Einfach abwehren? Zur Komplexität in der Psychoneuroimmunologie

Christian Schubert

Klinik für Medizinische Psychologie
Medizinische Universität Innsbruck

„Einfach zu komplex?
Medizinische Vielfalt in der Praxis begreifbar machen“
Kaiser-Leopold-Saal der Katholisch-Theologischen Fakultät
28.-29. April 2017

Einfach Psychoneuroimmunologie (PNI)

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

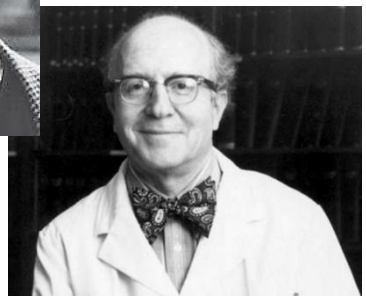
»Wie der Name des Forschungsbereiches bereits nahelegt, befaßt sich die PNI mit wechselseitigen Interaktionen zwischen dem Zentralnervensystem und dem Immunsystem« (Hennig 1998, S. VII)

»die Psychoneuroimmunologie befaßt sich mit den Wechselwirkungen zwischen dem Nervensystem, dem Hormonsystem und dem Immunsystem« (Schedlowski u. Tewes 1996, S. VII)

Paradigmatische Wende durch die PNI?

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

„Ich stelle die These auf, dass es sich bei der PNI um einen konzeptionellen Durchbruch handelt, der es ermöglicht, sich dem menschlichen Organismus, seiner Gesundheit und Krankheit von einer völlig neuen theoretischen Perspektive zu nähern.“ (George Solomon 1993)



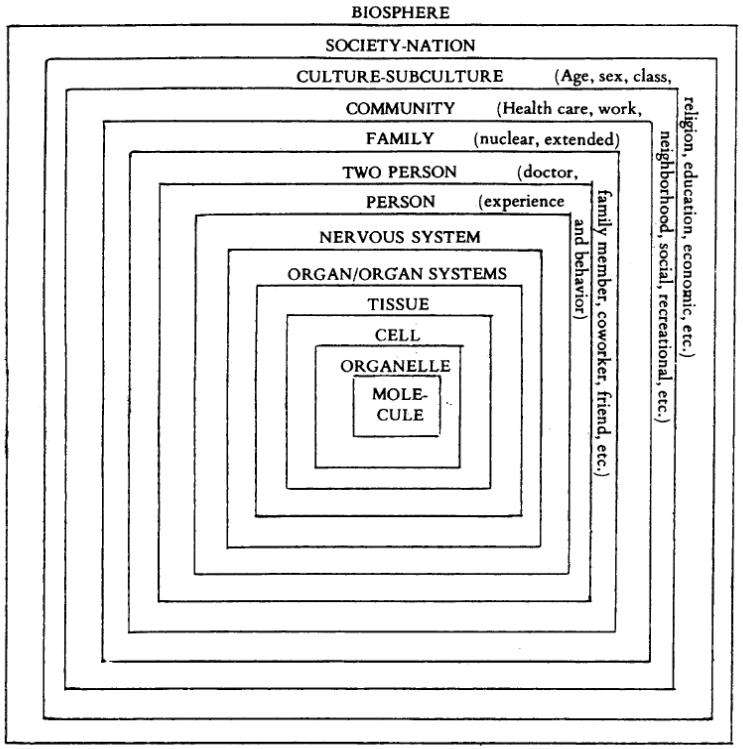
Lassen sich in der PNI-Forschung Hinweise für einen Übergang vom biomedizinischen zum biosemiotisch-systemischen (von Uexküll, Wesiack) bzw. biopsychosozialen Paradigma (Engel) erkennen?

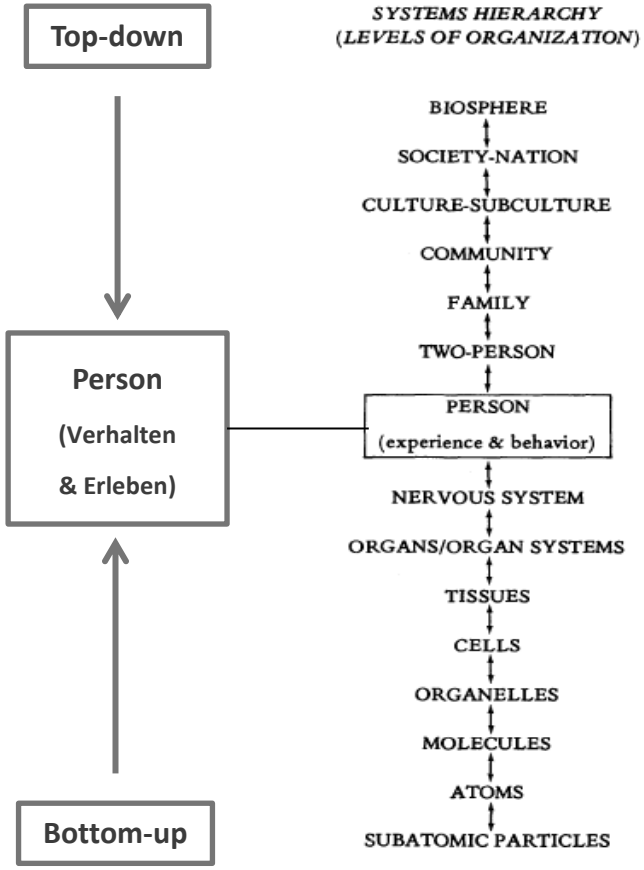
Systembegriff

Ein **System** (altgriechisch σύστεμα sýstēma, ‚aus mehreren Einzelteilen zusammengesetztes Ganzes‘) ist eine Gesamtheit von Elementen, die so aufeinander bezogen oder miteinander verbunden sind und in einer Weise interagieren, dass sie als eine aufgaben-, sinn- oder zweckgebundene Einheit bzw. als strukturierte systematische Ganzheit angesehen werden können.
(Ludwig von Bertalanffy 1968)

Biopsychosoziales Modell (Engel 1977, 1980)

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK





Komplexität

Aus dem Lateinischen: „cum“ und „plectere“

Komplexität umfasst die Merkmale:

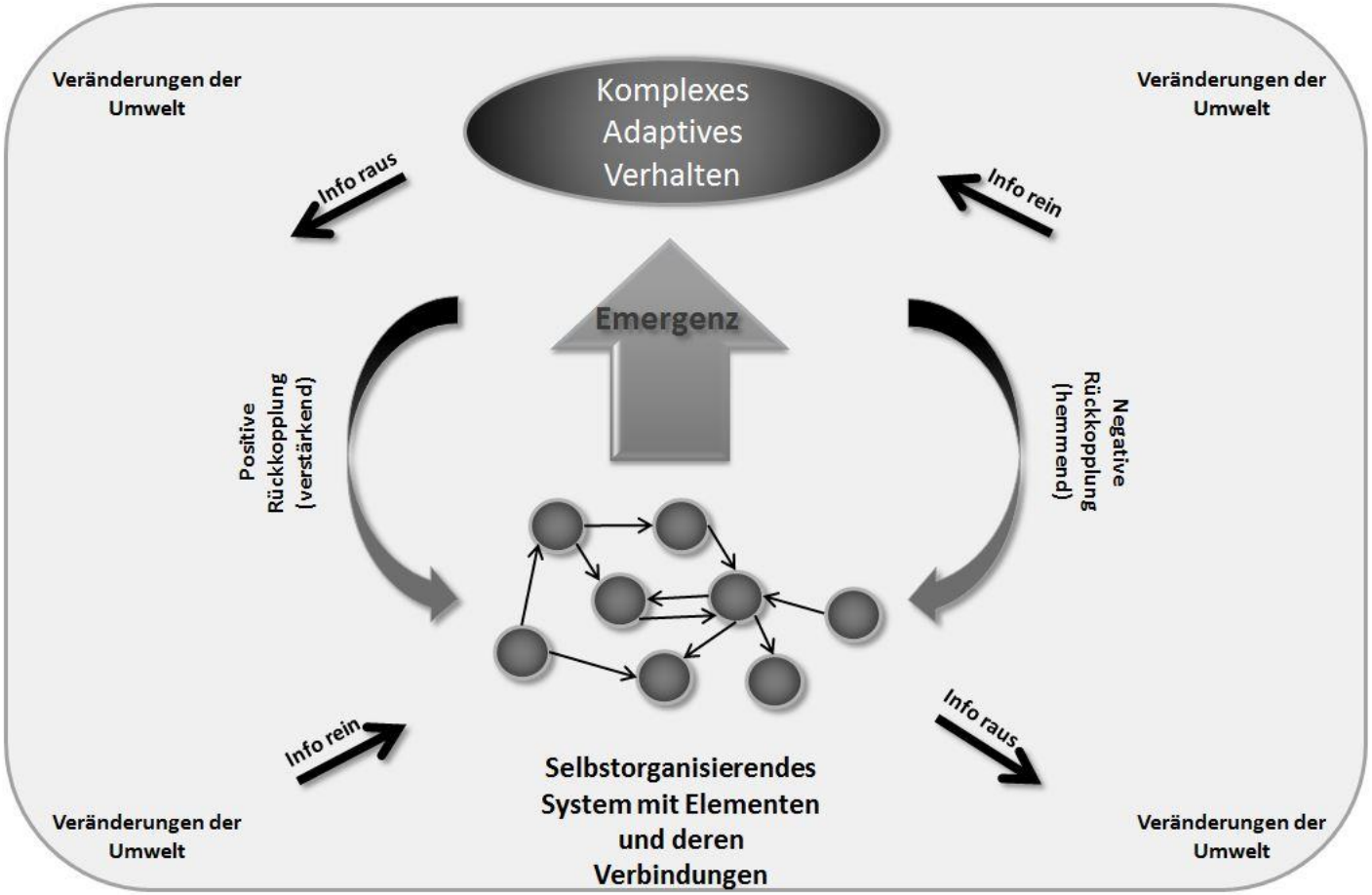
Varietät: Anzahl und Art der Elemente in einem System

