



---

**38. Kongress der Ärztekammer Nordwürttemberg  
vom 31. Januar bis zum 2. Februar 2003 in Stuttgart**

**B 12**

**ZUSAMMENSPIEL VON NEUROTRANSMITTERN UND  
ZYTOKINEN INNERHALB UND AUSSERHALB DES  
ZENTRALEN NERVENSYSTEMS**

Helga Susanne Haas

Institut für Pathophysiologie, Heinrichstrasse 31a, 8010 Graz, Austria

Tel. +43 316 380 7671

FAX +43 316 380 9640

E-Mail: [helga.haas@kfunigraz.ac.at](mailto:helga.haas@kfunigraz.ac.at)

## **Inhalt**

1. Einleitung
2. Stress und Immunsystem
3. Das immunoendokrine Feedback
4. Das Zusammenspiel von Neurotransmittern und Zytokinen im zentralen Nervensystem
5. Das Zusammenspiel von Neurotransmittern und Zytokinen im peripheren Immunsystem
6. Die Rolle von Glutamat im Zusammenspiel zwischen Nervensystem und Immunsystem
7. Klinische Relevanz

## 1. Einleitung

Die Psychoneuroimmunologie (PNI) befasst sich mit dem wechselseitigen Dialog zwischen Immunsystem, Hormonsystem, zentralen und peripheren Nervensystem und verbindet somit Disziplinen, die sich mit der Psyche, dem Nerven- und dem Abwehrsystem des Körpers beschäftigen. Obwohl die Vorstellung einer Einheit von Körper und Geist bereits schon in der Antike vorhanden war und die Beobachtung, dass Gesundheit und Psyche in enger wechselseitiger Beziehung stehen, jedem erfahrenen, klinisch tätigen Arzt vertraut ist, galt das Konzept der Integration von verschiedenen Organsystemen lange Zeit als "unwissenschaftlich". Die Schwierigkeiten in der Akzeptanz erklären sich einerseits dadurch, dass lange Zeit die Erforschung der zellulären und humoralen Mechanismen der autonomen Regulation des Immunsystems im Vordergrund stand. Zum anderen liegt es wohl daran, dass die experimentellen Daten der frühen Psychoneuroimmunologie oft widersprüchlich bzw. teilweise schlecht reproduzierbar waren. Den entscheidenden Durchbruch verdankt diese Disziplin den modernen molekularbiologischen Methoden, mit Hilfe derer es innerhalb der letzten 15 Jahre gelang, die funktionellen Zusammenhänge zwischen dem Immunsystem, dem Neuroendokrinum und dem Nervensystem auf naturwissenschaftlicher Basis zu definieren. Es zeigte sich, dass diese kommunikativen Organsysteme über eine gemeinsame Sprache vernetzt sind, d.h. sie bedienen sich gemeinsamer Signalträger (z.B. Zytokine/Neurotransmitter) sowie deren Rezeptoren und halten so die Homöostase unseres Organismus aufrecht. Eine Vielzahl von Hormonen, Neuropeptiden und neuronalen Überträgersubstanzen üben signifikante Einflüsse auf die Funktionen des Immunsystems aus und andererseits beeinflusst das aktivierte Immunsystem über verschiedene Mediatoren (Zytokine) die Funktionen von Neuroendokrinum und Gehirn (Ader et al. 1991, 1995; Schedlowski and Tewes, 1999; Conti et al., 2000). Die Psychoneuroimmunologie liefert somit unter anderem überzeugende und wissenschaftlich fundierte Argumente für ein neues integratives medizinisches Konzept, das psychische Aspekte, wie den Einfluss von Gedanken, Gefühlsmustern, sowie des sozialen Umfeldes des Patienten in der Therapie von somatischen Erkrankungen berücksichtigt und einbindet. (Bild 1)

## 2. Stress und Immunsystem

Ein Zusammenhang zwischen psychischem Stress und Infektionsabwehr wurde bereits sehr früh erkannt und erste wissenschaftliche Untersuchungen dazu lassen sich auch schon Anfang des 20. Jahrhunderts finden. Die Arbeiten von Ishigami (1919) z.B. zeigen das gehäufte Auftreten von Tuberkulose bei psychisch belasteten Patienten. Weiters bekannt sind die Studien von Janice K. Kiecolt-Glaser, Ronald Glaser und Kollegen, wonach nach verschiedensten Stresssituationen (Medizinstudenten in der Examensphase, die Betreuung von Angehörigen mit Morbus Alzheimer) eine signifikante Abnahme der Immunabwehr zu beobachten war (Glaser et al., 1992, 1998; Kiecolt-Glaser et al., 1996). Klassisch dabei ist die verminderte Antikörperantwort nach Hepatitis B- und Grippeimpfungen, jedoch auch Modu-

lationen der Zytokinantwort können beobachtet werden. Betreuer von Alzheimerpatienten zeigten beispielsweise verminderte Interleukin (IL)-1 $\beta$  und IL-2 Spiegel (Kiecolt-Glaser et al., 1996; Bauer et al., 2000).

Die ersten und bekanntesten Mediatoren einer Stress-induzierten Immunmodulation waren die Glukokortikoide, also die Mediatoren der langsamen Stressreaktion (second wave) = Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA-Achse). Glukokortikoide sind wichtige Immunsuppressiva und sind uns seit vielen Jahrzehnten in der Therapie von pathogenen Immunreaktionen, wie Autoimmunerkrankungen oder Überempfindlichkeitsreaktionen bekannt. Sie hemmen die Produktion und Freisetzung verschiedenster Entzündungsmediatoren und Zytokine, wie IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)- $\alpha$ , Interferon (IFN)- $\gamma$ , und den Granulozyten/Monozyten Kolonie-stimulierenden Faktor (GM-CSF). Jedoch bereits bei den Glukokortikoiden zeigt sich die Komplexität immunoendokriner Wechselwirkungen, denn Glukokortikoide können sehr wohl auch immunstimulierend wirken. Sie induzieren z.B. die Freisetzung des pro-inflammatorischen Migrations-Hemmungsfaktors (MIF) von Makrophagen (Calandra et al., 1995), und erhöhen die Immunglobulin-Synthese humaner immun-aktivierter Blutlymphozyten (Cooper et al., 1981).

Ein weiterer bekannter Mediator der Stress-induzierten Immunmodulation ist das autonome Nervensystem (Sympathikus), also der Mediator der schnellen Stressreaktion (first wave). Die Wirkung der Katecholamine wird über spezielle Oberflächenrezeptoren auf den Zielzellen vermittelt, wobei man diese aufgrund ihrer Affinität zu verschiedenen Agonisten und Antagonisten in  $\alpha$ 1-,  $\alpha$ 2-,  $\beta$ 1- und  $\beta$ 2-Adrenozeptoren unterteilen kann. Seit den 80er Jahren ist bekannt, dass die lymphatischen Organe, wie z.B. Knochenmark, Thymus, Milz, Lymphknoten, sowie die mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebe (MALT), eine starke adrenerge Innervation aufweisen, wobei die sympathischen Nervenendigungen synapsenähnliche Kontakte mit Lymphozyten bilden (Felten et al., 1987a, b). Weiters tragen die verschiedenen Immunzellen unterschiedliche Subgruppen der adrenergen Rezeptoren in unterschiedlicher Dichte und können Katecholamine auch selbst bilden (Bergquist et al., 1998; Heijnen und Kavelaars, 1999). Die Überträgersubstanzen des sympathischen Nervensystems haben somit verschiedenste Möglichkeiten Immunfunktionen zu beeinflussen – einerseits klassisch über synaptische Transmission oder Diffusion von peripheren Nervenendigungen und Aktivierung adrenerger Rezeptoren auf Immunzellen, andererseits nicht-synaptisch über nicht-neuronales Noradrenalin produziert von Immunzellen selbst. Man kann daher schon aus diesen Umständen erkennen, dass die Wirkungen der Katecholamine auf das Immunsystem sehr unterschiedlich ausfallen können.

Weitere Untersuchungen im Rahmen der Stress-Immunologie zeigten, dass neben den klassischen Regulatoren der somatischen Stressreaktion auch eine Vielzahl von anderen Neurohormonen Immunfunktionen beeinflussen können, wobei die immunmodulierenden Effekte je nach Hormon, Konzentration, Art der Immunantwort, und/oder Aktivierungszustand des Immunsystems entweder stimulierend oder supprimierend sein können. Prolaktin (PRL) und das Wachstumshormon (GH) wirken beispielsweise überwiegend immunstimulierend. Die

Effekte von  $\beta$ -Endorphin sind stark vom Stimulationsgrad des Immunsystems abhängig. Bei den Neuropeptiden wirkt Substanz P eher steigend, das Vasoaktive Intestinale Polypeptid (VIP) eher hemmend, und Neuropeptid Y (NPY) ist häufig mit Noradrenalin kolokalisiert, wodurch es noradrenerge Effekte zu amplifizieren vermag. Darüber hinaus modulieren auch noch weitere Hormone, wie das Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH) und die Gonadotropine FSH (follikelstimulierendes Hormon) und LH (luteinisierendes Hormon), verschiedenste Immunfunktionen (Schedlowski und Tewes, 1999).

