

Klinische Psychoneuroimmunologie

Ein zukunftsorientierter Ansatz in der Behandlung chronischer Erkrankungen. Von K. Hanusch, C. Janssen

Die Psychoneuroimmunologie ist eine interdisziplinäre, auf verschiedenen medizinischen bzw. naturwissenschaftlichen Fachbereichen aufbauende Wissenschaft.

Dabei erforscht sie die Wechselwirkungen zwischen Erleben, Verhalten und den endokrinen immunologischen Systemen (Abb. 1). Anschaulich zeigt sich die Verbindung zwischen Immunsystem, Hormonsystem und Verhalten beispielsweise bei einer depressiven Erkrankung oder dem Burn-Out-Syndrom.

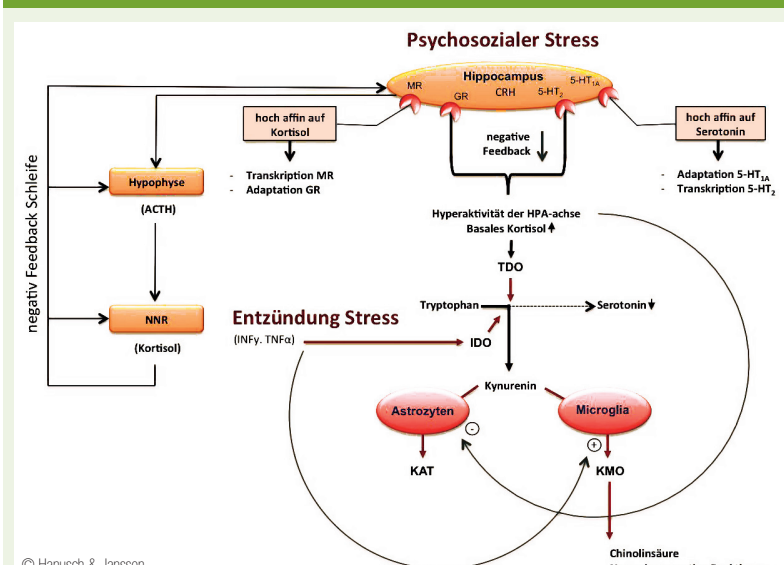
Akuter Stress

In einer akuten Stress-Situation wird im Hypothalamus CRH freigesetzt. Das CRH setzt über die HPA-Achse auf der Nebennierenrinde (NNR) Kortisol frei. Kortisol selbst reguliert über eine Feedbackschleife die HPA-Achse um die Stress-Reaktion wieder zu beenden. Diese Stressregulation erfolgt vorwiegend über die Bindung des freigesetzten Kortisol an Rezeptoren von unterschiedlichen Arealen des Hippocampus. [1, 2] Bei den Rezeptoren wird zwischen Mineralocorticoidrezeptoren (MR) und Glucocorticoidrezeptoren (GR) unterschieden. Die morgendliche Cortisol-Awakening-Response (CAR) beispielsweise wird zu 80% über die MR reguliert und MR's wurden mit der Unterstützung einer Stressreaktion assoziiert, während die GR federführend an der Beendigung einer generellen Stressreaktion beteiligt sind. [3-5] MR's sind 10x affiner auf Kortisol als GR's. Entscheidend für den physiologischen Ablauf einer Stress-Reaktion scheint die rezepptive Verteilung der Rezeptoren im Hippocampus zu sein. [4]

Chronischer Stress

In einer chronischen Stress-Reaktion werden vermehrt MRs transkribiert, während GRs adaptieren. Dies dient der Aufrechterhaltung der Stressreaktion. Längerfristig führt dieser Zustand zu einer permanenten Erhöhung der basalen Kortisolspiegel, einem fehlenden zirkadianen CAR und einer reduzierten bzw. ausbleibenden Stressregulation. [6] Auch proinflammatorische Zytokine (IL-1, IL-6 und TNF α) im Rahmen einer Entzündung können diese Adaptation der Stress-Regulation hervorgerufen. [7] Des Weiteren greifen proinflammatorische Zytokine und Kortisol direkt in den Tryptophanstoffwechsel ein. [8] Im Regelfall wird aus der essentiellen Aminosäure Tryptophan in den Raphe-Kernen Serotonin gebildet. Bei chronischem, psychosozialen Stress wird durch das freie Kortisol das Enzym Tryptophan-2,3-dioxygenase (TDO) freigesetzt und während einer Entzündung (durch Zytokine) das Enzym Indoleamin-2,3-dioxygenase (IDO) aktiviert. Beide Enzyme sorgen dafür, dass Tryptophan nicht mehr zu Serotonin, sondern zu Kynurenin abgebaut wird. Freies Kortisol hemmt

Abb. 2: Endokrine Interaktion bei Stress



Psychosozialer Stress und Entzündung setzen eine Kaskade in Gang.

weiter das Enzym Kynurenine-Amino-Transferase (KAT) der Astrozyten und proinflammatorische Zytokine aktivieren das Enzym Kynurenine-Mono-Oxygenase (KMO) der Microglia. Die Folge ist eine vermehrte Bildung von neurodegenerativer Chinolinsäure, der Aktivierung von NMDA-Rezeptoren und einer zunehmenden Reduzierung der basalen Serotoninspiegel. [9, 10] (Abb. 2).

