

Psychoneuroimmunologie für die somatischen Fächer

Prof. Eva M. J. Peters

Psychoneuroimmunologie Laborator
Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie
Justus-Liebig-Universität Gießen


und

Charité Center 12 für Innere Medizin und Dermatologie,
Universitätsmedizin-Charité Berlin

Fangen wir mit einer Frage an

Haben Sie einen guten Vorsatz für das nächste Jahr gefasst?
Stress auf Platz 1 in einer Umfrage der DAK*

% Stress vermeiden
/abbauen

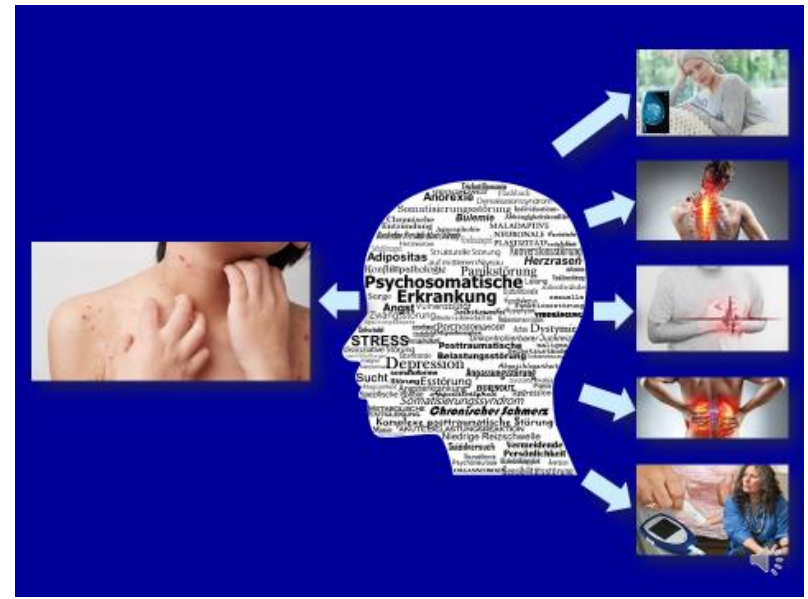
2011	60		
2012	59		
2013	57		
2014	60		
2015	62		
2016	62		
2017	59		
2018	59		
2019	62		<i>(gleichauf mit: „etwas für die Umwelt und das Klima tun“)</i>
2020	64		
2021	65		
2022	64	<i>(gleichauf mit: „mehr Zeit für Familie und Freundeskreis nehmen“)</i>	

* Bundesweite jährliche repräsentative Bevölkerungsumfrage durch Forsa mit mehr als 3.000 Befragten, immer November/Dezember.

Integrierte psychosomatische Mitbetreuung bei chronischen Erkrankungen eher selten

Gründe?

- Stigmatisierung?:
hohe Abwehr bei Patienten und Behandlern
- Wo gibt es Unterstützung?:
fehlende Strukturen und Angebote z.B. Konsiliardienst, Sprechstunden...
- Ursachenklärung?:
RCTs fehlen zu vielen Themen
- Langzeitfolgen?:
komplexe Geschehen im multi-morbiden Organismus schwer zu untersuchen
- Erkenntnistransfer?:
weite Wege von wissenschaftlicher Erkenntnis zur klinischen Implementierung



Psychosomatik
in personalisierte
Medizin integrieren

Für einen gesunden Körper muss man Stress meiden und abbauen: *a multimillion dollar business*



Shutterstock.com / Voyagerix



Wie kommt der Stress, die psychische Belastung in den Körper?

Krankheitsmodelle in der Psychosomatik

Psychodynamische Modelle

Persönlichkeitsorganisation

Gehirnentwicklung

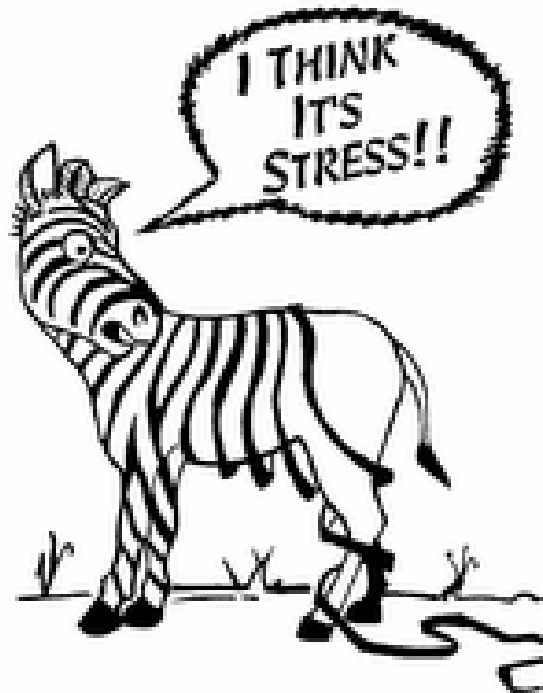
Bindungserfahrung

Soziale Unterstützung

Konflikt

Trauma

Krankheit durch Störung innerpsychischer und interpersoneller Prozesse



Bio-Psycho-Soziale Modelle

Adaptationssyndrom

Stressachsenaktivierung

Immunregulation

Epi-/genetik

Gen-Umwelt-Korrelation

Gen-Umwelt-Interaktion

Krankheit durch Maladaptation

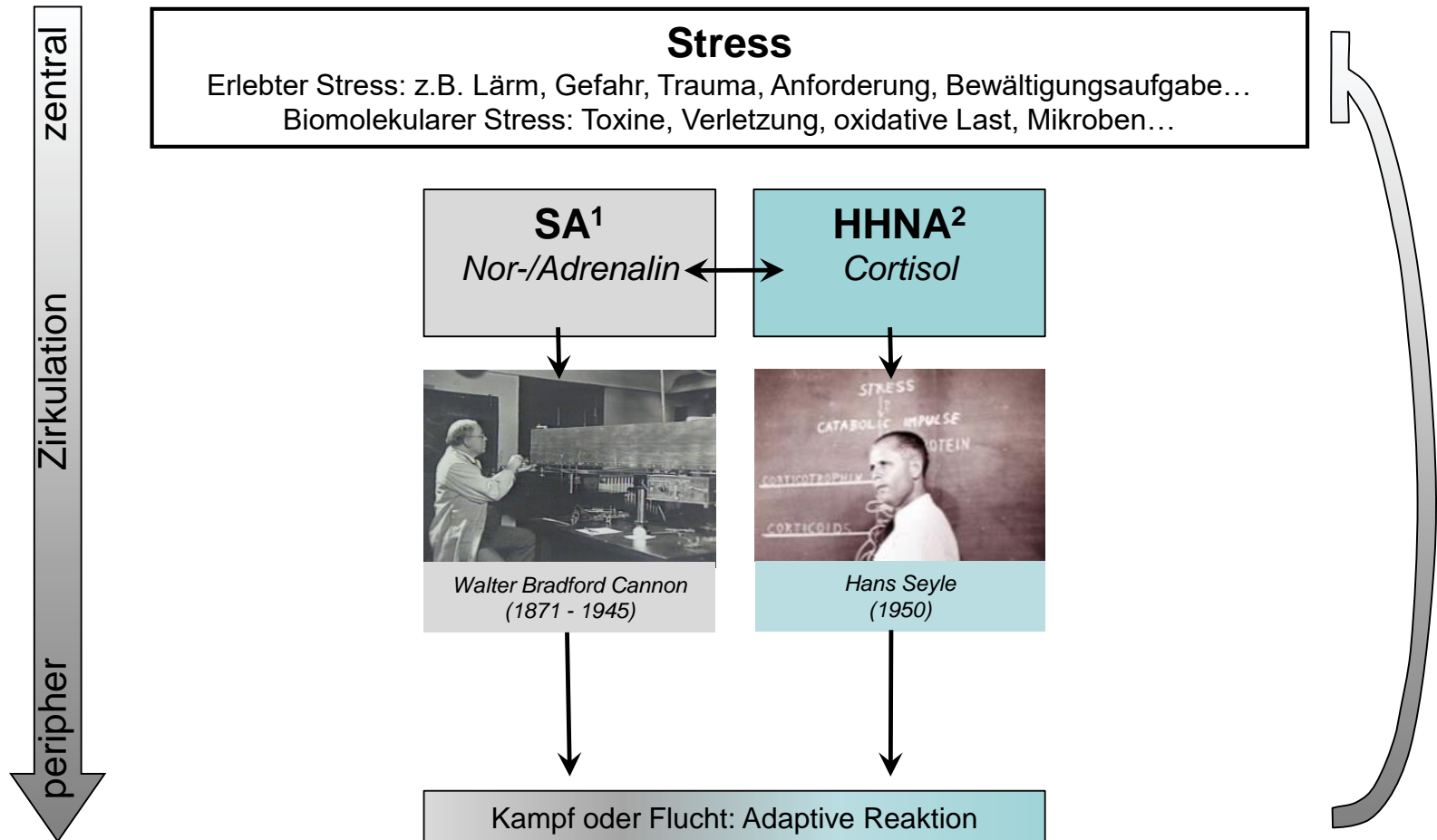
Was passiert immunologisch bei einer akuten Stressreaktion?



➤ **Alarmreaktion**

Stressreaktion:

Wege zur Anpassung engagieren neuroendokrine Systeme

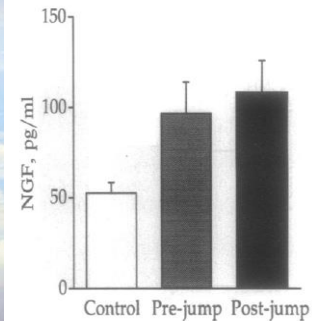


¹ SA – sympathische Achse, ² – HHNA - Hypothalamus Hypophysen Nebennierenrinden Achse

Weitere Stressmediatoren und potentielle Achsen?

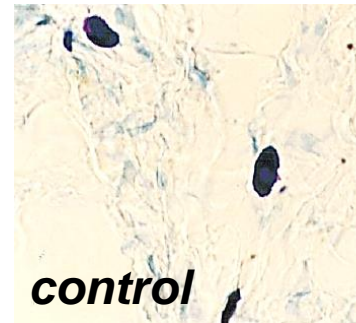
- Nerve Growth Factor (NGF) wird unter akutem Stress (Fallschirmspringen) aus der Speicheldrüse freigesetzt

(Aloe PNAS 1994)



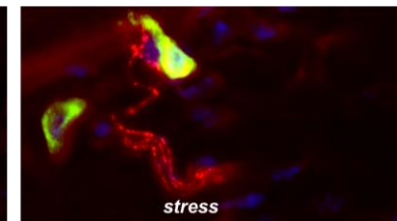
- Stress triggert Mastzelldegranulation

(Theoharides Endocrinology 1995)



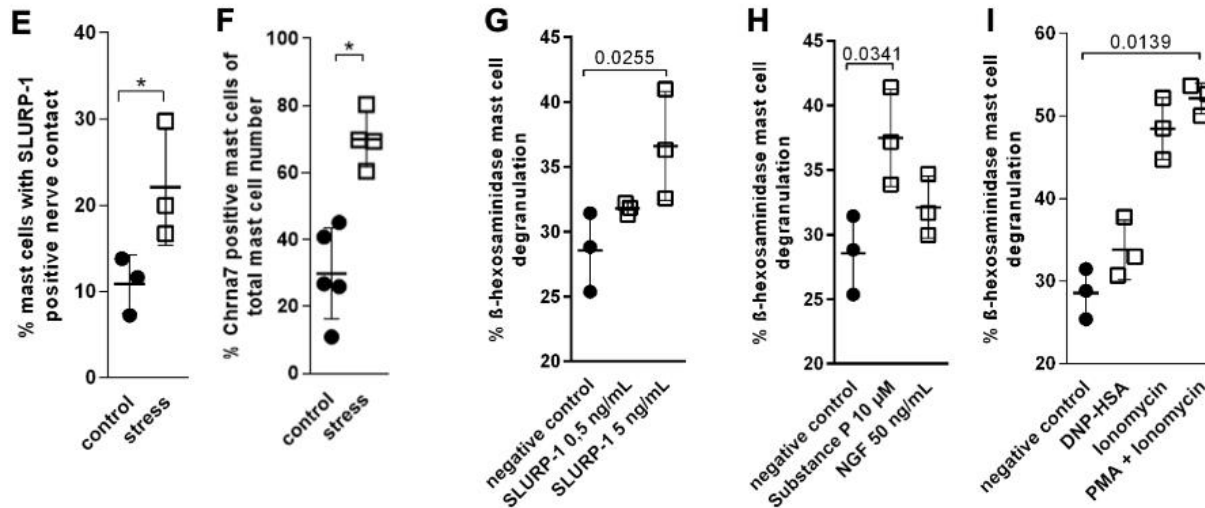
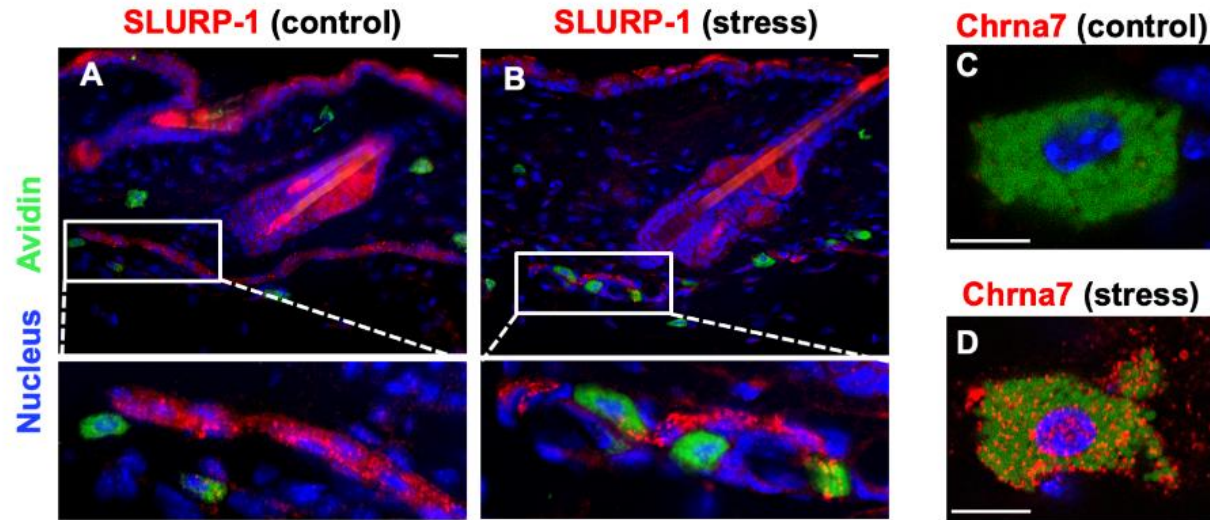
- Stress setzt Substanz P aus peripheren Nervenfasern in Kontakt mit Mastzellen frei