Je nachdem ob psychische oder physische Stressoren also die schnelle oder langsame Stressreaktion beeinflussen, und wie der Stress vom Individuum interpretiert bzw. verarbeitet wird, werden eine Vielzahl unterschiedlicher Stresshormone in unterschiedlicher Zusammensetzung ausgeschüttet, die in der Folge das Immunsystem in unterschiedlichster Weise beeinflussen. Bei positivem Stress („Eustress“), also dort wo vermehrte Aufmerksamkeit und erhöhte Leistungsfähigkeit gefordert sind, und Stress Herausforderung und nicht Überforderung bedeutet, wird der Stressstimulus stimulierend auf das Immunsystem wirken. Lang andauernder Stress bzw. Überforderung (negativer Stress = „Distress“) hingegen bewirkt neben zahlreichen anderen somatischen Störungen eine ausgeprägte Immunsuppression. Eindrucksvoll zeigen dies z.B. die Experimente von Schedlowski et al. (1993) mit freiwilligen erstmaligen Fallschirmspringern, wobei stressbedingte Anstiege in der Zellzahl und der Funktion von Natürlichen Killerzellen (NK) beobachtet werden konnten, und diese Befunde auch signifikant mit den Noradrenalin-Plasmakonzentrationen der Versuchspersonen korrelierten. Bedeutet jedoch ein erster Fallschirmsprung für jemanden eine unproportionale physische und/oder psychische Belastung, so würden sich unter den gleichen Versuchsbedingungen gegenteilige Resultate zeigen. Untermuert wird diese These durch eine Reihe von wissenschaftlichen Untersuchungen über den Einfluss psychischer Belastungen auf das Immunsystem. Klassisch sind in diesem Zusammenhang die Studien über Depression und Stress. Patienten, die an depressiven Erkrankungen leiden, zeigen verschiedenste Formen immun-neuroendokriner Dysfunktionen, wie eine verminderte Immunantwort gegenüber Virusinfektionen (beispielsweise Herpes Zoster) (Irwin et al., 1998), Dysregulationen des autonomen Nervensystems (Veith et al., 1994), sowie eine Hyperaktivität der HHNA-Achse, die sich in einer chronischen Überproduktion von CRF und Cortisol zeigt (Nemeroff et al., 1984; O'Brien et al., 1993). Als einer der Mediatoren dieser HHNA-Achsen Überaktivität konnte hierbei IL-1 $\beta$  identifiziert werden (Maes et al., 1993). Aber auch IL-6 übt wesentliche regulatorische Funktionen sowohl im Immunsystem als auch Neuroendokrinum aus. Distress, höheres Alter, sowie Depressionen erzeugen erhöhte Serum IL-6 Spiegel (Maes et al., 1997; Lutgendorf et al., 1999; Ershler und Keller, 2000), und diese IL-6 Erhöhung wurde in letzter Zeit mit verschiedenen pathologischen Konditionen, wie z.B. lymphoproliferativen-, neurodegenerativen-, sowie kardiovaskulären Erkrankungen, in pathogenetischen Zusammenhang gebracht (Papanicolaou et al., 1998; Ershler und Keller, 2000).

### **3. Das immun-neuroendokrine Feedback**

Ein Meilenstein in der Geschichte der PNI waren die Ergebnisse von Besedovsky und Mitarbeiter in der Mitte der siebziger Jahre, die zeigten, dass die Beziehungen zwischen Immunsystem und Neuroendokrinum wechselseitig sind: d.h. einerseits beeinflussen neuroendokrine Signale Reifung und Funktion der Zellen der Immunabwehr, andererseits gibt jedoch auch das aktivierte Immunsystem Signale in Form von Zytokinen ab, die zu Änderungen der Funktion des Neuroendokrins bzw. des Nervensystems führen. Besedovsky's Gruppe (1975, 1977) hat als erste gezeigt, dass die Aktivierung des Immunsystems z.B. durch Immunisierung mit einem Fremdanigen zu einer Aktivierung der HHNA-Achse führt, was sich in einem signifikanten, vorübergehenden Anstieg der Serumglukokortikoide äußert. Glukokortikoide ihrerseits wirken bekanntlich über verschiedene Mechanismen stark immunsuppressiv, sodass sich hier eine negative Rückkopplung (feedback) mit dem Immunsystem ergibt. Die gleiche Gruppe hat in der Folge gezeigt, daß diesem Mechanismus offensichtlich ein physiologischer Stellenwert in der Fokussierung der Spezifität der Immunantwort auf das jeweilige, zur Immunisierung verwendete Antigen zukommt (Besedovsky et al., 1979), und die im Rahmen der Immunantwort ausgeschütteten Glukokortikoide die Aktivierung „verbotener“ Lymphozytenklone verhindern. Dieses Konzept ist durch unsere eigenen Untersuchungen an einem Tiermodell für Hashimoto Thyreoiditis erstmals bewiesen (Schauenstein et al., 1987) und seither in mehreren anderen Modellen für Autoimmunkrankheiten bestätigt worden (Sternberg et al., 1989; Mason et al., 1990; Hu et al., 1993). Besedovsky's Gruppe hat ausserdem den ersten Beweis geliefert, dass peripheres IL-1 als immunologischer Signalvermittler dieses Anstieges der Serumglukokortikoide fungiert (Besedovsky et al., 1986), indem es zur Aktivierung von CRF Neuronen im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus führt (Berkbosch et al., 1987). Als erster zentraler, modulierender Neurotransmitter dieses immunoendokrinen Regelkreises wurde Noradrenalin definiert (Besedovsky et al., 1983). In den folgenden Jahren konnten ähnliche neuroendokrine Effekte auch für Interferone (IFN), IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$  und leukemia inhibitory factor (LIF) beschrieben werden, wobei gleichzeitig erkannt wurde, dass alle diese Zytokine auch einen massiven Einfluss auf die Freisetzung oder den Umsatz verschiedenster anderer Neurotransmitter (z.B. Serotonin, Dopamin, GABA, Glutamat) haben, welche wiederum die HHNA-Achse modulieren (van den Pol et al., 1990; Brann et al., 1995; Raber et al., 1998; Szelényi, 2001; Petrovsky, 2001). Was den quantitativen Aspekt dieser Zytokin-Effekte angeht, ist mittlerweile bekannt, dass z.B. IL-2 ein weitaus wirksamerer Stimulus für die ACTH Freisetzung ist als der klassische Regulator Corticotropin Releasing Faktor (CRF) selbst (Karanth und McCann, 1991). Bei den Neurotransmittern wiederum kann, im Vergleich zu den klassischen Überträgern, heute immer mehr ein „Newcomer“ von neuronalen Übertragersubstanzen, nämlich Glutamat, als ebenso wichtiger Regulator immunologischer, wie auch neuroendokriner Funktionen angesehen werden (van den Pol et al., 1990; Brann et al., 1995; Haas, H.S., in Arbeit).

#### **4. Das Zusammenspiel von Neurotransmittern und Zytokinen im zentralen Nervensystem**

Im letzten Jahrzehnt hat sich herausgestellt, dass der Dialog mit dem Immunsystem nicht nur auf den Hypothalamus und die nachgeschalteten neuroendokrinen Achsen beschränkt ist, sondern sämtliche höhere Zentren, insbesondere die Kerngebiete des limbischen Systems, mit einbezieht. Dies gilt sowohl für Großhirnanteile, wie Hippocampus und Amygdala, als auch Teile des Zwischenhirns, beispielsweise bestimmte thalamische Kerngebiete. Bekanntlich ist das limbische System von zentraler Bedeutung für das Erleben von Gefühlen sowie für das Verhalten, das diese Gefühlsregungen begleitet. Die Einbeziehung limbischer Hirnareale in das neuroimmunologische Netzwerk rechtfertigt somit die Bezeichnung Psychoneuroimmunologie und macht die altbekannten klinischen Beobachtungen plausibel, wonach depressive Verstimmungen mit einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionskrankheiten einhergehen, und jegliche Erkrankung mit einer negativen psychischen Befindlichkeit verbunden ist, was unter dem Begriff „Krankheitsgefühl“ jedem von uns mehr oder weniger vertraut ist.