Konnektivität: Anzahl und Art der Relationen zwischen den einzelnen Systemelementen

Dynamik: Unbestimmbarkeit und Unvorhersehbarkeit komplexer Systeme (Klabunde 2003).

Durch Ansteigen der drei Merkmale erhöht sich die Komplexität des Systems.

Emergenz


Veränderungen der Umwelt
Komplexes Adaptives Verhalten
Veränderungen der Umwelt
Info raus
Info rein
Emergenz
Positive Rückkopplung (verstärkend)
Negative Rückkopplung (hemmend)
Info rein
Info raus
Selbstorganisierendes System mit Elementen und deren Verbindungen
Veränderungen der Umwelt
Veränderungen der Umwelt

Einfach abwehren

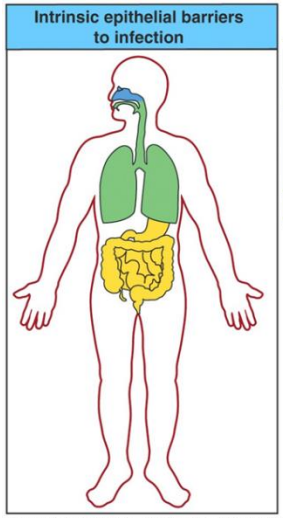
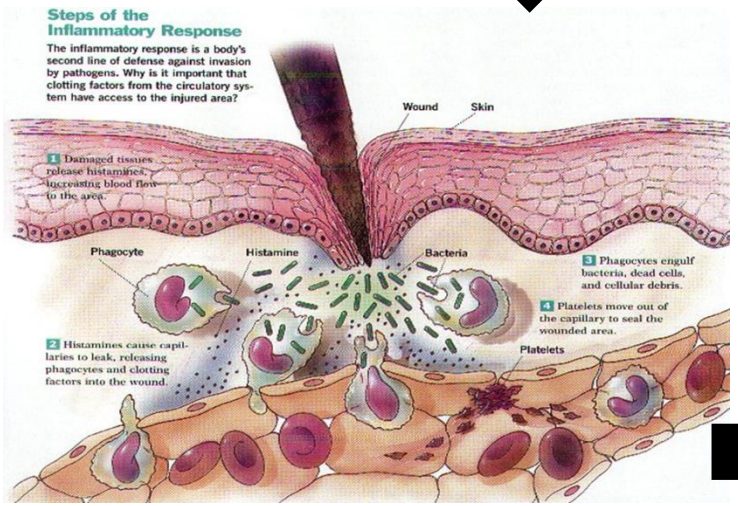
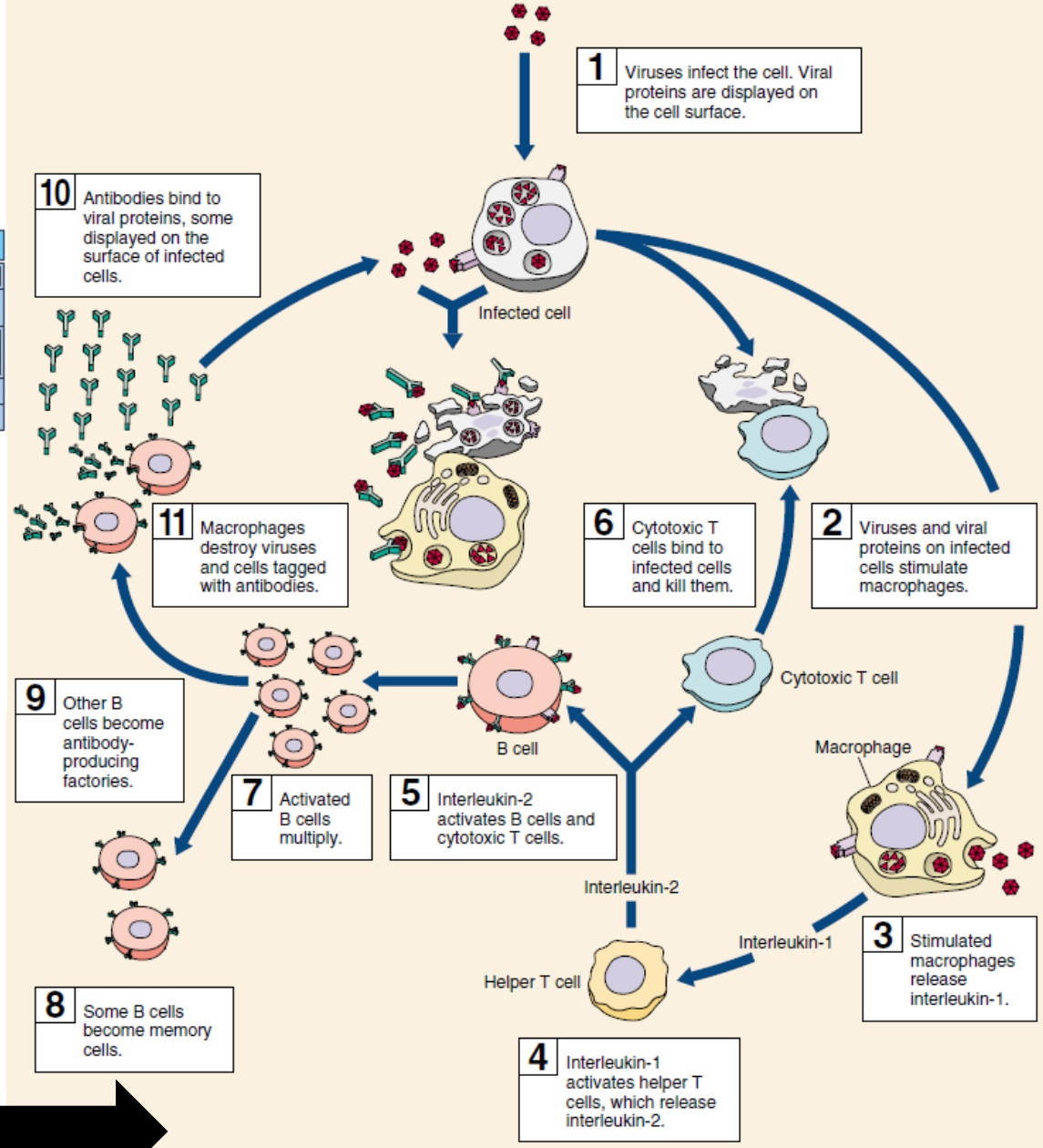