(Peters BBI 2005)

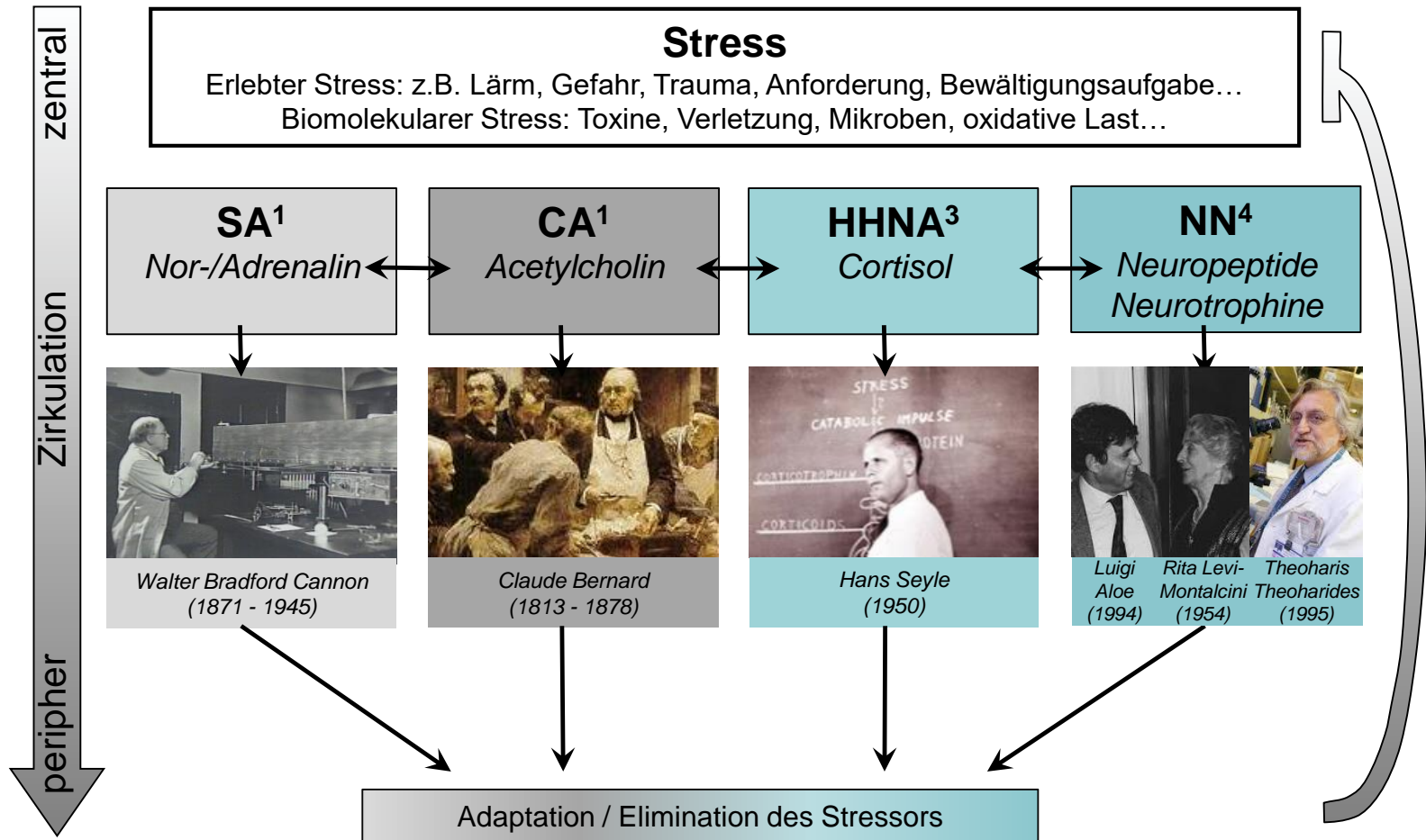


Stress: cholineerge Peptide, die anti-inflammatorischen Pathway blocken ↑

(Ertle Front Immunol 2021)

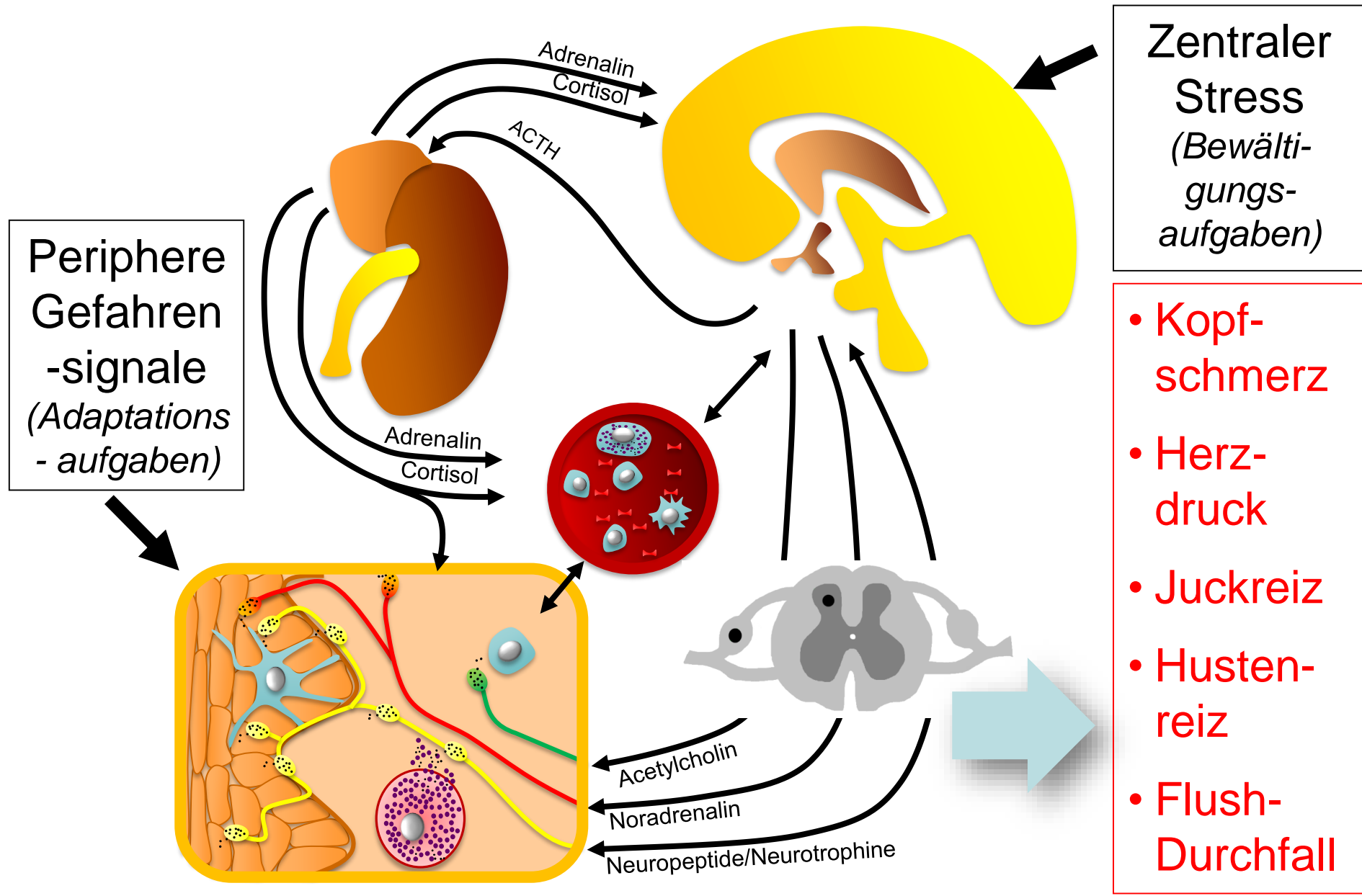


Stressreaktion involvierte Vielzahl von Mediatoren



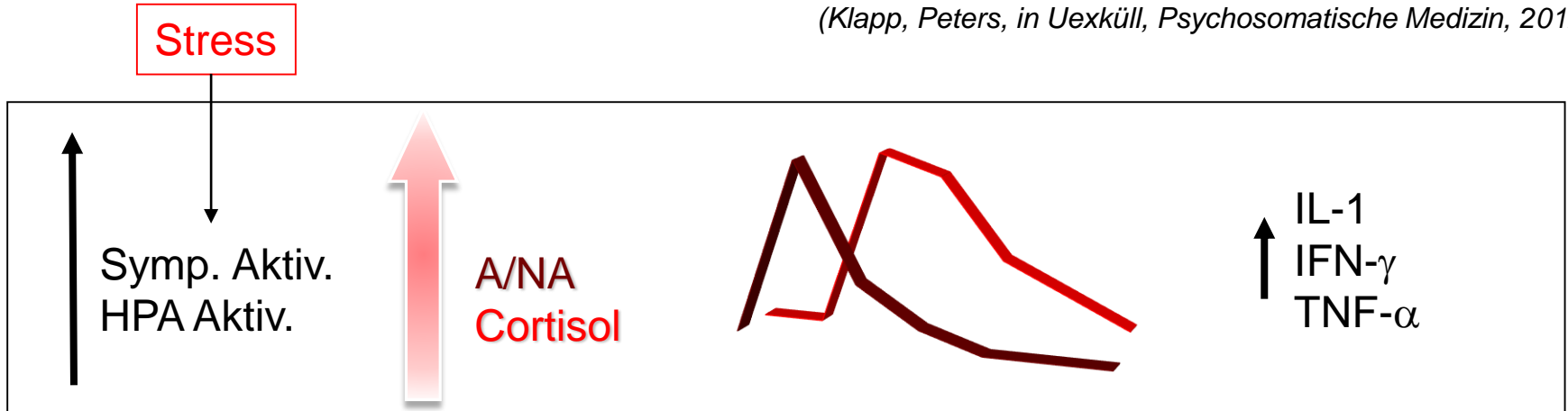
¹ SA – sympathische Achse, ² CA – cholinerge Achse, ³ – HHNA - Hypothalamus Hypophysen Nebennierenrinden Achse, ⁴ NN – Neurotrophine und Neuropeptide

Stress-Immun Interaktion kennt mindestens 3 Wege



Akuter Stress: angeborene und zelluläre Immunantwort aktiviert

(Klapp, Peters, in Uexküll, Psychosomatische Medizin, 2012)

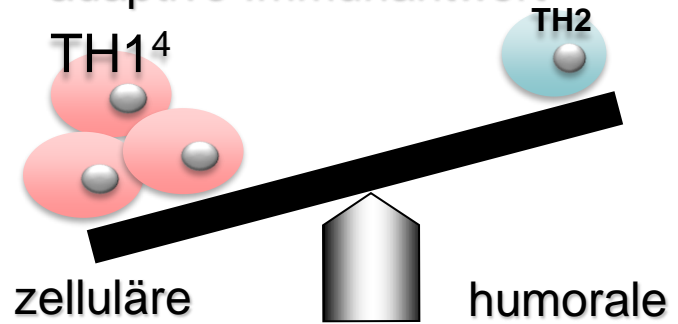


angeborene Immunantwort



Natürliche Killerzellen,
Makrophagen...

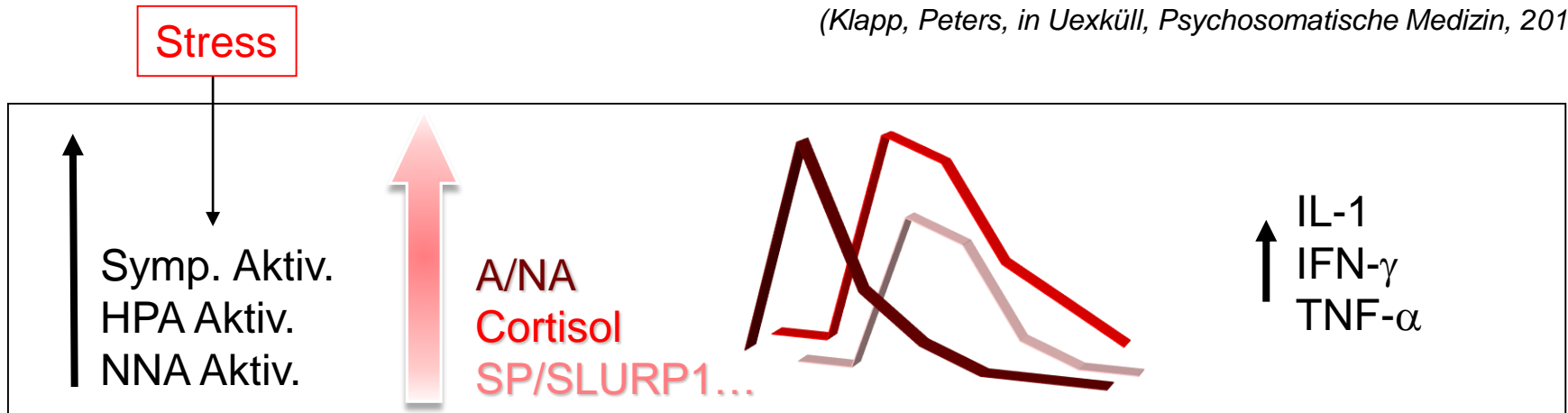
adaptive Immunantwort



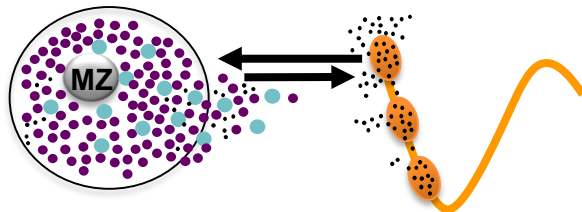
¹Natürliche Killerzelle, ²Mastzelle, ³Makrophage, ⁴T-Helferzell Antwort vom Typ 1

Akuter Stress: Abwehr durch angeborene und zelluläre erlernte Immunantwort

(Klapp, Peters, in Uexküll, Psychosomatische Medizin, 2012)

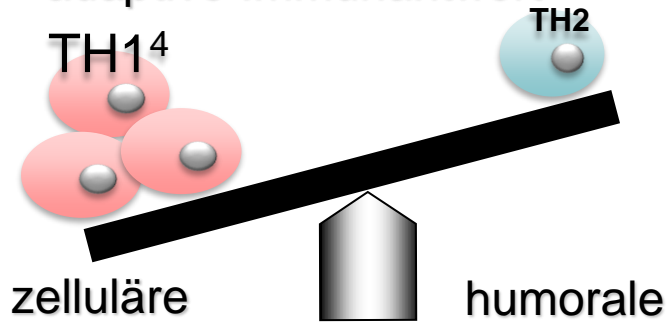


angeborene Immunantwort



neurogene Entzündung

adaptive Immunantwort



- Abwehr von Viren, Bakterien, Pilzen, Tumoren
- Abstoßungsreaktion / Frühgeburtlichkeit
- Delayed Type Hypersensitivity (DTH) / Kontaktallergie / Juckreiz

Stressreaktion ist adaptiv: wehrt den Feind ab



Was passiert
immunologisch bei einer
mal-adaptiven
Stressreaktion?

