsmöglichkeiten liefert dieses Buch bedeutsame Hin-

weise, um besser zu verstehen, warum die personengebundene Tätigkeit in der Medizin heilsam sein kann. So wie Psychotherapie eine grundlagenwissenschaftliche Fundierung in Kommunikationstheorie, Sprachwissenschaft und Sozialwissenschaft benötigt, muss ihr auch eine Fundierung in körpernahen Prozessen zugrunde liegen. Für die gegenwärtige Situation lässt sich ein Bogen von der molekularen Psychologie bis zur Verarbeitung von Traumata spannen; an dieser Schnittstelle sorgen die neuen Erkenntnisse der Psychoneuroimmunologie für tragfähige Verbindungen. Für die von dem bedeutenden US-Psychosomatiker G. L. Engels inaugurierte Programmatik einer bio-psycho-sozialen Medizin werden hierdurch wertvolle Hinweise und Befunde geliefert.

Das vorliegende Werk kritisiert insbesondere die allzu oft vorzufindende Verkürzung des Feldes »Psycho-Neuro-Immunologie« um die psychologischen Aspekte. Mit der Betonung dieser Anteile ist auch ein Ringen um neuartige Forschungsansätze verbunden, die der Komplexität seelischer Prozesse gerecht werden. Damit wird der Psychoneuroimmunologie eine große Bandbreite für fast alle Bereiche der Medizin eröffnet.

Deshalb ist auch dieser 2. Auflage wieder eine weite Verbreitung zu wünschen.

Prof. Dr. med. Dr. phil. Horst Kächele
International Psychoanalytic University,
Berlin

Vorwort zur 2. Auflage

Das biomedizinische Paradigma ist Segen und Fluch zugleich. Die moderne Biomedizin ist als Akutmedizin in den letzten Jahrzehnten zu wahren Höhenflügen aufgestiegen. Der technische Fortschritt in der Medizin eröffnete dem Menschen zahlreiche neue Möglichkeiten, etwa in der Intensiv-, Transplantations- und Reproduktionsmedizin, und brachte noch viele weitere Errungenschaften mit sich wie die Dialysebehandlung, die künstliche Ernährung, die Reanimation oder die antibiotische Therapie. Auf all das kann der Forscher und Arzt zu Recht stolz sein, und der Patient fühlt sich, ebenfalls zu Recht, in guten Händen. Solche Fortschritte wurden unter anderem möglich, weil die Medizin den Menschen als Maschine sehen konnte, abgekoppelt von seiner sozialen Umwelt, statisch, subjektlos und ohne Leben.

Wehe aber, wenn eben jenes biomedizinische Paradigma, das in der Akutmedizin so erfolgreich ist, im Bereich der chronischen Erkrankungen zur Anwendung kommt. Dann wird eine Medizin, die eben noch Sensationserfolge feierte, zum Desaster. Denn chronische Krankheiten wie Autoimmunerkrankungen, Krebs, Schmerzsyndrome, Depression und viele andere mehr entstehen – wie auch die 2. Auflage von »Psychoneuroimmunologie und Psychotherapie« eindrucksvoll belegt – in der Beziehungswelt einer Person, werden dort aufrechterhalten und können daher auch nur dort angemessen diagnostiziert und behandelt werden: Psycho-

neuroimmunologie und Psychotherapie sind daher zentrale Aspekte eines längst überfällig gewordenen Paradigmenwechsels in einer Medizin, die den Menschen wie eine Maschine und die Klinik wie eine Reparaturwerkstätte mit direkter Anbindung an die Industrie sieht. Sehr passend dazu folgender Dialog, von dem mir eine Patientin mit Polyarthritits kürzlich in einem psychosomatisch-psychotherapeutischen Erstgespräch berichtete. Oberarzt für Rheumatologie zu seinen beiden Assistenzärzten: »Da gehe ich mit der Patientin durch den gesamten Supermarkt der modernen Medizin und Biomedizin und sie will nichts.« Patientin: »Ich möchte schon etwas, aber das haben Sie nicht im Angebot.«

Dieses Buch ist – und das trotz seines sperrigen Titels – ein Erfolg geworden, weil es mittlerweile eine Reihe von Ärzten und Patienten gibt, die nicht mehr tatenlos zusehen möchten, wie ihre Medizin dort versagt, wo es um den Menschen geht, um Kultur, Beziehung, Prozesse, Bedeutung – kurz: um unser Leben. Und es gibt eine Reihe von Wissenschaftlern, die das ähnlich sehen und sich viel Mühe gegeben haben, einen entscheidenden Beitrag zum Gelingen des vorliegenden Bandes zu leisten. Ihnen und den vielen anderen Machern dieser 2. Auflage, allen voran dem Verlag, gilt erneut mein besonderer Dank.

Innsbruck, im Frühjahr 2015

Christian Schubert

Expressiven Schreiben unter besonderer Berücksichtigung psychoimmunologischer Befunde zu geben und die Möglichkeiten und Grenzen der Anwendung des Expressiven Schreibens im Rahmen der Psychotherapie zu diskutieren. Nach einer Einführung wird ein kurzer Überblick über das Paradigma des Expressiven Schreibens gegeben. Der dritte Teil des Kapitels beschäftigt sich mit den Effekten des Expressiven Schreibens unter besonderer Berücksichtigung immunologischer Befunde. Danach werden existierende Erklärungsmodelle diskutiert. Im letzten Teil werden Potenziale des Paradigmas für die psychotherapeutische Anwendung aufgezeigt.

9.2 Das Paradigma des Expressiven Schreibens

In den achtziger Jahren entwickelte James W. Pennebaker das Paradigma des Expressiven Schreibens (ES): In seiner ersten Studie (Pennebaker u. Beall 1986) ließ er Studenten an vier aufeinanderfolgenden Tagen für jeweils 15 min über ein traumatisches Erlebnis und die Kontrollgruppe über ein oberflächliches Thema schreiben.

Direkt nach den Schreibsitzungen waren die Probanden aus der Experimentalgruppe schlechterer Stimmung und wiesen einen höheren Blutdruck auf – langfristig zeigte sich jedoch, dass sie in den auf das Experiment folgenden 6 Monaten deutlich seltener zum Arzt gingen als jene Studenten, die lediglich über ein belangloses Thema geschrieben hatten. Ausgehend von diesen Befunden ist das Paradigma des ES in vielfältigen Abwandlungen von Instruktion, Schreibthema, Dauer, Häufigkeit und Abstand der Schreibsitzungen angewendet worden. Zahlreiche Studien zeigten **positive Effekte** dieser wenig aufwendigen Intervention auf die körperliche und seelische

Gesundheit sowie auf objektive Verhaltensdaten.

Begriffsbestimmung

In diesem Kapitel wird der Begriff »Expressives Schreiben« (ES) verwendet, der zu den Bezeichnungen Emotionales Schreiben und *Disclosure*-Schreiben synonym ist und den englischen Begriffen *expressive writing*, *emotional writing*, *written disclosure* sowie *disclosive writing* entspricht.

