

**Aus der Medizinisch-Psychosomatischen Klinik Roseneck**  
im Verbund mit der **Medizinischen Fakultät der**  
**Ludwig-Maximilians-Universität München**  
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. M. M. Fichter

**Psychoneuroimmunologische Marker und  
Aminosäure-Spektrum bei Patienten mit  
Somatisierungs-Syndrom und/oder Major  
Depression versus Kontrollgruppe**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt  
von  
**Florian Pilger**

aus  
Prien am Chiemsee

**2005**

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Universität München**

Berichterstatter:

Prof. Dr. M.M. Fichter  
Ärztlicher Direktor  
Klinik Roseneck  
Am Roseneck 6  
83209 Prien am Chiemsee

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. M. Meyer  
Prof. Dr. N. Müller  
Prof. Dr. Dr. h.c. Th. Brandt

Mitbetreuung durch den promovierten  
Mitarbeiter:

Prof. Dr. W. Rief  
Leiter des Fachbereichs Psychologie  
Philipps-Universität Marburg  
Gutenbergstraße 18  
35032 Marburg/Lahn

Dekan:

Prof. Dr. Dr. h.c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung:

24.02.2005

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>0 Zusammenfassung (Abstract) .....</b>	<b>7</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>9</b>
<b>2 Theoretische Grundlagen .....</b>	<b>12</b>
<b>2.1 Stress.....</b>	<b>12</b>
2.1.1 Stressdefinition und Stressreaktion .....	12
2.1.2 HPA-Achse und biologische Wirkungen von Cortisol .....	15
2.1.3 Physiologische Vorgänge bei akutem und chronischem Stress .....	17
<b>2.2 Von der Immunologie zur Psychoneuroimmunologie .....</b>	<b>21</b>
2.2.1 Grundlagen der Immunologie .....	21
2.2.1.1 Immunorgane und -zellen .....	21
2.2.1.2 Interleukine und Zytokine - Immunologische Botenstoffe und Marker .....	27
2.2.1.3 Proinflammatorische Parameter .....	30
2.2.1.4 Antiinflammatorische Parameter .....	37
2.2.1.5 Weitere immunologische Parameter .....	39
2.2.1.6 Akute-Phase- und Nicht-Akute-Phase-Proteine.....	40
2.2.1.7 Ein abschließendes Modell der „Proinflammatorischen Zytokin-Kaskade“ .....	42
2.2.1.8 Konditionierbarkeit des Immunsystems.....	45
2.2.2 Stress und Immunsystem: Die „Psychoneuroimmunologie“ (PNI) .....	46
<b>2.3 Aminosäurenhaushalt .....</b>	<b>56</b>
2.3.1 Tryptophan-Stoffwechsel und Serotonin (5-HT) .....	56
2.3.2 Katecholamin-Metabolismus .....	58
2.3.3 Verzweigtkettige Aminosäuren.....	59
<b>2.4 Somatoforme Störungen.....</b>	<b>60</b>
2.4.1 Definition, Diagnosekriterien, Epidemiologie .....	60
2.4.2 Verwandte Syndrome und Differentialdiagnosen .....	64
2.4.2.1 Fibromyalgie-Syndrom (FMS).....	64
2.4.2.2 Chronic-Fatigue-Syndrom (CFS oder Chronisches-Müdigkeits-Syndrom) .....	66
2.4.2.3 Umweltbezogene Körperbeschwerden (UBK) .....	68
2.4.2.4 Burn-out-Syndrom (Syndrom des „Ausgebrannt-seins“) .....	69
2.4.2.5 Reizdarmsyndrom (RDS) .....	70
2.4.2.6 „Briquet-Syndrom“ .....	70
2.4.2.7 Neurasthenie (Erschöpfungssyndrom) .....	71
2.4.2.8 (Traditionelles) Konzept der larvierten (somatisierten) Depression .....	71
2.4.2.9 Eosinophilie-Myalgie-Syndrom (EMS) .....	71
2.4.2.10 Andere Begriffe, Normvariante, Fazit und Differentialdiagnosen.....	72
2.4.3 Ätiologische Modelle für „Körpersymptome ohne organisches Korrelat“ .....	73
2.4.3.1 Psychologische Erklärungsansätze.....	74
2.4.3.2 Bisherige Forschungsergebnisse zu pathophysiologischen Aspekten .....	76
2.4.3.2.1 Endokrinologische Befunde .....	77
2.4.3.2.2 Immunologische Befunde .....	79
2.4.3.2.3 Rolle des Aminosäurenhaushaltes.....	80
2.4.3.2.4 Weitere organische Befunde .....	82
2.4.4 Therapeutische Ansätze .....	83

---

<b>2.5 Depressionen .....</b>	<b>84</b>
2.5.1 Definition, Diagnosekriterien, Epidemiologie .....	84
2.5.2 Bio-psycho-sozialer Ansatz zum Verständnis depressiver Erkrankungen.....	86
2.5.3 Bisherige Forschungsergebnisse bei Depression .....	89
2.5.3.1 Monoamin-Hypothesen.....	89
2.5.3.2 Endokrinologische Befunde .....	90
2.5.3.3 Verbindung zum serotonergen und zum noradrenergen System .....	94
2.5.3.4 Immunologische Befunde .....	99
2.5.3.5 Ein integratives neurobiologisches Modell der schweren Depression.....	105
2.5.3.6 Weitere Befunde bei Depressionen.....	107
<b>3 Fragestellungen .....</b>	<b>110</b>
<b>4 Methodik.....</b>	<b>114</b>
<b>4.1 Stichprobengewinnung, Gruppenbildung und Ablauf der Untersuchung .....</b>	<b>114</b>
<b>4.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....</b>	<b>115</b>
<b>4.3 Psychologische Analyseinstrumente und Psychometrik.....</b>	<b>118</b>
4.3.1 Interview (incl. SKID, IDCL-Listen und Somatisierungsindex SSI) .....	118
4.3.2 Screening für Somatoforme Störungen (SOMS-2).....	118
4.3.3 Beck-Depressions-Inventar (BDI) .....	119
4.3.4 Freiburger-Persönlichkeits-Inventar (FPI-R).....	120
4.3.5 Symptom-Checklist-90 (SCL-90-R) .....	122
4.3.6 Krankheitsverhalten - Scale for the Assessment of Illness Behaviour (SAIB).....	123
4.3.7 Einschätzung des Krankheitsverhaltens durch den Arzt („Arztrating“) .....	124
<b>4.4 Analyse der Blutparameter .....</b>	<b>125</b>
<b>4.5 Statistische Analyse.....</b>	<b>126</b>
<b>5 Ergebnisse .....</b>	<b>127</b>
<b>5.1 Soziodemographische Beschreibung der vier Gruppen .....</b>	<b>127</b>
5.1.1 Soziodemographische Basisdaten .....	127
5.1.2 Konsumverhalten .....	129
5.1.3 Gynäkologische Parameter.....	132
5.1.4 Komorbidität .....	133
5.1.4.1 Psychosomatisch-psychiatrische Komorbidität .....	133
5.1.4.2 Zusätzliche organische Erkrankungen / Medikamenteneinnahme.....	136
<b>5.2 Psychometrische Aspekte .....</b>	<b>137</b>
5.2.1 Ergebnisse im Gruppenvergleich .....	137
5.2.1.1 Somatisierungsindex (SSI).....	137
5.2.1.2 Screening für Somatoforme Störungen (SOMS-2).....	137
5.2.1.3 Becks-Depressions-Inventar (BDI).....	138
5.2.1.4 Freiburger-Persönlichkeits-Inventar (FPI-R).....	138
5.2.1.5 Symptom-Checklist-90 (SCL-90-R) .....	140
5.2.1.6 Scale for the Assessment of Illness Behaviour (SAIB) .....	142
5.2.1.7 Einschätzung des Krankheitsverhaltens durch den Arzt („Arztrating“) .....	142
5.2.2 Soziodemographische und psychometrische (Inter-)Korrelationen.....	142
<b>5.3 Allgemeine Blutparameter .....</b>	<b>144</b>
5.3.1 Ergebnisse im Gruppenvergleich .....	144
5.3.1.1 Leukozyten.....	145

---

5.3.1.2	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS) .....	146
5.3.1.3	Hämatokrit und Hämoglobin.....	147
5.3.1.4	Gesamtcholesterin .....	147
5.3.1.5	Gesamteiweiß.....	148
5.3.1.6	Bilirubin .....	148
5.3.2	Interkorrelationen der allgemeinen Blutparameter .....	149
5.3.3	Beziehung zu soziodemographischen Variablen .....	149
5.3.4	Zusammenhänge mit psychometrischen Variablen .....	150
<b>5.4</b>	<b>Immunologische Parameter .....</b>	<b>150</b>
5.4.1	Ergebnisse im Gruppenvergleich .....	150
5.4.1.1	Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist (IL-1RA) .....	150
5.4.1.2	Interleukin-6 (IL-6) und löslicher Interleukin-6-Rezeptor (sIL-6R).....	152
5.4.1.3	Interleukin-8 (IL-8) .....	152
5.4.1.4	Clara-Cell-Protein (CC16) .....	153
5.4.1.5	Leukozyten-Inhibitorischer-Faktor-Rezeptor (LIF-R).....	154
5.4.1.6	Lösliches CD8-Antigen (sCD8).....	154
5.4.1.7	Dipeptidyl-Peptidase IV (DPP-IV) .....	155
5.4.2	Interkorrelationen der immunologischen Parameter .....	155
5.4.3	Korrelationen mit allgemeinen Blutparametern.....	156
5.4.4	Beziehungen zu soziodemographischen Variablen.....	157
5.4.5	Zusammenhang mit psychometrischen Variablen .....	157
<b>5.5</b>	<b>Aminosäuren und assoziierte Parameter .....</b>	<b>158</b>
5.5.1	Ergebnisse im Gruppenvergleich .....	158
5.5.1.1	Tryptophan .....	159
5.5.1.2	Tyrosin .....	159
5.5.1.3	Die BCAA (Verzweigketten-Aminosäuren: Valin, Leucin, Isoleucin) .....	160
5.5.1.4	Phenylalanin.....	161
5.5.1.5	Kynurenin und Kynurensäure .....	162
5.5.1.6	Abgeleitete Indizes.....	162
5.5.2	Interkorrelationen der Aminosäuren und assoziierter Parameter .....	164
5.5.3	Korrelationen mit allgemeinen Blutparametern.....	165
5.5.4	Korrelationen der Aminosäuren zu immunologischen Parametern .....	165
5.5.5	Beziehung zu soziodemographischen Variablen .....	165
5.5.6	Zusammenhang mit psychometrischen Variablen .....	166
<b>5.6</b>	<b>Differenzierung verschiedener Krankheitsschweregrade .....</b>	<b>166</b>
5.6.1	Somatisierungsstörung versus Somatisierungs-Syndrom .....	166
5.6.2	Unterscheidung verschiedener Schweregrade der Depression .....	167
<b>6</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>168</b>
6.1	<b>Kurzfassung der Ergebnisse.....</b>	<b>168</b>
6.2	<b>Ergebnisinterpretation - Vergleich mit anderen Studien.....</b>	<b>173</b>
6.3	<b>Limitationen („Shortcomings“) .....</b>	<b>190</b>
6.4	<b>Ausblick: Zukünftige Studien und Therapeutische Möglichkeiten .....</b>	<b>193</b>
<b>7</b>	<b>Abschließendes Modell und Schluss .....</b>	<b>196</b>
<b>8</b>	<b>Literatur/Referenzen.....</b>	<b>198</b>
<b>9</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>215</b>

## Abkürzungsverzeichnis

A	Adrenalin	ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
Abb.	Abbildung	ANS	Autonomes Nervensystem
ACR	American College of Rheumatology	AP1	Activating Protein 1
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon	APP	Akute Phase Proteine
ADH	Antidiuretisches Hormon	APR	Akute Phase Reaktion
Ag	Antigen	ATP	Adenosintriphosphat
AIDS	Acquired Immuno Deficiency Syndrome	AU	Arbeitsunfähigkeit
AIP	Akut Intermittierende Porphyrie	AVP	Arginin-Vasopressin
Ak	Antikörper	AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AN	Anorexia nervosa		
BAL	Bronchoalveolare Lavage	BDNF	Brain-Derived-Neurotrophic-Factor
BALT	MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) im Bronchialtrakt	BHS	Blut-Hirn-Schranke
BCAA	Branched Chain Amino Acids (Verzweigtkettige Aminosäuren)	BKS	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
bcl-2	b-cell lymphoma/leukemia-2 gene	BMI	Body-Mass-Index
BDI	Beck-Depressions-Inventar	BN	Bulimia nervosa
ca.	circa	BSF-2	B-Zell Stimulierender Faktor 2
CAA	Competing Amino Acids (Konkurrierende Aminosäuren)	bzw.	beziehungsweise
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat	CFS	Chronic-Fatigue-Syndrome (Chronisches Müdigkeitssyndrom)
CC16	Clara-Cell-Protein (16 kD)	CMV	Cytomegalie Virus
CCT	Craniale Computertomographie	CNTF	Ciliary Neurotropic Factor
CD	Cluster of Differentiation	COMT	Catechol-O-Methyl-Transferase
CD4	für T-Helferzellen charakteristisches Oberflächenmolekül	cP	chronische Polyarthritis
CD8	Oberflächenantigen, welches für zytotoxische T-Zellen charakteristisch ist	CP	Creatinphosphat
CDC	Center for Disease Control	CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon (= CRF: Corticotropin-Releasing-Factor)
CED	Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen	CRP	C-Reaktives-Protein
DC	Dendritische Zellen	CS	Conditioned Stimulus (konditionierter Reiz)
DEX/CRH	Kombinierter Dexamethason-/CRH-Test	CSF	1. Colony-Stimulating-Factor 2. Cerebro-Spinal-Fluid (Liquor)
d.h.	das heißt		
DHEA	Dehydroepiandrosteron		
Dia.	Diagramm		
DIC	Disseminierte Intravaskuläre Gerinnung		
DIMDI	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information		
EBV	Epstein-Barr-Virus	dl	Deziliter
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent-Assay	DNA	Desoxyribonukleinsäure (DNS)
EMS	Eosinophilie-Myalgie-Syndrom	DPP-IV	Dipeptidyl-Peptidase IV
EPO	Erythropoetin	DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders in seiner vierten Revision
FBS	Functional-Bowel-Disorder (= RDS)	DST	Dexamethason-Suppressions-Test
FM(S)	Fibromyalgie(-Syndrom)	ES	Essstörung(en)
		et al.	und andere
		etc.	et cetera
		evtl.	eventuell
GABA	$\gamma$ -Aminobutyrat	FPI(-R)	Freiburger-Persönlichkeits-Inventar
GALT	MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) im Gastrointestinaltrakt	FSH	follikel-stimulierendes-Hormon
GAS	Generalisierte Angststörung	ggf.	gegebenenfalls
G.A.S.	General Adaption Syndrome	GH	growth-hormone (Wachstumshormon)
G-CSF	Granulozyten-Colony-Stimulating-Factor gesamt	GHRH	growth hormone releasing hormone
ges.		GM-CSF	Granulozyten-Monozyten-CSF
h	Stunde(n)	gp130	Glykoprotein 130
HAMD	Hamilton-Depression (-Score)	GR	Glukokortikoid-Rezeptoren [auch: G-Rezeptoren]
		Hb	Hämoglobin
		HDF	Hepatocyte Differentiation Factor

HDL	High-Density-Lipoprotein(-Cholesterin)		(Hochleistungsflüssigkeitschromatographie)
HDRS	Hamilton Depression Rate Scale	HPA-	Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden)-Achse
HHV-6	Humanes-Herpes-Virus-6	HPT-	Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-(Thyroidea-)Achse
5-HIAA	5-Hydroxy-Indolessigsäure	HSV	Herpes simplex Virus
HI(V)	Humanes Immundefizit (Virus)	5-HT	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
Hkt	Hämatokrit		
HPLC	High Performance Liquid Chromatography		
i.a.	im allgemeinen	Ig	Immunglobulin
IBS	Irritable Bowel Syndrome (= RDS)	IL	Interleukin
ICD-10	International Classification of Diseases, 10th revision (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)	IL-1RA	Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist
ICE	IL-1-Converting-Enzyme	IL-6	Interleukin-6
ICR	Intercostalraum	IL-6R	Interleukin-6-Rezeptor
IDCL	Internationale Diagnosen Checklisten	IL-8	Interleukin-8
IDO	Indolamin 2,3-Dioxygenase	Ile	Isoleucin
IEI	Idiopathic Environmental Intolerance	incl.	inclusive
IFN(-γ)	Interferon(-γ)	i.p.	intraperitoneal
Jak	Janus kinase	IRS	Inflammatory Response System
Kap.	Kapitel	IS	Immunsystem
KBT	Kognitiv-Behaviorale-Therapie (Kognitive Verhaltenstherapie)	i.v.	intravenös
kD	kilo-Dalton		
LBP	LPS-bindendes Protein	K-S	Kolmogorov-Smirnov(-Anpassungstest)
LC	Locus coeruleus	KV	Krankheitsverhalten
LDL	Low-Density-Lipoprotein(-Cholesterin)	Kyn	Kynurenin
Leu	Leucin	Kynsre	Kynurensäure
LH	Luteinisierendes Hormon	LH-RH	Luteinisierendes Hormon-Releasing Hormon
M	Mittelwert	LIF(-R)	Leukozyten- (oder Leukämie-) Inhibitorischer Faktor(-Rezeptor)
M.	1. Morbus	LPS	Lipopolysaccharid(e)
	2. Musculus	LT	Lymphotoxin (= Tumor-Nekrose-Faktor-β)
MAF	Makrophagen aktivierende Faktoren	MHC	Major-Histocompatibility-Complex
MALT	Mucosa Associated Lymphoid Tissue	MHPG	3-Methyl-4-Hydroxy-Phenylglykol
MAO	Monoaminoxidase	MIF	Migrations-Inhibitorischer-Faktor
MAP	Mitogen Activated Protein(-Kinasen)	min	1. minimal/Minimum 2. Minute
max	maximal/Maximum	ml	Milliliter
M-CSF	Monozyten-Colony-Stimulating-Factor	mmol	Millimol
MD	Major Depression	μmol	Mikromol
mg	Milligramm	MMPI	Minnesota Multiphasic Personality Inventory
μg	Mikrogramm	mRNA	messenger ribonucleic acid (Messenger Ribonukleinsäure = mRNS)
MGI-2	Monocyte Granulocyte Inducer Type 2	(α)-MSH	(α)-Melanozyten-stimulierendes Hormon
N.	1. Nervus	NK(Z)	Natürliche-Killer-Zellen
	2. Nucleus	NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
n/N	Anzahl	NMR	Nuclear Magnetic Resonance (Magnetresonanz)
NA	Noradrenalin	nnb/NNB	nicht näher bezeichnet/benannt
NAD(P) <sup>+</sup>	Nicotinamidadenindinucleotid	NNM	Nebennierenmark
NAPP	Negative-Akute-Phase-Proteine	NNR	Nebennierenrinde
n. Chr.	nach Christus	ns	nicht signifikant
NFKB	Nuclear Factor -κB	NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
ng	Nanogramm		
O <sub>2</sub>	Sauerstoff	o.g.	oben genannt
o.ä.	oder ähnliches	OM	Onkostatin M
od.	oder		

p	Wahrscheinlichkeit	PGE <sub>2</sub>	Prostaglandin-E <sub>2</sub>
PAPP	Positive-Akute-Phase-Proteine	Phe	Phenylalanin
PBMC	Peripheral-Blood-Mononuclear-Cells (periphere Blutmonozyten)	PNI	Psychoneuroimmunologie
PCB	Polychlorierte Biphenyle	POMC	Präopiomelanocortin
PDE	Phosphodiesterase	PRL	Prolaktin
PEP	Propyl-Endopeptidase	PS	Persönlichkeitsstörung(en)
PET	Positronenemissionstomographie	PSS	Perceived Stress Scale
pg	Pikogramm	PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
RA	Rheumatoide Arthritis	REM	Rapid Eye Movement
RDS	Reizdarmsyndrom	RIES	Revised Impact of Events Scale
s.	siehe	SLE	Systemischer Lupus Erythematodes
SAA	Serum-Amyloid-A	SNS	Sympathisches Nervensystem
SAD	Seasonal Affective Disorder (Saisonabedingte affektive Störung)	sog.	sogenannt(e)
SAIB	Skala zur Einschätzung des Krankheitsverhaltens (Scale for the assessment of illness behaviour)	SOMS(-2)	Screening für Somatoforme Störungen
SAS	Schlafapnoe-Syndrom	SP	1. Substanz P 2. Soziale Phobie/Sozialphobiker
SBS	Sick-Building-Syndrome	SPECT	Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie
sCD8	Zytotoxisches T-Zell Antigen CD8 in seiner löslichen Form (s für soluble)	SPSS(-9)	Statistikprogramm
SCL	bzw. SCL-90-R: Symptom-Checklist-90	SS	Somatisierungs-Syndrom
SD	1. Standardabweichung 2. Schilddrüse	SSI	Somatisierungsindex
SIADH	Syndrom der inadäquaten Sekretion des Antidiuretischen Hormons	SSRI	Selective-Serotonin-Reuptake-Inhibitors (Selektive-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer)
sIL-6R	löslicher Interleukin-6-Rezeptor	STAI	State-Trait Anxiety Inventory (Angstfragebogen)
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV	STAT(3)	Signal Transducer and Activator of Transcription
T <sub>4</sub> , (r)T <sub>3</sub>	Schilddrüsenhormone	s.u.	siehe unten
T <sub>H1</sub> , T <sub>H2</sub>	T-Helferzellen Typ 1 bzw. 2	TRD	therapieresistente Depression
T <sub>Z</sub>	Zytotoxische T-Zellen	TRH	TSH-Releasing Hormon
Tab.	Tabelle	Trp	Tryptophan
TCR	T-Zell-Rezeptor	tsd	tausend
TGF-β	Transforming-Growth-Factor-β	TSH	Thyroidea-stimulierendes-Hormon
TNF(-α)	Tumor-Nekrose-Faktor(-α)	TSST	Trier-Social-Stress-Test
TPO	Thrombopoietin	Tyr	Tyrosin
U	1. Unit(s) 2. Umdrehungen	UBK	Umweltbezogene Körperbeschwerden
u.	und	UFC	Urinary free cortisol (freies Cortisol im Urin)
u.a.	1. unter anderem 2. und anderes	U/min	Umdrehungen pro Minute
u.ä.	und ähnliches	US	Unconditioned Stimulus (unkonditionierter Reiz)
v.	von	vgl.	vergleiche
v.a.	vor allem	VIP	Vasoaktives Intestinales Peptid
V.a.	Verdacht auf	VMS	Vanillinmandelsäure
Val	Valin		
z.B.	zum Beispiel	ZNS	Zentralnervensystem
Z.n.	Zustand nach	z.T.	zum Teil

## 0 Zusammenfassung (Abstract)

**Hintergrund:** Frühere Studien weisen auf Veränderungen sowohl des Immunsystems als auch des Aminosäure-Haushaltes bei Depressiven Störungen wie bei Erkrankungen, die den somatoformen Störungen verwandt sind, hin [z.B. der Fibromyalgie (FMS) oder dem Chronischen Müdigkeits-syndrom (CFS)]. Bisher gibt es jedoch praktisch keine psychobiologischen Studien zu Somatisie-rungsstörungen bzw. Somatisierungs-Syndromen (SS). Major Depression (MD) scheint mit einer Aktivierung des Immunsystems, genauer des sog. IRS (des Inflammatory Response Systems) und einer Dysfunktion im Tryptophan-/Serotonin-System verbunden zu sein. Bei FMS und CFS sind ebenfalls Veränderungen des Immunsystems (wenn auch nicht so eindeutig) beschrieben, aber auch Beeinträchtigungen des serotonergen Systems sowie dem anderer, auch peripherer Amino-säuren. Beide Erkrankungsspektren gehen mit z.T. erheblichem Krankheitsverhalten einher (wie Schlafstörungen, Appetit- und Gewichtsänderungen, Reduktion der körperlichen Aktivität oder sozialem Rückzug). In früheren Studien zu den SS verwandten Störungen wurden meist sog. „Körpersymptome ohne organisches Korrelat“ (wie z.B. Kopfschmerzen, Übelkeit oder Schwin-del) und affektive Beeinträchtigungen nicht hinreichend unterschieden, was vielleicht einige der unklaren immunologischen Befunde bei den SS erklären kann. In jedem Fall scheint es aber biolo-gische Korrelate zu geben, wo oft von „Körpersymptomen ohne organisches Korrelat“ gesprochen wird.

**Ziel** der vorliegenden Arbeit war es, immunologische Parameter und solche des Aminosäuren-Haushaltes bei Somatoformen Störungen und Depressionen zu bestimmen und dabei Somatisierung und Depression streng zu trennen. Bestehende Befunde galt es zu replizieren und zu erweitern.

**Methoden:** Dazu wurden Blutproben und psychologische Variablen von 147 Versuchspersonen zwischen 19 und 69 Jahren in vier nach Alter und Geschlechtsverteilung vergleichbaren Gruppen unterschieden: drei klinische Gruppen [Somatisierer mit mindestens 8 somatoformen Symptomen ohne Major Depression (n=37), Somatisierer mit Major Depression nach DSM-IV-Kriterien (n=40) und Major Depressive ohne Somatisierungs-Syndrom (n=36)] sowie eine Kontrollgruppe (Probanden ohne beide Indexerkrankungen). Bestimmt wurden verschiedene allgemeine Blutpa-rameter (wie z.B. Leukozyten, BKS oder Gesamteiweiß), außerdem verschiedene Serum-Zytokine und assoziierte immunologische Parameter [die monozytären Zytokine (also: Zell-Botenstoffe) Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist (IL-1RA), Interleukin-6 (IL-6) und löslicher Interleukin-6-Rezeptor (sIL-6R), das antiinflammatorisch wirksame Antizytokin Clara-Cell-Protein (CC16), der sog. Leukozyten-Inhibitorische-Faktor-Rezeptor (LIF-R), das Zytotoxische T-Zell Antigen CD8 in seiner löslichen Form (sCD8) und die Aktivität des Zytokin-spaltenden Enzyms Dipeptidyl-Peptidase IV (DPP-IV)]. Weiter analysierten wir Plasma-Aminosäuren, welche mit dem Serotonin-und/oder Noradrenalin-Stoffwechsel und/oder dem Muskel-Energie-Haushalt in Zusammenhang stehen [Plasma-Tryptophan, Plasma-Tyrosin und sog. Kompetitive Aminosäuren (CAA), letzteres sind die verzweigtkettigen Aminosäuren Valin, Leucin und Isoleucin (auch BCAA genannt) sowie Phenylalanin, außerdem die Tryptophan-Abbauprodukte Kynurenin und Kynurensäure].

**Ergebnisse:**

**Immunologische Parameter:** Als wichtige Resultate ergaben sich bei den Depressiven im Vergleich zu den Kontrollen signifikant erhöhte Leukozytenzahlen, sCD8- (T-Zell-Aktivität) und IL-1RA-Werte (Monozytenaktivität) sowie eine erniedrigte anti-inflammatorische Kapazität (CC16). Bei Patienten mit Somatisierungs-Syndrom fanden sich ebenfalls Erhöhungen der Leukozytenzahlen sowie der Monozyten-Aktivität (IL-1RA), jedoch eine verringerte T-Lymphozyten- (sCD8) und pro-inflammatorische (IL-6) Aktivität, zugleich jedoch erhöhte sIL-6R-Werte sowie eine erhöhte anti-inflammatorische Potenz (CC16). Die Probanden mit beiden Störungen nahmen im Wesentlichen eine Mittelposition ein. Die Gruppenunterschiede bei den CC16- und den sCD8-Werten waren besonders ausgeprägt. Darüber hinaus ergab sich eine hoch-interessante Verbindung zwischen steigendem Koffein-Konsum und fallenden CC16-Serum-Konzentrationen. Bei den anderen immunologischen Parametern bestanden keine wesentlichen signifikanten Unterschiede.

**Aminosäure-Parameter:** Hier fanden sich in allen klinischen Gruppen erniedrigte Werte des Plasma-Tryptophans und der Tryptophan- (und damit Serotonin-) Verfügbarkeit (Tryptophan/CAA-Ratio), bei den Somatisierern noch mehr als bei den Depressiven. Bei letzteren fand sich auch eine signifikant erhöhte Kynurenin/Tryptophan-Ratio, welche auf einen erhöhten Tryptophan-Umsatz bzw. einen Tryptophan-Breakdown hindeutet. Keine wesentlichen Gruppenunterschiede ergaben sich bei der Tyrosin- (d.h. Noradrenalin-) Verfügbarkeit. Auffallend war aber (im Gegensatz zu den Werten bei Gesunden und rein Depressiven) eine deutliche Reduktion der Plasma-Spiegel der BCAA und von Phenylalanin bei den reinen Somatisierern.

**Diskussion:** Die Ergebnisse sind mit früheren Studien im Wesentlichen kongruent. Dabei ist zu beachten, dass sich die (psychosomatisch) depressiven Probanden zwar als (leicht- bis mittelgradig) major depressiv, meist aber nicht als schwergradig-melancholisch depressiv erwiesen.

- Es fanden sich insgesamt klare immunologische Unterschiede, welche Somatisierer und Major Depressive trennen. Das Antizytokin CC16 stellte in unserer Studie einen prominenten und sensiblen (und damit vielversprechenden) Marker zur Differenzierung psychosomatisch-psychiatrischer Gruppen dar.
- Ein serotonerges Defizit, nicht hingegen ein noradrenerges, scheint sowohl bei depressiven als auch somatoformen Störungen eine Rolle zu spielen.
- Bei Somatisierungs-Syndromen sind darüber hinaus auch Aminosäure-abhängige Mechanismen in der Peripherie (im Sinne einer Erschöpfung der Reserven) von Bedeutung.

Unsere Befunde werden mit Ergebnissen früherer Studien verglichen und in ein psychoneuroimmunologisches Gesamtkonzept der Entstehung von somatoformen Syndromen und depressiven Störungen eingebettet. Dabei wird auch auf Aspekte der individuellen Stressperzeption, auf Hinweise und Überlegungen für zukünftige Studien und potentielle therapeutische Ansätze eingegangen. Außerdem wird der Frage nach dem psychobiologischen „Beginn“ somatoformer und depressiver Störungen, auch vor dem Hintergrund neuerer Theorien aus der Medizin (z.B. der Neurogenese- und Neuroplastizitätstheorie) und anderen wissenschaftlichen Disziplinen (wie moderner Physik, Feldtheorien und Chaostheorie), nachgegangen.

„Affekte sind Arzneien, man darf mit ihnen nicht spielen.“ (Novalis)<sup>1</sup>

„Gesundheit erbitten sich die Menschen in ihren Gebeten von den Göttern; dass es aber in ihrer eigenen Hand liegt, diese zu erhalten, daran denken sie nicht.“ (Demokrit)<sup>2</sup>

## **1 Einleitung**

„Gott ist ein Neuropeptid“ (also ein Überträgerstoff, ein Boten- oder Informationsstoff), lautet eine provokative These der amerikanischen „Psychoneuroimmunologin“ C. Pert (Pert, 2001). Die Frage nach Gott sei anderen Wissenschaften überlassen, doch Botenstoffe spielen eine wichtige Rolle in der vorliegenden Arbeit. Denn diese hat zum Ziel, einer zentralen Frage der Psychoneuroimmunologie, kurz PNI, nachzugehen: Lassen sich psychisches oder geistiges Erleben und immunologische Stoffe bzw. zentralnervöse Vorgänge eins zu eins aufeinander abbilden oder modularig aufeinander beziehen? Eine Frage, die immer wichtiger wird, im Besonderen vor dem Hintergrund, dass psychosomatische Erkrankungen auf dem Vormarsch sind.

So heißt es im Magazin Geschäftswelt, Ausgabe Januar 2003: „Immer mehr Erwerbstätige leiden unter Depressionen, Angstzuständen oder müssen wegen psychosomatischer Erkrankungen von ihrem Arbeitsplatz fernbleiben. (...) Die Zahl der Arbeitsunfähigkeitstage (...) erhöhte sich bei diesen Krankheiten in den letzten fünf Jahren um 51% ...; ... besonders bei Frauen“ (Geschäftswelt, 2003). Zudem zeigen epidemiologische Studien, dass sowohl Inzidenz als auch Prävalenz depressiver Erkrankungen besonders unter Jugendlichen deutlich zunehmen (Hautzinger & Bronisch, 2000, S.9ff).

Die Mechanismen, die solchen Erkrankungen zugrunde liegen, haben die Menschheit seit jeher beschäftigt: Schon der griechisch-römische Arzt Galenus von Pergamon, bekannt als „Galen“ (129 - 199 n. Chr.) beschrieb, dass „melancholische“ Frauen leichter Krebs entwickelten als jene mit „sanguinischem“ Temperament (Galen zitiert nach Evans et al., 2000, S.94). Die „Einheit von Organismus und Umwelt bildete in der antiken Medizin und in der Auffassung anderer Kulturkreise (Indien, China u.a.) schon seit Jahrtausenden die Grundlage zum Verständnis des menschlichen Wesens. Sie wurde in Europa unter dem Einfluss des revolutionierenden cartesianischen Gedankengebäudes, das nur das Meß- und Wägbare als real existent anerkannte und in linearen, kausalen Zusammenhängen interpretierte, weitgehend von einer einseitig naturwissenschaftlichen Betrachtungsweise verdrängt. (...) Dabei übersah bzw. negierte man jedoch die dem Menschen eigenen psychischen Funktionen, durch die er aufs innigste in seine soziale Umwelt eingebunden ist.“ (Findeisen & Pickenhain, 1990, S.13) T. von Uexküll und W. Wesiack konstatieren eine Spaltung der heutigen modernen Medizin, in der sich „zwei Sprachwelten - die ‚somatische‘ und die ‚psychologische‘ - unverständlich gegenüber stehen“ (Kropf, 1990, Vorwort S.IX). Die „wachsende Kluft zwischen objektivem Gesundheitsstatus und subjektivem Wohlbefinden“, wie es von Uexküll ausdrückt (von Uexküll & Köhle, 1996), nennt Barsky einen „Fehlschlag des Erfolges“ (failure of success) unserer modernen technologischen Medizin. Er berichtet von Untersuchungen, nach denen in den USA das Gefühl „gesund zu sein“ und sich „körperlich wohl zu fühlen“ deutlich

abgenommen hat, obwohl im gleichen Zeitraum bedeutende Fortschritte im objektiven Gesundheitsstatus feststellbar waren (Barsky, 1988).

Die **Psychoneuroimmunologie** ist ein vergleichsweise junges Fach. Sie hat ihre Anfänge um 1919, weist allerdings erst seit den 60er Jahren systematisches Vorgehen auf - näheres zur Geschichte s. Kap. 2.2.2. Die PNI widmet sich der Aufgabe, Zustände der Psyche und organische Korrelate renaissanceartig auf modern-wissenschaftlicher Basis wieder zusammen zu führen, wobei - je weiter die Forschung gelangt - die Komplexität dieser Zusammenhänge immer deutlicher wird. Drei Beispiele dafür, eher noch aus den „Kindertagen“ dieser neuen Wissenschaft, seien hier angeführt:

1. Findeisen berichtet von älteren Ehepaaren, bei denen nach dem Tod des einen Partners der andere wenige Wochen später ebenfalls stirbt: Bei Männern eher noch als bei Frauen ruft der Verlust des Partners nach jahrelanger (glücklicher) Gemeinschaft beim überlebenden Partner eine oft starke Funktionsschwächung der B- und T-Lymphozyten für zum Teil über ein Jahr hervor. Dies könnte eine Verschlimmerung bzw. das Neuaufreten von Krebsleiden und anderen chronischen Erkrankungen zur Folge haben (Findeisen & Pickenhain, 1990, S.75).
2. O.C. Simonton, Radioonkologe und Direktor des Cancer Counseling and Research Center in Dallas, Texas schreibt: „Suppression of the immune system ... can result in cancerous growth“<sup>3</sup> (Simonton et al., 1978, S.94). Bei der nach ihm benannten Methode, der „positive mental imagery“ und den „visualization techniques“<sup>4</sup> in der Krebstherapie (seit 1971) geht es um ein „learning to relax and visualize recovery“<sup>5</sup>. Mittels Imagination schwächer Krebszellen und der Visualisierung, wie Chemotherapie, Leukozyten und sonstige Körperabwehr den Krebszellen Herr werden (S.106 & 142ff), begleitet durch Biofeedback-Sitzungen, können bei als unheilbar vordiagnostizierten Krebsformen - so berichtet Simonton - die Überlebenszeit signifikant verlängert und die Heilungschance verbessert werden (S.11).
3. In diesem Zusammenhang ein letztes Beispiel: Eine enge Mutter-Kind-Beziehung wird als wichtiger immunitätsstabilisierender Faktor bei Mensch und Tier beschrieben. Entsprechend ist eine längere Trennung von Mutter und Kind speziell bei Vernachlässigung in den ersten drei Jahren wohl mit der Entwicklung von Risikopersönlichkeiten für chronische Infektionen und auch Verhaltensstörungen sowie Neurosen korreliert. Ersteres wird auf eine Beeinträchtigung der Lymphozytenfunktion sowie die mangelhafte Entwicklung des Immunsystems zurückgeführt (Ader, 1983; Solomon et al., 1968).

Inzwischen interessiert sich die PNI-Forschung auch mehr und mehr für den molekularen Bereich: So haben Neurotransmitter und andere zelluläre Botenstoffe wie die Zytokine und auch Rezeptoren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Pert beschreibt „Neuropeptide als biochemische Substrate der Emotion“. Wir wissen inzwischen, dass es eine „bidirektionale Kommunikation zwischen dem Nerven- und dem Immunsystem [gibt]: Immunzellen produzieren Neuropeptide und Nervenzellen produzieren immun-assoziierte Zytokine“ (Pert et al., 1998). Dass dabei zur Zeit besonders auch besagte Zytokine im Fokus der Aufmerksamkeit stehen, nicht zuletzt weil sie als Kandidaten für neue therapeutische Ansätze gehandelt werden, beschreibt u.a. Kronfol: „A better understanding of the role of cytokines in various brain activities will enhance knowledge of specific psycho-

biological mechanisms in health and disease and provide opportunities for novel treatment interventions”<sup>6</sup> (Kronfol & Remick, 2000).

Bisherige Forschungsergebnisse sprechen dafür, dass eine Major Depression mit einer Aktivierung des Immunsystems, genauer des sog. IRS (Inflammatory Response System) einhergeht. Zudem konnte gezeigt werden, dass eine Verbindung zwischen der Aktivierung des IRS, proinflammatorischen Zytokinen und dem Krankheitsverhalten besteht (Maes, 1995). Bisher gab es noch keinerlei Forschung über das IRS bei Somatisierungsstörungen, allerdings finden sich in der Literatur entsprechende Studien zum Fibromyalgie-Syndrom (FMS) und dem Chronic Fatigue Syndrom (CFS), welche beide dem Somatisierungs-Syndrom (SS) klinisch verwandt sind (s. Kap. 2.4.2). Frühere Studien haben zudem gezeigt, dass die Fibromyalgie, das CFS und auch die Major Depression mit Veränderungen im Serum-Aminosäuren-Profil assoziiert sind (vgl. Kap. 2.4.3.2.3 und 2.5.3). Nun spricht also vieles dafür, dass es doch organische Veränderungen geben könnte - eben im Sinne psycho-neuro-endokrino-immunologischer Zusammenhänge - wo man bisher „nichts Organisches“ fand.

Ziel der vorliegenden Arbeit soll es nun sein, mögliche immunologische Abweichungen und Unterschiede im Aminosäure-Spektrum zwischen Patienten mit Major Depression, Somatisierung und gesunden Probanden zu untersuchen. Die theoretische Einführung in Kapitel 2 soll dabei folgende Informationsbausteine umfassen:

- die zum Verständnis wichtige Stresstheorie incl. physiologischer bzw. endokrinologischer Zusammenhänge
- eine Darstellung der immunologischen Grundlagen mit besonderer Gewichtung auf Zytokinen, gefolgt von Überlegungen zu den Wechselwirkungen zwischen Stress und Immunsystem
- einen Einblick in die für die Studie relevanten Belange des Aminosäuren-Haushaltes sowie
- einen Überblick über die Entitäten „Somatoforme Störungen“ und „Depression“, jeweils auch unter Einbeziehung bisher veröffentlichter (organischer) Forschungsergebnisse.

Gewisse Überschneidungen werden sich dabei nicht vermeiden lassen, weshalb es zu gelegentlichen Wiederholungen kommen mag. Doch schon Horaz schrieb: „Zum zehnten Mal wiederholt, hat es gefallen“ (nach Trenkle, 2004, S.15).

## 2 Theoretische Grundlagen

### 2.1 Stress

#### 2.1.1 Stressdefinition und Stressreaktion

Der „Erfinder“ des Stresses ist **Hans Selye** (1907-1982), vielmehr: Er hat den ursprünglich aus der Materialphysik stammenden Terminus erstmals 1936 im Sinne unseres heutigen Stressbegriffs benutzt. Der Endokrinologe und Direktor des Instituts für experimentelle Medizin und Chirurgie an der Universität Montreal, später President des International Institute of Stress, definiert Stress in seinem Buch „Stress without distress“ (Selye, 1974) als „die unspezifische Reaktion des Organismus auf jede Form von Anforderung“ (S.14); „(...) it is immaterial whether the agent or situation we face is pleasant or unpleasant; all that counts is the intensity of the demand for readjustment or adaption“<sup>7</sup> (S.15). „Stress is life and life is stress“<sup>8</sup> - Stress ist also unvermeidbar und Stressfreiheit würde Tod bedeuten (S.19f).

Als Stressreaktion beschreibt Selye entsprechend das sog. „**General Adaption Syndrome**“, kurz G.A.S. (S.26ff) oder deutsch „Allgemeines Anpassungs-Syndrom“. In drei Stadien dient es der Wiederherstellung der inneren Homöostase („milieu intérieur“). Wir können es uns besonders plastisch vor Augen führen anhand des Bildes eines Steinzeitmenschen, der einem wilden Tier, z.B. einem Säbelzahntiger begegnet. Das G.A.S. besteht nun aus:

1. der **Alarmreaktion** (vgl. Abb. 1): Im Falle drohender Gefahr kommt es zu einer biochemischen Körperreaktion mit dem Zweck der akuten Bereitstellung von Energie (sog. „Sprungbereitschaft“), was vor allem durch das Sympathische Nervensystem (SNS), Adrenalin und Noradrenalin (NA), aber auch Cortisol (genauer s.u.) vermittelt wird. Es kommt dabei zu einer Zunahme der Herzfrequenz, zur Blutdruckerhöhung, Bronchienerweiterung, Atmungsbeschleunigung sowie zur Förderung von Glukoneogenese und Lipolyse. Außerdem erfolgt eine Muskelvor- bzw. -anspannung, verbunden mit einer Erweiterung der Blutgefäße in der Arbeitsmuskulatur, (sozusagen prophylaktischer) Schweißproduktion und einer Pupillenerweiterung, um den Stressor besser fokussieren zu können. Die Organsysteme, welche unser Steinzeitmensch während der

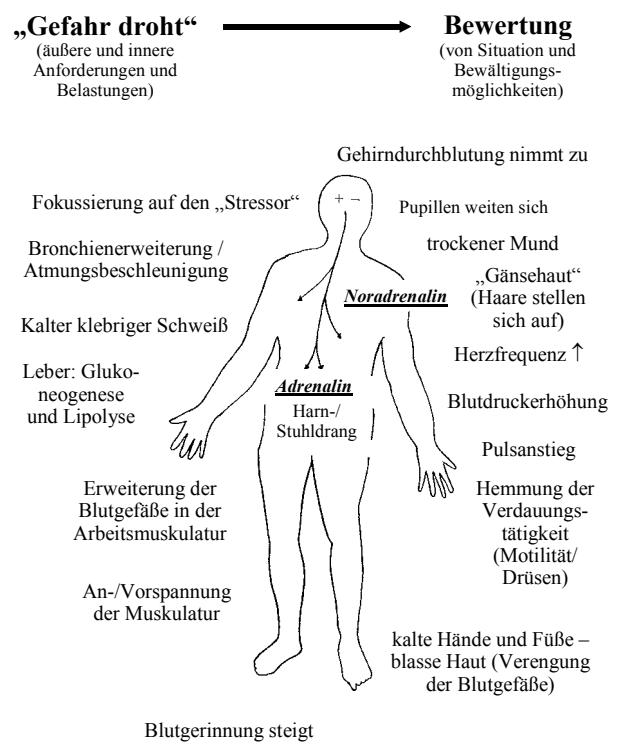


Abbildung 1: Die Alarmreaktion (Bereitstellung von Energie) (vgl. Text; Schema: F. Pilger)

Alarmreaktion hingegen nicht benötigt, werden (funktions-)gehemmt: z.B. Verdauungstrakt (Motilität und Drüsen), Sexualorgane und Haut.

2. dem **Widerstandsstadium** auf Handlungsebene: Angriff oder Flucht („fight or flight“) und
3. dem **Erschöpfungsstadium**.

So ist die akute Stressreaktion also ein gestufter Prozess: Einer unspezifischen Bereitstellung von Energie (der Alarmreaktion), die ein sehr stereotyped physiologisches Muster darstellt, folgt eine situations-spezifische Anpassungsreaktion (das Widerstandsstadium). Im konkreten Beispiel hat der Steinzeitmensch die Wahl zwischen Kampf oder Flucht („Rauen oder Laufen“), womit er die zur Verfügung gestellte Energie jeweils bis zur Erschöpfung „aufbraucht“. Wird die bereit gestellte Energie jedoch nicht aufgebraucht, kann dies auch lebensgefährlich sein, wie ein bekanntes Katzen-Mäuse-Experiment verdeutlicht: Die in einem Käfig eingesperrten, von einer Katze belauerten Mäuse waren in kurzer Zeit „mause-tot“, weil sie weder kämpfen, noch fliehen konnten (Findeisen & Pickenhain, 1990, S.104).

Selye differenziert weiter und unterscheidet bei den Handlungsalternativen im Stadium 2 neben der sog. „Katatoxin Reaktion“, also dem „Fight“, d.h. der aktiven Attacke und Zerstörung des „Angreifers“ und der Flucht („Flight“) noch eine „Syntoxe Reaktion“ in Form einer Adaptation, Symbiose oder friedlichen Koexistenz mit dem Aggressor (Selye, 1974, S.37f).

Der **biologische Sinn** der Stressreaktion stellt sich demnach dar (Hüther, 1999)

- als ein reflexhafter Angriffs- oder Fluchtmechanismus („fight or flight“) zur *Lebenserhaltung*,
- aber auch - aus eher evolutionstheoretischer Perspektive betrachtet - als *Adaptationstrigger* bzw. zur *Auslese* unzureichend anpassungsfähiger Individuen und Arten.

Das Spektrum der Stressauslöser hat sich dabei allerdings geändert: Selye spricht bei den Stressoren von „jeder Form der Anforderung“. So können prinzipiell physikalisch-körperliche, emotionale, soziale oder Leistungs-Stressoren unterschieden werden. Während der Steinzeitmensch noch real um sein Leben kämpfen musste, sind wir heute meist weniger mit einer täglichen Lebensbedrohung, als viel mehr mit sozialen und emotionalen Stressoren, vorwiegend aus den Lebensbereichen Beruf und Beziehung(en) konfrontiert. Dabei stehen einschneidende Ereignisse, sog. „Life events“ (Holmes & Rahe, 1967; Rahe, 1972) wie Tod eines Ehepartners, Scheidung, Trennung vom Ehepartner, Gefängnisauftenthalt, aber auch Hochzeit den „daily hassles“, also den stressauslösenden alltäglichen Kleinigkeiten, gegenüber. Nuber schreibt dazu: „Heute wissen Stressforscher, dass die Gefahr [für die Gesundheit] nicht von den großen Ereignissen in unserem Leben ausgeht. (...) Viel gefährlicher sind die täglichen kleinen Nadelstiche, die uns fast unmerklich, dafür aber permanent piksen“ (Nuber, 2002a). Die „Tatsache, dass es praktisch keine Säbelzahntiger mehr gibt“, dass wir also nicht mehr automatisch Energie aufbrauchen, wenn wir gestresst sind, sondern vielmehr wie die eingesperrten Mäuse weder kämpfen noch fliehen, stellt ein nicht unerhebliches Problem dar und leistet wohl einen bedeutsamen Beitrag zur Zunahme von Zivilisations- und Stresskrankheiten. In diesem Zusammenhang spricht Selye von „chemischen Narben“, die als Stress wahrgenommene Ereignisse hinterlassen können: „chemical scars (...) accumulate (...). But successful activity, no matter how intense, leaves you with comparatively few such scars; ...“<sup>9</sup> (Selye, 1974, S.94ff).

Eine Unterscheidung, die in einer Abhandlung über Stress auf keinen Fall fehlen darf, ist die zwischen **Eustress** und **Disstress**. V. Birkenbihl definiert Disstress als „Nichtbefriedigung vitaler Bedürfnisse bzw. Stimulierung der Unlustareale im limbischen System“, Eustress hingegen als „Befriedigung vitaler Bedürfnisse bzw. Stimulierung der Lustareale im limbischen System“ (Birkenbihl, 1998). Selye stellt in seinem Buch die Frage, warum manche Menschen unter Stress aufblühen und andere zusammenbrechen, und beantwortet sie z.T. selbst: „Stress is the spice of life. (...) Who would enjoy a life of no runs, no hits, no errors?“<sup>10</sup> (Selye, 1974, S.83) Stress kann angenehm und auch eine Herausforderung sein. Ein Leistungspositiv zeigt sich meist bei einer mittleren Stressdosis (ebenda S.64ff), im Falle von Unter- bzw. Überforderung kommt es hingegen meist zu Leistungsabfällen (sog. Yerkes-Dodson-Gesetz).