Figure 2-4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

	Skin	Gut	Lungs	Eyes/nose
Mechanical	Epithelial cells joined by tight junctions			
	Longitudinal flow of air or fluid		Movement of mucus by cilia	
Chemical	Fatty acids	Low pH		Salivary enzymes (lysozyme)
		Enzymes (pepsin)		
	Antibacterial peptides			
Microbiological	Normal flora			





Integrative Einzelfallstudien, „life as it is lived“

Biochemische Daten:

- Testpersonen sammeln über einen 4-8 wöchigen Zeitraum ihren gesamten Harn
- Auswertungen der Urinproben im Labor geben Aufschluss über immunoneuroendokrine Parameterveränderungen (z.B. Neopterin Cortisol, IL-6)

Psychosoziale Daten:

- <u>Fragebogenbatterie:</u>
  - alle 12-Stunden
  - auf das Individuum zugeschnitten
- <u>Tiefeninterviews:</u>
  - wöchentlich
  - tiefgehendes Verständnis der Person und Lebensrealität

Statistische Zeitreihenanalysen

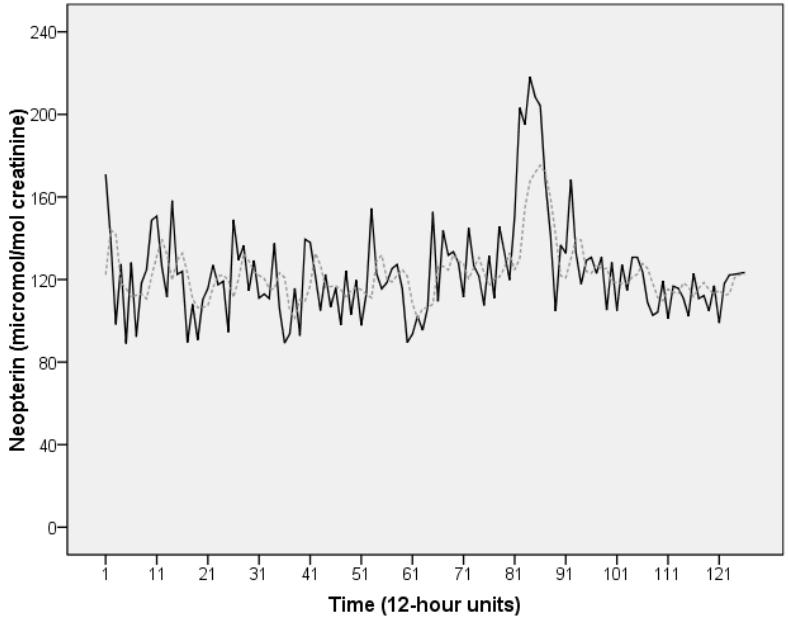
→ Berechnung der wechselseitigen Zusammenhänge der Stresssystemvariablen über die Zeit hinweg,...

Schubert et al. 1999, 2003, 2006, 2012, 2015

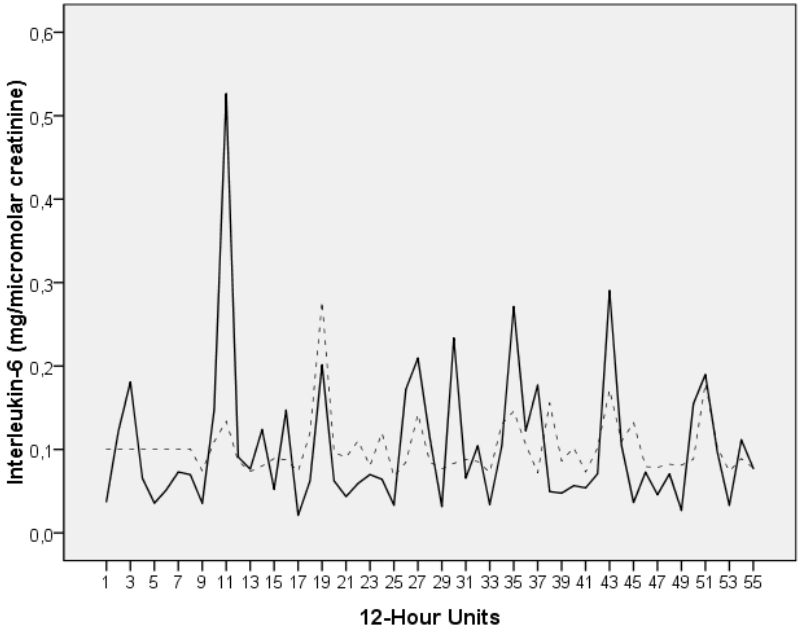
Dynamische Veränderung der Immunologie im Alltag (Schubert et al. 2012)