Der Ablauf des klassischen Paradigmas lässt sich folgendermaßen beschreiben:

- Die Teilnehmer werden randomisiert einer von zwei Gruppen zugewiesen.
- Die Probanden der Kontrollgruppe werden gebeten, über ein oberflächliches, nichtemotionales Thema (z. B. das persönliche Zeitmanagement) zu schreiben. Dagegen wird die Experimentalgruppe aufgefordert über die traumatischste Erfahrung ihres Lebens, ein sehr stressiges Erlebnis oder ein emotional extrem wichtiges Thema zu schreiben.
- Als Instruktion für die Experimentalgruppe wird mit geringfügigen Abwandlungen meist die folgende eingesetzt: *»In den nächsten (drei) Tagen möchte ich Sie bitten, über Ihre tiefsten Gedanken und Gefühle zu der bisher traumatischsten Erfahrung Ihres Lebens zu schreiben. Alternativ können Sie auch über ein für Sie emotional extrem wichtiges Thema schreiben, das Ihr Leben tiefgreifend beeinflusst hat. Beim Schreiben bitte ich Sie loszulassen und Ihre tiefsten Gedanken und Gefühle zu erforschen. Sie können Ihr Thema in Verbindung bringen mit Beziehungen zu anderen Menschen, mit denen Sie Umgang haben, z. B. Ihrem Partner, Freunden oder*

Verwandten. Fragen Sie sich, welche Zusammenhänge Sie mit Ereignissen aus Ihrer Vergangenheit, Ihrer gegenwärtigen Situation oder Ihrer Zukunft sehen oder wer Sie damals waren, wie sie sich derzeit sehen oder wie sie gerne wären. Kümmern Sie sich nicht um Rechtschreibung, Satzbau oder Grammatik. Schreiben Sie bitte möglichst ohne Unterbrechung, bis die Zeit zu Ende ist. Alles was Sie schreiben wird absolut vertraulich behandelt werden.«

- Die 15–20-minütigen Schreibsitzungen finden üblicherweise an 3–5 Tagen im Labor statt. Dabei schreiben die Probanden einzeln, in ruhiger, Privatheit signalisierender Atmosphäre, und es wird ihnen zugesichert, dass das Geschriebene anonym bleibt und sie keinerlei Rückmeldung erhalten.

Bemerkenswert ist, dass im Durchschnitt jeder zweite Proband über Erfahrungen schreibt, die ohne Weiteres als **traumatisch** bezeichnet werden können – und dies selbst in Stichproben, die z. B. aus Studenten bestehen, bei denen kein gesteigertes Risiko erwartet werden kann (Smyth et al. 2008a). Unabhängig von Alter oder sozioökonomischem Hintergrund berichten Probanden über ein breites Spektrum persönlicher Schicksale wie:

- Vergewaltigungen
- körperlichen und emotionalen Missbrauch
- Selbstmordversuche
- Drogenprobleme
- tragische Unfälle
- Todesfälle
- gescheiterte Liebesbeziehungen
- Scheidungsdramen

In Anbetracht dieser Themen sind die Schreibsitzungen häufig von **negativen Emotionen** begleitet und die Teilnehmer werden

– für den Fall, dass diese Emotionen länger anhalten oder sich verschlimmern – über psychologische Hilfsangebote informiert. Rund 98% der Probanden geben jedoch an, dass das Schreiben eine wertvolle und persönlich bedeutsame Erfahrung war und sie jederzeit wieder an einer derartigen Studie teilnehmen würden (Pennebaker u. Beall 1986).

9.3 Wirksamkeit des Expressiven Schreibens

9.3.1 Allgemeine Wirksamkeit

Es existiert inzwischen eine beträchtliche Anzahl an Studien, die positive Effekte des ES auf die körperliche und seelische Gesundheit nachweisen. Generell zeigt sich, dass Teilnehmer, die über traumatische Erfahrungen schreiben, in den Monaten nach der Studie im Vergleich zur Kontrollgruppe

- weniger zum Arzt gehen,
- verbesserte Immunparameter aufweisen,
- weniger Symptome berichten,
- weniger depressiv und ängstlich sind und
- sich subjektiv wohler fühlen.

Positive Effekte wurden weiterhin für eine Reihe objektiver Verhaltensdaten, wie die Wiederanstellungszeit nach Entlassung, die Abwesenheit vom Arbeitsplatz und den Notendurchschnitt nachgewiesen (Smyth 1998).

Bemerkenswert ist nicht nur das Spektrum der Effekte, sondern auch die Generalisierbarkeit des Paradigmas: von Studierenden und Insassen eines Hochsicherheitsgefängnisses bis hin zu schwer kranken Patienten und entlassenen Mitarbeitern eines Elektronikunternehmens erwiesen sich die Effekte als robust. Studien

13 Die Psychoneuroimmunologie der Achtsamkeit

Shamini Jain, Paul J. Mills

13.1 Einleitung

Das Prinzip der Achtsamkeit und verwandter Techniken zur Förderung von Wohlbefinden besitzt seit Jahrtausenden Gültigkeit. Begrifflich im Pali-Wort »*sati*« verankert, lässt sich Achtsamkeit als **nichtwertender Bewusstseinszustand** des gegenwärtigen Moments übersetzen. Die formale Kultivierung der mentalen Qualität der Achtsamkeit mithilfe bestimmter Meditationspraktiken geht auf Gautama Buddha vor über 2 500 Jahren zurück und wurde in der buddhistischen Tradition der Theravada als *vipassana bhavana* oder Einsichts-Meditation bekannt. Der Nutzen derartiger Techniken wurde spirituell begründet: »*Dies ist der einzige Weg, oh bhikkus, zur Reinigung aller Lebewesen, zur Überwindung von Schmerz und Trauer, zur Tilgung von Leid und Gram, zur Erreichung des richtigen Wegs, zur Erlangung des Nibbana, nämlich der Vier Stufen der Achtsamkeit.*« (Maha-Satipatthana Sutta)

Die »Vier Stufen« der Achtsamkeit, wie sie Buddha hier beschreibt, beziehen sich im weitesten Sinne auf die Achtsamkeit für (Smith u. Novak 2003):

- den groben materiellen Körper
- feinere Körperempfindungen
- den Geist (einschließlich emotionaler und Stimmungsschwankungen)
- geistige Objekte oder Kognitionen

Somit verfügt die Achtsamkeitsmeditation bereits in ihren Ursprüngen über spezifische Praktiken, denen das Bewusstsein für die Leiblichkeit des Menschen ebenso inhärent ist wie für emotionale und kognitive Aspekte des Geistes, um mit ihrer Hilfe das Wohlbefinden zu steigern und den Umgang mit problematischen Gefühlen zu erleichtern.

Während die Lehre der Achtsamkeit und verwandter Techniken in den östlichen Kulturen seit jeher im eher spirituellen oder religiösen Kontext eingebettet ist, haben diese Techniken in den vergangenen Jahrzehnten zunehmend auch im Westen Einzug gehalten. Was das Prinzip Achtsamkeit im Gesundheitswesen betrifft, so ebneten die grundlegenden Arbeiten von Jon Kabat-Zinn in den 1970er-Jahren den Weg für achtsamkeitsbasierte Interventionen zur Behandlung bestimmter Patientengruppen. Kabat-Zinns therapeutische Bestrebungen und Forschungsarbeiten zur **achtsamkeitsbasierten Stressreduzierung** (*Mindfulness-Based Stress Reduction* [MBSR]) waren möglicherweise die ersten achtsamkeitsbasierten klinischen Interventionen, die die Aufmerksamkeit von Laien, im Gesundheitswesen Tätiger und Wissenschaftlern gleichermaßen auf sich zogen. Dieses 8-wöchige Behandlungsprogramm, das als umfassende Einführung in die Meditationspraxis der Achtsamkeit kon-

zipiert ist, beinhaltet verschiedene Vipassana-Praktiken:

- Meditation im Sitzen (oftmals mit Aufmerksamkeitsfokus auf den Atem)
- Körperscan-Meditation (meist im Liegen durchgeführt und mit Aufmerksamkeitsfokus auf Körpersensationen)
- allgemeines Hatha-Yoga (als Einführung zur achtsamen Bewegung)

Neben der Verordnung, diese Übungen täglich zu Hause zu wiederholen (empfohlen werden 45 min pro Tag), werden die Teilnehmer auch in anderen Techniken unterwiesen, von denen einige an die **Kognitive Verhaltenstherapie** erinnern (z. B. das Führen eines Ereigniskalenders, in dem angenehme und unangenehme Emotionen, Gedanken und Empfindungen aufgezeichnet werden sollen). Die Teilnehmer treffen sich 8 Wochen lang einmal wöchentlich für 2 ½ h. Daran angeschlossen ist ein ganztägiger (im Allgemeinen 6–8-stündiger) Klausurtag zwischen der 6. und 7. Woche. Ziel ist es, die Teilnehmer mit einer Methode vertraut zu machen, die einen anderen Umgang mit Stress vorsieht, in erster Linie über das Erreichen eines nichtwertenden, im gegenwärtigen Augenblick verankerten Bewusstseinszustands. Dadurch sollen nicht nur positive Emotionen, wie Empathie und eine allgemeine positive Einstellung, gefördert werden (Wallace u. Shapiro 2006; Jain et al. 2007), sondern die Teilnehmer sollen auch lernen, wie sie auf allgemeine Stressoren im Leben »antworten« versus »reagieren« können – den Umgang mit chronischer Krankheit mit eingeschlossen. Die ersten Studien zur MBSR wurden mit Angst-, Schmerz-, Psoriasis- und anderen Patientengruppen durchgeführt. Während Verbesserungen in klinischen Endpunkten zu beobachten waren (Kabat-Zinn 1982; Kabat-Zinn et al. 1985; Miller et al. 1995; Ka-

bat-Zinn et al. 1998), blieben die potenziellen **Mechanismen**, die zu diesen Verbesserungen führten, unklar.

