

Stress und Covid-19: Ein Narrativer Review über neuroendokrino-immune Mechanismen, die eine Abwehr von SARS-CoV-2 verbessern könnten

Can Stress Interact with SARS-CoV-2? A Narrative Review with a Focus on Stress-Reducing Interventions that may Improve Defence against COVID-19

Autoren

Eva Milena Johanne Peters^{1,2} , Manfred Schedlowski^{3,4}, Carsten Watzl⁵, Ulrike Gimsa⁶

Institute

- 1 Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Psychoneuroimmunologie Labor, Justus-Liebig Universität Gießen, Deutschland
- 2 Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Psychosomatik und Psychotherapie, CharitéCentrum 12 (CC12) für Innere Medizin und Dermatologie, Berlin, Deutschland
- 3 Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensimmunbiologie, Universitätsklinik Essen, Deutschland
- 4 Department of Clinical Neuroscience, Osher Center for Integrative Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
- 5 Fachbereich Immunologie, Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund, Deutschland
- 6 Institut für Verhaltensphysiologie, Leibniz-Institut für Nutztierbiologie, Dummerstorf, Deutschland

Schlüsselwörter

Stress, Psychoneuroimmunologie, Virus-Infektion

Key words

stress, psychoneuroimmunology, viral infection

eingereicht 14.05.2020

akzeptiert 08.11.2020

online publiziert 2021

Bibliografie

Psychother Psych Med

DOI 10.1055/a-1322-3205

ISSN 0937-2032

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Eva M. J. Peters

Psychoneuroimmunologie Labor

Justus-Liebig Universität Gießen

Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie

Ludwigstraße 78

35392 Gießen

Deutschland

eva.peters@eva-peters.com

ZUSAMMENFASSUNG

Ziel des Reviews Die COVID-19 Pandemie ist auf dem Vormarsch, die Sorgen und Ängste in der Bevölkerung wachsen, ebenso wie im medizinischen System. Aus der Perspektive der Stressforschung steht jetzt auf der einen Seite die Frage, wie diese psychosozialen Belastungen bewältigt werden können. Auf der anderen Seite entsteht die Frage, ob bestimmte Formen von Stress zu einer Häufung von Infektionen und kritischen Krankheitsverläufen beitragen können.

Methodik In einem narrativen Review wird vor dem Hintergrund des aktuellen Forschungsstandes zu Stressbelastungen und Immunantwort dargelegt, wie Stress die Immunabwehr von Viruserkrankungen beeinflussen kann.

Ergebnisse Übermäßiger Stress kann die Funktion der Barriere von Atemwegen kompromittieren und über eine Fehlanpassung der neuroendokrinen Stressreaktionssysteme zu einer Virus-permissiven Immunantwort beitragen.

Diskussion Da bestimmte Formen von Stress für eine erfolgreiche Immunabwehr von viral bedingten Atemwegserkrankungen eine Rolle spielen können, ist es wichtig Menschen mit hoher psychosozialer Belastung frühzeitig zu identifizieren und mit geeigneten Stress-reduzierenden Interventionen zu versorgen.

Schlussfolgerung Von Verhaltensänderungen und psychosozialen Maßnahmen, die zu einem verbesserten Umgang mit Stress beitragen, kann eine positive Wirkung auf die Immunantwort bei viralen Atemwegsinfekten erwartet werden.

anzutreffen [5]. Auch die WHO und das ICD11 gehen mit neuen Untersuchungen und Definitionen, v. a. von Arbeitsplatz-bezogenem Stress und komplexer Traumatisierung, verstärkt von einem gesundheitlichen Risiko gerade von intensivem und lang-andauerndem Stress aus [6–8].

Ein möglicher direkter Einfluss von Stress auf Virusinfektionen ist ebenfalls zu diskutieren, da insbesondere persistierende Stressbelastungen Einfluss auf Virusinfektionen haben können, indem sie die Funktion des Immunsystems bei der Virusabwehr unterdrücken. Seit George Freeman Solomon erstmalig den Begriff Psychoneuroimmunologie prägte [9, 10], wird in diesem Forschungszweig davon ausgegangen, dass psychosoziale Belastung vermittelt durch Stressbotenstoffe und ihre Wirkung auf das Immunsystem für die Entwicklung und Eskalation von Erkrankungen mitverantwortlich sein können, insbesondere wenn Stresslevel toxische Intensität erreichen [11, 12]. Verschiedene, in der Stressforschung bekannte, neuroendokrin-immunologische Mechanismen können in diesem Zusammenhang Schlüsselrollen übernehmen. Über welche Mechanismen der Stress in das Krankheitsgeschehen bei viralen Atemwegserkrankungen eingreifen kann, ist daher eine entscheidende Frage, da diese Mechanismen mögliche Interventionsziele darstellen können. Eine Diskussion von möglichen Stress-Effekten auf das Immunsystem und somit auf die Kontrolle von Virus-Infektionen der Atemwege ist also dringend angezeigt (► **Abb. 1**).

Merke

Stress kann eine Virusinfektion begünstigen.

INFOBOX 1: DER STRESS-BEGRIFF

Stress kann viele Qualitäten haben und entsprechend viele unterschiedliche Anpassungsreaktionen hervorrufen. Hans Selye ursprüngliche Definition beschrieb Stress als jede Herausforderung, die eine Anpassungsreaktion des Organismus erforderlich macht [13], eine Definition, die zunächst ohne Gewichtung krankmachender Aspekte erfolgte. Als biologisches Korrelat der Stressreaktion untersuchte er in erster Linie die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA). Sein Konzept gewann über die Jahre jedoch zunehmend Gewicht als Erklärung für pathologische Stressfolgen, insbesondere durch die Entdeckung, dass Cortisol und weitere Stressbotenstoffe einen negativen Einfluss auf die körpereigene Abwehr von Infekten, die Immunantwort, haben kann [10, 14]. Nachfolgende Forscher ergänzten das Stress-Konzept schließlich um Begriffe wie Resilienz und Coping als Gegengewichte zum Stress [15] und unterschieden schließlich zwischen Allostasis und allostatischer Überlastung [12] um eine Anpassungsreaktion und ihr Einbrechen zu beschreiben. Die eingehende Beschreibung dieser Konzepte findet sich in Reviews wie den hier zitierten. Entsprechend dieser Entwicklung des psychoneuroimmunologischen Forschungsfeldes finden sich heute viele dichotomisierende Adjektivpaare für die Beschreibung von Stress, die deutlich machen, dass Stress in

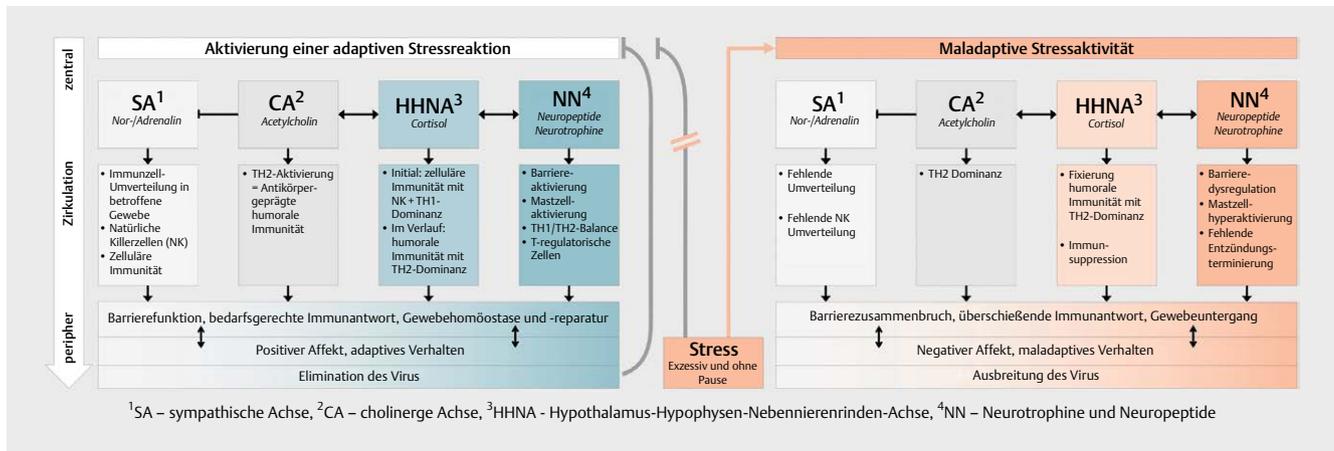
jedem Kontext, in dem der Begriff verwendet werden kann, immer mindestens 2 Gesichter zeigt: z. B. physikalischer vs. psychischer Stress, Eu- vs. Dysstress, akuter vs. chronischer Stress, milder vs. starker Stress etc. Wir wollen uns hier auf die Differenzierung von gesundheitsförderlichem versus krankmachendem Stress im Sinne von psychosozialer Belastung fokussieren, die die Anpassungskapazität neuroendokrin-immuner Reaktionen überschreitet. Dabei wird krankmachender Stress als Faktor verstanden, der die Kapazitäten einer physiologischen neuroendokrin-immunen Anpassungsreaktion sprengt und zur Entwicklung bzw. zum negativen Verlauf von Erkrankungen beitragen kann [16].