Entscheidend bei der Entstehung von Stress scheint die **Bewertung** des Verhältnisses von der entsprechenden Situation zu den subjektiven Bewältigungsmöglichkeiten zu sein (vgl. Abb. 1). „Das Auftreten von kritischen Ereignissen alleine führt noch nicht zu [Dis-]Stress, eine subjektiv als Stress empfundene Situation entsteht daraus erst, wenn (...) keine Möglichkeit gesehen wird, in einem positiven Sinne Einfluss auf die Situation zu nehmen“ (Nuber, 2002a). So war zum Beispiel bei einer Untersuchung von Managern einer amerikanischen Telefongesellschaft, die während einer Firmenumstellung alle unter erhöhten Anforderungen standen, nur ein Teil häufiger krank: Die gesunden verfügten über offensichtlich günstigere Bewertungssysteme wie z.B. „eine Lernchance“ oder „die Möglichkeit Rückschläge zu überwinden“, wodurch sie ihr Schicksal besser „kontrollieren“ konnten. Zugleich waren sie stark an Arbeit und Familie gebunden (commitment) (Kobasa, 1979). Schon Epiktet wusste: „Nicht die Dinge selbst beunruhigen die Menschen, sondern die Vorstellungen von den Dingen.“<sup>11</sup> Oder wie W. Shakespeare es ausdrückte: „... there's nothing either good or bad, but thinking makes it so.“<sup>12</sup>

Die akute Stressphysiologie wird dominiert von einer Verschiebung der Balance im Autonomen Nervensystem (ANS) zugunsten des Sympathischen Nervensystems (SNS). Es scheinen jedoch alle Teile des ANS für die Physiologie des Überlebens notwendig zu sein und auch nicht nur im Hinblick auf akute Gefahren und Herausforderungen. An dieser Stelle sei deshalb noch die für die Stress- und PNI-Forschung sehr interessante sog. **Polyvagal-Theorie** nach Stephen Porges, Ph.D. (Porges, 2001) erwähnt: Der Autor gibt ein neues Verständnis des ANS, das auf phylogenetischen Untersuchungen beruht. Neben den traditionellen zwei ANS-Ästen Parasympathikus und Sympathikus konstatiert Porges einen moderneren dritten Teil, das sog. Soziale Nervensystem („Social Nervous System“). Anatomisch-physiologisch gesehen stellt der Nervus vagus *eine* Komponente dieses neuen Systems dar und bildet mit dem Nucleus ambiguus den sog. ventralen vagalen Komplex. Außerdem stehe der dritte ANS-Ast mit den Hirnnerven in Beziehung. Der Polyvagal-Theorie zufolge ist nach wie vor Sinn des ANS, das Überleben zu sichern, nun aber auf drei verschiedene Arten, die im Rahmen der Evolution überdies sequentiell, d.h. in unterschiedlichen Stadien entstanden sind. Entsprechend seinen drei Ästen sind das:

1. phylogenetisch am ältesten: der *Parasympathikus*, der den „primitiven passiven Ernährer“ darstellt und auf den Prinzipien „Erholung und Wiederherstellung“ beruht

2. das *Sympathische Nervensystem* (SNS), eine spätere Entwicklung, das Mobilität und Mobilisierung hinzufügt und somit ein größeres Spektrum an Überlebensmöglichkeiten erfasst, incl. „fight or flight“
3. das *Soziale Nervensystem*, phylogenetisch am jüngsten und laut Porges den Säugetieren eigen, das (via „ventralem vagalem Komplex“ bzw. „myelinisiertem N. vagus“) mit Prozessen in Verbindung steht, die mit Aufmerksamkeit, Bewegung, Emotionen und Kommunikation wie auch Gesichtsausdruck, Kauen, Stimme, kardiopulmonalen Vorgängen und Kopfbewegungen zu tun haben. Es reguliert sozusagen, ob wir uns auf die Umwelt einlassen oder nicht.

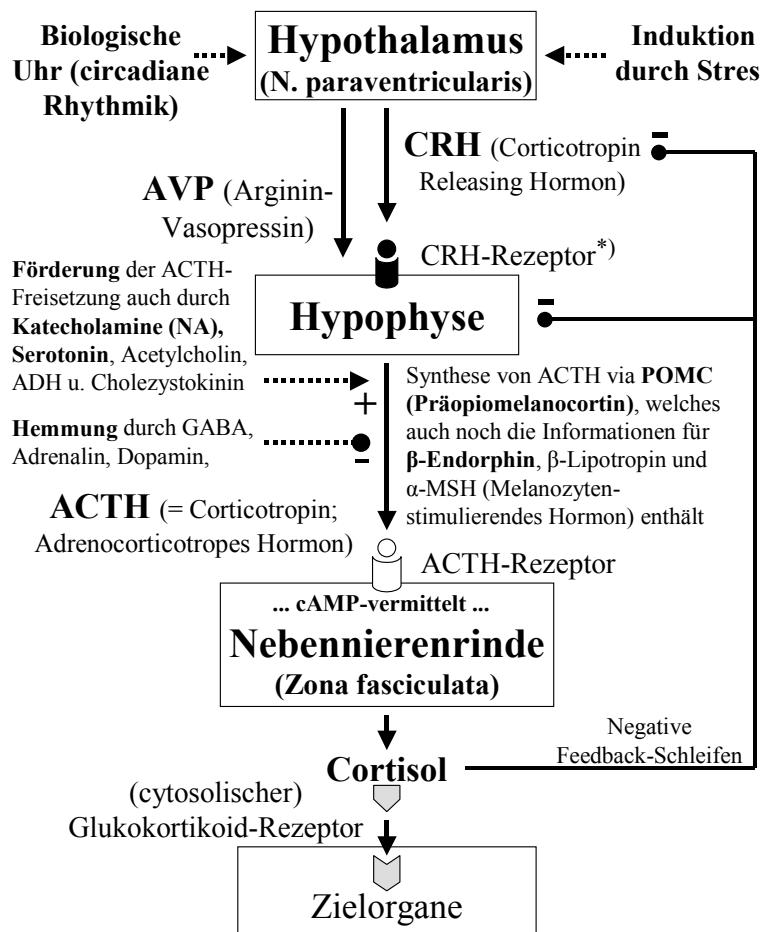
## **2.1.2 HPA-Achse und biologische Wirkungen von Cortisol**

In diesem Kapitel soll zunächst ein Blick auf den Mechanismus und die Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (**HPA-Achse** für **Hypothalamic-Pituitary-Adrenal**) sowie auf die biologischen Wirkungen des Cortisols geworfen werden, bevor wir im folgenden Abschnitt den Fokus auf die Physiologie akuter und chronischer Stresszustände richten können.

### **Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- (HPA-)Achse:**

Die Hypophyse wird u.a. durch CRH (für **Corticotropin-Releasing-Hormon**) reguliert, ein 41-Aminosäuren-Polypeptid, welches neben dem SNS eine Schlüsselfunktion bei der Stressantwort inne hat. CRH wird überwiegend im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus synthetisiert, wird dann ins hypophysäre Portalsystem sezerniert und wirkt über CRH-Rezeptoren in der Hypophyse. Die Aktivität des hypothalamischen CRH-Neurons wird durch mindestens zwei Mechanismen gesteuert (Abb. 2): einen biologischen Rhythmus, der auch für die circadiane Rhythmik der ACTH- (**Adrenocorticotropes Hormon**) und Cortisol-Sekretion verantwortlich ist, und durch Stress. CRH und seine Rezeptoren finden sich übrigens auch in anderen Hirnarealen, so z.B. im limbischen System und in Hirnregionen, die mit dem SNS in Verbindung stehen. Für die basale und stress-induzierte Sekretion des ACTH spielen auch noch beispielsweise Arginin-Vasopressin (AVP, auch aus dem Hypothalamus), Katecholamine und Cholezystokinin eine Rolle. So gibt es - wie wir noch sehen werden - eine wechselseitige Beeinflussung von HPA-Achse und Katecholaminsystem.

Die ACTH-Ausschüttung wird durch Antidiureisches Hormon (ADH), Noradrenalin ( $\alpha$ -Rezeptor-Wirkung), Serotonin sowie Acetylcholin gefördert und durch Adrenalin ( $\beta$ -Rezeptoren), Dopamin und GABA ( $\gamma$ -Aminobutyrat) gehemmt (Deetjen & Speckmann, 1992, S.15f). Die ACTH-Biosynthese erfolgt über das Präopiomelanocortin (POMC), ein hochmolekulares Prohormon, das neben der ACTH-Information auch jene für das Opioidpeptid  $\beta$ -Endorphin,  $\beta$ -Lipotropin und das Melanozyten-stimulierende Hormon ( $\alpha$ -MSH) enthält. „Die menschliche Hypophyse enthält etwa 250  $\mu$ g ACTH, von dem täglich etwa 25 - 50  $\mu$ g sezerniert werden. Die Halbwertszeit des Hormons im Plasma beträgt etwa 20 - 25 min. Der gesunde, nicht unter Stress stehende Mensch hat jeden Tag etwa 7 - 10 kurz andauernde Perioden, in denen es zu einer vermehrten ACTH-Sekretion kommt. Der Großteil dieser Sekretionsperioden tritt in den frühen Morgenstunden auf“



\*) CRH und der CRH-Rezeptor finden sich u.a. auch in Teilen des limbischen Systems und in Hirnarealen, die in Verbindung mit dem sympathischen Nervensystem stehen

und ist für den morgendlichen Plasmacortisolanstieg verantwortlich.“ (Löffler & Petrides, 1988, S.695). ACTH führt nach Membranorezeptorbindung cAMP-vermittelt zur Cortisolbildung, das wiederum via cytosolische Glukokortikoid-Rezeptoren seine Wirkung an den Zielorganen entfaltet. Cortisol hemmt über negative Feedback-Schleifen selbstlimitierend die weitere ACTH- und CRH-Produktion.

Abbildung 2: Die Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Achse (nach Deetjen & Speckmann, 1992, S.15f; Löffler & Petrides, 1988, S.694)

### Die Cortisol-Wirkungen an den Zielorganen:

„Glukokortikosteroide dienen in erster Linie der Mobilisierung von Reserven in Stress-Situationen, d.h. bei akuter psychischer (Wut, Ärger) oder physischer (z.B. durch Blutverlust) Bedrohung“, heißt es im Physiologie-Lehrbuch von Deetjen & Speckmann (S.15f). Neben dieser Rolle als *Regulator des Intermediärstoffwechsels* dienen Glukokortikoide auch als *Modulatoren des Immunsystems*. Cortisolrezeptoren zeigen gewissermaßen eine ubiquitäre Präsenz (auf bzw. in praktisch allen Zellen). In Stresssituationen dienen sie der Unterdrückung (überschießender) körpereigener Abwehrreaktionen. In diesem Sinne formuliert Kapcala die Hypothese von Munck et al.: „(...) glucocorticoids suppress immune responses to modulate and dampen immune system activation and prevent more severe and catabolic effects including (...) death“<sup>13</sup> (Kapcala et al., 1995).

Hinsichtlich der Wirkungen auf den **Intermediärstoffwechsel** [s. Tab. 1 (Deetjen & Speckmann, 1992, S.15f; Löffler & Petrides, 1988, S.699ff)] wirkt Cortisol als *Insulin-Gegenspieler* bei der Regulation des Blutglukosespiegels. Es wirkt langsam und verstärkt bzw. verlängert den durch Glukagon und Adrenalin hervorgerufenen Blutglukoseanstieg. Damit hat Cortisol eine sog. *permissive Wirkung*. Neben der Förderung von Glukoneogenese und Glykogenbildung in der Leber kommt es zur *Hemmung der Proteinbiosynthese* sowie zur *Stimulation der Proteolyse* in Muskula-

tur, Fettgewebe und Lymphozyten, wodurch vermehrt Aminosäuren freigesetzt werden, besonders verzweigtkettige Aminosäuren, Phenylalanin, Tyrosin und Histidin. Darüberhinaus wird die *Lipolyse* in den Adipozyten induziert, was zur Bereitstellung von Glycerin und freien Fettsäuren führt.

Im Hinblick auf das **Immunsystem** kommt es über eine *Blockade der Mediatoren-Freisetzung*, z.B. von Interleukin-1 und -2, Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)- $\alpha$  sowie Prostaglandinen, und über eine Herabsetzung der Produktion bzw. Aktivität vasoaktiver Substanzen zur Hemmung von Entzündungsreaktionen: Beispielsweise wird die Funktion immunkompetenter Zellen oder die Bewegung von Leukozyten in entzündete Gewebe blockiert.

<u>Regulation des Intermediärstoffwechsels</u>	<u>Immunsystem-Modulation</u>
→ Förderung der Glukoneogenese und Glykogenbildung in der Leber (sog. „permissive Wirkung“) sowie Hemmung der Glukoseaufnahme und -utilisierung in der Peripherie → Anstieg des Blutglukosespiegel	→ Blockade der Mediatorenfreisetzung (IL-1, -2, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , Prostaglandine) und Hemmung vasoaktiver Substanzen
→ Proteinbiosynthese-Hemmung und Proteolyse in Muskulatur, Fettgewebe und Lymphozyten → vermehrte Freisetzung besonders von verzweigtkettigen Aminosäuren, Phenylalanin, Tyrosin und Histidin	→ Zell-Umverteilung: Lymphozyten, Monozyten und Eosinophile ↓ in der Peripherie; polymorphkernige Leukozyten und Erythrozyten ↑
→ Verstärkte Lipolyse aus den Adipozyten: Freisetzung von Glycerin und freien Fettsäuren (Energiequelle)	→ Hemmung der klonalen T-Lymphozyten-Antwort
	→ Fibroblastenfunktionshemmung → Wundheilungsstörung
	→ Osteoklastenaktivierung → Knochenabbau
	→ Sensibilisierung für die Wirkung von Katecholaminen (an Herz, Gefäßen, ...)
	→ Mineralkortikoide Wirkung

Tabelle 1: Zusammenschau der Wirkungen von Glukokortikoiden

Die veränderten *Leukozytenzahlen* sind dabei im Sinne einer *Umverteilung* zu verstehen: So kommt es zwar einerseits zum Abfall der zirkulierenden Lymphozyten, Monozyten und Eosinophilen, andererseits jedoch zu einem Anstieg der polymorphkernigen Leukozyten, ebenso wird die Erythrozytenbildung stimuliert. Weiter kommt es zu einer *Blockade der klonalen Antwort von T-Lymphozyten* (durch verminderte Freisetzung des autokrinen Wachstumsfaktors IL-2) sowie der Interferon (IFN)- $\gamma$ -Bildung. In der Folge entfallen die Makrophagen-Aktivierung und die Freisetzung von TNF, IL-1 und neutraler Proteasen (Kollagenase, Elastase und Plasminogenaktivator). Entsprechend wirken Glukokortikoide auf Fibroblasten-Ebene hemmend auf die Bildung von Kollagen und Glukosaminoglykanen, was die resultierenden *Wundheilungsstörungen* erklärt. Durch eine Osteoklasten-Aktivierung kommt es zum *Knochenabbau*. Im Nebennierenmark führt Cortisol zur Aktivierung der Phenylethanamin-N-Methyl-Transferase (jenes Enzym, welches Noradrenalin in Adrenalin überführt), was wiederum eine Rückwirkung auf das sympathisch-adreno-medulläre System hat: So wirken Glukokortikosteroide z.B. an Herz und Gefäßen sensibilisierend für Katecholamine. Zudem üben sie eine relevante *mineralkortikoide Wirkung* aus.

### 2.1.3 Physiologische Vorgänge bei akutem und chronischem Stress

H. Mayer weist darauf hin, unbedingt die häufig vernachlässigte „Unterscheidung zwischen dem durch Infekte, physikalische Belastungen und psychophysische Extrembelastungen (...) hervorgerufenen ‚Kortisol-Stress‘ vom ‚Katecholamin-Stress‘, in dem sich die eigentlichen ‚psychosozialen Stressoren‘ über den Sympathikus in einer Sofortreaktion vermitteln“, zu beachten (zitiert nach

Kropf, 1990, S.65). Evans schreibt, dass klassisch akute Stressoren, d.h. solche, die episodisch (Minuten bis Stunden) wirken, vorzüglich das sympathisch-adreno-medulläre System aktivieren, chronischer Stress (mit Perioden im Wochenbereich) hingegen mit einer HPA-Dysregulation assoziiert ist (Evans et al., 2000, S.78f). Eine (theoretische) Aufteilung der Zuständigkeit des SNS für den akuten Stress und der HPA-Achse für den chronischen erscheint dabei jedoch als zu vereinfacht. Wie wir auch im letzten Kapitel gesehen haben, sind wohl auch bei akuten Stressereignissen sowohl das SNS, als auch die HPA-Achse involviert. Chrousos weist darauf hin, dass in solchen Stresssituationen auch Amplitude und Synchronisation der CRH- und AVP-Pulsationen im hypophysialen portalen System steigen, außerdem werden je nach Art des Stresses Angiotensin II und verschiedene Zytokine, also Zellbotenstoffe (näheres im Kapitel 2.2.1.2) sezerniert, um die Aktivität der HPA-Achse zu potenzieren (Chrousos, 1998, S.328).

Das **Modell einer chronischen HPA-Dysregulation bei chronischen Stresszuständen** scheint aber hilfreich zu sein. Hellhammer schreibt: „Bei akutem Stress scheinen die immunsuppressiven Wirkungen von Cortisol durch parallele Freisetzung von Wachstumshormon und Prolaktin antagonisiert zu werden (...). Bei länger anhaltendem Stress kann [jedoch] eine stressinduzierte dauerhafte Freisetzung von Cortisol wahrscheinlich das Auftreten von Infektionskrankheiten begünstigen“ (Hellhammer et al., 1996). Ähnlich sieht Evans die Rolle der Glukokortikoide in der kurzzeitig wirksamen Schadensbegrenzung mit schnellem Cortisol-Abbau bei akutem Stress. Im Gegensatz dazu steht die HPA-Achsen-Aktivierung durch Zytokine z.B. im Falle einer Entzündungsreaktion bei Infektionen (Evans et al., 2000, S.88f).

**Wie verändert sich die Funktion der HPA-Achse bei chronischem Stress?** Schulz fand Cortisolspiegel (in Speichelproben) bei chronisch gestressten Personen bereits ab 11 Uhr signifikant erhöht, besonders aber am Abend um 20 Uhr und - wie entsprechend zu erwarten ist - eine Assoziation mit Schlafstörungen (Schulz, 2002). Betrachtet man andere Untersuchungen zu chronischen Stresssituationen, stellt sich dieses Ergebnis als relativ eindimensional dar. Es tut sich vielmehr eine Verwobenheit und Komplexität der pathophysiologischen Zusammenhänge auf, allein im Bezug auf das sympathisch-adreno-medulläre System und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, ganz zu schweigen von anderen möglicherweise involvierten hormonellen oder sonstigen biochemischen Subsystemen (wie z.B. der Hypothalamus-Hypophysen-Schildrüsen-Achse, Melatonin oder Sexualhormonen).

Die Gruppe um **Hellhammer** (Universität Trier) forschte in den vergangenen Jahren viel zum Thema „Stress und Hormone“. In ihrer Literatur finden sich u.a. folgende Ergebnisse:

Eine Untersuchung an 63 Soldaten in einem 6-wöchigen Trainingscamp unter psychologischem Stress ergab stark erhöhte Speichelcortisolwerte bei den sozial dominanten Männern und lediglich leicht erhöhte bei den subdominanten. Ähnliche Unterschiede zeigten sich bei physischem Stress. Zum Ende des Trainings wurden (bei allen) abgeschwächte bzw. erschöpfte Cortisol-Antworten auf psychischen wie physischen Stress gemessen (Hellhammer et al., 1997). Dieses und andere Ergebnisse weisen darauf hin, dass - wie bereits Selye es formulierte - der subjektiven Bewertung bei der Stress-Entstehung auch auf physiologischer Ebene eine ganz entscheidende Rolle kommt. In diesem Zusammenhang wird häufig vom sog. „**perceived stress**“ (also einem als

Disstress empfundenen Stress) gesprochen. Dieser ist durch Stressfragebögen, z.B. die PSS (Perceived Stress Scale) näher zu bestimmen. Heim, ebenfalls aus der Hellhammer-Gruppe, beschreibt beispielsweise eine Hypoaktivität der Nebenniere, d.h. einen Hypocortisolismus bei einigen „stress-related states“ wie der Posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS), aber auch bei „Gesunden“, die unter chronischem „perceived stress“ leben, ferner bei Chronischem Müdigkeitssyndrom (CFS = Chronic Fatigue Syndrome), Fibromyalgie-Syndrom (FMS) und anderen somatoformen Störungen, zudem auch bei Rheumatoider Arthritis oder Asthma bronchiale. Er vermutet, dass eine ständig verringerte Cortisol-Verfügbarkeit bei traumatisierten und chronisch gestressten Individuen die Entwicklung stress-abhängiger Körpersymptome fördern könnte (Heim et al., 2000). Zum gleichen Thema schreibt Schulz: „Es scheint, dass Frauen Alltagsbelastungen, da sie stress-empfindlicher sind, eher als Stressepisoden wahrnehmen, was den erlebten chronischen Stress häufiger werden lässt“, womit er einerseits die Frauenwendigkeit somatoformer Erkrankungen (s. Kap. 2.4.1) erklärt, andererseits die enge Beziehung zwischen chronischer Arbeitsüberlastung und körperlichen Beschwerden (Schulz, 2002).

In einer Untersuchung an Lehrern korrelierte der „Perceived Stress“ mit einem Anstieg der morgendlichen Cortisolspiegel eine Stunde nach dem Erwachen unter Dexamethason-Vormedikation (sog. Dexamethason-Hemmtest). Zusätzlich fanden sich bei Probanden mit hohen „Burn-out“-Werten im Stressfragebogen niedrigere Gesamt-Cortisol-Spiegel als bei denen ohne solche erhöhten Werte sowie eine ausgeprägtere Suppression der Cortisol-Sekretion nach Dexamethason-Gabe (Pruessner et al., 1999), was die Hypothese eines „Aufbrauchens von Cortisolreserven nahe legt“. Auch Rudolf spricht bei der Burn-out-Reaktion von einer „Erschöpfung der Cortisolreserven“ (Rudolf, 2000, S.288). Ein Studienergebnis, das in ähnliche Richtung weist, stammt von Van Hunsel: Hier führte akademischer Examens-Stress über eine gewisse Zeit zu erhöhten Gesamteiweiß-Konzentrationen ( $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Globuline) bei „Stress-Reaktoren“, nicht aber bei „Stress-Nicht-Reaktoren“, wiederum gemessen mit der Perceived Stress Scale (Van Hunsel et al., 1998).

Es muss also offensichtlich zwischen Menschen differenziert werden, die mehr bzw. weniger auf Stressreize ansprechen, also zwischen **Stress-Reaktoren** (sog. *Responders*) und **Stress-Nicht-Reaktoren** (*Non-Responders*). Beide Gruppen (sofern man sich der Illusion einer scharfen Trennlinie hingibt) unterscheiden sich scheinbar in ihren hormonell-biochemischen Reaktionsmustern.

Chrousos differenziert zwischen **Hyper- und Hypo-Aktivierungszuständen der HPA-Achse bei chronischem Stress** (Chrousos, 1998, S.328ff):

- Bei den Hyperaktivierungs-Zuständen nennt er die *Melancholische Depression als Prototyp*, sozusagen als dysregulierte Aktivierung der generalisierten Stressantwort, die zu dysphorischem Hyperarousal sowie chronischer Aktivierung der HPA-Achse und des Sympathikus bzw. des Locus coeruleus-/Noradrenalin- (LC-/NA-)Systems führt. Daneben kommt es zu einer relativen Immunsuppression des T<sub>H</sub>1-Subsystems (s. Kap. 2.2.1.1) und zu verminderter Lebensorwartung (auch nach Abzug der Suizide). Kennzeichnend seien eine vermehrte Cortisolsekretion, eine verringerte ACTH-Antwort auf exogenes CRH sowie erhöhte CRH-Werte im Liquor. Derartige Hyperkortisolismus-Zustände finde man außerdem während *akutem Stress*, beim *Cushing Syndrom*, bei *Anorexia nervosa*, bei *Zwang- und Panikstörungen*, *exzessivem*

*Sport, chronisch aktivem Alkoholismus, Alkoholentzug, schlecht eingestelltem Diabetes mellitus, kindlich-sexuellem Missbrauch, Reizdarmsyndrom, Hyperthyreose und im letzten Schwangerschafts-Drittelpunkt.* Die Folge sei eine chronische Suppression des Nucleus arcuatus-/Präopiomelanocortin- (POMC-)Systems, was u.U. auch geringere Schmerzschwellen bei Patienten mit funktionellen gastrointestinalen Beschwerden<sup>14</sup> erklären könne.

- Als **Hypoaktivierungs-Zustände** der HPA-Achse nennt Chrousos - wie auch die Hellhammer-Gruppe - das *Chronische Müdigkeitssyndrom (CFS)* und die *Fibromyalgie (FMS)*, außerdem die „*atypische*“ und die *saisonale Depression*, die *Hypothyreose*, *Rheumatoide Arthritis*, *Rauchentzug*, die *postpartale Phase*, die *Zeit nach chronischem Stress*, außerdem *Glukokortikoid-Entzug*, *prämenstruelles Syndrom* und die *klimakterielle Depression*. Hier seien die freie Cortisol-Exkretion im Urin sowie die CRH-Sekretion erniedrigt.

Weitere Aufmerksamkeit scheint der Ebene der **CRH-Rezeptoren** zu gebühren: CRH (und Arginin-Vasopressin) bedingen - wie oben beschrieben - die Freisetzung von ACTH im Hypophysenvorderlappen. Wenn die Hypophyse konstant einer zu großen Dosis CRH ausgesetzt ist, sinkt die Zahl der CRH-Rezeptoren in der Hypophyse. Dabei scheint psychologischer Stress der potenteste Aktivator der HPA-Achse zu sein (Hellhammer & Wade, 1993). Hellhammer weiter: „Möglicherweise erwächst die andauernde HPA-Achsen-Aktivierung *unter chronischem Stress* einer kontinuierlichen endogenen CRF-Freisetzung [**Corticotropin Releasing Factor = CRH**]; man kann nun spekulieren, dass die *cortikotropen Hypophysenzellen kompensatorisch ihre CRF-Sensitivität down-regulieren*. Sofern die Insensitivität der hypophysären Rezeptoren über längere Zeit nach chronischem Stress persistiert, wäre unter unstimulierten Bedingungen zu erwarten, dass nur relativ wenig ACTH durch CRF freigesetzt wird. In Folge wäre auch die Baseline-Produktion von Cortisol in der Nebennierenrinde reduziert. Dies könnte die reduzierten Cortisol-Werte bei Störungen, die im Zusammenhang mit chronischem Stress stehen, erklären“ (Hellhammer & Wade, 1993, S.11).

Yehuda fand bei chronischem Stress ebenfalls eine *verminderte Cortisol-Exkretion* sowie eine verstärkte Suppression von Cortisol durch Dexamethason (im Sinne eines **Hypoaktivierungs-Zustandes**), zudem eine abgeschwächte ACTH-Antwort auf CRH-Provokation und entsprechend erhöhte Glukokortikoid-Rezeptor-Zahlen auf Lymphozyten (Yehuda et al., 1991). Interessant ist hierzu auch der Befund niedriger Morgencortisol-Spiegel bei stationär-psychosomatischen Patienten wie auch Krankenschwestern mit hoher beruflicher Verantwortung. Höhere morgendliche Cortisolspiegel waren dabei mit einem positiv-psychologischen Status verbunden (Hellhammer & Wade, 1993). All diese Befunde bestätigen die **Notwendigkeit der Differenzierung zwischen Hyper- und Hypoaktivierungszuständen bei Stress-abhängigen Erkrankungen**.

## **2.2 Von der Immunologie zur Psychoneuroimmunologie**

### **2.2.1 Grundlagen der Immunologie**

#### **2.2.1.1 Immunorgane und -zellen**

Alle Bestandteile des Immunsystems beim Menschen wiegen zusammen ungefähr 1 Kilogramm. In 400 Millionen Jahren Evolution hat das Immunsystem gelernt, durch ständige regulatorische Mechanismen „destruktive Antworten gegen körpereigene Substanzen auszuschalten“, d.h. die sog. Toleranz zu entwickeln und „irreparable Zerstörungen umliegender Gewebe zu verhindern“. Eine wichtige Aufgabe des Immunsystems ist es dabei, zwischen gefährlich und ungefährlich zu unterscheiden (Burmester & Pezzuto, 1998, S.1).

Das Immunsystem besteht aus einem spezifischen und einem unspezifischen Teil. Das entwicklungsgeschichtlich ältere und angeborene **unspezifische Immunsystem** stellt unabhängig vom jeweils eindringenden Erreger sog. „nicht-klonale Abwehrmechanismen“ zur Verfügung: Dazu gehören z.B. der Säuremantel der Haut, eine intakte Epidermis, das Komplementsystem, antimikrobielle Immunsysteme, die Granulozyten, das Monozyten-Makrophagen-System, die Natürlichen-Killer-Zellen (NKZ) sowie die „Entzündungsreaktion“ als erste Abwehrfront. Das **spezifische Immunsystem** besteht aus den sog. T- und B-Lymphozyten, die sich besonders in den lymphatischen Organen befinden [also Thymus, Milz, Lymphknoten und MALT (**mucosa-associated lymphoid tissue**), letzteres im Gastrointestinaltrakt (GALT), im Bronchialtrakt (BALT), in Harnwegen oder Tränendrüsen]. Das Auswandern antigen-präsentierender Zellen (wie Makrophagen) in die lymphatischen Organe ruft eine spezifische Immunantwort bzw. eine Gedächtnisreaktion hervor. Je nach Zytokinmilieu erfolgt diese mehr auf humoralem (d.h. über Antikörper) oder zellulärem Weg (Burmester & Pezzuto, 1998, S.1).

Betrachten wir das spezifische Immunsystem genauer: Pluripotente Knochenmarksstammzellen wandern in der 13. embryonalen Entwicklungswoche in die primären lymphatischen Organe ein. Dort entwickeln sich sog. Progenitorzellen zu **T-Lymphozyten** (für Thymus) bzw. Antikörperproduzierenden **B-Lymphozyten** (für die dem Knochenmark entsprechende **Bursa fabricii** der Vögel). Diese Entwicklung erfolgt unter dem Einfluss der Interleukine-1, -2, -6 und -7, welche von Makrophagen, dendritischen Zellen bzw. Knochenmarks-Stromazellen sezerniert werden (Burmester & Pezzuto, 1998, S.2f). Thymozyten besitzen zunächst eine ausgeprägte Cortisol-empfindlichkeit, werden jedoch mit zunehmender Differenzierung eben immer cortisol-resistenter (S.4). **T-Zellen** durchlaufen verschiedene **Entwicklungs- bzw. Reifungsstadien**, gekennzeichnet durch jeweils spezifische Oberflächenantigene bzw. Kombinationen derselben: Ein „früher Thymozyt“ besitzt z.B. typischerweise den sog. CD1-Antigenrezeptorkomplex (**CD** steht für **Cluster of Differentiation**), der in späteren Entwicklungsstadien wieder verloren geht. Ferner differenzieren sich bei der Reifung zwei T-Zell-Populationen: Charakteristisch ist dabei das CD4-Molekül für die T-Helferzell-Population ( $T_H$ ) und CD8 für die Zytotoxische T-Zell-Population ( $T_Z$ ). Beide tragen CD3 und einen T-Zell-Rezeptor (TCR). Letzterer besteht aus jeweils zwei Glykoproteinketten (meist  $\alpha$  und  $\beta$ ), deren verschiedene Bestandteile durch ein differenziertes „Rearrangement“-

System neukombiniert werden können, um die sehr große Variabilität (ca.  $10^{15}$  Möglichkeiten) der TCR zu erzeugen. Bei der weiteren Differenzierung der reifen T-Zellen ist dann z.B. für naive T-Zellen CD45-RA charakteristisch, nach einem Antigenkontakt entstehen daraus Gedächtnis-T-Zellen, dann gekennzeichnet durch CD45-RO und CD29, welches als Fibronektinrezeptor für das Anhaften der T-Zellen bedeutsam ist (Burmester & Pezzuto, 1998, S. S.8ff).

Neben den erwähnten gibt es zahlreiche weitere Hilfs- bzw. Differenzierungsmoleküle [von CD1 bis (zur Zeit) über 160], die an der Bindung zwischen T-Zellen und antigenpräsentierenden (akzessorischen) Zellen beteiligt sind (Burmester & Pezzuto, 1998, S.14f). Im folgenden sollen die beiden für uns wichtigsten, CD4 und CD8, noch etwas genauer dargestellt werden:

Das **CD4-Molekül** besteht aus einer 55 kD Kette<sup>15</sup> (Abb. 3). Es ist eben charakteristisch für **T-Helper-Zellen (T<sub>H</sub>)** und wird neben unreifen Thymozyten auch von akzessorischen Zellen und eosinophilen Granulozyten exprimiert. Es ist wichtig für die Bindung an **MHC-Klasse-II-Moleküle** (MHC steht für Major-Histocompatibility-Complex), die wiederum Voraussetzung für die Antigenerkennung ist.

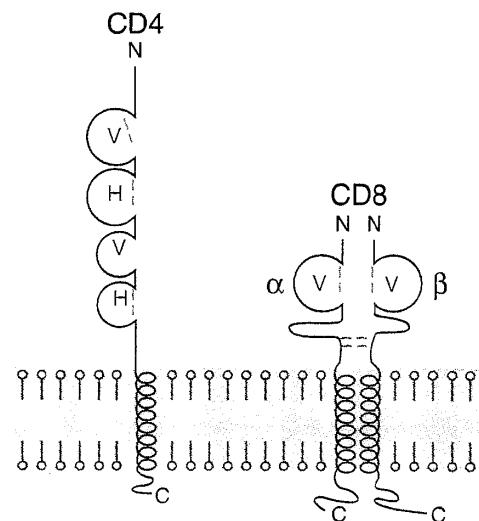


Abbildung 3: Struktur von CD4 und CD8  
(Abbas et al., 1997, S.144)

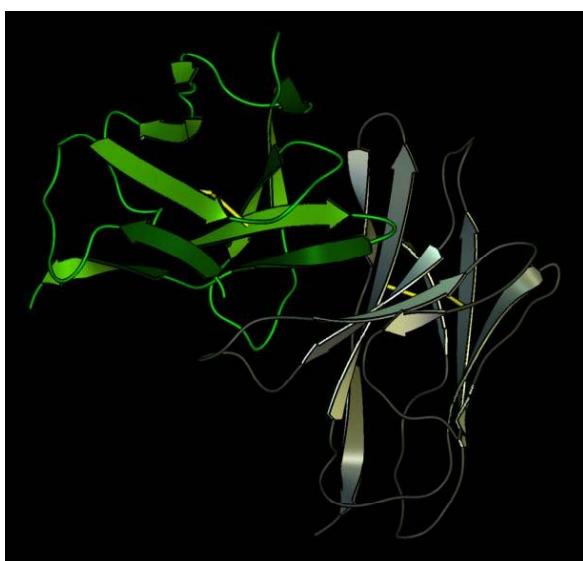


Abbildung 4: Schema des CD8-Moleküls<sup>16</sup>

Dabei interagiert CD4 mit der sog. Tyrosinkinase p56<sup>lck</sup> und fungiert u.a. auch als Bindungsprotein für das HI-Virus.

**CD8** (Abb. 3 und 4) setzt sich aus zwei 34 kD Ketten (exprimiert als  $\alpha\alpha$ - oder  $\alpha\beta$ -Dimer) zusammen. Es ist das Hilfsmolekül für **zytotoxische T-Zellen (T<sub>Z</sub>)**, außerdem ist es auf unreifen Thymozyten und (in schwacher Ausprägung) auf Natürlichen-Killer-Zellen (NKZ) vorhanden. Es ist für die Bindung an **MHC-Klasse-I-Moleküle** (s.u.) zuständig und geht dabei ebenfalls in Interaktion mit der Tyrosinkinase p56<sup>lck</sup>. Seine lösliche Form **sCD8** (auch Suppressor- oder Zytotoxisches T-Zell-Antigen) - welche wir in der vorliegenden Studie bestimmt

haben - wird von aktivierten T-Lymphozyten (wie CD8<sup>+</sup>-T-Zellen) sezerniert (Tomkinson et al., 1989). Erhöhte Plasma-Werte wurden bei verschiedenen Immunerkrankungen gefunden, die mit einer Aktivierung der zellvermittelten Immunität einhergehen, wie z.B. dem Systemischen Lupus Erythematoses (SLE), Chronisch-Entzündlichen-Darmerkrankungen (CED), der Rheumatoïden Arthritis (RA) oder dem Diabetes mellitus - Maes et al. zitieren verschiedene Autoren (Maes et al., 1996).

**Der MHC- oder HLA-Komplex:** Die ursprünglich aus Transplantationsuntersuchungen stammenden MHC-Antigene (Major-Histocompatibility-Complex) werden auch als HLA, d.h. Humane-Leukozyten-Antigene bezeichnet, obwohl sie inzwischen auf nahezu allen kernhaltigen Zellen entdeckt wurden. Im Pschyrembel wird der Komplex definiert als „komplexes, autosomal-kodominant erbliches System von Gewebeantigenen (membranassoziierte Glykoproteine) des Menschen, die auf den Zellen fast aller Gewebe (...) vorkommen und sich besonders gut auf Leukozyten (v.a. Blutlymphozyten) nachweisen lassen; der auf dem kleinen Arm des Chromosoms 6 lokalisierte HLA-Genkomplex [...] oder MHC] umfasst ca. ein Tausendstel des menschlichen Genoms und enthält zahlreiche eng gekoppelte Genloci mit multipler Allelie; aufgrund des extremen genetischen Polymorphismus existiert eine ungeheure große Zahl verschiedener HLA-Phänotypen“ (Pschyrembel, 1994, S.650). Unterschieden werden dabei HLA-A, -B und -C, das entspricht der MHC-Klasse-I, und HLA-D, genauer -DR, -DQ und -DP, dem MHC-Klasse-II entsprechend. Mit bestimmten HLA-Konstellationen wird eine hohe Krankheitsempfänglichkeit vererbt (z.B. Assoziationen zwischen M. Bechterew/HLA-B27, Multiple Sklerose/HLA-DR2 oder Rheumatoide Arthritis/HLA-DR4) (Burmester & Pezzuto, 1998, S.44ff).

**T-Zellen** können im Vorfeld zu Peptidfragmenten verdaute Antigene also nur in Assoziation mit MHC-Molekülen erkennen. Die weitere **Antigenverarbeitung** erfolgt bei den Klasse-II-/Antigen-Komplexen über eine CD4<sup>+</sup>-T-Zell-Aktivierung mit Sekretion von Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) und Interferon (IFN) sowie konsekutiver Bildung von O<sub>2</sub>-Radikalen oder B-Zell-Aktivierung bzw. Antikörperbildung. CD8<sup>+</sup>-T-Zellen, die mit MHC-Klasse-I/Peptid-Komplexen reagieren, können über die Sekretion lytischer Enzyme Peptid-exprimierende Zellen lysieren (ebenfalls S.44ff). Die T-Zell-Signaltransduktion (Abb. 5) läuft folgendermaßen ab: Nach der Antigenpräsentation durch MHC-Moleküle der antigenpräsentierenden Zelle (AP) gegenüber der spezifischen T-Zelle kommt es zur Bildung eines sog. „trimolekularen Komplexes“ [T-Zell-Rezeptor (TCR) – antigenes Peptid (Ag) – MHC]. Eine Bindungsverstärkung erfolgt durch CD4 bzw. CD8, die eigentliche Signaltransduktion vollzieht sich dann unter Mithilfe von CD3 und der Tyrosinkinase p56<sup>lck</sup>, wodurch es zur Genaktivierung und Transkription des IL-2-Gens, aber auch anderer Zytokine (IFN- $\gamma$ , IL-3, -4, -5, -6), von Rezeptoren (z.B. Insulin-Rezeptor, IL-2R), von Enzymen und Proteinen (z.B. Transferrin) in spezifischer zeitlicher Abfolge kommt (Burmester & Pezzuto, 1998, S.16ff).

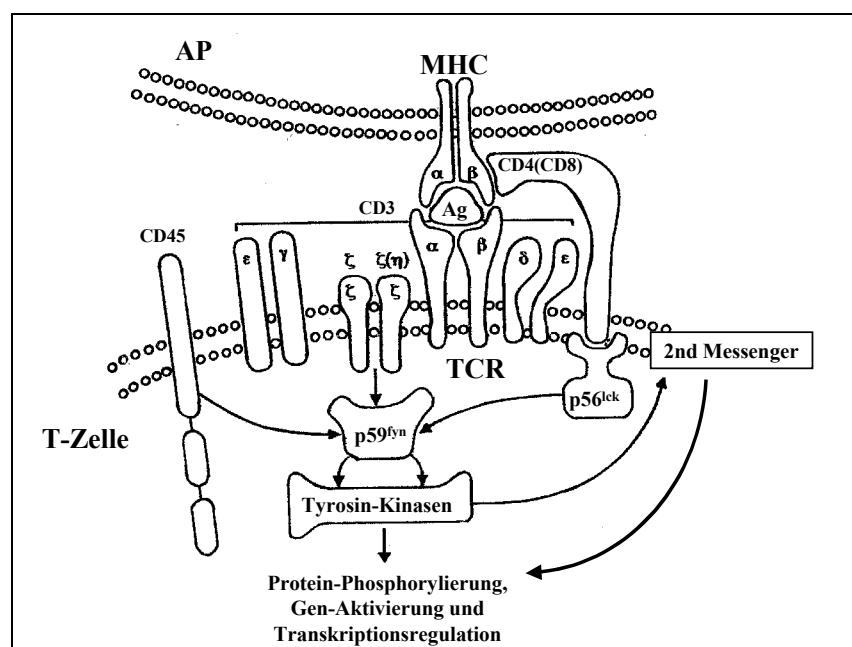


Abbildung 5: T-Zell-Signaltransduktion (Burmester & Pezzuto, 1998, S.17)

Eine weitere wichtige immunologische Grundlage stellt die **Differenzierung der T<sub>H</sub>1- und T<sub>H</sub>2-Zelllinie** dar. Nach Erstkontakt mit einem Organismus treten unterschiedliche Antigene vornehmlich mit Zellen des unspezifischen Immunsystems (also Makrophagen, NKZ und Mastzellen) in Kommunikation. Die Antigenverarbeitung durch diese unspezifischen Abwehrzellen schafft ein spezifisches Zytokinmilieu (z.B. IL-12, IFN- $\gamma$ , IL-4), das die weitere Immunreaktion entscheidend beeinflusst. Bedingt durch das vorherrschende Zytokinmilieu und die Art der Antigenpräsentation durch dafür „professionalisierte“ Zellen entwickelt sich die ursprünglich nicht determinierte T<sub>H</sub>0-Zelle zur T<sub>H</sub>1- oder T<sub>H</sub>2-Zelle (Burmester & Pezzuto, 1998, S.18f). In „Cellular and Molecular Immunology“ von A. Abbas heißt es: „An important basis of this functional heterogeneity is the ability of T-cells responding to the protein antigens of microbes to differentiate into subsets of effector cells that produce distinct sets of cytokines and, therefore, elicit distinct effector functions.“<sup>17</sup> (Abbas et al., 1997, S.271f)

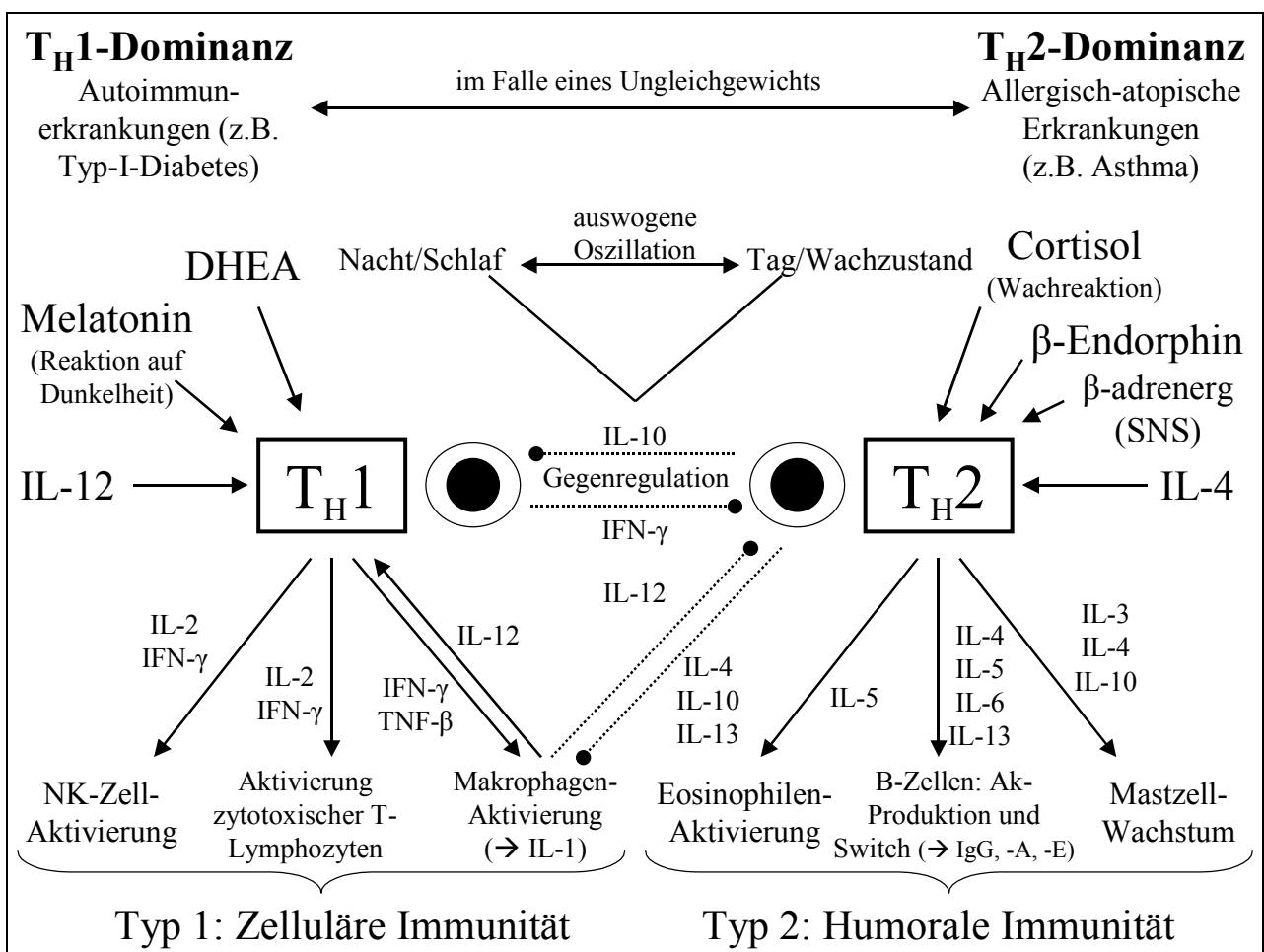


Abbildung 6: T<sub>H</sub>1- und T<sub>H</sub>2-Immunantwort (vgl. Text)

Vorwiegend aus Makrophagen stammendes IL-12 führt zur Differenzierung in Richtung **T<sub>H</sub>1-Zellen**, die selbst vorrangig IL-2, IFN- $\gamma$  und TNF- $\beta$  sezernieren, was wiederum die Aktivierung von NKZ, zytotoxischen (CD8 $^{+}$ )-T-Lymphozyten und Makrophagen (Phagozytose und Opsonierung) bedingt, also in Richtung **zelluläre Immunität** führt (Burmester & Pezzuto, 1998, S.18f). Weiterhin gilt Neopterin als Marker für eine T<sub>H</sub>1-Aktivität; dieses niedermolekulare Pteridin wird von IFN- $\gamma$ -stimulierten Makrophagen gebildet (Evans et al., 2000, S.65).

Die vornehmlich IL-4 getriggerten **T<sub>H</sub>2-Zellen** bilden selbst v.a. IL-4, -5 und -10, regen B-Zellen zur Produktion von Antikörpern (IgG, IgE) an und aktivieren Eosinophile und Mastzellen (Degranulation). Es kommt also zur Triggerung der **humoralen Immunität** (Burmester & Pezzuto, 1998, S.18f).

Beide T<sub>H</sub>-Zellgruppen **inhibieren** durch die jeweils eigenen Zytokine **die Aktivierung der anderen Zellgruppe** (IFN- $\gamma$  behindert T<sub>H</sub>2 und IL-10 hemmt Makrophagen bzw. die T<sub>H</sub>1-Immunantwort). Umgekehrt wirken die entsprechenden Zytokine verstärkend auf die eigene Zellpopulation (Burmester & Pezzuto, 1998, S.18f). Abb. 6 soll der Veranschaulichung dienen [vgl. dazu Beiträge und Reviews von Evans (Evans et al., 2000, S.26ff & 41ff), Burmester (Burmester & Pezzuto, 1998, S.18f), Murray (Murray, 1998) und Romagnani (Romagnani, 1997)].

Es gibt noch eine Reihe weiterer interessanter Forschungsergebnisse zum Verständnis der T<sub>H</sub>1- und T<sub>H</sub>2-Immunantwort:

- Es besteht eine **balancierte Nacht-Tag-Oszillation** mit einer T<sub>H</sub>1-Dominanz in der Nacht bzw. während des Schlafes und einem Vorherrschen der T<sub>H</sub>2-Antwort tagsüber bzw. im Wachzustand (Evans et al., 2000, S.30f; Petrovsky & Harrison, 1995). Zudem fanden sich Rezeptoren für Cortisol und DHEA (Dehydroepiandrosteron) auf T-Zellen (Meikle et al., 1992; Miller et al., 1998), ein Befund der diesen Schlaf-Wach-Rhythmus wohl mit erklären kann. Cortisol führt zur T<sub>H</sub>2-gewichteten Antwort, wohingegen das „milde Androgen“ DHEA (und seine Metaboliten) als Gegenregulatoren die T<sub>H</sub>1-Aktivität unterstützen (Rook & Hernandez-Pando, 1997).
- Lymphozyten besitzen  **$\beta$ -Adrenorezeptoren**, deren Aktivierung einen T<sub>H</sub>1 → T<sub>H</sub>2-Shift bedingen kann (Straub et al., 1998). Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass T-Lymphozyten und andere Immunzellen sogar ihr eigenes Adrenalin und Noradrenalin zu auto- und parakrinen Zwecken synthetisieren können (Bergquist et al., 1998). Cortisol kann zudem wohl die Dichte der Rezeptoren des SNS auf Immunzellen erhöhen: **Sympathische Aktivität** fördert so die T<sub>H</sub>2-Aktivität bzw. supprimiert zugleich T-Zell-Proliferation, NKZ-Aktivität und die Produktion der T<sub>H</sub>1-Schlüssel-Zytokine IL-2 und IFN- $\gamma$  (Friedman & Irwin, 1997).
- Ferner kommt es wohl zu einer **T<sub>H</sub>1-Dominanz bei Autoimmunerkrankungen**, beispielsweise beim Typ-I-Diabetes, hingegen zu einem **Dominieren der T<sub>H</sub>2-Antwort**, d.h. einer niedrigeren T<sub>H</sub>1/T<sub>H</sub>2-Ratio, **bei allergisch-atopischen Erkrankungen** wie z.B. beim Asthma bronchiale (Evans et al., 2000, S.30f; Wong et al., 2001). Kinder, die Typ-I-Diabetes (T<sub>H</sub>1) bekommen, scheinen weniger leicht Asthma bronchiale (T<sub>H</sub>2) zu entwickeln (Douek et al., 1999).
- Whitacre fand signifikante **Geschlechterunterschiede** mit einem tendenziellen Überwiegen der T<sub>H</sub>1-Antwort bei Frauen entsprechend der klinisch-epidemiologischen Beobachtung einer erhöhten Inzidenz von Autoimmunerkrankungen bei Frauen (Whitacre et al., 1999).
- Einige Befunde weisen auch darauf hin, dass eine **links-hemisphärische** Aktivierung vornehmlich mit einem T<sub>H</sub>1-Shift, die der **rechten Gehirnhälfte** hingegen mit einer Entwicklung in Richtung T<sub>H</sub>2 verbunden ist (Evans et al., 2000, S.126).
- Und **Schwangerschaft** scheint T<sub>H</sub>2-Dominanz zu erzeugen (Evans et al., 2000, S.30f, Review).