Ebenso hat sich herausgestellt, dass das Dogma des „immunprivilegierten“ Gehirns nicht haltbar ist, sondern dass auch das gesunde Gehirn dauernd von Zellen des Immunsystems überwacht wird und unter dem Einfluß von peripheren Zytokinen steht. Die wichtigsten Eintrittspforten umfassen den aktiven Transport der Zytokine über die Blut-Hirn-Schranke, Interaktionen mit endothelialen Adhäsionsmolekulan der gehirnversorgenden Blutgefäße mit nachfolgender Freisetzung zentraler Prostaglandine, sowie die Passage über die circumventrikulären Organe, die von der Blut-Hirn-Schranke ausgenommen sind (Rivest et al., 2000). Ausserdem bestehen zwischen Immunsystem und ZNS direkte nervale Verbindungen. Diese afferenten Verbindungswege beinhalten v.a. den Nervus Vagus und die Afferenzen des sympathischen Nervensystems, wobei beide Systeme in der Peripherie durch freigesetzte Zytokine, wie z.B. IL-1 $\beta$  aktiviert werden können (zusammengefasst in Haas und Schauenstein, 1997). Letztendlich am wichtigsten für neuroimmunologische Wechselwirkungen im Gehirn ist jedoch die Tatsache, dass sowohl pro-, wie auch anti-inflammatorische Zytokine und ihre Rezeptoren lokal im gesamten ZNS von Mikroglia, Astrozyten, Oligodendrozyten und auch Neuronen selbst gebildet werden können. Eine große Anzahl an Literatur belegt die Existenz von Zytokinen, insbesondere IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , sowie deren Bindungsstellen in limbischen Gehirnarealen, wie Hippokampus, die Amygdala u.a. (Haas und Schauenstein, 1997).

Hinweise für die unterschiedlichen Effekte der Interleukine auf neuronale Aktivitäten existieren ebenfalls in verschiedenen Hirnbereichen. Interleukin-1 Applikation führt beispielsweise sowohl im Hypothalamus als auch im Hippokampus zu einem erhöhten Noradrenalin-Umsatz (Zalcman et al. 1994). IL-1 und IL-6 steigern im Hippokampus sowie auch präfrontalen Kortex den Serotonin-Umsatz, während IL-2 in dieser Studie nur eine deutlich erhöhte Noradrenalin-Verwertung im Hypothalamus zur Folge hatte. Alle drei Zytokine modulierten das Dopamin-Turnover im präfrontalen Kortex, einem Hirnbereich, der besonders sensitiv auf Stresseffekte reagiert (Zalcman et al. 1994).

Zytokine modulieren jedoch noch weitere neuronale Funktionen. Klassisch hierbei ist die pyrogene Wirkung von IL-1, TNF und IL-6, wobei adrenerge, serotoninerge, aber auch cholinerge Übertragungswege involviert sein können (Luheshi et al., 1997; Rivest et al., 2000). Auch die Regulation des Schlafes sowie des Essverhaltens kann man auf Zytokinwirkungen zurückführen (Krueger et al., 1995; Takahashi et al., 1999; Plata-Salaman, 2001). Weiters beeinflussen Zytokine den Mechanismus der LTP (long-term potentiation) (D'Arcangelo et al. 1991; Tancredi et al. 1990), einen Vorgang der synaptischen Potenzierung, der v.a. bei Lernprozessen und Gedächtnis eine wichtige Rolle spielt. Ausserdem können klassische proinflammatorische Zytokine wie IL-1 und TNF- $\alpha$  neuroprotektiv wirken indem sie die exzitatorische synaptische Impulsübertragung hemmen (Yu und Shinnick-Gallagher; 1994; Strijbos und Rothwell, 1995; Gary et al., 1998; Shinpo et al., 1999; Carlson et al., 1999). Eine mögliche Erklärung für dieses scheinbare Paradoxon ist die Tatsache, dass die Wechselwirkungen zwischen Immun- und Nervensystem prinzipiell ausserordentlich ortsspezifisch sind, und maßgeblich von der jeweiligen spezifischen lokalen Mikroumgebung beeinflusst werden (McCluskey und Lamoson, 2000). Andererseits weisen verschiedene Daten darauf hin, dass proinflammatorische Zytokine nicht per se neurotoxisch wirken müssen, sondern erst nach einem intensiven Cross-talk mit anderen Rezeptoren auf der gleichen Zelle zellschädigend wirken (Venters et al., 2000).

Was umgekehrt die modulierenden Effekte der Neurotransmitter auf das Immunsystem betrifft, konzentrieren sich die meisten Untersuchungen auf das adrenerge System (Felten et al., 1998; Kohm und Sanders, 2000). So zeigt eine Reihe von Studien, dass die Besetzung bestimmter adrenerger Rezeptoren zu einer deutlichen Veränderung des Zytokinprofils im ZNS führt (zusammengefasst von Szelényi, 2001). Die Aktivierung  $\alpha$ -adrenerger Rezeptoren verbunden mit einem Abfall von cAMP (zyklisches Adenosin-Monophosphat als second messenger) hat im allgemeinen die gesteigerte Produktion pro-inflammatorischer Zytokine (IL-1, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-12) zur Folge, während die Stimulation der  $\beta$ -Adrenozeptoren über eine cAMP Steigerung eher die Bildung anti-inflammatorischer Zytokine (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10) fördert. Das bedeutet also, dass die Aktivierung des  $\alpha$ -adrenergen Systems die Zytokinbalance in Richtung T Helfer 1 (Th-1) Antworten verschiebt und dementsprechend im ZNS entzündungsfördernd sowie zellschädigend wirkt. Die Stimulation des  $\beta$ -adrenergen Systems hingegen führt zu einem Shift zu Th-2 mediierten Antworten, was sich entzündungshemmend und demzufolge zytoprotektiv auswirkt. Die klinische Bedeutung dieser speziellen neuroimmunologischer Wechselwirkung zeigt sich in weiteren tierexperimentellen Studien mit Clonidin, einem  $\alpha_2$ -adrenergen Agonisten, der klinisch als Antihypertensivum eingesetzt wird. Clonidin führt z.B. während experimentell induzierter Endotoxinämie in Mäusen zu einer deutlichen Zunahme von TNF- $\alpha$  und neutralisiert gleichzeitig die immunsupprimierende Wirkung des  $\beta$ -Agonisten Isoproterenol (Szelényi et al., 2000a). Viel weniger ist über den Einfluss anderer Neurotransmitter auf die Immunantwort bekannt, jedoch auch das dopaminerge, serotoninerge, cholinerge und GABAerge System hat ausgeprägte immunregulatorische Funktionen, die allerdings auf den ersten Blick kontroversiell und daher ziemlich verwir-

rend erscheinen. Auch der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter Glutamat, der im ZNS v.a. wegen seiner proinflammatorischen, neurotoxischen Eigenschaften bekannt ist, kann z.B. die auf Astrozyten und Mikroglia entzündungsbedingte Expression von MHC Molekülen, die über die Antigenpräsentation essentiell für die Immunstimulation sind, wieder hemmen (Lee et al., 1992).

## **5. Das Zusammenspiel von Neurotransmittern und Zytokinen im peripheren Immunsystem**

Eine wichtige Voraussetzung für einen wechselseitigen Dialog zwischen Neurotransmittern und Immunmediatoren im peripheren Nervensystem (PNS) ist, wie bereits oben erwähnt, die ausgeprägte autonome Innervation lymphatischer Organe. Neben Noradrenalin findet man aber auch noch eine Anzahl weiterer Neurotransmitter und -peptide in Immunorganen. Dazu gehören Acetylcholin, Neuropeptid Y (NPY),  $\beta$ -Endorphin, Substanz P, CGRP (calcitonin gene-related peptide), Somatostatin und VIP (Vasoactives intestinales Polypeptid) (Ader et al., 1991). Weiters ist bekannt, dass Immunzellen Rezeptoren für alle diese Liganden tragen (Carr, 1992; Blalock, 1994; Madden und Felten, 1995; Heijnen und Kavelaars, 1999), und Neurotransmitter sowie auch -peptide selbst bilden können (Weigent und Blalock, 1997; Bergquist et al., 1998; Rinner et al., 1998; Kawashima and Fujii, 2000). Wie komplex jedoch bereits die Genexpression spezieller Subgruppen adrenerger und cholinergischer Rezeptoren auf Lymphozyten sein kann, verdeutlicht eine unserer eigenen Untersuchungen am Rattenmodell (Schauenstein et al., 2000). Demgemäß variiert die Rezeptorexpression nicht nur zwischen B- und T-Lymphozyten, sondern auch zwischen dem Kompartiment aus dem die Lymphozyten isoliert wurden. Beispielsweise ist im Vergleich zu Thymus- und Milzlymphozyten die mRNA Expression in Blutlymphozyten am niedrigsten.