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

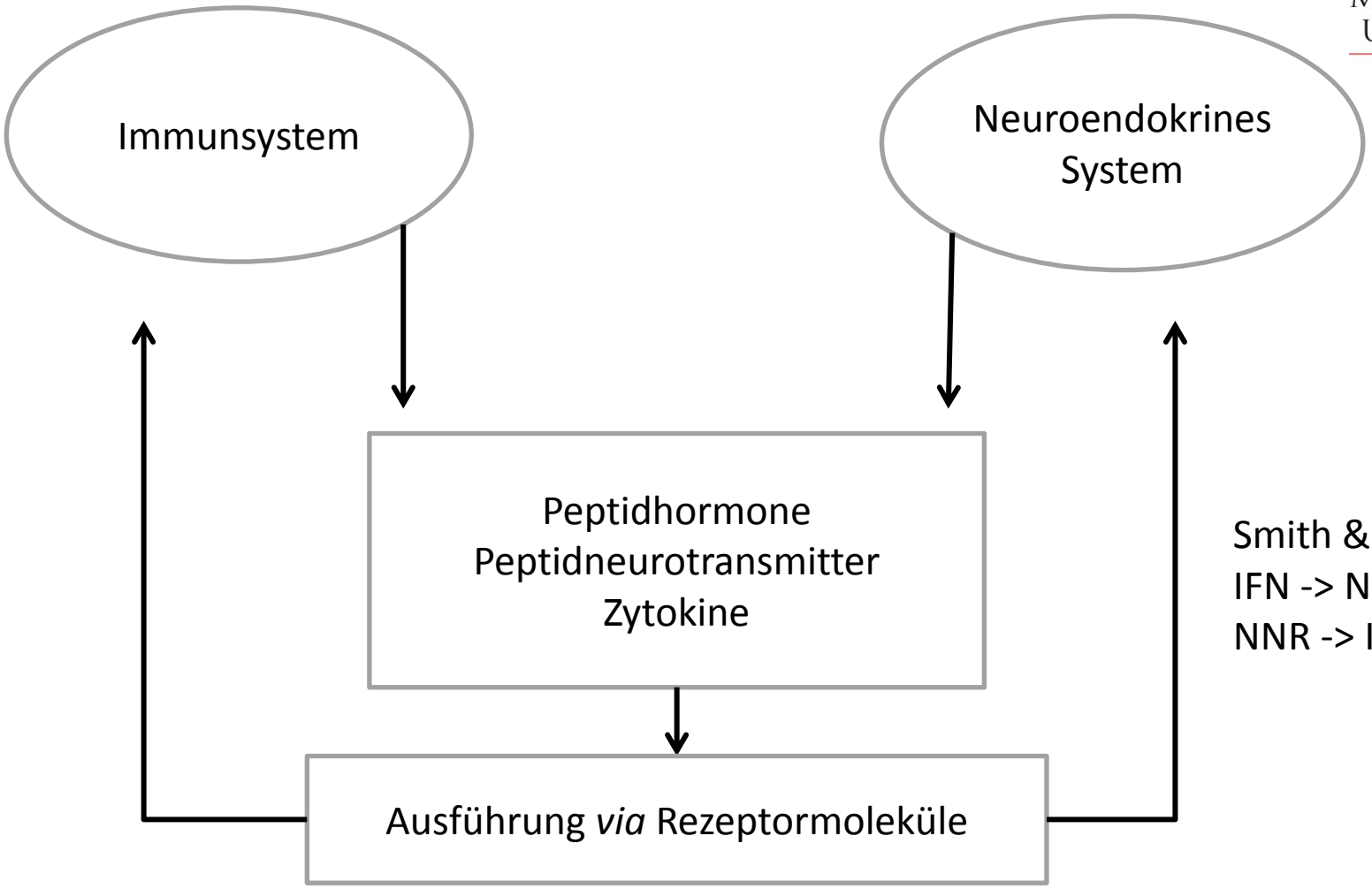
Neopterin, gesund, 25a



Interleukin-6 (IL-6), Brustkrebs, 49a

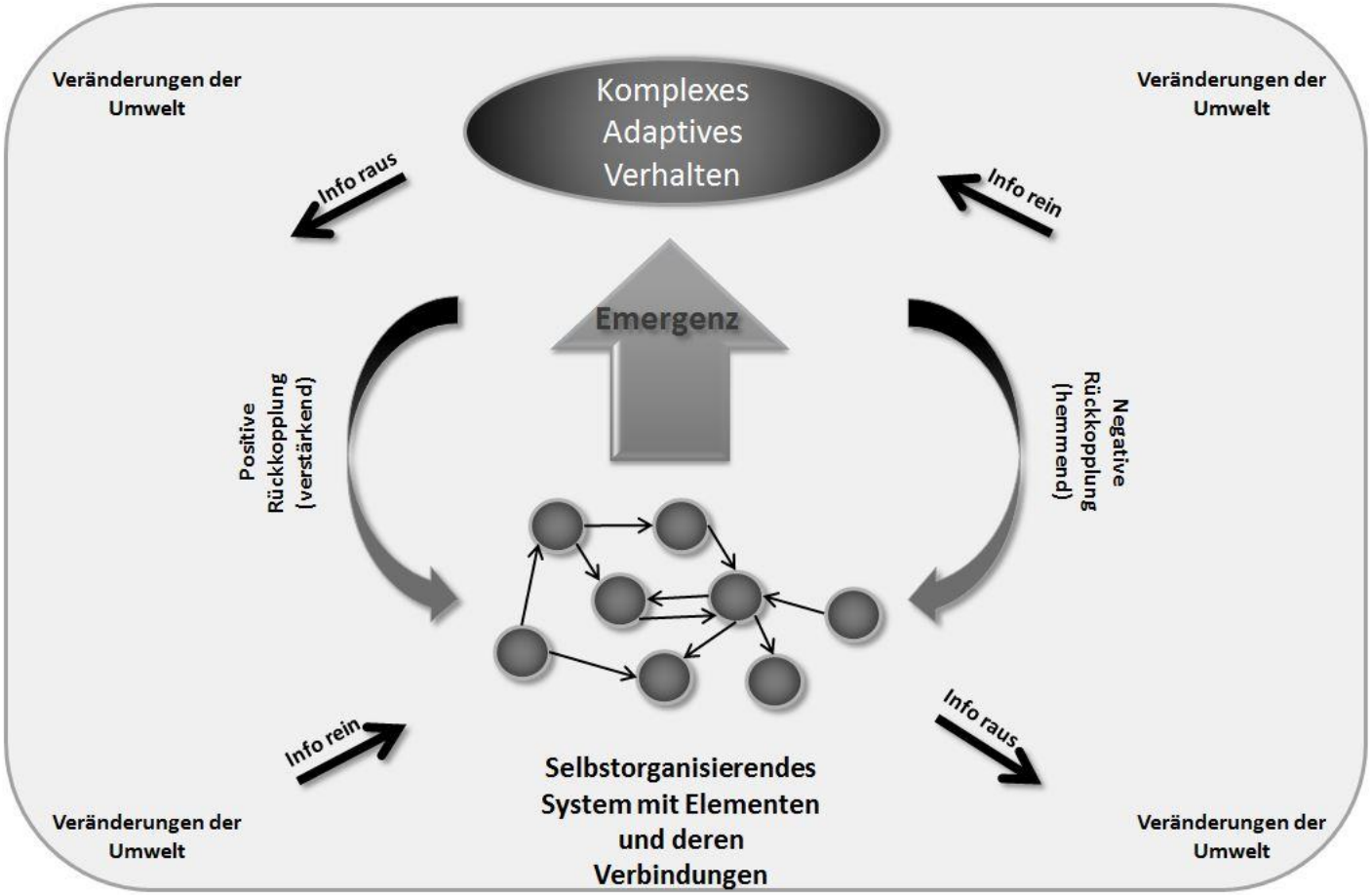


Gemeinsame biochemische Sprache (Blalock 1994)



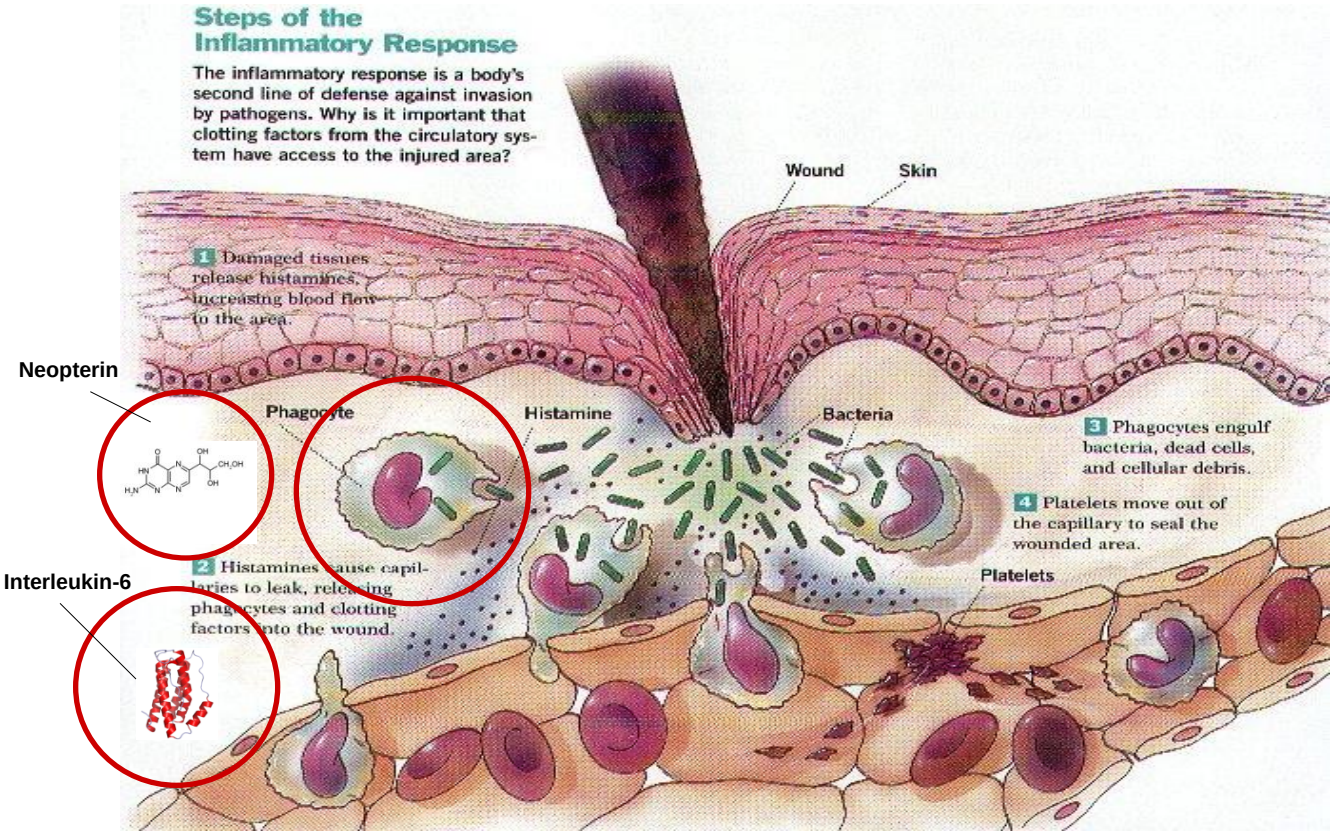
Smith & Blalock:
IFN -> NNR -> Cortisol
NNR -> IFN

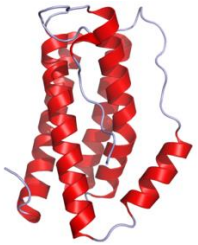
Emergenz


Veränderungen der Umwelt
Komplexes Adaptives Verhalten
Veränderungen der Umwelt
Info raus
Info rein
Emergenz
Positive Rückkopplung (verstärkend)
Negative Rückkopplung (hemmend)
Info rein
Info raus
Selbstorganisierendes System mit Elementen und deren Verbindungen
Veränderungen der Umwelt
Veränderungen der Umwelt