Hier nun noch der Versuch, einen Bogen zum akuten und chronischen Stress zu schlagen: Laut Evans' Review verschiebt **chronischer (psychologischer) Stress** wie auch Depression und Schwangerschaft den Schwerpunkt in Richtung  $T_{H2}$ -Antwort, möglicherweise hauptsächlich infolge einer  $T_{H1}$ -Hemmung. Es kommt zu einer Erniedrigung der T-Zellen, allerdings besonders der CD4<sup>+</sup>-T-Zellen (und damit der CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>-Ratio) sowie der NKZ-Zahl bei z.B. gleichzeitigem Anstieg der Antikörpertiter gegen latente Viren. Wie wir noch sehen werden, herrscht bei Stresserkrankungen in der Literatur aber keine Einigkeit bezüglich der Veränderungen von CD4- und CD8-Zellen (vgl. Kap. 2.5.3.4). **Akuter Stress**, wie z.B. „öffentlich sprechen“ bewirkt - so Evans - hingegen eher eine transiente Hochregulation der zellulären (also  $T_{H1}$ -) Immunität, wobei hier besonders NKZ und CD8<sup>+</sup>-T-Zellen, weniger CD4<sup>+</sup>-T-Zellen und B-Zellen in die periphere Zirkulation freigesetzt werden. Es scheint sich dabei aber in erster Linie um eine Zell-Umverteilung zwischen den verschiedenen Kompartimenten des Immunsystems (Milz, Lymphknoten, Kreislauf etc.) zu handeln - Evans zitiert verschiedene Autoren (Evans et al., 2000, S.31, 50, 59 & 80f). Evans weiter: „... the effect of [chronic] psychological stress is not so much an entire down-regulation of the immune-system but rather a shift of bias from cell-mediated immune-processes to humoral based ones“<sup>18</sup> (Evans et al., 2000, S.83). Ähnlich konstatiert Iwakabe, dass Stress wohl eine selektive Reduktion der  $T_{H1}$ -Zytokine (hier IFN- $\gamma$ ) und keine Änderung der  $T_{H2}$ -Zytokine (IL-4) bewirkt und so die Interleukin-Balance zugunsten von  $T_{H2}$ -Prozessen verschiebt (Iwakabe et al., 1998). Diesen  $T_{H1} \rightarrow T_{H2}$ -Shift setzt Evans in Verbindung mit dem zunehmenden subjektiven Stresserleben einerseits und einem Anstieg der Zahl an allergischen Erkrankungen und Asthma-Fällen andererseits in der westlichen Welt (Evans et al., 2000, S.147) - **Hyperaktivierungs-Zustände der HPA-Achse?**!

Zuletzt soll hier noch knapp auf Natürliche Killerzellen und Monozyten eingegangen werden:

**Natürliche Killerzellen (NKZ)** existieren im Blut als „große Lymphozyten mit roten Granula“, welche Lyse-Produkte beinhalten. Sie exprimieren z.T. auch (wie die zytotoxischen T-Zellen) das CD8-Antigen, ihre Aktivität wird durch Interferon (IFN) und IL-12 gesteigert (Abb. 6). Sie können fremde Zellen, Tumor- oder Virus-infizierte Zellen töten, indem sie den programmierten Zelltod (die sog. Apoptose) durch verschiedene Lyse-Mechanismen triggern (Burmester & Pezzuto, 1998, S.36f). Bei einem genetischen Defekt der NKZ-Funktion besteht entsprechend erhöhte Krebsinzidenz (Kuby, 1997).

Das **Monozytensystem**: Die Ausreifung von sog. CD34<sup>+</sup>-Knochenmarks-Stammzellen zu (i.a. nicht replikationsfähigen) Monozyten bzw. (Gewebs-)Makrophagen und verwandten dendritischen Zellen (z.B. Osteoklasten, Langerhans-, Mikroglia- und Kupffer-Zellen, Serosa- und Alveolarmakrophagen etc.) erfolgt unter dem Einfluss von GM-CSF (Granulozyten-Makrophagen-Colony-Stimulating-Factor), M-CSF (Makrophagen-Colony-Stimulating-Factor), IL-3, TNF- $\alpha$  (Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$ ) u.a. Zytokinen. Inflammatorische Stimuli wie TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, Lipopolysaccharide (LPS), Bakterien und Viren induzieren die weitere Reifung von Dendritischen Zellen (DC). Monozyten haben dabei folgende Eigenschaften bzw. Aufgaben (Burmester & Pezzuto, 1998, S.38ff):

1. Proinflammatorische Potenz, besonders durch die Wirkung von Zytokinen (IL-1, TNF- $\alpha$ ) und Prostaglandinen

2. Antigenpräsentation
3. Phagozytose
4. Zellschädigung und intrazelluläre Verdauung (durch Lysozym, Hydrolasen und freie Radikale)
5. Chemotaxis (z.B. mittels IL-8) und
6. Immunmodulation (z.B. über IL-1, TNF- $\alpha$  oder IFN- $\gamma$ )

### 2.2.1.2 Interleukine und Zytokine - Immunologische Botenstoffe und Marker

Zytokine oder Interleukine „... sind Mediatorsubstanzen, die hauptsächlich von Leukozyten, aber auch von anderen Zellen sezerniert werden. Es handelt sich um [glykosylierte und nicht-glykosylierte] Proteine mit niedrigem Molekulargewicht (15 - 25 kD), die die Dauer und Stärke von Immun- und Entzündungsreaktionen mitsteuern. ... [Sie] beeinflussen als Botenmoleküle Wachstum, Differenzierung und Funktion von Immunzellen“ (Jung, 1998, S.41). Je nach produzierender Zelle können sie auch Monokine oder Lymphokine genannt werden.

Es gibt zahlreiche Möglichkeiten für eine **Einteilung der Zytokine**. Abbas unterscheidet drei Gruppen (Abbas et al., 1997, S.252ff):

1. **Mediatoren und Regulatoren der unspezifischen Immunität**, die von mononukleären Phagozyten als Antwort auf ein infektiöses Agens sezerniert werden, um eine Entzündungsreaktion zu aktivieren oder zu inhibieren. Dabei unterscheidet er vier Erkennungsmechanismen:
  - a. Viruspräsenz (Nukleinsäuren) in infizierten Zellen, die zur Sekretion von Interferon (IFN) - $\alpha$ /- $\beta$  führt
  - b. Viruspräsenz mit konsekutiver NKZ-Aktivierung und Synthese bzw. Sekretion von IFN- $\gamma$  und Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)
  - c. Bakterielle Endotoxine bzw. Lipopolysaccharide (LPS), die von Monozyten bzw. einem LPS-bindenden Protein (LBP) erkannt werden und so den Trigger für die Bildung von TNF, IL-1 $\beta$ , IL-6, -10, -12 und -15 darstellen
  - d. Bakterielle Lipide, die vom Komplementsystem erkannt werden.

Zu dieser Gruppe von Zytokinen gehören

- die **antiviralen Zytokine**, dazu gehören die Typ-I-Interferone (*IFN- $\alpha$  und - $\beta$* ), IL-12 und -15
- die **proinflammatorischen Zytokine**, namentlich der Tumor-Nekrose-Faktor (TNF oder *TNF- $\alpha$* ), *IL-1*, *IL-6* sowie die Chemokine (z.B. *IL-8*) und
- *IL-10* als **regulatorisches Zytokin**.

2. **Mediatoren und Regulatoren der spezifischen Immunität**, die die Antwort von T-Lymphozyten auf eine spezifische Antigenerkennung darstellen, um eine Entzündungsreaktion zu intensivieren, zu fokussieren und zu lokalisieren (d.h. es geht hier vornehmlich um *para- und autokrine Aktivität*).

Hierzu gehören die *Interleukine-2*, -4 und -5, der Transforming-Growth-Factor (*TGF- $\beta$* ), *IFN- $\gamma$* , das Lymphotoxin (*LT*), weiterhin *IL-13*, -16 und -17 sowie der Migrations-Inhibitorische-Faktor (*MIF*).

3. **Stimulatoren der Hämatopoese**, auch **Colony-Stimulating-Factors (CSF)**, wie z.B. *IL-3*, *-7*, *-9*, *-11*, der Granulozyten-Monozyten-CSF (*GM-CSF*), der *M-CSF*, der *G-CSF*, aber auch Erythropoietin (*EPO*) und Thrombopoietin (*TPO*), die wiederum von anderen Zytokinen beeinflusst werden: So inhibieren z.B. *TNF-α*, *IFN-γ* und *TGF-β* das Wachstum von Progenitorzellen, *IL-1* und *-6* verstärken hingegen die Antwort auf CSF (Abbas et al., 1997, S.272ff).

Abbas beschreibt sehr plastisch zwölf **allgemeine Eigenschaften der Zytokine**, oder wie er sie nennt „*biological response modifiers*“<sup>19</sup> oder „*modulators of inflammation, immunity and hematopoiesis*“<sup>20</sup> (Abbas et al., 1997, S.250ff):

1. Zytokine werden während der Aktivierungs- und Effektorphase der unspezifischen und der spezifischen Immunität gebildet und helfen bei der *Vermittlung und Regulation von Immun- und Entzündungsreaktionen*.
2. Die *Zytokin-Sekretion ist ein kurzes, selbstlimitierendes Ereignis*, denn Zytokine sind nicht als vorgefertigte Moleküle gespeichert.
3. Viele individuelle Zytokine werden jeweils von *unterschiedlichen Zelltypen* produziert.
4. Zytokine wirken - wie wir heute wissen - *pleiotrop*, d.h. auf viele verschiedene Zelltypen. Der Begriff Interleukin, also „zwischen Leukozyten“, ist demnach zu beschränkt.
5. Zytokine üben oftmals *verschiedene Effekte auf ein und dieselbe Zielzelle* aus (entweder simultan oder über ein bestimmtes Zeitmuster).
6. Zytokinwirkungen scheinen oft *redundant* (insofern als sich viele Funktionen als gemeinsam für verschiedene Zytokine herausstellen).
7. Zytokine beeinflussen die Synthese anderer Zytokine und funktionieren wohl oft über *Zytokin-Kaskaden*: „.... cytokines frequently generate amplification loops that enable the small number of lymphocytes specific for any one antigen to recruit the multiple effector mechanisms required ...“<sup>21</sup> (Abbas et al., 1997, S.227).
8. Sie beeinflussen auch die Wirkung und Wirkungsweise anderer Zytokine im Sinne von *Antagonismus*, *additivem Effekt* oder *Synergismus*. Campbell spricht deshalb von einem *Zytokin-Netzwerk* (Campbell & Chiang, 1995). Der Autor verweist in diesem Zusammenhang auch auf die wichtige Rolle der Zytokine bei Krankheiten wie Multiple Sklerose, AIDS-Enzephalopathie oder M. Alzheimer.
9. Zytokine wirken (wie auch andere Polypeptidhormone) über die Bindung an *spezifische Oberflächenrezeptoren* der Zielzelle. Die Sekretion kann dabei *autokrin* (Wirkung auf sich selbst), *parakrin* (auf benachbarte Zellen) oder *endokrin* (über den Blutkreislauf auf ferngelegene Zellen) erfolgen.
10. Die Expression vieler Zytokinrezeptoren wird über *spezifische Signale* reguliert.
11. Meist bedarf die Zellantwort auf Zytokine neuer *mRNA- und Proteinsynthese*.
12. Für viele Zellen wirken Zytokine als *Regulatoren der Zellteilung* bzw. als *Wachstumsfaktoren*.

**Zytokinrezeptoren** dienen also der Signaltransduktion in ein inneres Signal (im Sinne einer Zellantwort mit Enzymaktivierung oder Proteinsynthese). Bei allen bekannten Rezeptoren handelt es sich um Transmembranproteine. Die extrazelluläre Domäne bindet dabei das jeweilige Zytokin. Abbas teilt die Zytokinrezeptoren in **fünf große Familien** ein, basierend auf bestimmten Faltmustern bzw. Sequenzhomologien (Abbas et al., 1997, S.251):

- a. Die *Ig-Superfamily*, gekennzeichnet durch mehrere extrazelluläre Domänen der Immunoglobulin-Familie. Beispiel: Der Interleukin-1-Rezeptor (IL-1R), Typ-I und -II
- b. Die *Cytokine Receptor Family Type I*, deren Rezeptoren aus einer wiederkehrenden Aminosäuresequenz WSXWS (Tryptophan-Serin-X-Tryptophan-Serin) plus zwei Cysteinresten CC besteht. Beispiele sind die IL-2R $\beta$  und  $\gamma$ , der IL-6R und seine Untereinheit gp130 (Kap. 2.2.1.3)
- c. Die *Cytokine Receptor Family Type II*: Das sind die Typ-I und -II Interferon-Rezeptoren (IFN-R), definiert durch Nukleotid-Sequenzen
- d. Die *TNF Receptor Family* oder Type III Cytokine Receptors (mit Cystein-reicher Domäne), entsprechend TNF-R und schließlich
- e. Die *Seven Transmembrane Helix Family* mit sieben transmembranen  $\alpha$ -Helices, bekannt u.a. von  $\beta$ -adrenergen Rezeptoren, hier aber besonders als Bestandteil von Chemokin-Rezeptoren.

Einige **Rezeptoren** bestehen aus zwei oder mehreren separaten Transmembran-Polypeptid-Ketten, die als Komplex funktionieren: Der IL-2 Rezeptor besteht beispielsweise aus drei separaten Ketten. Andere Zytokinrezeptoren benutzen **gemeinsame Signalketten**: So interagiert der IL-6R mit einem separaten transmembranen signalübertragenden 130 kD Glycoprotein (gp130), das - wie der IL-6R selbst - aus einer Immunglobulin-Domäne und zwei Cystein/WSXWS-Motiven besteht. Mindestens vier weitere Botenstoffe [IL-11, ein Ciliary Neurotropic Factor (CNTF), der Leukämie- oder Leukozyten-Inhibitorische-Faktor (LIF) und Oncostatin-M (OM)], haben außerdem Rezeptoren, die ebenfalls mit dem gp130 als Signaltransmitter „zusammenarbeiten“ (Matsuda et al., 1995; Zhang et al., 1994).

An dieser Stelle sei noch darauf hingewiesen, dass es auch unter (einigen) Zytokinen eine Art Tagesrhythmus bzw. einen **Schlaf-Wach-Rhythmus** geben könnte: Haack fand z.B., dass IL-6 während des Schlafes anstieg und kurz vor dem Erwachen zum Ausgangswert zurückkehrte. Zudem zeigten die Schläfer bei hohen Mitternachtswerten (im Vergleich zu solchen mit niedrigeren Nachtwerten) eine erhöhte Wachsamkeit bzw. Schlaflosigkeit, weniger REM-Schlaf und mehr Morgenmüdigkeit (Haack et al., 2001). Weitere Hinweise auf eine Tageszeitrhythmus von Zytokinen fand Pollmächer: Die Applikation von Endotoxinen am Abend (wenn also endogene Glukokortikoid-Spiegel niedrig sind) führte zu einem zweifachen Anstieg der Rektaltemperatur, von ACTH und von Cortisol im Vergleich zur Gabe derselben am Morgen, wenn der endogene Glukokortikoid-Spiegel hoch ist. Als Fazit zog er, dass die biologischen Effekte von TNF- $\alpha$  und IL-6 durch endogene Kortikoide supprimiert werden. Die Tageszeit sei daher unbedingt als wichtiger Einflussfaktor auf das Immunsystem (bei Infektionen ebenso wie bei immunmodulatorischer Therapie) zu beachten (Pollmächer & Mullington, 1997).

Interessant scheint noch ein kurzer Blick auf Studien zur **Zytokin-Toxizität**. Bespielsweise stellte Turowski allgemein in der akuten Phase, d.h. 2 - 12 Stunden nach therapeutischer Zytokin-Gabe grippeartige Symptome wie Fieber, Schüttelfrost, Müdigkeit und Kopfschmerzen fest. In der chronischen Phase (d.h. nach 1 - 2 Wochen) fand er hingegen Symptome, die vergleichbar waren mit denen der Neurasthenie bzw. einer Chronic-Fatigue-Syndromatik: Schwäche, Krankheitsgefühl, Lethargie, Somnolenz, Kopfschmerzen, leichte Temperaturerhöhung und Gewichtsverlust (Turowski & Triozzi, 1999, S.97).<sup>22</sup>

Im Folgenden sollen für unsere Studie wichtige Zytokine und ihre Rezeptoren sowie einige andere wichtige immunologische Parameter hinsichtlich ihrer Struktur und Funktion (soweit man dies bisher weiß) vorgestellt werden. Aus Gründen der Praktikabilität und Übersichtlichkeit möchte ich unterscheiden zwischen (a) *pro-inflammatorischen* (also entzündungs-fördernden) *Parametern*: IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  und IFN- $\gamma$ , (b) *anti-inflammatoryischen* (also einer Entzündungsreaktion entgegen wirkenden) *Botenstoffen*, z.B. dem Clara Cell Protein CC16 (das bisher noch nicht in Erscheinung getreten ist), IL-4 sowie IL-10 und schließlich sollen (c) *Parameter* vorgestellt werden, die sich weder in die eine noch die andere Kategorie einordnen lassen, nämlich der Leukozyten- oder Leukämie-Inhibitorische-Faktor (LIF) und sein Rezeptor sowie die Dipeptidyl-Peptidase IV.

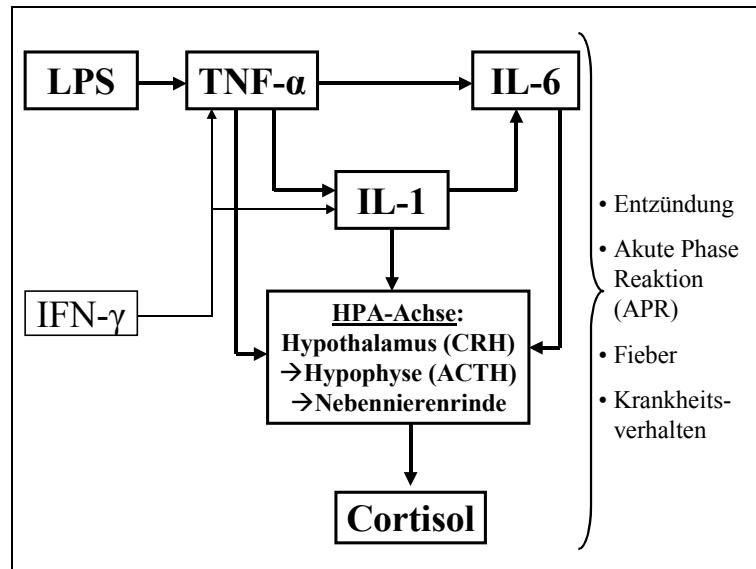
### 2.2.1.3 Proinflammatorische Parameter

Der **Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )** oder einfach **TNF**<sup>23</sup> besteht aus 157 Aminosäuren. Er kann von Lipopolysaccharid (LPS)-aktivierten Monozyten und Makrophagen, Fibroblasten, B- und T-Zellen freigesetzt werden. Zielzellen sind nahezu alle Körperzellen. Seine biologische Aktivität besteht in einer *proinflammatorischen Potenz*, außerdem ist er *Wachstums- und Differenzierungs-Faktor* für viele Zellen und wirkt *zytotoxisch* für eine Reihe transformierter Zellen. Strukturell können zwei Rezeptorformen unterschieden werden: Typ-I (auch CD120A) und -II (CD 120B), beide binden TNF- $\alpha$  (und - $\beta$ <sup>24</sup>), auch sind lösliche Rezeptoren in Serum und Urin nachweisbar.

TNF- $\alpha$  wird als **Hauptmediator der Antwort auf gramnegative Bakterien (LPS)** und andere infektiöse Stimuli gehandelt. Von T-Zellen produziertes IFN- $\gamma$  fördert ebenfalls die TNF- $\alpha$ -Synthese (Abb. 7). Der TNF- $\alpha$  ist Mediator des spezifischen und unspezifischen Immunsystems und stellt ein wichtiges Bindeglied zwischen spezifischer Immunantwort und akuter Entzündungsreaktion dar. Es zeigt sich, dass seine **Funktion und Wirkung entscheidend von seiner Konzentration abhängen**: In *niedriger Dosis* kommt es zur *lokalen Entzündungsreaktion durch para- und autokrine Regulation* von Leukozyten, d.h. zur Neutrophilen-Aktivierung, gesteigerter Monozytenfunktion (Chemokinproduktion) und polyklonaler Aktivierung von B-Zellen und Endothelzellen (Gewebsregeneration, Angiogenese, Fibroblastenwachstum). In *mittlerer Dosis* wirkt der TNF als *endokrines Hormon* mit entsprechenden *systemischen Effekten*: Im Hypothalamus provoziert er als endogenes Pyrogen mit Prostaglandinen als Mittler Fieber. TNF- $\alpha$ -aktivierte Makrophagen und Endothelzellen sezernieren vermehrt IL-1 und -6. In der Leber kommt es dadurch zur Induktion einer Akute-Phase-Reaktion (APR) mit Aktivierung der Gerinnung (s.u.). Im Knochenmark wird die Zellteilung supprimiert. Im Muskel- und Fettgewebe herrscht eine katabole Stoffwechselleage bis hin zur daraus resultierenden Kachexie. *Hohe bis sehr hohe Dosen* können hingegen zur Depression der myokardialen Kontraktilität führen, weiter zu Blutdruckabfall, Hypoglykämie und zum *septischen Schock* mit entsprechender *Gewebsschädigung* und disseminierte intravaskulärer Gerinnung (DIC) bis hin zur sog. *Shwartzman-Reaktion* (eine DIC mit Nekrosenbildung und in manchen Fällen Todesfolge) (Abbas et al., 1997, S.258ff; Burmester & Pezzuto, 1998, S.266f; Weizman & Bessler, 1999).

**Die Proinflammatorische Zytokin-Kaskade (Teil I):** Der Ablauf der Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine folgt einem bestimmten Sequenzmuster. Falaschi berichtet: „TNF- $\alpha$  usually appears first, followed by IL-1 and IL-6. This evidence supports the hypothesis of a different and well-defined sequence in the cascade of cytokines able to activate the HPA-axis“<sup>25</sup> (Falaschi et al., 1999, S.331). Ähnliches findet sich bei Chrousos: Die drei proinflammatorischen Zytokine TNF- $\alpha$ , IL-1 und IL-6, die kaskadenartig produziert werden, können die HPA-Achse (alleine oder gemeinsam) stimulieren. Dabei sei IL-6 der potenteste Achsenaktivator<sup>26</sup>. Alle drei können direkt die hypothalamische CRH-Sekretion stimulieren (Chrousos, 1998). Die Kaskade resultiert aber auch - wie wir gesehen haben - in der Generierung von Entzündungszeichen, der Akute-Phase-Reaktion (APR), von Fieber und Krankheitsverhalten. Den Reiz für eine Zytokinfreisetzung scheinen neben Lipopolysacchariden (LPS) verschiedene andere Arten von Stress bilden zu können. So hat man z.B. eine IL-1 Freisetzung bei Ratten nach Verlust von 30% ihres Blutvolumens beobachtet (Weizman & Bessler, 1999). Auch IFN- $\gamma$  kann zu einer Induktion der Kaskade führen. Abb. 7 zeigt eine erste Annäherung an ein Modell zum Verständnis der Zusammenhänge.

Abbildung 7: Die Proinflammatorische Zytokin-Kaskade (Teil I) (vgl. Text; Schema: F. Pilger)



**Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )**<sup>27</sup> ist ein Polypeptid, welches 143 Aminosäuren zählt. Sein Rezeptor IFN-R besteht aus zwei Ketten. Die eine bindet IFN- $\gamma$  hochaffin, die andere (akzessorische) Kette dient der Signaltransduktion. IFN- $\gamma$  stammt bevorzugt aus CD4 $^{+}$ -, CD8 $^{+}$ - und Natürlichen-Killer-Zellen und wirkt auf verschiedene Immunzellen, hämatopoetische, Epithel-, Endothel- und viele Tumorzellen. Es führt zu Aktivierung, Wachstum bzw. Differenzierung von T-Zellen in Richtung T<sub>H</sub>1, von B-Zellen, Neutrophilen, Makrophagen und [zytotoxischen] Natürlichen-Killer-Zellen, letzteres mittels Expression von IL-2-Rezeptoren auf unreifen NK-Zellen. Über einen Rückkopplungsmechanismus kann die Aktivität von T-Zellen auch gebremst werden (Roitt et al., 1987, S.202). Weiter bewirkt IFN- $\gamma$  eine verstärkte Bildung von MHC-Klasse-I und -II Molekülen und aktiviert vaskuläre Endothelzellen sowie die Lymphozyten-Adhäsion an diese Zellen. Dadurch kann die antivirale Wirkung von IFN- $\alpha$  und - $\beta$ <sup>28</sup> verstärkt werden. IFN- $\gamma$  gilt auch als wichtiger Makrophagen-Aktivierender-Faktor (MAF)<sup>29</sup>. Als **Nettoeffekt** von IFN- $\gamma$  spricht Abbas von einer **Promotion makrophagenreicher Entzündungsreaktionen versus der Inhibition IgE-abhängiger Eosinophile-reicher Reaktionen** (Abbas et al., 1997, S.269; Burmester & Pezzuto, 1998, S.266f).

**Interleukin 1 (IL-1)**<sup>30</sup> (Abbas et al., 1997, S.253 & 262f; Burmester & Pezzuto, 1998, S.262ff) existiert in zwei Formen: IL-1 $\alpha$  (aus 271 Aminosäuren) und IL-1 $\beta$  (269 Aminosäuren - Abb. 8). Beide binden an denselben Rezeptor. Ein **IL-1-Converting-Enzyme (ICE)** dient dabei der Überführung von IL-1 $\beta$  in seine aktive Form. Hauptquelle von IL-1 sind aktivierte mononukleäre Makrophagen, aber auch - wie man inzwischen weiß - viele andere Zellen wie Natürliche-Killer-Zellen (NKZ), B-Zellen, Endothelzellen und Fibroblasten. Sekretions-Trigger stellen Lipopolysaccharide (LPS), der Tumor-Nekrose-Faktor (TNF- $\alpha$ ), IL-1 selbst und ein Kontakt mit CD4 $^+$ -T-Zellen dar (vgl. auch Abb. 12). Zielzellen für IL-1 sind u.a. T- und B-Lymphozyten, Hepatozyten, Endothelzellen und Zellen vieler anderer Organe.

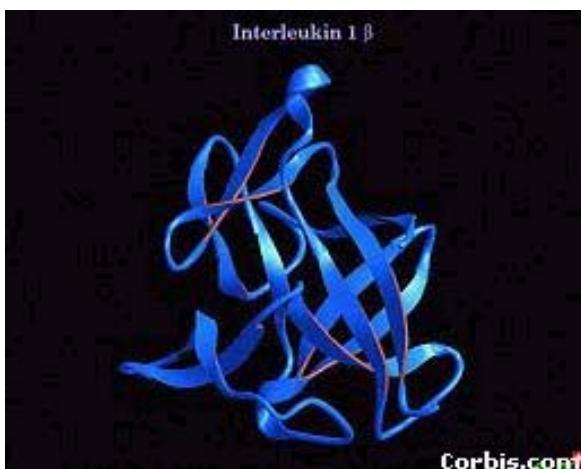


Abbildung 8: Strukturschema des IL-1( $\beta$ )<sup>31</sup>

Auf der Membranoberfläche der Zielzellen gibt es zwei Rezeptorformen aus o.g. Ig-Superfamilie (mit jeweils drei Immunglobulin-artigen Domänen): **IL-1R Typ-I** (Synonym CD121a) **und -II** (CD121b).

Die **IL-1-Wirkungen** scheinen ebenfalls **dosis-abhängig** zu sein (Abbas et al., 1997, S.262f): In niedriger Konzentration fungiert IL-1 als **Mediator der lokalen Entzündung**. Es fördert Koagulation und Leukozytenadhäsion bei Endothelzellen und aktiviert Leukozyten und Makrophagen zur Chemokin-Produktion. In höheren Konzentrationen betritt IL-1 hingegen die Blutbahn und wirkt

*endokrin*, ähnlich dem Tumor-Nekrose-Faktor (TNF), was übrigens ein gutes Beispiel für o.g. Redundanz im Zytokin-System darstellt. In der Folge entsteht Fieber, die Synthese von Akute-Phase-Proteinen (APP) wird initiiert und es kommt zum Katabolismus bzw. zur Kachexie.

Auch die exogene Gabe von IL-1 führt zur Reduktion von Aktivität, Explorationsverhalten und sozialer Interaktion sowie zur Erhöhung der Schmerzempfindlichkeit (Abb. 12). Arzt verweist darauf, dass Zytokine wie IL-1 darüber hinaus nicht nur die Funktion, sondern auch das Wachstum von Hypophysenvorderlappenzellen regulieren können (Arzt et al., 1998). Als endokrines Hormon wirkt IL-1 z.B. auch bei der gramnegativen bakteriellen

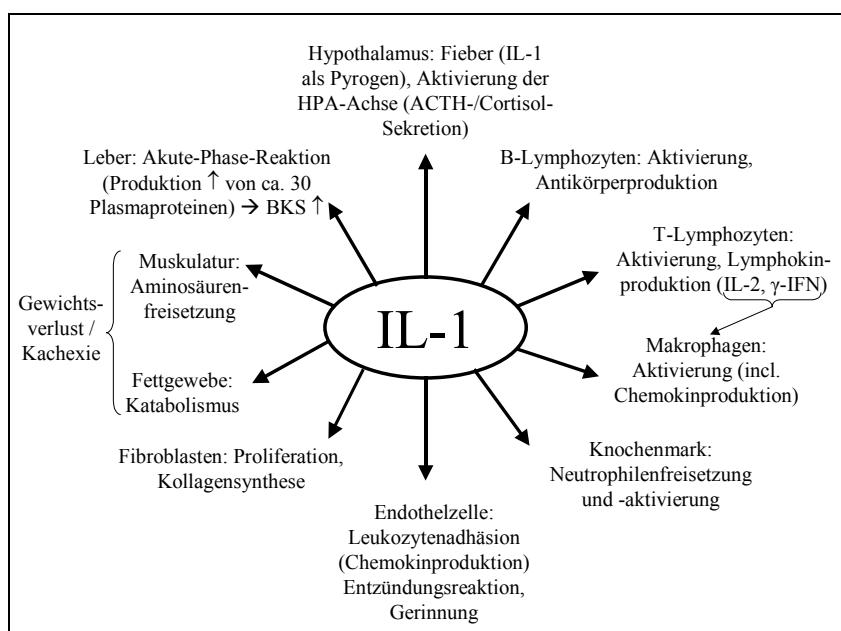


Abbildung 9: Wirkungen v. Interleukin-1 (Löffler & Petrides, 1988, S.787f)

Sepsis, hier bestehen jedoch entscheidende Unterschiede zum TNF, denn IL-1 ist *nicht* letal, macht keine hämorrhagischen Tumornekrosen, keine Zellzerstörung, erhöht *nicht* die Expression von MHC-Molekülen und potenziert, mehr als dass es sie unterdrückt, die Wirkung von CSF (Colony-Stimulating-Factors) auf die Zellen des Knochenmarks. Eine differenzierte Auskunft über die verschiedenen biologischen Effekte des IL-1 gibt Abb. 9.

IL-1 hat einen körpereigenen Antagonisten, den **IL-1 Rezeptor-Antagonist (IL-1RA)**. Dieser wird während einer Entzündungsreaktion von aktivierte Zellen der Monozyten-/Makrophagen-Linie produziert und freigesetzt. Erhöhte IL-1RA-Werte finden sich z.B. bei einer Reihe autoimmun-entzündlicher Erkrankungen wie der Rheumatoiden Arthritis oder der Polymyositis/Dermatomyositis (Dayer & Burger, 1994; Paez Pereda et al., 1995). Als *kompetitiver Inhibitor* ist IL-1RA strukturell dem IL-1 ähnlich und bindet an dieselben Rezeptoren, ist aber *biologisch inaktiv* (vgl. Abb. 11). Er scheint die biologische Aktivität von IL-1 an den Zielzellen zu inhibieren (Dayer & Burger, 1994). **IL-1RA und auch lösliche IL-1 Rezeptoren (sIL-1R)** könnten somit *endogene Regulatoren der IL-1-Wirkung* sein. Sauer fand Hinweise darauf, dass intrinsisch produzierter zellulärer IL-1RA Hypophysen-Zellen gegen überschießende Effekte von IL-1 schützen könnte (Sauer et al., 1997b) (vgl. auch Abb. 11). Dinarello konstatiert, dass IL-1RA möglicherweise auch die stimulierenden Effekte von IL-1 auf den Serotonin- und Katecholamin-Turnover im Gehirn von Versuchstieren antagonisiert (Dinarello, 1994), was die Vermutung einer Beteiligung bei Erkrankungen wie Depressionen oder Zwängen zulässt.

**Interleukin-2 (IL-2)** ist ein 133-Aminosäuren-Polypeptid und gilt als Hauptzytokin für die *Progression von T-Zellen von der G<sub>1</sub>- zur S-Phase* des Zell-Zyklus. Es ist *Determinante für das Ausmaß der T-Zell-abhängigen Immunantwort*. Quelle sind vorwiegend T-Zellen (CD4<sup>+</sup> mehr als CD8<sup>+</sup>). Adressaten sind neben T- auch B-Zellen, NKZ, Monozyten, Makrophagen u.a. Zellen. Die biologische Aktivität entfaltet sich in einer T- und B-Zell-Proliferation/-Differenzierung sowie einer Monozyten- und NKZ-Aktivierung. Der Wirkmechanismus ist hier *nur auto- und parakrin, nicht endokrin* (Abb. 12). Der zugehörige Rezeptor ist der aus drei Ketten bestehende **IL-2R** (Abbas et al., 1997, S.265f; Burmester & Pezzuto, 1998, S.262f). Die Wirkungen von IL-1 und -2 scheinen miteinander in Beziehung zu stehen: Eine intracerebroventrikuläre IL-2-Gabe führte in einer Studie von Reul zu Fieber und HPA-Achsen-Aktivität (was beides auch durch TNF-α vermittelt werden könnte), zu hippocampaler Serotonin-Neurotransmission und einer Zunahme des Krankheitsverhaltens (KV), letzteres beides nur IL-2-, nicht aber TNF-vermittelt. Eine Vorbehandlung mit IL-1RA hob die Effekte von IL-2 (auf Serotonin und das KV) komplett auf und schwächte die HPA-Achsen-Aktivität ab, so dass von **IL-1 als Mediator dieser IL-2-Effekte** auszugehen ist (Reul et al., 1997a).

Das aus 183 Aminosäuren bestehende **Interleukin-6 (IL-6)** [vgl. Abb. 10 und die Ausführungen von Burmester (Abbas et al., 1997, S.253 & 265f; Burmester & Pezzuto, 1998, S.262ff)] hatte in seiner Forschungsgeschichte im Vorfeld schon zahlreiche andere Bezeichnungen wie IFN-β<sub>2</sub>, B-Zell Stimulierender Faktor 2 (BSF-2), Plasmacytoma Growth Factor, Hepatocyte Differentiation Factor (HDF) oder Monocyte Granulocyte Inducer Type 2 (MGI-2), was auf das *pleiotrope* Vorkommen und die *vielfältigen Aufgaben* dieses Zytokins hinweist.

Der IL-6 Rezeptor (**IL-6R**) besteht aus zwei Ketten, einer  **$\alpha$ -Kette** [Synonym: CD126 oder Glykoprotein 80 (gp80) - in seiner löslichen Form **auch sIL-6R** - mit niedrigaffiner Bindung von IL-6] und einer  **$\beta$ -Kette** (**auch** Glykoprotein 130 oder **gp130** genannt), welche gemeinsam mit der  $\alpha$ -Kette und IL-6 einen Dreier-Komplex bildet.

Beschreibungen der komplexen **Zusammenarbeit von IL-6, IL-6R und gp130** finden sich bei Song und Geisterfer (Geisterfer & Gauldie, 1996; Song et al., 1999) (vgl. Abb. 11): sIL-6R und sgp130 modulieren die biologische Aktivität von IL-6. Umgekehrt scheint IL-6 eine wichtige Rolle bei der Regulation seiner eigenen Rezeptoren gp80 und gp130 zu übernehmen. Der lösliche Rezeptor sIL-6R, der durch Proteolyse (also Abstoßung) des Membranrezeptors entsteht, kann IL-6 Signale (sogar in IL-6-insensitiven Zellen) übertragen, indem er mit IL-6 einen Komplex bildet, der sich wiederum mit gp130 auf den Zielzellen verbindet. *sIL-6R* (im Vergleich zu anderen löslichen Zytokin-Rezeptoren) fungiert also als Agonist auf Zellen, die sonst nicht auf IL-6 ansprechen (Schöbitz et al., 1995). Die Plasma-Form *sgp130* kann hingegen mit ihrem membrangebundenen Gegenstück um die Bindung an den sIL-6R/IL-6-Komplex konkurrieren,

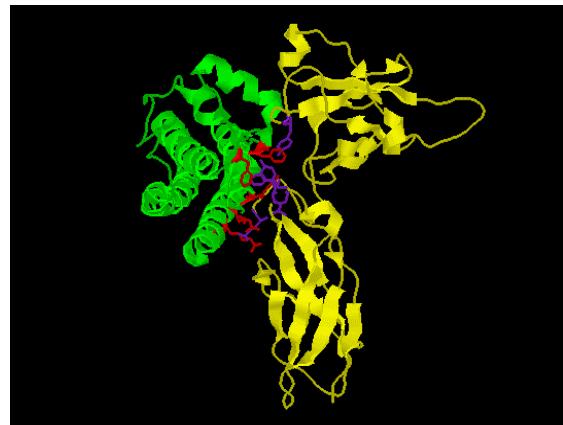


Abbildung 10: IL-6 (mit der Bindung an IL-6R)<sup>32</sup>

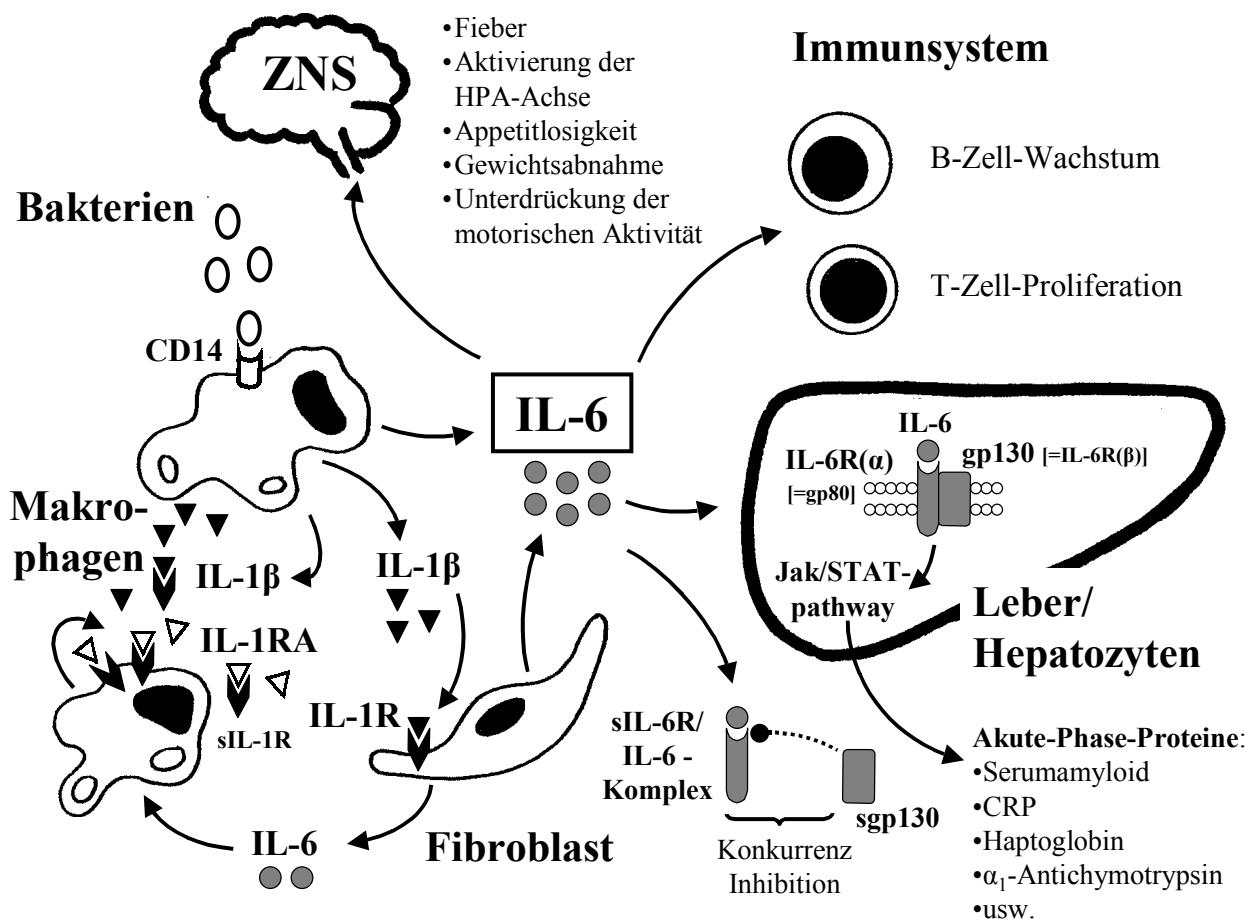


Abbildung 11: Interaktionen / Wirkungen von IL-6 und IL-1 (vgl. Text; Schema: F. Pilger)

was in einer Hemmung der IL-6-Übertragung resultiert. Lösliches gp130 ist also der natürliche Inhibitor von IL-6/sIL-6R-Transmissions-Reaktionen. So könnte sgp130 ein wertvolles therapeutisches Blockade-Instrument für spezifisch IL-6-/sIL-6R-Übertragungs-abhängige Krankheitszustände (wie z.B. den M. Crohn) darstellen (Jostock et al., 2001). Gp130 fungiert übrigens - wie oben beschrieben - auch als signalübertragende Untereinheit für verschiedene andere Zytokine (s. Kap. 2.2.1.2), wobei der Effekt jeweils über den sog. „Jak/STAT-pathway“ (für Janus kinase und Signal Transducer and Activator of Transcription) im Sinne eines Second Messenger Systems vermittelt wird (Abb. 11).

Haupttrigger für die IL-6-Synthese und -Freisetzung ist IL-1 (und auch TNF- $\alpha$ ) (vgl. Abb. 7). IL-6 ist (wie IL-1) ein *pleiotropes und plurifunktionelles Zytokin*. Es „synergisiert“ in gewisser Weise mit IL-1. Hauptproduzenten von IL-6 sind entsprechend T- und B-Zellen, Makrophagen/Monozyten, Knochenmarks-Stromazellen, Endothelzellen, Fibroblasten u.a. Zu den Zielzellen gehören vornehmlich Plasmazellen, B- und T-Zellen, Hepatozyten und Knochenmarks-Zellen.

Die **biologische Aktivität** von IL-6 besteht in erster Linie in der Förderung von *B-Zell-Wachstum* und *-Differenzierung*, *T-Zell-Proliferation* und in der Induktion der Akute-Phase-Reaktion (APR). IL-6 gilt - wie bereits erwähnt - als *Hauptmediator der Akute-Phase-Reaktion*: Es induziert mit Hilfe seines zellulären Signal-Transmitters gp130 die DNA-Bindung des STAT-Transkriptionsfaktors an regulierende Elemente von Zielgenen. Während IL-6 hier *protektiv* wirkt, wäre TNF- $\alpha$  [allein] hingegen zytotoxisch (sog. programmierter Zelltod) bzw. zellproliferativ für die Leber (Streetz et al., 2001).

Inzwischen weiß man, dass IL-6 an der Regulation verschiedener entzündlicher und endokriner Funktionen sowohl in der Peripherie (z.B. in Milz, Leber und Nebennierenrinde) als auch im ZNS beteiligt ist. Ein Beispiel für die periphere Wirkung ist die beschriebene Induktion der Synthese von Akute-Phase-Proteinen (APP) in der Leber. Aldeguer fand zudem Hinweise darauf, dass Kupffer-Zellen in der Leber mittels IL-6-Expression auf parakrinem Wege auch die *regenerative Kapazität von Hepatozyten* zu steuern scheinen (Aldeguer et al., 2002). Zentrale Effekte von IL-6 sind beispielsweise die *Aktivierung der HPA-Achse* (sozusagen eine zentrale Komponente der Akute-Phase-Reaktion), die *Induktion von Fieber*, die *Unterdrückung motorischer Aktivität*, *Appetitlosigkeit* (jedoch ohne Beeinflussung des Trinkverhaltens) und *anti-adipöse Wirkungen* bzw. *Anorexie* (Wallenius et al., 2002). Schöbitz postuliert außerdem, dass sIL-6R in vivo Gehirnzellen gegenüber IL-6 sensibilisieren kann, was eine Verstärkung und Verlängerung der zentralen Effekte bewirkt (Schöbitz et al., 1995).

Dass die „Regulation entzündlicher wie endokriner Funktionen“ nicht nur funktionell-physiologisch, sondern ebenso in dysregulatorisch-pathophysiologischer Manier geschehen kann, zeigen auch folgende Beispiele: IL-6 scheint z.B. als *autokriner Wachstumsfaktor für maligne Plasmazellen* (Plasmozytome, Myelome) wirken zu können (Burmester & Pezzuto, 1998, S.263f). Badache weist darauf hin, dass IL-6 an der Proliferation von Krebszellen beteiligt sein kann: IL-6 und Onkostatin M hemmen simultan die Zellproliferation und erhöhen die Zellmigration (Badache & Hynes, 2001). Kurotani fand die Expression von IL-6, IL-6R und gp130 in normalen Hypophysen wie auch in Hypophysenadenomen<sup>33</sup> (Kurotani et al., 2001).

**Die Proinflammatorische Zytokin-Kaskade (Teil II):** Vor der zweiten Annäherung an ein Kaskaden-Modell sei angemerkt, dass die blass-graue Schrift die im Teil I erläuterten Sachverhalte wiederholt, während der schwarze Text neu beschriebene Informationen wiedergibt. In Abb. 12 sind nun die Resultanten der Kaskade detaillierter dargestellt: Verschiedene Komponenten des *Krankheitsverhaltens*, *Hyperalgesie*<sup>34</sup>, *Antikörperbildung* und *metabolische Reaktionen* sind mit in das Schema hineingenommen. Die Gabe peripherer Zytokine wie IL-1 oder TNF- $\alpha$  erzeugt im Tierversuch die Reduktion von Aktivität, Explorationsverhalten und sozialer Interaktion, Veränderungen im Schlaf und andere Krankheitszeichen (Anisman & Merali, 1999; Dantzer et al., 1998). Die intracerebroventrikuläre Gabe von IL-1 $\beta$  oder TNF- $\alpha$  (nicht hingegen von IL-2 oder IL-6) ruft zudem anxiogene Effekte hervor (Connor et al., 1998). Andere Forschungsergebnisse zeigen, dass die periphere Gabe von IL-1 zu einer Erhöhung der Schmerzempfindlichkeit führt (Watkins et al., 1995a). Für die vorliegende Arbeit ist dabei wichtig, dass diese Aspekte des Krankheitsverhaltens Korrelate der Depression sind und - in chronischer Form - zentrale Charakteristika von Patienten mit schweren Somatisierungserkrankungen.

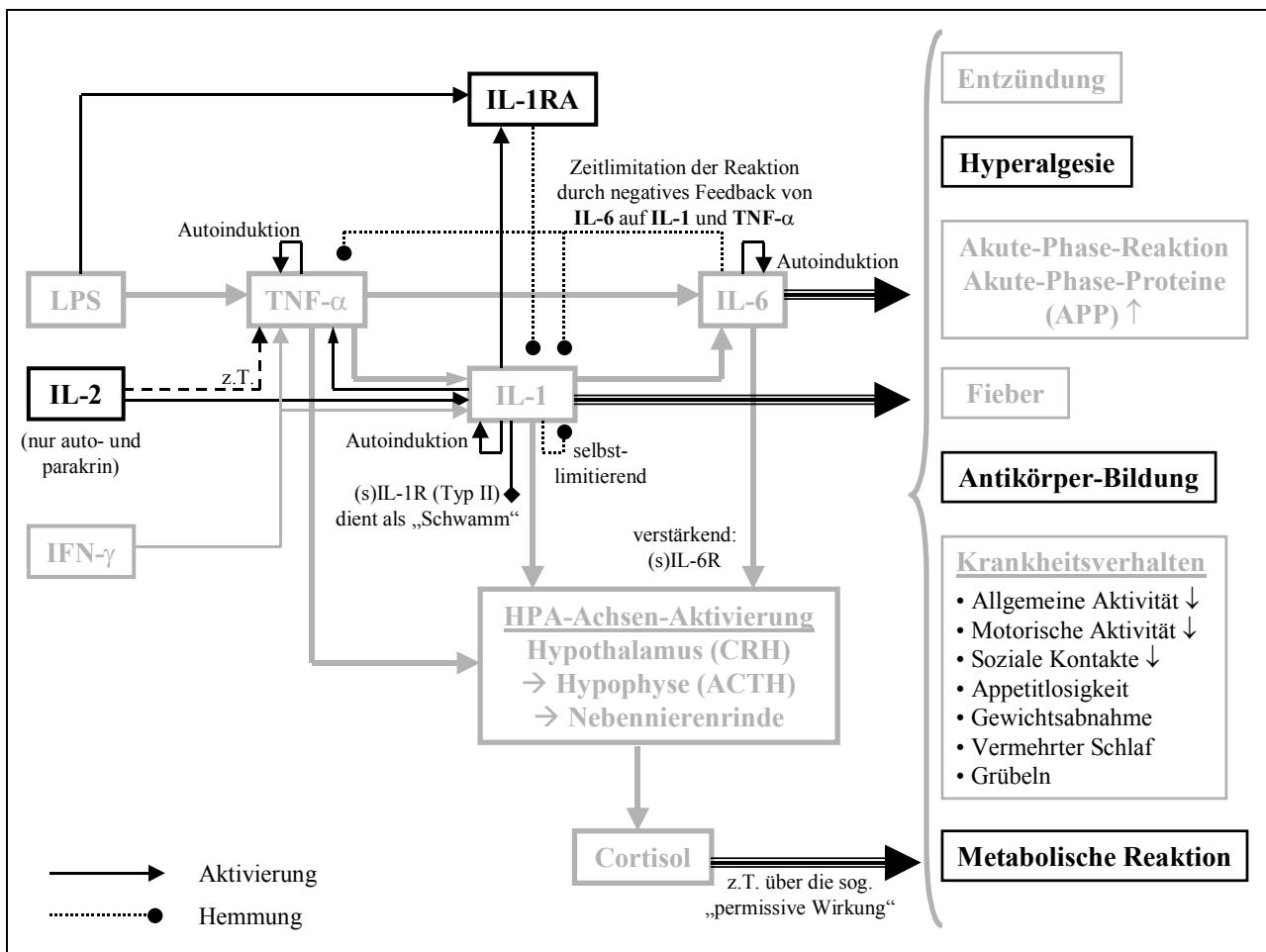


Abbildung 12: Die Proinflammatorische Zytokin-Kaskade (Teil II) (vgl. Text; Schema: F. Pilger)

Weiterhin in die Darstellung mit aufgenommen ist die Annahme, dass IL-1 und z.T. TNF- $\alpha$  scheinbar Mediatoren von IL-2-Effekten darstellen (Reul et al., 1997a; Weizman & Bessler, 1999, S.4ff). Mastorakos beschreibt das **Zusammenspiel der drei Hauptzytokine**: TNF- $\alpha$  gipfelt 1 Stunde, IL-1 und IL-6 2 bis 4 Stunden nach LPS-Verabreichung. Der TNF stimuliert IL-1 und IL-6.

IL-1 stimuliert TNF- $\alpha$  und IL-6. Und IL-1 und der TNF- $\alpha$  können synergistisch IL-6 stimulieren. Darüber hinaus *stimulieren alle drei ihre eigene Produktion auf auto- und parakrine Weise*. Alle drei aktivieren die HPA-Achse in vivo, was wiederum mit CRH-neutralisierenden Antikörpern blockiert werden kann (Mastorakos et al., 1999, S.26; Paez Pereda et al., 1996). Weiterhin ist in Abb. 12 Schöbitz' Befund aufgenommen, dass der sIL-6R Gehirnzellen gegenüber IL-6 sensibilisieren kann, was wiederum eine Verstärkung bzw. Verlängerung der zentralen Effekte bewirken kann (Schöbitz et al., 1995).