INFOBOX 2: DAS PSYCHONEUROIMMUNOLOGIE-EXPERIMENT

Dass gerade länger andauernde, chronische psychosoziale Belastungen zu einer veränderten Immunantwort beitragen, die Viruserkrankungen begünstigt, ist gewissermaßen das Urexperiment einer noch recht jungen Forschungsrichtung und Behandlungsdisziplin in Medizin und Psychologie, der Psychoneuroimmunologie. In den 1960er Jahren wurden die ersten Experimente dieser Forschungsrichtung an Labornagern durchgeführt und mit ihnen gezeigt, dass Säugetiere unter starkem und lang anhaltendem Stresseinfluss besonders anfällig für Virusinfektionen sind, die über die Schleimhäute in den Körper eindringen, z. B. mit Coxsackieviren [17]. Jahre später konnte dies auch für Menschen nachgewiesen werden und schloss Rhinoviren und Coronaviren mit ein [18, 19].

Kompromittierung der Haut- und Schleimhautbarriere durch Stress kann Virus-anfälliger machen

Für ein Eindringen von Viren in den Körper müssen sie zunächst die Haut- bzw. Schleimhautbarriere überwinden Eine gute Barrierefunktion von Haut und Schleimhäuten wird z. B. durch eine rasche Abwehr von Viren an den Grenzflächen des Körpers gegenüber der Umwelt der Atemwege und des Darms ermöglicht. Dafür formiert die Haut inklusive der Schleimhäute von Atemwegen und Darm, unter anderem mithilfe von sogenannten Tight Junction Molekülen, eine dynamische physikalische und biochemische Barriere gegen Eindringlinge von außen [20, 21]. Funktioniert diese Barriere nicht, können Viren leichter Epithelzellen infizieren [22]. Diese Abwehrlinie kann durch Stress und seine Mediatoren kompromittiert werden [23–25]. So ist bei Menschen mit hohem Stresslevel eine längere Heilungszeit nach Störung der epidermalen Barriere beobachtet worden [23, 26, 27], die in zahlreichen Arbeiten in einem Zusammenhang mit einer dysfunktionalen sympathischen Stressachse [26, 28] und HHNA gesehen wurde [24]. Entsprechend wird in der Schleimhaut bei Stress vermehrt Cortisol produziert



► **Abb. 2** Adaptives Ineinandergreifen neuroendokriner-immuner Interaktionen wird durch chronischen Stress maladaptiv. Die Abbildung zeigt auf der linken Seite die spezifischen Adressaten der Immunantwort der bekanntesten Stressachsen und ihrer Mediatoren sowie die Bedingungen, die eine adaptive Stressreaktion erlauben und deren Ergebnisse. Auf der rechten Seite sind die Stressachsen und ihre immunologischen Effekte unter starker Stresseinwirkung gezeigt sowie ihre maladaptiven Folgen, d. h. welche Folgen für die Gesundheit durch eine fehlgeleitete Anpassungsreaktion hervorgerufen werden können. TH – T-Helferzellantwort.

[29] was eine anti-virale Immunantwort reduzieren kann [30, 31]. Eine besondere Rolle für die Stabilität der Barriere scheint ausserdem das cholinerge System der Haut und der Schleimhäute zu spielen, denn chronische, lang andauernde psychosoziale Belastungen können genauso wie chronischer Nikotinkonsum über die Modulation von Nikotin-Rezeptoren die Barrierefunktion der Haut kompromittieren [32]. Stress kann im Tiermodell ausserdem zum Absterben epithelialer Zellen, vermittelt durch inflammatorische Zytokine, führen [33, 34] und eine Störung der für den Zusammenhalt epithelialer Zellen verantwortlichen Tight Junction Moleküle bewirken [35]. Eine Stress-induzierte Störung der Barriere könnte daher wahrscheinlich ein Eindringen von Viren wie SARS-Cov-2 und ein Andocken der Viren an ihre Wirtszellen erleichtern [36, 37].

SARS-CoV-2 nutzt barriererelevante Zellen um Zutritt zum Organismus zu erlangen. Interessant in diesem Kontext ist v. a. dass das Virus zum Überwinden der Barriere und Andocken an Wirtszellen das Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) nutzt, ein Membran-gebundenes Enzym, das in den Atemwegen auf Typ II-Pneumozyten lokalisiert ist. Diese Zellen sitzen in den Lungenbläschen und sind dort für die Surfactantproduktion entscheidend und damit für die Barrierefunktion der Alveolen [38]. Weitere Barriere-relevante Zellen, die ACE2 exprimieren, sind Endothelzellen in Herz und Niere sowie im Darm [39]. Ist das Virus in ACE2-positive Zellen eingedrungen, reguliert es die Expression des Enzyms herunter, was eine pro-inflammatorische Wirkung hat, denn im Anschluss an eine Aktivierung von Angiotensinrezeptoren macht ACE2 aus dem pro-inflammatorischen Angiotensin II das anti-inflammatorische Angiotensin 1–7. Eine erhöhte Produktion von Angiotensin 1–7 wirkt daher protektiv an den endothelialen Barrieren von Lunge, Niere, Herz und Darm [40, 41], wovon Patienten mit schwerwiegenden Entzündungsverläufen nach viraler Atemwegsinfektion profitieren könnten. Eine Relevanz dieser Beobachtung im Kontext von Stress ist gegeben, da ACE2 eine Rolle für die neuro-immune Interaktion bei Stress spielt und am Herzen und an der Magen-Darmbarriere Angiotensin 1–7 bei Stress einen protektiven Effekt

ausübt [42, 43]. Zudem kann die pro-inflammatorische Wirkung von Stress an der Darmbarriere durch Blockade der Angiotensin-Rezeptoren Ia und II gefördert werden [44]. Gleichzeitig steigert eine Angiotensin-Rezeptor-Blockade die Expression von Angiotensin 1–7 im kardialen Gewebe und Gehirn gestresster Versuchstiere und verhindert so mikrovaskuläre Fibrose und Stress-induzierte Herzfrequenzerhöhung [45].

Merke
Stress begünstigt virale Atemwegsinfektionen durch eine Störung der Barrierefunktion.

Lang andauernde Stressexposition beeinflusst Immunreaktionen negativ

Eine funktionierende Immunantwort ist kritisch wenn ein Virus, der durch verminderte Barrierefunktion in den Körper eindringen konnte, wieder abgewehrt werden soll. Dies kann durch Stress negativ beeinflusst werden [16]. So ist z. B. bei adipösen Menschen im Kontext von Stress die angeborene Immunität abgeschwächt [46]. Hierbei scheint Cortisol eine wichtige Rolle zu spielen. Organismen, die chronischem Stress ausgesetzt sind, zeigen eine veränderte Reaktivität ihrer HHNA, als deren Endprodukt Cortisol ausgeschüttet wird (► **Abb. 2**). Damit muss gerade der chronische Stress in der Prävention und bei der Behandlung von viralen Atemwegserkrankungen berücksichtigt werden.

Cortisol kann zu einer erhöhten Infektanfälligkeit führen insbesondere für Atemwegsinfektionen durch Viren [47]. Außer-dem kann es zu einer Glukokortikoid-Resistenz durch negatives Feedback und Herunterregulation der Glukokortikoid-Rezeptoren kommen, was wiederum zu einer Mehrproduktion von Zytokinen im Verlauf einer viralen Entzündung und möglicherweise zu einer verlängerten Periode von hoher Zytokinproduktion führen kann [47]. Zusätzlich führen bestimmte Formen von Stress zu einer Anreicherung von unreifen myeloiden Zellen (myeloid-derived

suppressor cells), die u. a. die Aktivität Natürlicher Killerzellen (NK-Zellen) unterdrücken [48], unserer ersten Abwehrlinie gegen virale Infektionen. Schließlich könnte sich chronischer Stress sogar negativ auf die Entwicklung von Antikörpern gegen Viren auswirken [49].