In der Folgezeit wurden andere achtsamkeitsbasierte Interventionen für spezifische Patientengruppen entwickelt, die strukturell und inhaltlich auf der MBSR basierten, so z. B. die **achtsamkeitsbasierte kognitive Therapie** (*Mindfulness-Based Cognitive Therapy* [MBCT]). Während die MBCT ursprünglich als Methode gedacht war, Rückfällen bei Patienten mit Major Depression vorzubeugen und sich diese auch als effektiv erwiesen hat (Tesdale et al. 2000; Williams et al. 2008a), verweisen neuere Studien auf die Wirksamkeit der Methode auch bei:

- chronischer Depression (Barnhofer et al. 2009)
- der Verringerung von Suizidalität (Williams et al. 2008a)
- der Verlängerung der jeweiligen Episoden im Rahmen bipolarer Erkrankungen (Williams et al. 2008b)

Die Gründer der MBCT entwickelten spezifische Theorien zu den Wirkmechanismen der Achtsamkeit, unter anderem die Reduzierung **depressiven Grübelns** – eine Theorie, die von zahlreichen Studien gestützt wird. In der Tat deuten Untersuchungen von Jain et al. (2007) darauf hin, dass es sich bei der Verminderung grüblerischen Gedankenkreisens um einen im Vergleich zu Entspannungstechniken einzigartigen Wirkmechanismus achtsamkeitsbasierter Ansätze zur Verringerung von Stress handelt. Neben der MBCT wurden mittlerweile auch für andere Patientengruppen achtsamkeitsbasierte Verfahren entwickelt, eingesetzt und überprüft, so z. B. zur Behandlung von Essattacken (*Mindfulness Based Eating Awareness Training* [MB-EAT]) (Kristeller u. Hallet 1999). Kürzlich testete man darüber hinaus achtsamkeitsbasierte

bensraum und Lebenszeit, es ist aber weniger, als man denkt, es bleibt ein Teil des Ganzen, des Menschen als bio-psycho-sozialem Wesen (Burnet 1962).

3.2 Evolution des Immunsystems

Einzeller (Protozoen) ernähren sich dadurch, dass sie organische Teilchen in ihr Zytoplasma aufnehmen und verdauen. Dieser Vorgang wird **Phagozytose** genannt. Die Entdeckung der Phagozytose bei wirbellosen Tieren durch Metchnikoff (Tauber u. Chernyak 1991) im 19. Jahrhundert bahnte neue Wege im Denken über Immunität. Der Vorgang der Phagozytose wurde vom Einzeller bis zum Vielzeller in der Phylogenese robust beibehalten; nur dient sie dann nicht der Nahrungsaufnahme, sondern der Beseitigung körperfremden Materials.

Bei Schwämmen und Hohltieren tritt bereits eine gewisse Funktionsteilung zwischen den Zellen auf. Auf spezifischen Zellen findet man bei diesen Organismen *toll-like-receptors* (TLR), die daran beteiligt sind, jene Mikroorganismen zu erkennen, die sich nicht für eine Nahrungsaufnahme eignen. Die Gliederfüßer haben bereits differenzierte Typen von Blutzellen (Hämozyten), die zur Phagozytose befähigt sind. Eindringlinge werden, in Abhängigkeit von ihrer Größe, allerdings von den Hämozyten nur eingekapselt. Dieses Prinzip der Immunabwehr finden wir heute noch in der Granulombildung beim Menschen (Tuberkelgranulom). Ergänzt wird diese frühe humorale Immunität durch verschiedene Proteine, darunter Agglutinine, Lysozyme, Defensine, und ein komplementartiges Enzymsystem.

Immunsysteme der Wirbeltiere

Kieferlose Fische (Agnatha) verfügen erstmals über Immunglobuline (Antikörper), Knorpelfische und Knochenfische zeigen bereits diskrete Lymphorgane. Der von Lymphozyten besiedelte Thymus weist große Ähnlichkeit mit dem Thymus der Säugetiere auf. Amphibien verfügen zusätzlich über Knochenmark und Lymphknoten als Immunorgane.

Bei den Vögeln und Säugetieren findet man ein ausdifferenziertes Lymphsystem mit Lymphknotenstationen, die Klassen und Subklassen von Immunglobulinen und die verschiedenen Typen und Subtypen von T- und B-Zellen.

Bei wirbellosen Tieren spielt die Aktivität des **angeborenen Immunsystems** die wichtige Rolle in der Immunität. Lange Zeit dachte man, dass das adaptive Immunsystem bei den Wirbeltieren und dem Menschen höherrangiger als das angeborene Immunsystem ist. Neue Forschungsergebnisse in der Immunologie beim Menschen weisen darauf hin, dass das angeborene Immunsystem eine **ebenso bedeutende Rolle** innehat wie das erworbene. Noch wichtiger jedoch ist die koordinierte und synergistische Kooperation beider Systeme um eine effiziente Immunantwort zu erzeugen – aber auch wieder mit einer Gedächtnisfunktion bauplangerecht zu beenden (Zänker 2008). Denn, man stelle sich vor, jede Proliferation von immunkompetenten Zellen würde im Laufe des Lebens nach Infektionen additiv erhalten bleiben: Das würde einen Nettozugewinn an Zellen bedeuten, den der Organismus keinesfalls verkraften könnte. Man muss auch klar sehen, dass jeder kumulative Fehler im Auf- und Abbau einer zellulären Immunantwort das Potenzial einer Initiation hämatopoetischer Erkrankungen, einschließlich Blutkrebs, in sich trägt. Es darf

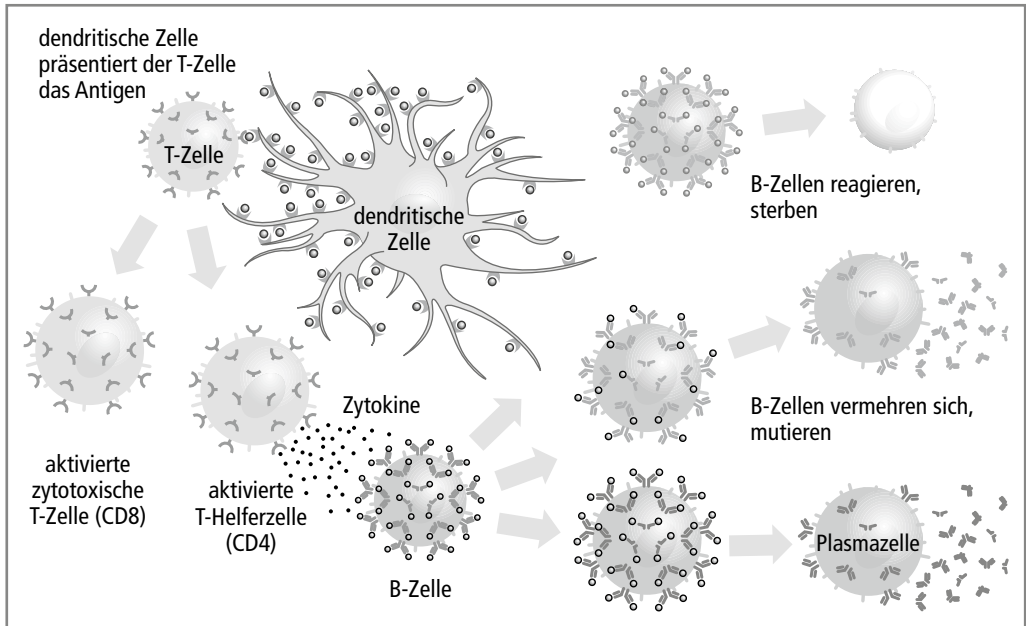


Abb. 3-2 Antigen-Präsentation durch dendritische Zellen an naive T-Lymphozyten, T-Lymphozyten mit passendem T-Zell-Rezeptor werden aktiviert und wandeln sich in Effektor-T-Lymphozyten; CD8⁺-T-Lymphozyten werden zu zytotoxischen T-Zellen, CD4⁺-TH2-Zellen aktivieren B-Lymphozyten; aktivierte B-Lymphozyten proliferieren und