In die vorliegende Abb. 12 fließen auch erste gegenregulierende und selbstlimitierende Mechanismen ein, die zugleich einen Einblick in die außerordentliche **Vernetztheit und Komplexität** der Proinflammatorischen Zytokin-Kaskade geben. Maier und Watkins sprechen von drei *gegenregulatorisch wirkenden Mechanismen* (im Sinne eines **Regelkreises**) im IL-1-System: (a) Die Existenz des hemmend wirkenden IL-1RA (der sowohl auf LPS, als auch auf IL-1 als Reiz freigesetzt wird) weist für sie auf die extreme Potenz und die zentrale Rolle von IL-1 hin; (b) IL-1R Typ-II(sIL-1R) ist ihrer Meinung nach quasi nur ein Köder bzw. ein Scheinrezeptor und fungiert wie eine Art Schwamm, die ganze Signaltransduktion läuft über den IL-1R Typ-I (Abb. 11) und (c) wird für die IL-1-Bildung das IL-1-Converting-Enzym (ICE) benötigt (Maier & Watkins, 1998, S.90). Wie bereits erwähnt, scheint IL-1RA als „kompetitiver Inhibitor“ die biologische Aktivität von IL-1 an den Zielzellen zu hemmen (Dayer & Burger, 1994). So fanden wiederum Maier und Watkins, dass der IL-1RA die Reduktion der sozialen Exploration und den Gewichtsverlust nach LPS-Gabe ab schwächt (Maier & Watkins, 1998, S.87ff). Außerdem könnte ein selbstlimitierender autokriner Effekt von IL-1 (IL-1R auf der eigenen Zelloberfläche) existieren. IL-6 scheint eine Zeitlimitation der Kaskade durch negative Feedbackwirkung auf IL-1 und TNF- $\alpha$  bewirken zu können.

Das 11 kD-Zytokin **Interleukin-8 (IL-8)** gehört zu den **Chemokinen**: Diese stellen eine „Supersfamilie kleiner induzierbarer, proinflammatorischer Mediatoren [dar], die in verschiedene Arten der Immunantwort involviert sind. Sie wirken dabei primär chemotaktisch und können unterschiedliche Subtypen von Leukozyten spezifisch aktivieren“, d.h. deren Beweglichkeit und Bewegung stimulieren. Neben Chemokinese und Chemotaxis kann IL-8 auch Neutrophile aktivieren und auf kapillare Endothelzellen als Angiogenese-Trigger wirken. Es hat somit proinflammatorische Aufgaben. (Abbas et al., 1997, S.264; Burmester & Pezzuto, 1998, S.268f)

#### 2.2.1.4 Antiinflammatorische Parameter

Das **Clara-Cell-16kD-Protein** (oder Clara-Cell-Protein 16, abgekürzt **CC16**, vormals auch als Uteroglobulin oder CC10 geführt) ist ein endogenes Antizytokin, d.h. ein **natürlich vorkommendes immunsuppressives und anti-inflammatoryisches sekretorisches Protein**, das besonders in der Lunge (von Clara-Zellen) und im Urogenitaltrakt hergestellt wird (Bernard et al., 1992; Singh et al., 1990).

Es gibt zahlreiche Untersuchungen von pulmologischer Seite zu diesem Zytokin: Bernard fand beispielsweise, dass akute Rauchexposition (bei freiwilligen gesunden Feuerwehrleuten) in einem vorübergehenden Serum-CC16-Anstieg resultiert, vermutlich aufgrund einer erhöhten Permeabilität der Bronchoalveolar-Blut-Schranke (Bernard et al., 1997). Lensmar berichtet von einem CC16-Abfall in der bronchoalveolären Lavage (BAL) nach einer niedrig dosierten Allergen-Inhalation bei Asthmakern (Lensmar et al., 2000).

CC16 scheint eine wichtige *protektive Rolle im Respirationstrakt gegen oxidativen Stress und Entzündungsreaktionen* inne zu haben. Das Serum-CC16 sinkt bei chronischem Lungenschaden z.B. durch Tabakrauch (Zerstörung der Clara Zellen) und steigt an bei akuten oder chronischen Lungenerkrankungen, die durch eine erhöhte Atemwegspermeabilität gekennzeichnet sind (wie z.B. auch bei Ozon-Exposition). Deshalb bezeichnet Broeckaert das Clara-Cell-Protein auch als *peripheren Lungenmarker für die zelluläre Integrität oder die Permeabilität des Lungenepithels* (Broeckaert et al., 2000). Sengler berichtet davon, dass ein CC16-Gen-Polymorphismus existiert, der z.B. das Ausmaß der Atemwegs-Reagibilität bei asthmatischen Kindern beeinflusst (Sengler et al., 2003). Inzwischen fand man heraus, dass CC16 nicht nur auf den Respirations- und Urogenitaltrakt beschränkt ist, es wurde vielmehr als weit verbreiteter *pleiotroper Botenstoff* identifiziert. Wie wir später noch sehen werden, scheint es auch bei depressiven Erkrankungen nicht unbeteiligt zu sein (Kap. 2.5.3.4).

Es wird angenommen, dass CC16 in seinem *Wirkmechanismus* ein potenter *endogener Inhibitor der Phospholipase-A<sub>2</sub>-Aktivität* ist (Singh et al., 1990). Dierynck nennt das CC16 ein *Anti-T<sub>H</sub>1-Zytokin* (Dierynck et al., 1995). Als Wirkungen dieses Antizytokins beschreibt er einerseits die *Herunterregulierung der (IL-2 vermittelten) Produktion von IFN-γ* (Abb. 14), außerdem der von *IL-1 und TNF-α* durch Leukozyten sowie die *Reduktion der (IFN-γ vermittelten) antiviralen Aktivität und Phagozytose-Augmentation*. Andererseits kommt es jedoch auch zur Verstärkung der (ebenfalls IFN-γ vermittelten) NK-Zell-Zytotoxizität. Dierynck nennt CC16 ein „vielversprechendes zukünftiges Agens zur Behandlung von Entzündungsreaktionen und Autoimmunerkrankungen“ (Dierynck et al., 1996).

**Interleukin-4** hat eine wichtige Funktion für den Isotypen-Switch von B-Zellen (in Richtung IgE) und die Sekretion von IgG<sub>4</sub> und IgE, außerdem für T-Zell-Wachstum und -Differenzierung (in Richtung T<sub>H</sub>2), für die Endothelzellen-Aktivierung (incl. der Exprimierung bestimmter Adhäsionsmoleküle) und als Wachstumsfaktor für Mastzellen (Abbas et al., 1997, S.265ff; Burmester & Pezzuto, 1998, S.262f).

**Interleukin-10** dient entsprechend Abb. 6 einerseits der Aktivierung bzw. Proliferation von B-Zellen, Thymozyten und Mastzellen, andererseits der Inhibition mononukleärer Makrophagen samt ihrer Zytokin-Produktion (besonders TNF, IL-1, Chemokine, IL-12) und ihrer akzessorischen Funktion bei der T-Zell-Aktivierung (Abbas et al., 1997, S.264f; Burmester & Pezzuto, 1998, S.264f).

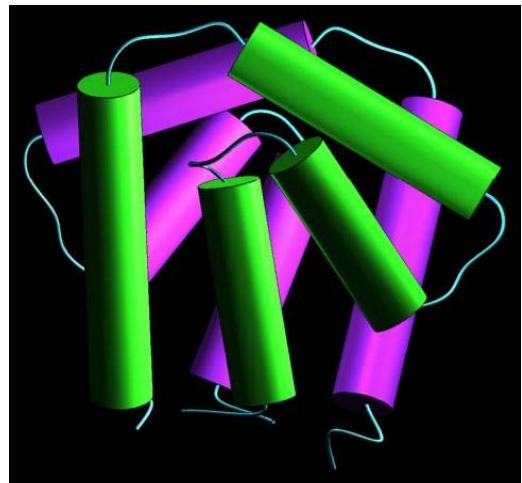


Abbildung 13: Schema des CC16-Moleküls<sup>35</sup>

### 2.2.1.5 Weitere immunologische Parameter

Der **Leukozyten- (oder Leukämie-)Inhibitorische-Faktor (LIF)** und sein **Rezeptor (LIF-R)**: Lipopolysaccharid-mediierter Stress induziert beispielsweise eine hypothalamische wie auch hypophysäre LIF- (und LIF-R) Expression (Akita et al., 1996b). Der **LIF** scheint dabei zeit- und dosisabhängig die *ACTH-Sekretion zu induzieren* und synergistisch mit CRH zu wirken (Akita et al., 1996a). Nach Bousquet aktiviert der LIF die HPA-Achse durch eine *Potenzierung der CRH-Wirkung* sowie durch eine Stimulierung der (STAT3-abhängigen) POMC-Gen-Expression und ACTH-Sekretion (Bousquet et al., 2000). Li berichtet über eine Erhöhung von ACTH durch LIF und auch IL-6 via vermehrte POMC-Synthese und Hoch-Regulierung der Prohormon Convertase 1, welche POMC zu ACTH prozessiert (Li et al., 1999). Bamberger fand die Expression von LIF und LIF-R in der normalen menschlichen Nebennierenrinde: Er konstatiert, dass beide über para- und autokrine Mechanismen eine Rolle bei der *Regulation der Steroidgenese* spielen und dass LIF die basale wie auch die ACTH-induzierte Produktion von Cortisol und Aldosteron verstärken kann (Bamberger et al., 2000). Ren erforschte die LIF-Produktion u.a. auch in der Schilddrüse: In vitro stimulierten TSH und IL-6 die LIF-Sekretion, Dexamethason inhibierte sie. Bei Hypothyreose ergeben sich erhöhte LIF-Werte (Ren et al., 1999).

Der LIF scheint zudem ein Zytokin zu sein, das an *Fortbestand, Differenzierung und Regeneration sympathischer, sensibler und motorischer Neurone* beteiligt ist. So konnte Li im Mäuseexperiment zeigen, dass LIF einen profunden Einfluss auf den „Erhalt“ und die „Wartung“ von Motoneuronen hat. Mäuse, denen der LIF-R fehlt, sterben kurz nach der Geburt (Li et al., 1995). Ähnlich konnte am Rattenmodell eine (dosisabhängige) Beteiligung verschiedener Zytokine (neben LIF auch IL-1 $\beta$  und IL-6) an *Neuronenerhalt und Neuritenwachstum* demonstriert werden (Edoff & Jerregard, 2002). So wird LIF inzwischen auch als „*peripherer Nerven-Trauma-Faktor*“ gehandelt: Nach neuronalem Trauma kommt es zu einem steilen Anstieg der Produktion von LIF im Entzündungsgebiet und zu einer Rückkehr zu vernachlässigbaren Konzentrationen, sobald die normale Nervenfunktion wiederhergestellt ist (Dowsing et al., 2001).

Lass berichtet zudem über die Bedeutung von LIF bei der Implantation und Aufrechterhaltung der Schwangerschaft (Lass et al., 2001). Liu forschte über die Rolle von LIF als autokriner (und die von IL-6 als parakriner) Faktor für die Proliferation von Medulloblastom-Zellen (Liu et al., 1999). Der LIF stellt also ebenfalls ein *pleiotropes Zytokin* dar.

Während Zheng höhere LIF-Spiegel bei Atopikern fand (Eosinophile exprimierten LIF- und LIF-R-mRNA) und ihm eine *pro-inflammatorische Rolle* bei Eosinophilen-abhängigen Atemwegserkrankungen zuschrieb (Zheng et al., 1999), beschrieb Banner eine Hoch-Regulierung des LIF während peripherer Entzündungen, deutete sie aber als Hinweis auf eine *frühe anti-inflammatoryische Rolle* des LIF: Denn exogener LIF könnte auch entzündungsbedingte Hyperalgesie reduzieren (Banner et al., 1998).

Der LIF-Rezeptor (**LIF-R**) stellt nun eine *Komponente von Oberflächen-Rezeptor-Komplexen für verschiedene multifunktionale Zytokine* (LIF, Onkostatin M u.a.) dar. Seine zytoplasmatische Domäne kann (neben der Aktivierung von STAT3) beispielsweise auch Signale für Wachstumsstopp

oder Makrophagendifferenzierung generieren (Tomida, 2000). So beschreibt McKenzie eine Beteiligung von LIF und LIF-R an Karzinogenese und hyperplastischen Hauterkrankungen (McKenzie & Szepietowski, 2004). Sgp130 kann dabei wohl - ähnlich wie beim IL-6 - LIF-induzierte Proliferationsprozesse hemmen (Jostock et al., 2001).

Die **Dipeptidyl-Peptidase IV (DPP-IV)**, auch unter CD26 bekannt, ist ein *T-Zell assoziiertes Enzym* oder genauer eine *membrangebundene Serin-Protease, die die Spaltung einiger Zytokine und neuroaktiver Peptide*, z.B. die von Substanz P, GHRH (Growth-Hormone-Releasing-Hormone), Neuropeptid Y und Peptid YY *katalysiert*<sup>36</sup>, welche wiederum die *T-Zell-Aktivität* und die *Zyto-kinbildung* (z.B. von IL-2) *modulieren* (van West et al., 2000).

In der Literatur wurden veränderte DPP-IV-Werte bei den unterschiedlichsten Erkrankungen beobachtet: Cuchacovich nennt die DPP-IV ein Ektoenzym, das eine kritische Rolle bei der Modulation und Expression von *autoimmunen und entzündlichen Erkrankungen*, z.B. bei der Rheumatoïden Arthritis spielt (Cuchacovich et al., 2001). In diesem Sinne beschreibt auch Bock eine signifikant verringerte Expression der DPP-IV auf CD8<sup>+</sup>-T-Zellen bei Patienten mit Psoriasis vulgaris und atopischer Dermatitis (Bock et al., 2001).

Van West veröffentlichte einen Artikel mit dem Titel „Lowered serum dipeptidyl peptidase IV activity in patients with anorexia and bulimia nervosa“<sup>37</sup> (van West et al., 2000). Darüber hinaus gibt es eine ganze Reihe von Hinweisen darauf, dass es auch bei anderen psychischen Störungen zu Veränderungen der DPP-IV kommen kann, z.B. bei Depressionen oder Angststörungen (s. Kap. 2.5.3.4).

### 2.2.1.6 Akute-Phase- und Nicht-Akute-Phase-Proteine

Die **Akute Phase Reaktion (APR)** besteht aus einer schnellen Anpassung der Zusammensetzung der Plasma-Proteine als Antwort auf „verletzende“ Stimuli einschließlich Infektionen, Verbrennungen, Traumata und Neoplasien (Abbas et al., 1997, S.262). Im Rahmen dieser Definition erwähnt Abbas übrigens *weder Stress noch* psychisches Erleben explizit als „verletzende“ Stimuli.

Bei den Plasma-Proteinen können sog. **Positive-Akute-Phase-Proteine (PAPP)** und **Negative-Akute-Phase-Proteine (NAPP)** unterschieden werden. Entsprechend ihrem Namen finden sich bei der APR erstere erhöht, zweitere erniedrigt im Blut. Die meisten Plasma-Konzentrationen können dabei direkt auf die veränderte Syntheserate durch Hepatozyten zurückgeführt werden. Als Hauptmediator wurde - wie oben bereits erwähnt - IL-6 bestimmt, aber auch IL-1 und der TNF spielen wohl keine unwe sentliche Rolle (z.B. beim Amyloid A).

Die Haupt-PAPP *Serum-Amyloid-A* (SAA) und *C-Reaktives-Protein* (CRP) steigen im Serum auf etwa das 1000-fache über Normal, haben aber nur eine sehr kurze Halbwertszeit. CRP kann Chromatin und Histone binden und hat eine „Aufräumfunktion“ für nekrotisches Material. Es kann als nicht-spezifisches Opsonin für Bakterien und Phagen fungieren und das Komplement-System aktivieren. SAA kann u.a. die Kollagenase-Synthese induzieren (Black & Berman, 1999, S.117ff). Weiter gehören zu den PAPP auch das  $\alpha_2$ -*Makroglobulin* und andere Anti-Proteinasen, das Hämoglobin-Transportprotein *Haptoglobin*, das Kupfer-bindende *Caeruloplasmin* und das Gerin-

nungsprotein *Fibrinogen*, durch dessen Erhöhung auch die vermehrte Rouleaux-Bildung von Erythrozyten und damit der Anstieg der BKS (Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit) im Rahmen der APR zu erklären ist. Komplement-Proteine steigen ebenfalls an und verhalten sich wie PAPP.

Die Konzentrationen von beispielsweise *Albumin*, *Transferrin* (dem Eisen-Transportprotein) oder den Lipoproteinbausteinen *ApoAI* und *ApoAII* (den **NAPP** zuzurechnen) fallen hingegen ab.

Wie Black zusammenfasst, haben die APP eine Vielzahl von **Aufgaben**: die *Neutralisierung entzündlicher Agentien*, um das Ausmaß der Gewebsschädigung zu minimieren, einen Beitrag zur *Gewebereparatur* zu leisten, die *Förderung der lokalen Ansammlung von Neutrophilen und Makrophagen* (z.B. mittels Komponenten des Komplementsystems), *Wundheilung* (man denke an Fibrinogen oder den v. Willebrand Faktor), die *Neutralisierung lysosomaler Hydrolasen* (mit Hilfe von Proteinase-Inhibitoren wie  $\alpha_2$ -Antiplasmin oder Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-I), die *Verhinderung von Eisenverlusten* (metallbindende Proteine) sowie die *Scavenger-*, also eine Aasfresser- bzw. Strassenkehrer-Funktion für potentiell gewebeschädigende freie Radikale (ebenfalls durch die Metalloproteine) (Black & Berman, 1999, S.117ff).

Maier beschreibt die Akut-Phase-Reaktion auf drei Arten (Maier & Watkins, 1998):

1. als *physiologische Anpassungsreaktion* in Form von Fieber, besagter Erhöhung der PAPP bzw. Verringerung der NAPP, einhergehend mit verändertem Plasma-Eisen, -Zink und -Kupfer, einer Leukozytose sowie vermehrtem (slow-wave) Schlaf
2. als *Verhaltensanpassung*, d.h. Reduktion der Essensaufnahme, des Explorations- und Sozialverhaltens, der (auch sexuellen) Aktivität, verbunden mit vermehrter Schmerzsensitivität und -reakтивität, depressiver Verstimmung sowie kognitiven Veränderungen und
3. als *Stress-Reaktion* mit jeweils vermehrter Sympathikus- und HPA-Achsen-Aktivität.

Das **Fieber** erhöht dabei die Intensität und Geschwindigkeit der Immunreaktion auf eine Infektion. Proinflammatorische Zytokine initiieren den febrilen Prozess durch eine Sollwertverstellung der Körpertemperatur im Hypothalamus nach oben. Maier und Watkins beschreiben das Fieber auch als „defended increase“<sup>38</sup> (Maier & Watkins, 1998). So wählen beispielsweise auch Echsen im Fall einer Infektion die Umgebung mit der Temperatur, die eine entsprechende Körpertemperaturerhöhung schaffen kann (Kluger et al., 1996). In einer ähnlichen Situation üben Goldfische eine „shuttlebox-response“ aus, um Zugang zu der Wassertemperatur zu bekommen, die bei ihnen Fieber erzeugt (Covert & Reynolds, 1977). Das **Krankheitsverhalten** wird - wie wir bereits gesehen haben - ebenfalls von proinflammatorischen Zytokinen initiiert. Maier und Watkins zitieren Dantzer, wenn sie bei der „sickness“ von einem „central motivational state“ sprechen<sup>39</sup>, sozusagen zur Minimierung des Energieverbrauchs. Um an dieser Stelle noch einmal den Bogen zu den Zytokinen zu spannen: Die frühen oder Alarm-Zytokine IL-1 und TNF- $\alpha$  wirken also lokal auf Fibroblasten und Endothelzellen, um eine zweite „Welle“ von Zytokinen (IL-6 artige Zytokine wie IL-11 und LIF) zu erzeugen, die wiederum zentral Prostaglandine induziert, um Fieber und Krankheitsverhalten hervorzurufen (Baumann & Gauldie, 1994). Auch dies veranschaulicht wieder vorzüglich das oben beschriebene Konzept der Zytokin-Kaskaden.

Wie kommt die APR wieder zum Stillstand? Dazu noch einmal eine Hypothese von Black: Die APR **klingt nach 24 - 48 Stunden Stück für Stück wieder ab**. Während Glukokortikoide die APR induzieren, könnten der IL-1RA und der sTNF-R eine wichtige Rolle bei der Beendigung der APR spielen (Black & Berman, 1999, S.177ff).

### 2.2.1.7 Ein abschließendes Modell der „Proinflammatorischen Zytokin-Kaskade“

In einer **dritten Annäherung** an ein Modell der Proinflammatorischen Zytokin-Kaskade (Abb. 14) ist die beschriebene Unterscheidung zwischen **Positiven- und Negativen-Akute-Phase-Proteinen** mit aufgenommen sowie die Wirkung des Antizytokins **CC16**: die Herunterregulierung der (IL-2 vermittelten) Produktion von IFN- $\gamma$  (sowie auch wohl der von IL-1 und TNF- $\alpha$  durch Leukozyten) (Dierynck et al., 1996).

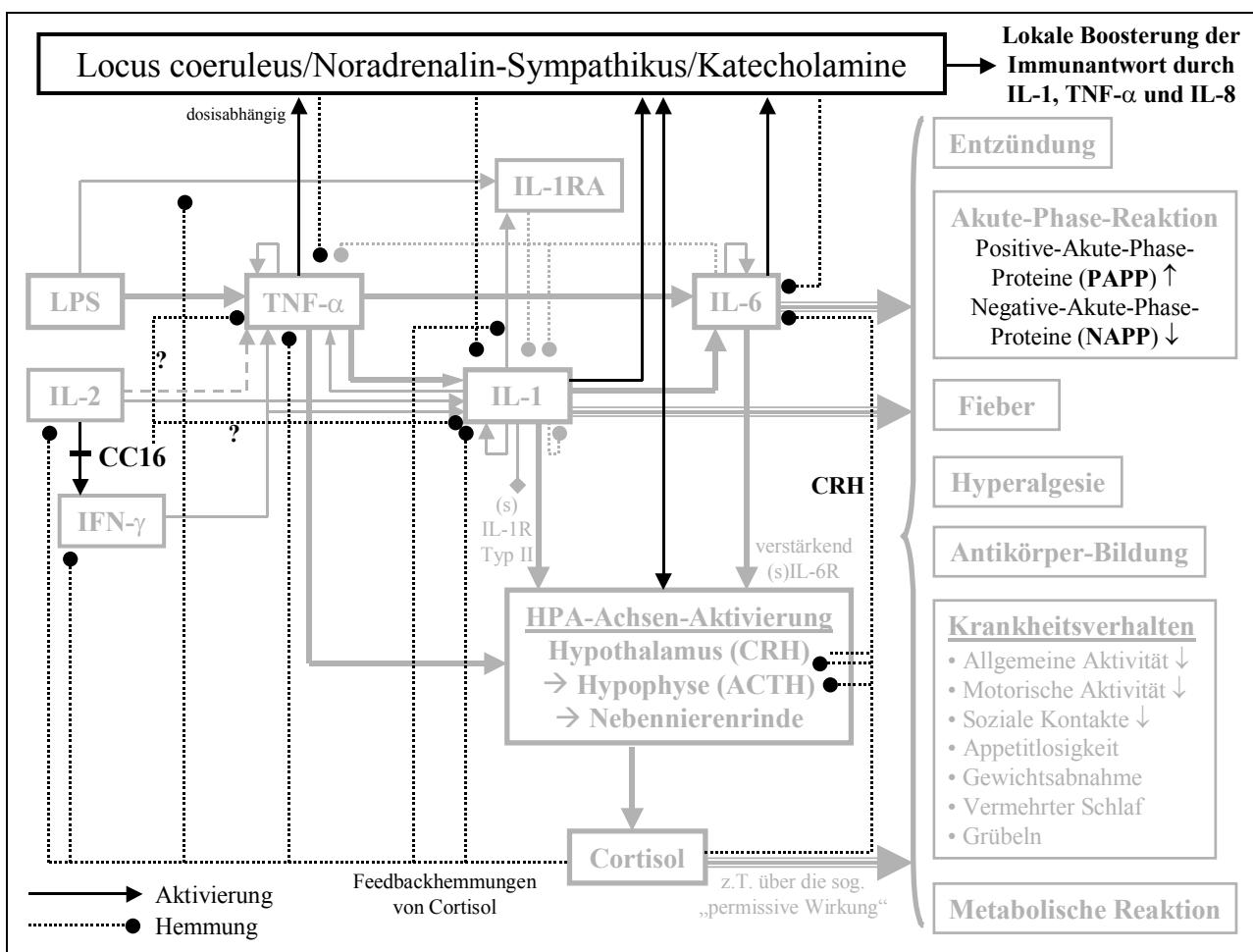


Abbildung 14: Die Proinflammatorische Zytokin-Kaskade (Teil III) (vgl. Text; Schema: F. Pilger)

Die HPA-Achse beinhaltet zahlreiche **Rückkopplungsmechanismen**: Allgemein bekannt sind die Feedbackschleifen von Cortisol auf Hypophyse und Hypothalamus. Von besonderem Wert ist, dass Glukokortikoide wohl auch die Produktion der meisten Zytokine (z.B. IL-1, IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$  und IFN- $\gamma$ ) inhibieren (Evans et al., 2000, S.88ff; Weizman & Bessler, 1999, Review S.4ff). Arzt

ergänzt, dass Glukokortikoide dosisabhängig auch die IL-1RA Synthese nach Induktion mittels Endotoxin unterdrücken können, was wiederum durch den spezifischen Glukokortikoid-Rezeptor-Antagonisten RU38486 neutralisiert werden kann (Arzt et al., 1994). Glukokortikoide hemmen dabei scheinbar sowohl die IL-1-vermittelte, als auch die nicht-IL-1-medierte LPS-Stimulation der IL-1RA-Expression durch Monozyten (Kovalovsky et al., 1998; Sauer et al., 1996). So mag sich das HPA-System als eine Bremse für Immunprozesse entwickelt haben, die für den Körper sonst extrem schädlich werden könnten. Ferner ist es interessant, dass die Stimulation der HPA-Achse durch Zytokine (bei Infektionen) viel länger dauert als bei akutem Stress (nämlich mehrere Stunden). Entscheidend sind also auch **Zeitfaktoren** beim Ablauf von proinflammatorischer Zytokin-Sequenz und HPA-Kaskade. Während die „frühen Hormone“ (CRH, ACTH) sehr wohl proinflammatorische und immunverstärkende Aufgaben haben, wirkt das „spätere Cortisol“ immunzügelnd (Evans et al., 2000, S.88ff). Passend dazu schreibt Mastorakos, TNF- $\alpha$ , IL-1 und IL-6 stimulierten *akut* CRH- (und AVP-)Neuronen und *eher chronisch* die corticotropen Hypophysen-Zellen (ACTH) sowie die Nebennierenrinde (Cortisol) (Mastorakos et al., 1999, S.27). Zudem wird ein **LPS-dosisabhängiger Regulationsmechanismus** beschrieben: In Abwesenheit von LPS reguliert CRH sowohl den IL-1RA, als auch IL-1 $\beta$  hoch (mRNA Expression und Proteinsynthese). Unter hohen LPS-Dosen hingegen hemmt CRH beide im Sinne einer inhibitorischen Kontrolle aktivierte Zellen gegenüber (Kovalovsky et al., 1999; Paez Pereda et al., 1995; Paez Pereda et al., 1996).

Widmen wir uns den **Interaktionen zwischen Zytokin-Kaskade und zentralem katecholaminergem System**: Mastorakos konstatiert, dass *dieselben Mediatoren* (TNF- $\alpha$ , IL-1 und IL-6) *das zentrale katecholaminerge System* [d.h. den Locus coeruleus (LC) und das Noradrenalin-System (NA)] sowie *sympathisch-postganglionäre Neurone stimulieren* (Mastorakos et al., 1999, S.27). Umgekehrt könnte das sympathisch-noradrenerge System negativ-immunregulatorisch wirken, indem es die Produktion monozytär proinflammatorischer Zytokine supprimiert. Die Hemmung der TNF- $\alpha$ -Bildung könnte dabei  $\alpha_2$ -Adrenorezeptor-vermittelt erfolgen (Maes et al., 2000a). Mastorakos liefert Befunde, wonach Neuropeptide aber auch *lokal* von sensorischen afferenten Fasern, sympathischen postganglionären Nerven sowie akzessorischen Immunzellen gebildet und freigesetzt werden können (Mastorakos et al., 1999). Ganz ähnlich berichtet Elenkov von der Potenz der **Katecholamine**, eine *lokale* Immunantwort durch eine Induktion von IL-1, TNF- $\alpha$  sowie IL-8 zu boostern (vgl. Abb. 14), um so eine **Immunantwort örtlich zu beschränken**. Systemisch würde dabei die T<sub>H</sub>1-Antwort unterdrückt und so der Organismus vor schädlichen Effekten der proinflammatorischen Zytokine geschützt (Elenkov et al., 2000).

Abb. 15 illustriert die **vierte und letzte Annäherung** an ein Modell der Proinflammatorischen Zytokin-Kaskade (Abbas et al., 1997, S.260f; Chrousos, 1998, S.323f, 364 & 372ff; Elenkov et al., 2000; Maier & Watkins, 1998, S.87ff; Mastorakos et al., 1999, S.28; Sauer et al., 1997a):

Wie sieht es mit den **Wechselwirkungen mit anderen Hormon- bzw. Neurotransmittersystemen** aus? Chrousos schreibt, dass *sich das CRH-System und das LC-/NA-System gegenseitig erregen* (Abb. 14 und 15). CRH-Rezeptoren finden sich auch im Limbischen System, im fronto-basalen Kortex und im LC-/NA-System in Hirnstamm und Rückenmark. *Beide Systeme* (CRH- und katecholaminerges) *würden vom serotonergen-* (Abb. 15) *und dem Acetylcholin-System stimuliert und*

durch die GABA-/Benzodiazepin- und Opioid-Systeme<sup>40</sup> (wie durch Glukokortikoide) inhibiert (Chrousos, 1998). So können NA und 5-HT die HPA-Achse aktivieren (Kvetnansky et al., 1993). Katecholamine verstärken also die CRH- und ACTH-Sekretion in Hypothalamus und Hypophyse, umgekehrt sind Glukokortikoide wieder schwache Induktoren der Tyrosin-Hydroxylase und starke der Phenylethanolamin-N-Methyl-Transferase (Kap. 2.3.2), der beiden Schlüsselenzyme des Katecholamin-Stoffwechsels (Löffler & Petrides, 1988, S.669). Shintani fand besonders im Hypothalamus auf IL-1-Gabe neben einer verstärkten CRH-Ausschüttung auch eine vermehrte Monoamin-Freisetzung (Noradrenalin, Dopamin und Serotonin) (Shintani et al., 1995). Laut Weizmann stimuliert IL-1 ferner die Freisetzung von Wachstumshormon (GH), Luteinisierendem Hormon (LH) und TSH und hemmt die Prolaktin- (PRL-)Sekretion (Weizman & Bessler, 1999, Review, S.4ff). Hierzu sind die Forschungsergebnisse allerdings inkonstant<sup>41</sup>.

Anknüpfend an die oben erwähnte Studie von Elenkov sei ein weiterer Autor zum Thema  **$T_{H1}$ -/ $T_{H2}$ -Immunantwort und Proinflammatorische Zytokin-Kaskade** zitiert: Nach Kovalovsky antagonisieren die  $T_{H1}$ - und  $T_{H2}$ -Zytokine IFN- $\gamma$  und IL-4 die Glukokortikoid-Wirkung auf IL-1RA. IFN- $\gamma$  tue dies IL-1-abhängig, IL-4 über einen IL-1-unabhängigen Mechanismus (Kovalovsky et al., 1998).  $T_{H1}$ -Zytokine stimulieren IL-1RA und IL-1,  $T_{H2}$ -Zytokine stimulieren IL-1RA und inhibieren IL-1 (Kovalovsky et al., 2000).

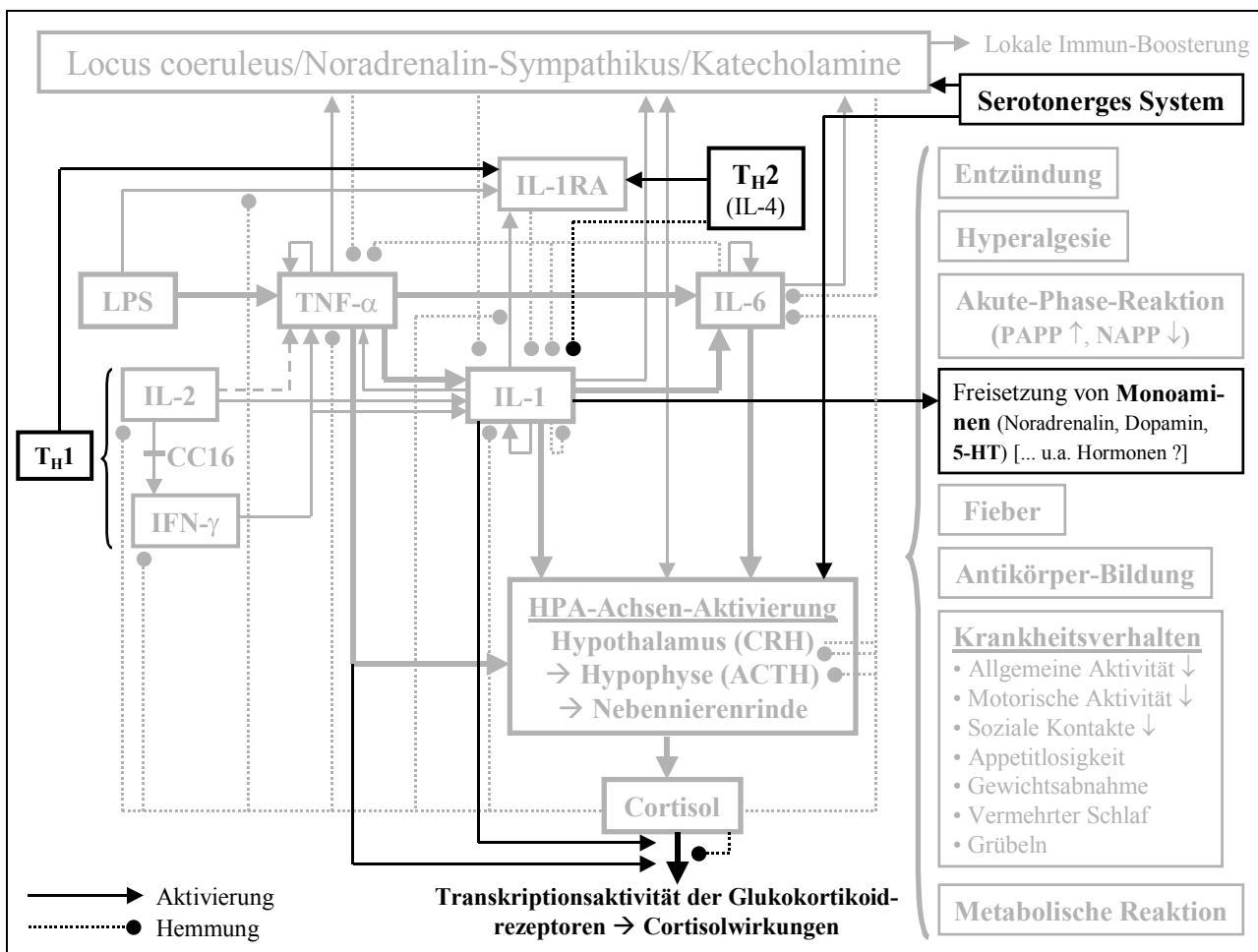


Abbildung 15: Die Proinflammatorische Zytokin-Kaskade (Teil IV) (vgl. Text; Schema: F. Pilger)

Zuletzt noch ein Fokus darauf, **wie die Cortisolwirkungen umgesetzt werden**: TNF- $\alpha$  und IL-1 scheinen die *Glukokortikoid-induzierte Transkriptions-Aktivität der Glukokortikoid-Rezeptoren* zu fördern, Glukokortikoide selbst scheinen im Sinne eines Rückkopplungsmechanismus Zytokin-induzierte Transkriptionsfaktoren<sup>42</sup> inhibieren zu können, weshalb Kovalovsky von einem „reciprocally fine tuning control mechanism“<sup>43</sup> spricht (Kovalovsky et al., 2000) und Refojo von einem „Cross-Talk“<sup>44</sup> zwischen Zytokin-vermittelten Transkriptionsfaktoren und Glukokortikoid-Rezeptoren, z.T. genetisch gesteuert und als Schlüssel für das Studium der physiologisch-kompensatorischen Wirkungen der Kortikosteroide zu werten (Refojo et al., 2001).

### 2.2.1.8 Konditionierbarkeit des Immunsystems

Bevor psychoneuroimmunologisches Forschen und Denken Eingang in die moderne Medizin fanden, wurde das Immunsystem im Wesentlichen als ein autonom arbeitendes System im Organismus gesehen. Kropounigg schreibt, es könne „... zumindest das Autonomie-Dogma des Immunsystems durch das nunmehr ‚klassisch‘ genannte Konditionierungsexperiment von *Ader und Cohen (1975)* als widerlegt und nur mehr partiell gültig angesehen werden“ (Kropounigg, 1990, S.4). Hier sei nun besagte berühmte Geschmacks-Aversions-Konditionierung der beiden Forscher (ebenfalls nach Kropounigg) zitiert: „Wenn man Ratten eine Saccharinlösung [CS (conditioned stimulus)] gibt, die sie mögen, unmittelbar darauf aber Cyclophosphamid injiziert [US (unconditioned stimulus)], das bekanntermaßen Immunsuppression und Übelkeit auslöst, dann entsteht schon beim zweiten Versuch, bei dem nur die Saccharinlösung verabreicht wird, neuerlich eine Immunsuppression. Die Tiere weisen einen geringeren Antikörperspiegel gegen injiziertes Antigen (Schafserythrozyten) auf. In einem Kontrollexperiment konnte gezeigt werden, dass es allein auf den konditionierten Stimulus ankommt ...“ (Kropounigg, 1990, S.57).

Es existieren zudem verschiedene Berichte wesentlich älterer Untersuchungen: Pert beschreibt, wie bereits in den zwanziger und dreißiger Jahren russische Wissenschaftler zeigen konnten „..., dass sich die Immunantwort durch klassische Pawlowsche Konditionierung hemmen und steigern lässt. In Untersuchungen an Meerschweinchen und Kaninchen paarten sie beispielsweise Hinweisreize wie Trompetenstöße mit Bakterieninjektionen zur Reizung des Immunsystems. Nach wiederholten Versuchen ‚lernten‘ die Tiere, ihr Immunsystem ohne den Reiz der Bakterieninjektionen zu aktivieren, sobald sie den Klang der Trompete hörten.“ (Pert, 2001, S.291) In einem anderen Beispiel zitiert Evans einen Bericht von 1930, dass das Bild eines Heufeldes bei sehr sensiblen Personen eine Heuschnupfen-Attacke auslösen kann (Hill zitiert nach Evans et al., 2000) als ersten Hinweis auf die Möglichkeit der Auslösung allergischer Reaktionen bei dafür empfindlichen Personen allein durch symbolische Umweltreize. In anderen Studien konnte bestätigt werden, dass eine Exposition gegenüber symbolischen, nicht-allergogenen Umweltreizen (CS), die zuvor mit allergogenen Reizen (US) gekoppelt wurden, bei *einigen* Versuchspersonen asthmatische Symptome auslösen kann (Khan, 1977).

Die Ergebnisse in der Literatur zum Thema Konditionierbarkeit des Immunsystems sind jedoch inhomogen: In einer Falldokumentation von MacKenzie beispielsweise wird zwar beschrieben, wie bei einer gegen Rosen allergischen Frau mit einer künstlichen Rose ein Heuschnupfenanfall provo-

ziert wurde, eine echte Rose, die sich die Frau jedoch einige Tage später demonstrativ unter die Nase gehalten habe, löste aber merkwürdigerweise keine allergische Reaktion aus (MacKenzie, 1986). Ein weiteres Beispiel: Buske-Kirschbaum et al. „... paarten 4-mal den Geschmack bzw. das Prickeln eines Brausebonbons mit einer Injektion von Adrenalin (US), das die NK-Zellaktivität steigert (...). Die fünfte Injektion bestand aus physiologischer Kochsalzlösung. Die Kontrollgruppen unterschieden sich im Intervall zwischen Brausebonbons und Adrenalin-Injektion oder erhielten nur Brausebonbons und physiologische Kochsalzlösung. Die Autoren fanden [zwar] einen Konditionierungseffekt in der experimentellen Gruppe, ein Resultat, das unter modifizierten Bedingungen [jedoch] *nicht* repliziert werden konnte“ (zitiert nach Klosterhalfen & Klosterhalfen, 1996).

Bezüglich der Frage nach dem **molekularen Mechanismus** einer Immunsystem-Konditionierung weist Klosterhalfen darauf hin, dass wir noch nicht wissen, was bei der Ausbildung der bedingt reflektorischen Immunreaktion den unbedingten Reiz darstellt. Das Antigen sei es wohl nicht, da es nicht unmittelbar, sondern nur über das Immunsystem auf das ZNS einwirke. So müsse es ein Produkt des Immunsystems (z.B. das IL-1) sein (Klosterhalfen, 1989). Evans schreibt: „It has not been possible to identify a single physiological mechanism responsible for inducing the conditioned effects outlined above.“<sup>45</sup> Es scheinen aber verschiedene Areale von Kortex und limbischem System (Insula und Amygdala) beteiligt zu sein, „... the immune system can be conditioned to be inhibited or enhanced.“<sup>46</sup> (Evans et al., 2000, S.116 & 124)

## **2.2.2 Stress und Immunsystem: Die „Psychoneuroimmunologie“ (PNI)**

„Denn kann Imaginatio Krankheit machen, kann Erschrecken Krankheit machen, so kann Freude Gesundheit machen; und so Imaginatio gut und böse sein mag, so mag sie auch ebenso gesund machen wie krank.“  
(Paracelsus)<sup>47</sup>

**„Worum geht es in der Psychoneuroimmunologie?“** Im engeren Sinne geht es um den Nachweis komplexer Wechselwirkungen zwischen drei in sich selbst komplexen Körpersystemen, die der Erhaltung der körperlichen und seelischen Homöostase gegenüber externen und internen Stimuli dienen: dem Zentralnervensystem, dem Endokrinen und dem Immunsystem. Im weiteren Sinne geht es um die Einbeziehung der Umwelt, wie sich etwa psychosoziale Stimuli (Trauer, Bedrohungen, Prüfungen etc.) in diesem Körpersystem und schließlich im Immunsystem abbilden.“ - so schreibt Kropounigg im Vorwort zu „Psyche und Immunsystem - Psychoneuroimmunologische Untersuchungen“ (Kropounigg, 1990, Vorwort, S.X).

Wie am Zitat von Paracelsus deutlich wird, gibt es bereits früh *Hinweise* auf psycho-neuro-immunologische Zusammenhänge. Eine Studie von Snow aus dem Jahre 1883 mit dem Titel „Clinical notes on cancer“ (zitiert nach Simonton et al., 1978, S.59) beschreibt psychosoziale Anamnesedaten von 250 Krebspatienten: Dabei gaben 43 mechanische Verletzungen, 32 harte Arbeit und finanzielle Not, 156 vorausgegangene teils schwere Sorgen wie z.B. den Verlust eines nahen Angehörigen im Vorfeld der Erkrankung an, nur 19 machten keine besonderen Angaben.

Biondi gibt in seinem Review „Psychological stress, neuroimmunomodulation and susceptibility to infectious diseases in animals and man“<sup>48</sup> einen kurzen Überblick über die **Geschichte der Psychoneuroimmunologie (PNI)** mit ersten Befunden aus Tierexperimenten in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts. Er datiert den Beginn von Studien in humaner PNI um 1919, eine systematische Annäherung sei jedoch erst seit den Arbeiten von Solomon in den 60er-Jahren (vgl. Einleitung) erfolgt (Biondi & Zannino, 1997):

Robert Koch entdeckte 1876 Bacillus anthracis. Nur zwei Jahre später beobachtete Pasteur, dass Hühner, die normalerweise gegen Anthrax resistent sind, nach Eintauchen in kaltem Wasser dafür anfällig wurden. Ähnlich war in einem Tierexperiment von Charrin 1890 eine „forced physical exercise“<sup>49</sup> mit dem Anstieg der Mortalität mit Anthrax infizierter Ratten assoziiert. Ein weiteres tierexperimentelles Beispiel - allerdings aus dem Jahre 1965 - stammt von Chang und Rasmussen (ebenfalls zitiert nach Biondi): Stress wie Lärm oder Freiheitsbeschränkung machte mit HSV (Herpes simplex Virus) infizierte Mäuse anfälliger für die Krankheit, es kam dabei auch zu einem Abfall der IFN-Produktion. Bei den menschlichen Studien berichtet Biondi u.a. vom japanischen Wissenschaftler und (PNI-)Pionier Ishigami, der 1919 beim Studium von Patienten mit chronischer Tuberkulose bei Leukozyten einen Abfall der phagozytischen Aktivität während Perioden starken psychologischen Stresses beobachtete. Als weitere Beispiele humaner PNI-Forschung nennt er u.a. die Arbeiten von Manhold (1953) und Formicola (1970), wonach die Schwere parodontaler Pathologie positiv mit neurotischer Tendenz, Introversion und Dominanz korrelierte. Broadbent (1984) fand ein höheres Maß an Introversion mit einer größeren Infektionsfrequenz nach Inokulation mit Rhino- oder Influenzaviren assoziiert. In seinem Review verweist Biondi auch darauf, dass *menschliche Studien* sich wegen der Überlagerung mit Verhaltensvariablen, Schlafgewohnheiten, diätetischen Aspekten, dem Konsum von Nikotin, Alkohol und Koffein sowie z.B. Medikamenteneinnahme als *wesentlich komplizierter als Tierexperimente* darstellen. (Biondi & Zannino, 1997)

Der **Begriff „Psychoneuroimmunologie“** wurde 1981 von Ader eingeführt (Ader, 1981). Obwohl er sich schließlich durchgesetzt hat, berichtet Pert von alternativen Vorschlägen im Rahmen der Namensfindung für diesen neuen wissenschaftlichen Zweig, so den der „Neuroimmunomodulation“ von Spector. Sie schreibt: „Psychoneuroimmunologie - das ist für mich eine irreführende Bezeichnung, die nicht nur ungenau ist, weil sie nur einen Teil des Gesamtbilds sichtbar macht, sondern auch redundant.“ Sie selbst schlägt den Terminus „Psychoimmunoendokrinologie“ vor (Pert, 2001).

Das **Spektrum von Subdisziplinen, die vom neuen Wissenschaftszweig PNI berührt und erfasst werden**, ist weit. Einige Ergebnisse zu Infektionskrankheiten, Wundheilungsstörungen, Krebs- und Autoimmunkrankheiten sowie Stresseffekten auf immunologische Parameter, sollen im Folgenden vorgestellt werden:

### (1) **Infektionskrankheiten:**

Bei der Inokulation von Nasentropfen, die ein Erkältungsvirus (Influenza A) enthielten, waren insbesondere diejenigen Probanden von einer Infektion des oberen Respirationstraktes (incl. vermehrter IL-6 Produktion) betroffen, die sich in Stressfragebögen als besonders gestresst geoutet hatten (Cohen et al., 1999).

Paar berichtet von verzögerten Heilungsraten einer akuten Virushepatitis, wenn bei den Infizierten eine depressive Stimmung vorherrscht (Paar et al., 1987). Ähnlich wies Kemeny bei rezidivierenden HSV-Infektionen die Beteiligung depressiver Verstimmung an einer erhöhten Rezidivfrequenz nach (Kemeny et al., 1989).

### **(2) Wundheilungsstörungen:**

Das Ehepaar Kiecolt-Glaser/Glaser untersuchte die Wundheilung bei dreizehn Frauen, die einen an M. Alzheimer erkrankten Angehörigen pflegten und fand bei diesen eine um 24% langsamere Heilungsrate als in einer Kontrollgruppe (Kiecolt-Glaser et al., 1995).

Hierzu passt auch der von D. Goleman in seinem Bestseller „Emotionale Intelligenz“ zitierte Erfahrungsbericht (oder vielleicht besser eine Verhaltensanleitung) des amerikanischen Gynäkologen C. Nezhat an der Stanford University zum Thema Elektiveingriffe: „Wenn eine Patientin mir an dem Tag, an dem sie zur Operation vorgesehen ist, sagt, dass sie schrecklich Panik hat und sich ihr nicht unterziehen möchte, dann wird nicht operiert. (...) Es ist (...) bekannt, dass extrem verängstigte Patienten bei einer Operation furchtbare Probleme machen: Sie bluten zu stark, sie haben mehr Infektionen und Komplikationen. Ihre Genesung dauert länger.“ (Goleman, 1999, S.215)

### **(3) Malignome:**

Samudzhan berichtet von einer wesentlich höheren Intensität des Krebswachstums im Tierexperiment bei Tieren unter Stress als bei nicht gestressten (zitiert nach Simonton et al., 1978, S.50).

Riley kann einen Anstieg der Lymphosarkom-Rate bei Tumorzell-injizierten Mäusen durch zusätzliche Kortikosteroid-Injektion belegen (Riley, 1981). Dabei geht der Autor von der Theorie der virusbedingten Genese des Krebses aus und verweist auf die entscheidende Rolle der Immunabwehr in der Karzinogenese: Jeder Mensch hat Krebszellen im Körper, die auch im Blut kreisen und normalerweise als Fremdzellen erkannt werden.

An dieser Stelle darf nun auch nicht die bereits in der Einleitung erwähnte Arbeit zu *Psychological Intervention in the treatment of cancer*<sup>50</sup> O.C. Simontons und seiner Frau S. Matthews-Simonton (Simonton et al., 1980) fehlen, über die H. Selye übrigens sagt: „[The Simontons] have caught the very essence of the stress concept, especially as it concerns the goal of overcoming cancer“<sup>51</sup> (Simonton et al., 1978, S.II). Patienten sollten sich beispielsweise im Rahmen von Visualisierungstechniken aggressive Natürliche Killerzellen (NKZ) vorstellen, die die Krebszellen erfolgreich angreifen (zitiert nach Kropf, 1990, S.68). In Studien konnte gezeigt werden, dass anhaltender (Dis-)Stress zur psycho-immunologischen Unterdrückung der T-Lymphozyten in Gestalt der NKZ führt und es umgekehrt zur Erhöhung der NKZ-Aktivität durch „mental imagery“ kommen kann (zitiert nach Findeisen & Pickenhain, 1990, S.113). Ein wichtiges Ergebnis der Arbeit der Simontons ist nun, dass „a positive attitude toward treatment was a better predictor of response to treatment than was the severity of the disease“<sup>52</sup> (Simonton et al., 1978, S.82). Ein veraltetes, ja gefährliches Schema wie „Krebs ist gleichzusetzen mit dem Tod, ist unausweichlich“ formulieren sie um in ein: „Cancer is a disease that may or may not be fatal ...; ... the body's own defenses are the mortal enemy of cancer, however it is caused ...;... Medical treatment can be an important ally, ,a friend in need', in support of the body's defenses.“<sup>53</sup> (Simonton et al., 1978, S.86)

**(4) Autoimmunerkrankungen:** Hier wäre beispielsweise das vermehrte Auftreten von Asthma bronchiale und Diabetes mellitus bei Depressiven zu nennen (Hautzinger & Bronisch, 2000, S.9ff).