Merke

Chronische Cortisolausschüttung kann die Virusabwehr unterdrücken.

Wie können chronisch gestresste Individuen frühzeitig erkannt werden?

Wer prämorbid durch chronischen Stress beeinträchtigt ist und woran man eine solche Beeinträchtigung erkennen kann, ist somit eine entscheidende Frage im Kontext einer möglichen Virusbedingten Atemwegserkrankung, um Betroffene entsprechend frühzeitig intensiver betreuen zu können. Gerade die rechtzeitige Intervention scheint ein kritisches Moment zum Vermeiden einer erhöhten Letalität zu sein [50]. In diesem Zusammenhang muss der sozioökonomische Status und die Wahrnehmung von Stress erfasst und berücksichtigt werden, denn v. a. epidemiologische Studien der letzten Jahrzehnte haben immer wieder den starken Einfluss von niedrigem Einkommen, niedrigem Bildungsstand, Partnerlosigkeit, Arbeitslosigkeit, engen Wohnverhältnissen und Leben in der Großstadt in Zusammenhang mit mangelhafter Ernährung und körperlicher Aktivität sowie hohem Nikotinkonsum als Ursachen hoher Stressbelastung und hoher Krankheitsanfälligkeit für NCD gesehen [51–60]. Fatalerweise wird hier nun auch ein Bezug zu COVID-19 berichtet [61, 62]. Zum anderen ist eine erhöhte Wahrnehmung von Stress bei Patienten ein Indikator für erhöhte Stressbelastung.

Ein mögliches Mittel zur Erfassung einer erhöhten Stressbelastung bietet eine umfassende Anamnese sowie der Einsatz von Fragebögen zum Gesundheitszustand. Instrumente wie z. B. der *Short Form Health Survey* (SF-12) dienen der Selbst-Einschätzung des prämorbidem Gesundheitszustandes und präzisieren in verschiedenen Arbeiten gut den Verlauf einer viralen Atemwegserkrankung. Fällt dieser Wert niedrig aus, zeigt er möglicherweise frühzeitig auch eine prämorbid bestehende Immunkonstellation an, die einen negativen Krankheitsverlauf begünstigt [63]. Damit könnten also Individuen identifiziert werden, die einen besonderen Schutz und frühzeitige Intervention brauchen. Weitere mögliche Kriterien einer hohen psychosozialen Belastung sind Depressivität, Angstsymptome und hohe Anspannung, die durch validierte Selbstauskunftsfragebögen wie z. B. den Patient Health Questionnaire (PHQ), den State and Trait Anxiety Index (STAI) oder den Perceived Stress Questionnaire (PSQ) erfasst werden können. Diese Fragebögen korrelieren außerdem gut mit einfachen Lickertskalen für diese Konstrukte, die ggf. Zeit sparend alternativ eingesetzt werden können und bieten sich an um mehr über die prädiktiven Qualitäten von Stress zu lernen und zu klären, welche neuroendokrin-immunen Mechanismen hinter einer höheren Infektanfälligkeit für virale Atemwegserkrankungen stehen können.

Merke

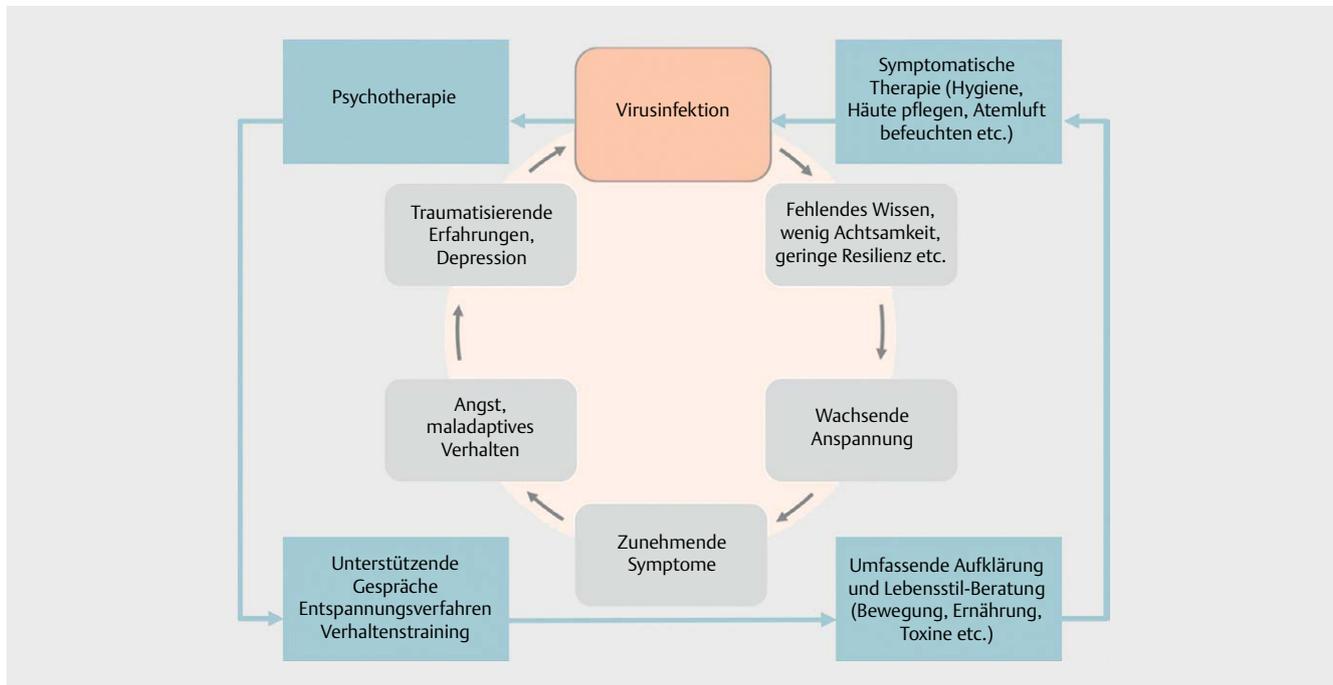
Studien und klinische Untersuchungen der COVID-19 Patienten sollten frühzeitig die Lebensqualität und weitere Indikatoren chronischer Stressbelastung von Patienten und Risikopersonen miterfassen.

Was sind geeignete Stress-Interventionen für virale Atemwegserkrankungen?

Verschiedene Aspekte des westlichen Lebensstils stehen im Fokus von Stress-Interventionen denn sie scheinen maßgeblich an einer Virusinfektions-begünstigenden Immunantwort beteiligt zu sein, darunter – und mit ihnen interagierend – der chronische Stress. Interessanterweise können diese Aspekte direkt und indirekt gut durch Verhaltensänderungen von körperlicher Aktivität, Schlaf, Entspannungs- und Ernährungsverhalten sowie durch psychosoziale Maßnahmen – von Entspannungsübungen über Schulungen und Verhaltenstherapie bis zur Tiefenpsychologie und verwandten Verfahren – adressiert werden. Dabei können verschiedene Verfahren und Methoden zur Veränderung des Lebensstils, des Verhaltens und belastender psychodynamischer Prozesse in die somatische Behandlung integriert werden [64]. Zur Stabilisierung der Barriere sind z. B. geeignete Externa zur Barriestabilisierung, der Verzicht auf chronischen Nikotinkonsum und Maßnahmen zur Stresskontrolle ein mögliches multi-modales Vorgehen, um zur Prävention von viralen Atemwegserkrankungen beizutragen (► **Abb. 3**). Zusätzlich sind Maßnahmen, die chronischen Stress reduzieren, geeignet, um die Empfänglichkeit für viral bedingte Atemwegsinfektionen zu reduzieren und einen Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen. Antivirale Effekte konnten z. B. für *mindfulness-based stress reduction* [65] und Progressive Muskelrelaxation [66] gezeigt werden. Ebenso konnten für entsprechende Techniken stressreduzierende Wirkungen bei COVID-19 Patienten gezeigt werden [67]. Das heißt auch, dass eine Verminderung chronischer Stressbelastung in der Behandlung von Patienten mit viralen Atemwegserkrankungen positive Effekte auf den Behandlungserfolg haben könnte.