Serotonin Rezeptoren

Die Reduzierung der basalen Serotoninspiegel hat wiederum Einfluss auf die unterschiedlich empfindlichen Serotonin-Rezeptoren des Hippocampus. Der hoch-affine Serotonin-Rezeptor 5-HT $_{1A}$, welcher vorwiegend an der Bildung des zirkadianen Temperaturregulation beteiligt ist adaptiert und die Rezeptordichte wird herunterreguliert. Durch die veränderte serotonerge Rezeptordichte steigt verhältnismäßig die Empfindlichkeit auf Ebene der 5-HT $_{2}$ -Rezeptoren, was einen Anstieg des zirkadianen Temperaturregulation zur Folge hat. [11-14] Beide Situationen, psychosozialer Stress und Entzündung haben somit erhöhte basale Kortisol Spiegel, reduzierte Serotoninspiegel, veränder-

„Curcuma kann in der wissenschaftlich beschriebenen Dosierung sowohl als Gewürz in Rezepten eingebaut werden, als auch durch ein standardisiertes Präparat eingenommen werden. So verschmelzen Nahrung und Therapie.“

te Rezeptordichten und -empfindlichkeiten sowie eine erhöhte zirkadiane Körpertemperatur zur Folge. Diese Situation wird vermehrt bei chronischen depressiven Erkrankungen beobachtet.

Klinische Psychoneuroimmunologie

Die klinische Psychoneuroimmunologie baut auf der Wissenschaft der PNI auf und nutzt diese im klinischen Behandlungsprozess. Die wichtigsten Instrumente der klinischen Psychoneuroimmunologie sind das Auslösen einer Verhaltensänderung (Deep Learning), der Einsatz der Nahrung als Medizin und die spezifische Behandlung mit natürlichen Substanzen und Nährstoffen, sowie die physiologische Unterstützung der Lösung eines Entzündungsprozesses (Resoleomics).

„Deep learning“

„Deep learning“, als bedeutender Aspekt der kPNI ist ein Lernprozess, welcher beim Patienten ein aktives Coping-Verhalten auslöst und somit den Genesungsprozess unterstützt. Dabei erklärt der Therapeut schon während des Anamnesegesprächs dem Patienten auf seiner eigenen individuellen Niveaustufe Physiologie und Pathophysiologie der spezifischen Problematik. Durch das tiefere Verständnis über die Krankheitsentstehung beim Patienten wird der Therapeut durch das Gespräch vom Patienten zur Lösung der Erkrankung hingeführt. So weichen Gefühle der Ohnmacht und Verzweiflung zu Motivation, Selbstkontrolle und Compliance.

Pflanzenwirkstoffe

Ein weiterer wichtiger Teil der kPNI ist die Nutzung der Pflanzenwirkstoffe entweder durch den Einsatz als Lebensmittel oder durch Nahrungsergänzung.

Dabei werden bestimmte Nahrungsmittel und Nahrungsmittelkombinationen basierend auf wissenschaftlichen Erkenntnissen zur Unterstützung der Behandlung eingesetzt. Der behandelnde Arzt oder Therapeut informiert den Patienten über den gezielten Einsatz von Nahrung und fördert somit die Compliance auf Ernährungsebene. Ein Beispiel im gezielten Einsatz von Lebensmitteln innerhalb der klinischen Psychoneuroimmunologie ist Curcuma (auf deutsch Gelbwurz). Breit angelegte klinische Studien beschreiben beispielsweise eine anti-entzündliche Wirkung auf das Immunsystem und eine regenerative Wirkung auf das Nervensystem. Curcuma kann in der wissenschaftlich beschriebenen Dosierung sowohl als Gewürz in Rezepten eingebaut werden, als auch durch ein standardisiertes Präparat eingenommen werden. So verschmelzen Nahrung und Therapie.

Veränderungen in der Thermoregulation

In der Lösung von Entzündungsprozessen wird seit mehreren Jahren immer wieder die Rolle von Fieber, bzw. Fieberähnlichen Reaktionen beschrieben. Bei depressiven Patienten zum Beispiel konnte nicht nur der Zusammenhang zu einer chronischen Entzündung dargestellt werden sondern auch Veränderungen in der Thermoregulation mit einer vorwiegend erhöhten Körpertemperatur. In ersten klinischen Projekten beeinflusste man diese Komponenten mittels moderater Ganzkörperhyperther-