**(5) Stresseffekte auf immunologische Parameter:**

Wie bereits in Kapitel 2.1.3 angeklungen war, sei *chronischer Stress* laut Evans mit einer herunterregulierten Immunität assoziiert, d.h. geringerem „trafficking“<sup>54</sup> zirkulierender Lymphozyten, besonders der CD4<sup>+</sup>-T-Zellen bei verringelter CD4/CD8-Ratio, einer weniger effizienten Lymphozyten-Proliferation, einer geringeren Anzahl zirkulierender NKZ mit geringerer Zytotoxizität und erhöhten (spezifischen) Antikörper-Titern gegen latente Viren (Evans et al., 2000, S.80f). Das entspräche im Wesentlichen einem T<sub>H</sub>1- → T<sub>H</sub>2-Shift. Bei *kurzem psychologischem Stress* (z.B. öffentlich sprechen) berichtet Evans im Review hingegen von einem vorübergehenden Anstieg der zirkulierenden NKZ und CD8<sup>+</sup>-Zellen (Evans et al., 2000, S.58f).

Ein T<sub>H</sub>1- → T<sub>H</sub>2-Shift wird von Glaser im Rahmen einer Untersuchung an chronisch gestressten Personen, die jeweils eine dementielle Person pflegten, bestätigt (Glaser et al., 2001). Ähnlich berichtet Kang von einer Herunter-Regulierung von T<sub>H</sub>1- (IL-2, IFN- $\gamma$ ) und einer selektiven Hoch-Regulation von T<sub>H</sub>2-Zytokinen (IL-6, nicht aber IL-4 und IL-5) während eines Exams (Kang & Fox, 2001). Die Frage stellt sich aber, ob in Anbetracht der Tatsache, dass nur Teile des T<sub>H</sub>2-Spektrums erhöht waren, die einfache Gegenüberstellung von T<sub>H</sub>1 und T<sub>H</sub>2 hier nicht ein zu stark vereinfachtes Modell darstellt.

Da Roza Davis konnte zeigen, dass nicht-depressive Pflegepersonen von dementen Patienten ähnliche Veränderungen wie Patienten mit Major Depression, z.B. erhöhtes Speichelcortisol oder erniedrigtes Plasma-Tryptophan aufweisen. Er vermutet, dass o.g. Befunde das Risiko für affektive Störungen bei Pflegenden erhöhen können (Da Roza Davis & Cowen, 2001).

**Die Rolle von Persönlichkeitsmerkmalen und Emotionen:** „Wer sich als Kind *von den Eltern geliebt fühlte*, scheint damit einen *Schutzschild gegen Krankheiten* im Erwachsenenalter mitbekommen zu haben. (...) Studenten, die Vater und Mutter als abweisend, streng, hart arbeitend und wenig fürsorglich schilderten, litten im mittleren Lebensalter deutlich häufiger unter Herzkrankheiten, Bluthochdruck, Alkoholismus als ihre Kommilitonen, die sich von den Eltern geliebt fühlten.“ (Russek zitiert nach Nuber, 2002b)

Nach Kiecolt-Glaser können sog. „*Negative Emotionen*“ etliche Krankheiten über Entzündungsprozesse fördern: kardiovaskuläre Erkrankungen, Osteoporose, Typ II Diabetes, Arthritis, M. Alzheimer und Parodontalerkrankungen. Außerdem führen sie zu prolongierten Entzündungen und verzögter Wundheilung. Ressourcen wie *enge persönliche Beziehungen*, welche negative Gefühle im allgemeinen eher verringern, können hingegen die Gesundheit verbessern (Kiecolt-Glaser & Glaser, 2002; Kiecolt-Glaser et al., 2002).

Bahnsen und andere Autoren diskutierten 1969 *mit erhöhten Krebsraten assoziierte Persönlichkeitsmerkmale* wie beispielsweise eine „*substable personality*“, einen geringen Grad an „*closeness-to-parents*“ und hohe Raten an „*rationality and anti-emotionality*“<sup>55</sup> (Bahnsen & Bahnsen, 1969), ohne dass daraus gängige Konzepte für eine Krebspersönlichkeit entstanden sind. Allerdings sei auch nicht Krebs gleich Krebs und die Annahme *einer Krebspersönlichkeit* kein zulässiger Schluss.

Williams konstatiert, es sei nicht so sehr die sog. „Typ-A-Persönlichkeit“<sup>56</sup>, sondern eher das Persönlichkeitsmerkmal „*Feindseligkeit*“, das einen *Risikofaktor für Herzinfarkt* darstelle (Williams & Chesney, 1993).

Für *ehrgeizige Soldaten* (Kadetten einer Militärakademie) oder solche mit ehrgeizigen Vätern fand Kasl ein höheres Risiko, am Epstein-Barr-Virus zu erkranken. Als fünf Risikofaktoren für die Entwicklung einer definitiven Mononukleose bei *EBV-Infektion* beschreibt er (1) schlechte Studienergebnisse, (2) hohe Motivation, aber schlechte Studienergebnisse, (3) einen leistungsorientierten Vater, (4) Karrierebewusstsein sowie (5) die Überbewertung von Training und Karriere (Kasl et al., 1979).

Eine andere Studie zeugt von „... Persönlichkeitsmerkmalen, die in bestimmten Situationen ein gesundheitliches Risiko darstellen können“ (Kropf, 1990, S.158ff): So ergab sich für einen *Leistungstypus* eine Erhöhung der CD8-Lymphozyten, für einen *Anlehnungs-/Helfertypus* eine Erniedrigung der CD4-Lymphozytenzahl und für einen *Überlegenheitstypus* eine signifikante B-Lymphozyten-Erhöhung.

Totman fand nach pernasaler Infektion mit zwei Rhinoviren bei *Introvertierten* stärkere Erkältungssymptome und größere Virenzahlen als bei Probanden ohne diese Eigenschaft. Außerdem zeigten Personen, die aufgrund eines Lebensereignisses ihre sozialen Aktivitäten und Kontakte am stärksten eingeschränkt hatten, die ausgeprägtesten Krankheitssymptome (Totman et al., 1980).

Eine Untersuchung von HIV-Patienten ergab, dass höhere *Angst-Scores* und CD8-Zellzahlen, mehr stress-auslösende Lebensereignisse und *fehlende soziale Unterstützung* mit einer schnelleren Progression der HIV-Infektion (hin zu AIDS) und einer stärkeren depressiven Symptomatik verknüpft waren (Leserman et al., 2002). Eine andere interessante PNI-Studie bei HIV stammt von Taylor: Er teile homosexuelle AIDS-kranke Männer in *Realisten* und *Illusionisten* ein. Letztere hatten eher unrealistische, allzu positive Erwartungen, aber auch eine um neun Monate längere Lebenserwartung. Unrealistischer Optimismus zögerte aber den Beginn einer AIDS-Erkrankung nach Infektion heraus (Taylor et al., 2000).

Bei einer Untersuchung der Typ-IV allergischen Reaktion (verzögerter Typ) an der Haut fand Shea schließlich sowohl bei *Unterdrückern negativer Gefühle* („*repressors*“ mit geringer Absorption, d.h. Beschäftigung mit denselben und einem niedrigen Maß an Neurotizismus) als auch bei *starken Ausdrückern negativer Gefühle* („*extreme expressors*“ mit starker Absorption und hohem Neurotizismus) jeweils geringere Immunantworten als bei anderen Untersuchungsgruppen (Shea et al., 1993).

**Subjektive Stresswahrnehmung oder „perceived stress“:** Song untersuchte Studenten unter akademischem Examens-Stress und maß Stresswahrnehmung und Angsterleben mit Hilfe der PSS (Perceived Stress Scale) und des STAI (State-Trait Anxiety Inventory). Personen mit hoher Stress-Perzeption zeigten *erhöhte sCD8-Werte* sowie eine verstärkte IL-6-Übertragung durch *erhöhte sIL-6R-Werte*. Bei hoher Stress-induzierter Angst waren IL-1RA und sIL-6R erhöht, CC16 war signifikant erniedrigt (Song et al., 1999). Dies könnte widersprüchliche Befunde der CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>-Ratio unter Stress erklären.

Individuen mit höherer Stress-Perzeption zeigten in einer Studie von Glaser zur Wundheilung höhere Speichel-Cortisol-Spiegel und geringere lokale Konzentrationen proinflammatorischer Schlüssel-Zytokine (IL-1 $\alpha$ , IL-8) als Hinweis auf eine stress-bedingte Inhibition Makrophagen-mediierter Entzündungsprozesse (Glaser et al., 1999).

Maes konnte aufzeigen, dass Studenten mit höherer Stress-Wahrnehmung während einer Stresssituation eine *ausgeprägte Bildung von TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1RA und IFN- $\gamma$*  aufwiesen als solche mit geringer Stress-Empfänglichkeit. Studenten mit einer höheren Angst-Reaktion wiesen höhere IFN- $\gamma$ - und niedrigere IL-10 oder -4-Spiegel (letztere beiden als negativ immunregulatorische Zytokine) auf (Maes et al., 1998c). Auch dieses Beispiel verleitet zu einem Vergleich mit o.g. T<sub>H</sub>1-/T<sub>H</sub>2-Reaktion, aber auch dieses Untersuchungsergebnis ist nicht 1 : 1 auf das T<sub>H</sub>-Konzept anwendbar. In einer weiteren Veröffentlichung unterscheidet Maes zwei verschiedene Profile der Stressverarbeitung (Maes et al., 1999e): Er differenziert zwischen IFN- $\gamma$ -Reaktoren und IL-10-Reaktoren. *IFN- $\gamma$ -Reaktoren* sind Probanden mit vorherrschender IFN- $\gamma$ -Antwort. Sie sind zum einen durch eine stress-bedingte Zunahme von Angst- und depressiven Gefühlen gekennzeichnet, zum anderen durch einen Anstieg der (stimulierten) Produktion von TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1RA, sCD8 sowie verschiedener Serum-Immunglobuline und einen Abfall des Serum-CC16, was nicht bei *IL-10-Reaktoren* auftrat (IL-10 inhibiert normalerweise die Produktion von TNF- $\alpha$  und IL-6). Letztere weisen sich durch eine IL-10-Antwort, einen Stress-induzierten Anstieg peripherer Lymphozyten sowie der CD4 $^{+}$ - und CD8 $^{+}$ -T-Zellen aus. Eine niedrigere Baseline-CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ -Ratio erwies sich hier interessanterweise als Prädiktor für eine nachfolgende IFN- $\gamma$ -Reaktion.

Dass bei einer differenzierten Betrachtung der Stress-Perzeption auch in humanen Studien die Beachtung der *Händigkeit* eine wichtige Rolle spielen könnte, lässt eine 2003 erschienene Studie von Neveu & Merlot vermuten: Rechts-pfotige Mäuse waren anfälliger für Stress als links-pfotige, woraus die Autoren die Hypothese ableiten, dass *Lateralisierung* die Zytokin-Produktion (besonders die von IL-1) beeinflusst (Neveu & Merlot, 2003).

Weitere Aufmerksamkeit gebührt dem *Gefühl von Kontrolle*: Dantzer weist darauf hin, dass aktive Bemühungen, eine *Situation zu kontrollieren* mit der Aktivierung des Sympathischen Nervensystems (SNS) und des Nebennierenmarks (NNM) einhergehen, wohingegen ein *Gefühl des Kontrollverlustes* mit einer *HPA-Achsen Aktivierung* verknüpft zu sein scheint (Dantzer, 1995). Ähnlich konstatiert Mason, dass psychologischer Stress die HPA-Achse besonders aktiviert, wenn Elemente von *Neuartigkeit, Unkontrollierbarkeit und Unvorhersagbarkeit* vorliegen (Mason, 1968). Kein Cortisolanstieg ergebe sich hingegen, wenn derselbe psychische Stressor einer Versuchsperson ein zweites Mal präsentiert würde<sup>57</sup>, gegenüber physischen Stressoren finde jedoch keine Habituation statt (Berger et al., 1987).

Das alte **Konzept, dass Stress die Immunität schwächt, muss revidiert werden**: Erstens geht es um die Frage der Stressdosis. Milder Stress stimuliert, starker Stress schwächt die Immunantwort (Croiset et al., 1987). Gehen wir von o.g. Studie von Shea aus, geht es im Hinblick auf Gesundheit auch bei den Gefühlen um die richtige Dosierung bzw. den goldenen Mittelweg. Zweitens kommt es auf den Typ der Immunantwort an und drittens bestehen wohl - wie wir gleich sehen werden - bidirektionale Interaktionen zwischen ZNS und Immunsystem (Dantzer, 1997).

**Neuro-immun-modulatorische Wechselwirkungen:** Da es in der PNI um das *netzwerkartige Zusammenwirken von Psyche, ZNS, Endokrinum und Immunsystem* (Abb. 16) geht, sollen im folgenden hierzu einige z.T. bahnbrechende Forschungsergebnisse der vergangenen Jahre und Jahrzehnte vorgestellt werden:

Das ZNS kommuniziert mit dem Immunsystem (IS) und dem endokrinen System über das Autonome Nervensystem (ANS). Zum Teil sind Nervensystem und Endokrinum geradezu miteinander verschrankt. Man denke an Neurotransmitter, welche in Nervenendigungen gespeichert werden, oder die Organisation des Hypothalamus-Hypophysen-Systems - daher auch der Begriff „*Neuroendokrines System*“. Direkte Nervenfasern können alle Organe des IS (Knochenmark, Thymus, Lymphknoten, Milz) erreichen. Die Immunzellen haben wiederum Zellrezeptoren für neuroendokrine Polypeptide, Neurotransmitter und Hormone (z.B. Cortisol). Evans beschreibt, dass postganglionäre sympathisch-noradrenerge Fasern meist in T-Zell- und Makrophagen-reichen Arealen der lymphatischen Organe enden (unter Vermeidung B-Zell-reicher Zonen). Lymphozyten haben in der Tat β-adrenerge Rezeptoren, deren Aktivierung einen  $T_{H1} \rightarrow T_{H2}$ -Shift bei gleichzeitiger Inhibition des  $T_{H1}$ -Arms (Suppression der T-Zell-Proliferation und der NKZ-zytotoxischen Aktivität) bedingen kann. β-Blocker fördern entsprechend einen Shift in Richtung  $T_{H1}$ -Immunität (Evans et al., 2000, S.49ff). Cortisol kann wiederum die Dichte von Rezeptoren des sympathischen Nervensystems auf Immunzellen erhöhen. Aber T-Lymphozyten können auch ihr eigenes Adrenalin und Noradrenalin synthetisieren.

Elenkov bezeichnet den *Sympathikus als integrative Schnittstelle zwischen zwei Supersystemen*: ZNS und Immunsystem. Noradrenalin und Adrenalin inhibieren *systemisch* (mittels Aktivierung des  $\beta_2$ -Adrenorezeptor-cAMP-Proteinkinase-A-Pfades) die Produktion proinflammatorischer  $T_{H1}$ -Zytokine (IL-12, TNF-α, IFN-γ) durch antigen-präsentierende und T-Helfer-Zellen und stimulieren zugleich die Produktion antiinflammatorischer  $T_{H2}$ -Zytokine (wie IL-10). Katecholamine können zudem eine *lokale* Immunantwort durch die Induktion von IL-1, TNF-α und besonders eine IL-8-Produktion boostern und somit die *Immunantwort eben lokal begrenzen, gleichzeitig wird systemisch die  $T_{H1}$ -Antwort unterdrückt und der Organismus vor schädlichen Effekten proinflammatorischer Zytokine geschützt* (Elenkov et al., 2000).

Das Immunsystem bzw. die *Immunzellen* können mit den von ihnen gebildeten Interleukinen auch *Einfluss auf das ZNS* nehmen. Entsprechend haben die Zellen im ZNS Rezeptoren für die bioaktiven Substanzen des Immunsystems. Evans schreibt: „The immune system (...) not only receives information from and is influenced by the nervous and neuroendocrine systems, it also sends information to and influences the nervous system. (...) the immune system can be as much a sense

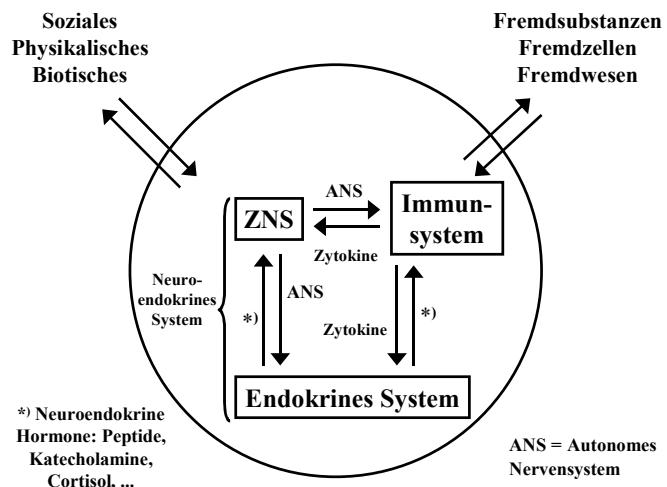


Abbildung 16: „Psycho-neuro-endokrino-immuno-logie“

organ as our eyes, ears and nose. [...] It] can send chemical messages to the nervous system which are just as capable of inducing behaviour (feeling sick and lying down, for example) as the sight of a bear in the woods can lead to the behaviour of running away.”<sup>58</sup> (Evans et al., 2000, S.11) Weigent und Blalock sprechen von einer „recognition of the immune system as our sixth sense“<sup>59</sup> (Weigent & Blalock, 1999, S.182). Auch Maier und Watkins bezeichnen das *Immunsystem als diffuses Sinnesorgan*, das das ZNS mit Information versorgt (Maier & Watkins, 1998). Manche Autoren gehen noch weiter in der Bewertung der Rolle des Immunsystems im psychosomatischen Verbund: „Das Immunsystem ist nach (...) Francisco Varela von der Ecole Polytechnique in Paris ‚das Gehirn des Körpers‘; es definiert, was das Selbst des Körpers ausmacht, was zu ihm gehört und was nicht“ (Goleman, 1999, S.213). Oder R. Lloyd beschreibt das Immunsystem als eine Art Spiegel geistig-seelischer Zustände; wir verstünden nur die Transformations- und Abbildungsge setze noch nicht hinreichend (Lloyd, 1984).

Betrachten wir noch einmal den Einfluss des Immunsystems auf das Gehirn, diesmal unter Einbeziehung des Endokrinxums: *ACTH und β-Endorphin*, also Peptide des Vorläufermoleküls Proopiomelanocortin (POMC), können beide nicht nur im Gehirn, sondern *auch von* (mit CRH stimulierten) *aktivierten Makrophagen und Lymphozyten* in relevanten Mengen *sezerniert* werden (Blalock, 1985; Blalock, 1994). *CRH* kann darüber hinaus *wohl auch* von Makrophagen im lymphatischen Gewebe, welches von sympathischen Neuronen innerviert wird, stammen (Brouxham zitiert nach Evans et al., 2000, S.56). Evans schreibt dazu: „The similarity between this peripheral organisation and that of the HPA in the brain is striking“<sup>60</sup> (Evans et al., 2000, S.56). Weigent und Blalock fanden außerdem zahlreiche Hinweise dafür, dass aktivierte Lymphozyten neben CRH, ACTH und β-Endorphin auch kleine Mengen anderer neuroendokriner Hormone wie Somatotropin, TSH, GH, GHRH<sup>61</sup> und Prolaktin selbst bilden können (Weigent & Blalock, 1999, S.179). Blalock weiter (diesmal zitiert nach Evans): „Shared ligands are used as a common chemical language for communication with and between the immune and neuroendocrine systems.“<sup>62</sup> (Evans et al., 2000, S.53ff)

Angesichts des pleiotropen Vorkommens immunendokriner Subsysteme **scheint es, dass Mechanismen, die sich in der Evolution einmal bewährt und durchgesetzt haben**, immer wieder und **multipel zum Einsatz kommen**. Die Unterschiede bestehen dann eher in der Feinabstimmung. Gould beschreibt dieses Phänomen folgendermaßen: „Cooptation of existing solutions to solve a related problem is a frequent occurrence in evolution because it is easier to refine an existing mechanism than it is to create a new one.“<sup>63</sup> (Gould, 1982) Dies scheint sowohl zwischen unterschiedlichen Arten, als auch bei verschiedenen Subsystemen innerhalb eines Organismus der Fall zu sein. Zudem trifft es wohl nicht nur für die o.g. Hormone zu, sondern z.B. auch für Zytokin systeme und -Kaskaden: So fand Hughes sogar bei primitiven Tieren wie Mollusken (Weichtieren) Amoebozyten, welche IL-1, TNF und IL-6 synthetisieren und diese als Antwort z.B. auf Lipopolysaccharide freisetzen (Hughes et al., 1991). Ottaviani meint in diesem Zusammenhang, dass, bevor Hypothalamus, Hypophyse und Nebenniere existierten, die Produkte, die jetzt in diesen Strukturen in Säugern enthalten sind, im Rahmen des Energie-Metabolismus fungierten und über Zytokine kommunizierten (Ottaviani & Franceschi, 1996). Weitere Beispiele für die **pleiotrope Verwendung von Botenstoffen im menschlichen Organismus** sind auch die folgenden Befunde: Mastorakos

fand, dass *IL-1 und IL-6 auch im Hypophysenvorderlappen und der Nebenniere* selbst gebildet werden, wo sie auto- und parakrine Wirkungen haben können (Mastorakos et al., 1999, S.29). Savino konnte nachweisen, dass sich *Thymus und Hypophyse dieselben sekretorischen Produkte* (Prolaktin, Wachstumshormon, TSH, ACTH, FSH und LH<sup>64</sup>) teilen. Außerdem fanden sich im Thymus typische hypothalamische Releasing-Hormone, namentlich CRH, LH-RH, β-Endorphin, VIP (Vasoaktives Intestinales Peptid) und Substanz Y. Auch hier konnten IL-1, -2 und -6 incl. ihrer Rezeptoren nachgewiesen werden (Savino & Arzt, 1999). Eine andere Studie zeigt in ähnlicher Manier, dass *intestinale Epithelzellen TRH-Rezeptoren exprimieren und ebenso wie Lymphozyten selbst TSH produzieren können*. Das lokal produzierte TSH kann dann auf intraepitheliale T- und B-Lymphozyten wirken, die einen entsprechenden Rezeptor tragen, und so deren Entwicklung modulieren (Weigent & Blalock, 1999, S.175).

**Kommunikationswege der Zytokin-Informationen von der Peripherie ins ZNS:** IL-1, IL-6 und TNF-α werden in der Peripherie u.a. von Makrophagen produziert. IL-1 scheint dabei ein Schlüsselzytokin im Signalprozess zwischen Makrophagen und Gehirn zu sein. Außerdem sind IL-1R im Gehirn lokalisiert, deren Aktivierung Krankheitsverhalten induziert, während ihre Blockade die „Krankheitsreaktion“ inhibiert (Evans et al., 2000, S.54). Verschiedene Studien zeigen weiter, dass inflammatorische Stimuli (z.B. LPS oder IL-1 selbst) in der Peripherie die Transkription und Translation von IL-1 innerhalb des ZNS aktivieren können (Bluthe et al., 1997; Kelley et al., 1997; Van Dam et al., 1995). Umgekehrt führt auch die Gabe kleiner IL-1-Mengen ins Gehirn zur APP-Produktion durch die Leber (Hagan et al., 1993) und zum Ansteigen der Zytokin-Spiegel in der Peripherie (De Simoni et al., 1990). Wenn es aber um die Erklärung des Phänomens geht, stoßen wir auf das *Problem der Bluthirnschranke (BHS)*, denn proinflammatorische Zytokine sind relativ große (IL-1β ist z.B. 17,5 kD groß) lipophobe Moleküle. Wie kommen also sie selbst bzw. die Interleukin-Information aus der Peripherie über die BHS ins ZNS?

Maier und Watkins stellen dazu grundsätzlich vier mögliche Mechanismen zur Debatte: (1) aktive Transportmechanismen, (2) die Nutzung von Regionen, an denen die BHS relativ „schwach“ ist, (3) einen Weg über Rezeptoren an der Gefäßinnenseite und „second messenger“ und (4) via Paraganglien, d.h. *Nervus vagus (Afferenzen)* und Nucleus tractus solitarius/Area postrema, wodurch es dann konsekutiv zur Bildung zentraler Interleukine in Hirnzellen kommt (Maier & Watkins, 1998). Während Weigent und Blalock einen Hinweis auf den Mechanismus Nummer 2 fanden, nämlich eine fehlende Barriere in der Area praetecta des Hypothalamus, so dass Zytokine hier an Rezeptoren-tragende Neuronen binden können (Weigent & Blalock, 1999, S.179), deuten doch die meisten Forschungsergebnisse auf die überwiegende Nutzung des vierten Mechanismus hin: Lymphatische Organe besitzen - wie wir gesehen haben - afferente Nervenfasern, diese haben wiederum Rezeptoren für Zytokine und andere Messenger-Moleküle (Straub et al., 1998). Ähnlich kann IL-1 vagale Afferenzen aktivieren, die im Nucleus tractus solitarius enden (Maier & Watkins, 1998). Diese Kommunikation scheint zum großen Teil verantwortlich zu sein für Fieber, Hyperalgesie, Gewichtsabnahme, Appetitlosigkeit, erhöhte Kortikosteroid-Spiegel und Noradrenalin-Veränderungen im Gehirn, die durch die intraperitoneale Applikation von IL-1 oder LPS entstehen (Dantzer, 1997; Maier et al., 1998). Analog erzeugt wohl auch die intraperitoneale TNF-α-Gabe (vermittelt durch eine IL-1β Freisetzung und Aktivierung subdiaphragmatisch vagaler Afferenzen)

dosisabhängig eine Hyperalgesie (Watkins et al., 1995b). Evans kommentiert, dass der N. vagus als *Wanderer*, der überall hin gelangt, den idealen Detektor von peripherem IL-1 darstellt, der IL-1-Signale zum Gehirn transportiert (Abb. 17), um diese dort wieder in IL-1 umzuwandeln (Evans et al., 2000, S.54). Dabei findet die zerebrale Interleukinbildung wohl besonders in Hypothalamus und Hippocampus statt (Maier & Watkins, 1998). Fleshner fand heraus, dass zwar die subdiaphragmatische, nicht jedoch eine hepatische Vagotomie die IL-1 $\beta$ -induzierte hypothalamische Noradrenalin-Erschöpfung blockierte und den IL-1 $\beta$ -vermittelten Serum-Kortikosteroid-Anstieg schwächte (Fleshner et al., 1995). Konsman schreibt: „The peripheral immune message is relayed to the brain via a fast neural pathway and a slower humoral pathway, resulting in the expression of pro-inflammatory cytokines in macrophage-like cells and microglia in the brain.“<sup>65</sup> (Konsman et al., 2002) Hier wäre wohl eine denkbare Schnittstelle zur o.g. „Polyvagal-Theorie“ (Kap. 2.1.1).

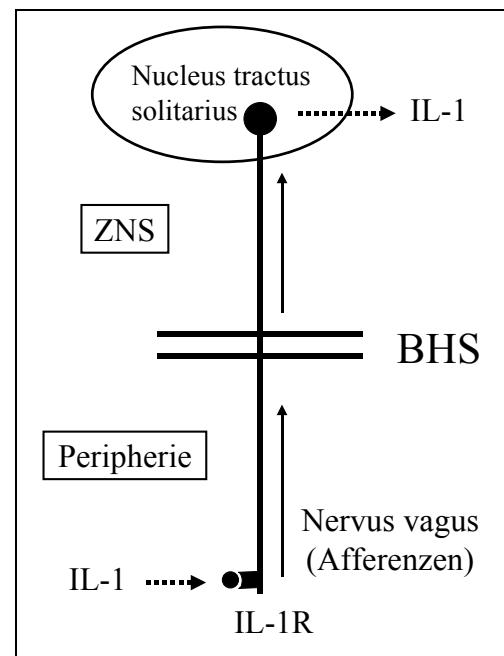


Abbildung 17: IL-1-Signalübertragung via Nervus vagus (s. Text; Schema: F. Pilger)

**Wie könnten das Modell der Proinflammatorischen Zytokin-Kaskade und psychoneuroimmunologische Überlegungen zusammengehen?** Der Hippocampus (als wesentliche zentralnervöse Schaltstelle bei psychischen Erkrankungen) enthält in hoher Dichte Glukokortikoid-Rezeptoren, die am negativen HPA-Achsen-Feedback beteiligt sind. Außerdem werden IL-1-Rezeptoren auf Hypophysenzellen von CRH hochreguliert, so dass *jeglicher milde psychologische oder physische Stress, der CRH erhöhen kann, die Hypophyse für IL-1-Wirkungen sensibilisiert und so eine amplifizierte Glukokortikoid-Antwort induziert* (Blalock, 1994; Payne et al., 1994). Darüber hinaus sind - wie wir gesehen haben - CRH und ACTH im Sinne para- und autokriner Wirkmechanismen *auch in Leukozyten selbst* vorhanden (Blalock). Und die Produktion von ACTH und Endorphinen durch Leukozyten wird (*in vitro*) von CRH und IL-1 induziert, durch Dexamethason hingegen unterdrückt (Smith zitiert nach Falaschi et al., 1999, Review S.326ff). Weiter haben IL-1 und -6 *wohl auch in Hypophyse und Nebenniere* (IL-6 besonders in der Zona glomerulosa der NNR, IL-1 im NNM) para- und autokrine Funktionen. Ein *intraadrenerges CRH/ACTH-System* scheint dann die stimulierende Zytokin-Wirkung der Nebenniere zu übermitteln (Falaschi zitiert Andreis). Naitoh konnte bei Ratten durch die Gabe rekombinanter humanen IL-1 $\beta$  (RhIL-1 $\beta$ ) die CRH-Immunreaktion im Hypothalamus wie in der Nebenniere erhöhen (Falaschi zitiert Naitoh). Mit anderen Zytokinen (IL-2, IL-8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha_2$  und IFN- $\gamma$ ) war ein solcher Effekt hingegen nicht zu erzielen (Falaschi zitiert Navarra).

Falaschi stellt in seinem Review weitere interessante Überlegungen an (Falaschi et al., 1999, S.332): Wenn inflammatorischer Stress chronisch wird, werden CRH-Neurone leicht supprimiert, während Arginin-Vasopressin- (AVP-)Neurone aktiv werden. *Wenn der Stress abklingt, normalisiert sich zwar die AVP-Sekretion, aber die HPA-Achse wird vorübergehend hypofunktional.*

Während solcher Phasen kann das *Immunsystem* (aufgrund mandelnder Kontrolle durch Cortisol) *überaktiv* sein. Beim *Chronic-Fatigue-Syndrom (CFS)* wurde eine verminderte HPA-Achsen Aktivität beschrieben, was via Immun-Hyperaktivität eine Rolle für klinische Aspekte des Krankheitsbildes spielen könnte (Falaschi zitiert Demitack). Bei Zuständen, in denen es hingegen zu einem *HPA-Achsen-Exzess* kommt (wie bei Depressionen, Chronischem Stress, dem Alterungsprozess oder geistigem Verfall), induzieren hohe Glukokortikoid-Spiegel eine signifikante *Immunsuppression* mit entsprechend erhöhter Empfänglichkeit für Infektionen und Tumore.

## **2.3 Aminosäurenhaushalt**

In diesem Kapitel sollen Informationen zum Aminosäurenhaushalt vermittelt werden, die zum Verständnis für unsere Untersuchungen unbedingt erforderlich sind. Dabei geht es um den Tryptophan-Stoffwechsel (incl. Serotonin), den Stoffwechsel der „Katecholamin-generierenden Aminosäuren“ Phenylalanin und Tyrosin sowie um die sog. „Verzweigtkettigen Aminosäuren“ Valin, Leucin und Isoleucin. Sämtliche der genannten Aminosäuren gehören übrigens neben Lysin, Threonin und Methionin zur Gruppe der essentiellen Aminosäuren, d.h. sie können nicht vom Organismus selbst hergestellt werden.

### **2.3.1 Tryptophan-Stoffwechsel und Serotonin (5-HT)**

Tryptophan ist die Ausgangs-Substanz u.a. für die Bildung von Serotonin, Melatonin und das Nicotinsäuremononukleotid (Löffler & Petrides, 1988, S.486ff & 921ff).

Die Herstellung von **Serotonin (5-HT = 5-Hydroxytryptamin)** erfolgt im *Zentralnervensystem* (im Bulbus olfactorius, im Diencephalon, in der Hypophyse und im Metenzephalon), besonders aber auch in den enterochromaffinen Zellen des *Magen-Darm-Traktes* (vgl. Karzinoid). Im *Blut* wird es von *Thrombozyten* transportiert. Nur L-Tryptophan kann die Blut-Hirn-Schranke (BHS) überwinden (Abb. 18), wobei es sich eines *Transportsystems* bedient, das es mit den verzweigtkettigen Aminosäuren (Valin, Leucin und Isoleucin), Phenylalanin und Tyrosin teilt. Die *Bildung von 5-HT* aus L-Tryptophan mittels Hydroxylierung und Decarboxylierung findet *im Perikaryon der Nervenzelle* statt, es wird den Nervenendigungen dann über das Axoplasma zugeführt und *in Vesikeln gespeichert* (Löffler & Petrides, 1988, S.921), bevor es als *Neurotransmitter* zum Einsatz kommt. Die Wiederaufnahme in die Synapse erfolgt mittels aktivem Rücktransport. Nach dem Serotonin-Abbau durch die Monoaminoxidase (MAO) zu 5-Hydroxy-Indolesigsäure erfolgt die Ausscheidung über die Niere (Abb. 18).

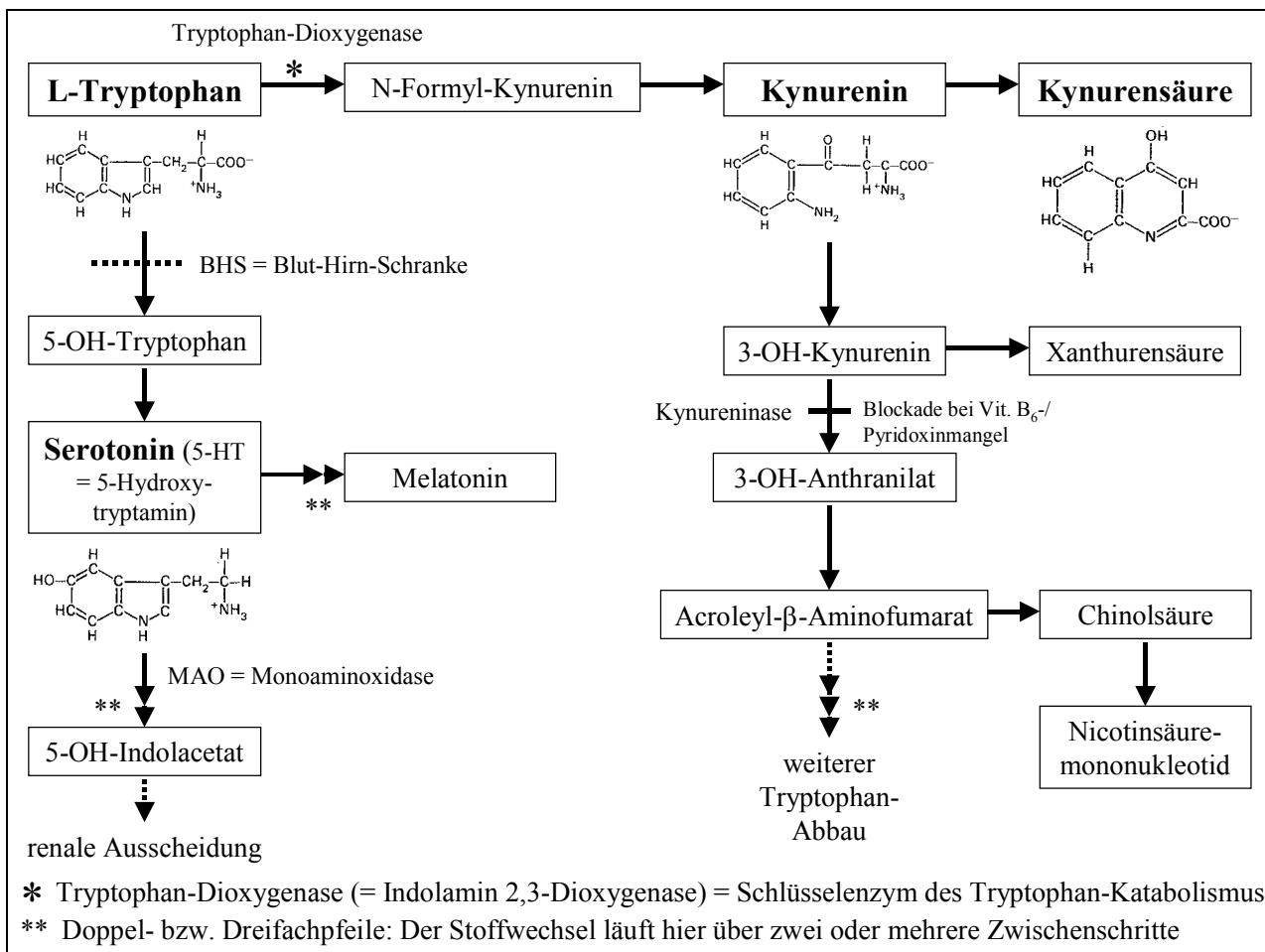


Abbildung 18: Der Tryptophan-Stoffwechsel (modifiziert nach Löffler &amp; Petrides, 1988)

Serotonin wurde erstmals 1948 durch Rappaport beschrieben. Ein detaillierter Nachweis serotoninhaltiger Neurone erfolgte mittels fluoreszenzhistochemischer Methoden: Die Zellkörper im ZNS wurden vorwiegend in den Raphekernen (in der Medulla oblongata) lokalisiert. Diese versorgen limbisches System, Hippocampus, Septum, Areale, die für die endokrinologische Steuerung verantwortlich sind, und das nigro-striatäre Gebiet (Kasper, 1997, S.5). Interessant scheint noch ein kurzer Blick auf die **Serotonin-Rezeptoren**, über die die Substanz ihre Wirkungen entfaltet: Inzwischen werden sieben verschiedene Serotonin-Rezeptoren **5-HT<sub>1</sub> bis 7** unterschieden und hier z.T. nochmals verschiedene Unterformen (5-HT<sub>1A-D</sub> bzw. 5-HT<sub>2A-C</sub>). Je nachdem ob diese prä- (5-HT<sub>1B&D</sub>) oder postsynaptisch liegen, resultieren daraus serotonin-antagonistische bzw. -agonistische Wirkungen, was das Gesamtnetzwerk der [inzwischen über 20 beschriebenen (Rüther, 2004)] Serotonin-Rezeptoren zu einem komplexen System macht (Köhler, 1999, S.7). Als zentralnervöse **Funktionen von Serotonin** gelten die Abwehr von Furcht, von Depression und Gefühlen der Hoffnungslosigkeit, die (Mit-)Regulation von Schlaf und Essen sowie die Schmerzmodulation (Köhler, 1999, S.11f; Maes et al., 2000b). Daneben haben 5-HT und seine Rezeptoren in der Peripherie über das hochkomplexe verschaltete gastrointestinale Nervensystem Einfluss auf Sekretion, Motilität und Sensibilität des Magen-Darm-Traktes (Tebbe & Arnold, 2004). Nach Reinbold vermitteln besonders postsynaptische 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren *antidepressive, anxiolytische und anti-aggressive Effekte*. Serotonerge Nebenwirkungen wie *Agitation, Schlafstörungen, sexuelle Dys-*

funktion, gastrointestinale Nebenwirkungen (z.B. Übelkeit) sind dagegen Folge einer Aktivierung von 5-HT<sub>2</sub>- und 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren (Reinbold, 2001, S.13f)<sup>66</sup>.

Serotonin kann auch zu **Melatonin** verstoffwechselt werden (Abb. 18). Dessen Synthese findet in Zellen der Epiphyse und der Retina sowie in Lymphozyten statt. Synthese- und Freisetzungsstimulus ist zunehmende Dunkelheit. Die Freisetzung erfolgt pulsatil und zirkadian variierend. Melatonin hat eine *koordinierende Wirkung auf Schlaf, Stoffwechsel, Reproduktion und das Immunsystem*. Ferner finden sich Hinweise auf eine eher erniedrigte Melatonin-Freisetzung bei Depressionen und auch Clusterkopfschmerzen oder Prämenstruem Syndrom (Hellhammer et al., 1996). Melatonin wirkt zudem wohl ebenfalls *antidepressiv, aber weniger potent als Tryptophan* (Wong & Ong, 2001).

**Kynurenin**, das im Rahmen dieser Studie eine wichtige Stellung einnimmt, ist ein über N-Formyl-Kynurenin gebildetes Zwischenprodukt beim Abbau von Tryptophan, das Vitamin B<sub>6</sub>-abhängig zu **Nicotinsäuremononukleotid** umgesetzt werden kann. Letzteres ist wiederum eine Zwischenstufe in der Biosynthese der Coenzyme NAD<sup>+</sup> und NADP<sup>+</sup>. Die Bildung von N-Formyl-Kynurenin aus Tryptophan wird durch die *Tryptophan-Dioxygenase* (Synonym: *Indolamin 2,3-Dioxygenase*) katalysiert, dem *Schlüsselenzym des Tryptophan-Stoffwechsels*. Bei Pyridoxin- (Vitamin B<sub>6</sub>-)Mangel erfolgt die Bildung von Xanthuren- und **Kynurensäure** (Löffler & Petrides, 1988, S.612). Letztere spielt ebenfalls eine Rolle bei unseren Untersuchungen.

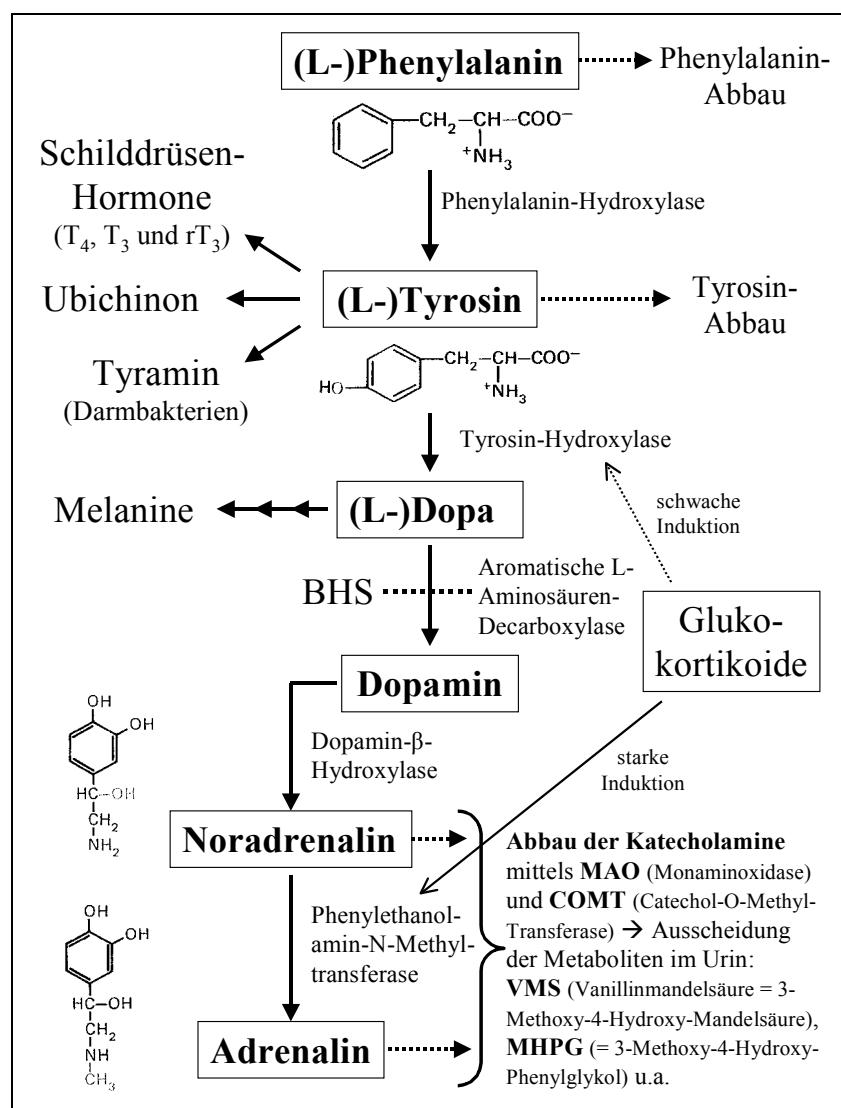
Ein *selektives Defizit* endogener Kynurensäure könnte für *erhöhte Krampfbereitschaft* und die Auslösung epileptischer Anfälle verantwortlich sein (Kaminski et al., 2003). Umgekehrt besagt eine Studie von Stones, dass *Kynurensäure-Analoga* als *Antagonisten an sog. NMDA- (N-Methyl-D-Aspartat-)sensitiven Glutamat-Rezeptoren* fungieren und als *Neuroprotektiva* zur Behandlung von Schlaganfällen, Epilepsie und neurodegenerativen Erkrankungen (wie Chorea Huntington, AIDS-Demenz-Komplex, M. Alzheimer) eingesetzt werden können. Chinolsäure, die aus 3-Hydroxy-Antranalat über Acroleyl-β-Aminofumarat auf dem Weg der Vermetabolisierung zu Nicotinsäuremononukleotid entsteht (Abb. 18), sei hingegen als entsprechender Agonist neurotoxisch (Stone, 2001).

### 2.3.2 Katecholamin-Metabolismus

Die Katecholamine Dopamin, Noradrenalin (NA) und Adrenalin (A) werden aus (L-)Phenylalanin über (L-)Tyrosin und (L-)Dopa (= **Dihydroxy-Phenylalanin**) gebildet. Tyrosin kann übrigens ebenso zu Tyramin, Ubichinon und den Schilddrüsenhormonen verstoffwechselt werden. Des Weiteren bildet (L-)Dopa die Grundlage der Melanine (siehe Abb. 19) (Löffler & Petrides, 1988, S.668ff). Während (L-)Dopa die Bluthirnschranke (BHS) überwinden kann, können es die drei Katecholamine nicht. *Schlüsselenzyme* des Katecholamin-Stoffwechsels stellen die *Tyrosin-Hydroxylase*, die (L-)Tyrosin zu (L-)Dopa umsetzt, und die *Phenylethanolamin-N-Methyltransferase*, die als Katalysator der Reaktion von Noradrenalin zu Adrenalin dient, dar. Auch hier gibt es eine *wechselseitige Beeinflussung* mit anderen endokrinen Subsystemen, z.B. *mit der HPA-Achse* (vgl. Abb. 14 und 15): Glukokortikoide sind schwache *Induktoren* der Tyrosin-Hydroxylase und starke der Phenyl-

ethanolamin-N-Methyl-Transferase. *Katecholamine verstärken wiederum die CRH- und ACTH-Sekretion in Hypothalamus und Hypophyse* (Löffler & Petrides, 1988, S.669). Während Adrenalin überwiegend im Nebennierenmark gebildet wird, ist Noradrenalin Überträgerstoff an den meisten postganglionären sympathischen Nervenendigungen, aber auch an Synapsen im ZNS (Silbernagl & Despopoulos, 1991, S.56f). Noradrenerge Bahnen im Gehirn haben ihre Zellkörper im Hirnstamm bzw. im Locus coeruleus (Pons) mit Projektionen auch ins limbische System (Köhler, 1999, S.9).

**Abbildung 19: Katecholaminsynthese, -stoffwechsel und -abbau (modifiziert nach Löffler & Petrides, 1988)**



Die Speicherung von Noradrenalin erfolgt in Vesikeln. Seine Wirkung entfaltet sich infolge einer postsynaptischen Bindung an Adrenorezeptoren ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ). Die Beendigung der NA-Wirkung erfolgt zu 70% durch Wiederaufnahme des Transmitters in die präsynaptische Nervenendigung, oder durch Abdiffusion bzw. extraneuronale Aufnahme (Silbernagl & Despopoulos, 1991, S.56f). Adrenalin und Noradrenalin werden verstärkt in körperlichen oder psychisch-emotionalen Alarmsituationen im Rahmen erhöhter Sympathikusaktivität ausgeschüttet (Kap. 2.1.1), dabei kann es zur gegenseitigen Verstärkung kommen (Silbernagl & Despopoulos, 1991, S.58f). Der Abbau von NA und Adrenalin erfolgt mittels der Monaminoxidase (MAO) und der Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT), die entsprechenden Metaboliten (s. Abb. 19) werden mit dem Harn ausgeschieden.

### 2.3.3 Verzweigtkettige Aminosäuren

Tryptophan (Trp), Phenylalanin (Phe) und Tyrosin (Tyr) rivalisieren mit den drei sog. **Branched-Chain-Amino-Acids (BCAA)**, zu deutsch „Verzweigtketten Aminosäuren“ **Valin** (Val), **Leucin**

(Leu) und **Isoleucin** (Ile) [Abb. 20 (Löffler & Petrides, 1988, S.478)] um denselben zerebralen Aufnahmemechanismus. Allgemein hat sich zur Beschreibung des Phänomens eines „Wettstreits um eine Bindungsstelle“ der Terminus **Competing-Amino-Acids (CAA)**, konkurrierende Aminosäuren, eingebürgert.

Valin (Val)	Leucin (Leu)	Isoleucin (Ile)

Abbildung 20: Strukturformeln der Verzweigt-Ketten-Aminosäuren

Die BCAA sind prinzipiell die einzigen essentiellen Aminosäuren, die vom Skelettmuskel oxydiert werden; dadurch gewinnt die Muskulatur Energie. Die BCAA-Oxidation liefert zudem Stickstoff für den Glukose-Alanin-Zyklus<sup>67</sup> und die muskuläre Glutamin-Synthese. Außerdem haben die BCAA in der Muskulatur antikatabole Effekte durch die Förderung der Proteinsynthese (Buse & Reid, 1975; Maes et al., 2000b).

## 2.4 Somatoforme Störungen

### 2.4.1 Definition, Diagnosekriterien, Epidemiologie

**Somatisierung** ist ein Syndrom, das als Leitmerkmal durch *multiple physische Symptome, die nicht ausreichend organisch erklärt werden können*, charakterisiert ist (Rief & Hiller, 1998b, S.2). Kapfhammer beruft sich auf Mayou und Sharpe, wenn er von „... Patienten [spricht], bei denen (...) keine organische Krankheit (disease) vorliegt, wohl aber ein Kranksein bzw. Sich-krank-fühlen (illness)“ (Kapfhammer & Gündel, 2001, Einleitung S.2; Mayou & Sharpe, 1995). Patienten mit einem Somatisierungs-Syndrom tendieren dazu, körperliche Symptome zu katastrophisieren, haben eine herabgesetzte Fähigkeit, körperliches Unbehagen zu tolerieren und äußern ein Selbstkonzept des Schwachseins sowie der Unverträglichkeit von Stress (Rief et al., 1998a). Vielleicht gelten Patienten mit Somatoformen Störungen deshalb auch oft als schwierig beim Hausarzt oder als unmotiviert beim Psychotherapeuten, was eine erhebliche Belastung der Arzt-Patient-Beziehung bedeuten kann.

Rief und Hiller unterscheiden zwischen *polysymptomatischen* (z.B. der Somatisierungsstörung oder dem Briquet-Syndrom) und *monosymptomatischen Formen* (wie Globus hystericus, Dysurie, Colon irritabile oder Magenneurose) (Rief & Hiller, 1998b, S.2).