produzieren Antikörper; aus aktivierten B-Lymphozyten entwickeln sich Plasmazellen, die ebenfalls Antikörper produzieren, B-Lymphozyten, die Antigenkontakt haben, aber kein ko-stimulierendes Signal durch eine dendritische Zelle erhalten, werden anerg (nicht mehr stimulierbar) oder gehen in Apoptose.

heute spekuliert werden, dass Wirbeltiere und Säuger, den Menschen einschließlich, ihre differenzierte Immunität, die eine wachsende Lebensspanne garantiert, mit einem höheren Risiko an chronischen Entzündungen und Tumorinduktion erkaufen.

Man kann nun folgende Klassifikation für das Immunsystem der Säuger treffen (Abb. 3-2):

■ **Angeborenes Immunsystem (*innate immunity*):** Das angeborene Immunsystem ist nicht spezifisch, besitzt kein Gedächtnis, ist nicht antizipatorisch, ist nicht monoklonal und ist genetisch weitgehend fixiert.

■ **Erworbenes Immunsystem (*adaptive immunity*):** Das erworbene Immunsystem ist adaptiv, induzierbar, spezifisch und mit Gedächtnisbildung, antizipatorisch, genetisch und epigenetisch variabel und klonal.

3.3 Angeborenes Immunsystem

Das angeborene Immunsystem ist das phylogenetisch ältere Immunsystem. Es richtet sich gegen infektiöses Erbmateriale (DNA und RNA), indem es die Träger solchen Erbmaterials, z. B. Bakterien, attackiert, aber auch

len sowie die Vermehrung von synovialen Fibroblasten – alles Faktoren, die bei der RA pathogenetisch bedeutsam sind (Choy u. Panayi 2001). In einer Studie von Evers et al. (2014) waren bei RA-Patienten jedoch eine Reihe von pro-inflammatorischen Zytokinen einschließlich IL-6 nicht mit Alltagsstressoren oder verstärkter Sorge signifikant assoziiert.

- Schwer interpretierbare und teils widersprüchliche Ergebnisse lieferte auch eine kürzlich publizierte Studie von van Middendorp et al. (2009), die den Einfluss von Expressivem Schreiben und Sprechen auf Wohlbefinden, klinische Symptome und diverse Stresssystem-Parameter (Cortisol, Noradrenalin, IL-6, IFN- γ , IL-10) bei Patienten mit RA untersuchte.

Ein möglicher Grund für die deutlichen Inkonsistenzen im Bereich der PNI der AIK könnte sein, dass die den Studien zugrunde gelegte **TH1/TH2-Dichotomie** der immunologischen Komplexität von Krankheiten im Allgemeinen und der AIK im Speziellen nicht wirklich entsprechen kann (Kidd 2003). Ein weiterer Grund könnte den Umstand betreffen, dass herkömmliche Forschungsdesigns in der PNI generell komplexere Faktoren, wie die subjektive Bedeutung von Stressoren und den Prozesscharakter der PNI, vernachlässigen (Schubert et al. 2012).

Dass die Berücksichtigung von Dynamik und Bedeutung in Einzelfallstudien zu Resultaten führen kann, die deutlich verschieden von jenen sind, die mit konventionellen, biomedizinisch orientierten Gruppenforschungsansätzen erzielt wurden, und die der Komplexität in der PNI weitaus gerechter zu werden scheinen (z. B. stressinduzierte zyklische Reaktionen immunologischer und endokrinologischer Pa-

rameter mit Verzögerungen von bis zu mehreren Tagen), ist am Beispiel von SLE- und Brustkrebspatientinnen in Kapitel 18 (S. 435 u. 440) beschrieben.

4.4 PNI und Krebs

Beim Thema PNI und Krebs drängen sich unweigerlich zwei Fragen auf (Schüßler u. Schubert 2001):

- Kann psychische Belastung überhaupt Krebsentstehung und -fortschreiten beeinflussen?
- Wie sehr steht das Krebsgeschehen unter immunologischer Kontrolle?

Grundsätzlich kann von epidemiologischen Studien noch immer nicht schlüssig beantwortet werden, ob psychische Faktoren die Entstehung oder Verschlechterung von Krebserkrankungen bedingen können. Dabei ist die Evidenzlage zur stressbedingten Steigerung der **Rezidivgefahr** bei bereits diagnostizierter Krebserkrankung konsistenter als zum stressbedingten erstmaligen Auftreten von Krebs (Gidron u. Ronson 2008). Zu komplex dürfte das Zusammenspiel der vielen genetischen, umweltbedingten (z. B. Luftverschmutzung, Infektion, geophysische Faktoren), lebensstilassozierten (z. B. Rauchen, Alkoholkonsum, Ernährung, körperliche Aktivität), hormonellen, sozioökonomischen und psychischen Faktoren sein (Hamer et al. 2009), die sich höchstwahrscheinlich gemeinsam und kumulativ über viele Jahre hinweg auf die Krebsentwicklung auswirken. Es erwies sich nämlich, dass prospektive Studien, die einen langen Erhebungszeitraum anwendeten (≥ 10 Jahre) und darüber hinaus neben objektiven auch subjektive Kriterien psychischer Belastung mithilfe von Interviews

ermittelten, eher einen signifikant positiven Zusammenhang zwischen Stress und Krebsentstehung aufzeigen konnten als retrospektive Studien und Studien mit ausschließlicher Verwendung von Fragebögen zu Erhebung von Stress (Chida et al. 2008b; Gerits 2000).

Ein qualitativer Übersichtsartikel über 70 prospektive Studien zeigte, dass sich am ehesten Hoffnungslosigkeit und Unterdrückung von Gefühlen prognostisch ungünstig und Verleugnung/Minimierung prognostisch günstig auf eine Krebserkrankung auswirken dürften (Garssen 2004). Eine Metaanalyse von 165 prospektiven Studien konnte zudem nachweisen, dass folgende Faktoren die Gefahr an Krebs zu erkranken erhöhen und die Überlebenschancen bei Krebs verringern (Chida et al. 2008b):

- belastende Lebensereignisse
- eine zu psychischer Belastung neigende Persönlichkeit
- ungünstiges Copingverhalten
- negative emotionale Reaktionen
- schlechte Lebensqualität

Hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen der Überlebenschancen bei Krebs und positiven psychologischen Faktoren wie Kampfgeist, Optimismus und insbesondere dem Vermögen, in der Erkrankung auch etwas Positives sehen zu können, ist die Datenlage inkonsistent. Dies dürfte vor allem mit methodischen Problemen der zu dieser Thematik durchgeführten Studien zu tun haben (Coyné u. Tennen 2010).