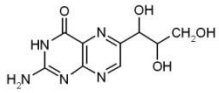
Entzündung

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK



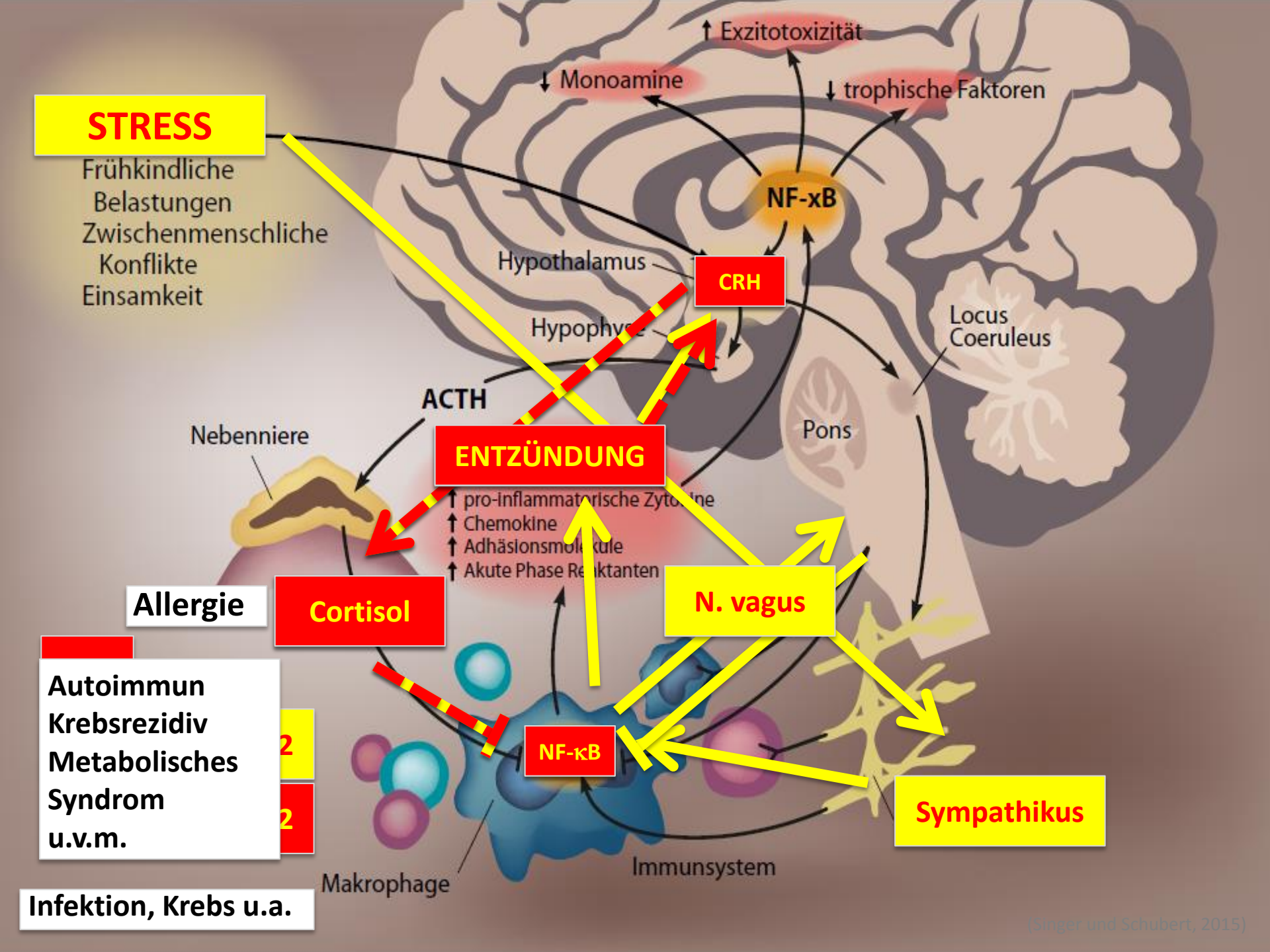


Interleukin-6 (IL-6)



Neopterin

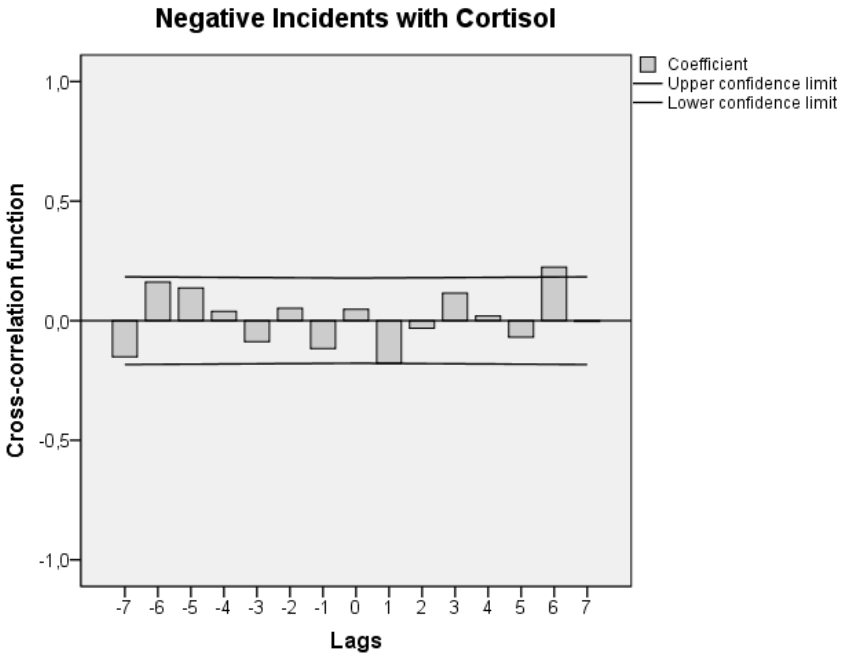
und viele andere Entzündungsindikatoren und -mediatoren

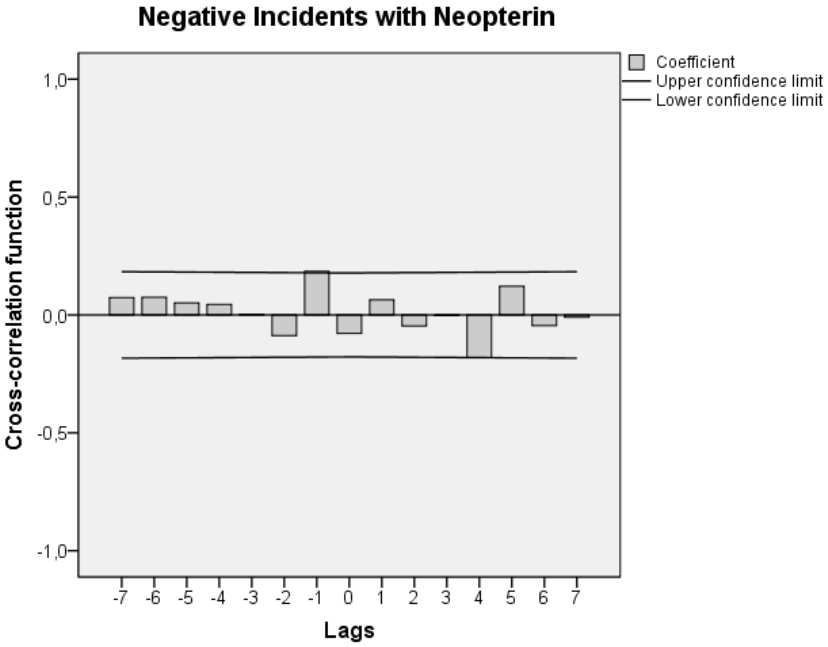


(Singer und Schubert, 2015)

Emotional bedeutsame Alltagsstressoren sind mit zyklische Stresssystem-Reaktionen verbunden (Schubert et al. 2012)

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK





Aversive Kindheitserfahrungen und Entzündungs-progredienz im frühen Erwachsenenalter (Miller & Chen, 2010)