**Epidemiologisch** gesehen haben einzelne Symptome eine Prävalenz von über 30%, während für multidimensionale Syndrome ein Wert von 4 - 11% in der Allgemeinbevölkerung angegeben wird (Escobar et al., 1987; Rief et al., 2001a). Die Prävalenz des Vollbildes der Somatisierungsstörung (DSM-IV) liegt bei kleiner gleich 1% (AWMF, 2001, Leitlinie Somatoforme Störungen 2; Rief & Hiller, 1998b, S.15ff), die Lebenszeitprävalenz der Somatoformen autonomen Funktionsstörung (ICD-10) bei bis zu 25% (Möller et al., 2001, S.254f). Physische Symptome ohne organisches Korrelat stellen also ein *häufiges Krankheitsbild* und eine erhebliche Belastung für ein Gesundheitssystem dar. Mindestens 20% der Arztbesuche lassen sich auf Körpersymptome zurückführen, für die auch langfristig keine medizinische Ursache gefunden werden kann (AWMF, 2001, Leitlinie Somatoforme Störungen 1). Auch „... stationäre Aufnahmen in inneren Abteilungen erfolgen in 20 - 30% aufgrund ‚funktioneller Störungen‘ ...“ (Kirmayer & Robbins, 1991; Senf & Broda, 2000, S.515). Allein die Behandlungskosten sind laut Smith bei Somatisierungspatienten gegenüber Nicht-Somatisieren sechs- bis vierzehn-fach erhöht, dazu kommt eine durchschnittliche Arbeitsunfähigkeit von 7 Tagen pro Monat - im Vergleich zu  $\frac{1}{2}$  Tag in der Allgemeinbevölkerung (Smith et al., 1986).

Bei somatoformen Erkrankungen besteht eine **Frauenwendigkeit** (etwa 65% Frauen und 35% Männer) (Rief & Hiller, 1998b, S.29ff). Mögliche Erklärungen dafür bieten einige Untersuchungen, die Unterschiede in den Schmerzschwellen der Geschlechter feststellten: Bei Frauen findet sich i.a. eine *geringere Schmerzschwelle und -toleranz* und entsprechend kommt es zur Wahrnehmung einer höheren Schmerzintensität als bei Männern (Aloisi, 2002; Kohlmann & Deck, 2002). Aloisi berichtet zudem von vermehrten mit Nozizeption in Verbindung stehenden Reaktionen bei Tieren nach intracerebroventrikulärer Östradiol-Injektion. Lautenbacher kann klare Geschlechterunterschiede beim Druck- und Ischämieschmerz vorweisen sowie schwache beim Hitze- und Elektroschmerz. Für die geringere Schmerzschwelle/-toleranz bei Frauen macht er eine abgeschwächte Schmerzhemmung verantwortlich, räumt aber ein, dass z.B. auch Blutdruck, Menstruationszyklus, Ängste, Hypervigilanz und Reaktionstendenz bei der Schmerzbeurteilung eine Rolle spielen (Lautenbacher, 2002).

Nach v. Uexküll kommt es außerdem zu einer **Abnahme funktioneller Syndrome im Alter**: 1. weil die Beschwerden als Symptome eines organisch-degenerativen Leidens, die im Alter zunehmen, gedeutet werden, 2. weil die Symptome organischer Krankheiten die funktionellen Beschwerden überflüssig machen - im Sinne eines Verlustes des Krankheitswertes (von Uexküll & Köhle, 1996).

**Komorbidität:** Somatoforme Störungen sind am häufigsten mit Depressionen assoziiert mit einer Komorbiditätsrate von 80% für alle Depressionsformen (ca. 60 - 70% für eine Major Depression, 30% für eine Dysthymie), gefolgt von Angststörungen (20 - 50%). Es handelt sich dabei um Daten aus klinischen Stichproben, epidemiologische Daten sind niedriger. Weitere Werte liegen vor für Zwangsstörungen (10 - 20%), Psychotische Störungen (ca. 10%), Alkoholabhängigkeit/-missbrauch (ca. 20%), Drogen- und Medikamentenabhängigkeit (5 - 9%), Essstörungen (ca. 4%) und Persönlichkeitsstörungen (insgesamt ca. 60%, in 37% sogar mehr als eine, besonders häufig vertreten ist dabei die vermeidend-selbstunsichere mit 21%) (Rief & Hiller, 1998b, S.19f).

### Die Diagnosekriterien Somatoformer Störungen nach DSM-IV (Saß et al., 1996):

Als somatoform gelten *Symptome*, die ...

- *nicht vollständig durch einen bekannten medizinischen Krankheitsfaktor bzw. die Wirkung einer Substanz erklärbar sind.*
- *- falls sie in Verbindung mit einem solchen Faktor stehen - über das hinausgehen, was laut Anamnese, Untersuchung und Labor zu erwarten wäre.* Interessant ist dabei, die ggf. auftretende Dichotomie „organisch“ versus „nicht-organisch“ genauer zu betrachten, die z.T. überschätzt wird: *Somatoform also dann „..., wenn die körperliche Erkrankung nicht Schwere, Ausmaß, Vielfalt oder Dauer der körperlichen Beschwerden erklärt“* (Rief & Hiller, 1998b, S.12).
- *nicht auf einer vorgetäuschten Störung oder Simulation beruhen.*

Es gibt folgende *Liste mit 33 Symptomen* aus den vier Bereichen Schmerz- und Gastrointestinale Symptome, Sexuelle und Pseudoneurologische Beschwerden, die im amerikanischen System DSM-IV für die Somatisierungsstörung vorgeschlagen werden:

#### **Schmerzsymptome**

- (1) Kopf- und Gesichtsschmerzen
- (2) Abdominelle Schmerzen
- (3) Rückenschmerzen
- (4) Gelenkschmerzen
- (5) Schmerzen in den Extremitäten
- (6) Brustschmerzen
- (7) Schmerzen im Rektum
- (8) Schmerzhafte Menstruation
- (9) Schmerzen beim Geschlechtsverkehr
- (10) Miktionsbeschwerden

#### **Gastrointestinale Symptome**

- (11) Übelkeit
- (12) Völlegefühl
- (13) Erbrechen (außer während der Schwangerschaft)
- (14) Durchfall
- (15) Unverträglichkeit von verschiedenen Speisen

#### **Sexuelle Symptome**

- (16) Sexuelle Gleichgültigkeit
- (17) Erektions- oder Ejakulationsstörungen

- (18) Unregelmäßige Menstruationen
- (19) Sehr starke menstruelle Blutungen
- (20) Erbrechen während der gesamten Schwangerschaft

#### **Pseudoneurologische Symptome**

- (21) Koordinations- oder Gleichgewichtsstörungen
- (22) Lähmung oder Muskelschwäche
- (23) Schluckschwierigkeiten oder Kloßgefühl im Hals
- (24) Flüsterstimme (Aphonie)
- (25) Harnverhalt
- (26) Halluzinationen
- (27) Verlust der Berührungs- oder Schmerzempfindung
- (28) Sehen von Doppelbildern
- (29) Blindheit
- (30) Verlust des Hörvermögens
- (31) (Krampf-)Anfälle
- (32) Gedächtnisverlust
- (33) Bewusstlosigkeit (anders als einfacher Kollaps)

Das **Vollbild der Somatisierungsstörung (DSM-IV 300.81)** kann diagnostiziert werden, wenn

1. eine *Vorgesichte mit vielen körperlichen Beschwerden* besteht, die (a) *vor dem 30. Lebensjahr begannen und über mehrere Jahre hinweg auftraten* und die (b) *zum Aufsuchen einer Behandlung oder einer deutlichen Beeinträchtigung in wichtigen Funktionsbereichen führten* und
2. mindestens je *vier Schmerzsymptome, zwei gastrointestinale Symptome, ein sexuelles und ein pseudoneurologisches Symptom* aus o.g. Liste vorhanden sind.

Eine **Undifferenzierte Somatoforme Störung** (mit der gleichen Diagnosenummer DSM-IV 300.81) liegt vor, wenn ...

1. eine oder mehrere Beschwerden aus obiger Liste oder Symptome wie Müdigkeit, Appetitlosigkeit, gastrointestinale oder urologische Beschwerden vorhanden sind,
2. dadurch Leiden oder eine Beeinträchtigung in sozialen, beruflichen oder anderen Funktionsbereichen entsteht und
3. die Dauer der Beschwerden *mindestens 6 Monate* beträgt.

Falls Schmerzsymptome im Vordergrund stehen, kann eine *Schmerzstörung* (DSM-IV 307.8) diagnostiziert werden, im Falle vorherrschender pseudoneurologischer Symptome ist an eine *Konversionsstörung* (DSM-IV 300.11) zu denken.

Alle Kriterien des ***Vollbildes der Somatisierungsstörung*** zu erfüllen, ist - wie an der relativ niedrigen Prävalenzrate von unter 1% zu sehen ist - „ein ziemlich schwieriges Unterfangen“. In der Leitlinie Somatoforme Störungen 2 der AWMF heißt es: „Zur besseren Erfassung von Patienten mit multiplen somatoformen Symptomen, die aber nicht die Kriterien einer Somatisierungsstörung erfüllen, wurden mittlerweile neue Klassifikationsvorschläge gemacht wie der sogenannte ‚Somatic Symptom Index SSI (4/6)‘ und die ‚Multisomatoforme Störung‘. Damit gelingt nach derzeitigem Wissen erstmals eine für die Patientenversorgung relevante Charakterisierung mittelschwerer somatoformer Störungen“ (AWMF, 2001, Leitlinie 2). Die DSM-IV-Klassifikation scheint also nicht differenziert genug zu sein, um dem breiten Patientenspektrum gerecht zu werden. Nach Escobar repräsentieren die momentanen Kriterien nicht die Relevanz der Patienten mit multiplen Somatisierungs-Symptomen für das Gesundheitssystem und sind außerdem zu strikt (Escobar et al., 1989). Fink fordert die Miteinbeziehung weiterer Aspekte der Beeinträchtigung: „... merely counting symptoms is not an appropriate way to assess the *severity* of a disorder. An alternative would be to consider aspects of disability, reductions in subject well-being or quality of life caused by the symptoms“<sup>68</sup> (Fink, 1996). Kapfhammer plädiert für eine differenzierte Klassifikation z.B. in Form eines variabler gestalteten *Somatischen Symptom Indexes (SSI)*, um zu verhindern, „(...) dass viele Patienten (...) trotz vergleichbarer Chronizität der subjektiven Beschwerden, psychiatischer Komorbidität, sozialer Behinderung und Auffälligkeiten des Krankheitsverhaltens diagnostisch nicht in die Kategorie einer Somatisierungsstörung aufgenommen werden können“ (Kapfhammer & Gündel, 2001, S.9). Rief und Hiller fanden für eine empirisch hergeleitete Annäherung an die Definition der Somatisierung einen *Cut-off-Wert von 7 - 8 Symptomen* als sinnvolles Maß, um Patienten mit hoher bzw. niedriger Beeinträchtigung differenzieren zu können (Rief & Hiller, 1999)<sup>69 & 70</sup>.

Aus Sicht der AWMF-Leitlinien und entsprechend vieler Experten geht auch die ***ICD-10 Klassifikation der Somatisierungsstörung*** an der Forderung einer „relevanten Charakterisierung mittelschwerer somatoformer Störungen“ vorbei, selbst wenn mit der zusätzlichen Aufnahme der ***Somatoformen autonomen (vegetativen) Funktionsstörung (ICD-10 F 45.3)*** zu den Diagnosen ***Somatisierungsstörung (ICD-10 F 45.0)*** und ***Undifferenzierte Somatoforme Störung (ICD-10 F 45.1)*** auch einzelne Symptome Eingang in das Klassifikationssystem gefunden haben. Die entsprechende Klassifikation somatoformer Krankheitsentitäten der ICD-10 F 45 ist vollständigkeitshalber im Anhang 2 angegeben.

Das A-Kriterium der *Somatoformen autonomen Funktionsstörung* nach ICD-10, also eine vegetativ-funktionelle Erregbarkeit bestimmter einzelner Organe oder Organsysteme, überschneidet sich mit zahlreichen anderen Diagnosen oder gängigen Krankheitsbezeichnungen. Hier eine kleine Aufstellung solcher „*Synonyme*“, nach Organ systemen geordnet: Beim *Herz-Kreislauf-System*: Herzneurose, Da Costa Syndrom, Neurozirkulatorische Asthenie, Hyperkinetisches Herzsyndrom. Im *Oberen Gastrointestinaltrakt*: Magenneurose, Psychogene Aerophagie, Psychogener Schluckauf, Aufstoßen, Funktionelle Dyspepsie, Psychogener Pylorospasmus. Wenn der *Untere Gastrointestinaltrakt* betroffen ist: Flatulenz, Psychogene Blähungen, Reizdarmsyndrom, Nervöse Diarrhoe. Im *Respirationstrakt*: Psychogener Husten, Hyperventilations-Syndrom. Und für den *Urogenitaltrakt*: Funktionelle Miktionsstörung, Psychogene Dysurie oder Reizblase [in Anlehnung an v. Uexküll (von Uexküll & Köhle, 1996)].

Für den klinischen Umgang mit den Patienten beschreibt Deister eine Reihe wertvoller Hinweise auf das Vorliegen einer somatoformen Störung (Möller et al., 2001, S.263):

1. „Typische“ Symptome und multiple Beschwerden in unterschiedlichen Organ systemen
2. Eine affektiv wenig adäquate Beschwerdeschilderung (wortreich, klag sam, pedantisch oder ohne wesentliche affektive Beteiligung)
3. Das zusätzliche Vorkommen „Psychischer Randsymptome“ wie innere Unruhe, Konzentrationsschwierigkeiten, Erschöpfbarkeit, depressive Verstimmung, Angst oder Schlafstörungen
4. Eine „Big chart“, d.h. eine lange Anamnese bzw. Krankengeschichte
5. „Doctor-shopping“ mit häufigem Arztwechsel
6. Einen häufigen Symptom- und Syndromwandel
7. Möglicherweise ähnliche Beschwerden bei nahen Bezugspersonen sowie
8. Die auffällige Diskrepanz zwischen objektiven Befunden und subjektiven Beschwerden.

## **2.4.2 Verwandte Syndrome und Differentialdiagnosen**

*Somatoform* und *Somatisierung* sind nur mäßig akzeptierte Termini in anderen medizinischen Fachdisziplinen, in denen eher Begriffe wie „Funktionelle Symptome“, „Psychosomatisches Syndrom“, „Psychovegetatives Erschöpfungssyndrom“ und ähnliches verwendet werden, oder der Hauptfokus auf bestimmte Subsyndrome gerichtet ist, wie beim Colon irritabile (Gastroenterologie), der Fibromyalgie (Rheumatologie), dem Chronic-Fatigue-Syndrom oder der Neurasthenie. Hier sind die wichtigsten dieser den Somatisierungs-Syndromen verwandten Krankheitsbilder zusammen getragen - wenn sie auch z.T. nicht im DSM-IV oder im ICD-10 aufgeführt sind:

### **2.4.2.1 Fibromyalgie-Syndrom (FMS)**

Der Begriff Fibromyalgie(-Syndrom), kurz FMS (ICD-10 M 79.0), wird heute zuallererst in der Rheumatologie verwendet, mehr oder weniger häufig kommen auch folgende *Synonyme* zum Einsatz: extraartikulärer, psychogener, Muskel- oder Weichteil-Rheumatismus, Arthritic Neurosis, Myalgie sowie der von Gowers bereits 1904 geprägte Name Fibrositis (Leibing & Schüßler, 2001).

Hahn definiert das FMS als „*Komplexes Schmerzsyndrom mit chronischen multilokulären Schmerzen im Bereich der Muskulatur, des Bindegewebes und der Knochen, gekennzeichnet durch typisch lokalisierte schmerzhafte Druckpunkte und gleichzeitig bestehende psychische, neurologische, vegetative und funktionelle Störungen ohne erkennbare organische Ursache*“ (Hahn, 1997). Betroffen sind 2 - 3% der Bevölkerung, überwiegend Frauen (im Verhältnis von ca. 7 : 1 gegenüber Männern) vor allem im mittleren Alter mit einem Erkrankungsbeginn mit etwa 26 - 35 Jahren, allerdings einem 2. Gipfel mit 50 – 60 Jahren. Bis zur Diagnose vergehen durchschnittlich 9 Jahre (Hahn, 1997; Leibing & Schüßler, 2001, S.171). Als „Risikofaktoren“ wurden ferner soziale Isolation und geringes Einkommen festgestellt. Bei der Beantwortung der Frage der *Ätiopathologie* „beißt sich die Gemeinschaft der Wissenschaftler die Zähne aus“. Unter anderem für die folgenden Erklärungsansätze gibt es jeweils Hinweise, die entsprechend heftig diskutiert werden: autoimmun, konstitutionell, endokrin, psychogen, posttraumatisch, Schlafstörung, Fettsucht, Haltungsinsuffizienz, Mikrotraumata, Stoffwechselstörung, postinfektiös u.v.a. (Leibing & Schüßler, 2001, S.171).

Vom American College of Rheumatology (ACR) gibt es Kriterien für die Diagnosestellung einer **Fibromyalgie**. Diese sog. **ACR-Kriterien** (Leibing & Schüßler, 2001, S.171; Wolfe et al., 1990) sind:

1. Spontaner Muskelschmerz im Verlauf von Sehnen und Muskelansätzen mit typischer stammnaher Lokalisation, die über mindestens 3 Monate in drei verschiedenen Regionen (obere und untere Extremität, Wirbelsäule, Thorax) auftraten - Leibing spricht in diesem Zusammenhang von einer generalisierten **diffusen muskuloskeletalen Schmerhaftigkeit**, die oftmals als ein „Es tut mir überall weh“ beschrieben wird und sich während Freizeit, Ablenkung oder Urlaub häufig bessert oder gar verschwindet.
2. **Druckschmerz** an mindestens 11 der 18 typischen Schmerzpunkte, den sog. **Triggerpunkten** oder „tender points“ (mittels Druckdolorimetrie oder digitaler Palpitation mit ca. 4 kp/cm<sup>2</sup>, welche eine sichtbare Schmerzreaktion auslöst). Es gibt 18 solcher „tender points“ (9 pro Körperhälfte) (s. Abb. 21):

1. Am Ansatz der suboccipitalen Muskeln (okzipitaler Ansatz des M. trapezius)
2. Zwischen den Querfortsätzen C<sub>5</sub>/C<sub>7</sub> (Mm. intertransversarii)
3. In der Mitte des oberen Randes des M. trapezius
4. Am Ursprung des M. supraspinatus am medialen Skapularand
5. An den Knochen-Knorpel-Grenzen der 2. Rippe (sternocostale Syndesmosen des 2. ICR)
6. 2 cm distal des Epicondylus lateralis humeri
7. In der Regio glutaea (oberer äußerer Quadrant)
8. Am Trochanter major sowie
9. Im medialen Bereich, d.h. am Fettpolster (Hoffa-Fettkörper) des Kniegelenks

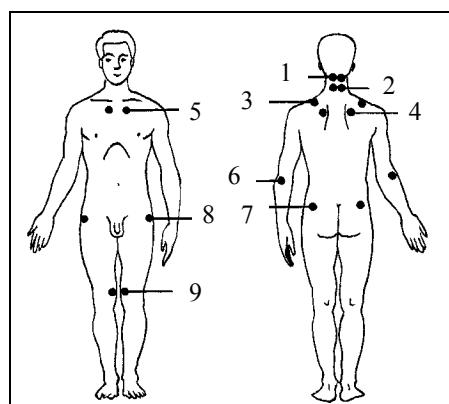


Abb. 21: Triggerpunkt-Lokalisation  
(modifiziert nach Pschyrembel, 1994, S.468)

3. Fehlende Schmerzreaktion an **Kontrollpunkten**

4. Begleitende ***vegetative und funktionelle Störungen*** (mit 7 von 14 Symptomen)

**Vegetativ: 3 von 7**

- a. Kalte Akren
- b. Trockener Mund (Sicca-Symptomatik)
- c. Hyperhidrosis
- d. Dermographismus
- e. Spannungskopfschmerzen/Migräne
- f. Tremor
- g. Schwindel/Orthostasebeschwerden

**Funktionell: 4 von 7**

- a. Schlafstörungen
- b. Gastrointestinale Beschwerden
- c. Globusgefühl
- d. Funktionelle Atembeschwerden (z.B. Reizhusten)
- e. Par- und/oder Dysästhesien
- f. Funktionelle kardiale Beschwerden (z.B. Herzrasen, Palpitationen)
- g. Dysurie und/oder Dysmenorrhoe

Leibing berichtet zudem von häufig auftretender subjektiver Morgensteifigkeit und Schwellungen (v.a. der Hände) beim FMS (Leibing & Schüßler, 2001, S.171).

5. ***Psychopathologische Befunde***, seelische und/oder Verhaltensauffälligkeiten (wie Leistungsabfall, Konzentrationsstörungen und ähnliches)
6. ***Normale Befunde der gängigen Laboruntersuchungen*** (Leukozyten, BKS, ...)

***Therapeutisch*** wird meist polypragmatisch behandelt, d.h. mit physikalischen Maßnahmen, Entspannung, Psychotherapie und - bisher eher mit mäßigem Erfolg - mit Antidepressiva, z.B. 10 – 50 mg Amitriptylin, das ja auch eine schmerzmodulierende Wirkung besitzt (Benkert & Hippius, 2000, S.17; Fishbain et al., 1998; Hahn, 1997). Leibing schreibt: „Insgesamt gilt (...) für die Behandlung des FMS, dass es keine befriedigende allein medikamentöse Behandlungsmöglichkeit gibt“ (Leibing & Schüßler, 2001, S.180). Bezuglich der ***Prognose*** wird von Spontanremissionen, häufig aber auch rezidivierenden und chronisch progredienten Verläufen berichtet (Hahn, 1997). Gewisse Therapieerfolge sind auch nach sportlicher Ertüchtigung (Busch et al., 2002) sowie nach Akupunktur- (Sandberg et al., 2004) und homöopathischer Behandlung (Bell et al., 2004) belegt. Eine Studie, die Wirkfaktoren zur FMS-Remission untersuchte, berichtet von fünf Frauen, die ungeachtet einer spezifischen Behandlung aus Widerstand gegen die Krankenrolle und gegen eine entsprechende Stigmatisierung den Schmerz als Warnsignal bei zuviel Stress nutzten, sowohl ihre Lebensziele als auch ihre täglichen Verpflichtungen änderten und diese mehr in Einklang mit ihrem Selbstbild brachten (Mengshoel & Heggen, 2004).

#### 2.4.2.2 Chronic-Fatigue-Syndrom (CFS oder Chronisches-Müdigkeits-Syndrom)

Seit Mitte der 80er Jahre stellt das Chronische Müdigkeits-Syndrom eine „Modediagnose“ dar, mit *Synonymen* wie Encephalomyelitis benigna myalgica, Myalgische Enzephalomyelitis (ME) oder Postvirales Ermüdungssyndrom. Es ist auch in der ICD-10 aufgeführt (ICD-10 G 93.3).

Zudem wurden **Diagnosekriterien** von der International Chronic Fatigue Syndrome Study Group entwickelt, modifiziert durch das Center for Disease Control (**CDC**), hier zitiert nach Csef (Csef, 2000; Fukuda et al., 1994). Es wird zwischen Hauptkriterien (die alle erfüllt sein müssen) und Nebenkriterien (von denen vier vorhanden sein müssen) unterschieden:

**Hauptkriterien:** Persistierende Müdigkeit oder leichte Ermüdbarkeit (zu beachten ist dabei der Akzent, den der/die PatientIn auf Ermüdbarkeit und Schwäche legt)

- Mindestens 6 Monate dauernd
- Neu aufgetreten
- Nicht durch eine andere Krankheit erklärbar
- Nicht Folge einer chronischen Belastungssituation
- Durch Bettruhe nicht deutlich zu beheben und
- Deutliche Reduktion der Leistungsfähigkeit

**Nebenkriterien** (mindestens 4):

- Halsschmerzen
- Schmerzhafte zervikale oder axilläre Lymphknoten
- Muskelschmerzen
- Arthralgien
- Neu aufgetretene Kopfschmerzen
- Konzentrations- und Gedächtnisstörungen
- Fehlende Erholung durch den Schlaf
- Verlängerte, mehr als 24 Stunden dauernde Müdigkeit nach früher tolerierten Beanspruchungen

Personen mit CFS scheinen eine normale Körperkerntemperatur zu haben trotz häufigen subjektiven Berichten von subnormaler oder leicht erhöhter Temperatur (Hamilos et al., 1998). Im Vergleich zu Gesunden fanden sich jedoch neuropsychologische Defizite in Gedächtnis- und Konzentrationstests sowie hinsichtlich der Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, der Motorik und im Bezug auf exekutive Funktionen (Busichio et al., 2004).

Csef räumt in seinen Betrachtungen sehr viele Gemeinsamkeiten zwischen FMS und CFS ein, allerdings mit jeweils unterschiedlichen Schwerpunkten: Muskelschmerzen versus Müdigkeit und Erschöpfung (Csef, 2000, S.33).

**Epidemiologische Studien** fanden in Deutschland ca. 300.000 Betroffene mit einem Erkrankungsalter von 20 - 40 Jahren, wiederum mit einem Überwiegen der Frauen, hier 2 - 3 mal häufiger als bei Männern (Grabar, 2002).

Was **Ätiologie und Pathogenese** betrifft, ist die Situation mit der beim FMS vergleichbar: Viele Hypothesen werden diskutiert (Csef, 2000). E. Grabar schrieb 2002 in einem Artikel über das Chronische Erschöpfungssyndrom im Deutschen Ärzteblatt: „Einen Auslöser kennen Wissenschaftler bisher nicht“. Es scheint sich um ein „...Zusammenspiel von verschiedenen Faktoren“ zu handeln: Infektionen, Toxine, seelische Konflikte ...? Eine „Aktivierung der Immunabwehr [...] mit verstärkter [...] Zytokinsekretion (...). Die Konzentration der Zytokine im Serum könne somit ein guter Marker für das CFS sein (...). Ein Zusammenspiel zwischen fehlgesteuertem Immunsystem und einer Infektion mit Viren oder Bakterien liegt nahe. Insbesondere Herpesviren (EBV, HHV-6, CMV<sup>71</sup>), Enteroviren und Retroviren (...), auch Mycoplasmen (...), Chlamydien, Borrelien, Legionellen und Salmonellen stehen unter Verdacht. Für die Muskelschmerzen gibt es folgende Erklärungsversuche: Toxine von Staphylokokken (...), [vermehrter Abbau von] Glucose (...) über die anaerobe Glykolyse zu Milchsäure (...), ATP-Mangel (...), Allergien“ (Grabar, 2002). Auffallend sind bei 50 - 80% der CFS-Patienten frühere oder aktuelle psychische Störungen (Möller et al., 2001, S.266). M. Sharpe, ein britischer CFS-Experte, stellte in einem Vortrag fest (Sharpe, 1997): „... the patient's complaints are somatic, but (...) the physician can find no evidence of disease“<sup>72</sup>. Sharpe unterscheidet eine medizinische Herangehensweise mit dem Titel „organic disease of ‚functional‘ nature“<sup>73</sup> sowie eine psychiatrisch-psychologische Annäherung an die Frage der Ätiologie, welche er unter dem Namen „psychological disorder presenting atypically“<sup>74</sup> zusammenfasst. Dabei verweist er auf das Konzept Somatoformer Störungen: „A useful approach is to sys-

tematically describe the patients' clinical characteristics. Such an approach might include illness beliefs, mood, coping behaviour, physiological state and social situation as well as symptoms. This multidimensional description is the basis of logical approaches to treatment”<sup>75</sup>. Eine Behandlung kann danach darin bestehen, u.a. mittels kognitiver Verhaltenstherapie das Krankheitsverständnis und die Interpretationen der Beschwerden zu hinterfragen und neu zu bewerten sowie Aktivitätenaufbau zu fördern. Gewisse Behandlungserfolge wurden auch unter niedrigen Dosen trizyklischer Antidepressiva (bis 75 mg/Tag) oder SSRI (Selektiven-Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern) berichtet (Benkert & Hippius, 2000, S.18).

#### 2.4.2.3 Umweltbezogene Körperbeschwerden (UBK)

Laut AWMF-Leitlinien (AWMF, 2001, Leitlinie 9) steht UBK als Oberbegriff für eine Reihe definitionsgemäß ähnlicher Symptomenkomplexe. Dazu gehören Krankheitskonzepte wie

- das **Multiple-Chemical-Sensitivity-Syndrom (MCS** oder Chemisches Hypersensitivitäts-syndrom), das vor ca. 40 Jahren in den USA beschrieben wurde
- die **Idiopathic Environmental Intolerance (IEI)**<sup>76</sup> oder
- das **Sick-Building-Syndrome (SBS)**<sup>77</sup>, möglicherweise infolge ungenügender Klimatisierung von Räumen.

Überschneidungen bestehen mit sog. *Amalgam-bezogenen Beschwerden*, sog. *elektrischer Hypersensitivität*, Beschwerden nach Exposition mit Holzschutz- oder Lösungsmitteln, Insektiziden, Schwermetallen u.ä. (alle nicht Gegenstand der ICD-10 oder des DSM-IV). In der Laienpresse werden derartige Störungsbilder z.T. auch als *Ökohysterie* und *Ökohypochondrie* oder *20th century disease* bezeichnet.

Umweltbezogene Körperbeschwerden liegen laut *AWMF-Leitlinien*<sup>78</sup> vor, wenn ...

- der Betroffene über verschiedene *körperlich attribuierte Beschwerden* spezifischer (z.B. Schleimhautirritationen) oder unspezifischer Art (z.B. Müdigkeit) klagt
- er die *Ursache der Beschwerden in der Umwelt sieht* - verbunden mit Ängsten hinsichtlich des weiteren Beschwerdeverlaufs speziell bei anhaltender Exposition und
- er sich zur Abklärung (wiederholt) an Ärzte wendet, die Untersuchung aber *keinen Nachweis einer Exposition* erbringt.

Csef spezifiziert den typischen **MCS-Beschwerdekplex** wie folgt (Csef, 2000, S.34f):

- *ZNS-Symptome*: Kopfschmerzen, Müdigkeit, allgemeine Schwäche, Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen, Schlafstörungen, Schwindel und Ohnmacht
- *Reiz-Symptome*: z.B. Augenbrennen oder Reizhusten und
- *Gastrointestinale Symptome*: z.B. Völlegefühl, Blähungen, Durchfälle oder Bauchkrämpfe.

Zur **Ätiologie** schreibt Csef weiter: „Hinter Umweltängsten, „Umweltkrankheiten“ und Vergiftungsängsten verbergen sich nicht selten psychische Störungen: In den meisten Fällen liegt *keine Intoxikation* vor“, d.h. beim Biomonitoring oder bei Schadstoffmessungen in der Wohnung und am Arbeitsplatz finden sich *keine* nachweisbaren Belastungen, obwohl der Autor im gleichen Zug Lö-

sungsmittel, Pestizide, Holzschutzmittel, einige Schwermetalle, PCB<sup>79</sup> und Dioxine als prinzipiell neurotoxische Substanzen kennzeichnet. Csef nennt entsprechend zwei Möglichkeiten für die „Entstehung“ der Störung: Entweder führt das Umweltsyndrom zu psychischen Störungen oder (primär) psychische Störungen werden irrtümlich auf Umweltgifte zurückgeführt. Bailer beschreibt beim MCS bzw. der IEI jeweils erhöhte Angstskalen, Umweltsensibilitäts-Skalen und Skalen zu Kognitionen über Körper und Gesundheit sowie eine starke Assoziation mit der Diagnose Somatoforme Störung (Bailer et al., 2002).

Über grundsätzliche Schwierigkeiten bei der Behandlung berichtet Rudolf: Die Ursache wird ja in der Umwelt (häufig am Arbeitsplatz) gesehen (z.B. in Form von „Elektrosmog“), dabei ist selten eine Objektivierung der Ursachenattribution möglich. Häufig kommt es zu phobisch anmutendem Vermeidungsverhalten, das wiederum leider oftmals auf explizite Empfehlungen entsprechender Behandler bzw. Unterstützer zurückgeht (sog. „Iatrogene Phobie“). Mögliche psychische Hintergründe für die Beschwerden werden hingegen abgelehnt, es bestehen Ängste hinsichtlich des weiteren Beschwerdeverlaufs, speziell bei anhaltender Exposition (Rudolf, 2000, S.311f). Ein guter Therapieansatz besteht grundsätzlich in Beratung und „Re-Exposition“.

#### **2.4.2.4 Burn-out-Syndrom (Syndrom des „Ausgebrannt-seins“)**

Das Burn-out-Syndrom ist ebenfalls „in“, ja geradezu in aller Munde und auch im ICD-10 als Zustand Z 73.0 aufgelistet. Es wird beschrieben als anhaltende Stressreaktion auf arbeitsbezogene Belastungen, typischerweise bei Menschen in helfenden und pflegenden Berufen (bis 20%) [und besonders auch bei Lehrern], welche sich in Form psychischer (z.B. Hilf-/Hoffnungslosigkeit) und körperlicher Symptome (wie Erschöpfung, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Herzbeschwerden oder sexuellen Problemen) äußert (Möller et al., 2001, S.266f).

Auch die Laienpresse beschäftigt sich viel mit diesem Thema. So DIE ZEIT in einem Artikel mit dem Titel „Au weia, Tupaia“, der über Forschungen am deutschen Primatenzentrum Göttingen an ‚Tupaia belangeri‘, einem Spitzhörnchen (Bahnson, 2003) berichtet: Unter Dauerstress, z.B. wenn ihnen die Fluchtmöglichkeit einem überlegenen Tier gegenüber genommen wird, „entwickeln die Tupaias Symptome, die an jene (endogen) depressiver Menschen erinnern: Sie wirken lustlos, apathisch, schlafen schlecht, bewegen und pflegen sich wenig, leiden an Appetitstörungen.“ Es konnte bei diesen Tieren eine erhöhte Aktivität der HPA-Achse festgestellt werden, im Urin 2 - 5-fach über Norm erhöhte Cortisolwerte und 2 – 3-fach erhöhte Noradrenalinmetaboliten, außerdem eine reduzierte Empfänglichkeit von Serotonin-Rezeptoren sowie eine Schrumpfung des Hippocampus-Volumens. E. Fuchs vom Deutschen Primatenzentrum Göttingen: „Offenbar gibt es Grundmuster der Stressreaktion, die bei allen Säugern neurobiologisch sehr ähnlich verlaufen.“ - „Als Beispiel für modernen Dauerstress nennt Fuchs das Burn-out-Syndrom etwa bei Krankenschwestern oder Pflegern im Altenheim. (...) Vor allem das Gefühl, den Problemen hilflos ausgeliefert zu sein, sei dauerhaft schwer zu ertragen. (...) Wie ein unterlegener Tupaia.“

#### 2.4.2.5 Reizdarmsyndrom (RDS)

Auch das Reizdarmsyndrom (ICD-10 K 58.9 bzw. DSM-IV 564.1) hat einige Namenskollegen, so **Colon irritabile** und im angloamerikanischen Sprachraum *Irritable-Bowel-Syndrome* (IBS) oder *Functional-Bowel-Disorder* (FBD). Im psychiatrisch-psychotherapeutischen Jargon wäre es am ehesten in der Kategorie „Somatoforme autonome Funktionstörung des unteren Gastrointestinaltraktes“ (ICD-10 F 45.33) anzusiedeln.

Diagnosерichtlinien sind die sog. **Rome-II-Kriterien** (Cuntz, 2000, S.46; Thompson et al., 1989). Danach ist die Diagnose gerechtfertigt, wenn mindestens für 3 Monate dauerhaft oder rezidivierend auftreten:

1. Abdominelle Schmerzen oder Unwohlsein, welche sich durch Stuhlgang bessern und/oder mit einer Änderung der Stuhlconsistenz und/oder -frequenz einhergehen *und*
2. Mindestens zwei der folgenden Symptome an/bei einem Viertel aller Tage/Stuhlgänge:
  - Veränderte Stuhlfrequenz (< 3 Defäkationen/Woche oder > 3/Tag)
  - Veränderte Stuhlconsistenz (hart bzw. wässrig-breiig)
  - Veränderte Defäkation mit Drang oder Druckgefühl bei der Defäkation
  - Peranaler Abgang von Schleim
  - Blähungen oder Spannungsgefühl im Abdomen

Die Prävalenzrate wird zwischen 12 und 20% in der Bevölkerung angegeben, davon 60 - 80% Frauen. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr, die Mehrheit definiert die Symptome selbst allerdings *nicht* als Krankheit, weshalb hier das Inanspruchnehmen ärztlicher Hilfe als wichtiges psychopathologisches Unterscheidungsmerkmal dienen kann (Langkafel et al., 2001, S.146).

#### 2.4.2.6 „Briquet-Syndrom“

Schon 1859 wurde vom französischen Arzt Paul Briquet ein ***polysymptomatisches Erscheinungsbild der Hysterie*** beschrieben, das sich in Form von Hyper-, Par- und Anästhesien, Spasmen, Anfällen, Paresen, Paraplegien sowie abnormalen Veränderungen der Muskelkontraktion, der Respiration und Sekretion äußern kann<sup>80</sup>. Als ätiologisch relevant bezeichnete der Beschreiber u.a. junge Frauen, ein affektiv-suggestibles Temperament, eine positive Familienanamnese, eine niedrige soziale Klasse, Migration und Sexualstörungen. J.M. Charcot beschrieb 1872 die Hysterie als quasi-neurologische Krankheitseinheit. P. Janet prägte 1889 den Begriff „Dissoziation“. J. Breuer und S. Freud führten 1893 den Konversionsbegriff ein und meinten damit eine Kompromisslösung für Triebkonflikte, die so einen Symbolausdruck finden (Kapfhammer & Gündel, 2001, S.5f).

Das Briquet-Syndrom ist sozusagen als eine Art Vorläufer der Somatisierungsstörung anzusehen. Guze spricht von einer ***Neudeinition des Hysteriekonzeptes*** (Guze et al., 1972). In der Tradition des Briquet-Syndroms stehen im modernen psychodiagnostischen Sprachgebrauch die Konzepte der *Konversionsstörung* (ICD-10 F 44; DSM-IV 300.11) oder *pseudoneurologischer Symptome* im Rahmen somatoformer bzw. funktioneller autonomer Störungen (s. Kap. 2.4.1).

#### **2.4.2.7 Neurasthenie (Erschöpfungssyndrom)**

Die Neurasthenie ist im ICD-10 *wieder* eine Diagnose geworden (ICD-10 F 48.0), charakterisiert durch folgende Merkmale:

- *Kulturelle Unterschiede* - laut Morey ist die Neurasthenie z.B. ausgesprochen stark in den Ländern der ehemaligen Sowjetunion sowie in ostasiatischen Ländern wie China verbreitet (Morey & Kurtz, 1996)
- (1) *Geistige Ermüdbarkeit* (ablenkende Assoziationen, Konzentrationsschwäche, ineffektives Denken) und abnehmende Arbeitsleistung oder Effektivität bei der Bewältigung täglicher Aufgaben *oder* (2) *Körperliche Schwäche und Erschöpfung* nach nur geringer Anstrengung, begleitet von (muskulären) Schmerzen und der Unfähigkeit, sich zu entspannen
- *Weitere mögliche Symptome*: Schwindelgefühl, Spannungskopfschmerz, allgemeine Unsicherheit, Sorge über abnehmendes Wohlbefinden, Reizbarkeit, Freudlosigkeit, Depression, Angst, Insomnie oder Hypersomnie.

Manche Autoren sprechen von einer „Renaissance der alten Neurasthenie im Gewande neuer Ätiologieüberlegungen“ (Greenberg, 1990; Kapfhammer & Gündel, 2001; Wessely, 1990).

Farmer und Holmes stellen eine weitgehende Übereinstimmung (etwa 97% Überschneidung) mit den Kriterien für das CFS fest (Farmer et al., 1995; Holmes et al., 1988).

#### **2.4.2.8 (Traditionelles) Konzept der larvierten (somatisierten) Depression**

Bei diesem Konzept wird die *Depression „..., vitalisiert‘ im oder am Leib erlebt. (...) Sie ist durch diffuse/multiple körperliche Beschwerden und Missemmpfindungen (...) gekennzeichnet“, u.a. „Appetitlosigkeit mit Gewichtsverlust, Obstipation, Schlafstörungen, Libidomangel oder andere Vitalstörungen wie Abgeschlagenheit, Enge-, Druck- und Schweregefühl in Kopf, Brust und Extremitäten“* (Möller et al., 2001, S.83f). Entscheidendes differentialdiagnostisches Kriterium ist laut Möller im Vergleich zur Somatoformen Störung, „.... dass bei einer primär sich körperlich äußernden, larvierten Depression die Symptome depressive Stimmung, Interesse-/Freudlosigkeit und/oder Antriebsstörung vorhanden sind“ (Möller et al., 2001, S.92).

#### **2.4.2.9 Eosinophilie-Myalgie-Syndrom (EMS)**

Hierbei handelt es sich um einen dem FMS ähnlichen Symptomenkomplex. Myalgie und Arthralgie treten mit einer ähnlichen Inzidenz wie beim FMS (81%) auf. Antikörper gegen Serotonin, Ganglioside und Phospholipide sind bei beiden Störungen (s. Kap. 2.4.3.2.2) nachweisbar, allerdings mehr T<sub>H</sub>2-Zytokine beim EMS (Barth et al., 1999). Barth vermutet, das EMS könne sich möglicherweise bei primär unter FMS leidenden Personen als allergische Reaktion „auf eine immunogenere L-Tryptophan-Zubereitung“ entwickeln. Das EMS scheint durch „kontaminiertes L-Tryptophan“ verursacht zu sein.

#### **2.4.2.10 Andere Begriffe, Normvariante, Fazit und Differentialdiagnosen**

**Weitere Begriffe:** Die Liste sei noch durch einige weitere Synonyme, z.T. veraltete Begriffe bzw. klinische Syndrome, die im gegebenen Zusammenhang relevant erscheinen mögen, ergänzt: *einige „Nahrungsmittelunverträglichkeiten“; Sympathikotonie - Vagotonie; Sympathische Hypertonie; Vegetative Areflexie, - Dystonie, - Stigmatisation, - Neurose oder - Ataxie; Vegetativ-endokrines Syndrom; Organneurosen; Funktionelle Erkrankung; Psychogene Syndrome; Somatisierung (von Uexküll & Köhle, 1996). Auch „Gulf War Illnesses“<sup>81</sup> (Zavestoski et al., 2004) finden sich aktuell in der Literatur.*

**Oder eine Normvariante ...?** *Körperliche Beschwerden ohne (ausreichendes) organisches Korrelat (wie Muskelschmerzen, Müdigkeit, Magen-Darm-Beschwerden oder Stimmungsschwankungen) sind sehr häufig in der (gesunden) Allgemeinbevölkerung.* Wenn sie lange dauern und schwer sind, werden sie zur „Somatisierung“ nach internationalen Diagnosekriterien, aber die meisten Fälle stellen sich nicht als psychische oder psychiatrische heraus (Eriksen et al., 2002). Ein *Rheumatologen-Spruch* lautet: „Wenn Du mit über 50 morgens aufwachst und keine Beschwerden hast, kannst Du davon ausgehen, dass Du tot bist.“ (mündlich überliefert)

Nach Kirmayer und Young sind „körperliche Beschwerden [zudem] weltweit die häufigste Ausdrucksform für emotionalen Distress“ (Kirmayer & Young, 1998). Man denke an das „eher“ theatrale Klagen über Schmerzen und andere körperliche Beschwerden im Mittelmeerraum. Entsprechend legt Kirmayer auch viel Wert darauf, den **kulturellen Kontext** und somit die Bedeutung somatoformer Beschwerden z.B. bei der Klassifikation der Erkrankungen zu berücksichtigen. Zum Thema „**Kulturgebundene Syndrome**“ fragt v. Uexküll: „Wenn jede Kultur ihre Medizin erzeugt, erzeugt nicht vielleicht auch jede Kultur ihre Krankheiten?“ (von Uexküll & Köhle, 1996).

**Fazit:** Die meisten Autoren betonen die zum Teil extremen Überschneidungen und Übereinstimmungen zwischen den in diesem Kapitel behandelten Syndromen untereinander und mit Somatoformen Störungen (wie schon in einzelnen Abschnitten angeklungen ist): Buchwald zeigte beispielsweise, dass 70% der FMS- und 30% der MCS-Patienten die CFS-Kriterien erfüllen (Buchwald & Garrity, 1994). Andere Autoren beschreiben Komorbiditätsraten zwischen dem CFS und allen somatoformen/funktionellen Störungen von 27 bis 34% (Farmer et al., 1995; Hickie et al., 1995; Johnson et al., 1996). Cuntz fand bei 70% der FMS-Patienten ein IBS, umgekehrt hatten 65% der IBS-Patienten ein FMS. Und 63% der Mitglieder einer Selbsthilfegruppe für CFS erfüllten die IBS-Diagnosekriterien (Cuntz, 2000, S.47). Hudson schreibt: „Patienten mit einer Fibromyalgie zeigten eine hohe Lebenszeitprävalenz von Migräne, Colon irritabile, Chronischem Müdigkeitssyndrom, Major Depression und Panikstörung sowie eine familiäre Häufung von Stimmungsstörungen“ (Hudson et al., 1985). Heuser berichtete in einem Vortrag mit dem Titel „Fibromyalgie: Eigenständiges Krankheitsbild oder Somatoforme Störung?“, dass in einem Kollektiv von FMS-Patienten 18% das Vollbild einer Somatisierungsstörung nach ICD-10 erreichten (im Vergleich dazu bei Patienten mit chronischer Polyarthritis [cP] nur 4%) und 36% der FMS-Patienten die Diagnosekriterien der Somatoformen autonomen Funktionsstörung erfüllten (bei cP nur 15%). FMS Patienten klagten durchschnittlich über 14,4 körperliche Symptome (cP-Patienten über 8,9). 37% der Patienten mit der Diagnose eines FMS erfüllten zugleich die Kriterien für eine Somato-

forme Störung (Heuser et al., 1999). Während Csef - wie oben beschrieben - auch von ausgeprägten Überschneidungen spricht, gibt es aus seiner Feder allerdings auch eine etwas kritischere bzw. einschränkendere Bemerkung: „Es wäre gewiss eine wissenschaftlich fragwürdige Simplifizierung, wenn man CFS, FM[S] und MCS als Somatisierungsstörungen im Sinne der ICD-10 Klassifikation auffassen würde“ (Csef, 2000, S.35).

Wir wollen in der vorliegenden Arbeit der ***Hypothese einer möglichen gemeinsamen physiologischen Dysfunktionalität*** folgen. Deshalb interessierten uns Forschungsergebnisse zur Pathophysiologie bei FMS, CFS usw. auch deshalb, weil es im Bezug auf Somatisierungs-Syndrome bisher keine entsprechenden Studien gibt.

**Differentialdiagnosen:** Voraussetzung für die Diagnosestellung einer Somatoformen Störung ist selbstverständlich zuallererst der ***Ausschluss einer organischen Erkrankung***<sup>82</sup>. Abzugrenzen ist außerdem natürlich eine ***Simulation***. Der zentrale Unterschied liegt dabei im bewussten Erleben: Ein(e) PatientIn mit somatoformer Störung erlebt seine/ihrе Störung subjektiv aufrichtig, der simulierte Patient täuscht sie bewusst vor (AWMF, 2001, Leitlinie 7). Dazu schreibt Hiller: „Bei den somatoformen Beschwerden handelt es sich keinesfalls um eingebildete oder vorgetäuschte körperliche Beschwerden, sondern die Symptome sind tatsächlich ‚echt‘ vorhanden und werden von den Betroffenen als äußerst unangenehm und beeinträchtigend erlebt.“ (Hiller & Rief, 1997, S.9) Bei der ***artifiziellen Störung*** bzw. dem ***Münchhausen-Syndrom*** erfolgt die Symptombildung ebenfalls bewusst, das zugrundeliegende Motiv des selbstschädigenden Verhaltens ist aber unbewusst (AWMF, 2001, Leitlinie 7). Zu beiden schreibt Kapfhammer: „Im Unterschied zu den vortäuschten (artifiziellen) Störungen oder der Simulation liegt bei ihnen [den somatoformen Störungen] aber keine willentliche Kontrolle der körperlichen Symptomatik vor“ (Kapfhammer & Gündel, 2001, S.14). Weiterhin ist unbedingt (besonders bei gutachterlichen Fragen) auch an eine ***Aggravation*** bzw. ein ***Rentenbegehen*** zu denken. Schließlich gilt es somatoforme Störungen von der ***Hypochondrie*** (ICD-10 F 45.2; DSM IV 300.7) abzugrenzen: Bei letzterer tritt das Leiden an den körperlichen Beschwerden in den Hintergrund. Es geht um die Angst, eine Krankheit zu bekommen. Patienten mit Somatisierungs-Syndromen richten ihre Aufmerksamkeit dagegen mehr auf tatsächlich vorhandene Symptome und deren Auswirkungen und nicht auf befürchtete, noch nicht eingetretene Erkrankungen oder Verschlimmerungen von Symptomen (AWMF, 2001, Leitlinie 1). Um mit G. Uhlenbrück zu sprechen: „Ein Hypochonder ist ein Mensch, der das Gras wachsen hört, in welches er glaubt, beißen zu müssen“ (zitiert nach Trenkle, 2004, S.187).

### **2.4.3 Ätiologische Modelle für „Körpersymptome ohne organisches Korrelat“**

An dieser Stelle wollen wir zwischen ätiopathogenetischen Modellen von Seiten der Psychologie („ohne organisches Korrelat!“) und solchen seitens der Pathophysiologie-Forschung („ohne organisches Korrelat?“) unterscheiden.

### 2.4.3.1 Psychologische Erklärungsansätze

Einen schönen Überblick über ätiopsychopathogenetische Modelle bzw. Risikofaktoren geben Rief und Hiller in ihrem Buch „Somatisierungsstörung und Hypochondrie“ (Rief & Hiller, 1998b, S.29ff), das die Grundlage der folgenden Ausführungen bilden soll. Im Sinne eines multifaktoriellen Ansatzes bestehen folgende Erklärungsmodelle bzw. Störungstheorien:

1. **Genetische Prädisposition** mit einer gewissen Relevanz familiärer Häufungen *bei multiplen somatoformen Symptomen* (auch in Verbindung mit Alkoholismus und komorbider Soziopathie) (vgl. bei FMS auch Arnold et al., 2004);
2. **Soziodemographische Risikofaktoren**: neben dem „Frausein“ (s.o.) spielen ein *niedriges Bildungsniveau*, die Zugehörigkeit zur *unteren sozialen Schicht, unverheiratet* und *Stadtbewohner* zu sein und - wie wir auch schon gehört haben - die *soziokulturelle Prägung* (Mittelmeerraum, Lateinamerika) eine nicht zu vernachlässigende Rolle;
3. **Kindheitserlebnisse** wie Verlusterlebnisse, Vernachlässigung, aber auch Krankheitserfahrungen bei Familienangehörigen [Kapfhammer spricht von der elterlichen Modellfunktion, was z.B. Kommunikation und Konfliktbewältigung betrifft (Kapfhammer & Gündel, 2001, S.20f)] oder aber körperliche Missbrauchserfahrungen sind mögliche Risikofaktoren: Hier besteht - wie unschwer nachzuvollziehen ist - im Besonderen ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für chronische Unterbauchschmerzen, funktionelle Dyspareunie (Schmerzen beim Geschlechtsverkehr), geringes sexuelles Verlangen und Orgasmusstörungen;
4. **Traumatische Erfahrungen im Erwachsenenalter** können als auslösendes Element wirken. Dieser wie auch Punkt 3 kämen dem psychoanalytischen Modell einer „... „Übersetzung“ unbewusster Konflikte in Körpersprache“ unter Einsatz u.a. des Abwehrmechanismus der Verschiebung am nächsten (Möller et al., 2001, S.255f);
5. **Prädisponierende Persönlichkeitszüge** werden diskutiert: Da gibt es einmal das (allerdings bislang nicht klar belegte) **Konzept der Alexithymie**. Unter dieser wörtlich übersetzten „*Lesestörung der Gefühle*“, die Bräutigam als „Emotionales Analphabetentum“ bezeichnet (Bräutigam, 1978), versteht man „eine eingeschränkte Fähigkeit, Affekte zu identifizieren und zu beschreiben“. Laut Schaible ist dies eher im Sinne eines *Defizitmodells* als eines *Hemmungsmodells* zu verstehen, d.h. „alexithyme Patienten verfügen über ein weniger differenzieretes Konstruktionsystem für die Unterscheidung zwischen Emotionen“, nicht so sehr über eine geringe Emotionsakzeptanz (Schaible et al., 1999). Rief und Hiller beschreiben „Alexithymie-Kranke“ als „Personen, die Schwierigkeiten bei der Wahrnehmung und dem Ausdruck von Gefühlen haben, Emotionen und körperliche Sensationen nur schlecht unterscheiden können und insgesamt wenig Imagination und Phantasie entwickeln“ (S.31f). Laut Kapfhammer steigt „... mit dem quantitativen Ausmaß eines Somatisierungsverhaltens (...) der Alexithymie-Score“ (Kapfhammer & Gündel, 2001, S.25). Geht man von diesem Konzept aus, so Schaible, sollten in der Psychotherapie Lernprozesse zur Differenzierung und Benennung von Gefühlen zielführender als katharsisorientiertes Arbeiten an emotionalen Blockaden sein (Schaible et al., 1999). Wie erwähnt (Kap. 2.4.1), ist mit Somatisierung zudem besonders eine **asthenisch-selbstunsichere Persönlichkeitsstruktur** vergesellschaftet (Möller et al., 2001, S.256).