Beispiele für eine gesundheitsfördernde Wirkung von Maßnahmen zur Reduktion chronischer Stressoren

Chronischen Stress reduzierend wirken z. B. gute psychosoziale Einbindung im Sinne z. B. einer Partnerschaft, einer Berufstätigkeit und eines guten sozioökonomischen Lebensstandards, sowie gutes Stress-Coping und hohe Stress-Resilienz. Veränderungen der Lebenssituation und Behandlungen, die auf eine Verbesserung dieser Parameter abzielen, reichen von sozialen Interventionen zur Verbesserung der Lebensverhältnisse über das Erlernen von Entspannungsverfahren bis zur Psychotherapie, wobei eine Psychotherapie Stress indirekt durch eine Verbesserung der psychischen Gesundheit reduziert und hier je nach Konstellation der zu behandelnden psychischen Erkrankung davon auszugehen ist, dass sowohl Verhaltenstherapie als auch psychodynamische Verfahren erfolgversprechend sein können. Betrachten wir einige Beispiele genauer:



► **Abb. 3** Hypothetisches Szenario psychosozialer Interventionen zur Unterstützung von Prävention und benignem Verlauf von Virusinfektionen. Die Abbildung zeigt als Kreisdiagramm die mögliche Eskalation psychosozialer Folgen einer Virusinfektion angefangen von möglichen Voraussetzungen einer maladaptiven Stressreaktion bis hin zur möglichen Traumatisierung durch eine schwere Erkrankungserfahrung. Gleichzeitig sind mögliche Deeskalationsschritte angezeigt, die wesentliche aktuell verfügbare Interventionsmöglichkeiten für eine Stressreduktion benennen.

- Gute soziale Einbindung ist ein wirksames Moment im Kampf des Immunsystems gegen virale Atemwegserkrankungen. Zum einen kann eine gute soziale Einbindung die Empfänglichkeit für virale Atemwegserkrankungen reduzieren. Zum anderen kann gute soziale Unterstützung negative langfristige Stresseffekte puffern [68]. Dieser Zusammenhang wurde bereits in Zusammenhang mit Quarantäne [69] und bei Versorgern von COVID-19 Patienten beobachtet [70]. Der Abbau seelischer Anspannung durch soziale Defizite scheint also wichtig zu sein, gerade in Zeiten erzwungener sozialer Isolation, wie *social distancing* und die Quarantäne sie letztlich darstellen [69, 71]. Dies ist nicht nur wichtig, um das allgemeine Wohlbefinden der Patienten zu verbessern, sondern auch, weil berichtet wurde, dass Symptome einer posttraumatischen Belastungsstörung nach einer Quarantäne-Erfahrung im Rahmen einer COVID-19 Erkrankung beobachtet werden konnten [72, 73].
- Ein gesunder Schlaf: ausreichender und regelmäßiger ungestörter Schlaf wirkt der Entwicklung von gesundheitsschädlichem Stress entgegen und sichert die antivirale Immunabwehr. Tatsächlich zeigen eine Reihe von Studien eine Verminderung der NK-Zellaktivität durch Schlafdeprivation [74]. Umgekehrt ist ein Schlafmangel mit einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber respiratorischen Infektionen assoziiert [75]. Ein Grund dafür könnte auch eine geringgradige chronische Entzündung sein, die mit Schlafstörungen einhergeht [74].
- Mit gutem Coping und hoher Resilienz sind zum einen das Bemühen einer Person um das Meistern überfordernder und belastender Lebenssituationen und zum anderen ihre psychische Widerstandsfähigkeit gegenüber Krisen und Belastungen angesprochen. Beide Faktoren können chronischer Stressentwick-

lung entgegenwirken [76] und sind durch geeignete verhaltenstherapeutische Interventionen modifizierbar. Langfristige antiviral wirksame Stressreduktion versprechen z. B. *mindfulness-based stress reduction* [77, 78], die durch das Üben einer Wahrnehmung, die absichtsvoll und nicht wertend im gegenwärtigen Moment bleibt, eine Erhöhung der Achtsamkeit anstrebt, und damit zur Fähigkeit beitragen kann, eine nicht durch Stress gestörte Wahrnehmung der unmittelbaren Umwelt, des aktuellen Körpergefühls oder der momentanen Gemütslage zu entwickeln [79–81]. Erfolgreiche Stressreduktion mit immunologischer Wirksamkeit verspricht außerdem die Verhaltenstherapie [82]. Neben einem Anstieg der NK-Zellaktivität wird bei ausreichender Übung in solchen Verfahren auch eine Normalisierung der HHNA-Aktivität u.ä. gefunden [83]. Gerade die Aktivität von NK-Zellen scheint dabei v. a. im Alter relevant für eine gute Abwehr von viralen Infekten zu sein [84]. Auch konnte im Kontext einer Kurzzeitpsychotherapie der posttraumatischen Belastungsstörung eine Verbesserung des Verhältnisses von Angiotensin II zu Angiotensin 1–7 beobachtet werden [85].

- Nachhaltige Veränderungen der biologischen Stressreagibilität bestehen bei Menschen, die bereits in der frühen Entwicklung nachteiligen Einflüssen durch z. B. Vernachlässigung oder Traumatisierung ausgesetzt waren oder die in ihrer Jugend entscheidende Konfliktsituationen erlebt haben und nicht auflösen konnten. Sie sind im späteren Leben u. a. geprägt durch eine chronisch veränderte biologische Stressreagibilität sowie durch Verhaltens- und Erlebensweisen, die chronischen Stress weiter aufrechterhalten [86–92], wodurch sich mindestens bivariat ein pathogenetisch hochwirksamer Kreis kurzschließt, bei dem eine veränderte Stressreagibilität mit vermehrter Stresserzeugung

und -wahrnehmung interagiert. Vor dem Hintergrund des Nachweises ihrer klinischen Wirksamkeit sowohl auf psychischer als auch auf biologischer Ebene haben hier v. a. Therapieansätze eine mögliche Wirkung, die Stress-erhöhende Verhaltensweisen verändern können oder die es vermögen, durch die Bearbeitung von Entwicklungsdefiziten oder nachhaltig wirkenden Konflikten das Anforderungs- und Stress-Erleben zu reduzieren. Solche Therapien stehen in Deutschland im Rahmen der Richtlinienverfahren mit Krankenkassenfinanzierung zur Verfügung. Entsprechende therapeutische Verfahren kennt man als Verhaltenstherapie z. B. die Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP) oder sie werden unter dem Begriff psychodynamische Therapie zusammengefasst, was die klassische Psychoanalyse, die Tiefenpsychologie und moderne manualisierte psychodynamische Kurzzeittherapien einschließt [93, 94]. Aktuell wird dieses Spektrum um die Systemische Therapie erweitert [95]. Hier ist umfassende zukünftige Forschung gefragt, die aufklärt, wie potent solche Therapieansätze auch auf der biologischen Ebene sind und inwieweit sie zur theoretisch konzipierbaren Optimierung der neuroendokrinen-immunologischen Stressreagibilität beitragen können.

Merke

Maßnahmen zur Reduktion von chronischem Stress können positive Effekte auf die Virusabwehr haben.

Akuter Stress kann stimulierend auf das Immunsystem wirken

im Kontrast zu den oben beschriebenen potentiell krank-machenden Effekten von chronischem Stress. So kann akuter, kurzfristiger Stress endogene Faktoren mobilisieren, die Effekte an Nikotin-Rezeptoren neutralisieren [96] und somit die Barrierefunktion der Haut stabilisieren. Bei der Abwehr von Viren ist das Typ I Interferon-System für eine frühe Abwehrreaktion in Virus-befallenen Zellen wichtig. Atemwegs-Viren unterlaufen jedoch gerade diesen Abwehrmechanismus [97]. Die Aktivierung akuter Stressreaktivität kann dem jedoch entgegenwirken, wofür v. a. die adrenerge Stressachse und Neuropeptide über die Mobilisierung von Zytokinen wie Interleukin-6 und Tumor Nekrose Faktor-alpha eine Rolle spielen könnten [98, 99]. Kurz wirkende, mit Abstand und Erholungsphasen immer mal wieder einwirkende Stressoren können also ggf. eine Abwehrbegünstigende Immunkonstellation bewirken.