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

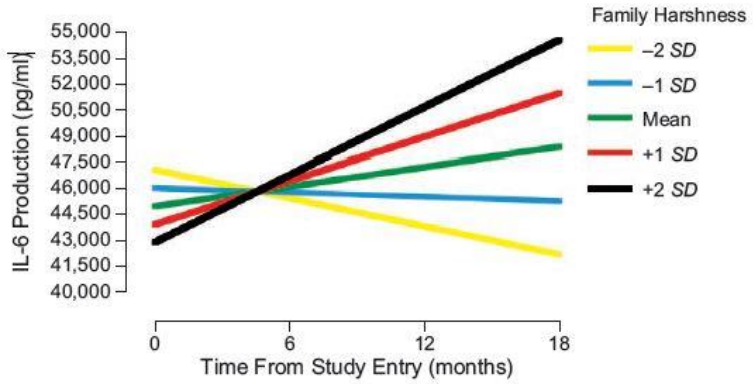
- 135 junge Frauen (Ø 17 J) aus „harschem“ und normalem Familienklima
- 4x Messungen inflammatorischer und psychologischer Parameter innerhalb von 1,5 Jahren
- H1: Frauen aus harschem Familienklima weisen höhere inflammatorische Werte und eine gesteigerte Glucocorticoidresistenz auf

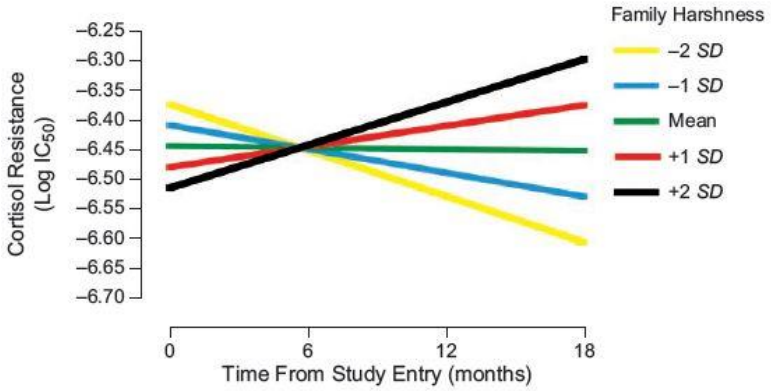
Baseline (T0):
„Family Harshness“
Immunparameter
Kontrollvariablen

T1-T3:
Immunparameter
Bio-psycho-sozialer Stress
Kontrollvariablen

6 Monate | 6 Monate | 6 Monate

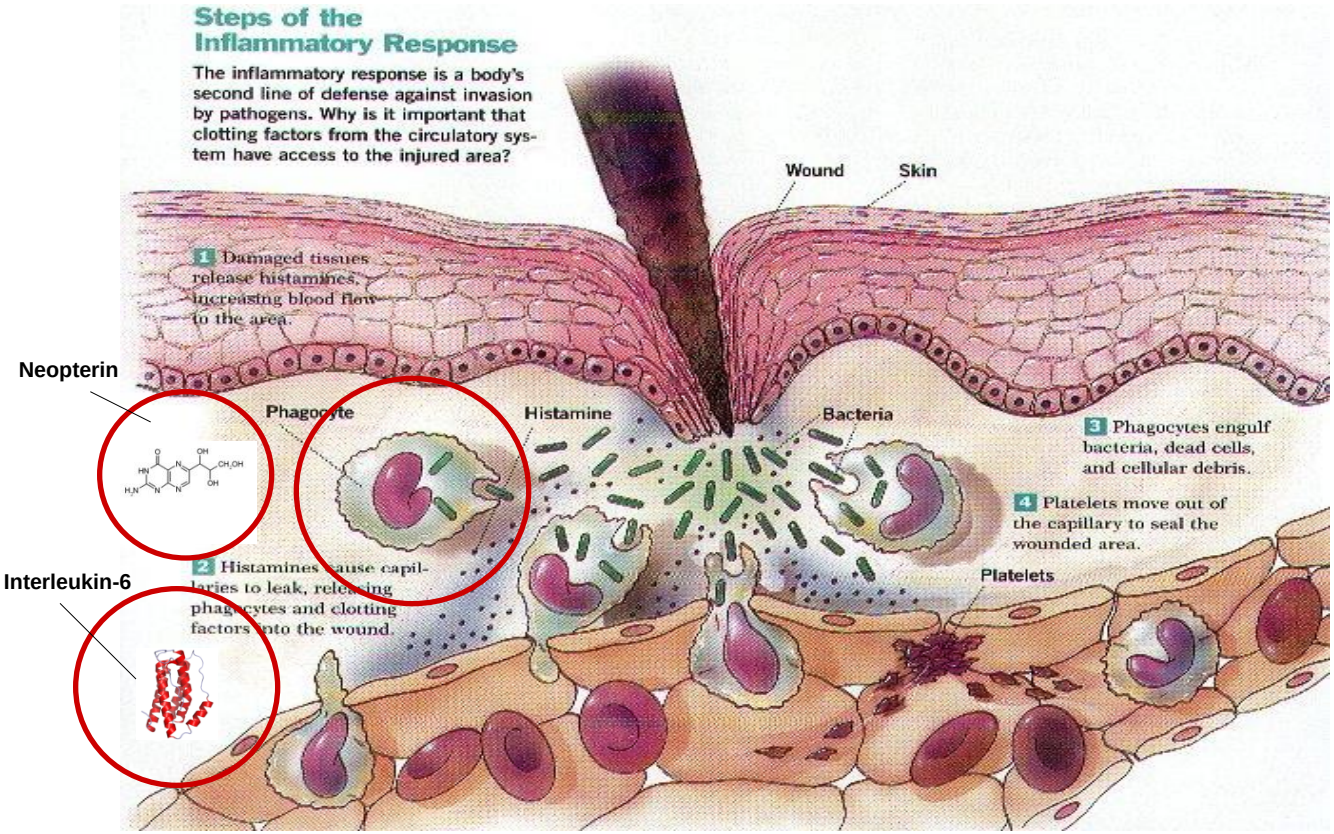
T0 → **T1** → **T2** → **T3**

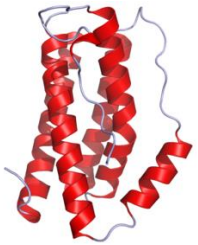




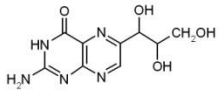
Entzündung

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK





Interleukin-6 (IL-6)

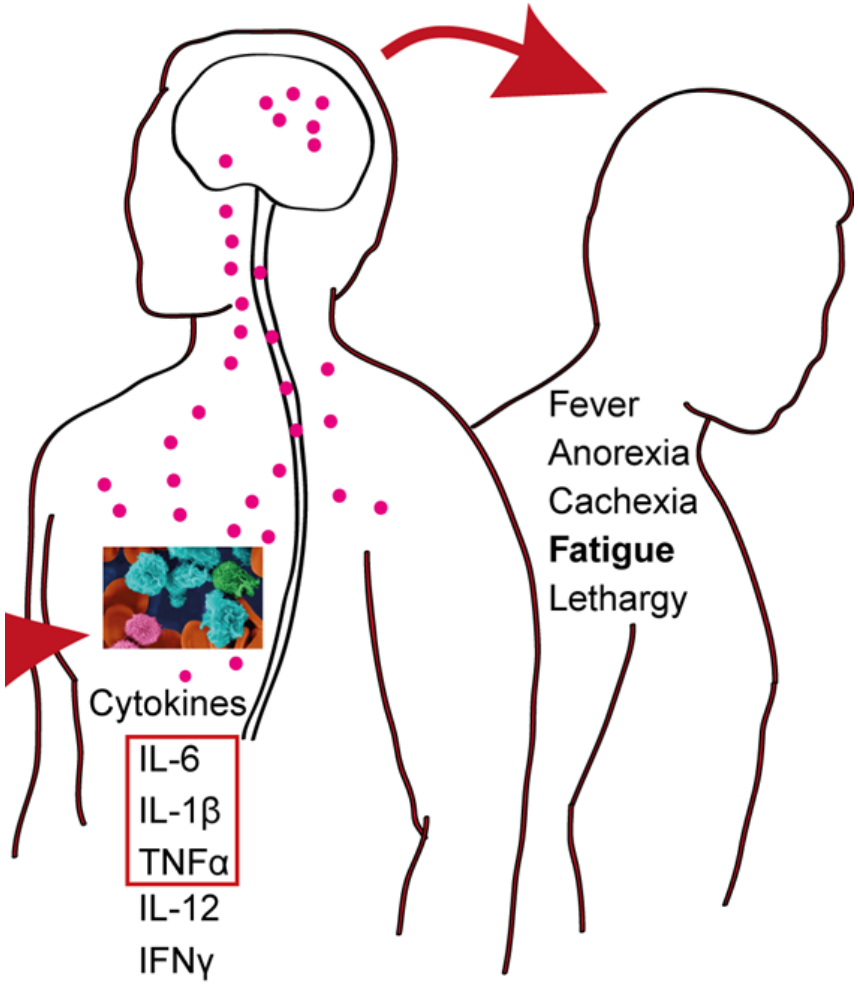


Neopterin

und viele andere Entzündungsindikatoren und -mediatoren

Sickness Behaviour (Dantzer et al. 2008)