Ähnlich wie im ZNS können Zytokine in der Peripherie die Freisetzung verschiedenster Neurotransmitter regulieren. IL-1, IL-2, IL-6 und TNF- $\alpha$  hemmen z.B. die Sekretion von Noradrenalin von peripheren Nervenendigungen (Soliven und Albrecht, 1992; Rühl et al., 1994; Bogner et al., 1994). Umgekehrt beeinflussen periphere Neurotransmitter das Immunsystem, wobei Katecholamine in diesem Zusammenhang meist nur als Immunsuppressiva beschrieben werden. Auch diese Effekte scheinen jedoch mit einer erheblichen Komplexität behaftet zu sein. In vitro Daten sprechen dafür, dass Katecholamine primär über die Aktivierung  $\beta$ -adrenerger Rezeptoren auf das Immunsystem wirken. Demgegenüber fanden wir im Rattenmodell, dass eine experimentelle Erhöhung von Adrenalin oder Noradrenalin in vivo ausschließlich über  $\alpha$ 2-Wirkung immunsuppressiv wirkt (Felsner 1995). In Analogie zum ZNS regulieren Katecholamine auch in der Peripherie das Gleichgewicht zwischen pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen (Th1/Th2 Balance). Ausserdem wird das Zusammenwirken Neurotransmitter – Zytokinsekretion in ausgeprägter Weise von lokalen Faktoren der Mikroumgebung des Gewebes moduliert (Straub et al., 1998, 2000). Lokal freigesetztes Noradrenalin in der Milz vermag beispielsweise die IL-6 Sekretion eines benachbarten

Makrophagen individuell zu beeinflussen, wobei sich in Abhängigkeit vom lokalen Milieu (bakterienfrei, Vorhandensein von Cortisol und/oder Bakterien) und je nach Aktivierung verschiedener adrenerger Rezeptoren ( $\alpha$ 2-,  $\beta$ -Rezeptoren) entweder eine Hemmung oder Steigerung der IL-6 Freisetzung ergab. Ausserdem kann endogenes Noradrenalin seine eigene Sekretion über präsynaptische  $\alpha$ 2-Rezeptoren hemmen. Selbst die oftmals beschriebene Dominanz der  $\beta$ -Rezeptoren auf Makrophagen muß mit Vorsicht interpretiert werden. Neuere Daten beschreiben nach experimentell induzierter Endotoxinämie in Mäusen ebenso die Aktivierung von  $\alpha$ 2-Rezeptoren auf Makrophagen, was in der Folge sehr unterschiedliche Effekte auf die Zytokinsekretion haben kann (Szelényi et al., 2000a, 2000b). So kann die Induktion von  $\alpha$ 2-Rezeptoren auf Makrophagen beispielsweise die TNF- $\alpha$  Sekretion steigern, die IL-10 Freisetzung hingegen aber hemmen, wodurch sich klinisch z.B. eine durch die Einnahme eines  $\beta$ -Sympathikomimetikums entstandene Immunsuppression wieder ausgleichen ließe. Daten aus unserer Gruppe zeigen überdies, dass neben dem sympathischen Nervensystem auch der Parasympathikus ein wichtiger Regulator von Zytokinantworten sein kann (Rinner et al., 1995). Physostigmin, ein Cholinesterasehemmer und damit Parasympathomimetikum, hemmt die IL-6 Sekretion im Gegensatz zu Noradrenalin, welches die IL-6 Freisetzung steigert. So scheint es also auch im Bereich der Immunregulation einen Antagonismus zwischen Sympathikus und Parasympathikus zu geben.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Wirkungen eines einzelnen Neurotransmitters auf die Immunantwort davon abhängen, (1) welche Rezeptor-Subgruppen auf der jeweiligen Zielzelle in welcher Dichte exprimiert sind, (2) in welcher lokalen Konzentration der Transmitter vorliegt, (3) welche Rezeptor-Subgruppe hauptsächlich besetzt wurde, (4) wie das jeweilige Mikromilieu beschaffen ist und (5) welche weiteren intra- und extrazellulären Signalkaskaden in der Folge beschrritten werden. Ein Hauptproblem bei der Lösung dieser Fragen ist in vielen Fällen nach wie vor das Fehlen von Rezeptorsubgruppen-spezifischen Reagenzien - Glutamat-Effekte werden beispielsweise über 25 (!) verschiedene Rezeptoren vermittelt, was eine genaue Klärung dieser neuroimmunologischen Wechselwirkungen auch heute noch in weite Ferne rückt.

## **6. Die Rolle von Glutamat im Zusammenspiel zwischen Nervensystem und Immunsystem**

Glutamat ist der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter im ZNS und hat eine zentrale Rolle in der Regulation des neuroendokrinen Systems (van den Pol et al., 1990; Brann et al., 1995). Die Aktivierung glutamaterger Neurone in Hippocampus, Amygdala und Hypothalamus ist maßgeblich an der Stress-induzierten Modulation der HHNA-Achse beteiligt (Tocco et al., 1991; Patchev et al., 1994; Bartanusz et al., 1995; Gabr et al., 1995; Johnson et al., 2001). Auch eine durch Retrovirus-Infektion experimentell überaktivierte HHNA-Achse erscheint primär über zentrales Glutamat mediiert zu sein (Espey und Basile, 1999). Zudem

kann peripheres LPS (Lipopolysaccharid = toxischer Zellwandbestandteil Gram negativer Bakterien) sowie IL-1 $\beta$  die Glutamat Sekretion im Nucleus tractus solitarii, dem Endkern für die afferenten Bahnen des Nervus vagus, steigern (Mascarucci et al., 1998). Umgekehrt vermag die zentrale Stimulation von Glutamatrezeptoren beispielsweise die basale wie auch Stress-induzierte Sekretion von Plasma IL-6 zu modulieren (Song et al., 1996), und ist bei der Steuerung des LPS-induzierten Anstieges von Plasma Katecholaminen beteiligt (Yousef und Lang, 1994).

Als Aminosäure ist Glutamat Bestandteil von Peptiden und Proteinen. Es ist ausserdem ein wichtiges Stoffwechselprodukt und fungiert, wie neuere Daten beweisen, auch im peripheren Nervensystem als Neurotransmitter. Das Natriumsalz (Monosodium glutamate) ist als Geschmacksverstärker in der Lebensmittelindustrie bekannt. Zudem wird Glutamat von verschiedenen anderen, nicht-neuronalen peripheren Geweben als exzitatorischer Überträgerstoff verwendet (Haas und Schauenstein, in Arbeit). Glutamat wirkt prinzipiell über zwei Gruppen von Rezeptoren. Einerseits sind dies die sogenannten ionotropen Glutamatrezeptoren. Dabei handelt es sich um Ionenkanäle, die hauptsächlich Natrium, Kalium und Kalzium transportieren und bei Aktivierung zelluläre Reaktionen innerhalb von Millisekunden bewirken. Die zweite Gruppe von Rezeptoren sind die metabotropen Glutamatrezeptoren, welche über Second Messenger Systeme (cAMP, Inositoltrisphosphat) arbeiten und langsamer reagieren. Insgesamt sind zur Zeit 25 unterschiedliche Subgruppen von Glutamatrezeptoren definiert, was dieses Neurotransmittersystem zum wahrscheinlich komplexesten Signalübertragungssystem des Organismus macht.

Meine eigenen Untersuchungen befassen sich mit dem Einfluss von Glutamat auf die Funktionen von Monozyten und Makrophagen, welche bekanntlich wichtige Zytokinproduzenten sind. Unsere ersten Experimente konzentrierten sich auf den Einfluss von ionotropen Glutamatrezeptor-Agonisten/-Antagonisten auf die Phagozytosefähigkeit von menschlichen Blutmonozyten. Dabei zeigte sich, dass ein Stimulator dieser Ionenkanäle (Kainat) die Phagozytose der Monozyten steigerte, während der Antagonist (CNQX = 6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione) den gegenteiligen Effekt hatte. Da sich allerdings bei den Probanden große interindividuelle Unterschiede in der Basisphagozytose zeigten, versuchen wir gegenwärtig diese ersten Befunde an einer stabilen humanen Monozytenzelllinie (U937) zu reproduzieren. Die bisherigen Daten beweisen, dass ein Eingriff in den Glutamat – Glutamin Zyklus einen deutlichen Einfluss auf Wachstum und Funktionen dieser Zellen hat. Kultiviert man U937 Zellen ohne Glutamin, so zeigt sich, analog zu Ergebnissen von anderen (Spittler et al., 1997), ein verzögertes Wachstum verbunden mit einer Zunahme der mittleren Größe und Phagozytosefähigkeit der Zellen. Behandelt man nun diese Glutamin-frei gezüchteten U937 Zellen mit CNQX, also demselben Hemmstoff der Ionenkanäle, der bereits die Phagozytose der Blutmonozyten verminderte, so kommt es zu einer weiteren signifikanten Hemmung des Zellwachstums. In einer zweiten Serie von Experimenten untersuchen wir an einer Phagozytenlinie der Maus (RAW Zellen) den Einfluss der gleichen Glutamatreagenzien auf die Freisetzung des Chemokins MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1). Auch in diesem

Modell führte die Stimulation der Ionenkanäle mit Kainat zu einer Funktionssteigerung, also einer vermehrten Freisetzung von MCP-1, während der Hemmstoff CNQX die Sekretion hemmte. Insgesamt lassen diese Daten vermuten, dass Monozyten verschiedener Spezies in Wachstum und Funktionen von Reagenzien, die ionotrope Glutamat-Rezeptoren binden, beeinflusst werden können. Welcher spezifische Rezeptor Subtyp dabei tatsächlich involviert ist und welche Relevanz diese Effekte für die Immunabwehr *in vivo* besitzen, wird in weiteren Studien untersucht.