Beispiele für eine gesundheitsfördernde Wirkung von Stress-Training

Verschiedene akute Stressoren können Abwehraktivierend wirken

Üblicherweise wird mit Stress-reduzierender Therapie Stressbewältigungstraining oder Stress-abbauende Behandlung assoziiert [100–104]. Gerade die Forschung der letzten 10–20 Jahre zeigt jedoch auch, dass ein gezieltes Trainieren der Stressreaktivität einen positiven Einfluss auf eine adaptive neuroendokrinen-immune Stressantwort haben kann [99, 105–107]. In diesen Jahren sind auch zahlreiche immunologische Pharmakotherapien entwickelt wor-

den, aus deren Effekten man für die Auswahl möglicher Stress-Interventionen lernen kann. Die Immun-Pharmakotherapie von Viruserkrankungen mit Typ-I-Interferon ist aktuell ein gutes Beispiel für die gezielte aktivierende Immunintervention. Sie zielt auf die Stimulation der angeborenen Immunität ab [108] und erscheint gerade im Frühstadium einer SARS-CoV-2-Infektion besonders erfolgversprechend, da das Virus die körpereigene Typ-I-Interferon-Produktion unterdrückt [109]. Typ-I-Interferone unterstützen die NK-Zellaktivierung und fördern die Präsentation von viralen Antigenen an T-Lymphozyten. Das Trainieren dieser angeborenen Immunantwort durch geeignete psychosoziale Interventionen im Sinne eines Stress-Trainings kann ggf. auch zur Prävention und erfolgreicher Begrenzung von Viruserkrankungen in einem frühen Stadium der Erkrankung beitragen. Insbesondere akute Stressreize, die regelmäßig erlebt zu einer flexiblen adaptiven Immunität beitragen, wenn ausreichend Erholungsphasen vorhanden sind, weisen hier einen interessanten Weg [1, 99, 110, 111]; Dhabhar, 2018 #30482; Peters, 2020 #34648].

Ein positives Beispiel für gesundheitsfördernde akute Stress-Achsen-Aktivierungen ist regelmäßiger Ausdauersport. Zu empfehlen sind z. B.:

- Spazierengehen oder regelmäßiges Fahrradfahren [112], gerne auch in der Natur [100], wobei darauf zu achten ist, dass der Puls in einem gesunden Rahmen bleibt, denn moderate körperliche Aktivität wirkt aktivierend auf die angeborene Immunität und damit protektiv gegen Atemwegserkrankungen.
- Tägliche Gymnastik und moderater Sport, denn dieser steigert die NK-Zellaktivität [113] und reguliert immunprotektives Angiotensin 1–7 hoch [114]. In stärkerem Umfang kann er jedoch auch suppressiv auf die angeborene Immunität wirken [115].

Die Entwicklung und Untersuchung standardisierter Programme zur dosierten, gesundheits-fördernden Stress-Achsen-Aktivierung fehlen aktuell jedoch im Wesentlichen noch. Solche Programme könnten z. B. kurzzeitig Stress-Achsen-aktivierende Alltagsaktivitäten gezielt adressieren, wie z. B.:

- Lachen, denn das Sprichwort „Lachen ist die beste Medizin“ wurde in zahlreichen Studien überprüft. Analog zu moderatem Sport, bewirkt auch Lachen eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems, eine Steigerung der Herz- und Atemfrequenz und des Sauerstoffverbrauchs [116]. Eine Reihe von Studien fand eine Erhöhung der NK-Zellaktivität durch Lachen [117]. Diese Erhöhung der NK-Zellaktivität kann ein direkter Effekt sein, aber auch ein indirekter über die Senkung des Cortisolspiegels durch Abbau von chronischen Stresseffekten [118]. Tatsächlich scheint sich z. B. das Anschauen lustiger Filme positiv auf psychische wie physische Erkrankungen auszuwirken [119].
- Singen, denn es erhöht nicht nur das persönliche Wohlbefinden sondern reduziert auch Cortisol [120, 121]. Es erhöht außerdem die Serumkonzentration an Oxytocin [122], ein Neuropeptid, dass die Immunabwehr über verschiedene direkte und indirekte Wege fördert [123, 124]. Darüber hinaus und vielleicht noch wichtiger, steigert regelmäßiges Singen die Lungenkapazität. Singen ist also möglicherweise eine wirkungsvolle Übung für eine gesunde Stressreaktivität und ist im digitalen Zeitalter auch bei räumlicher Isolation möglich.

Merke

Akuter Stress kann positive Effekte auf die Virusabwehr haben.

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Stress gilt allgemein durch einen negativen Effekt auf Verhalten und seelische Gesundheit, welche eine Störung der neuroendokrin-immunen Balance bewirken, als krankmachend. Der Aufbau von Ressourcen durch geeignete therapeutische Interventionen kann jedoch möglicherweise eine flexiblere Immunantwort fördern und damit die Abwehr von Virusinfektionen verbessern. Ein Antidot für eine Virus-begünstigende Immunkonstellation kann dabei eine gut trainierte Stressantwort sein. Damit ist eine neuroendokrine Stressantwort gemeint, die durch eine rasche Aktivierung der angeborenen Immunität gekennzeichnet ist sowie durch eine zeitgerechte Beendigung der Stressreaktion. Eine solche Stressreaktivität kann durch ein ausgewogenes Maß an Aktivierung im Wechsel mit Entspannung gefördert werden. Außerdem kann eine adaptive Stressantwort und damit ein Gelingen von Virusabwehr durch die Therapie negativer chronischer Stresseffekte gefördert werden. So kann Stress-Training und Stress-Reduktion zur Infektprevention und zu mildereren Verläufen von viralen Atemwegserkrankungen beitragen und neuen infektiologischen Herausforderungen besonders gut begegnet werden.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Peters EM, Liezmann C, Klapp BF et al. The neuroimmune connection interferes with tissue regeneration and chronic inflammatory disease in the skin. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1262: 118–126. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06647.x
- [2] Ali Abdelhamid Y, Kar P, Finnis ME et al. Stress hyperglycaemia in critically ill patients and the subsequent risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2016; 20: 301. doi:10.1186/s13054-016-1471-6
- [3] Olvera Alvarez HA, Kubzansky LD, Campen MJ et al. Early life stress, air pollution, inflammation, and disease: An integrative review and immunologic model of social-environmental adversity and lifespan health. *Neurosci Biobehav Rev* 2018; 92: 226–242. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.06.002
- [4] Ippoliti F, Canitano N, Businaro R. Stress and obesity as risk factors in cardiovascular diseases: a neuroimmune perspective. *J Neuroimmune Pharmacol* 2013; 8: 212–226. doi:10.1007/s11481-012-9432-6
- [5] Guan WJ, Liang WH, Zhao Y et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020. doi:10.1183/13993003.00547-2020.
- [6] Augsburger M, Maercker A. [Mental disorders specifically associated with stress in the upcoming ICD-11: An overview]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2018; 86: 156–162. doi:10.1055/a-0576-6790
- [7] Grossi G, Perski A, Osika W et al. Stress-related exhaustion disorder – clinical manifestation of burnout? A review of assessment methods, sleep impairments, cognitive disturbances, and neuro-biological and physiological changes in clinical burnout. *Scand J Psychol* 2015; 56: 626–636. doi:10.1111/sjop.12251
- [8] Atroszko PA, Demetrovics Z, Griffiths MD. Work addiction, obsessive-compulsive personality disorder, burn-out, and global burden of disease: implications from the ICD-11. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17. doi:10.3390/ijerph17020660
- [9] Solomon GF, Moss RH. Emotions, immunity, and disease; a speculative theoretical integration. *Arch Gen Psychiatry* 1964; 11: 657–674. doi:10.1001/archpsyc.1964.01720300087011
- [10] Solomon GF. Emotions, stress, the central nervous system, and immunity. *Ann N Y Acad Sci* 1969; 164: 335–343. doi:10.1111/j.1749-6632.1969.tb14048.x
- [11] McEwen BS. Allostasis and the Epigenetics of Brain and Body Health Over the Life Course: The Brain on Stress. *JAMA Psychiatry* 2017; 74: 551–552. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.0270
- [12] Fava GA, McEwen BS, Guidi J et al. Clinical characterization of allostatic overload. *Psychoneuroendocrinology* 2019; 108: 94–101. doi:10.1016/j.psyneuen.2019.05.028
- [13] Selye H. Stress and the general adaptation syndrome. *Br Med J* 1950; 1: 1383–1392. doi:10.1136/bmj.1.4667.1383
- [14] Mason JW, Giller EL, Kosten TR et al. Elevation of urinary norepinephrine/cortisol ratio in posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis* 1988; 176: 498–502
- [15] Lazarus RS, Folkman S. Stress, appraisal and coping. New York: Springer; 1984
- [16] Dhabhar FS. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunol Res* 2014; 58: 193–210. doi:10.1007/s12026-014-8517-0
- [17] Jensen MM, Rasmussen AF. Stress and susceptibility to viral infection. I. Response of adrenals, liver, thymus, spleen and peripheral leukocyte counts to sound stress. *J Immunol* 1963; 90: 17–20
- [18] Totman R, Reed SE, Craig JW. Cognitive dissonance, stress and virus-induced common colds. *J Psychosom Res* 1977; 21: 55–63
- [19] Cohen S, Frank E, Doyle WJ et al. Types of stressors that increase susceptibility to the common cold in healthy adults. *Health Psychol* 1998; 17: 214–223. doi:10.1037//0278-6133.17.3.214
- [20] Basler K, Brandner JM. Tight junctions in skin inflammation. *Pflugers Arch* 2017; 469: 3–14. doi:10.1007/s00424-016-1903-9
- [21] LeMessurier KS, Tiwary M, Morin NP et al. Respiratory barrier as a safeguard and regulator of defense against influenza A virus and streptococcus pneumoniae. *Front Immunol* 2020; 11: 3. doi:10.3389/fimmu.2020.00003
- [22] Rahn E, Thier K, Petermann P et al. Epithelial barriers in murine skin during herpes simplex virus 1 infection: the role of tight junction formation. *J Invest Dermatol* 2017; 137: 884–893. doi:10.1016/j.jid.2016.11.027
- [23] Garg A, Chren MM, Sands LP et al. Psychological stress perturbs epidermal permeability barrier homeostasis: implications for the pathogenesis of stress-associated skin disorders. *Arch Dermatol* 2001; 137: 53–59
- [24] Maarouf M, Maarouf CL, Yosipovitch G et al. The impact of stress on epidermal barrier function – an evidence-based review. *Br J Dermatol* 2019; 181: 1129–1137. doi:10.1111/bjd.17605