Psychosozialer Stress: verschiedene Intensitäten und Qualitäten

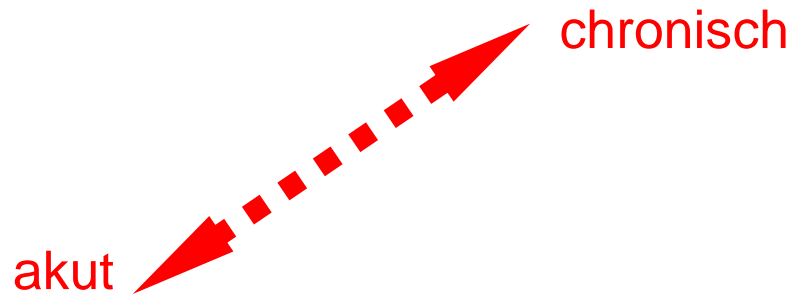
Mikrostressoren /daily hassles



Lebensereignisse

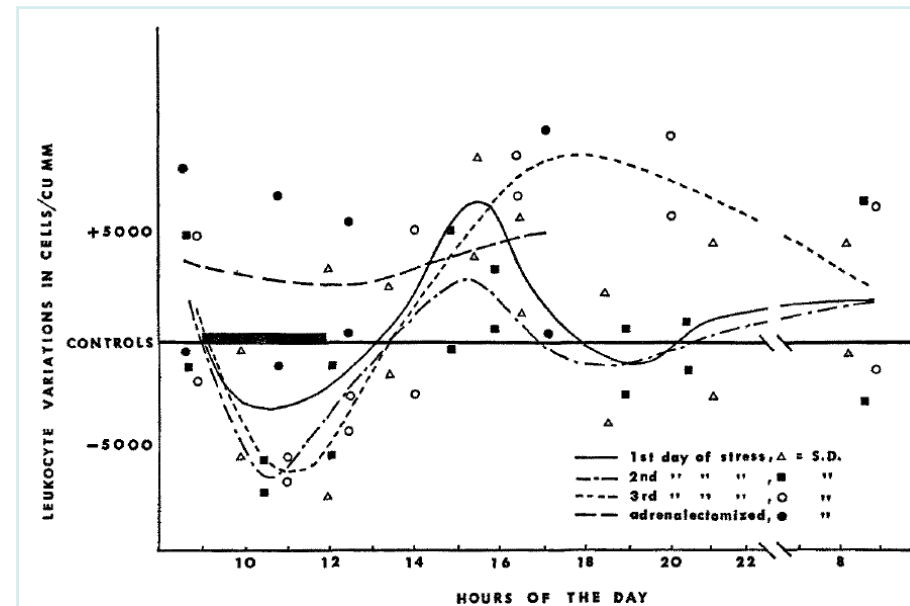


Makrostressoren



PNI „Stress macht krank“ Experimente: Erreger überwinden Barrieren der Maus(schleim)haut

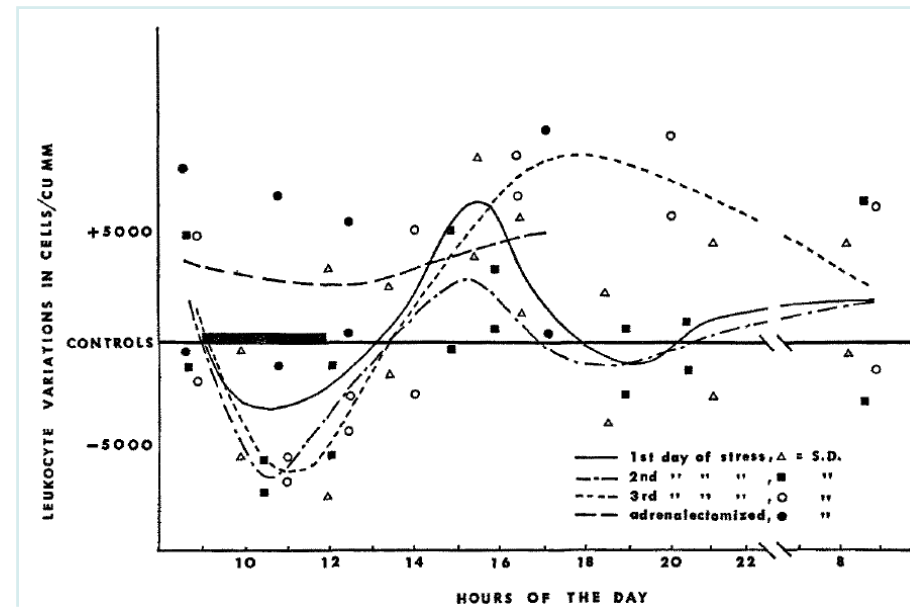
„restraint“, Lärm (3h tgl. bis zu 6 Tage) und andere Stressoren erhöhen die Sensibilität von Mäusen gegenüber Coxsackie B1 und Herpes Simplex Viren – korreliert mit Verschiebungen der Lymphozytenzahlen im Tagesverlauf



(i.e. Jensen und Rasmussen 1957/1963)

PNI „Stress macht krank“ Experimente: Erreger überwinden Barrieren der Maus(schleim)haut

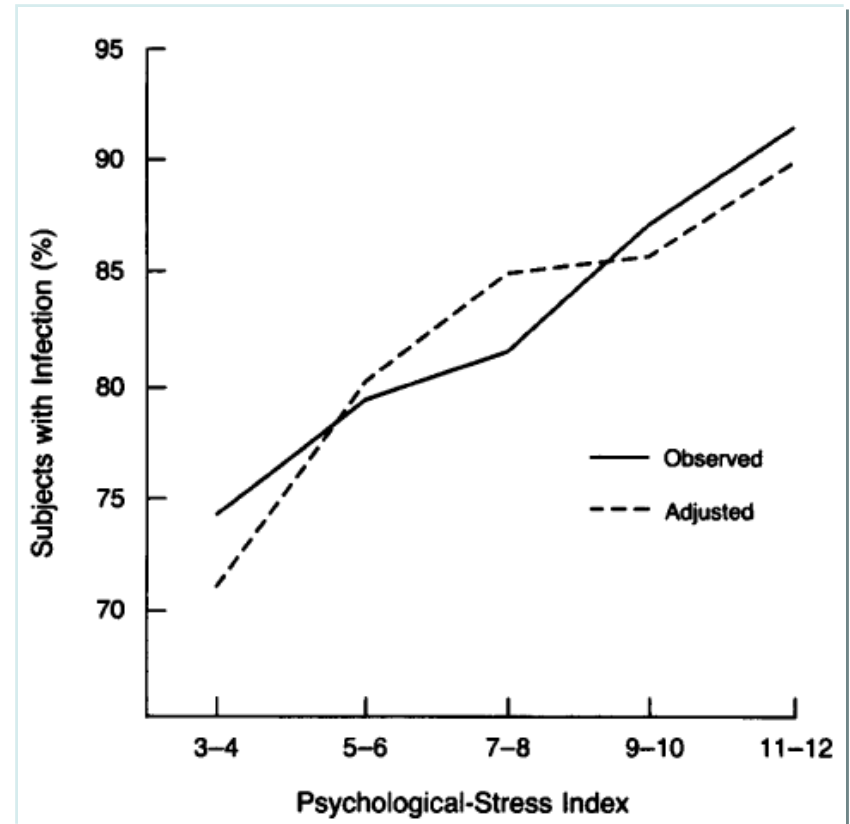
„restraint“, Lärm (3h tgl. bis zu 6 Tage) und andere **Stressoren** erhöhen die Sensibilität von **Mäusen** gegenüber Coxsackie B1 und Herpes Simplex **Viren** – korreliert mit Verschiebungen der Lymphozytenzahlen im Tagesverlauf



(i.e. Jensen und Rasmussen 1957/1963)

PNI „Stress macht krank“ Experimente: Translation auf den Menschen

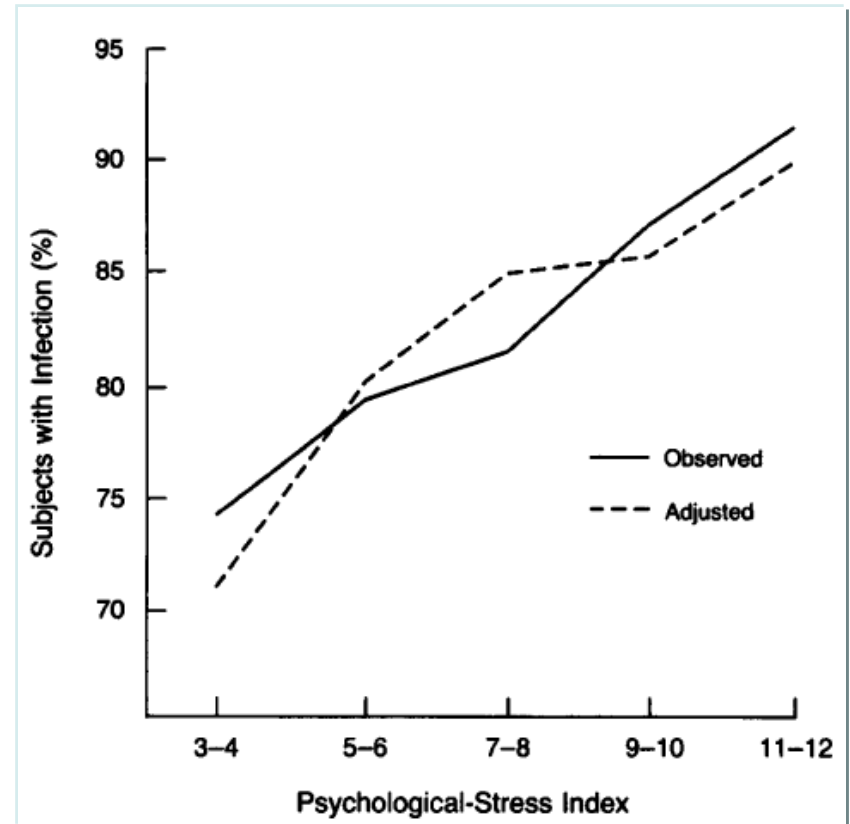
Stress z.B. induziert durch eine Magenspiegelung macht menschliche Probanden empfänglicher für Rhinoviren und Erkältungen



(Totman 1977)

PNI „Stress macht krank“ Experimente: Translation auf den Menschen

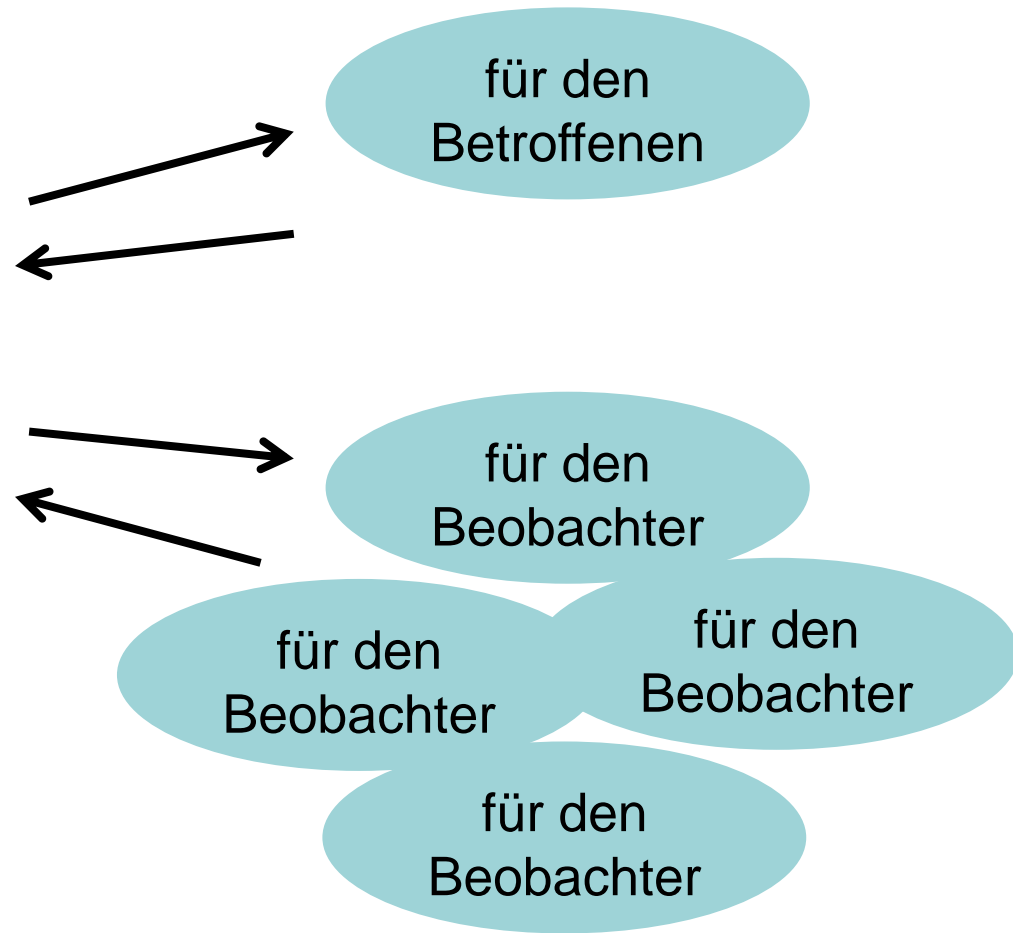
Stress z.B. induziert durch eine Magenspiegelung macht **menschliche** Probanden empfänglicher für **Rhinoviren** und Erkältungen



(Totman 1977)

Was macht Stress zum Stress?

- ▶ Non-normativ
- ▶ Selbstwert-bedrohlich
- ▶ Orientierungsverlust
- ▶ **Unvorhersehbar**
- ▶ **Unkontrollierbar**
- ▶ **Emotional aversiv
(Affektgeladenheit)**
- ▶ ...