- Pro-inflammatorische Zytokine passieren die Blut-Hirn-Schranke und verändern Erleben und Verhalten
- Krankheitsgefühl im Fall einer entzündlichen Reaktion (z.B. Infektion)
- Symptomkonstellation:
  - **Neurovegetative Symptome**: Erschöpfung, Appetitverlust, Schlafstörungen
  - **Neuropsychiatrische Beschwerden**: Traurigkeit, Interessenslosigkeit, kognitive Störungen
  - **Soziale Veränderungen:** nervale Sensibilität für soz. Rückzug, soz. Bedrohung, soz. Belohnung

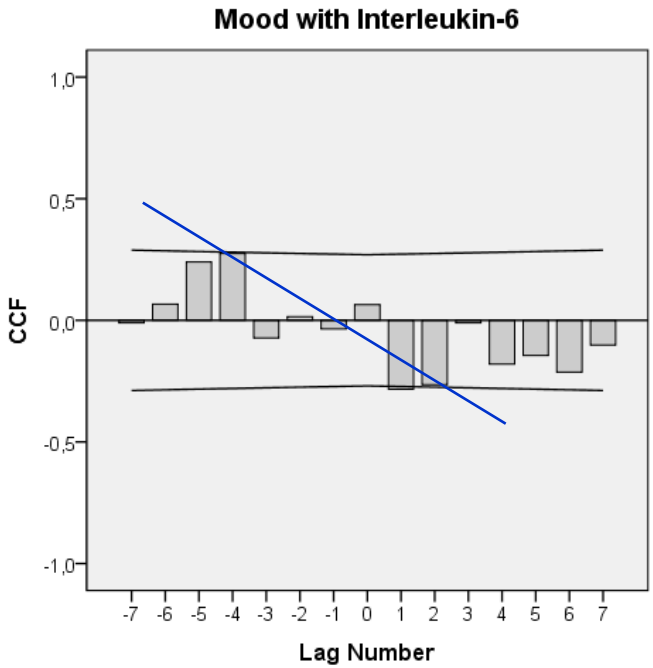


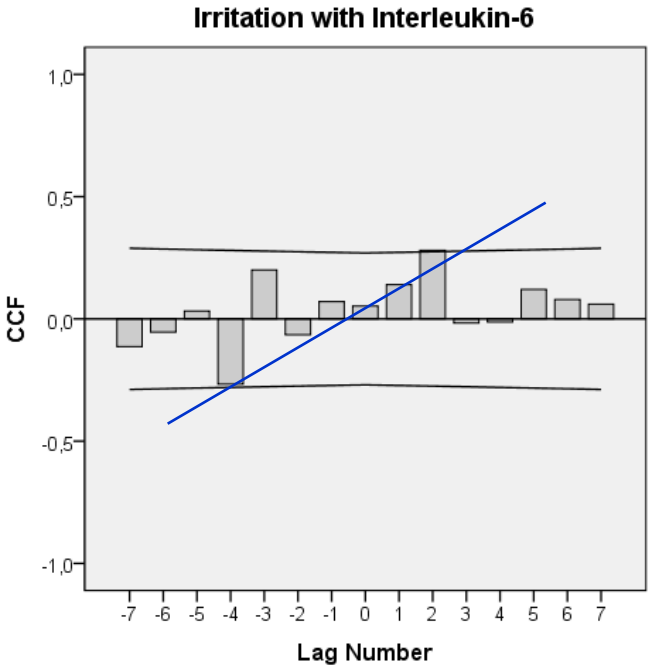
Entzündung „bio-psycho-sozial“

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

- **Biologisch:** Entzündungsproteine sind direkt (z.B. Zerstörung der Erreger) und indirekt (z.B. Rekrutieren von Immunzellen aus dem Knochenmark, acute phase response, Fieber) an der Vernichtung der Erreger beteiligt
- **Psychologisch:** Entzündungsassoziierte Veränderung von Erleben und Verhalten in Richtung depressiver Verfassung (sickness behavior), Energiesparen
- **Sozial:** Beziehungen werden entzündungsassoziiert einerseits aus Schutz vor weiteren Infektionen/Verletzung gemieden und andererseits zur Unterstützung und Pflege der eigenen Person eher an sich herangelassen

IL-6-Levels triggern positive Affekte („Health Behavior“)



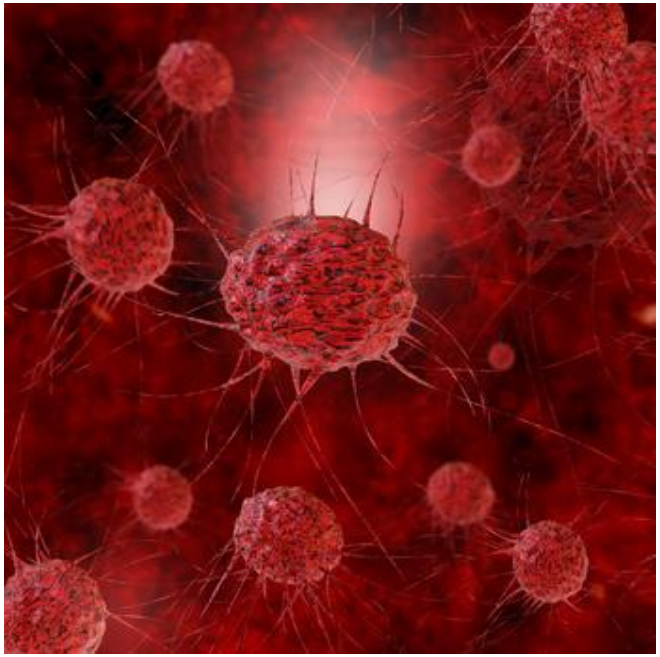


Schubert u. Hagen eingereicht

Immunologischer 6. Sinn (Blalock 2005)

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

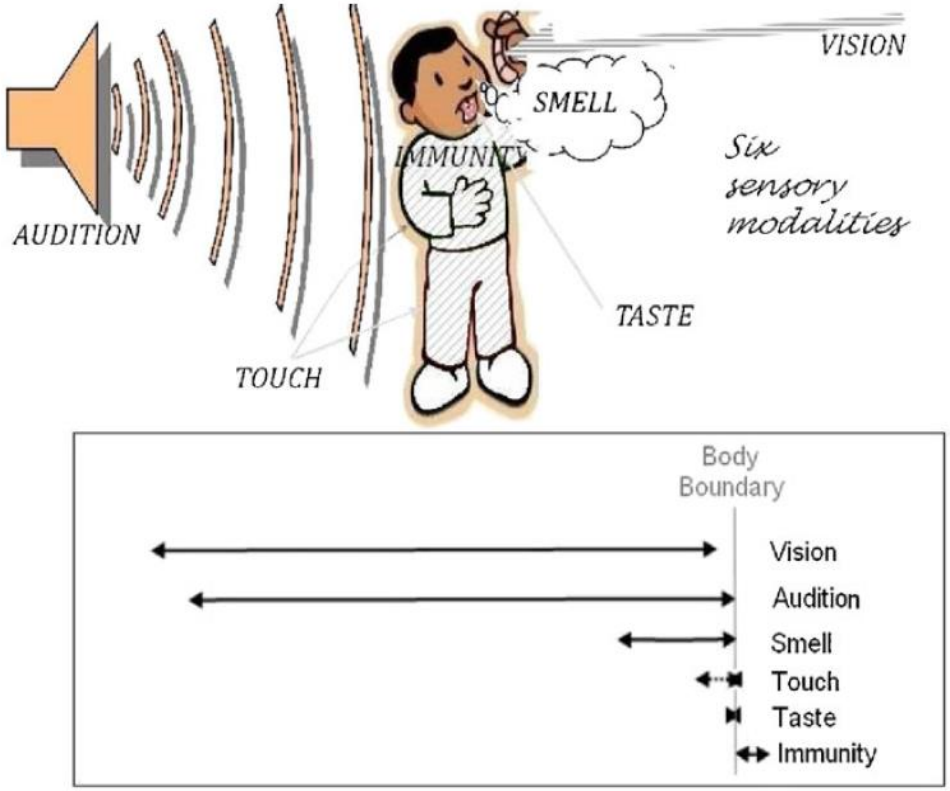
- Lymphozyten und natürliche Killerzellen patrouillieren als zellständige sensorische Organe ständig durch den Organismus
- spüren antigene Strukturen auf und leiten die Information via „immunologischer Synapse“ (N. Vagus, Area Postrema) in das ZNS weiter
- Mit dem (immunologischen) 6. Sinn „spürt“ man schon sehr früh, dass eine Erkrankung im Anflug ist