Die **gestörte Immunfunktion** gilt zwar als plausibelster Mediator der stressbedingten Entstehung von Krebs (Bovbjerg 1991), aber nicht bei jeder Tumorart dürfte das Immunsystem im gleichen Ausmaß involviert sein. Am ehesten ist das Immunsystem mit virusassoziierten Tumoren assoziiert, z. B. (Reiche et al. 2004):

- Non-Hodgkin-Lymphom mit EBV
- Kaposi-Sarkom mit HIV
- Gebärmutterhalskrebs mit HPV (Humanpapillomaviren) und SIL (*squamous intraepithelial lesions*)

Fokussierte man in einer Studie von Fang et al. (2011) auf Tumoren mit virusassoziiertem Hintergrund und damit deutlicher immunologischer Beteiligung, zeigte sich eine signifikante Abhängigkeit der Krebserkrankung von einer schweren psychischen Belastung: dem Tod des eigenen Kindes. An 4,6 Millionen Schweden konnte nachgewiesen werden, dass der Verlust des eigenen Kindes besonders innerhalb der ersten 5 Jahre nach dem Tod mit einer 1,2- bis 1,5-fach erhöhten relativen Auftretenswahrscheinlichkeit von virusassoziierten (v. a. HPV) Tumoren verbunden war.

Auch malignes Melanom, Leber-, Magen- und Brustkrebs gelten als Tumorarten, bei denen sich eine stressbedingt gestörte immunologische Überwachung prognostisch ungünstig auswirken kann (Chida et al. 2008; McGregor u. Antoni 2009). Die Fähigkeit des Immunsystems, gegen Krebs vorzugehen, kann darüber hinaus durch das **Tumorge-schehen** selbst behindert sein, z. B. indem Tumorzellen nicht als fremd erkannt werden oder indem die entarteten Zellen Stoffe abgeben (z. B. TGF- β , IL-10, Prostaglandin E₂), die die zelluläre Immunabwehr (TH1) hemmen (McGregor u. Antoni 2009).

Die Immunreaktion gegen den Tumor dürfte also durch Selektion von Krebszellen selbst dazu beitragen, dass entartete Zellen die Kontrolle durch das Immunsystem später erfolgreich unterlaufen können (Dunn et al. 2002).

Während die epidemiologische Literatur zum Zusammenhang zwischen psychischer

Belastung und Krebsentstehung inkonsistent ist, deuten experimentelle Zellkultur- und Tierstudien klar darauf hin, dass Stress zu Krebs führen kann. Verschiedene, direkt oder indirekt mit dem Immunsystem assoziierte Mechanismen werden hierbei diskutiert, die, wie Abbildung 4-3 zeigt, potenziell durch psychotherapeutische Interventionen beeinflusst werden können. Das Initialereignis bei der Krebsentstehung ist die **Schädigung der DNA**, des genetischen Materials von Zellen, das deren reibungsloses Funktionieren gewährleistet (Gidron u. Ronson 2008).

Stress kann indirekt über **gesundheitsschädliche Verhaltensweisen** (z. B. Rauchen, Alkoholkonsum, Fettverzehr, wenig Bewegung, hoher BMI), aber auch direkt über angestiegene **Sympathikus-** oder **HPA-Achsenaktivität** sowie über **entzündliche Prozesse** DNA schädigen, DNA-Reparaturmechanismen beeinträchtigen, Telomere verkürzen, Apoptose verringern und Metastasierung fördern (Reiche et al. 2004; Federico et al. 2007; Mravec et al. 2008; McGregor u. Antoni 2009; Cole u. Sood 2012). Weiter werden Zellen mit DNA-Schäden normalerweise von **NK-Zellen**

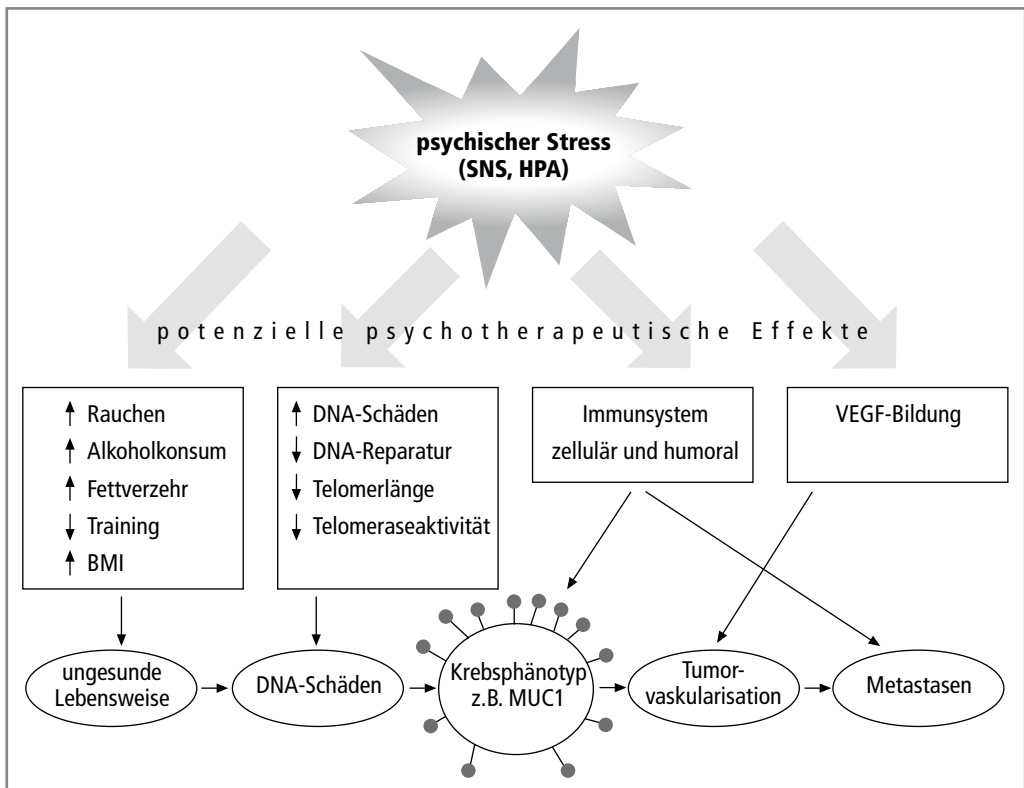


Abb. 4-3 Entstehen und Fortschreiten von Krebs und der Einfluss von psychischem Stress sowie von psychotherapeutischen Interventionen auf die gezeigten Wirkzusammenhänge (modifiziert nach McGregor u. Antoni 2006). BMI = Body Mass Index, HPA = Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, MUC1 = Mucin 1, SNS = sympathisches Nervensystem, VEGF = *vascular endothelial growth factor*

und **zytotoxischen CD8⁺-T-Zellen** erkannt, der Apoptose zugeführt und durch Zelllyse vernichtet, damit eine Akkumulation entarteter Zellen und damit die Krebsentstehung schon frühzeitig verhindert wird (Gasser u. Raulat 2006). Stressbedingt verringerte NK-Zell-Zahl und/oder NK-Zell-Aktivität im Blut sind dementsprechend mit einem erhöhten Risiko verbunden, an Krebs zu erkranken und einen Rückfall zu erleiden (Whiteside u. Herberman 1995).

8-Hydroxydeoxyguanosin (8-OH-dG) ist eine oxidative Basenmodifikation der DNA, die als sensitivster Indikator einer stressinduzierten DNA-Schädigung gilt. An Ratten (Wistar) konnte mittels konditionierter Geschmacksaversion gezeigt werden, dass sich DNA-Schädigung konditionieren lässt, wobei als unkonditionierter Reiz Eisen-Nitrilotriacetat (Fe-NTA) verwendet wurde, das nierentoxisch ist und zu Nierenzellkarzinom führen kann (Irie et al. 2000).