(Filipp & Ferring, 2002)

Beispiel Barriere

Das Exposom: kumulative Belastung ist pathogen

Umwelt-
faktoren

Lebensstil-
faktoren

Homöostase-
faktoren

1. PHYSICAL BARRIER

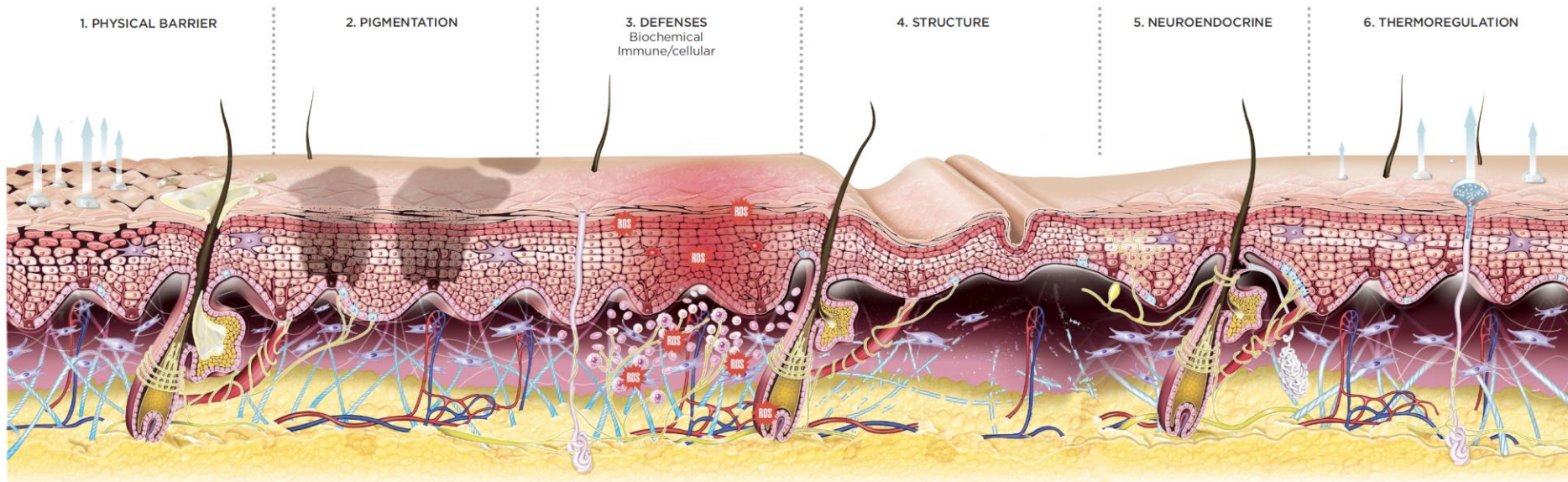
2. PIGMENTATION

3. DEFENSES
Biochemical
Immune/cellular

4. STRUCTURE

5. NEUROENDOCRINE

6. THERMOREGULATION

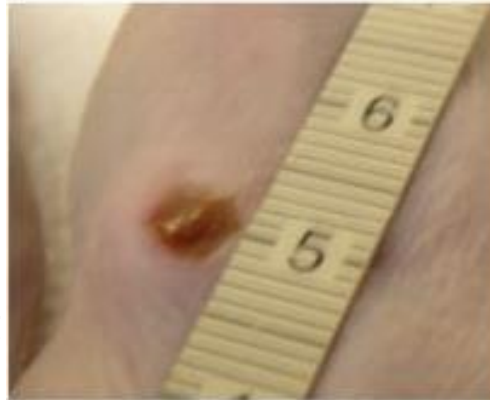


(Peters et al.. JEADV 2021)

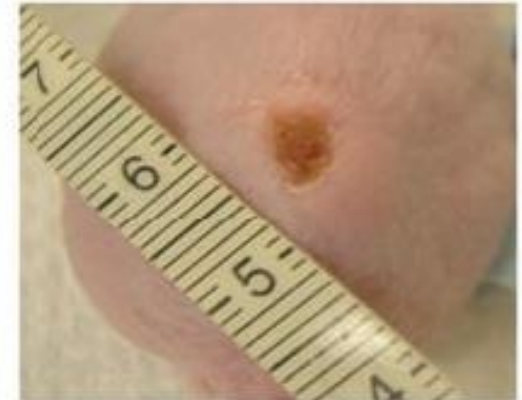
Barrierestörung nach Stress im Tiermodell durch Glukokortikoide verschärft

Reduktion von Streptokokkus pyogenes Infektion in SCID Maushaut

Unstressed + veh



Unstressed + RU-486



PS + veh



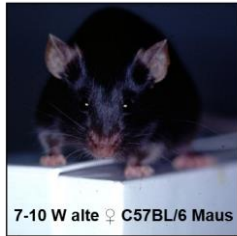
PS + RU-486



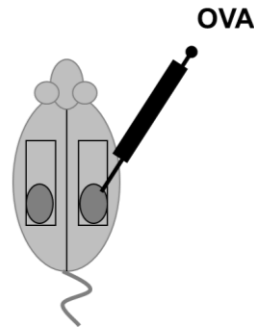
(Aberg 2007)

Stress vor Allergenprovokation: Entzündung, Hyperproliferation und Barrierezusammenbruch

(Pavlovic et al., *J Invest Dermatol* 2008)



control

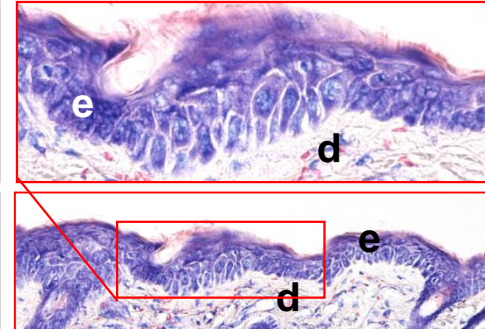
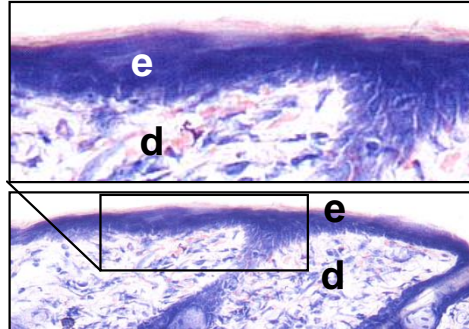
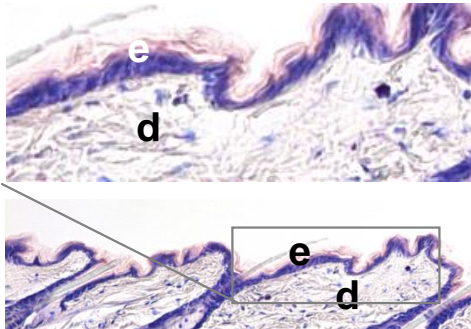


AID

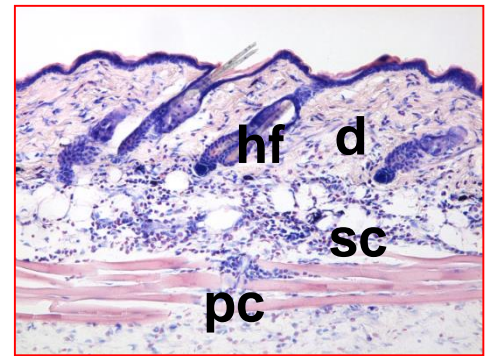
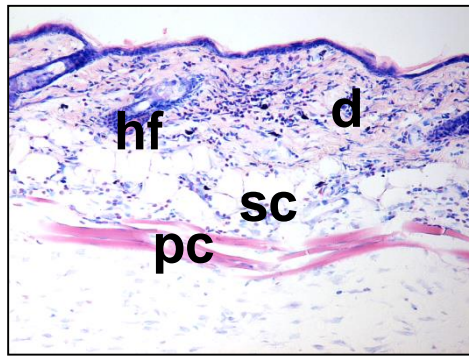
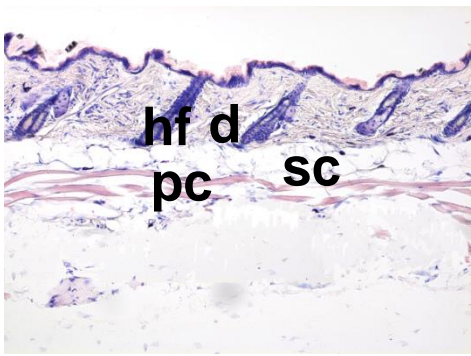


stress + AID

epidermal
thickness



skin thickness
and infiltration



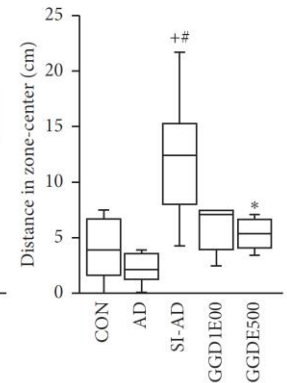
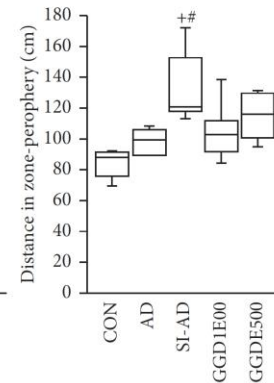
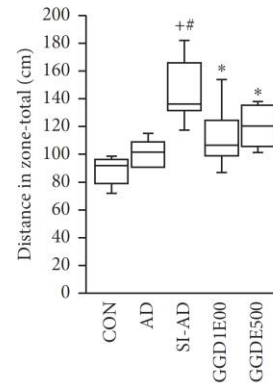
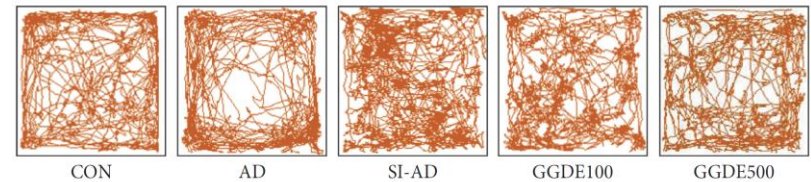
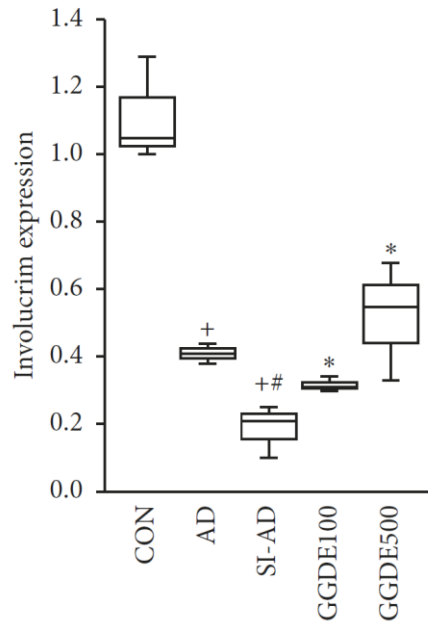
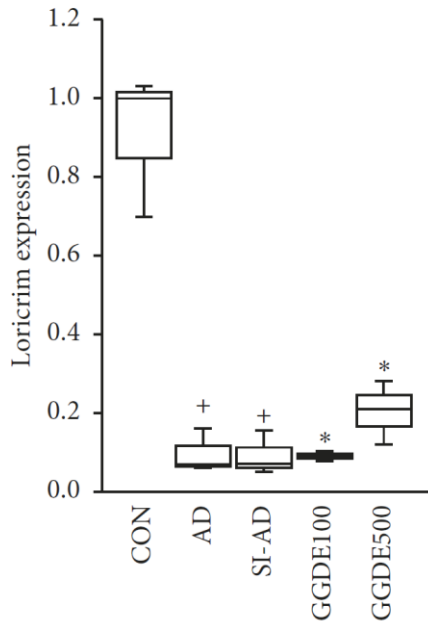
Sociale Isolation stört die Hautbarriere und verursacht Angstverhalten



CON

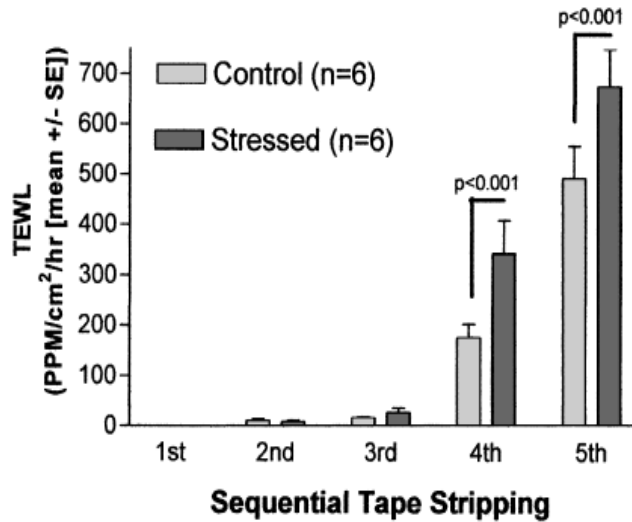
AD

SI-AD

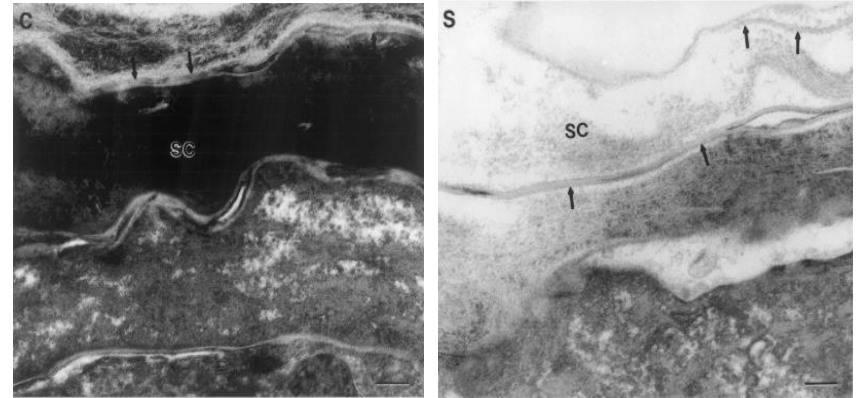


(Nguyen et al., Evid Based Complement Alternat Med, 2021)