Quelle: www.lymphozyten-info.de

6 Sinne für die „immunologische“ Abwehr

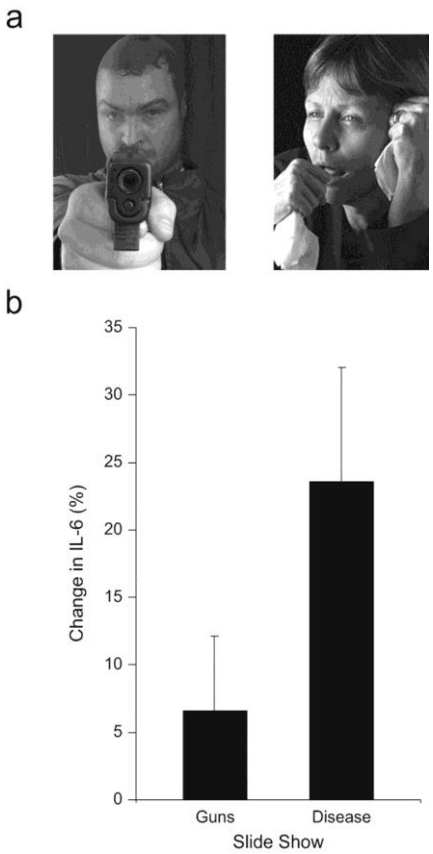
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK



Entzündungsanstieg beim bloßen Betrachten von erkrankten Personen (Schaller et al. 2011)

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

- Der Mensch bekämpft nicht nur biologisch (**Immun**zellen, Zytokine etc.) pathogene Umgebungsreize, sondern auch mit seiner Persönlichkeit und seinem Verhalten (**behavioral**)
- 28 Probanden wurden zunächst neutrale Fotos und danach
  Fotos mit dem Thema Krankheit (Testbedingung)
  oder
  Fotos mit einer auf den Probanden gerichteten Pistole (Kontrollgruppe) vorgelegt
- Leukozyten der „Krankheitsgruppe“ setzen *in vitro* signifikant mehr Interleukin-6 (IL-6) frei als jene der „Pistolengruppe“

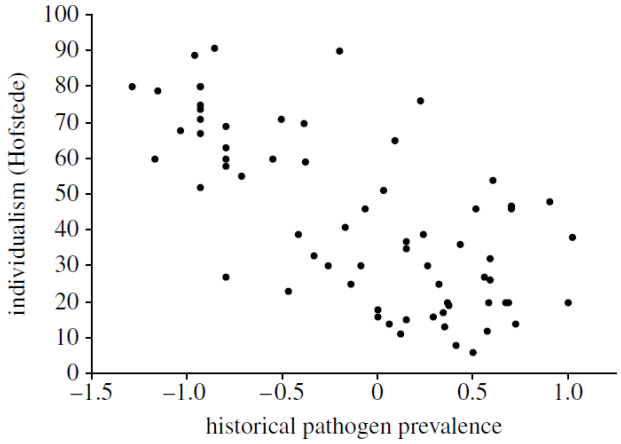


Verringerter Individualismus in Regionen mit erhöhter Pathogenprävalenz (Fincher et al. 2008)

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

- **Kollektivismus** = Wohlergehen des Kollektivs als höchste Priorität; Tendenz zu *Konformität*, *Tradition*, *Zusammenhalt*, *Abschottung*
- **Individualismus** = eigenes Wohlergehen als höchste Priorität; größere *Toleranz*, Ermutigung zur *Abweichung* vom *Status Quo*
- **H1**: **Kollektivismus** (gegenteilig zum Individualismus) dient als eine Art **Erregerabwehr** und tritt in Populationen mit höherer Erregerprävalenz auf

- **Korrelation Prävalenzdaten** (National Geographic Society/alte Atlanten) und **Wertesysteme** (Individualismus/Kollektivismus aus 4 bereits veröffentlichten, kulturübergreifenden Befragungen)



Abwehr und Heilung bio-psycho-sozial

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

	Sickness Behavior (Regeneration, Heilung)	Behaviorales Immunsystem (Schutz, Abwehr)
Biologisch	Entzündliche Heilungsreaktion	Immunzellen wehren Fremdantigene ab
Psychologisch	Depressionsähnliches Erleben und Verhalten zum Einsparen von Energie	Abwehrendes Erleben (z.B. Ekel, Furcht) und Verhalten (z.B. Flucht)
Sozial	Aufsuchen von vertrauten Personen zur Pflege und Unterstützung	Abschottung vor Fremden (z.B. Kollektivismus)

Fazit

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

- Eine biosemiotisch und systemisch ausgerichtete Psychoneuroimmunologie kann den Anforderungen des **biopsychosozialen Paradigmas** entsprechen

- Mechanistisch gesehen existieren Ligand-Rezeptor-Verbindungen, die für einen **komplexen, multisystemischen** und **multidirektionalen Informationsaustausch** zeichnen („Gemeinsame biochemische Sprache“, „Immunoneuroendokrines Netzwerk“)

- Bei der Anpassung des Menschen an soziale Wirklichkeiten treten **ähnliche dynamische Gestalten** zwischen biologischen, psychologischen und sozialen Entitäten auf („Sickness Behavior“, „Behaviorales Immunsystem“)

- Die Erforschung komplexer biopsychosozialer Phänomene in der Medizin benötigt eine **grundlegend veränderte Forschungsmethodologie** (u.a. Einzelfall, qualitative Methoden, Zeitreihenanalyse)

Psychoneuroimmunologie im Lauf des Lebens

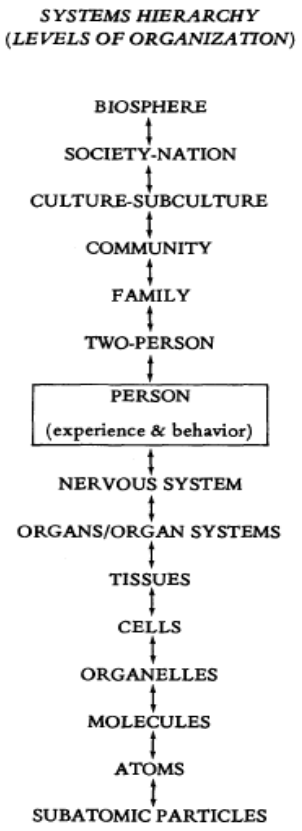
Innsbruck
14.–16.09.
2018

Das Unsichtbare hinter dem Sichtbaren - Wege zu einer personalisierten Medizin

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

Abwehr bio-psycho-sozial

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

- **Biologisch:** Immunsystem schützt vor Infektion, unterstützt Wundheilung, überwacht Zellentartung etc.
- **Psychologisch:** Z.B. Furcht und Ekel schützen den Menschen vor verdorbenem Material (Schaller et al. 2010)

  (**Psychosozial?:** Psychodynamische Abwehr, z.B. Verdrängung, Verleugnung)
- **Sozial:** Z.B. Mehr Kollektivismus in erregerreichen Regionen (Fincher et al. 2008)