## 7. Klinische Signifikanz

(Tabelle 1)

Wie bereits im Tiermodell beschrieben, können Störungen des immuno-neuroendokrinen Feedbacks, also ein Ausbleiben der Glukokortikoidantwort nach Immunstimulation, für das Auftreten von Autoimmunkrankheiten prädisponierend wirken. Es gibt starke Hinweise dafür, dass Dysfunktionen in der Interaktion zwischen Neuroendokrinum und Immunsystem auch in der Pathogenese humaner Erkrankungen, wie rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematosus (SLE) und Autoimmunthyreoiditis, eine Rolle spielen (Wilder, 1995; Cutolo et al., 1999).

Ebenso stehen allergische Erkrankungen unter der strengen Kontrolle der neuroendokrinen, wie auch immunologischen Regulation (siehe Review Haas und Schauenstein, 2001). Die IgE-vermittelte Sofortreaktion im Bereich der Atemwege weist bekanntlich eine starke psychovegetative Komponente auf. So können bei entsprechender Disposition Asthmaanfälle unabhängig von Allergenkontakt lediglich durch psychische Erregungszustände auftreten. Wissenschaftliche Daten weisen in diesem Zusammenhang einerseits auf Verschiebungen in der Th1/Th2 Balance hin (Neurath et al., 2002, Stephens et al., 2002), welche Studien im ZNS zufolge deutlich durch exzitatorische Neurotransmitter beeinflusst werden können (Espey und Basile, 1999). Ausserdem werden Funktionen der Mastzellen sowie die IgE Synthese von Neuropeptiden wie auch Neurotransmittern beeinflusst (Stadler, 1994, Aebischer et al., 1994; Purcell and Atterwill, 1995).

Ähnliches lässt sich bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, wie Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn, beobachten. Nicht nur die Balance zwischen pro- und antiinflammatorischen Zytokinen ist von Bedeutung (Nielsen et al., 1996; Neurath et al., 2002), Zytokine (TNF- $\alpha$ ) beeinflussen auch das Wachstum pathogener Bakterien im Darm (Goncalves et al., 2001). Darüber hinaus wurde kürzlich beschrieben, dass ebenso Noradrenalin das *in vitro* Wachstum von human-pathogenen Gramnegativen wie -positiven Bakterien (z.B. Escherichia coli, Salmonellen oder Staphylokokken) steigern kann (Lyte und Ernst, 1992; Freestone et al., 2000; Neal et al., 2001). Daraus lässt sich ersehen, dass die klinische Verwendung adrenerger Substanzen z.B. in der Intensivmedizin im Hinblick auf immunologische Wirkungen und/oder Nebenwirkungen möglicherweise neu zu überdenken sein wird.

Ein weiteres Beispiel für die klinische Relevanz der PNI, ist die sogenannte „Psychoneuroimmunologie“ (Besedovsky et al., 1996). Ein Zusammenhang zwischen psychischer Verfassung

und Krebs wurde bereits Anfangs der neunziger Jahre in klinischen Langzeitstudien mit statistisch gesicherten Daten an postoperativen MelanompatientInnen eindeutig belegt. Hier zeigte sich, dass eine standardisierte strukturelle psychotherapeutische Behandlung einen signifikanten Effekt sowohl auf die Rezidivhäufigkeit als auch auf die mittlere Überlebensrate innerhalb eines 5-6 jährigen Beobachtungszeitraumes hatte (Fawzy et al., 1993). Neueste tierexperimentelle Daten unterstreichen auch die in der Alternativmedizin schon lange bekannte positive Wirkung der Musiktherapie bei psychisch belasteten Patienten und Krebserkrankungen. Demzufolge zeigte sich bei an Krebs erkrankten Tieren, die eine gewisse Zeit mit klassischer Musik „beschallt“ wurden, deutliche weniger Lungenmetastasen und eine erhöhte anti-Tumor Immunantwort (Núñez et al., 2002).

Einflüsse von Stress, Veränderungen des Neurotransmitterstoffwechsels, sowie immunologische Prozesse (Autoantikörper, infektiöse Ursachen, Zytokinbalancen) kommen ebenso bei einer Reihe von Erkrankungen im ZNS zum Tragen. Beispiele dafür sind Multiple Sklerose, Epilepsie, neurodegenerative Erkrankungen wie z.B. Morbus Alzheimer, sowie psychiatrische Prozesse (Depression, Schizophrenie), Suchterkrankungen (Alkohol, Drogen) und die Schmerzverarbeitung oder psychiatrische Auffälligkeiten im Rahmen von HIV-Infektionen (Watzl und Watson, 1990; Shen et al., 1994; Rivier, 1995; Tsai et al., 1995; Wise, 1996; Cole und Kemeny, 1997; Köller et al., 1997; Obrenovitch und Urenjak, 1997; Watkins und Maier, 1999; Kronfol und Remick, 2000; Evseev et al., 2001; Irwin, 2002; Raghavendra et al., 2002). Im Licht der Befunde über das Zusammenwirken immunoendokriner Wechselbeziehungen bei Depressionen sollte in diesem Zusammenhang auch das Wirkungsspektrum von Antidepressiva kritisch überdacht werden. Trizyklische- und heterozyklische Antidepressiva, Serotonin-Uptake-Blocker, Lithium und reversible Inhibitoren der Monoaminoxidase-Hemmer (RIMA) beeinflussen z.B. deutlich die Sekretion pro- und anti-inflammatorischer Zytokine (Maes, 2001). Weiters werden Erkrankungen, wie beispielsweise die Entwicklungsverlangsamungen, kognitiven- und Verhaltensdefizite bei Autismus, heute zunehmend mit neuroimmunologischen Überlegungen in Zusammenhang gebracht (Korvatska et al., 2002). Genauso wird vermehrt der Einfluss viraler Infektionen während einer Schwangerschaft auf eine mögliche Entwicklungsstörung des kindlichen Gehirns diskutiert (Patterson, 2002).

Zusammenfassend kann man erkennen, dass die PNI interessante neue Einblicke in das physiologische und pathophysiologische Zusammenwirken ursprünglich unabhängig beschriebener Organsysteme (Gehirn, Neuroendokrinum, Immunsystem) liefert. Die therapeutische Anwendung psychoneuroimmunologischer Forschungsergebnisse steht jedoch, abgesehen von wenigen Ausnahmen, noch am Anfang. Das zentrale Problem liegt in der außerordentlich hohen Komplexität der beteiligten Systeme sowie in der Tatsache, dass die Empfindung psychisch emotionaler Faktoren immer individuell unterschiedlich und primär nicht vorhersehbar ist. Auswege aus diesem Dilemma könnten einerseits neuere molekularbiologische Untersuchungsmethoden bieten, die die simultane Untersuchung einer Vielzahl von Parametern im Sinne von „pattern recognition“ erlauben, wie z.B. cDNA arrays und Pro-

teomics, andererseits in der Einführung von multiparametrischen Messmethoden zur Erfassung der individuellen Stressbereitschaft bestehen.

Nicht zuletzt ist ein besseres Verständnis dieser Zusammenhänge ein weiterer Schritt zu einer „menschlicheren Medizin“, in der nicht bloß ein Organ erkrankt, sondern die gemeinsame Sprache von Körper und Geist wieder entdeckt wird und der Mensch wieder Mensch sein kann.

## Literatur

Ader, R., Felten, D.L. and Cohen, N. (1991) *Psychoneuroimmunology*. Second Edition. Academic Press, Inc.

Ader, R., Cohen, N. and Felten, D. (1995) *Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system*. *Lancet* 345, 99-103.