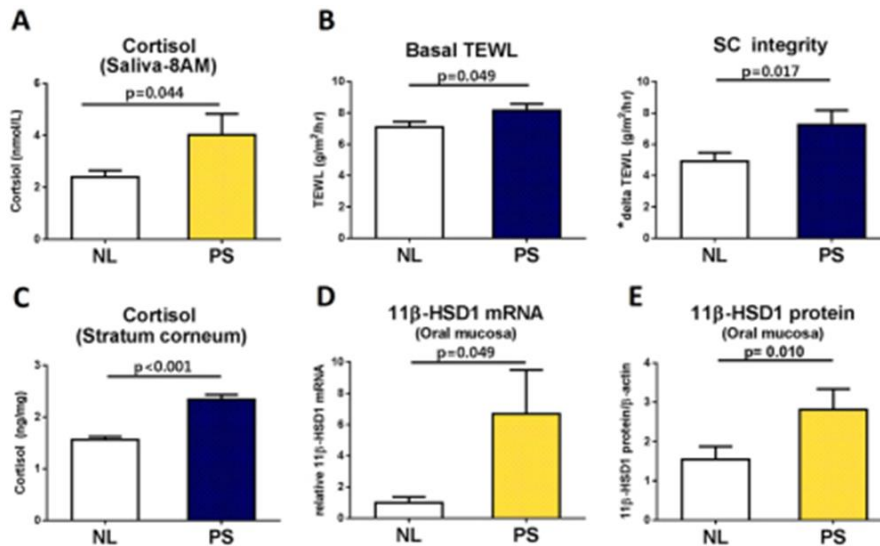
Stress/Cortisol stört die Barrierefunktion der humanen Haut



Elektronenmikroskopischer Nachweis von Barriestörung



(Choi EH et al. J Invest Derm 2005)



25 gesunden Männern im Vergleich zu 2 Zeitpunkten:

NL = Stress-freie Studienzeit

(2 Wochen vor und nach Messzeitpunkt keine Prüfung)

PL = Examenszeit

(Tag 4 von 5 Tagen Abschlussexamen)

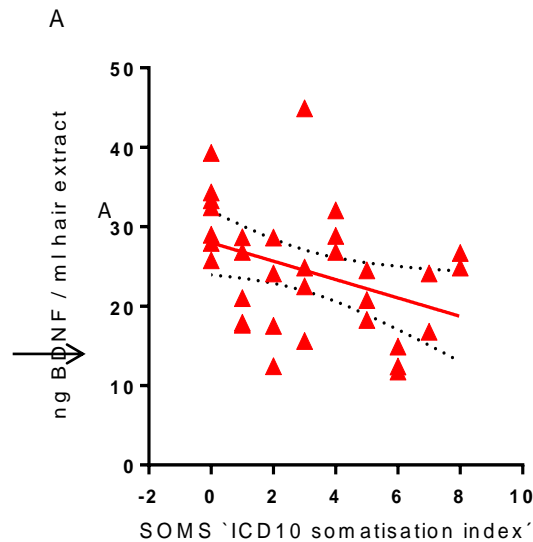
(Choe et al. Sci Rep, 2018)

Studie I:

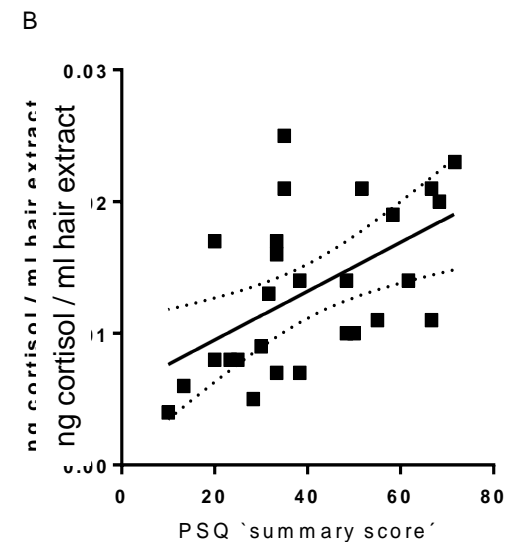
BDNF kann in Haarextrakten gemessen werden



Cortisol und BDNF bei Stress invers
BDNF negativ assoziiert mit Symptombericht



F	5.338
DFn, DFd	1.000, 31.00
P value	0.0277

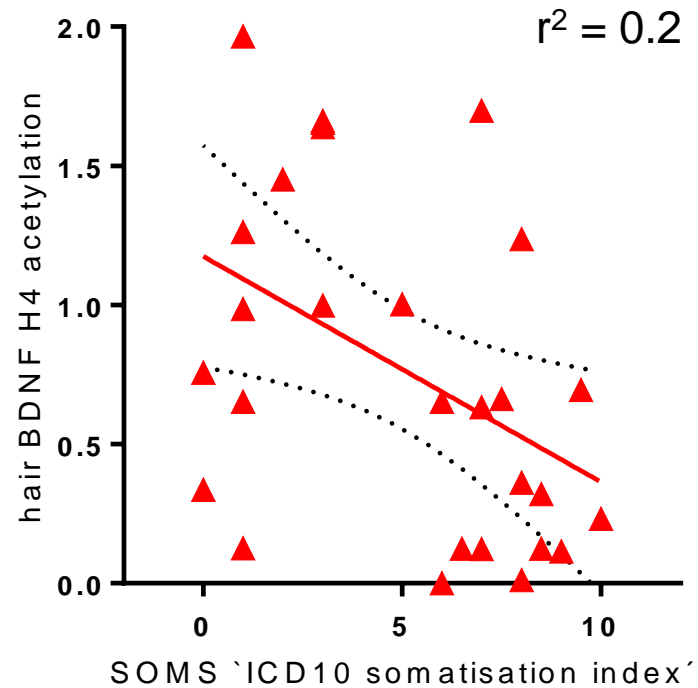
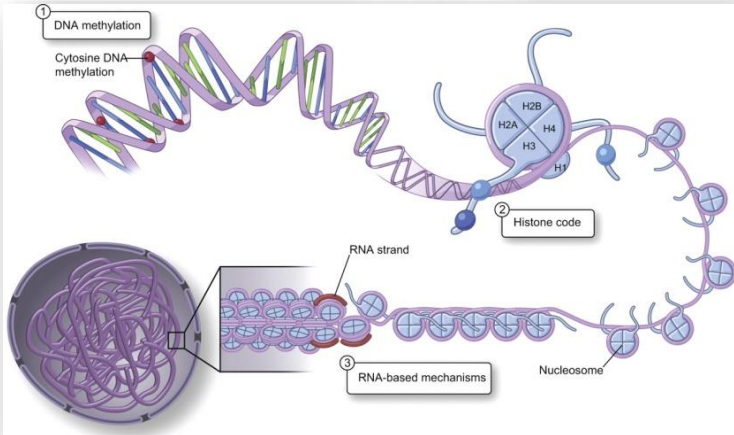
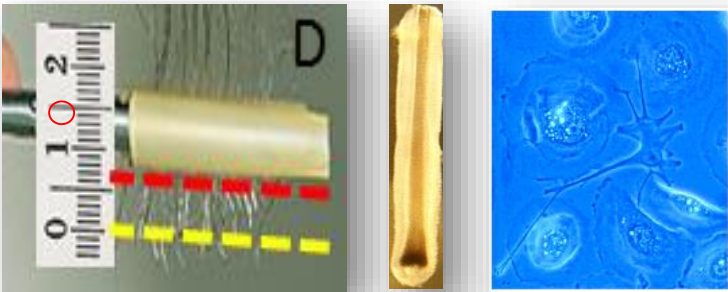


F	10.30
DFn, DFd	1.000, 25.00
P value	0.0036

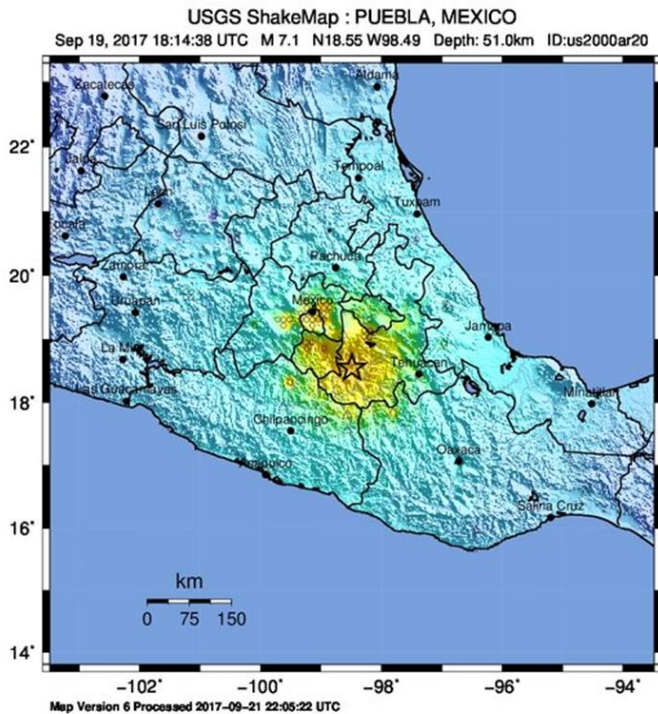
Studie II: Epigenetische *BDNF* Regulation kann in Haarwurzelzellen gemessen werden



BDNF Histonazetylierung korreliert negativ mit Symptombereich



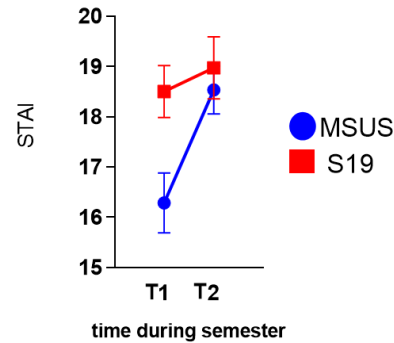
Studie III: Double-Hit - wenn Stress auf Stress trifft



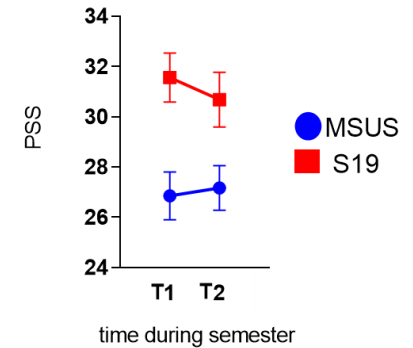
PERCEIVED SHAKING	Not felt	Weak	Light	Moderate	Strong	Very strong	Severe	Violent	Extreme
POTENTIAL DAMAGE	none	none	none	Very light	Light	Moderate	Mod./Heavy	Heavy	Very Heavy
PEAK ACC (%g)	<0.05	0.3	2.8	6.2	12	22	40	75	>139
PEAK VEL. (cm/s)	<0.02	0.1	1.4	4.7	9.6	20	41	86	>178
INSTRUMENTAL INTENSITY	I	II-III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X+

Scale based upon Worden et al. (2012)

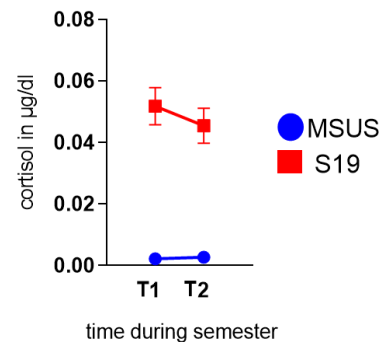
https://de.wikipedia.org/wiki/Erdbeben_in_Mexiko_am_19_September_2017#/media/Datei:Earthquake_5_km_ENE_of_Raboso,_Mexico,_2017.jpg



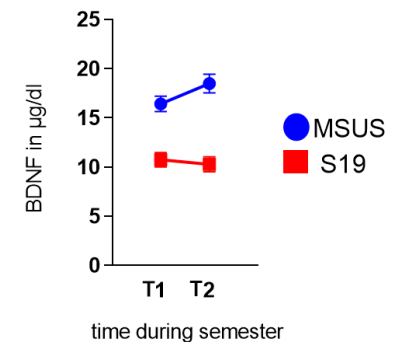
ANOVA table F (DFn, DFd) P value
 Time x Group F (1, 141) = 6.308 P=0.0131
 Time F (1, 141) = 14.77 P=0.0002



ANOVA table F (DFn, DFd) P value
 Time x Group F (1, 142) = 1.171 P=0.2811
 Time F (1, 142) = 0.2533 P=0.6156



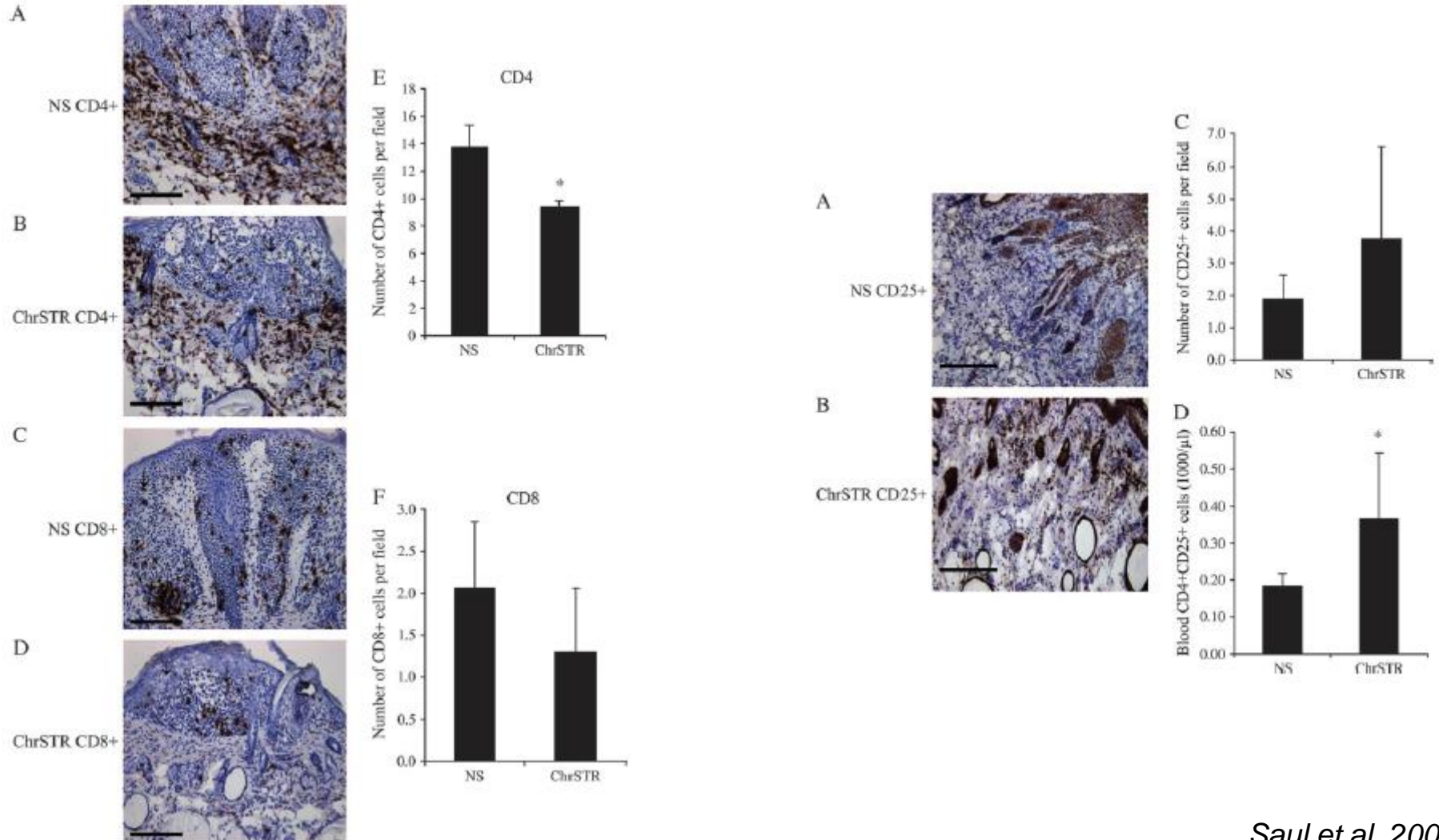
ANOVA table F (DFn, DFd) P value
 Time x Group F (1, 141) = 1.838 P=0.1774
 Time F (1, 141) = 1.313 P=0.2538