- [25] Guo X, Han Y, Liu Z] et al. Expert recommendations for prevention, treatment and care of oral ulcers and other mucosal diseases during the coronavirus outbreak. *Chin J Dent Res* 2020; 23: 95–98. doi:10.3290/j.cjdr.a44744
- [26] Altemus M, Rao B, Dhabhar FS et al. Stress-induced changes in skin barrier function in healthy women. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 309–317
- [27] Smith TJ, Wilson MA, Young AJ et al. A suction blister model reliably assesses skin barrier restoration and immune response. *J Immunol Methods* 2015; 417: 124–130. doi:10.1016/j.jim.2015.01.002
- [28] Martin JV, Liberati DM, Diebel LN. Disparate effects of catecholamines under stress conditions on endothelial glycocalyx injury: An in vitro model. *Am J Surg* 2017; 214: 1166–1172. doi:10.1016/j.amjsurg.2017.09.018
- [29] Choe SJ, Kim D, Kim EJ et al. Psychological stress deteriorates skin barrier function by activating 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1 and the HPA axis. *Sci Rep* 2018; 8: 6334. doi:10.1038/s41598-018-24653-z
- [30] Buske-Kirschbaum A, Geiben A, Wermke C et al. Preliminary evidence for Herpes labialis recurrence following experimentally induced disgust. *Psychother Psychosom* 2001; 70: 86–91. doi:56231 [pii]
- [31] Huda MN, Ahmad SM, Alam MJ et al. Infant cortisol stress-response is associated with thymic function and vaccine response. *Stress* 2019; 22: 36–43. doi:10.1080/10253890.2018.1484445
- [32] Curtis BJ, Plichta JK, Blatt H et al. Nicotinic acetylcholine receptor stimulation impairs epidermal permeability barrier function and recovery and modulates cornified envelope proteins. *Life Sci* 2012; 91: 1070–1076. doi:10.1016/j.lfs.2012.08.020
- [33] Peters EM, Kuhlmei A, Tobin DJ et al. Stress exposure modulates peptidergic innervation and degranulates mast cells in murine skin. *Brain Behav Immun* 2005; 19: 252–262
- [34] Kumari S, Pasparakis M. Epithelial cell death and inflammation in skin. *Curr Top Microbiol Immunol* 2017; 403: 77–93. doi:10.1007/82_2015_466
- [35] Geng S, Yang L, Cheng F et al. Gut microbiota are associated with psychological stress-induced defects in intestinal and blood-brain barriers. *Front Microbiol* 2019; 10: 3067. doi:10.3389/fmicb.2019.03067
- [36] Groeger SE, Meyle J. Epithelial barrier and oral bacterial infection. *Periodontol 2000* 2015; 69: 46–67. doi:10.1111/prd.12094
- [37] Le Messurier KS, Tiwary M, Morin NP et al. Respiratory barrier as a safeguard and regulator of defense against influenza a virus and streptococcus pneumoniae. *Front Immunol* 2020; 11: 3. doi:10.3389/fimmu.2020.00003
- [38] Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A et al. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med* 2020; 76: 14–20. doi:10.1016/j.ejim.2020.04.037
- [39] Varga Z, Flammer AJ, Steiger P et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5
- [40] Fang Y, Gao F, Liu Z. Angiotensin-converting enzyme 2 attenuates inflammatory response and oxidative stress in hyperoxic lung injury by regulating NF-kappaB and Nrf2 pathways. *QJM* 2019; 112: 914–924. doi:10.1093/qjmed/hcz206
- [41] Sharma N, Anders HJ, Gaikwad AB. Fiend and friend in the renin angiotensin system: An insight on acute kidney injury. *Biomed Pharmacother* 2019; 110: 764–774. doi:10.1016/j.biopha.2018.12.018
- [42] Calvillo L, Gironacci MM, Crotti L et al. Neuroimmune crosstalk in the pathophysiology of hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2019; 16: 476–490. doi:10.1038/s41569-019-0178-1
- [43] Zhu D, Tong Q, Liu W et al. Angiotensin (1-7) protects against stress-induced gastric lesions in rats. *Biochem Pharmacol* 2014; 87: 467–476. doi:10.1016/j.bcp.2013.10.026
- [44] Yisireyli M, Uchida Y, Yamamoto K et al. Angiotensin receptor blocker irbesartan reduces stress-induced intestinal inflammation via AT1a signaling and ACE2-dependent mechanism in mice. *Brain Behav Immun* 2018; 69: 167–179. doi:10.1016/j.bbi.2017.11.010
- [45] Fontes MA, Martins Lima A, Santos RA. Brain angiotensin-(1-7)/Mas axis: A new target to reduce the cardiovascular risk to emotional stress. *Neuropeptides* 2016; 56: 9–17. doi:10.1016/j.npep.2015.10.003
- [46] McInnis CM, Thoma MV, Gianferante D et al. Measures of adiposity predict interleukin-6 responses to repeated psychosocial stress. *Brain Behav Immun* 2014; 42: 33–40. doi:10.1016/j.bbi.2014.07.018
- [47] Janicki-Deverts D, Cohen S, Turner RB et al. Basal salivary cortisol secretion and susceptibility to upper respiratory infection. *Brain Behav Immun* 2016; 53: 255–261. doi:10.1016/j.bbi.2016.01.013
- [48] Jiang W, Li Y, Wei W et al. Spleen contributes to restraint stress induced hepatocellular carcinoma progression. *Int Immunopharmacol* 2020; 83: 106420. doi:10.1016/j.intimp.2020.106420
- [49] Miller GE, Cohen S, Pressman S et al. Psychological stress and antibody response to influenza vaccination: when is the critical period for stress, and how does it get inside the body? *Psychosom Med* 2004; 66: 215–223. doi:10.1097/01.psy.0000116718.54414.9e
- [50] Zhang Z, Yao W, Wang Y et al. Wuhan and Hubei COVID-19 mortality analysis reveals the critical role of timely supply of medical resources. *J Infect* 2020. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.018
- [51] Emeny R, Lacruz ME, Baumert J et al. Job strain associated CRP is mediated by leisure time physical activity: results from the MONICA/KORA study. *Brain Behav Immun* 2012; 26: 1077–1084. doi:10.1016/j.bbi.2012.07.004S0889-1591(12)00187-0 [pii]
- [52] Kong AP, Xu G, Brown N et al. Diabetes and its comorbidities - where East meets West. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 537–547. doi:10.1038/nrendo.2013.102
- [53] Huth C, Thorand B, Baumert J et al. Job-strain-a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus: findings from the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Psychosom Med* 2014; in print: under review
- [54] Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: A systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol* 2016. doi:10.1001/jamaoncol.2016.5688
- [55] Bandelow B, Baldwin D, Abelli M et al. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: A consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition. *World J Biol Psychiatry* 2017; 18: 162–214. doi:10.1080/15622975.2016.1190867
- [56] Sandoval D, Nazzari C, Romero T. Clinical, socioeconomic, and psychosocial factors associated with blood pressure control and adherence: Results from a multidisciplinary cardiovascular national program providing universal coverage in a developing country. *Int J Hypertens* 2018; 2018: 5634352. doi:10.1155/2018/5634352
- [57] Iddir M, Brito A, Dingo G et al. Strengthening the immune system and reducing inflammation and oxidative stress through diet and nutrition: Considerations during the COVID-19 crisis. *Nutrients* 2020; 12. doi:10.3390/nu12061562
- [58] Zannas AS, Jia M, Hafner K et al. Epigenetic upregulation of FKBP5 by aging and stress contributes to NF-kappaB-driven inflammation and cardiovascular risk. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019; 116: 11370–11379. doi:10.1073/pnas.1816847116
- [59] Domnich A, Manini I, Calabro GE et al. Mapping host-related correlates of influenza vaccine-induced immune response: an umbrella review of the available systematic reviews and meta-analyses. *Vaccines (Basel)* 2019; 7. doi:10.3390/vaccines7040215