Eine Reihe von Studien konnte auch am Menschen zeigen, dass psychische Belastung mit der Schädigung von DNA verbunden ist (Gidron et al. 2006), wiewohl die Ergebnislage nicht konsistent ist. Irie et al. (2001) wiesen z. B. nach, dass subjektive Arbeitsbelastung, psychischer Stress und das Gefühl, die Arbeitssituation nicht verbessern zu können, bei Frauen, nicht aber bei Männern, mit erhöhten Werten an 8-OH-dG in peripheren Blutleukozyten verbunden war. Keine Verbindung zwischen Arbeitsstress und 8-OH-dG im Harn fand sich hingegen bei Takaki (2013). Zwischen Depressivität und 8-OH-dG-Konzentrationen in neutrophilen Granulozyten konnten an gesunden weiblichen Testpersonen positive, bei gesunden männlichen Testpersonen negative Zusammenhänge nachgewiesen werden (Irie et al. 2003). Bei Yi et al. (2012) bestanden hierzu jedoch weder bei Frauen noch bei Männern signifikante Zusammenhänge.

Telomere sind kleine stabilisierende DNA-Kappen an den Enden von Chromosomen, die mit fortschreitendem Alter immer kürzer werden, da bei jeder Replikation ein Stück von ihnen abgetrennt wird und dieses mit den fortlaufenden Zellteilungen nie mehr vollständig erneuert wird (Epel et al. 2004). Epel und Kollegen (2004) verglichen chronisch gestresste Mütter von behinderten Kindern mit Müttern von gesunden Kindern und konnten zeigen, dass die Telomerlänge in den PBMC und die Aktivität der Telomerase, eines Enzyms zur Verlängerung der Telomere, bei den gestressten Müttern in negativem Zusammenhang mit subjektiv wahrgenommenem Stress und objektiver Stressdauer standen.

Umgerechnet in Lebensjahre bedeutete dies, dass die in dieser Studie am meisten belasteten Mütter (oberste Quartile) ein um 9–17 Jahre höheres biologisches Alter aufwiesen wie die am wenigsten belasteten Mütter (unterste Quartile).

Darüber hinaus wiesen die gestressten Mütter signifikant höhere Werte an **oxidativem Stress** (F_2 -Isoprostan-Level) auf, der möglicherweise für die DNA-Schäden verantwortlich war. Erste Ergebnisse zum Einfluss von kognitiven Bewertungen von Stressoren auf die Länge von Telomeren, wie sie z. B. bei Achtsamkeitsinterventionen Bedeutung haben, zeigen, dass Probanden, die einen Laborstressor eher als herausfordernd ansahen, längere Telomere aufwiesen als Probanden, die denselben Stressor als eher belastend einschätzten (Epel et al. 2009).

In den letzten fast 15 Jahren hat sich der Fokus der biobehavioralen Krebsforschung von den Tumorzellen selbst auf die **Mikroumgebung der Tumorzellen** erweitert

(Lutgendorf u. Sood 2011). Tumorzellen sind keine isolierten Entitäten, sondern stehen in enger Wechselwirkung mit ihrer Umgebung. Die Tumormikroumgebung besteht aus Fibroblasten, Gefäßendothel sowie Fett-, Immun-, Entzündungs- und Nervenzellen und aus extrazellulärer Matrix (EZM). Die Mikroumgebung des Tumors dürfte durch ihre stabilisierende Struktur den malignen Genotyp daran hindern, in einen malignen Phänotyp und damit in klinischen Krebs umzuschlagen (Zappalà et al. 2013).

Dieser sogenannte Ruhezustand von Krebszellen lässt verstehen, warum bei 39 % der Frauen, die zwischen ihrem 40. und 50. Lebensjahr autopsiert wurden, mikroskopisch kleine Tumoren der Brust nachgewiesen werden konnten (*»cancer without disease«*, Folkman u. Kalluri 2004), obwohl in diesem Altersintervall tatsächlich nur 1 % der Frauen an Brustkrebs erkrankten (Black u. Welch 1993; Nielsen et al. 1987).

Wesentliche Aspekte einer Krebsprogression betreffen demnach neben der DNA-Schädigung und der Immunsuppression:

- die Stimulierung der Zellvermehrung
- die Hemmung der Apoptose (Anoikis)
- die Aktivierung der Tumorgefäßneubildung (Angiogenese)
- die Steigerung von Invasion und Metastasierung

PNI-Studien belegen, dass diese *»hallmarks of cancer«* (Hanahan u. Weinberg 2011) durch stressassoziierte neuroendokrine Wirkwege wie die bei Stress gesteigerte Sympathikus- und HPA-Achsenaktivität stimuliert werden können (Lutgendorf u. Sood 2011; Zappalà et al. 2013). Dies erklärt, warum ruhende Krebszellen auch noch Jahre nach der ma-

nifesten Krebserkrankung z. B. durch psychosoziale Stressoren zu einem progressiven invasiven Krebs reaktiviert werden können (Zappalà et al. 2013).

Stressbedingte beta-adrenerge Signalübertragung, Tumorprogression und -metastasierung

Die direkte Aktivierung von beta-adrenergen Signalwegen (Sympathikus, autonomes Nervensystem [ANS]) in *In-vitro*- und *In-vivo*-Versuchen führt zu:

- gesteigerter Beweglichkeit von Krebszellen
- gesteigerter Resistenz von Krebszellen gegenüber Apoptose (Anoikis)
- gesteigerter Chemotherapieresistenz von Krebszellen
- Transkriptionserhöhung von metastaseassoziierten Genen
- Downregulierung von Gentranskriptionen, die die Antitumorimmunaktivität erleichtern

Indirekte beta-adrenerge Effekte (unter anderem über das Immunsystem) auf die Tumorentstehung betreffen:

- Bildung, Tumorrekrutment und transkriptionale Aktivierung von Knochenmarksmoноzyten-/makrophagen
- Wachstum und Differenzierung von Gefäßendothelien und Perizyten
- Aktivierung von Stromazellen (z. B. Makrophagen) in der direkten Umgebung der Krebszellen (Cole u. Sood 2012)

Es liegen mittlerweile empirische Hinweise dazu vor, dass psychosozialer Stress beim Menschen direkt mit beta-adrenerger Überstimulierung von Krebszellen verbunden ist. Lutgendorf et al. (2011) konnten z. B. an Ovarialkarzinompatientinnen zeigen, dass vermehrte soziale Isolation mit erhöhter NoradrenalinKonzentration im Tumorgewebe

quoten 70 % bzw. 67,5 %). Mehrere Veröffentlichungen aus diesem Projekt belegten daraufhin eindrücklich, wie ungünstig sich **traumatische Kindheitserfahrungen** auf die Gesundheit im Erwachsenenalter auswirken. Erkrankungen, die sich in linearer Abhängigkeit vom Ausmaß früher Traumatisierungen zeigten, waren z. B. (Felitti et al. 1998):

- koronare Herzkrankheit
- Krebs
- chronische Lungenerkrankungen
- Frakturen
- Lebererkrankungen

Geburts-Kohortenstudien zeigten darüber hinaus, dass die Wirkung von belastenden Kindheitserfahrungen auf späteres Vorkommen von Depressivität, Suizidversuchen, häufigem Partnerwechsel, sexuell übertragbaren Erkrankungen, Rauchen und Alkoholkonsum weitgehend unabhängig von den soziokulturellen Veränderungen des letzten Jahrhunderts war. Beispielsweise zeigte das **Rauchverhalten** der US-amerikanischen Bevölkerung einen Gipfel um 1960 und fiel danach aufgrund des veränderten sozialen Ansehens des Rauchens, der Einführung der Tabaksteuer und Warnungen hinsichtlich der gesundheitsschädlichen Wirkung des Rauchens ab. Früh geschädigte Personen rauchten jedoch ungeachtet dieser Entwicklungen unvermindert weiter (Dube et al. 2003).

Die ACE-Studie machte auch deutlich, dass frühkindliche Traumatisierung und damit zusammenhängend psychische Belastungsfaktoren (Depression, Wut/Feindseligkeit) die Entstehung späterer koronarer Herzkrankheit (KHK) besser erklären konnten als traditionelle KHK-Risikofaktoren wie Rauchen, Fettleibigkeit und körperliche Inaktivität (Dong et al. 2004).