6. Weiterhin konnten gestörte Aufmerksamkeit-Prozesse bzw. ein sog. ***Interozeptiver Wahrnehmungsstil*** bei Somatisierern festgestellt werden. Man spricht auch vom ***Konzept der Somatosensorischen Verstärkung*** („***Somatosensory Amplification***“): „Danach besteht die interindividuell sehr unterschiedlich ausgeprägte Neigung, körperliche Empfindungen als intensiv, schädlich und beeinträchtigend zu erleben, unangenehme Körperempfindungen besonders zu beachten und sie eher als pathologische Zeichen und nicht als normale physiologische Reaktionen zu interpretieren.“ Die Patienten haben mehr Ängste vor Altern und Tod, legen mehr Wert auf Gesundheit und äußeres Erscheinungsbild und reagieren bei Krankheit oder Verletzungen empfindlicher, außerdem interpretieren sie unklare körperliche Symptome eher als ernsthafte Krankheitszeichen (Barsky, 1992; Rief & Hiller, 1998b, S.32f). Von manchen Autoren wird in diesem Zusammenhang auch der Begriff der ***Hypervigilanz*** verwendet (Crombez et al., 2004; Dohrenbusch, 1999). Eine solche selektive Aufmerksamkeitslenkung ist wahrscheinlich sehr vielen Medizinstudenten als „episodenhafte Hypochondrie“ bekannt.
7. Es kommt also häufig zu ***kognitiven Fehlbewertungen***, d.h. zu unrealistischen Einstellungen bezüglich der Körperfunktionen oder im Sinne eines zu engen Begriffes von Gesundheit, z.B. „Ein gesunder Körper ist frei von Beschwerden“. Dadurch entstehen Fehlannahmen über physiologische Zusammenhänge, übertriebene Ansprüche an die heutige Medizin und eine entsprechende Katastrophisierung von Körpersymptomen, welche die Schmerz-Perzeption fördert (Gracely et al., 2004)<sup>83</sup>.
8. Schließlich seien soziale Faktoren genannt wie z.B. der Erhalt oder das Erreichen von Zuwendung, die Vermeidung von Verpflichtungen oder eine Herausnahme aus der Arbeitsbelastung bis hin zur Rente. Hier ist von ***sekundärem Krankheitsgewinn*** die Rede, also auch von der Frage nach der ***Funktionalität*** der Erkrankung und damit von Faktoren, die zur *Aufrechterhaltung der Störung* beitragen.
9. Zu den aufrechterhaltenden Faktoren gehört unbedingt auch - wie wir noch genauer sehen werden - das ***abnorme Krankheitsverhalten*** selbst, da es im Sinne eines „Somatisierungs-Teufelskreises“ wie Öl aufs Feuer wirkt.

In Abb. 22 ist ein ***zusammenfassendes Modell*** (nach Rief & Hiller, 1998b, S.35) dargestellt, das den Aufschaukelungsprozess (Teufelskreis) bei Somatoformen Störungen veranschaulichen soll:

Ausgehend von einmaligen *Auslösern* (wie eine unangenehme Information oder eine durchgemachte Krankheit) oder sich wiederholenden *Triggern* (z.B. physiologische Erregung) kommt es zur vermehrten *Wahrnehmung körperlicher* Reaktionen bzw. zu *Veränderungen* (wie die eines vorübergehenden Anstiegs der Herzfrequenz oder eines Juckens am Arm). Dieses „Symptom“ wird dann *fehlinterpretiert* (als bedrohlich, unerträglich oder nicht beeinflussbar - Beispiele wären: „Meine Kopfschmerzen sind Ausdruck einer schlimmen Erkrankung, z.B. eines Hirntumors“ oder „Mein Herzrasen bzw. -stolpern ist Anzeichen eines Herzinfarktes“). Darauf reagiert der/die Betroffene in zweierlei Weisen: Einerseits kommt es aufgrund der gerade (bewusst oder unbewusst) „getätigten“ Bewertung sowie der erhöhten Aufmerksamkeit auf den eigenen Körper zu

einer weiteren physiologischen Erregung und zur *Symptomverstärkung* (körperliche Empfindungen werden also erst durch die gedankliche Wertung zu Beschwerden). Andererseits etabliert sich durch Gesundheitsängste ein zwar „gut gemeintes“, jedoch äußerst problematisches *abnormes Krankheitsverhalten* (Rief et al., 1998a). Beides mündet in die Symptom-Straße und besitzt somit eine aufrechterhaltende, amplifizierende Funktion (Salkovskis & Warwick, 1986).

Diesem Aufschaukelungsprozess

von katastrophisierenden Bewertungen, Aufmerksamkeitsfokussierung und verstärkter Körperwahrnehmung liegen ständige Lernprozesse des Autonomen Nervensystems (ANS) zugrunde: Funktionen des ANS können gelernt und verlernt werden.

*Abnormales Krankheitsverhalten* (KV) meint Aspekte wie Überbesorgnis bezüglich einer Erkrankung, die exzessive Suche nach medizinischer Hilfe (mit Begriffen wie *Doctor-Shopping* oder *Arztnomadentum* belegt), Ärzte dazu zu drängen, unnötige medizinische Untersuchungen durchzuführen bzw. zu veranlassen oder unnötige Medikamente einzunehmen; darüber hinaus auch die *Vermeidung körperlicher Anstrengung*, *Krankheitstage* oder die Entwicklung einer physischen Dekonditionierung und von *Schonverhalten*, auch in Form einer Reduktion von Freizeitunternehmungen und sozialen Kontakten (Pilowsky, 1969). Das KV zeigt nur eine geringe Korrelation zur medizinischen Schwere der Störung, scheint aber hochgradig von Einstellungen und anderen kognitiven Aspekten abhängig zu sein (Petrie et al., 1996; Sensky et al., 1996).

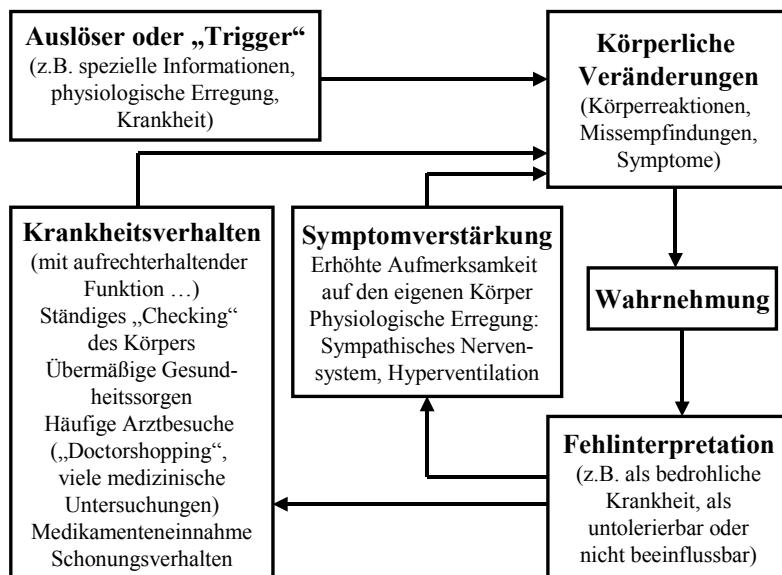


Abbildung 22: Störungsmodell der somatoformen Störungen – nach Rief und Hiller (Rief & Hiller, 1998b, S.35)

#### 2.4.3.2 Bisherige Forschungsergebnisse zu pathophysiologischen Aspekten

Trotz der Amplifikationstheorien fand man in bisherigen Studien doch auch „etwas Organisches“. So schreibt Rief: „The classification criterion requiring that no medical condition can fully explain the symptoms may be misleading. All somatoform symptoms are accompanied by a variety of central, autonomic and peripheral physiological changes; they are not ‚just in mind‘ but have biological correlates“<sup>84</sup> (Rief & Hiller, 1998a, S.531). Diese (bisher gefundenen) biologischen Korrelate wollen wir uns im folgenden Kapitel ansehen. Weil es aber noch so gut wie keine Literatur zu Somatoformen Störungen selbst gibt, wohl aber zu verwandten Syndromen (in erster Linie FMS und CFS, z.T. MCS und IBS), möchte ich im folgenden Überblick vorwiegend auf die „verwandten Störungen“ zurückgreifen. Dabei soll zwischen endokrino- und immunologischen Daten, Ergebnissen zum Aminosäurehaushalt und weiteren Befunden unterschieden werden.

#### 2.4.3.2.1 Endokrinologische Befunde

Was die **HPA-Achse** bei „Körpersymptomen ohne organisches Korrelat“ betrifft, weisen die meisten Untersuchungen in Richtung eines **Hypokortisolismus**, es scheint jedoch wichtig zu sein, zwischen „Körpersymptomen ohne organisches Korrelat“ *mit und ohne Depression zu unterscheiden*.

Demitrack fand beim CFS einen verminderten Cortisolspiegel und vermutete dahinter eine zentral reduzierte Ausschüttung von CRH (Demitrack et al., 1991).

Auch Ehlert (hier zitiert nach Hiller & Rief, 1997, S.16) stellte fest: Im Gegensatz zur Depression (Hypercortisolismus) „... gibt es bei somatoformen Störungen Hinweise für das Vorliegen von erniedrigtem Cortisol (Hypocortisolismus).“ Die Autorin entwirft dazu folgendes Modell: Chronischer Stress kann zu einer **biphasischen Reaktion der Nebenniere** führen: In einer *ersten Phase* kommt es zum *Hypercortisolismus*, in einer *zweiten Phase* zum *Hypocortisolismus, entsprechend einem Burn-out* mit verschlechterter Problembewältigung. Solch ein Hypocortisolismus, der sich in Form erniedrigten Speichelcortisols nach dem Aufwachen, einem Niedrig-Level-Cortisol-Tagesprofil, einer Cortisol-Suppression schon nach 0,5 mg Dexamethason sowie verringelter Cortisol-Freisetzung im CRH-Test zeigt, konnte beim FMS, dem CFS, bei chronischen Unterbauchschmerzen und der Posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) festgestellt werden.

Von einer **erschöpften HPA-Achse** bzw. Cortisol-Freisetzung bei Somatisierung spricht auch Hellhammer: Höherer psychischer Stress erhöht bei Gesunden den Cortisolspiegel (Blut-Aufwach-Wert, 24-Stunden-Urin). Er berichtet von Untersuchungen bei *Lehrern mit Burn-out-Symptomatik*: Ein niedriger Burn-out-Grad ist mit hohem Cortisol vergesellschaftet, ein hohes Ausmaß an Burn-out hingegen mit einem chronisch niedrigen Cortisol. Bei chronischen Unterbauchbeschwerden ohne organisches Korrelat fand Hellhammer ein relativ erniedrigtes Cortisol und ein ACTH, das sich „nicht so stimulieren ließ“. *Chronischen Stress* sieht er als mögliche Ursache für somatoforme Störungen (Hellhammer, 1997). An anderer Stelle beschreibt Hellhammer bei Schmerzen ebenfalls eine „... verringerte basale Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse. Bei einigen Patienten gibt es zusätzlich den **Verdacht auf eine Glukokortikoid-Hyposensitivität**. Wir gehen davon aus, dass bei diesen Patienten eine verstärkte Vulnerabilität für chronische und traumatische Stressbelastung vorliegt. Nach derartigen Belastungen kommt es (...) womöglich zu einer deutlichen Reduktion der protektiven Wirkungen von Glukokortikoiden, wodurch die Schmerzwahrnehmung sensibilisiert und die Erschöpfungssymptomatik hervorgerufen werden könnten“ (Hellhammer, 1999). Visser stellte andererseits beim CFS eine erhöhte Glukokortikoid-Sensitivität peripherer monozytärer Zellen fest, jedoch ohne Beweis einer veränderten Dichte oder Affinität der Glukokortikoid-Rezeptoren (Visser et al., 2001).

Boehmelt berichtet von zwei interessanten Korrelationen: *Niedrige Cortisolaufwachwerte waren mit vermehrten Schmerzsymptomen assoziiert und relativ hohe Werte mit einer höheren Ängstlichkeit und Depressivität* (Boehmelt et al., 1999).

Gaab unterzog PatientInnen mit CFS einem Insulin-Toleranz-Test (ITT) zur Überprüfung der Integrität der HPA-Achse: Er erhielt dabei eine erniedrigte ACTH-Antwort. Diese zeigte jeweils eine

negative Korrelation zur Dauer und zur Schwere der CFS-Symptomatik, was Gaab als Hinweis auf einen *sekundären Ursprung der HPA-Veränderungen* wertet. Entsprechend sieht er die Notwendigkeit, bekannte Risikofaktoren wie starke Inaktivität, Dekonditionierung und Schlafanomalitäten in eine Erklärung für die Chronifizierung der Symptome mit einzubeziehen (Gaab et al., 2002).

Es finden sich aber auch abweichende Befunde: Crofford berichtet von einer erhöhten HPA-Aktivität (einem physiologischen Hyperarousal) beim FMS, beim CFS allerdings von einer erniedrigten (Crofford, 1998). Ebenso fand Rief bei Somatisierern ein erhöhtes psychophysiologisches Arousal und eine erhöhte Basalsekretion von Cortisol (Rief et al., 1998b). Kapfhammer stellt einen interessanten Vergleich an, indem er diese Untersuchung einer Studie von Heim gegenüberstellt, welcher bei Frauen mit chronischem (nicht-organischem) Unterbauchschmerz eine erschöpfte neuroendokrine Antwort mit niedrigen Cortisol-Ruhewerten fand (Heim et al., 1998). Kapfhammer schreibt: „Interessanterweise lässt sich erstere Subgruppe eher im neuroendokrinen Kontext einer depressiven Störung, letztere aber in dem einer [...] PTBS [...] konzeptualisieren.“ Damit meint er bei der *Major Depression* eine progressive *Desensitivierung der HPA-Achse*, bei der *PTBS* hingegen eine *progressive Sensitivierung* und „möglicherweise [auch] entscheidende Effekte auf nachgeschaltete neurochemische und immunologische Systeme“ (Kapfhammer & Gündel, 2001, S.24). In jedem Fall besteht **der dringende Verdacht, „... dass sich Somatisierungspatienten mit und ohne Depression psychobiologisch unterscheiden“** (Auer et al., 1999).

Eine solche Unterscheidung wurde in einer Studie von Scott vorgenommen: Er erhielt *bei Depressiven höhere Werte* ausgeschiedenen *freien Cortisol*s im Urin (UFC), *bei CFS-Patienten niedrigere* als bei den Kontrollpersonen. Allerdings hatten 5 von 21 CFS-Patienten eine komorbide depressive Erkrankung, und diese Subgruppe behielt das UFC-Ausscheidungsprofil der Nur-CFS-Probanden bei. Der Autor vermutet eine andere pathophysiologische Grundlage depressiver Symptome bei CFS (Scott & Dinan, 1998). Dazu würde auch der Befund passen, dass z.B. Fluoxetin auf die depressiven Symptome depressiver CFS-Patienten *keinen Einfluss* hatte (Vercoulen et al., 1996).

Auf **Noradrenalin (NA)** ist eine Untersuchung von Torpy fokussiert: Er maß bei Patientinnen mit FMS ein *erhöhtes Basal-Noradrenalin*. Nach einer *IL-6-Gabe* (3 µg/kg) verzögerte sich bei den FM-Patientinnen die ACTH-Freisetzung, das Plasma-Cortisol unterschied sich aber nicht von Gesunden. Allerdings kam es zu einem *dramatischen Noradrenalin-Anstieg bei den Kranken* (60 - 180 Minuten nach IL-6-Injektion) und zu einer stärkeren Erhöhung der Herzfrequenz bei den Kranken im Vergleich zu den Gesunden (Torpy et al., 2000).

Andere Studien nahmen die **Substanz P** (als Marker der Nozizeption) beim FMS genauer unter die Lupe. Vieles spricht für *erhöhte Werte* dieses Stoffes in Liquor (Genth, 1999), Muskel- und Bindegewebe (Hammel et al., 2002) und im Blut (Bondy et al., 1999; Schwarz et al., 1999).

Dazu passt auch der Befund einer verminderten Aktivität der Propyl-Endopeptidase (PEP), einem Enzym, das für die Inaktivierung schmerz-sensibilisierender und depressions-fördernder Peptide wie z.B. der Substanz P verantwortlich ist, was Therapieversuche mit PEP-Agonisten bei Schmerz- und somatoformen Störungen grundsätzlich sinnvoll erscheinen lässt (Maes et al., 1998a; van West & Maes, 2001).

#### 2.4.3.2.2 Immunologische Befunde

**Fibromyalgie-Syndrom:** Maes beschreibt *erhöhte sgp130-* und *erniedrigte sCD8-Werte* im Serum, signifikant *erhöhte sIL-6R und sIL-1RA* jedoch *nur bei FM-Patienten mit erhöhten Werten* in der Hamilton Depression Rate Scale (*HDRS-Score ≥ 16*). Ein großer Teil der Varianz von sIL-1RA und besonders sCD8 war darüber hinaus durch die HDRS-Werte erklärbar, die Varianz von sIL-6R durch den kombinierten Effekt von Schmerzsymptomatik und HDRS-Score (Maes et al., 1999c). Auch Thompson fand erhöhte sIL-6R- und IL-1RA-Werte *nur bei FM-Patienten, die auch depressiv waren* (Thompson & Barkhuizen, 2003). Gur fand *erhöhte IL-8- und IL-2R-Werte* besonders bei jungen FM-Frauen, ausgeprägtere Befunde dabei bei Patientinnen mit niedrigen HDRS-Scores (Gur et al., 2002a). *Nicht (signifikant) erhöht* waren in seiner Untersuchung Serum-*IL-1 und -6*. *IL-8 war mit der Schmerzintensität verknüpft* (Gur et al., 2002b). Wallace fand *keine Unterschiede* zwischen FM-Erkrankten und Kontrollen bezüglich IL-1β, IL-2, sIL-2R, IL-10, IFN-γ und TNF-α im Serum. Allerdings waren bei ihm *Serum-IL-1RA und IL-8 erhöht*. Das *Serum-IL-6* war *vergleichbar mit* den Werten bei den *Kontrollpersonen*, allerdings in Überständen von in-vitro-aktivierten peripheren Blut-Monozyten bei Patienten mit mehr als 2-jähriger Symptomatik erhöht (Wallace et al., 2001).

So erscheinen die **Untersuchungen zu den Serum-Zytokinen hier wenig einheitlich und aussagekräftig**. Deutlich wird aber wieder, *wie wichtig* wohl eine **Differenzierung zwischen „Somapatienten“ mit und ohne relevante Depression** ist.

Salemi und Thompson machten die Entdeckung verschiedener **Zytokine** (IL-1β, IL-6 und TNF-α) **in der Haut** von (ca. 30% der) untersuchten Fibromyalgie-Patientinnen, nicht jedoch von gesunden Kontrollpersonen, was eine entzündliche Komponente der Schmerzinduktion vermuten lässt. Ebenso mag dieser Befund das Ansprechen auf NSAR bei einer Subgruppe der FM-Patienten erklären (Salemi et al., 2003; Thompson & Barkhuizen, 2003).

Einen weiteren sehr interessanter Forschungsgegenstand und -befund beim FMS stellen darüber hinaus (Auto-)**Antikörper gegen Serotonin** (in ca. 70%), **Ganglioside und Phospholipide** dar (Barth et al., 1999; Klein & Berg, 2002) - vgl. auch Kap. 2.4.2.9.

Auch beim **Chronic-Fatigue-Syndrom** besteht *verhältnismäßig wenig Einigkeit zwischen den Autoren* (Lyall et al., 2003, Review). Und auch hier wurde der Überschneidungs-Aspekt mit depressiven Symptomen häufig vernachlässigt:

Komaroff fand beim CFS u.a. eine *Lympho- und Monozytose*, Leberenzym erhöhungen, unterschiedlich erhöhte Schilddrüsen-Antikörper-Scores, z.T. Hypergammaglobulinämie, eine *erhöhte CD4+/CD8+-Ratio* sowie eine *erniedrigte NKZ-Zytotoxizität* (Komaroff & Goldenberg, 1989). In einer anderen Arbeit wird eine vermehrte LPS-stimulierte Freisetzung von IL-1β, IL-6 und TNF-α in PBMC-Kulturen beschrieben (Chao et al., 1991). Patarca berichtet, dass bei 60% der untersuchten Patienten *mindestens einer der folgenden Immunmediatoren erhöht* war: TNF-α, TNF-β, IL-1α, IL-2, sIL-2R, Neopterin <sup>85</sup>. Signifikante Unterschiede zwischen Kranken und Kontrollen waren jedoch nur bei TNF-α und -β zu finden (Patarca et al., 1994). An anderer Stelle ist die Rede von *erhöhten Zahlen aktiver T-Lymphozyten, niedriger NKZ-Zytotoxizität, Immunglobulindefiziten*

sowie einer *Prädominanz von T<sub>H</sub>2- und proinflammatorischen Zytokinen* (Patarca, 2001; Patarca-Montero et al., 2001). Ähnlich berichtet Skowera von erhöhten Spiegeln T<sub>H</sub>2-Zytokin-produzierender Zellen (IL-4) beim CFS (Skowera et al., 2004).

*Keine Unterschiede* zu Gesunden bei Leukozyten, Immunkomplexen, hinsichtlich Komplementsystem und Serum-Immunglobulinen sowie der NKZ-Funktion fand hingegen Mawle (Mawle et al., 1997). Gupta berichtet von einem spontanen *Anstieg von TNF-α* (Lymphozyten) und *IL-6* (Monozyten und Lymphozyten) nach der Stimulation adhärenter (Monozyten) und nicht-adhärenter (Lymphozyten) mononukleärer Zellen bei CFS-Patienten im Vergleich zu Kontrollen. Die *Produktion von IL-10*, einem T<sub>H</sub>2-Zytokin, war hier jedoch *verringert* (Gupta et al., 1997). Während Buchwald CRP, β<sub>2</sub>-Mikroglobulin und Neopterin erhöht und *IL-6 nur bei febrilen CFS-Patienten erhöht* fand (Buchwald et al., 1997), berichtet Cannon von *allgemein höheren IL-6- (und α<sub>2</sub>-Makroglobulin-)Werten*, von keinen Unterschieden jedoch beim IL-1β (Cannon et al., 1999). Derselbe Autor meint auch, dass bei derartigen Untersuchungen unbedingt auch die *Zyklusphase zu berücksichtigen* sei (vgl. Kap. 5.1.3): Er fand bei Kranken im Vergleich zu Kontrollen ein doppelt so hohes IL-1RA in der Follikelphase. Die Luteal-Phasen-Spiegel unterschieden sich jedoch nicht zwischen den Gruppen. Unabhängig von der Menstruationsphase war die IL-1R TypII Freisetzung beim CFS erhöht. Seine Hypothese: Das CFS ist mit einer **chronischen „low-level“-Aktivierung des Immunsystems** vergesellschaftet (Cannon et al., 1997).

Interessant scheinen hier auch Studien zur **Alexithymie**, die ja mit psychosomatischen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht wurde: Guilbaud meint, diese sei mit *vermehrter sympathischer Basisaktivität und geringerer sympathischer Reaktivität während akutem Stress* verbunden. Seine These: Alexithyme leiden unter *unbemerkt chronischem Stress*. Dazu verschiebe Alexithymie die T<sub>H</sub>1-/T<sub>H</sub>2-Balance in Richtung *T<sub>H</sub>2-Immunität* und mindere die zell-vermittelte (T<sub>H</sub>1-)Immunantwort, was das individuelle Risiko für Stresserkrankungen steigere (Guilbaud et al., 2003). Ähnlich fand auch Corcos eine positive Korrelation zwischen IL-4 und Alexithymiegrad (Corcos et al., 2004).

In einer Untersuchung zum **Multiple-Chemical-Syndrom** fand Simon *keine signifikanten Unterschiede* zu Kontrollpersonen hinsichtlich verschiedener Antikörper-Titer, Lymphozyten-Oberflächen-Markern oder der IL-1-Produktion durch Monozyten (Simon et al., 1993).

**Zusammenfassend** lässt sich sagen, dass **das Immunsystem** (auf zellulärer wie auf Zytokin-Ebene) scheinbar *eine Schlüsselrolle bei Erkrankungen aus dem somatoformen Formenkreis spielt, die genauen Spielregeln verstehen wir aber bei weitem noch nicht* (Grabar, 2002).

#### 2.4.3.2.3 Rolle des Aminosäurenhaushaltes

Befunde zum Aminosäuren-Haushalt in der Literatur zeugen von mehr Einigkeit unter den Autoren: Ergebnisse früherer Studien ergaben beim FMS und beim CFS *meist erniedrigte Serumkonzentrationen der Verzweigketten-Aminosäuren (BCAA)*, also Valin, Leucin und Isoleucin, *wie auch von Phenylalanin*. Unterschiedliche Befunde fanden sich hinsichtlich des *Serotonin-Spiegels* sowie seines Vorläufers, des *Tryptophans* wie auch der *Tryptophan/CAA-Ratio* (CAA = Compe-

ting-Amino-Acids, in diesem Fall Valin, Leucin, Isoleucin, Phenylalanin und Tyrosin, welche alle um denselben zerebralen Aufnahmemechanismus konkurrieren): *erniedrigte Werte bzw. keine Unterschiede* zur Kontrollgruppe.

Leibing stellte fest (Leibing & Schüßler, 2001, S.172), dass beim **FMS** in der Mehrzahl der Arbeiten im Plasma **erniedrigte Werte von Serotonin** (Neeck & Riedel, 1994; Russell et al., 1992; Stratz et al., 1993; Wolfe et al., 1997) **und dessen Vorläufer Tryptophan** (Genth, 1999) gemessen wurden. Bei Yunus war beim primären FMS die Tryptophan-Ratio signifikant, das Plasma-Tryptophan tendenziell erniedrigt (Yunus et al., 1992). Einige Autoren konnten auch eine *Verminderung von L-Tryptophan, Serotonin oder 5-HT-Metaboliten im Liquor* feststellen (Genth, 1999; Russell et al., 1992). Wieder andere Autoren beschreiben Assoziationen zwischen den erwähnten Parametern und dem Schmerzempfinden: Moldofsky entdeckte bereits 1978 bei acht Fibrositis-Patienten eine *inverse Korrelation zwischen freiem Plasma-Tryptophan und der Schwere der subjektiven Schmerzwahrnehmung* (Moldofsky & Warsh, 1978), Stratz eine solche *zwischen Serotonin und Hyperalgesie* beim FMS (Stratz et al., 1993) und Schwarz schließlich eine stark negative Korrelation *zwischen* beim FMS erhöhten *Substanz P-Werten und 5-Hydroxy-Indolessigsäure (5-HIAA)* [als Indikator der serotonergen Transmission] bzw. *Tryptophan*. Ein relativ hohes 5-HIAA und Tryptophan waren umgekehrt mit niedrigen Schmerz-Scores verbunden (Schwarz et al., 1999).

Derselbe Autor erhielt im Rahmen eines **Tryptophan-Erschöpfungs-Tests** (sog. **Tryptophan-Depletion-Test**) bei FMS-Patienten und Kontrollen sinkende Tryptophan- und Kynurenin-Werte. Beim *Tryptophan-Depletion-Test* wird durch diätetische Vorenthaltung der essentiellen Aminosäure Tryptophan experimentell eine Serotonin-Reduzierung im ZNS erzeugt. Wie in Kap. 2.5.3.3 genauer beschrieben wird, kommt es darunter bei remittiert-depressiven Patienten und vulnerablen gesunden Personen zum Auftreten einer vorübergehenden, milden depressiven Verstimmung. Zudem führen biochemische wie psychosoziale Stressoren zum Absinken der zentralen serotonergen Aktivität (Kasper, 1997, S.11f). Zurück zu Schwarz' Studie: Die 5-HIAA-Spiegel fielen bei allen 17 Kontrollpersonen und bei 11 FMS-Patienten, stiegen aber bei 6 Patienten signifikant an (erhöhte serotonerge Stoffwechselaktivität). IL-6 stieg während der „Depletion“ nur bei den Kranken an (Schwarz et al., 2002), was wieder ein *Hinweis auf unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen* bei dieser Krankheitsentität sein könnte. Bondy fand in einer Studie neben erniedrigten 5-HIAA-Werten interessanterweise Auffälligkeiten im **Serotonin-Polymorphismus** (eine funktionelle Mutation von Cystein zu Serin bei 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren) und erhöhte Scores im Beck-Depressions-Inventar - BDI (Bondy et al., 1999). So könnten die oben erwähnten *unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen* z.B. *interindividuell-genetisch* oder *in Abhängigkeit von einer komorbidien depressiven Erkrankung* zu verstehen sein.

Auch auf therapeutischem Gebiet finden sich Forschungsergebnisse, die die **Hypothese** stützen, dass ein **Defizit der serotonergen neuronalen Funktion** in Verbindung mit der Pathophysiologie des FMS stehen könnte: Nach therapeutischer Gabe von 5-OH-Tryptophan an 50 Patienten mit FMS kam es zu signifikanten Symptomverbesserungen und lediglich milden vorübergehenden Nebenwirkungen (Caruso et al., 1990). Weiter konnten Serotonin-Substrat-Zusätze bei FMS Symptome der Depression, Angst, Insomnie und somatischer Schmerzen verbessern (Juhl, 1998). In diesem Zusammenhang gibt es auch Studien, die die Wirksamkeit einiger Pharmaka belegen, wel-

che beim FMS das serotonerge System modulieren (Fluoxetin, Amitriptylin) (Maes et al., 2000b, Review).

Zum **CFS** finden sich in wenigen Tryptophan/Serotonin-Studien folgende Befunde: Cleare beschreibt eine erhöhte serotonerge Stoffwechselaktivität (Cleare et al., 1995) und Vassallo berichtet beim CFS von erniedrigten freien Plasma-Tryptophan-Werten bei zugleich normaler postsynaptischer 5-HT<sub>2c</sub>-Rezeptor-Sensitivität (Vassallo et al., 2001).

Es gibt aber - wie bereits erwähnt - auch **Studien mit abweichenden Befunden**: Beispielsweise fand Maes *keine Unterschiede von Plasma Tryptophan oder der Tryptophan/CAA-Ratio* zwischen FMS-Patienten und Kontrollpersonen (Maes et al., 2000b), und Georgiades fand *höhere freie Tryptophan-*, dafür aber *erniedrigte Tyrosin-Spiegel bei CFS-Patienten* (Georgiades et al., 2003). The et al. veröffentlichten 2003 eine Studie, die beim CFS möglicherweise einen Therapieeffekt unter Granisetron, einem 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonist verspricht (The et al., 2003)

Noch einmal zurück zu anderen Aminosäuren. Maes fand in der eben erwähnten Studie **beim FMS** im Vergleich zur Kontrollgruppe auch **erniedrigte BCAA- und Phenylalanin-Plasma-Spiegel** (Maes et al., 2000b). Ein Befund, der von anderen Autoren bestätigt wird, beispielsweise von van West: Der BCAA-Defizit könnte somit eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie des FMS (sog. „***muscle energy depletion hypothesis***“<sup>86</sup>) spielen, da die BCAA - wie im Kapitel 2.3.3 besprochen - den Muskel mit Energie versorgen und auch die Proteinsynthese in der Muskulatur regulieren (van West & Maes, 2001). Maes schreibt sinngemäß: Deshalb kommt der Einsatz von BCAA auch zur Revitalisierung bei FMS und anderen Erkrankungen, bei denen es zu Störungen im Muskel-Energie-Haushalt kommt, in Frage (Maes et al., 2000b). Aber auch die **Plasma-Spiegel anderer Aminosäuren** scheinen beim FMS **erniedrigt** zu sein, so etwa von *Histidin, Serin, Lysin, Prolin oder Threonin* (Russell et al., 1989; Yunus et al., 1992), weshalb Russel auch von einem **generalisierteren Defekt der Aminosäure-Homöostase** spricht.

Auch in Muskelbiopsien von FM-PatientInnen sind wohl die Konzentrationen von Hydroxyprolin sowie die der Kollagen-Hauptaminosäuren erniedrigt (Gronemann et al., 2004).

Eine Hypothese von Neeck schließt dieses Kapitel ab und schlägt wieder die Brücke zum Endokrimum: Serotonin-Mangel und „***muscle energy depletion***“ könnten selbst schon (in Kombination) viele der FM-Symptome hervorrufen. Die Abnormalitäten der HPA- und HPT-Achse könnten dann als Versuch des Organismus angesehen werden, eine Homöostase wiederherzustellen (Neeck & Riedel, 1994).

#### 2.4.3.2.4 Weitere organische Befunde

Bei der **Fibromyalgie** wird von **pathologischen REM- und NREM-Schlaf-EEGs** ( $\alpha$ - $\delta$ -Schlaf) berichtet (Boissevain & McCain, 1991; Genth, 1999; Leibing & Schüßler, 2001, S.171), im SPECT wurde eine **veränderte Durchblutung von Hypothalamus und Nucleus caudatus** gefunden, möglicherweise als Folge von chronischem Disstress (Genth, 1999; Gur et al., 2002a). Des Weiteren fallen in der Literatur diverse **Anomalien, welche Muskulatur und Bindegewebe betreffen**.

*fen* (zusätzlich zu denen des Aminosäurestoffwechsels) auf: Spaeth beschreibt „bei einer erstaunlich hohen Zahl von FMS-Patienten“ einen *leichtgradigen Muskel-Carnitin-Mangel*, womit er die Muskelschwäche sowie die durch Bewegung ausgelöste Erschöpfung erklärt (Spaeth et al., 2002). Park fand intramuskuläres *Adenosintriphosphat* (ATP) und *Creatininphosphat* (CP) erniedrigt (Park et al., 1998) und Hammel entdeckte eine *Typ-II-Faser-Atrophie*, einige „*ragged red fibers*“<sup>87</sup> mit einer *Akkumulation von Lipiden und Mitochondrien* sowie einzelnen *Defekten der Cytochrome-C-Oxidase* (Hammel et al., 2002). Nach Sprott ist eine weitreichende *Muskel(-faser)-Desorganisation* mit der Fibromyalgie vergesellschaftet, und ein *erniedrigtes Maß an „collagen cross-linking“*<sup>88</sup> könnte zur verringerten Schmerzschwelle an den Tender-Points beitragen (Sprott et al., 1998; Sprott et al., 2004). Im *EMG* zeigte sich bei FMS-Betroffenen zudem eine *Unfähigkeit zur Entspannung* nach muskulären Belastungsphasen (Leibing & Schüßler, 2001, S.171). Auch Yunus beschreibt eine „*Störung der Muskulatur*“ mit erhöhten Mastzellzahlen, interstitieller Flüssigkeitsansammlung, Zerstörung von Muskelfasern, anomalen Mitochondrien und verminderten Glykogenreserven als unspezifische Epiphänomene ischämischer Verletzungen durch Hypoxie, Mikrospasmen oder Mikrozirkulationsstörungen (Yunus et al., 1992). Simms bewertet das FMS zwar nicht als Muskelerkrankung, spricht aber von sekundären Veränderungen der untrainierten Muskulatur (Simms, 1998).

Beim **Chronic-Fatigue-Syndrom** fand Werbach *Defizite bestimmter Nahrungsbestandteile* von möglicher ätiologischer Relevanz, wie B-Vitamine, Vitamin C, Magnesium, Natrium, Zink, L-Tryptophan, L-Carnitin, Coenzym Q10 und essentielle Fettsäuren. Dabei räumt er ein, dass dieselben Faktoren wahrscheinlich das Syndrom bedingen und durch selbiges bedingt werden. Als *therapeutischen Ansatz* leitet er die *Nahrungsergänzung* ab (Werbach, 2000). Man weiß, dass  $\omega 3$ -Fettsäuren die Produktion mutmaßlicher Entzündungsmediatoren IL-1 und TNF vermindern, weshalb Tamizi far z.B. auch einen Behandlungsversuch mit  $\omega 3$ -Fettsäuren als Nahrungsergänzung für gerechtfertigt hält (Tamizi far & Tamizi, 2002).

Als **Gesamtfazit** bleibt zu sagen, dass die vorliegenden Befunde heute noch *nicht* zu einem einheitlichen und in sich schlüssigen psychobiologischen Modell zusammengefasst werden können.

#### **2.4.4 Therapeutische Ansätze**

Von den ätiologischen Überlegungen lassen sich einige therapeutische Ansätze ableiten: Abgesehen von einer möglicherweise erforderlichen Traumatherapie oder der Notwendigkeit einer Bearbeitung anderer zugrundeliegender Konflikte erweist sich - wenn man symptomzentriert und gleichzeitig lösungsorientiert arbeiten will - die **Kognitiv-Behaviorale Therapie (KBT)**, besonders als stationäre Indikativgruppentherapie als hochgradig effektiv (Bleichhardt et al., 2002)<sup>89</sup>. Sie sollte folgende Bausteine umfassen (Rief & Hiller, 1998b, S.41ff):

1. *Patienteninformationsprogramme*<sup>90</sup>
2. *Biofeedback* u.a. zur Demonstration psychophysiologischer Zusammenhänge, was meist ein *Aha-Erlebnis* darstellt<sup>91</sup>
3. Die eigentliche *Kognitive Verhaltenstherapie*<sup>92</sup>

Eine *Kosten-Nutzen-Studie* für die KBT bei Somatoformen Störungen von Hiller belegt gute Profitraten bezüglich Körperbeschwerden, Gesundheitsängsten, dysfunktionalen Überzeugungen, Depressivität und psychosozialer Funktion<sup>93</sup> (Hiller et al., 2003).

Was die medikamentöse Therapie betrifft, sind die Resultate mit verschiedenen Substanzen bei Somatoformen Störungen bisher eher unbefriedigend geblieben (Rief & Hiller, 1998b, S.77ff). Volz schreibt: „*Psychopharmaka (...) sind nicht Mittel der ersten Wahl zur Therapie von Somatisierungs-Syndromen*. An erster Stelle stehen Aufklärung und Psychotherapie. (...) So kann z.B. bei Opipramol [Insidon®] primär auf die Begleitwirkungen wie Schlafinduktion und allgemeine Entspannung abgehoben werden, um dem Patienten in seinem Bedürfnis nach einem organischen Krankheitsmodell zunächst näher zu kommen“ (Volz, 2001, S.316). Aber genau das kann Arzt wie Patient später zum Verhängnis werden (...). Möller spricht von einem „... dringende[n] Nachholbedarf ..., um die derzeitigen Lücken in unserem psychopharmakologischen Wissen zu schließen“ (Möller, 1997).

Für einen solchen Lückenschluss könnten vielleicht auch die Ergebnisse dieser und ähnlicher Arbeiten einmal eine Grundlage bilden. Aber es stellt sich auch die Frage: Sollte ein solches Mittel gefunden werden, werden wir dann den „bequemeren“ Weg des medikamentösen Prozederes dem lehr- und erfahrungsreichen der Psychotherapie vorziehen wollen?

## **2.5 Depressionen**

### **2.5.1 Definition, Diagnosekriterien, Epidemiologie**

„Depression“ kommt von *deprimere*, also *herunterdrücken, niederdrücken*. Bleuler definierte 1916 die *Depressive Trias* als (1) depressive Verstimmung, (2) Hemmung des Gedankenganges und (3) Hemmung der zentrifugalen Funktion des Entschließens, Handelns, incl. psychischer Teile der Motilität (Möller et al., 2001, S.75). Die *traditionelle Einteilung der Depressionen* unterschied zwischen psychogenen (reaktiven und neurotischen) Depressionen, endogenen (d.h. anlagebedingten) und somatogenen (also organisch-körperlich bedingten) Formen. „Heute geht man [hingegen] von einer *multifaktoriellen Bedingtheit* psychischer Störungen aus. Die Einteilung erfolgt deshalb heute primär nach klinischen und psychosozialen Kriterien (Schweregrad, Verlauf, Auslöser)“ (Möller et al., 2001, S.76).

Ich möchte hier nicht näher auf die Unterscheidung verschiedener Depressionsdiagnosen und/oder -schweregrade oder gar den Unterschied der ICD- und DSM-Klassifikation eingehen. Aber ich möchte die Diagnosekriterien anführen, nach denen wir die Patienten für unsere Studie auswählten.

Es handelte sich dabei um die (einzelne oder rezidivierend auftretende) **Episode einer Major Depression nach DSM-IV (DSM-IV 296.XX)** - vgl. DSM-IV-Manual & IDCL-Checklisten (Hiller et al., 1997; Saß et al., 1996). Die Diagnose ist zu vergeben, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

- A. Mindestens 5 der folgenden 9 Symptome (fast täglich), darunter **(1)** oder **(2)**; jedes Symptom muss dabei mindestens zwei Wochen gedauert haben und alle Symptome müssen sich auf dieselbe Zwei-Wochen-Episode beziehen; die Symptome dürfen ferner *nicht* durch einen medizinischen Krankheitsfaktor, Wahn oder Halluzination bedingt sein:
- (1)** Depressive Verstimmung fast den ganzen Tag
  - (2)** Interesse oder Freude an (fast) allen Aktivitäten fast den ganzen Tag deutlich vermindert
  - (3)** Appetit vermindert oder gesteigert oder deutlicher Gewichtsverlust (ohne Diät) oder Gewichtszunahme (> 5%/Monat)
  - (4)** Schlaflosigkeit oder vermehrter Schlaf
  - (5)** (Durch andere beobachtbare) psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung
  - (6)** Müdigkeit oder Energieverlust
  - (7)** Gefühle von Wertlosigkeit oder unangemessene Schuldgefühle
  - (8)** Verminderte Fähigkeit zu denken oder sich zu konzentrieren oder verringerte Entscheidungsfähigkeit
  - (9)** Wiederkehrende Gedanken an den Tod (nicht nur Angst vor dem Sterben), wiederkehrende Suizidvorstellungen, genaue Planung eines Suizids oder tatsächlicher Suizidversuch.
- B. Keine gleichzeitigen manischen Symptome (gemischte Episode)
- C. Die Symptome verursachen Leiden oder Beeinträchtigung in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen
- D. Die Symptome sind nicht auf eine Substanz oder einen medizinischen Krankheitsfaktor zurückzuführen
- E. Keine einfache Trauer

**Zur Epidemiologie:** 5 - 12% der Männer und 10 - 20% der Frauen erleben irgendwann in ihrem Leben eine schwere depressive Phase, 50% davon mehr als einmal (Nemeroff, 1999). Die Punktprävalenz für jegliche Form der Depression liegt derzeit bei 5 - 10%, das Lebenszeitrisiko beträgt 15 - 17%, ca. 50% der Patienten konsultieren angeblich *keinen* Arzt (Möller et al., 2001, S.77). Das Geschlechterverhältnis bei unipolaren Depressionen liegt bei 2 : 1 „für“ Frauen, der Erkrankungsgipfel wurde traditionell zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr angegeben, nach neueren Studien ist er bis dato auf 18 - 25 Jahre vorverlagert. Es scheinen *immer jüngere Altersgruppen betroffen* (Hautzinger & Bronisch, 2000, S.9ff). J. Margraf von der Uni Basel bestätigt: „Junge Menschen werden heute 3 bis 4 mal häufiger depressiv als ihre Großeltern“. G. Klermann spricht vom gegenwärtigen „*Zeitalter jugendlicher Melancholie*“ (beide zitiert nach Paulus, 2001), während U. Nuber in ihrem Artikel „Stresskrankheit Depression“ im *Psychologie heute* schreibt: „Depression ist eine Volkskrankheit geworden. Die Erkrankungsrate ist in den letzten 50 Jahren ständig gestiegen. (...) Die Kranken werden immer jünger.“ Sie zitiert u.a. den amerikanischen Psychologen M. Yapko: „Das Leben ist stressvoller und schwieriger geworden“ und meint damit den *Zusammenhang zwischen der Zunahme der Depressionserkrankungen in den letzten Jahrzehnten und immer größer werdendem Stress*. Nuber zitiert weiter den Stressforscher R. Rahe: „... seit 1960 hat sich der Stresspegel in unserer Gesellschaft um 44% erhöht“ (Nuber, 1999). Der amerikanische Psychologe P. Pearsall geht dabei sogar soweit, dass er die *westliche Gesellschaft als „neue Seuche“* bezeichnet, die „für jedes vierte Gesundheitsproblem“ verantwortlich sei. Negative Gefühle, so seine These, schwächen auf Dauer das Immunsystem (Nuber, 2002b).

Es besteht zudem eine hohe **Komorbidität** (75 - 90%) mit anderen psychischen Störungen: Ängsten, Zwängen, Posttraumatischen Belastungsstörungen, Essstörungen, Substanzmissbrauch oder -abhängigkeit, Schlafstörungen, sexuellen Störungen, Somatoformen Störungen, Persönlichkeitsstörungen u.a. Bei Depressiven ist außerdem ein häufigeres Auftreten von arteriosklerotischen Herz-Kreislauferkrankungen, Schlaganfällen, Asthma bronchiale, Allergien, Ulcus pepticum, Diabetes mellitus und Infektionserkrankungen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung beschrieben – infolge einer Schwächung des Immunsystems (Hautzinger & Bronisch, 2000, S.9ff). Depression kann auch das Fortschreiten einer HIV-Erkrankung bzw. von AIDS beschleunigen (LaPerriere et al., 1994). Entsprechend ist bei Depressiven (auch nach Abzug der Suizide) die Lebenserwartung verringert (Chrousos & Gold, 1995, S.XVIIf.).

## **2.5.2 Bio-psycho-sozialer Ansatz zum Verständnis depressiver Erkrankungen**

Ein guter Überblick über die derzeitigen Vorstellungen zur Depressions-Ätiopathogenese, das sog. **Bio-psycho-soziale Modell**, findet sich im Psychiatrie-Lehrbuch von Möller (Möller et al., 2001, S.78ff): „Die Entstehung ist im Sinne des Vulnerabilitätskonzeptes (anlagebedingte Verletzlichkeit) multifaktoriell bedingt.“ Im Einzelnen werden folgende „Faktoren“ aufgeführt:

**1. Genetische Faktoren:** Für unipolare Depressionen kennt man bei einem kranken Elternteil z.B. ein 10%-iges Risiko, auch zu erkranken. Wenn beide Eltern depressiv sind, steigt das Risiko auf 50 - 60%. Konkordanzraten für eineiige Zwillinge liegen bei ca. 65%, für zweieiige bei 20%. Nemeroff verdächtigt zudem eine Region auf *Chromosom 18 oder 21*, die im Rahmen des sog. Stress-Diathese-Modells für die Senkung der kritischen Schwelle für das Auftreten der Krankheit verantwortlich sein könnte (Nemeroff, 1999). Lediglich die Vulnerabilität scheint dabei vererbt werden zu können (Berger & van Calker, 2004, S.566).

**2. Neurobiologische Faktoren:**

- **Neurochemische Korrelate:** Hier ist die sog. *Amindefizithypothese* zu nennen, die von einer Verminderung der Neurotransmitter Noradrenalin (NA) und Serotonin (5-HT) ausgeht. Inzwischen arbeitet man allerdings eher mit dem *modifizierten Konzept einer Dysbalance verschiedener Neurotransmitter*: Danach ist auch die Veränderung der Dichte und Empfindlichkeit von Rezeptoren wichtig.
- **Neuroendokrinologische Befunde:** Es gibt bei Depressiven Hinweise auf Veränderungen sowohl der **HPA-Achse** (*Hyperkortisolismus* und bei ca. 50% einen pathologischen Dexamethason-Suppressionstest) als auch der **HPT-** (*Schildrüsen-Achse*) (Reduktion von TSH nach TRH-Gabe). Nach noradrenerger Stimulation fanden sich zudem meist erniedrigte Wachstumshormonspiegel.
- **Bildgebung:** Im **CCT/NMR** konnte *fronto-temporal* eine *leichte Volumenreduktion* sowie ein *reduziertes Volumen limbischer Basalganglien* festgestellt werden. In **SPECT und PET**<sup>94</sup> fand man außerdem eine deutliche *Minderung der zerebralen Durchblutung und des zentralen Metabolismus*.

- In Studien zur **Chronobiologie** ergab sich eine *saisonale Rhythmisierung* mit einer Häufung im Frühjahr und Herbst und die Sonderform der sog. *Herbst-Winter-Depression*. Bei Schlafuntersuchungen konnten mehr oberflächliche und weniger Tiefschlafphasen und eine *verkürzte REM-Latenz* belegt werden, womit die Wirksamkeit des Schlafentzugs erklärt wird (vgl. auch Köhler, 1999, S.109).
- Zudem können natürlich **somatische Erkrankungen** und **Pharmaka** depressiogen wirken.

### 3. Psychologische Faktoren: Dazu werden gezählt ...

- Kritische Lebensereignisse (die sog. **life-events**), die eine unspezifische Stressreaktion bedingen können (das wäre „psychoreaktiv“)
- Weiter gibt es verschiedene **psychodynamisch-pschoanalytische Modelle**, z.B. (a) eine Störung der Mutterbeziehung in der oralen Phase mit einer *überstarken Abhängigkeit von symbiotischen Objektbeziehungen* oder (b) der *Verlust des Selbstwertgefühls* im Sinne einer *narzissstischen Krise* mit gegen sich selbst gerichteter Aggressivität (Berger & van Calker, 2004, S.576f) - vgl. dazu Freuds bekannten Abwehrmechanismus der „*Wendung gegen das Selbst*“.
- Wichtige Beispiele **kognitiv-behavioristischer Modelle** sind *A.T. Beck's negative Triade* (negative Wahrnehmung von eigener Person, Umwelt und Zukunft) mit einer *Aktivierung depressiogener Denkmuster* (sog. Tunnelblick) (Beck, 1976; Rapaport & Stein, 1994b) und *Seligman's Konzept der Gelernten Hilflosigkeit* (Seligman et al., 1975). Außerdem die Vorstellung von Depression als *Störung der Selbstwahrnehmung, -bewertung und -verstärkung*, was bedeutet, dass Depressive die Anzahl positiver Verstärker unterschätzen, überhöhte Kriterien für die Selbstbewertung haben und zur Selbstbestrafung neigen.