ANOVA table F (DFn, DFd) P value
 Time x Group F (1, 119) = 5.733 P=0.0182
 Time F (1, 119) = 2.277 P=0.1340

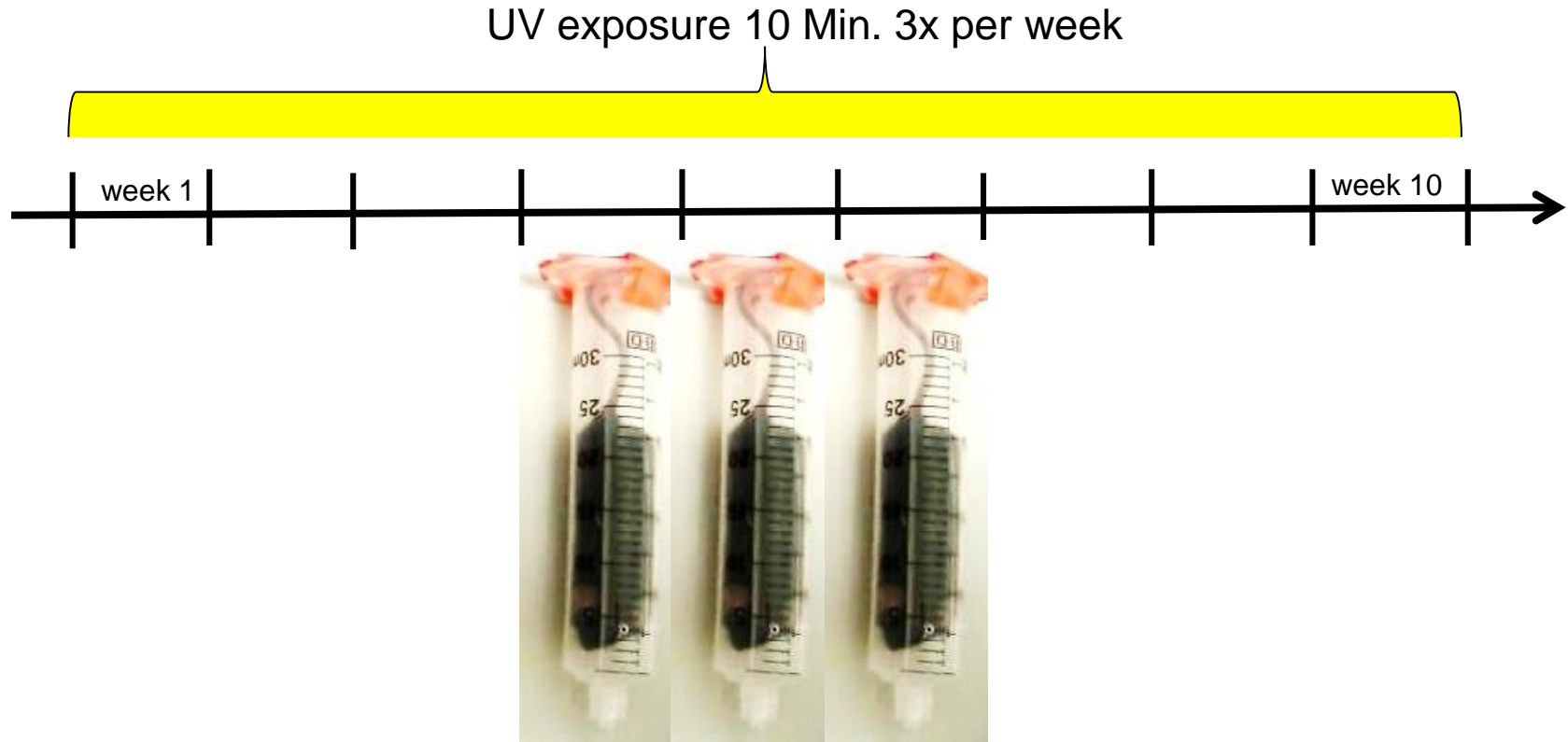
Beispiel Krebs:

Chronischer Stress: TH ↓ - Treg ↑: Tumor ↑



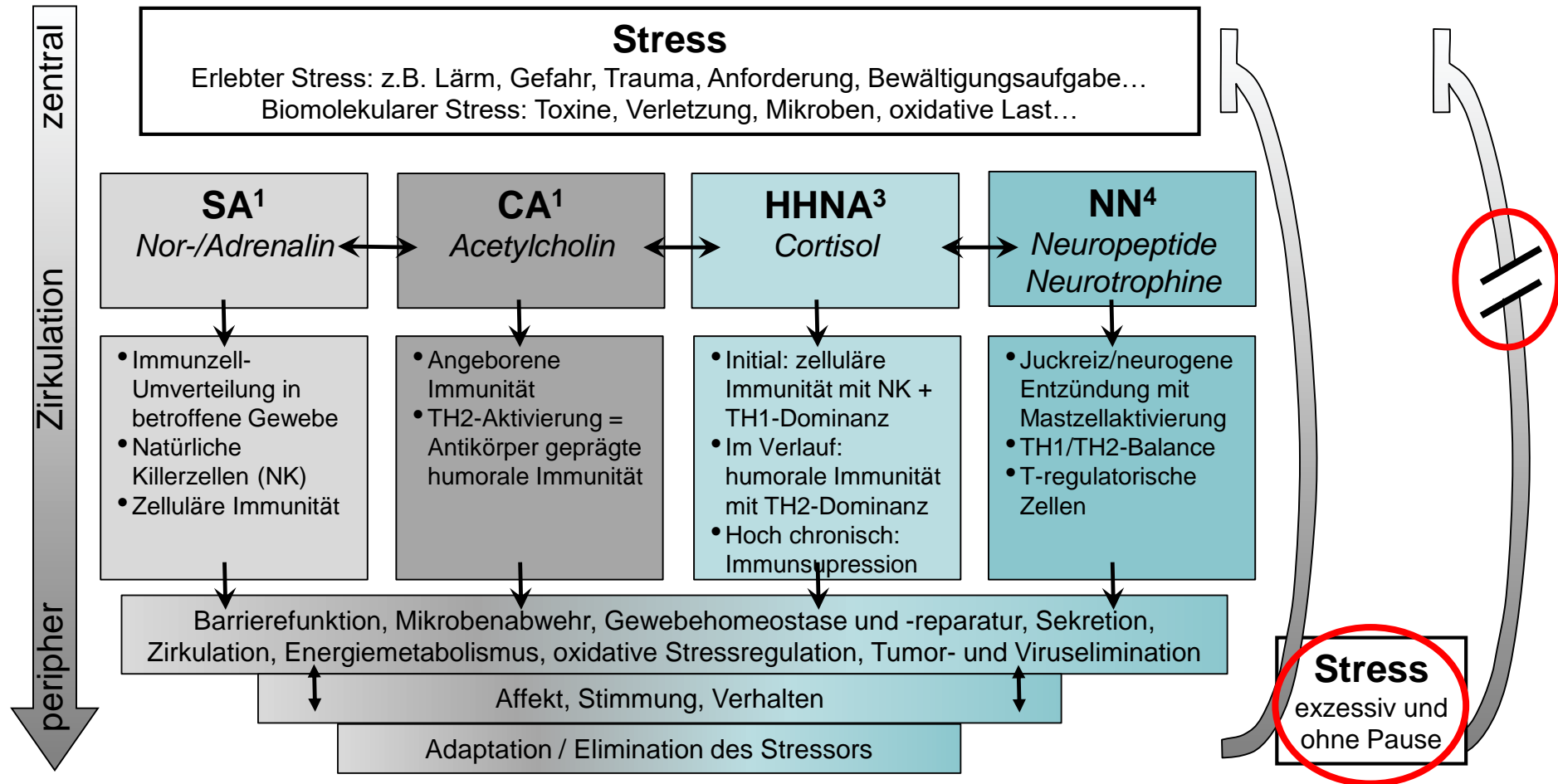
Saul et al. 2005

Das Saul Paradigma für chronischen Stress



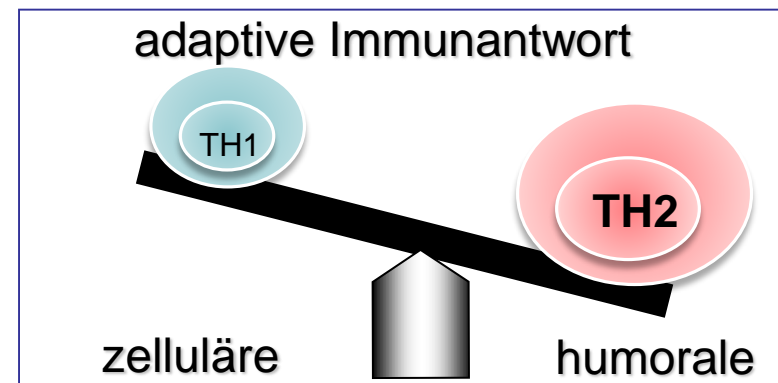
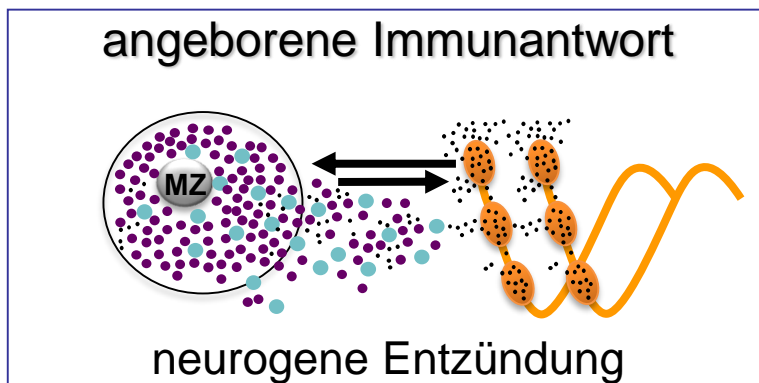
restraint stress 6h per day during week 4-6

Chronischer Stress ist toxisch und verhindert Adaptation



¹ SA – sympathische Achse, ² CA – cholinerge Achse, ³ – HHNA - Hypothalamus Hypophysen Nebennierenrinden Achse, ⁴ NN – Neurotrophine und Neuropeptide

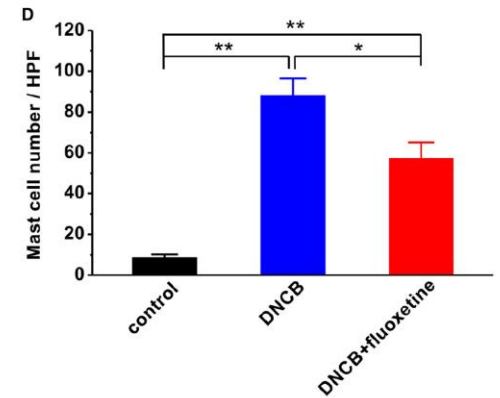
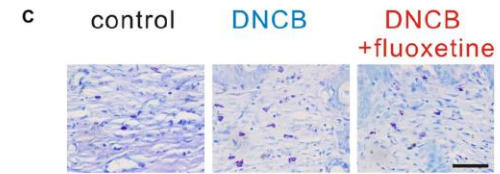
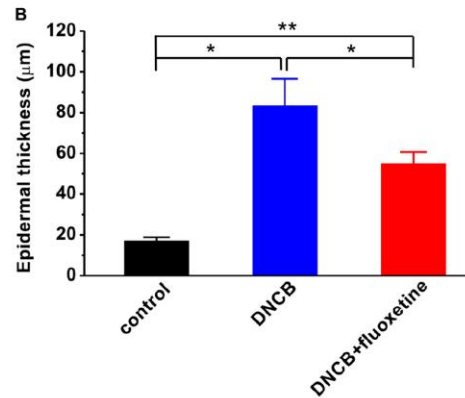
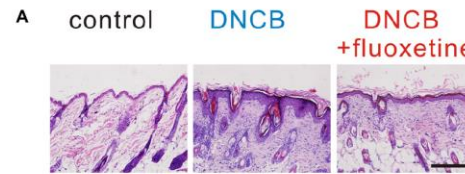
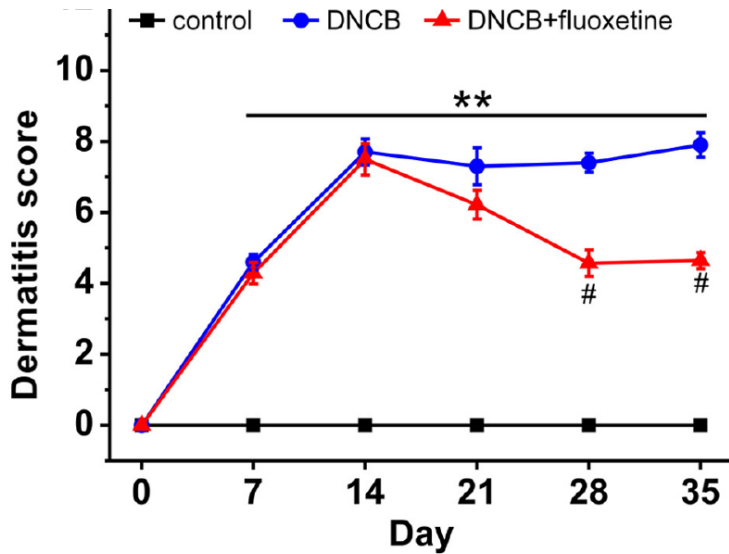
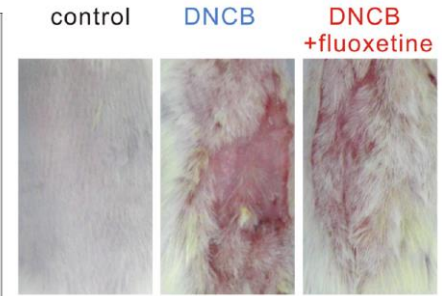
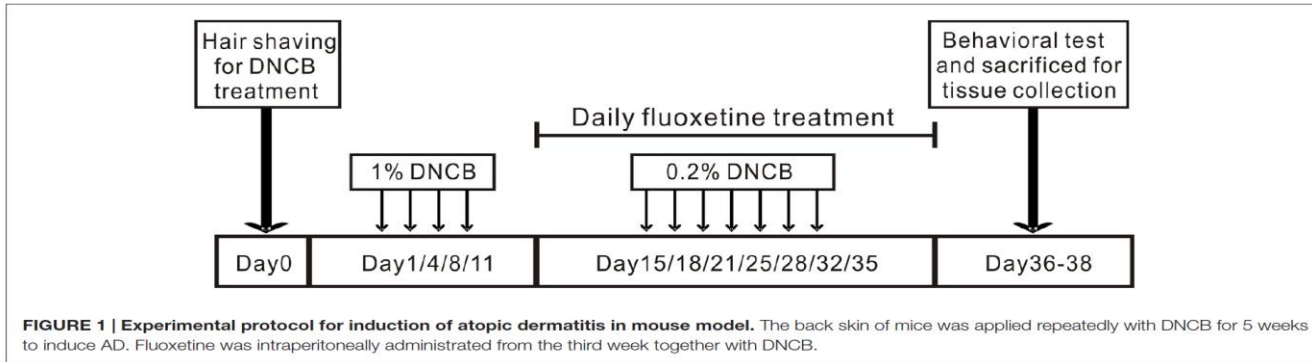
Chronischer Stress: humorale Immunantwort