Aebischer, I., Stampfli M.R., Zurcher, A., Miescher, S., Urwyler, A., Frey, B., Luger, T., White, R.R. and Stadler, B.M. (1994) Neuropeptides are potent modulators of human in vitro immunoglobulin E synthesis. *Eur. J. Immunol.* 24, 1908-1913.

Bartanusz, V., Aubry, J.M., Pagliusi, S., Jezova, D., Baffi, J. and Kiss, J.Z. (1995) Stress-induced changes in messenger RNA levels of N-methyl-D-aspartate and AMPA receptor subunits in selected regions of the rat hippocampus and hypothalamus. *Neuroscience* 66, 247-252.

Bauer, M.E., Vedhara, K., Perks, P., Wilcock, G.K., Lightman, S.L. and Shanks, N. (2000) Chronic stress in caregivers of dementia patients is associated with reduced lymphocyte sensitivity to glucocorticoids. *J. Neuroimmunol.* 103, 84-92.

Bergquist, J., Tarkowski, A., Ewing, A. and Ekman, R. (1998) Catecholaminergic suppression of immunocompetent cells. *Immunol. Today* 19, 562-567.

Berkenbosch, F., Van Oers, J., Del Rey, A., Tilders, F. and Besedovsky, H.O. (1987) Corticotropin-releasing factor-producing neurons in the rat activated by interleukin-1. *Science* 238, 524-526.

Besedovsky, H.O., Sorkin, E., Keller, M. and Müller, J. (1975) Changes in blood hormone levels during the immune response. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 150, 466-470.

Besedovsky, H., Sorkin, E., Felix, D. and Haas, H. (1977) Hypothalamic changes during the immune response. *Eur. J. Immunol.* 7, 323-325.

Besedovsky, H.O., Del Rey, A. and Sorkin, E. (1979) Antigenic competition between horse and sheep red blood cells is a hormone-dependent phenomenon. *Clin. Exp. Immunol.* 37, 106-113.

Besedovsky, H.O., Del Rey, A., Sorkin, E., Da Prada, M., Burri, R. and Honegger, C. (1983) The immune response evokes changes in brain noradrenergic neurons. *Science* 221, 564-566.

Besedovsky, H.O., Del Rey, A., Sorkin, E. and Dinarello, C.A. (1986) Immuno-regulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. *Science* 233, 652-654.

- Besedovsky, H., Herberman, R.B., Temoshok, L.R. and Sendo, F. (1996) Psychoneuroimmunology and cancer: fifteenth Sapporo Cancer Seminar. *Cancer Res.* 56, 4278-4281.
- Blalock, J.E. (1994) The syntax of immune-neuroendocrine communication. *Immunol. Today* 15, 504-511.
- Bognar, I.T., Albrecht, S.A., Farasaty, M., Schmitt, E., Seidel, G. and Fuder, H. (1994) Effects of human recombinant interleukins on stimulation-evoked noradrenaline overflow from the rat perfused spleen. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 349, 497-502.
- Brann, D.W. (1995) Glutamate: a major excitatory transmitter in neuroendocrine regulation. *Neuroendocrinology* 61, 213-225.
- Calandra, T., Bernhagen, J., Metz, C.N., Spiegel, L.A., Bacher, M., Donnelly, T., Cerami, A. and Bucala, R. (1995) MIF as a glucocorticoid-induced modulator of cytokine production. *Nature* 377, 68-71.
- Carlson, N.G., Wieggl, W.A., Chen, J., Bacchi, A., Rogers, S.W. and Gahring, L.C. (1999) Inflammatory cytokines IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$  impart neuroprotection to an excitotoxin through distinct pathway. *J. Immunol.* 163, 3963-3968.
- Carr, D.J.J. (1992) Neuroendocrine peptide receptors on cells of the immune system. In: *Chemical Immunology (Neuroimmunoendocrinology)*, Vol. 52, pp. 84-105. Eds. K. Ishizaka, P.J. Lachmann and B.H. Waksman. Karger.
- Cole, S.W. and Kemeny, M.E. (1997) Psychobiology of HIV infection. *Crit. Rev. Neurobiol.* 11, 289-321.
- Conti, A., Maestroni, G.J.M., McCann, S.M., Sternberg, E.M., Lipton, J.M. and Smith, C.C. (2000) Neuroimmunomodulation: perspectives at the new millennium. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 917.
- Cooper, D.A., Duckett, M., Hansen, P., Petts, V., and Penny, R. (1981) Glucocorticosteroid enhancement of immunoglobulin synthesis by pokeweed mitogen-stimulated human lymphocytes. *Clin. Exp. Immunol.* 44, 129-136.
- Cutolo, M., Masi, A.T., Bijlsma, J.W., Chikanza, I.C., Bradlow, H.L. and Castagnetta, L. (1999) Neuroendocrine immune basis of the rheumatic diseases. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 876.
- D'Arcangelo, G., Grassi, F., Ragozzino, D., Santoni, A., Tancredi, V. and Eusebi, F. (1991) Interferon inhibits synaptic potentiation in rat hippocampus. *Brain Res.* 564, 245-248.

Ershler, W.B. and Keller, E.T. (2000) Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Ann. Rev. Med.* 51, 245-270.

Espey, M.G. and Basile, A.S. (1999) Glutamate augments retrovirus-induced immunodeficiency through chronic stimulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J. Immunol.* 162, 4998-5002.

Evseev, V.A., Davydova, T.V. and Mikovskaya, O.I. (2001) Dysregulation in neuroimmunopathology and perspectives of immunotherapy. *Bull. Exp. Biol. Med.* 131, 305-308.

Fawzy, F.I., Fawzy, N.W., Hyun, C.S., Elashoff, R., Guthrie, D., Fahey, J.L. and Morton, D.L. (1993) Malignant melanoma. Effects of an early structured psychiatric intervention, coping, and affective state on recurrence and survival 6 years later. *Arch. Gen. Psychiat.* 50, 681-689.

Felsner, P., Hofer, D., Rinner, I., Porta, S., Korsatko, W. and Schauenstein, K. (1995) Adrenergic suppression of peripheral blood T cell reactivity in the rat is due to activation of peripheral  $\alpha$ 2-receptors. *J. Neuroimmunol.* 57, 27-34.

Felten, D.L., Felten, S.Y., Bellinger, D.L., Carlson, S.L., Ackerman, K.D., Madden, K.S., Olschowka, J.A. and Livnat, S. (1987a) Noradrenergic sympathetic neural interactions with the immune system: structure and function. *Immunol. Rev.* 100, 225-260.

Felten, S.Y. and Olschowka, J. (1987b) Noradrenergic sympathetic innervation of the spleen: II. Tyrosine hydroxylase (TH)-positive nerve terminals form synapticlike contacts on lymphocytes in the splenic white pulp. In: *Neuroimmunomodulation*, pp. 70-74. Eds. J.R. Perez-Polo, K. Bulloch, R.H. Angeletti, G.A. Hashim and J. de Vellis. Alan R. Liss, Inc.: New York.

Felten, S.Y., Madden, K.S., Bellinger, D.L., Kruszewska, B., Moynihan, J.A. and Felten, D.L. (1998) The role of the sympathetic nervous system in the modulation of immune responses. *Adv. Pharmacol.* 42, 583-587.

Freestone, P.P.E., Lyte, M., Neal, C.P., Maggs, A.F., Haigh, R.D. and Williams, P.H. (2000) The mammalian neuroendocrine hormone norepinephrine supplies iron for bacterial growth in the presence of transferrin or lactoferrin. *J. Bacteriol.* 182, 6091-6098.

Gabr, R.W., Birkle, D.L. and Azzaro, A.J. (1995) Stimulation of the amygdala by glutamate facilitates corticotropin-releasing factor release from the median eminence and activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in stressed rats. *Neuroendocrinology* 62, 333-339.

Gary, D.S., Bruce-Keller, A.J., Kindy, M.S. and Mattson, M.P. (1998) Ischemic and

excitotoxic brain injury is enhanced in mice lacking the p55 tumor necrosis factor receptor. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 18, 1283-1287.

Glaser, R., Kiecolt-Glaser, J.K., Bonneau, R.H., Malarkey, W., Kennedy, S. and Hughes, J. (1992) Stress-induced modulation of the immune response to recombinant hepatitis B vaccine. *Psychosom. Med.* 54, 22-29.

Glaser, R., Kiecolt-Glaser, J.K., Malarkey, W.B. and Sheridan, J.F. (1998) The influence of psychological stress on the immune response to vaccines. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 840, 649-655.

Goncalves, N.S., Ghaem-Maghami, M., Monteleone, G., Frankel, G., Dougan, G., Lewis, D.J.M., Simmons, C.P. and MacDonald, T.T. (2001) Critical role for tumor necrosis factor alpha in controlling the number of luminal pathogenic bacteria and immunopathology in infectious colitis. *Infect. Immun.* 69, 6651-6659.