Ausgehend von einer Kausalkette, in der frühkindliche Traumatisierung über psychische Erkrankung und gesundheitsschädliche Verhaltensweisen zu Entzündungserkrankung und Tod führt (Abb. 5-1), lässt das Ergebnis der Studie von Dong und Kollegen (2004) besser verstehen, warum bisherige verhaltensorientierte Versuche zur Vermeidung einer KHK, die eher am Ende dieser Kausalkette ansetzten (z. B. Raucherentwöhnung), erfolglos blieben und warum Präventionsmaßnahmen v. a. die am Anfang der Kausalkette liegenden Ursachen betreffen sollten (z. B. Erkennen und Verändern widriger Kindheitsumstände).

Nach einer Reihe von Studien und Projekten sowie Metaanalysen der bisherigen Ergebnisse (z. B. Wegman u. Stetler 2009) gehen Miller und Kollegen (2011) von einem kausalen Einfluss frühkindlicher Traumatisierung auf das spätere Auftreten schwerer körperlicher Erkrankungen aus.

5.4 Entwicklung und Entwicklungsstörung der HPA-Achse

Für diese psychosomatischen Effekte werden von den Autoren der ACE-Studie **frühe belastungsbedingte Entwicklungsstörungen** des Gehirns verantwortlich gemacht, die sich langfristig verstärkend auf die Auftretenswahrscheinlichkeit schwerer seelischer und körperlicher Erkrankungen auswirken. Insbesondere dürften hierbei Systeme wie die SAM-Achse und die HPA-Achse betroffen sein, die in Zusammenhang mit der lebenslangen Anpassungsfähigkeit an Stressoren stehen (Anda et al. 2006). Studien zeigten, dass Depression und Stress der Mutter während der Schwangerschaft mit erhöhter fetaler Herzrate (Monk et al. 2004) und geringerer

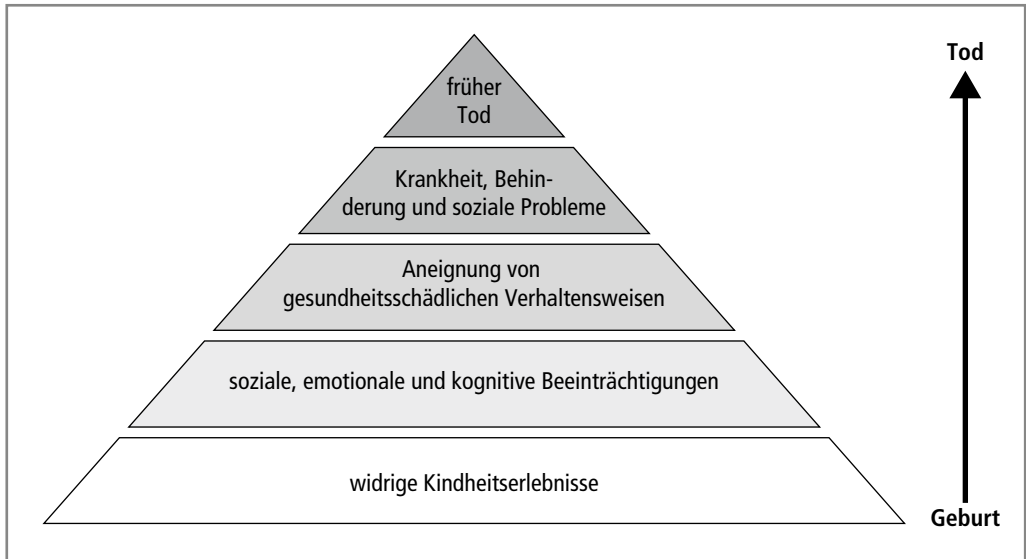


Abb. 5-1 Die *Adverse-Childhood-Experiences* (ACE)-Studie zeigt, dass sich potenzielle Einflüsse von frühen psychischen Belastungen auf das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko über die gesamte Lebensspanne erstrecken. Dabei wurde auch deutlich, dass in der Kausalkette weiter zurückliegende

Einflussfaktoren (z. B. widrige Kindheit, Depression) höhere Vorhersagekraft für späteres Auftreten von Entzündungskrankheiten haben als in der Kausalkette später wirksame, traditionelle Risikofaktoren (z. B. gesundheitsschädliches Verhalten) (nach Felitti et al. 1998).

Herzratenvariabilität (HRV) des Neugeborenen verbunden ist (Jacob et al. 2009). Weiter zeigte sich Depression der Mutter vor der Geburt mit geringerer Vagusaktivität des Neugeborenen assoziiert (Field et al. 2004) sowie Depression zu irgendeinem Zeitpunkt im Leben der Mutter mit vermindertem vagalen Tonus sowie erhöhter Herzrate (beides Zeichen einer erniedrigten Parasympathikus-Aktivität) bei 14 Monate alten Kindern (Dierckx et al. 2009). Im Alter von 5–6 Jahren konnte hingegen kein Sympathikus-Effekt bei Kindern von pränatal gestressten Müttern nachgewiesen werden (van Dijk et al. 2012).

Während über die belastungsbedingten Entwicklungsstörungen des SAM-Systems noch vergleichsweise wenig bekannt ist (Matthews u. Gallo 2011), ist die HPA-Achse in

diesem Zusammenhang weit besser erforscht. Die HPA-Achse ist bei der Geburt noch nicht ausgereift und die mit ihr verbundenen zentralen Schaltkreise im Gehirn sind gerade dabei, sich durch die ersten Lebenserfahrungen auszubilden (Gunnar u. Vasquez 2006). Diese Phase der Entwicklung der HPA-Achse ist daher besonders anfällig gegenüber akuten und chronischen Belastungen, die das heranreifende Individuum psychisch überfordern (Tarullo u. Gunnar 2006).

■ **Gesunde Kinder:** Gesunde Neugeborene reagieren auf aversive Reize (z. B. ärztliche Untersuchung) noch mit deutlichen Anstiegen der ACTH- und Cortisolspiegel, jedoch nimmt diese gesteigerte Reagibilität der HPA-Achse innerhalb des ersten Lebensjah-

res ab und es folgt eine die Kindheit überdauernde Phase der erschwerten Stimulierbarkeit des Stresssystems (*stress hyporesponsive period* [SHRP]). Während der SHRP puffert die einfühlbare fürsorgliche Haltung der Eltern die Stresswirkung auf die HPA-Achse ab, schwach belastende Situationen (z. B. einem Clown begegnen) führen daher bei sicher gebundenen Kindern zu keinen Cortisolserhöhungen (Nachmias et al. 1996).

■ **Misshandelte Kinder:** Bei misshandelten Kindern ist der Bindungsstil demgegenüber oft unsicher-vermeidend. Geraten diese Kinder während der SHRP in Stresssituationen, können sie den Schutz der primären Bezugspersonen nicht nutzen, was sie Stressoren gegenüber besonders vulnerabel macht. Misshandelte Kinder reagieren folglich während der Kindheit vermehrt mit stressbedingten Cortisolserhöhungen, d. h., die HPA-Achse wird in dieser Entwicklungsphase über Gebühr aktiviert (Spangler u. Grossmann 1993). Parallel zu dieser Fehlentwicklung der HPA-Achse mit Hyperresponsibilität dürfte es bereits in frühen Jahren zu einer entsprechenden Suppression der zellulären Immunität und einem Anstieg der humoralen Immunität kommen (TH1/TH2-Shift). Shirtcliff et al. (2009) fanden, dass Adoleszente, die von früh an körperlicher Gewalt ausgesetzt waren, und solche, die in den ersten Lebensjahren im Waisenhaus aufwuchsen, im Speichel signifikant höhere Werte an HSV-1-IgA, einem Marker für die HSV-1-Aktivität, aufwiesen als eine Kontrollgruppe von Adoleszenten, die aus günstigem familiären Milieu stammte. Interessanterweise zeigten sich die Störungen der TH1-Immunaktivität auch dann noch, wenn, wie bei den postinstitutionalisierten Adoleszenten, die im Schnitt nach 2,8 Jahren Waisenhausaufenthalt in die Obhut ihrer Pflegefamilien kamen, die trau-

matisierende Situation schon länger zurücklag. Ergebnisse zu den klinischen Folgen einer stressbedingten TH2-Dominanz im sich entwickelnden kindlichen T-Helfer-System werden im nächsten Abschnitt dargestellt.