- [60] Lago-Penas S, Rivera B, Cantarero D et al. The impact of socioeconomic position on non-communicable diseases: what do we know about? *Perspect Public Health* 2020. doi:10.1177/1757913920914952
- [61] Maroko AR, Nash D, Pavilonis BT. COVID-19 and inequity: a comparative spatial analysis of New York city and Chicago hot spots. *J Urban Health* 2020. doi:10.1007/s11524-020-00468-0
- [62] Patel AP, Paranjpe MD, Kathiresan NP et al. Race, socioeconomic deprivation, and hospitalization for COVID-19 in English participants of a national biobank. *Int J Equity Health* 2020; 19: 114. doi:10.1186/s12939-020-01227-y
- [63] Cohen S, Janicki-Deverts D, Doyle WJ. Self-rated health in healthy adults and susceptibility to the common cold. *Psychosom Med* 2015; 77: 959–968. doi:10.1097/PSY.0000000000000232
- [64] Chan KW, Wong VT, Tang SCW. COVID-19: An update on the epidemiological, clinical, preventive and therapeutic evidence and guidelines of integrative chinese-western medicine for the management of 2019 novel coronavirus disease. *Am J Chin Med*. 2020; 48: 737–762. doi:10.1142/S0192415X20500378
- [65] Barrett B, Hayney MS, Muller D et al. Meditation or exercise for preventing acute respiratory infection (MEPARI-2): A randomized controlled trial. *PLoS One* 2018; 13: e0197778. doi:10.1371/journal.pone.0197778
- [66] Lucille Sanzero Eller RN. Effects of two cognitive-behavioral interventions on immunity and symptoms in persons with HIV. *Ann Behav Med* 1995; 17: 339–348. doi:10.1007/BF02888599
- [67] Liu K, Chen Y, Wu D et al. Effects of progressive muscle relaxation on anxiety and sleep quality in patients with COVID-19. *Complement Ther Clin Pract* 2020; 39: 101132. doi:10.1016/j.ctcp.2020.101132
- [68] Janicki Deverts D, Cohen S, Doyle WJ. Dispositional affect moderates the stress-buffering effect of social support on risk for developing the common cold. *J Pers* 2017; 85: 675–686. doi:10.1111/jopy.12270
- [69] Hossain MM, Sultana A, Purohit N. Mental health outcomes of quarantine and isolation for infection prevention: a systematic umbrella review of the global evidence. *Epidemiol Health* 2020; 42: e2020038. doi:10.4178/epih.e2020038
- [70] Xiao H, Zhang Y, Kong D et al. The effects of social support on sleep quality of medical staff treating patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in january and february 2020 in China. *Med Sci Monit* 2020; 26: e923549. doi:10.12659/MSM.923549
- [71] Brooks SK, Webster RK, Smith LE et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet* 2020; 395: 912–920. doi:10.1016/S0140-6736(20)30460-8
- [72] Bo HX, Li W, Yang Y et al. Posttraumatic stress symptoms and attitude toward crisis mental health services among clinically stable patients with COVID-19 in China. *Psychol Med*. 2020; 1–2. doi:10.1017/S0033291720000999
- [73] Rohr S, Muller F, Jung F et al. [Psychosocial Impact of Quarantine Measures During Serious Coronavirus Outbreaks: A Rapid Review]. *Psychiatr Prax* 2020; 47: 179–189. doi:10.1055/a-1159-5562
- [74] Besedovsky L, Lange T, Haack M. The sleep-immune crosstalk in health and disease. *Physiol Rev* 2019; 99: 1325–1380. doi:10.1152/physrev.00010.2018
- [75] Prather AA, Leung CW. Association of insufficient sleep with respiratory infection among adults in the United States. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 850–852. doi:10.1001/jamainternmed.2016.0787
- [76] Finnell JE, Wood SK. Putative inflammatory sensitive mechanisms underlying risk or resilience to social stress. *Front Behav Neurosci* 2018; 12: 240. doi:10.3389/fnbeh.2018.00240
- [77] Davidson RJ, Kabat-Zinn J, Schumacher J et al. Alterations in brain and immune function produced by mindfulness meditation. *Psychosom Med* 2003; 65: 564–570. doi:10.1097/01.psy.0000077505.67574.e3
- [78] Kabat-Zinn J. Foreword: Seeds of a necessary global renaissance in the making: the refining of psychology's understanding of the nature of mind, self, and embodiment through the lens of mindfulness and its origins at a key inflection point for the species. *Curr Opin Psychol* 2019; 28: xi–xvii. doi:10.1016/j.copsyc.2019.02.005
- [79] Barrett B, Hayney MS, Muller D et al. Meditation or exercise for preventing acute respiratory infection: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 2012; 10: 337–346. doi:10.1370/afm.1376
- [80] Creswell JD, Myers HF, Cole SW et al. Mindfulness meditation training effects on CD4+ T lymphocytes in HIV-1 infected adults: a small randomized controlled trial. *Brain Behav Immun* 2009; 23: 184–188. doi:10.1016/j.bbi.2008.07.004
- [81] Hayney MS, Coe CL, Muller D et al. Age and psychological influences on immune responses to trivalent inactivated influenza vaccine in the meditation or exercise for preventing acute respiratory infection (MEPARI) trial. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10: 83–91. doi:10.4161/hv.26661
- [82] Shields GS, Spahr CM, Slavich GM. Psychosocial interventions and immune system function: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry* 2020; 77: 1031–1043. doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.0431
- [83] Moraes LJ, Miranda MB, Loures LF et al. A systematic review of psychoneuroimmunology-based interventions. *Psychol Health Med*. 2018; 23: 635–652. doi:10.1080/13548506.2017.1417607
- [84] Vallejo AN, Hamel DL Jr., Mueller RG et al. NK-like T cells and plasma cytokines, but not anti-viral serology, define immune fingerprints of resilience and mild disability in exceptional aging. *PLoS One* 2011; 6: e26558. doi:10.1371/journal.pone.0026558
- [85] Tegeler CL, Gerdes L, Shaltout HA et al. Successful use of closed-loop allostatic neurotechnology for post-traumatic stress symptoms in military personnel: self-reported and autonomic improvements. *Mil Med Res* 2017; 4: 38. doi:10.1186/s40779-017-0147-0
- [86] Mello MF, Faria AA, Mello AF et al. [Childhood maltreatment and adult psychopathology: pathways to hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction]. *Braz J Psychiatry* 2009; 31: S41–S48. doi:10.1590/s1516-44462009000600002
- [87] Jaremka LM, Glaser R, Loving TJ et al. Attachment anxiety is linked to alterations in cortisol production and cellular immunity. *Psychol Sci* 2013; 24: 272–279. doi:10.1177/0956797612452571
- [88] Miller CWT. Epigenetic and Neural Circuitry Landscape of Psychotherapeutic Interventions. *Psychiatry J* 2017; 2017: 5491812. doi:10.1155/2017/5491812
- [89] Ridout KK, Khan M, Ridout SJ. Adverse Childhood Experiences Run Deep: Toxic Early Life Stress, Telomeres, and Mitochondrial DNA Copy Number, the Biological Markers of Cumulative Stress. *Bioessays* 2018; 40: e1800077. doi:10.1002/bies.201800077
- [90] Jimenez JP, Botto A, Herrera L et al. Psychotherapy and Genetic Neuroscience: An Emerging Dialog. *Front Genet* 2018; 9: 257. doi:10.3389/fgene.2018.00257
- [91] Het S, Vocks S, Wolf JM et al. Treatment-Resistant Blunted HPA Activity, but Reversible Cardiovascular Stress Reactivity in Young Women With Eating Disorders. *Front Psychiatry* 2020; 11: 726. doi:10.3389/fpsy.2020.00726
- [92] Bauer ME, Wieck A, Lopes RP et al. Interplay between neuroimmun-endocrine systems during post-traumatic stress disorder: a minireview. *Neuroimmunomodulation* 2010; 17: 192–195. doi:10.1159/000258721
- [93] Ewin DM. Treatment of HPV with hypnosis--psychodynamic considerations of psychoneuroimmunology: a brief communication. *Int J Clin Exp Hypn* 2011; 59: 392–398. doi:10.1080/00207144.2011.594664