Haas, H.S. and Schauenstein, K. (1997) Neuroimmunomodulation via limbic structures – the neuroanatomy of psychoimmunology. *Prog. Neurobiol.* 51, 195-222.

Haas, H.S. and Schauenstein, K. (2001) Immunity, hormones, and the brain. *Allergy* 56, 470-477.

Haas, H.S. The role of excitatory amino acids in the dialogue between the brain and immune system: a role for glutamate in peripheral neuroimmunomodulation. Dissertation, in Arbeit.

Heijnen, C.J. and Kavelaars, A. (1999) The importance of being receptive. *J. Neuroimmunol.* 100, 197-202.

Hu, Y., Dietrich, H., Herold, M., Heinrich, P.C. and Wick, G. (1993) Disturbed immuno-endocrine communication via the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in autoimmune disease. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 102, 232-241.

Irwin, M., Costlow, C., Williams, H., Artin, K.H., Chan, C.Y., Stinson, D.L., Levin, M.J., Hayward, A.R. and Oxman, M.N. (1998) Cellular immunity to varicella-zoster virus in patients with major depression. *J. Infect. Dis.* 178, Suppl. 1, S104-S108.

Irwin, M. (2002) Psychoneuroimmunology of Depression: Clinical Implications. *Brain Behav. Immun.* 16, 1-16.

Ishigami, T. (1919) The influence of psychic acts on the progress of pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.* 2, 470-484.

- Johnson, M.P., Kelly, G. and Chamberlain, M. (2001) Changes in rat serum corticosterone after treatment with metabotropic glutamate receptor agonists or antagonists. *J. Neuroendocrinol.* 13, 670-677.
- Karant, S. and McCann, S.M. (1991) Anterior pituitary hormone control by interleukin 2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88, 2961-2965.
- Kawashima, K. and Fujii, T. (2000) Extraneuronal cholinergic system in lymphocytes. *Pharmacol. Ther.* 86, 29-48.
- Kiecolt-Glaser, J.K., Glaser, R., Gravenstein, S., Malarkey, W.B. and Sheridan, J. (1996) Chronic stress alters the immune response to influenza virus vaccine in older adults. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93, 3043-3047.
- Kohm, A.P. and Sanders, V.M. (2000) Norepinephrine: a messenger from the brain to the immune system. *Immunol. Today* 21, 168-170.
- Köller, H., Siebler, M. and Hartung, H.-P. (1997) Immunologically induced electrophysiological dysfunction: implications for inflammatory diseases of the CNS and PNS. *Prog. Neurobiol.* 52, 1-26.
- Korvatska, E., Van de Water, J., Anders T.F. and Gershwin, M.E. (2002) Genetic and immunologic considerations in autism. *Neurobiol. Disease* 9, 107-125.
- Kronfol, Z. and Remick, D.G. (2000) Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am. J. Psychiatry* 157, 683-694.
- Krueger, J.M., Takahashi, S., Kapas, L., Bredow, S., Roky, R., Fang, J., Floyd, R., Renegar, K.B., Guha-Thakurta, N., Novitsky, D. and Obal, F. (1995) Cytokines in sleep regulation. *Adv. Neuroimmunol.* 5, 171-188.
- Lee, N., Collins, M., Vanguri, P. and Shin, M.L. (1992) Glutamate differentially inhibits the expression of class II MHC antigens on astrocytes and microglia. *J. Immunol.* 148, 3391-3397.
- Luheshi, G.N., Stefferl, A., Turnbull, A.V., Dascombe, M.J., Brouwer, S., Hopkins, S.J. and Rothwell, N.J. (1997) Febrile response to tissue inflammation involves both peripheral and brain IL-1 and TNF- $\alpha$  in the rat. *Am. J. Physiol.* 272, R862-R868.
- Lutgendorf, S.K., Garand, L., Buckwalter, K.C., Reimer, T.T., Hong, S.Y. and Lubaroff, D.M. (1999) Life stress, mood disturbance, and elevated interleukin-6 in healthy older woman. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 54, M434-M439.

- Lyte, M. and Ernst, S. (1992) Catecholamine induced growth of gram negative bacteria. *Life Sci.* 50, 203-212.
- Madden, K.S. and Felten, D.L. (1995) Experimental basis for neural-immune interactions. *Physiol. Rev.* 75, 77-106.
- Maes, M., Bosmans, E., Meltzer, H.Y., Scharpe, S. and Suy, E. (1993) Interleukin-1 beta: a putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression? *Am. J. Psychiat.* 150, 1189-1193.
- Maes, M., Bosmans, E., De Jongh, R., Kenis, G., Vandoolaeghe, E. and Neels, H. (1997) Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. *Cytokine* 9, 853-858.
- Maes, M. (2001) The immunoregulatory effects of antidepressants. *Hum. Psychopharmacol.* 16, 95-103.
- Mascarucci, P., Perego, C., Terrazzino, S. and Simoni, M.G. (1998) Glutamate release in the nucleus tractus solitarius induced by peripheral lipopolysaccharide and interleukin-1 beta. *Neuroscience* 86, 1285-1290.
- Mason, D., MacPhee, I. and Antoni, F. (1990) The role of the neuroendocrine system in determining genetic susceptibility to experimental allergic encephalomyelitis in the rat. *Immunology* 70, 1-5.
- McCluskey, L.P. and Lampson, L.A. (2000) Local neurochemicals and site-specific immune regulation in the CNS. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 59, 177-187.
- Neal, C.P., Freestone, P.P.E., Maggs, A.F., Haigh, R.D., Williams, P.H. and Lyte, M. (2001) Catecholamine inotropes as growth factors for *Staphylococcus epidermidis* and other coagulase-negative staphylococci. *FEMS Biocrobiol. Lett.* 194, 163-169.
- Nemeroff, C.B., Widerlov, E. and Bissette, G. (1984) Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 226, 1342-1344.
- Neurath, M.F., Finotto, S. and Glimcher, L.H. (2002) The role of Th1/Th2 polarization in mucosal immunity. *Nat. Med.* 8, 567-572.
- Nielsen, O.H., Koppen, T., Rudiger, N., Horn, T., Eriksen, L. and Kirman, I. (1996) Involvement of interleukin-4 and -10 in inflammatory bowel disease. *Dig. Dis. Sci.* 41, 1786-1793.

- Núñez, M.J., Mañá, P., Liñares, D., Riveiro, M.P., Balboa, J., Suárez-Quintanilla, J., Maracchi, M., Méndez, M.R., López, J.M. and Freire-Garabal, M. (2002) Music, immunity and cancer. *Life Sci.* 71, 1047-1057.
- O'Brien, J.T., Ames, D. and Schweitzer, I. (1993) HPA axis function in depression and dementia: a review. *Int. J. Geriatr. Psychiat.* 8, 887-898.
- Obrenovitch, T.P. and Urenjak, J. (1997) Altered glutamatergic transmission in neurological disorders: from high extracellular glutamate to excessive synaptic efficacy. *Prog. Neurobiol.* 51, 39-87.
- Papanicolaou, D.A., Wilder, R.L., Manolagas, S.C. and Chrousos, G.P. (1998) The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann. Intern. Med.* 128, 127-137.
- Patchev, V.K., Karalis, K. and Chrousos, G.P. (1994) Effects of excitatory amino acid transmitters on hypothalamic corticotropin-releasing hormone (CRH) and arginine-vasopressin (AVP) release in vitro: implications in pituitary-adrenal regulation. *Brain Res.* 633, 312-316.
- Patterson, P.H. (2002) Maternal infection: window on neuroimmune interactions in fetal brain development and mental illness. *Curr. Op. Neurobiol.* 12, 115-118.
- Petrovsky, N. (2001) Towards a unified model of neuroendocrine-immune interaction. *Immunol. Cell. Biol.* 79, 350-357.
- Plata-Salaman, C.R. (2001) Cytokines and feeding. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 25, Suppl. 5; S48-S52.
- Purcell, W.M. and Atterwill, C.K. (1995) Mast cells in neuroimmune function: neurotoxicological and neuropharmacological perspectives. *Neurochem. Res.* 20, 521-532.
- Raber, J., Sorg, O., Horn, T.F.W., Yu, N., Koob, G.F., Campbell, I.L. and Bloom, F.E. (1998) Inflammatory cytokines: putative regulators of neuronal and neuro-endocrine function. *Brain Res. Rev.* 26, 320-326.
- Raghavendra, V., Rutkowski, M.D. and DeLeo, J.A. (2002) The role of spinal neuroimmune activation in morphine tolerance/hyperalgesia in neuropathic and sham-operated rats. *J. Neurosci.* 22, 9980-9989.
- Rinner, I., Felsner, P., Falus, A., Skreiner, E., Kukulansky, T., Globerson, A., Hirokawa, K. and Schauenstein, K. (1995) Cholinergic signals to and from the immune system. *Immunol. Lett.* 44, 217-220.