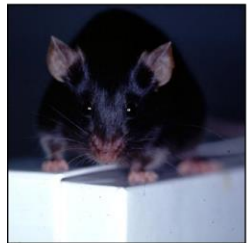
- Systemische Unterdrückung akuter entzündlicher Reaktionen
- Blind für neue Virale, bakterielle, fungale Infektionen, Tumorentwicklung, fötales Gewebe
- Störung trophischer Gewebeumbau- und Reparaturvorgänge
- Lokale Steigerung von Entzündung / Autoimmunerkrankungen / Allergie

Die Behandlung mit Anti-Depressiva reduziert Hautentzündung im Tierexperiment

Li Y Front Pharm 2016



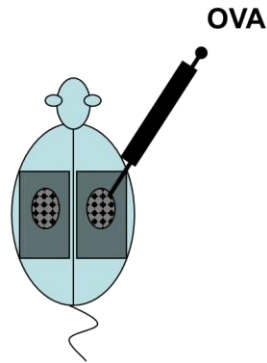
Intermittierender Stress = Stress Training



+



+

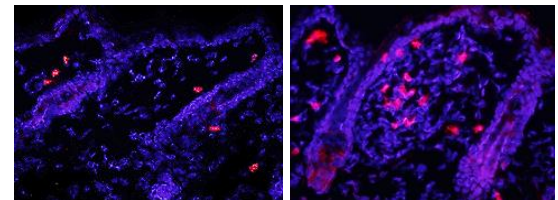
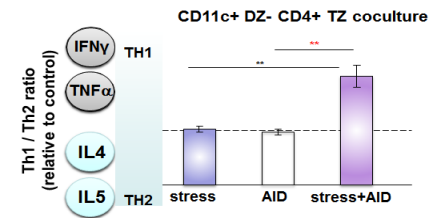
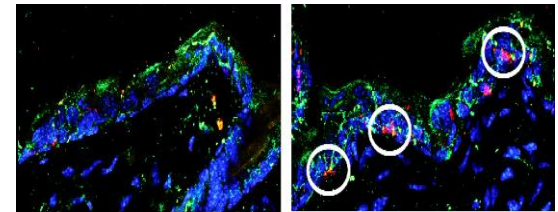


SP+ Nerven-
fasern
dendritische
Zellen

Immune-
dysbalance ↓

T-regu-
latorische
Zellen ↑

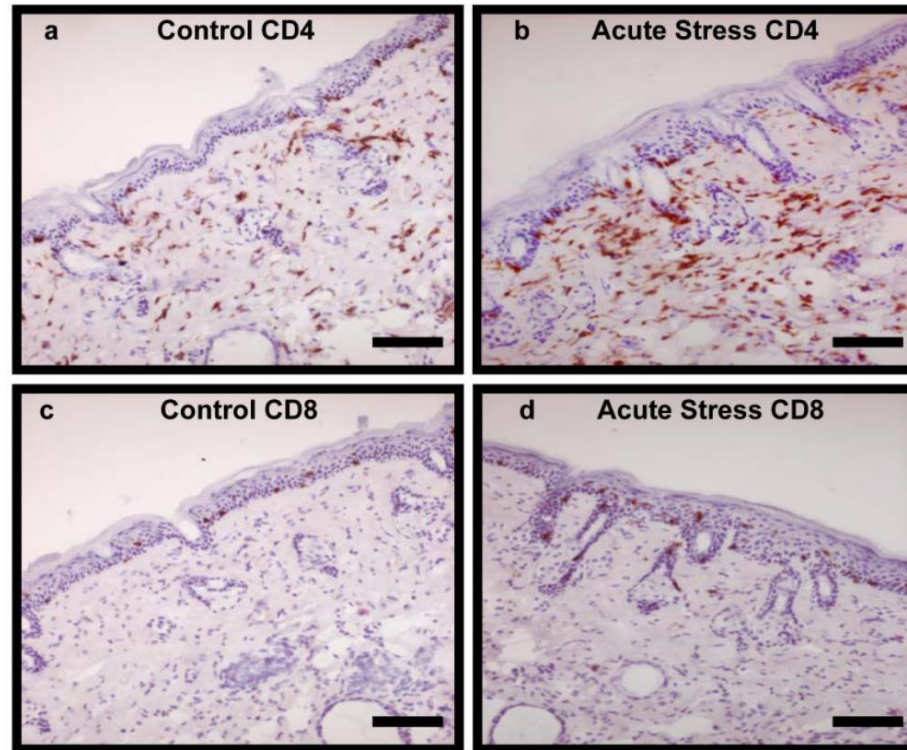
wiederholte Stress Exposition



Pavlovic et al. J Immunol 2012

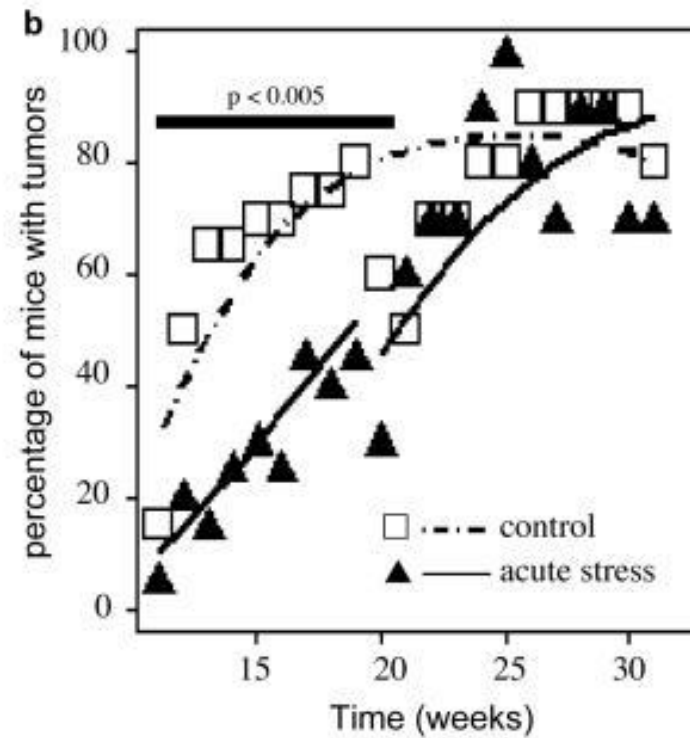
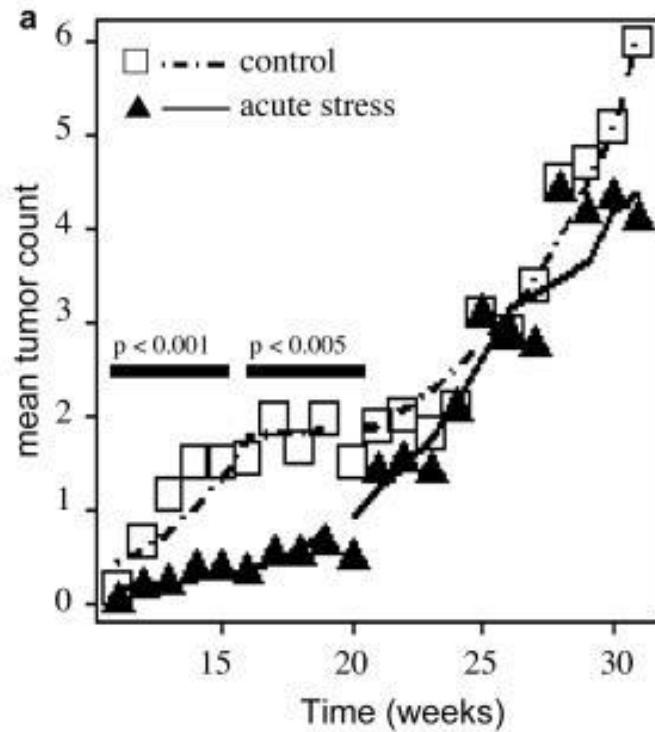
Akuter Stress: im Hautkarzinogenese-Model dichtere Infiltrate mit CD4+ und CD8+ cells

Week 7



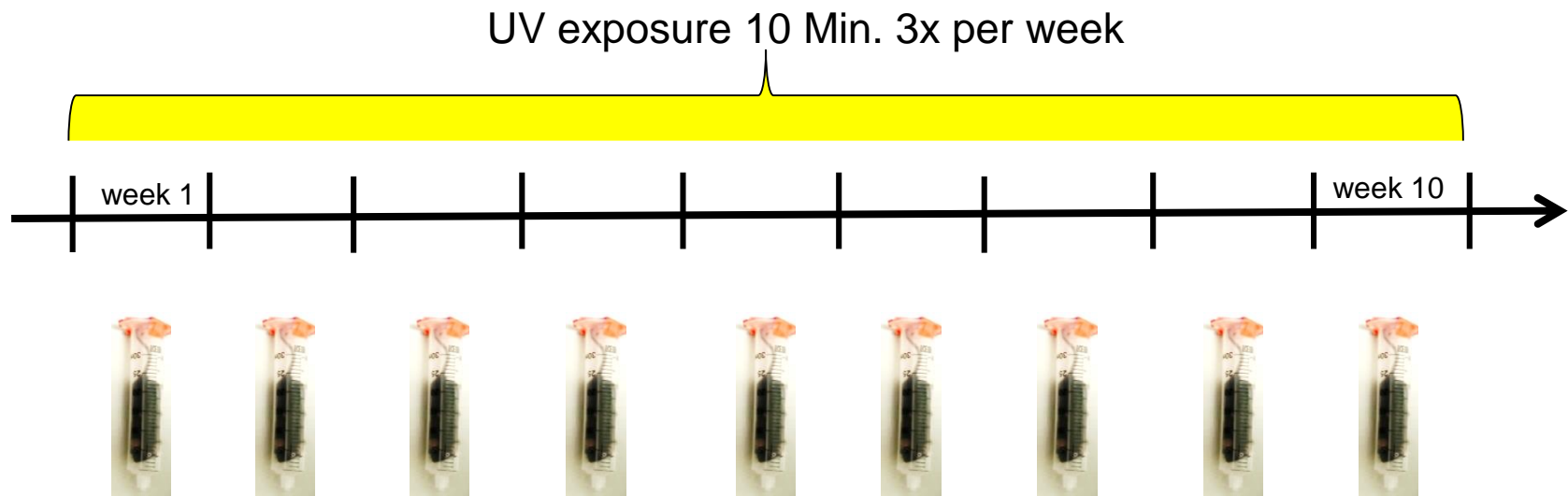
Dhabhar et al. 2009

Akuter Stress und Karzinogenese durch UV-Licht: Karzinome ↓:



Dhabhar et al. 2010

Das Dhabhar Paradigma für akuten Stress

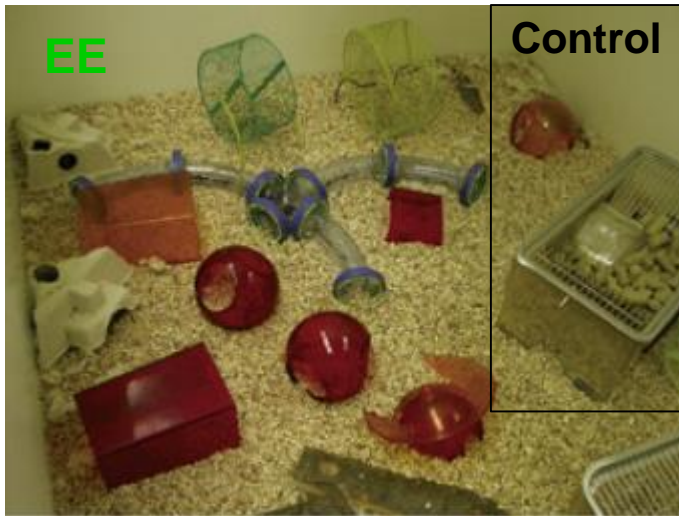


restraint stress 2.5 hrs prior to each UV exposure

Stress-reduzierende Haltungsbedingungen im Tierexperiment: Melanommetastasen ↓

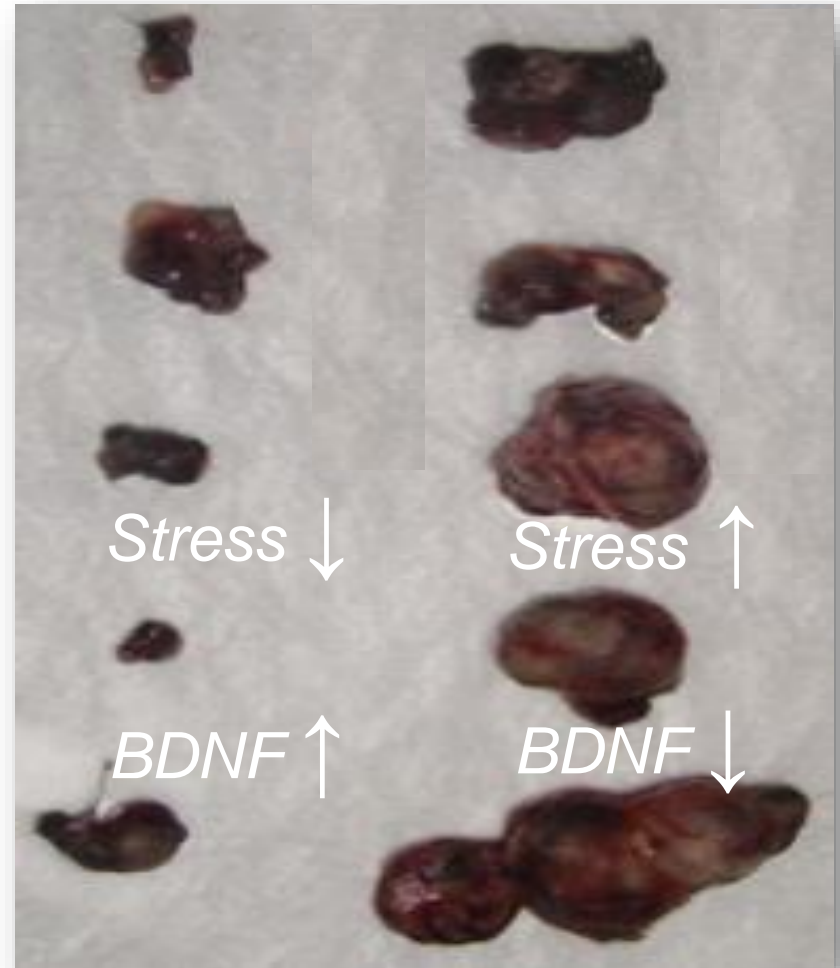
Cao et al. 2010

Run Xiao et al. 2016

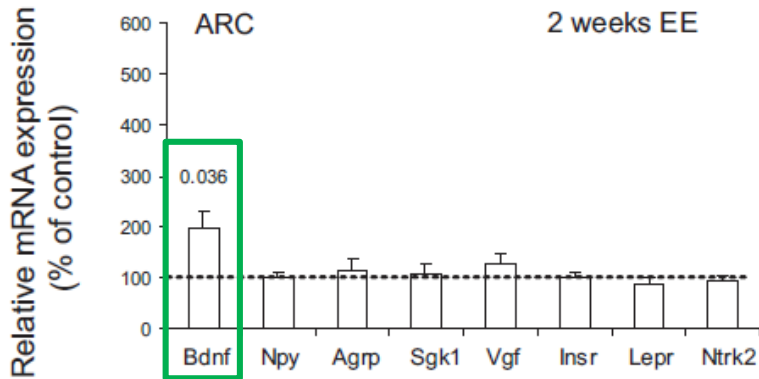


Enriched Environment

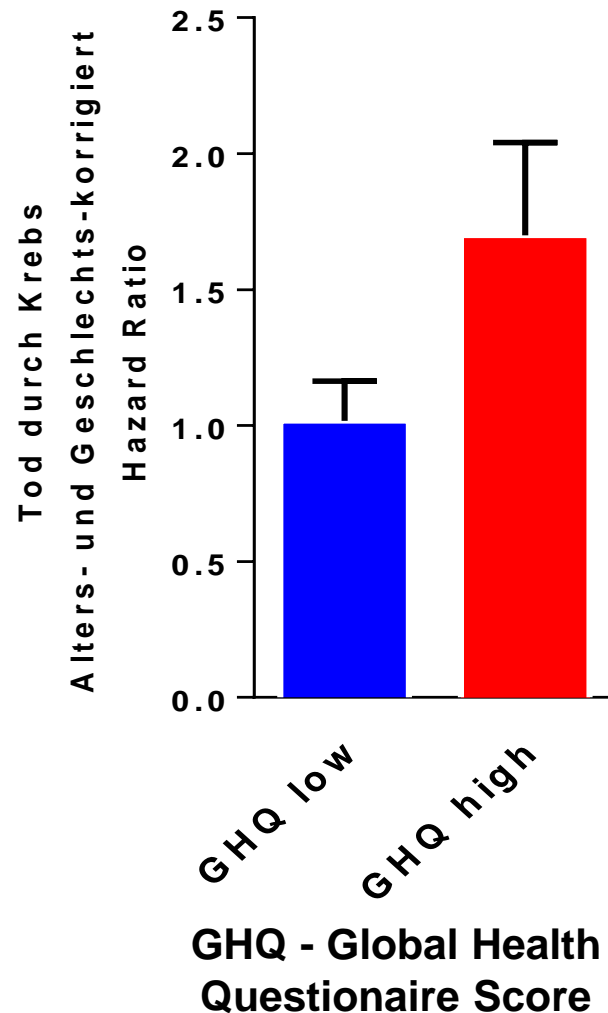
Control



B16 Melanomlungenmetastasen



Epidemiologie weist nach: psychosozialer Stress assoziiert mit Krebs

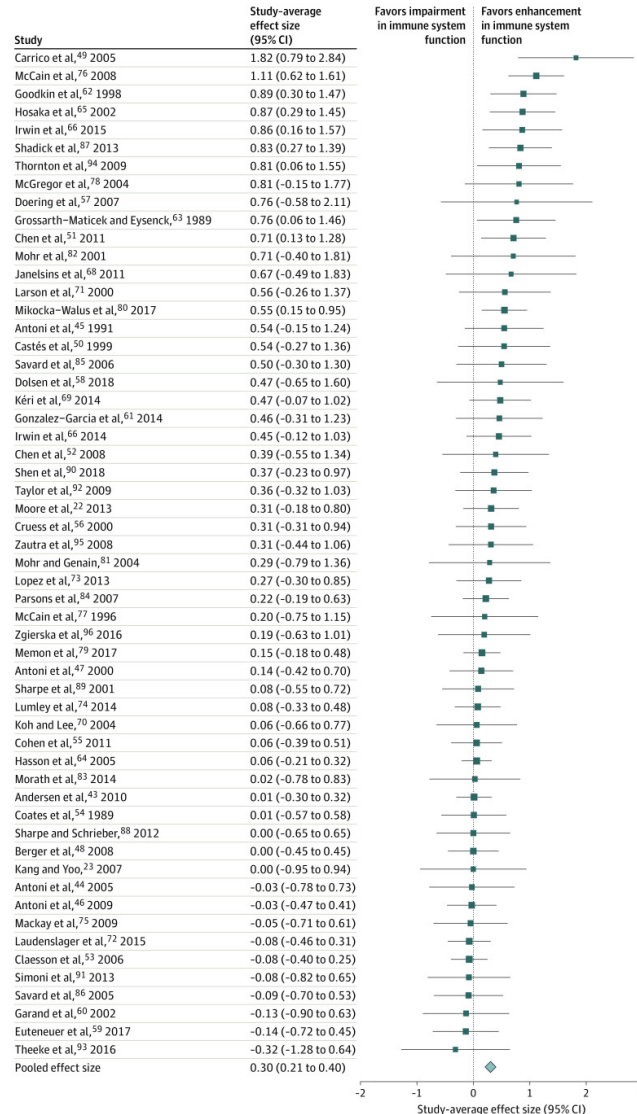


- alters- und geschlechtsadaptierte Metaanalyse
- Health Survey in England
- 68.222 gesunde Teilnehmer
- high = GHQ12 Scores 6-12
- ICD-10 Diagnosen C00-D48
- nach 8,2+/-3,5 Jahren **41% höhere Krebsmortalität**
- Gesamtmortalität 1,2 %

Russ et al. British Medical Journal, 2012

Psychotherapie reduziert immunologische Imbalancen und flexibilisiert die Immunantwort

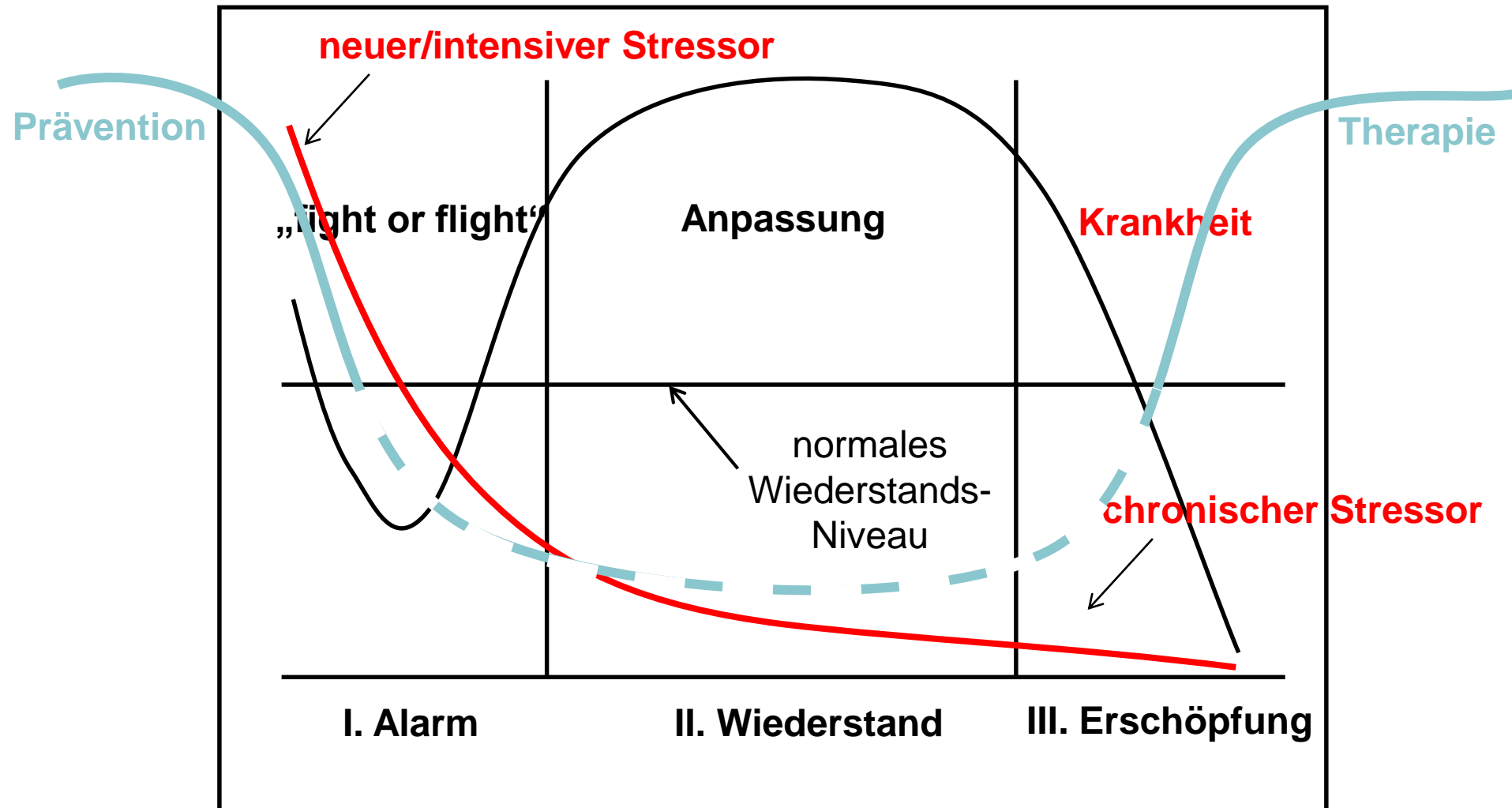
- Zirkulation proinflammatorischer Zytokine ↑
- Immunzellzahl ↓
- Natürlicher Killerzell Cytotoxizität ↓
- Produktion anti-inflammatorischer Zytokine ↓
- Lymphocytäre oder Antikörper Antwort auf Antigene ↓



- Zirkulation proinflammatorischer Zytokine ↓
- Level anti-inflammatorischer Zytokine ↑
- Immunzellzahl ↑
- Natürlicher Killerzell Aktivität und Cytotoxizität ↑
- Lymphocytäre oder Antikörper Antwort auf Antigene ↑

(Shields et al. JAMA 2020)

Physiologische Anpassungsreaktion versus Pathogenese



Danke für die Aufmerksamkeit!

Folien und Fragen gerne über eva.peters@eva-peters.com

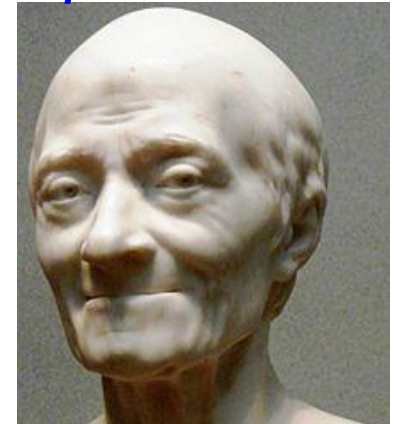


Danke für die Aufmerksamkeit!

Folien und Fragen gerne über eva.peters@eva-peters.com



Voltaire (1694-1778):
**„Weil es besser für
meine Gesundheit ist,
habe ich beschlossen
glücklich zu sein“**



**Peters-PNI Gruppe
JLU Gießen**
*Susanne Tumala
Frank R. Rommel
Christoph Ertle a.o.*

AND Charité, Berlin
*Maria Daniltchenko
Anna Rosenbaum u.a.*

**Klinik für
Psychosomatische
Medizin, JLU Gießen**
Prof. Johannes Kruse

**Medizinische Klinik mit
Schwerpunkt Psycho-
somatik, Charité, Berlin**
*Prof. Matthias Rose
Dr. Melanie Conrad*



Danke für die Aufmerksamkeit!

Folien und Fragen gerne über eva.peters@eva-peters.com

DFG Deutsche
Forschungsgemeinschaft



LOEWE
Exzellente Forschung für
Hessens Zukunft

ETH, Zürich
Prof. Karin Würtz-Kozak

**Dermatologie Charité,
Berlin**
Prof. Dr. Marcus Maurer
Prof. Dr. Markus Magerl

**Klinische und biologische
Psychologie, Ulm**
Prof. Iris Kolassa

**Biologische Psychologie,
Insbruck**
Prof. Pidder Jansen-Dürr
Dr. Alexander Karabatsiakis

BDF
Beiersdorf
DSM
BRIGHT SCIENCE. BRIGHTER LIVING.



**LA FONDATION
LA ROCHE-POSAY**
Under the aegis of Fondation de France

**Medizinische
Psychologie, JLU Gießen**
Priv. Doz. Jörg Kupfer
Priv. Doz. Christina Schutt

Psychologie und Sport
Prof. Dr. Karsten Krüger

**Dermatologie,
Gießen/Marburg**
Prof. Dr. Uwe Gieler

Klinische Chemie, Dresden
Prof. Hani Harb

Tiermedizin, Gießen
Prof. Christoph Rummel