Bei Gesunden dürfte die SHRP mit Eintritt in die Pubertät typischerweise enden, soziale Faktoren ihre regulatorische Funktion auf die basale HPA-Achsen-Aktivität immer mehr verlieren und im Gegenzug das Stresssystem immer stärker von zirkadianen Rhythmusgebern beeinflusst werden (zunehmender Anstieg der morgendlichen Cortisolwerte).

Bei misshandelten Kindern, so wird vermutet, dürfte dieser Übergang von der Kindheit in die Adoleszenz umgekehrt sein: Ein bisher eher hyperresponsives Stresssystem (Hypercortisolismus) wird im Erwachsenenalter zu einem hyporesponsiven Stresssystem (Hypocortisolismus) mit gestörtem zirkadianen Rhythmus.

Längsschnittstudien konnten in der Tat zeigen, dass sexuell missbrauchte Mädchen im Alter von 11 Jahren über erhöhte (De Bellis u. Putnam 1994), mit 18 Jahren hingegen über erniedrigte morgendliche Cortisolwerte verfügten (Putnam 2003 in Tarullo u. Gunnar 2006). Diese gestörte Entwicklung der HPA-Achsen-Aktivität mit Hypocortisolismus ist mit entsprechenden Anstiegen in den pro-inflammatorischen TH1-Parametern verbunden. Danese et al. (2007) konnten z. B. zeigen, dass Misshandlung in den ersten 10 Kindheitsjahren (z. B. Zurückweisung durch die Mutter, überstrenger Erziehungsstil, Trennung von den primären Bezugspersonen, körperlicher und sexueller Missbrauch) 20 Jahre später mit erhöhten Entzündungswerten assoziiert war: Je klarer die Hinweise auf tatsächlich erfolgte **Kindes-**

Geleitworte zur 1. Auflage

Als ich Medizin studierte, war das Fach Immunologie eine hochspezialisierte Disziplin, die sich mit Meerschweinchen, Transfusionsreaktionen und obskuren Krankheitsbildern beschäftigte. In der Regel sich selbst überlassen, fristete sie ihr Dasein in der Schmutzdelecke des Grundlagenforschungsgebäudes, ohne übermäßiges Interesse aufseiten der Studenten zu erregen, die sich zur damaligen Zeit in drei Gruppen aufteilten: die Biochemiker, die Unternehmer und die Barfuß-Ärzte.

In den darauffolgenden vier Jahrzehnten hat die Immunologie nicht nur sich selbst als Disziplin, sondern auch den gesamten Bereich der Medizin von Grund auf verändert. Mittlerweile sind wir alle »halbe Immunologen«. Nahezu jeder Erkrankung – nicht nur Infektions- oder Immunkrankheiten, sondern auch Arteriosklerose, Krebs und Depression – können immunologische Einflussfaktoren zugeschrieben werden.

Die bahnbrechenden Arbeiten von George Solomon und Robert Ader konfrontierten uns mit der überraschenden Tatsache, dass es sich beim Immunsystem um ein Sinnesystem handelt, fähig wahrzunehmen, zu kommunizieren und zu handeln. Diese Beobachtungen machten den Weg frei für die Entwicklung neuer Forschungsfelder, wie wir sie heute unter der Bezeichnung Psychoneuroimmunologie oder Neuroimmunologie kennen. Die in diesem Bereich entwickelten

Ansätze zur Grundlagen- und experimentellen Forschung sind recht erfolgreich. Ihre Studienergebnisse werden regelmäßig in den angesehensten Fachzeitschriften veröffentlicht, während gleichzeitig neue Journale gegründet wurden, die sich ausschließlich diesem Forschungsbereich widmen. Die Entwicklung von Therapiestudien nahm etwas mehr Zeit in Anspruch als experimentelle Studien, eine natürliche Phase in dieser so neuen Forschungsrichtung. Nichtsdestotrotz werden in psychologischen oder pharmakologischen Interventionsstudien Immunvariablen zunehmend mitberücksichtigt, entweder als primäre oder als sekundäre Endpunkte der Therapieevaluation.

Der vorliegende Band ist ein einzigartiges Buch, das eine Gruppe von internationalen Forschern zusammengebracht hat, um die vielen verschiedenen Themenstränge in der Psychoneuroimmunologie zu erörtern. Beginnend mit den biologischen Grundlagen der Immunologie zeigt es auf, wie diese Erkenntnisse Anwendung in experimentell-psychologischen Studien und klinisch-therapeutischen Interventionen fanden. Vom Augenblick der Empfängnis bis zum Moment des Todes folgt unser Leben einer Reihe von immunologischen Schritten – Zellen erkennen sich und verschmelzen, oder aber reagieren mit Zurückweisung und gegenseitiger Zerstörung. Zwischen diesen beiden

Markierungspunkten des Lebens vergeht Zeit – Lernen, Erfahrung und Wachstum. Das vorliegende Buch beschreibt anschaulich wie Verhalten und Emotionen immunologische Funktionen gleichsam pädagogisch anleiten. Und es zeigt umgekehrt auf, wie stark der

Einfluss immunologischer Faktoren auf unser Denken und Fühlen ist.

Prof. Joel E. Dimsdale, M.D.

Department of Psychiatry, University of California San Diego (UCSD)

Mit dem Thema Psychoneuroimmunologie und Psychotherapie beschreitet das Buch wissenschaftliches Neuland und bewegt sich gleichzeitig in einem Gebiet, das uns durch unser Alltagswissen wohl bekannt ist: *Mens sana in corpore sano* und umgekehrt. Galt noch vor zwei, drei Jahrzehnten für die meisten Immunologen das Immunsystem als ein in sich reguliertes und geschlossenes System, so hat das Fachgebiet der Psychoneuroimmunologie, ein Feld das Solomon 1964 mit dem Begriff der Psychoimmunologie prägte, Türen und Tore geöffnet. Dennoch dauerte es noch Jahre, bis sich diese interdisziplinären Ergebnisse der Psychoneuroimmunologie in der klinischen Medizin etablieren konnten.

Wenn wir nun nicht nur aufgrund unseres Alltagswissens, sondern aufgrund der vielen Untersuchungen, empirisch hinreichende Erkenntnisse zur bidirektionalen Verbindung von Gehirn (Nervensystem), Immunsystem und endokrinem System (und den anderen Systemen des Körpers selbstverständlich auch) besitzen, so erwächst die zwingende Frage, welche psychosozialen Bedingungen das Immunsystem nicht nur beeinträchtigen, sondern vielmehr fördern und stärken können. Also die Frage: Welche psychothe-

rapeutischen Möglichkeiten und welches Wissen haben wir, um Immunfunktionen zu optimieren? Gilt es einfach nur sich »wohl zu fühlen«, damit das Immunsystem sich wohl fühlt? Sind Visualisierungen von Immunzellen hilfreich in der Aktivierung von Immunantworten? Oder geht es vielmehr – wie in den meisten psychotherapeutischen Ansätzen – um die Beseitigung von Konflikten und Hemmungen (auch körperlichen)? Ist es nur die tiefe Entspannung (bis zur Hypnose), in der die Immunaktivität positiv beeinflusst wird? Oder sollten wir eigentlich nur mehr Musik hören? Viele Fragen, die die Beiträge dieses Buches aufnehmen und auf die sie erste Antworten geben. Betreten wir Neuland, ist vieles unsicher und gewagt, man kann sich verirren, in Sackgassen landen, aber erst mit dem systematischen Vordringen und Erforschen gewinnen wir Überblick und Wissen. In diesem Sinne sind die in dem Buch gesammelten Beiträge wichtige Bausteine auf diesem Wege.

Univ.-Prof. Dr. med. Gerhard Schübler

Universitätsklinik für
Medizinische Psychologie, Innsbruck