- Rinner, I., Kawashima, K. and Schauenstein, K. (1998) Rat lymphocytes produce and secrete acetylcholine in dependence of differentiation and activation. *J. Neuroimmunol.* 81, 31-37.
- Rivest, S., Lacroix, S., Vallières, L., Nadeau, S., Zhang, J. and Laflamme, N. (2000) How the blood talks to the brain parenchyma and the paraventricular nucleus of the hypothalamus during systemic inflammation and infectious stimuli. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 223, 22-38.
- Rivier, C. (1995) Adult male rats exposed to an alcohol diet exhibit a blunted adrenocorticotrophic hormone response to immune or physical stress: possible role of nitric oxide. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 19, 1474-1479.
- Rühl, A., Hurst, S. and Collins, S.M. (1994) Synergism between interleukins 1 $\beta$  and 6 on noradrenergic nerves in rat myenteric plexus. *Gastroenterology* 107, 993-1001.
- Schauenstein, K., Faessler, R., Dietrich, H., Schwarz, S., Kroemer, G. and Wick, G. (1987) Disturbed immune-endocrine communication in autoimmune diseases. Lack of corticosterone response to immune signals in Obese Strain chickens with spontaneous autoimmune thyroiditis. *J. Immunol.* 139, 1830-1833.
- Schauenstein, K., Felsner, P., Rinner, I., Liebmann, P.M., Stevenson, J.R., Westermann, J., Haas, H.S., Cohen, R.L. and Chambers, D.A. (2000) In vivo immunomodulation by peripheral adrenergic and cholinergic agonists/antagonists in rat and mouse models. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 917, 618-627.
- Schedlowski, M., Jacobs, R., Stratmann, G., Richter, S., Hädicke, A., Tewes, U., Wagner, T.O.F. and Schmidt, R.E. (1993) Changes of natural killer cells during acute psychological stress. *J. Clin. Immunol.* 13, 119-126.
- Schedlowski, M. and Tewes, U. (1999) *Psychoneuroimmunology: an interdisciplinary introduction.* Kluwer Academic/Plenum Publishers. New York, Boston, Dordrecht, London, Moscow.
- Shen, H.M., Kennedy, J.L. and Ou, D.W. (1994) Inhibition of cytokine release by cocaine. *Int. J. Immunopharmacol.* 16, 295-300.
- Shinpo, K., Kikuchi, S., Moriwaka, F. and Tashiro, K. (1999) Protective effects of the TNF-ceramide pathway against glutamate neurotoxicity on cultured mesencephalic neurons. *Brain Res.* 819, 170-173.
- Soliven, B. and Albert, J. (1992) Tumor necrosis factor modulates the inactivation of catecholamine secretion in cultured sympathetic neurons. *J. Neurochem.* 58, 1073-1078.

Song, D.-K., Suh, H.-W., Jung, J.-S., Wie, M.-B., Song, J.-H. and Kim, Y.-H. (1996) Involvement of NMDA receptor in the regulation of plasma interleukin-6 levels in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 316, 165-169.

Spittler, A., Oehler, R., Goetzinger, P., Holzer, S., Reissner, C.M., Leutmezer, F., Rath, V., Wrba, F., Fuegger, R., Boltz-Nitulescu, G. and Roth, E. (1997) Low glutamine concentrations induce phenotypical and functional differentiation of U937 myelomonocytic cells. *J. Nutr.* 127, 2151-2157.

Stadler, B.M. (1994) Autoimmune and neuroendocrine regulation of the allergic response. *Allerg. Immunol. (Paris)* 26, 122-124.

Stephens, R., Eisenbarth, S.C. and Chaplin, D.D. (2002) T helper type 1 cells in asthma: friend or foe? *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2, 31-37.

Sternberg, E.M., Hill, J.M., Chrousos, G.P., Kamilaris, T., Listwak, S.J., Gold, P.W. and Wilder, R.L. (1989) Inflammatory mediator-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation is defective in streptococcal cell wall arthritis-susceptible Lewis rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86, 2374-2378.

Straub, R.H., Westermann, J., Schölmerich, J. and Falk, W. (1998) Dialogue between the CNS and the immune system in lymphoid organs. *Immunol. Today* 19, 409-413.

Straub, R.H., Linde, H.J., Mannel, D.N., Schölmerich, J. and Falk, W. (2000) A bacteria-induced switch of sympathetic effector mechanisms augments local inhibition of TNF- $\alpha$  and IL-6 secretion in the spleen. *FASEB J.* 14, 1380-1388.

Strijbos, P.J. and Rothwell, N.J. (1995) Interleukin-1 $\beta$  attenuates excitatory amino-acid-induced neurodegeneration in vitro: involvement of nerve growth factor. *J. Neurosci.* 15, 3468-3474.

Szelényi, J., Kiss, J.P. and Vizi, E.S. (2000a) Differential involvement of sympathetic nervous system and immune system in the modulation of TNF- $\alpha$  production by  $\alpha$ 2- and  $\beta$ -adrenoceptors in mice. *J. Neuroimmunol.* 103, 34-40.

Szelényi, J., Kiss, J.P., Puskas, E., Szelényi, M. and Vizi, E.S. (2000b) Contribution of differentially localized  $\alpha$ 2- and  $\beta$ -adrenoceptors in the modulation of TNF- $\alpha$  and IL-10 production in endotoxemic mice. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 917, 145-153.

Szelényi, J. (2001) Cytokines and the central nervous system. *Brain Res. Bull.* 54, 329-338.

Takahashi, S., Kapas, L., Fang, J. and Krueger, J.M. (1999) Somnogenic relationships between tumor necrosis factor and interleukin-1. *Am. J. Physiol.* 276, R1132-R1140.

Tancredi, V., Zona, C., Velotti, F., Eusebi, F. and Santoni, A. (1990) Interleukin-2 suppresses established long-term potentiation and inhibits its induction in the rat hippocampus. *Brain Res.* 525, 149-151.

Tocco, G., Shors, T.J., Baudry, M. and Thompson, R.F. (1991) Selective increase of AMPA binding to the AMPA/quisqualate receptor in the hippocampus in response to acute stress. *Brain Res.* 559, 168-171.

Tsai, G. (1995) The glutamatergic basis of human alcoholism. *Am. J. Psychiat.* 152, 332-340.

Van den Pol, A.N., Wuarin, J.-P. and Dudek, F.E. (1990) Glutamate, the dominant excitatory transmitter in neuroendocrine regulation. *Science* 250, 1276-1278.

Veith, R.C., Lewis, N., Linares, O.A., Barnes, R.F., Raskind, M.A., Villacres, E.C., Murburg, M.M., Ashleigh, E.A., Castillo, S., Peskind, E.R., Pascualy, M. and Halter, J.B. (1994) Sympathetic nervous system activity in major depression. Basal and desipramine-induced alterations in plasma norepinephrine kinetics. *Arch. Gen. Psychiat.* 51, 411-422.

Venters, H.D., Dantzer, R. and Kelley, K.W. (2000) A new concept in neurodegeneration: TNF $\alpha$  is a silencer of survival signals. *Trends Neurosci.* 23, 175-180.

Watkins, L.R. and Maier, S.F. (1999) Implications of immune-to-brain communication for sickness and pain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 7710-7713.

Watzl, B. and Watson, R.R. (1990) Immunomodulation by cocaine – a neuroendocrine mediated response. *Life Sci.* 46, 1319-1329.

Weigent, D.A. and Blalock, J.E. (1997) Production of peptide hormones and neurotransmitters by the immune system. *Chem. Immunol.* 69, 1-30.

Wilder, R.L. (1995) Neuroendocrine-immune system interactions and autoimmunity. *Annu. Rev. Immunol.* 13, 307-338.

Wise, R.A. (1996) Neurobiology of addiction. *Curr. Op. Neurobiol.* 6, 243-251.

Yousef, K.A. and Lang, C.H. (1994) Modulation of endotoxin-induced changes in hemodynamics and glucose metabolism by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist. *Shock* 1, 335-342.

Yu, B. and Shinnick-Gallagher, P. (1994) Interleukin-1 $\beta$  inhibits synaptic transmission and induces membrane hyperpolarization in amygdala neurons. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 271, 590-600.

Zalcman, S., Green-Johnson, J.M., Murray, L., Nance, D.M., Dyck, D., Anisman, H. and Greenberg, A.H. (1994b) Cytokine-specific central monoamine alterations induced by interleukin-1, -2 and -6. *Brain Res.* 643, 40-49.