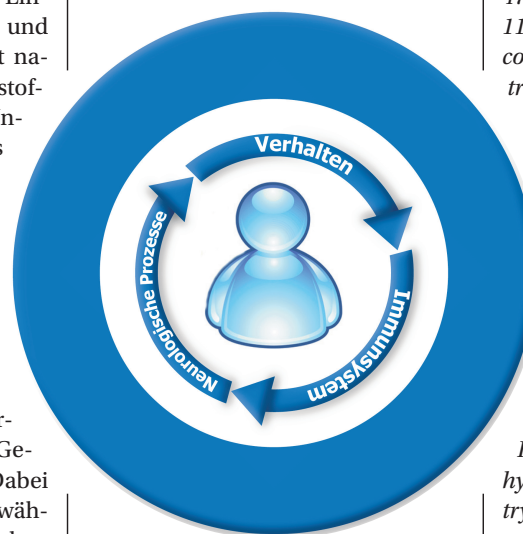


Abb. 1: Psychoneuroimmunologie

mie. Durch die Erwärmung der Haut (Infrarot-Strahler Heckelbett 2000) auf über 40°C erhöhte sich die Kerntemperatur bis auf 39°C. Mit dieser einmaligen, fieberähnlichen Behandlung löste sich der depressive Zustand und hielt über eine Beobachtungszeit von 70 Tagen an. Auch eine Senkung der zirkadianen Körpertemperatur konnte beobachtet werden.

Zusammenfassung

Die klinische Psychoneuroimmunologie ist als interdisziplinäre Therapiemethode zu sehen, die eine Brücke zwischen Theorie und Praxis im klinischen Alltag schlägt. Sie ori-

entiert sich dabei an den wissenschaftlichen Erkenntnissen verschiedener medizinisch-naturwissenschaftlicher Fachbereiche (z.B. Immunologie, Biochemie, Neurophysiologie, Psychologie).

Literatur:

1. Belmaker, R.H. and G. Agam, Major depressive disorder. *The New England journal of medicine*, 2008. 358(1): p. 55-68.
2. Kriegebaum, C., et al., [Serotonin now: Part 2. Behavioral genetics and psychopathology]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 2010. 78(6): p. 332-42.
3. Reul, J.M., et al., The brain mineralocorticoid receptor: greedy for ligand, mysterious in function. *Eur J Pharmacol*, 2000. 405(1-3): p. 235-49.
4. De Kloet, E.R., et al., Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev*, 1998. 19(3): p. 269-301.
5. de Kloet, E.R., M. Joels, and F. Holsboer, Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci*, 2005. 6(6): p. 463-75.
6. Young, E.A., et al., Mineralocorticoid receptor function in major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2003. 60(1): p. 24-8.
7. Haroon, E., C.L. Raison, and A.H. Miller, Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology*, 2012. 37(1): p. 137-62.
8. Fairchild, G., M.M. Leitch, and C.D. Ingram, Acute and chronic effects of corticosterone on 5-HT $_{1A}$ receptor-mediated autoinhibition in the rat dorsal raphe nucleus. *Neuropharmacology*, 2003. 45(7): p. 925-34.
9. Muller, N. and M.J. Schwarz, [Immunological aspects of depressive disorders]. *Der Nervenarzt*, 2007. 78(11): p. 1261-73.
10. Oxenkrug, G.F., Tryptophan kynurenine metabolism as a common mediator of genetic and environmental impacts in major depressive disorder: the serotonin hypothesis revisited 40 years later. *The Israel journal of psychiatry and related sciences*, 2010. 47(1): p. 56-63.
11. Amat, J., et al., Medial prefrontal cortex determines how stressor controllability affects behavior and dorsal raphe nucleus. *Nat Neurosci*, 2005. 8(3): p. 365-71.
12. Amat, J., et al., Activation of the ventral medial prefrontal cortex during an uncontrollable stressor reproduces both the immediate and long-term protective effects of behavioral control. *Neuroscience*, 2008. 154(4): p. 1178-86.
13. Abdel-Fattah, A.F., et al., 5-HT $_{1A}$ and 5-HT $_{2}$ receptors mediate hypo- and hyperthermic effects of tryptophan in pargyline-pretreated rats. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 1995. 52(2): p. 379-84.
14. Abdel-Fattah, A.F., et al., Central serotonin level-dependent changes in body temperature following administration of tryptophan to pargyline- and harmaline-pretreated rats. *General pharmacology*, 1997. 28(3): p. 405-

11. Amat, J., et al., Medial prefrontal cortex determines how stressor controllability affects behavior and dorsal raphe nucleus. *Nat Neurosci*, 2005. 8(3): p. 365-71.

12. Amat, J., et al., Activation of the ventral medial prefrontal cortex during an uncontrollable stressor reproduces both the immediate and long-term protective effects of behavioral control. *Neuroscience*, 2008. 154(4): p. 1178-86.

Korrespondenz:

Kay-U. Hanusch, M.sci.
Clinical Psychoneuroimmunology
Aeskulap-Klinik
Ärztliche Ganzheitsmedizin
Gersauerstrasse 8
CH-6440 Brunnen/ Switzerland
Call: +41 41 825 4972
E-Mail: kay.hanusch@aeskulap.com
http://www.aeskulap.com
http://www.eacpni.org