- [94] Jobst A, Brakemeier EL, Buchheim A et al. European psychiatric association guidance on psychotherapy in chronic depression across Europe. *Eur Psychiatry* 2016; 33: 18–36. doi:10.1016/j.eurpsy.2015.12.003
- [95] von Sydow K, Behr S, Schweitzer J et al. The efficacy of systemic therapy with adult patients: a meta-content analysis of 38 randomized controlled trials. *Fam Process* 2010; 49: 457–485. doi:10.1111/j.1545-5300.2010.01334.x
- [96] Peters EM, Michenko A, Kupfer J et al. Mental stress in atopic dermatitis—neuronal plasticity and the cholinergic system are affected in atopic dermatitis and in response to acute experimental mental stress in a randomized controlled pilot study. *PLoS One* 2014; 9: e113552. doi:10.1371/journal.pone.0113552
- [97] Kikkert M. Innate immune evasion by human respiratory RNA viruses. *J Innate Immun* 2020; 12: 4–20. doi:10.1159/000503030
- [98] Taylor SJ, Mann TS, Henry PJ. Influence of influenza A infection on capsaicin-induced responses in murine airways. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 340: 377–385. doi:10.1124/jpet.111.187872
- [99] Dhabhar FS. The short-term stress response - Mother nature's mechanism for enhancing protection and performance under conditions of threat, challenge, and opportunity. *Front Neuroendocrinol* 2018; 49: 175–192. doi:10.1016/j.yfrne.2018.03.004
- [100] Sandifer PA, Walker AH. Enhancing disaster resilience by reducing stress-associated health impacts. *Front Public Health* 2018; 6: 373. doi:10.3389/fpubh.2018.00373
- [101] Sijbrandij M, Kleiboer A, Bisson JI et al. Pharmacological prevention of post-traumatic stress disorder and acute stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2015; 2: 413–421. doi:10.1016/S2215-0366(14)00121-7
- [102] Chevance A, Gourion D, Hoertel N et al. Ensuring mental health care during the SARS-CoV-2 epidemic in France: A narrative review. *Encephale* 2020; 46: 193–201. doi:10.1016/j.encep.2020.04.005
- [103] Reive C. The Biological Measurements of Mindfulness-based Stress Reduction: A Systematic Review. *Explore (NY)* 2019; 15: 295–307. doi:10.1016/j.explore.2019.01.001
- [104] Schumacher S, Niemeyer H, Engel S et al. Psychotherapeutic treatment and HPA axis regulation in posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2018; 98: 186–201. doi:10.1016/j.psyneuen.2018.08.006
- [105] Ludlow AT, Ludlow LW, Roth SM. Do telomeres adapt to physiological stress? Exploring the effect of exercise on telomere length and telomere-related proteins. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 601368. doi:10.1155/2013/601368
- [106] Bennett JM, Rohleder N, Sturmborg JP. Biopsychosocial approach to understanding resilience: Stress habituation and where to intervene. *J Eval Clin Pract* 2018; 24: 1339–1346. doi:10.1111/jep.13052
- [107] Beserra AHN, Kameda P, Deslandes AC et al. Can physical exercise modulate cortisol level in subjects with depression? A systematic review and meta-analysis. *Trends Psychiatry Psychother* 2018; 40: 360–368. doi:10.1590/2237-6089-2017-0155
- [108] Wan S, Xiang Y, Fang W et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast chongqing. *J Med Virol* 2020; 92: 797–806. doi:10.1002/jmv.25783
- [109] Khan S, Siddique R, Shereen MA et al. Emergence of a novel coronavirus, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: Biology and therapeutic options. *J Clin Microbiol* 2020; 58: e00187–20. doi:10.1128/JCM.00187-20
- [110] Dhabhar FS. Psychological stress and immunoprotection versus immunopathology in the skin. *Clin Dermatol* 2013; 31: 18–30. doi:10.1016/j.clindermatol.2011.11.003
- [111] McInnis CM, Wang D, Gianferante D et al. Response and habituation of pro- and anti-inflammatory gene expression to repeated acute stress. *Brain Behav Immun* 2015; 46: 237–248. doi:10.1016/j.bbi.2015.02.006
- [112] Weyh C, Kruger K, Strasser B. Physical activity and diet shape the immune system during aging. *Nutrients* 2020; 12. doi:10.3390/nu12030622
- [113] Barra NG, Fan IY, Gillen JB et al. High intensity interval training increases natural killer cell number and function in obese breast cancer-challenged mice and obese women. *J Cancer Prev* 2017; 22: 260–266. doi:10.15430/JCP.2017.22.4.260
- [114] Frantz EDC, Prodel E, Braz ID et al. Modulation of the renin-angiotensin system in white adipose tissue and skeletal muscle: focus on exercise training. *Clin Sci (Lond)* 2018; 132: 1487–1507. doi:10.1042/CS20180276
- [115] Martin SA, Pence BD, Woods JA. Exercise and respiratory tract viral infections. *Exerc Sport Sci Rev* 2009; 37: 157–164. doi:10.1097/JES.0b013e3181b7b57b
- [116] Berk LS, Tan SA, Fry WF et al. Neuroendocrine and stress hormone changes during mirthful laughter. *Am J Med Sci* 1989; 298: 390–396. doi:10.1097/00000441-198912000-00006
- [117] Bennett MP, Zeller JM, Rosenberg L et al. The effect of mirthful laughter on stress and natural killer cell activity. *Altern Ther Health Med* 2003; 9: 38–45
- [118] Tanaka A, Tokuda N, Ichihara K. Psychological and physiological effects of laughter yoga sessions in Japan: A pilot study. *Nurs Health Sci* 2018; 20: 304–312. doi:10.1111/nhs.12562
- [119] Nasr SJ. No laughing matter: Laughter is good psychiatric medicine. *Current Psychiatry* 2013; 12: 20–25
- [120] Grebosz-Haring K, Thun-Hohenstein L. Effects of group singing versus group music listening on hospitalized children and adolescents with mental disorders: A pilot study. *Heliyon* 2018; 4: e01014. doi:10.1016/j.heliyon.2018.e01014
- [121] Schladt TM, Nordmann GC, Emilius R et al. Choir versus solo singing: Effects on mood, and salivary oxytocin and cortisol concentrations. *Front Hum Neurosci* 2017; 11: 430. doi:10.3389/fnhum.2017.00430
- [122] Kreutz G. Does singing facilitate social bonding? *Music & Medicine* 2014; 6: 51–60
- [123] Li T, Wang P, Wang SC et al. Approaches mediating oxytocin regulation of the immune system. *Front Immunol* 2016; 7: 693. doi:10.3389/fimmu.2016.00693
- [124] Kang J, Scholp A, Jiang JJ. A review of the physiological effects and mechanisms of singing. *J Voice* 2018; 32: 390–395. doi:10.1016/j.jvoice.2017.07.008