In Ergänzung zu den Ausführungen bei Möller führt Zimmer in diesem Zusammenhang auch *Beck's Begriff der Schemata* und *systematischer formaler Denkfehler* an: Schemata sind relativ stabile (dysfunktionale) kognitive Muster der Gedächtnisorganisation, die sich in der Lebensgeschichte entwickeln. Solche Denkfehler können sein: Übergeneralisierung, Dichotomes Denken oder „Sollte“-Tyranneien. Zimmer zitiert weiter *Kanfer's Modell der gestörten Selbstregulation* mit selektiv negativer Wahrnehmung, unrealistisch hohen Zielen oder Bestrafung als vorrangigem Selbstverstärkungsprinzip, das *Verstärker-Verlust-Modell von Lewinsohn* (besonders auch im Sinne des Verlustes von Kontakt Personen, d.h. des Verlustes sozialer Verstärker) oder Aspekte der Beziehungsfähigkeit in *Bellack's Modell der Sozialen Kompetenz* (Zimmer, 2000, S.382ff).

- Nicht fehlen dürfen in dieser Liste **Persönlichkeitsmerkmale**, welche Risikofaktoren für die Entwicklung einer Depression darstellen: Ein Beispiel wäre Tellenbachs *Typus melancholicus* als Primärpersönlichkeit (mit Kennzeichen wie Ordentlichkeit oder die „pathologische Normalität“ mit Überkorrektheit, Genauigkeit und Aufopferungsbereitschaft).

**Darüber hinaus** scheinen auch folgende Modelle bzw. Ansätze, gerade im Zusammenhang mit der Psychoneuroimmunologie, von Interesse zu sein. Sie sollen obige Ausführungen ergänzen:

K. Wilhelm schreibt: „Psychosoziale wie körperliche Belastungen in früher Kindheit hinterlassen ihre Spur, sogenannte ‚biologische Narben‘ (...). Gerät der Erwachsene später unter starken Stress - zum Beispiel durch eine Krankheit, einen Todesfall, Arbeitslosigkeit oder Einsamkeit -, dann

brechen diese Narben auf: Der Mensch wird depressiv“ (Wilhelm, 1999). Das erinnert an Selyes „chemical scars“ (vgl. Kap. 2.1.1).

Ich möchte hier noch einmal den Gedanken, die westliche Gesellschaft als „neue Seuche“ zu bezeichnen, aufgreifen. Nuber benennt in vergleichbarem Kontext einige **moderne Stressfaktoren**: Lebensunsicherheit (z.B. berufliche Mobilität), Informationsflut (Verdoppelung des Wissensstandes im 5-Jahres-Rhythmus), Beschleunigung (Fax, PC, e-mail, Internet, Handy ...), die Erwartung, dass auch fundamentale Prozesse und Entwicklungen (wie Sich-verlieben, Sex oder das Knüpfen oder Aufbauen von Beziehungen) schnell gehen müssen, „im Spielfilm-Zeittakt“, Babyboomer-Erwartungen und geschlechtsspezifische Stressoren (Nuber, 1999). All das könnte vor dem Hintergrund einer in unserer Gesellschaft um sich greifenden *Sinnentleerung* gesehen werden - in Verbindung mit individuellen *Sinnkrisen*. Möglicherweise liegen hier Erklärungsansätze für die Zunahme von Depressionen in unserer Zeit, besonders auch unter Jugendlichen. Hier setzt *Viktor E. Frankls Logotherapie* (also „Sinn-Therapie“) an: „Das Leiden am sinnlosen Leben“ - was hebt, was hält, was trägt uns? (Frankl, 2000)

Wie wichtig der zwischenmenschliche Bereich und soziale Fragen auch im Zusammenhang mit der Entstehung einiger Depressionen sind, wird deutlich, wenn **psychosoziale Behandlungs-Ansätze** in der Verbesserung der Stimmung wie auch der Überlebenszeiten bei Krebspatienten Erfolg finden (Fawzy et al., 1995; Newport & Nemerooff, 1998).

Eines **evolutionstheoretischen Ansatzes** bedient sich Nesse, wenn er fragt: „**Is Depression an adaption?**“<sup>95</sup> (Nesse, 2000) oder Nuber, wenn sie einen Artikel mit „**Depression: Ein energetisches Energiesparmodell?**“ überschreibt (Nuber, 2001). Nesse meint: „Depressive Gefühle können eine Reaktion sein auf gefährliche und unerwünschte Situationen“ und: „Depression stellt sicher, dass wir unsere Energie nicht an Dinge verschwenden, die es nicht wert sind.“ Auch Beispiele aus dem Tierreich werden für diese These ins Feld geführt: Tiere, die im kalten Winter still stehen und warten oder der Rückzug von untergeordneten Affen. So scheint es vielleicht auch „... für den Menschen (...) manchmal klüger, passiv abzuwarten und nicht zu handeln, etwa wenn ein wichtiger Lebensplan scheitert, statt übereilt zu handeln“ [Nuber zitiert Nesse (Nuber, 2001)]. Ähnlich drückte es E. Rüther auf den Lindauer Psychotherapiewochen 2004 aus: „Viele depressive Patienten sind übersteuerte Computer, d.h. also ein zuviel an Input, ein Zuviel an Erträglichkeit (...) macht das Gehirn abschalten (...); „Dann geht gar nichts mehr“ ist ein Gesundungsprozess, in dem Augenblick, wo man die Dinge nicht mehr erträgt“ (Rüther, 2004).

Auch hier stellt sich nun die berühmte Frage „**Was kommt zuerst? Henne oder Ei?**“: Es ist unklar, ob die initiale Dysfunktion ihren Ursprung im Gehirn (Stimmungsänderung), in der HPA-Achse (verstärkte bzw. verlängerte Aktivierung) oder im Immunsystem (Entzündungsreaktion) hat. Was klar scheint, ist, dass eine niedergedrückte Stimmung sowohl das Fortschreiten der Erkrankung beschleunigen kann, als auch Symptom der Immunaktivierung und der Erkrankung ist (Evans et al., 2000, S.94).

## **2.5.3 Bisherige Forschungsergebnisse bei Depression**

### **2.5.3.1 Monoamin-Hypothesen**

Im vorangehenden Kapitel 2.5.2 bereits kurz erwähnt, gehören die Monoamin-Hypothesen zu den bekanntesten neurobiologischen Konzepten bei depressiven Erkrankungen. Hier soll ein *knapper geschichtlicher Überblick* gegeben werden. Dazu möchte ich mich im Wesentlichen an eine Zusammenfassung von Köhler halten (Köhler, 1999, S.111ff) [z.T. werden im Folgenden Autoren angegeben, die Köhler zitiert]:

- (1) ***Die Katecholaminhypothese als frühe Formulierung:*** Schildkraut beschrieb 1965, dass Depression mit einem *relativen oder absoluten Mangel an Katecholaminen*, besonders dem von Noradrenalin einhergeht. Entsprechend sollte ein Überschuss dieser Stoffe mit gehobener Stimmung verbunden sein.
- (2) ***Die Monoaminhypothese(n) als erweiterte Formulierung:*** Coppen erweiterte 1967 das Konzept sowohl auf einen *Mangel an Noradrenalin als auch Serotonin (Amindefizithypothese)*. Dies stellt im Wesentlichen die Monoaminhypothese der Depression dar, die sich bis heute gehalten hat. Es bleibt jedoch „... unklar, wie man sich den ‚Mangel‘ (deficiency) vorzustellen hat, ob in Form mangelnder Verfügbarkeit im Spalt als Resultat einer präsynaptisch lokalisierten Störung oder in Gestalt veränderter Prozesse in der postsynaptischen Zelle mit beeinträchtigter Signaltransduktion“ (Köhler, S.113). Als **Belege** werden neben (1) der bekannten depressiogenen (Neben-)Wirkung des Antihypertensivums Reserpin folgende Befunde ins Feld geführt: (2) Serotoninvorstufen beeinflussen bei Depressiven die Symptomatik positiv (Mendels 1975), (3) tryptophanarme Diät drückt die Stimmung bei Gesunden (Young 1985) bzw. verschlimmert die depressive Symptomatik (Delgado 1990), (4) negative Effekte von Psychostimulanzien sowie Kokain auf Stimmung und Antrieb und (5) die Wirkung von MAO-Hemmern und die erfolgreiche Depressionsbehandlung mit SSRI (Selective-Serotonin-Reuptake-Inhibitors) bzw. Monoamin-Wiederaufnahmehemmern. Köhler nennt weiter eine **Reihe offener Fragen** im Zusammenhang mit diesen Hypothesen, nämlich (a) die Unklarheit über die Grundlagen des Monoamindefizits; es bleibt offen, wie man sich den Neurotransmittermangel vorzustellen hat, (b) die Frage nach der Gültigkeit für alle Depressionsformen und (c) die Frage nach der relativen Bedeutung von NA- und 5-HT-Mangel<sup>96</sup>. Zudem führt der Autor eine Reihe von **Einwänden** gegen die Monoaminmangelhypothesen an wie mangelhafte Replizierbarkeit, die Erfahrung, dass der therapeutische Einsatz von Serotoninpräkursoren in Medikamentenform wegen Nebenwirkungen schließlich wieder aufgegeben werden musste sowie neuere Modelle zum Wirkmechanismus von Antidepressiva wie z.B. die Herabregulierung von  $\beta$ -Rezeptoren, die in etwa der Wirklatenz der Antidepressiva entspricht.
- (3) So ist es schließlich zu ***Neuformulierungen der Monoaminhypotesen*** gekommen (Köhler, 1999, S.117). Köhler nennt zwei:
  - a. ***Dysregulationsmodelle*** (Siever und Davis): Pathologische Prozesse sind demnach mehr auf der *Ebene der Rezeptoren* als auf der der Transmitterproduktion und -ausschüttung angesiedelt (Siever & Davis, 1985). Daraus ergeben sich Fragen nach Aktivität, Art, Dichte und Empfindlichkeit der jeweiligen Rezeptoren, nach der Stärke der Signalübertragung, der

Menge an freigesetztem Neurotransmitter sowie dessen Verweildauer im synaptischen Spalt. Entsprechend weist Köhler auf die Schwierigkeiten einer Befundinterpretation hin, allein schon in Anbetracht der Uneinheitlichkeit der Befunde zu den zahlreichen Serotonin-Rezeptoren (s.o.) sowie der hochgradigen Komplexität des serotonergen Systems (S.105). Inzwischen sind auch Veränderungen auf Ebene der Second Messenger und der G-Proteine zum Gegenstand der Depressions-Forschung geworden (vgl. den Befund einer Herabregulation von G<sub>S</sub>-Proteinen und der Adenylatcyclase). Rüther spricht von einer „Umstrukturierung der ganzen Zelle“ (Berger & van Calker, 2004, S.569; Rüther, 2004).

- b. Modelle einer Dysbalance verschiedener Transmittersysteme**, z.B. einem gestörten Gleichgewicht zwischen (nor-)adrenerger und cholinriger Aktivität mit dem Überwiegen des zweiten [die sog. „cholinerg-noradrenerge Imbalance-Hypothese“ nach Janowsky (1972) (Berger & van Calker, 2004, S.569)]. Auch GABA und Dopamin sind für die Pathogenese affektiver Störungen inzwischen mehr in den Blickpunkt gerückt.

Das zeigt, welches schwierige Unterfangen die Aufgliederung der Depression in verschiedene *neurobiologische Teilespekte* darstellt, bevor wir vielleicht einmal ein gesamtes schlüssiges *kybernetisches Netzwerk* [im Sinne F. Vesters (Vester, 1980)] erkennen können. Wenn eines mit dem anderen verschränkt ist, scheint eine derartige Aufspaltung zunächst wohl notwendig, bevor wir die Teilespekte wieder zusammenführen und das Gesamte möglicherweise irgendwann (be-)greifen können. Rüther sagte: Es scheint „...., dass das, was wir hier sprachlich, begrifflich in der Psychiatrie sehen, zumindest zum Teil (...) bestimmten *neuronalen Modulen* [entspricht]. Wie weit die voneinander getrennt sind oder wie weit die miteinander verbunden sind, ist die zukünftige Forschung der Psychopathologie, sprich einer differenzierten Neuropsychologie. Wir haben noch nicht die Methoden, um das richtig zu analysieren.“ (Rüther, 2004) Also quasi modulartige Entsprechungen zwischen einer neuropsychologisch gut definierten Symptomatologie und neurophysiologischen Korrelaten!? Das erinnert an Perts Einleitungssatz: „Gott ist ein Neuropeptid“. In ähnlichem Kontext beschreibt Pert z.B. das Vasoaktive Intestinale Peptid als das „Peptid für Eigenliebe“ oder Endorphin als für Glück oder menschliche Bindung zuständig (Pert, 2001, S.318). O.F. Kernberg bezeichnet ein solches Quasi-Modulsystem als zu vereinfacht, wenn er davor warnt, „naturwissenschaftliche Entdeckungen in mechanistischer Weise mit psychologischen Phänomenen zu verbinden“ (Kernberg, 1981, S.81).

Es sollen nun weiter endokrinologische, neurotransmitterabhängige, immunologische u.a. biologische Teilespekte der Depression sowie deren Verwobenheit Schritt für Schritt besprochen werden:

### 2.5.3.2 Endokrinologische Befunde

*Harvey Cushing* beschrieb 1913 erstmals die Verhaltensänderungen im Rahmen exzessiver Cortisolproduktion. 1932 beschrieb er einen Patienten als „easily fatigued, unable to concentrate his mind on his work and had fits of unnatural irritability alternated with periods of depression“ <sup>97</sup> (zitiert nach Dinan, 1994). Aber auch in Zusammenhang mit anderen Hormonstörungen kann es zu

sekundären Depressionen kommen, wie beim M. Addison oder bei der Hypo-, aber auch der Hyperthyrose (Köhler, 1999, S.107f) - ganz nach Paracelsus' Motto „*Dosis facit venenum*“<sup>98</sup>.

Überwiegend soll es in diesem Kapitel um die Betrachtung der *Verknüpfung von HPA-Achse und Depression* gehen: Die meisten Forschungsergebnisse in der Literatur weisen auf eine **HPA-Achsen-Hyperaktivität** hin. Verschiedene Autoren berichten von *vermehrter CRH-Aktivität* oder *erhöhten mittleren 24-h-Cortisol- und ACTH-Werten* bei Depressiven mit einer höheren Frequenz episodischer Hormonfreisetzung (Deuschle et al., 1997; Holsboer, 1997; Steckler et al., 1999). *CRH-Spiegel waren auch im Liquor* von Depressiven *erhöht* [Dinan zitiert Nemeroff (Dinan, 1994)]. Umgekehrt testete Nemeroff an Ratten die Wirkung von direkt zentralnervös verabreichtem CRH, was zu einer verminderten Essensaufnahme, eingeschränktem Sexualverhalten, Schlafstörungen, motorischer Beeinträchtigung<sup>99</sup> sowie einer Aktivierung des SNS und konsekutiv erhöhter Wachsamkeit führte. Daraus leitete Nemeroff ebenfalls die Hypothese ab, dass CRH bei Depressiven chronisch hypersezerniert wird (Nemeroff, 1988; Nemeroff, 1999). Dazu passt auch der morphologische Befund einer *Vergrößerung des Hypophysenvorderlappens* bei unipolar Depressiven (Köhler, 1999, S.104). Chrousos berichtet zudem von einer Erhöhung der Anzahl hypothalamischer CRH-Neurone, der CRH-Konzentration im Liquor und der Ausscheidung freien Cortisols im Urin mit steigendem *Alter*, womit er die Vermehrung depressiver Episoden im Alter erklärt (Chrousos & Gold, 1995, S.XVII). Umgekehrt konnte Sternberg nach längerer Gabe des trizyklischen Antidepressivums Imipramin an Ratten eine Senkung von CRH-Vorstufen im Hypothalamus messen (Sternberg & Gold, 1999).

Eine wichtige Untersuchung zur Bestimmung des Funktionszustandes der HPA-Achse stellt der **Dexamethason-Suppressions-Test (DST)** dar. Der Nachweis erfolgt mittels Dexamethason-Gabe, welche bei Gesunden die ACTH-Produktion dämpft und so indirekt zur Senkung des Cortisolspiegels führt (Köhler, 1999, S.107f). Bei vielen Depressiven, *insbesondere „endogen“ Depressiven*, weniger bei Dysthymen und reaktiv Depressiven, gilt dieser *Regulationsmechanismus* als *nicht funktionsfähig*, was für eine Überaktivität der HPA-Achse spricht: Der Cortisolabfall (Suppression) bleibt dann während depressiver Episoden aus, normalisiert sich nach Remission jedoch meist. Das Ausmaß der Non-Suppression steht dabei mit der Schwere der Depression in Verbindung: Murphy beschreibt eine bemerkenswerte **Rangordnung der Nicht-Suppression**: Gesunde (7 - 8%) < Trauerreaktion (10%) < Minor Depression (23%) < Melancholie (50%) < psychotische affektive Störungen (69%) (Murphy, 1991). Es geht also um Wahrscheinlichkeiten und nicht um die Entdeckung *des einen* Erklärungsmechanismus. Auch Holsboer beschrieb 1983, dass **nur eine Untergruppe** depressiver Patienten eine Cortisol-Hypersekretion und entsprechend inadäquate Cortisol-Suppression nach Dexamethason zeigt (Holsboer, 1983). Im selben Jahr stellte Van Dyke im Rahmen von Trauerverarbeitung bei gutem Coping niedrige, bei schlechtem Coping hingegen erhöhte 17-Hydroxy-Kortikosteron-Konzentrationen im Urin fest (Van Dyke & Kaufman, 1983). *Depression ist wohl nicht gleich Depression, auch neurobiologisch*<sup>100</sup>.

U.a. beschäftigte sich die Gruppe um F. Holsboer vom Max Planck Institut für Psychiatrie in München in den vergangenen Jahren intensiv mit den zur HPA-Achse gehörigen *Rezeptoren*, also den Glukokortikoid- wie auch den CRH-Rezeptoren, bei depressiven Menschen:

Bei den **Glukokortikoid-Rezeptoren** (G-Rezeptoren oder **GR**) unterscheidet man zwei Formen: **Typ-I** (auch Mineralokortikoid-Rezeptor), besonders in extra-hypothalamischen limbischen Neuronen des septo-hippocampalen Komplexes, sowie **Typ-II** (den *eigentlichen* Glukokortikoid-Rezeptor), der in der Peripherie vorkommt und zerebral besonders im Gyrus dentatus, im Bereich des lateralen Septums, im N. paraventricularis, in Thalamus und Cortex, im N. tractus solitarius sowie im Locus coeruleus. Er besitzt eine besonders hohe Affinität für synthetische Glukokortikoide (wie RU28362 und Dexamethason), eine geringere für natürliche Glukokortikoide. Er ist verantwortlich für die Vermittlung der Stress-Cortisol-Reaktion und behaviorale Effekte (Dinan, 1994).

Nun scheinen bei depressiven Erkrankungen Funktion und/oder Sensitivität der Glukokortikoid-Rezeptoren (GR) beeinträchtigt sein zu können, und zwar sowohl im Sinne einer beeinträchtigten Mineralkortikoid-Rezeptor-Funktion als auch eines eingeschränkten Glukokortikoid-Rezeptor-Feedbacks (Steckler et al., 1999). Holsboer vertritt bezüglich der Entstehung depressiver Erkrankungen die **Hypothese einer inadäquaten Glukokortikoid-Rezeptor-Funktion**, welche in einer **inkompletten Suppression von CRH** und auch Vasopressin (AVP) resultiert - beide Hormone stehen unter inhibitorischer Kontrolle hypothalamischer GR (Holsboer, 1997). Dies konnte mittels eines kombinierten Dexamethason-/CRH-Tests (DEX/CRH) mit entsprechend pathologisch überschießender ACTH-/Cortisol-Antwort bei Depressiven nachgewiesen werden. Um der Frage nachzugehen, ob eine *verringerte Glukokortikoid-Rezeptor-Sensitivität* bzw. defekte GR bei Depressionen nun *Ursache oder Konsequenz der HPA-Hyperaktivität* sind, wurde ein solcher Test auch bei Gesunden mit hohem genetischen Depressions-Risiko durchgeführt: Viele dieser Individuen zeigten ein ebenso pathologisches Testergebnis im Sinne einer Feedback-Beeinträchtigung. Holsboer schlussfolgert, dass dem HPA-System und im Besonderen der *Kortikosteroid-Rezeptor-Funktion eine Kausalrolle* in der Pathogenese und im Verlauf der Depression zukommen. Außerdem beschreibt der Autor, dass die Besserung der depressiven Symptome unter antidepressiver Behandlung Hand in Hand mit einer *Normalisierung des HPA-Systems* zu gehen scheint. Diese sei sozusagen *der kritische Punkt für die (Symptom-)Genesung* (Steckler et al., 1999). Anderorts beschreibt Holsboer bei allen 20 an einer Studie teilnehmenden depressiven Patienten eine Normalisierung der HPA-Hyperaktivität (gemessen mittels DST) *vor* der klinischen Remission (Holsboer et al., 1982). Umgekehrt scheint eine anhaltende DST-Non-Suppression mit schlechteren Therapieerfolgen bzw. erhöhtem Rückfallrisiko vergesellschaftet zu sein [Dinan zitiert Nemeroff (Dinan, 1994)]. Und Evans schreibt: Antidepressiva erhöhen die Sensitivität von Cortisol-Rezeptoren. Der Prozess der Rezeptor-Adaptation dauert ca. 2 - 3 Wochen und fällt zeitlich mit dem klinischen Wirkungseintritt der Medikamente zusammen (Evans et al., 2000, S.109). Holsboers Meinung nach kommt es zu einem *dysfunktionalen GR-Signalling durch vererbte Defekte*, die in einer Hypersekretion von CRH und AVP resultieren, welche beide angstartiges Verhalten durch spezifische Rezeptoren (z.B. CRH-Typ-1-Rezeptoren) vermitteln können. *Unter stressfreien Bedingungen blieben diese Effekte subklinisch.* Im „Falle von Stress“ aber, vielleicht durch „life-events“, kann die genetische Empfänglichkeit nachteilig bzw. schädlich (*Stress-Diathese-Modell*) werden (Holsboer, 1997). Ein *GR-Gen-Polymorphismus*, welcher Cortisol- (und ggf. ACTH-)Antworten im Rahmen psychosozialen Stresses beeinflusst, scheint also eine Erklärung für die individuelle Vulnerabilität für HPA-Achsen abhängige Störungen zu sein (Wust et al., 2004). Es stellt sich dann

die Frage, ob eine genetische *Diathese eine conditio sine qua non* darstellt, oder ob es auch ohne eine solche, d.h. unter nur ausreichend lange aktivierter HPA-Achse, vielleicht gerade besonders durch chronische „daily hassles“, zu einem „depressions-wirksamen“ Abfall der GR-Sensitivität kommen kann?

Hier noch einige weitere interessante Beobachtungen zu den Glukokortikoid-Rezeptoren: Die Tatsache, dass depressive Patienten mit chronisch erhöhten Cortisolspiegeln *kein Cushingoid* bekommen, zeigt laut Dinan, dass die GR nicht nur geringere Plastizität aufweisen, sondern auch wenigstens z.T. steroidresistent sind (Dinan, 1994). Reul wies weiter bei *Untersuchungen an transgenen Mäusen mit defektem GR* nach, dass es bei diesen zu einer vermehrten und verlängerten Endotoxin-induzierten endokrinen wie pyrogenen Antwort kommt. Eine defekte GR-Funktion *über lange Zeit* führte allerdings zu einer *CRH-Hypoaktivität* und inadäquaten Stress-Antworten (Reul et al., 1997b). Möglicherweise fand hier eine Art Übergang in einen „Burn-out-Zustand“ statt, mit einer entsprechenden Erschöpfung der CRH-Reserven.

Von den **CRH-Rezeptoren** sind zwei Typen bekannt: Der **CRH-Typ-1-Rezeptor** scheint mit seiner Übertragung des CRH-Signals in zelluläre Schaltungen bzw. Kreisläufe für *Anxiogenese, Aufmerksamkeit, die bewusste Erfahrung von Emotionen* sowie möglicherweise *Lernen und Gedächtnis* verantwortlich zu sein. Die Funktion des **CRH-Typ-2-Rezeptors** besteht hingegen wohl vorrangig in der Vermittlung von *Essensaufnahme und weiblichem Sexualverhalten*, vermutlich auch *Verteidigung*, also wesentlichen Aufgaben für *Überleben und Arterhaltung* (Steckler & Holsboer, 1999).

Daraus wurde geschlossen, dass bei Angst und Depressionen möglicherweise CRH-1-Rezeptor-Antagonisten, bei Essstörungen jedoch CRH-2-Rezeptor-Antagonisten pharmakologisch einen Sinn ergeben könnten (Steckler & Holsboer, 1999). Holsboer hält sowohl CRH-Rezeptor-Antagonisten als auch Kortikosteroid-Rezeptor-Antagonisten als potentielle Antidepressiva für denkbar (Holsboer, 2001). Über erste Erfahrungen mit solchen Substanzen berichtete Keck: Der hochaffine Nicht-Peptid-*CRH-1-Rezeptor-Antagonist R121919* z.B. inhibierte bei Ratten die ACTH-Freisetzung und entfaltete anxiolytische Effekte. Darüber hinaus schwächte er die Freisetzung von Prolaktin, Oxytocin und Testosteron ab (Keck et al., 2003). Kecks Hypothese: CRH-1-Rezeptor-Antagonisten können stress-assoziierte Veränderungen verhindern. R121919 scheint auch das Schlaf-EEG normalisieren zu können (Held et al., 2004). Und Holsboer berichtet: Als CRH-Typ-1-Rezeptor-Antagonisten sind kleine Moleküle entwickelt worden, die nach oralerenteraler Aufnahme die Blut-Hirn-Schranke passieren und selektiv an CRH-1-Rezeptoren binden. R121919 besserte z.B. depressive Symptome ohne schwere Nebenwirkungen, wurde aber bisher nur bis zur Phase IIa in Studien getestet (Holsboer, 2003).

Es war bereits die Rede davon, dass es auch aus neurobiologischer Perspektive **unterschiedliche „Formen“ von Depression** zu geben scheint. In diesem Zusammenhang betont Crofford, dass sich Zeichen der exzessiven *HPA-Achsen-Aktivierung besonders bei der melancholischen Form der Depression* finden. *Depressionsformen, die hingegen von Energienlosigkeit und Müdigkeit dominiert werden*, seien von besonderem Interesse aufgrund der Überlappung mit Fibromyalgie und CFS. Hier gingen die Befunde eher in Richtung einer *inadäquat-normalen bzw. leicht reduzierten HPA-Achsen-Aktivierung*. Ebenso seien PTBS sowie akute und chronische Müdigkeitszustände

von niedrigen Cortisol-Spiegeln begleitet (Crofford, 1998). Auch Cleare berichtet von einem reduzierten Cortisol-Profil bei CFS-Patienten im Vergleich zu dem depressiver Probanden. Die Ergebnisse gesunder Personen fielen zwischen die beiden klinischen Gruppen (Cleare et al., 1995). Hellhammer schreibt: „Möglicherweise erwächst die andauernde HPA-Achsen-Aktivierung *unter chronischem Stress* einer kontinuierlichen endogenen CRF [Corticotropin Releasing Factor = CRH]-Freisetzung; *man kann nun spekulieren, dass die kortikotropen Hypophysenzellen kompensatorisch ihre CRF-Sensitivität down-regulieren* (Abb. 24). Sofern die Insensitivität der hypophysären Rezeptoren über längere Zeit nach chronischem Stress persistiert, wäre unter unstimulierten Bedingungen zu erwarten, dass nur relativ wenig ACTH durch CRF freigesetzt wird. In Folge wäre auch die Baseline-Produktion von Cortisol in der NNR reduziert. Dies könnte die reduzierten Cortisol-Werte bei Störungen, die im Zusammenhang mit chronischem Stress stehen, erklären“ (Hellhammer & Wade, 1993, S.11) (vgl. Kap. 2.1.3).

Vollständigkeitshalber sei hier auch die wichtigste Veränderung auf der **Hypothalamus-Hypophysen-Schildrüsen- (HPT-)Achse** genannt: Die TRH-induzierte TSH-Freisetzung (im sog. TRH-Test) ist bei einem Teil der Depressiven abgeschwächt, die *HPT-Achsen-Aktivität somit vermindert* (Dinan, 1994; Köhler, 1999, S.107f; Maes, 1999, Review).

### 2.5.3.3 Verbindung zum serotonergen und zum noradrenergen System

Beginnen wir bei der HPA-Achse und versuchen, den **Bogen vom endokrinen zum serotonergen System** zu spannen. Dazu folgende Forschungsbefunde: Ein forciert Schwimm-Stress bei Ratten induzierte Tauchverhalten sowie einen starken Anstieg von Serotonin im Hippocampus, sozusagen als „Kick“ bei akutem Stress. Dabei hing der 5-HT-Anstieg mit einer Aktivierung von CRH-Rezeptoren (vermutlich Typ 1) zusammen, übrigens Nebennieren-unabhängig (Linhorst et al., 2002). Allerdings zeigt eine Studie von Dinan auch, dass es bei Ratten nach Adrenektomie zu geringerem *Serotonin-Turnover* kam, der durch Kortikoidsubstitution aber normalisierbar und mit einer Hochregulierung von 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptoren assoziiert war (Dinan, 1994). Eine LPS-Injektion bei intracerebroventrikulär mit CRH „vorbehandelten“ Ratten rief ebenfalls eine abgeschwächte 5-HT-Antwort hervor und verzögerte das Auftreten von Krankheitsverhalten. Linhorst schließt: Eine chronische CRH-Hypersekretion ist ein wichtiger ätiologischer Faktor bei der Entstehung stressabhängiger Erkrankungen (Linhorst et al., 1997).

Als Entstehungsmechanismen für die ***unterdrückte Serotonin-Antwort im Rahmen depressiver Erkrankungen*** wären grundsätzlich denkbar: (1) Eine „*Serotonin-Erschöpfung*“ durch einen über lange Zeit erhöhten Tryptophan-Serotonin-Turnover, (2) die Plastizität von *CRH-Rezeptoren*, die reaktiv auf chronisch erhöhtes CRH *ihrer Sensitivität down-regulieren*, was konsekutiv zur Abnahme des Tryptophan-Serotonin-Turnovers bzw. der Serotonin-Wirkung führen könnte, (3) eine *herunter regulierte GR-Sensitivität*, was eine ähnliche Folge hätte, (4) die *Induktion der Indolamin 2,3-Dioxygenase (z.B. durch Zytokine)*, dem Schlüsselenzym des Tryptophan-Stoffwechsels, welches Tryptophan in Kynurenin und Kynurensäure überführt (Wichers & Maes, 2004) oder (5) eine *Kombination aus den genannten Mechanismen* (Abb. 24). Dazu schreibt Dinan: „... changes in

central monoaminergic pathways occur as a direct consequence of overactivation of the HPA and the associated hypercortisolism, induced by the life events. Such a view is different from traditional theories of depressive illness which assume that these abnormalities in central monoamines are primary and induce secondary endocrine disturbance”<sup>101</sup> (Dinan, 1994).

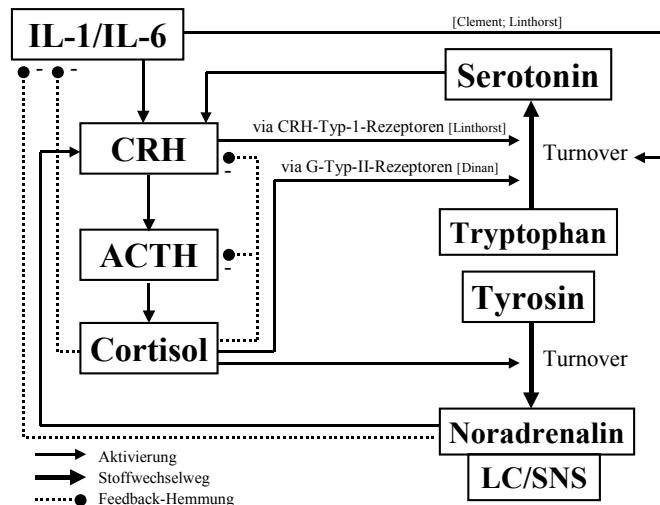
Bei Patienten mit Major Depression, insbesondere schweren Depressionen bzw. der sog. „therapieresistenten Depression“ (TRD) fanden verschiedene Autoren im Serum/Plasma wiederholt *verringerte Tryptophan-Spiegel* und ebenso eine *reduzierte Tryptophan/CAA-Ratio* (Cowen et al., 1989; Maes et al., 1993b; Maes et al., 1997b). Maes beschreibt zudem bei Depressiven eine *erhöhte Kynurenin/Tryptophan-Ratio*, was (bei ebenfalls verringertem Kynurenin) zu den anderen Befunden eines erhöhten Tryptophan-Turnovers (vgl. Kap. 2.3.1) passt (Maes et al., 2001d). Perez berichtet darüber hinaus vom Befund *erniedrigter Plasma-Serotonin-Spiegel* bei unbehandelten melancholischen Patienten (Perez et al., 1998). Im Rahmen anderer neurochemischer Studien wurde auch des öfteren eine *Verminderung des Serotonin-Metaboliten 5-HIAA im Liquor* und im Hirnstamm post mortem festgestellt. Aus all dem kann nun geschlossen werden, dass bei Depressiven die *Verfügbarkeit des Tryptophans* für die Biosynthese von Serotonin in den Neuronen *verringert* ist (Köhler, 1999, S.106f).

Zu diesem Thema wurden auch verschiedene ***Tryptophan-Depletion-Tests*** (s. Kap. 2.4.3.2.3) unternommen. Einer stammt von Smith: Im Cross-over Design (Aminosäure-Mixturen mit/ohne Tryptophan) reduzierte die Tryptophan-freie Mixtur das Plasma-Tryptophan um 75% und erzeugte (bei remittiert-depressiven Probandinnen) eine signifikante depressive Symptomatik. Die Interpretation des Autors: Eine schnelle Senkung der Serotonin-Funktion im Gehirn kann *bei entsprechend vulnerablen Personen* depressive Symptome heraufbeschwören (Smith et al., 1997). Spillmann konnte den Tryptophan-Erschöpfungs-Effekt auf die Stimmung mit erhöhten Scores für Depressivität, Angst und Körperbeschwerden in Fremd- und Selbstbeurteilungsskalen bei SSRI-medizierten, *zuvor depressiven* Patienten bestätigen (Spillmann et al., 2001), während in einer Untersuchung an freiwilligen *Gesunden* ein Tryptophan- (Serotonin-) bzw. Tyrosin- (Katecholamin-) Entzug zwar vorübergehend die entsprechenden Plasma-Spiegel signifikant reduzierte, nicht jedoch zu einer Veränderung des IL-6-Spiegels oder einer Verschlechterung der Stimmung führte (Harrison et al., 2002). Stastny beschreibt einen weiteren solchen Test: Nach Lichttherapie *remittierte Patienten mit einer SAD* (Seasonal Affective Disorder<sup>102</sup>) unterzogen sich einem *Tryptophan-*, einem *Katecholamin-* und einem „*Schein-Depletion-Test*“. Hier riefen jeweils der Tryptophan- und der Katecholamin-Entzug, nicht aber die Plazeboprozedur eine transiente Exazerbation depressiver Symptome hervor (Stastny et al., 2003). Dass eine Tryptophan-Spiegel-Bestimmung auch von therapeutischem Interesse sein kann, zeigt Salomon: Er beschreibt bei akuter Tryptophan-Depletion nur dann Rückfälle bei mit Sertraline oder Bupropion behandelten remittierte-depressiven Patienten, wenn der Liquor-Tryptophan-Spiegel unter eine bestimmte Schwelle (nämlich 40 nmol/l) sinkt (Salomon et al., 2003). Auch nach diesen Ergebnissen scheint also die *Empfänglichkeit für eine depressive Störung* eine wichtige Rolle zu spielen. Moreno meint, die Tryptophan-Erschöpfung könnte klinisch zur Identifizierung von Individuen mit einem Risiko für zukünftige depressive Episoden nützlich sein (Moreno et al., 2000).

Derselbe Autor gibt uns in seiner Veröffentlichung „Association between a serotonin transporter promoter region polymorphism and mood response during tryptophan depletion“<sup>103</sup> auch ein Beispiel für ein somatisches Korrelat erhöhter Depressions-Empfänglichkeit: Individuen, deren **Genotyp** eine *erhöhte 5-HT-Transporter-Aktivität* bedingt, scheinen empfänglicher für depressive Veränderungen bei einer vorübergehenden Tryptophan-Schwankung bzw. -Störung zu sein (Moreno et al., 2002).

Was nun das noradrenerge System betrifft, genauer **Noradrenalin (NA)** und seinen **Metaboliten MHPG** (3-Methyl-4-Hydroxy-Phenylglykol), finden sich insgesamt *keine* einheitlichen Ergebnisse. Tendenziell scheinen jedoch die *Katecholamin-Konzentrationen* in Urin, Plasma und Liquor bei Depressionen *erniedrigt* zu sein. Auch die Beobachtungen zu Dopamin sind widersprüchlich (Köhler, 1999, S.106f). Berger schreibt: „Es konnte nachgewiesen werden, dass eine zentralnervöse Reduktion der Katecholamine bei Versuchstieren nach wiederholten Schmerzreizen eintreten kann, abhängig davon, ob die Versuchstiere die Schockapplikation kontrollieren (...) können oder nicht. Letzteres überfordert wesentlich schneller die zentralnervösen Stressadaptationsmöglichkeiten.“ (Berger & van Calker, 2004, S.574)

In Abb. 23 und 24 wird nun der Versuch unternommen, das Zusammenspiel von HPA-Achse, serotonergem und noradrenergem System darzustellen: Abb. 23 zeigt die HPA-Achse incl. bekannter Feedbackhemmungen sowie die aktivierende Wirkung von CRH bzw. Cortisol auf den Tryptophan-Serotonin- bzw. den Tyrosin-Noradrenalin-Turnover. Schaubild 24 soll ein Modell der Dysregulation im Falle depressiver Erkrankungen aufzeigen. Dabei sind auch die oben im Kapitel beschrieben Befunde mit eingeflossen.



**Abbildung 23: Physiologisches Modell des Zusammenspiels von HPA-Achse, serotonergem und noradrenergem System (vgl. Text; Schema: F. Pilger)**

Besinnen wir uns noch einmal auf *Dinans Hypothese* einer *NA- und 5-HT-Erschöpfung*, welche sekundär auch zu einem erhöhten Cortisol-Spiegel auftreten könnte (Dinan, 1994). Ähnlich berichtet Kvetnansky, eine anhaltende Cortisol-Erhöhung könne eine Inhibition der NA- und 5-HT-Freigesetzbarkeit bewirken bzw. reduziere Noradrenalin (NA), Serotonin (5-HT) und die Stimmung (Kvetnansky et al., 1993). Wenn wir davon ausgehen, dass NA und 5-HT beim Gesunden beide auch die HPA-Achse aktivieren (Kvetnansky et al., 1993) und dies entsprechend bei einer erniedrigten Verfügbarkeit beider Substanzen bei Depression nicht geschehen dürfte, wäre die Frage „Wo beginnen depressive Entwicklungen?“ wohl im Sinne Dinans zu beantworten. Parallel zur verringerten GR-Sensitivität/Funktion als Antwort auf chronisch erhöhte Cortisol-Spiegel kann es nun aber bei depressiven Störungen sozusagen als Anpassung an eine erniedrigte Tryptophan- (und Serotonin-) Verfügbarkeit wohl auch zu einer *Sensibilisierung bzw. Hoch-Regulation von Serotonin-Rezeptoren in bestimmten Hirnarealen* kommen (Porter et al., 2003). Passend dazu liegen auch

Befunde einer *Reduktion z.B. der 5-HT<sub>1A</sub>- und 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptor-Bindungs-Kapazität* bei Depression und im Alter in verschiedenen Hirnregionen vor (Sargent et al., 2000; Yatham et al., 2000). *Serotonerg wirksame Antidepressiva führen umgekehrt zu einer Down-Regulation des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors*, allerdings auch zu einer Up-Regulation des 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptors (Möller et al., 2001, S.485). Meltzer machte die Beobachtung höherer Serum-Cortisol-Werte nach oraler Gabe von 200mg 5-OH-Tryptophan bei unmedizierten Patienten mit affektiven Störungen, woraus er die Hypothese einer *verringerten serotonergen Aktivität* ableitete, welche genau *eine solche erhöhte 5-HT-Rezeptor-Sensitivität erzeugen müsse*, was möglicherweise für Depression und Manie<sup>104</sup> gelten könnte (Meltzer et al., 1984a; Meltzer et al., 1984b). Ähnlich stellte Price fest, dass die Cortisol-Antwort auf i.v.-Tryptophan signifikant stärker nach einer „Tryptophan-Depletion“ ausfiel als nach einer Schein-Depletion (Price et al., 1998). Die *Zunahme der 5-HT-Rezeptor-Sensitivität* im Rahmen der depressiven Entwicklung könnte so *als Mittler zwischen einem erschöpften serotonergen System und einer Induktion der HPA-Achse* fungieren. So stellte sich also die Frage, ob bei hochregulierten 5-HT-Rezeptoren „wenig Serotonin“ für eine (Aufrechterhaltung der) Aktivierung der HPA-Achse ausreichen könnte bzw. kein ausreichendes Inhibitionssignal für die HPA-Achse darstellt. Dann wäre der neurobiologische *Teufelskreis der Depression* geschlossen (Abb. 24) und die „Frage nach dessen Beginn bzw. nach dem Einstieg in denselben“ wieder offen. Porter bezeichnete allerdings eine niedrige L-Tryptophan-Verfügbarkeit bei Major Depression, sofern sie mit dem Ausbleiben einer Hochregulation postsynaptischer 5-HT-Rezeptoren einhergeht, als Marker für ein mangelndes Ansprechen auf antidepressive Therapie<sup>105</sup> (Porter et al., 2003). Depression scheint also auch *ohne* eine Sensibilisierung des serotonergen Systems möglich zu sein. Das wäre wieder eher ein Argument für die Hypothese, wie sie Dinan formulierte.

Einen weiteren interessanten Blickwinkel stellt Bovier vor: Er konnte bei Major Depressiven einen niedrigen ***erythrozytären Membrantransport*** für Tyrosin und einen hohen für Tryptophan messen mit der Konsequenz eines niedrigen Plasma-Tryptophans. Im Vergleich dazu war das Ausmaß des Membrantransports für Tyrosin und Tryptophan bei der Dysthymie normal (Bovier et al., 1988). So stellt sich die *Frage*, ob auch eine Art *Umverteilung bzw. ein relativer Tryptophan-Mangel* Korrelat einer Major Depression sein könnte.

Es sei nun aus didaktischen Gründen schon etwas vorgegriffen, aber die PNI-Überschneidungen sind groß. Dehalb möchte ich bereits hier auf die **Verbindung zwischen serotonergem und Immun-System** eingehen: Die periphere wie die zentrale Verabreichung von IL-1, IFN-γ und TNF-α erhöht wohl akut (!) die extrazelluläre 5-HT-Konzentration in verschiedenen Hirnregionen wie Hypothalamus, Hippocampus und Cortex (Abb. 23) (Clement et al., 1997). Ähnlich berichtet Linthorst, dass eine *periphere Immunstimulation* akut zur Freisetzung großer Mengen an Serotonin im Hippocampus führen kann, welche von einer IL-1-Induktion dort abhängig ist. Zudem kann eine Mikroinjektion von rekombinantem humanem IL-1 in den Hippocampus von Ratten sämtliche Krankheitssymptome erzeugen (Linthorst et al., 1994) (vgl. Abb. 15). Einige *inflammatorische Zytokine* können wohl auch einen *Tryptophan-Breakdown*<sup>106</sup> induzieren, bevor dieses ins Gehirn transportiert werden kann (Maes, 1995). Die Tryptophan/CAA-Ratio ist bei MD entsprechend erniedrigt und die Serotonin-Synthese im Gehirn hängt eben z.T. von der Tryptophan-Verfügbarkeit ab, die wiederum invers mit proinflammatorischen Parametern korreliert (Maes, 1999, Review; Maes et al., 1998b). Capuron berichtet entsprechend von einer Assoziation depressiver Symptome

mit erniedrigten Konzentrationen des Serum-Tryptophans bei Krebspatienten, die sich einer Zytokintherapie (IL-2, IFN- $\alpha$ ) unterzogen (Capuron et al., 2002b). Er vermutet, die Tryptophan-Erschöpfung, die wahrscheinlich aus einer Induktion der Indolamin 2,3-Dioxygenase (IDO) resultiert, könnte ein wichtiges Bindeglied bei der Entstehung depressiver Symptome bei Zytokin-behandelten Patienten darstellen (Capuron & Dantzer, 2003) (Abb. 24). IL-1 (und auch TNF- $\alpha$ ) modulieren wohl außerdem die Aktivität des 5-HT-(Reuptake-)Transporters (Heyes et al., 1992; Mossner et al., 1998; Ramamoorthy et al., 1995).

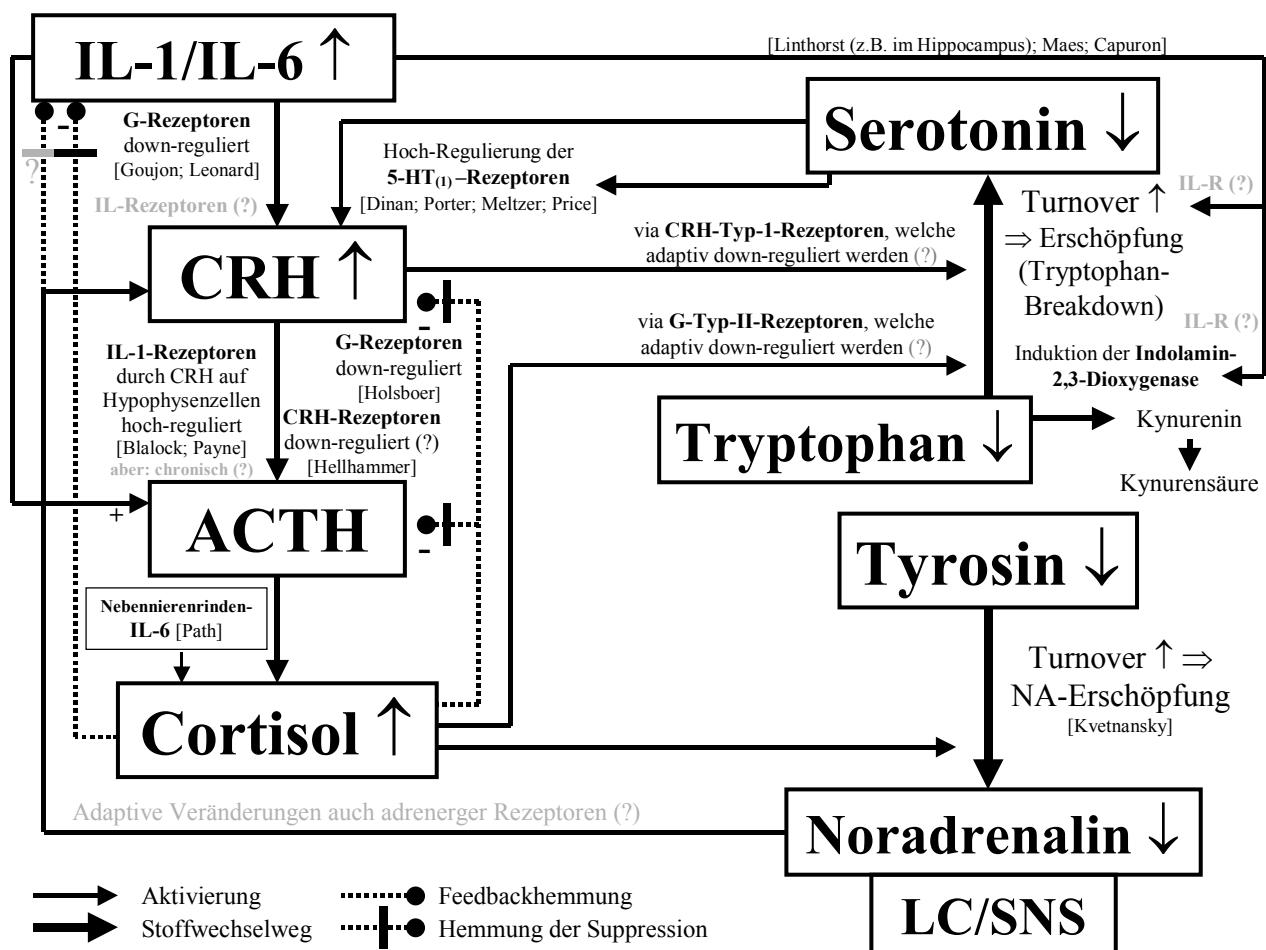


Abbildung 24: Regelkreisstörung im Zusammenspiel von HPA-Achse, serotonergem und noradrenergem System bei schweren Depressionen (vgl. Text; Schema: F. Pilger)

Auch Wichers und Maes berichten von einer IDO-Induktion durch verschiedene Zytokine (IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  und TNF- $\alpha$ ), während IL-4 und -10 das Enzym hemmen. Neben der depressiogenen Wirkung der Tryptophan-Serotonin-Verarmung haben wohl auch die Kynurenin-Metaboliten 3-OH-Kynurenin und Chinolsäure (Abb. 18) toxische Effekte auf die Hirnfunktion: 3-OH-Kynurenin produziere oxidativen Stress durch eine Überproduktion freier Radikale, Chinolsäure überstimulierte hippocampale N-Methyl-D-Aspartat- (NMDA-)Rezeptoren. Beides führt zu Apoptose und hippocampaler Atrophie, was ja jeweils mit Depression verbunden ist<sup>107</sup>. Also auch die neurotoxischen Metaboliten von Kynurenin tragen scheinbar zur Neurodegeneration bei Depressionen bei (Wichers & Maes, 2004).

Wir können nun folgende grundsätzlich mögliche **Mechanismen der Tryptophan-Serotonin-Erschöpfung** zusammenfassen (vgl. auch Evans et al., 2000, S.107):

1. *Diätetisch* bedingter Mangel der essentiellen Aminosäure Tryptophan (wohl nur bei entsprechender Vulnerabilität),
2. Erhöhte CAA-Spiegel verdrängen in der Peripherie Tryptophan bei der Proteinsynthese oder reduzieren mittels *kompetitiver Verdrängung* den Tryptophan-Transport ins Gehirn,
3. *CRH, Cortisol* wie *proinflammatorische Zytokine* können die Verfügbarkeit zirkulierenden Tryptophans in der Peripherie durch Induktion von dessen *metabolischem Breakdown* reduzieren,
4. *Inhibition der Konversion von Tryptophan zu Serotonin im Gehirn* durch proinflammatorische Zytokine, letztere beiden Punkte u.a. via *Induktion der Indolamin 2,3-Dioxygenase*,
5. Möglicherweise auch eine *Tryptophan-Umverteilung*, u.U. ohne eine echte Tryptophan-Erschöpfung, auf Basis eines veränderten erythrozytären Membrantransports,
6. *Genetische Aspekte*, im Sinne von Gen-Polymorphismen von 5-HT-Transportern oder Rezeptoren wie den Glukokortikoid-Rezeptoren, was den Vulnerabilitätsaspekt wieder aufgreift.

#### 2.5.3.4 Immunologische Befunde

Es gibt inzwischen zahlreiche Belege dafür, dass Major Depression (MD) mit Veränderungen im IRS (Inflammatory Response System) und im Zytokinhaushalt einhergeht - vgl. Maes' Review „Major Depression and Activation of the IRS“ (Maes, 1999), den ich als Grundlage für die folgenden Ausführungen verwenden möchte. Anisman schreibt den Zytokinen sogar eine Kausalrolle bei der Entstehung depressiver Störungen zu (Anisman & Merali, 2002).

Die **IRS-Aktivierung bei Major Depressiven**<sup>108</sup> zeigt sich laut Maes in **erhöhten Werten der Leukozyten, Monozyten, Neutrophilen und aktivierten T-Lymphozyten**, besonders von CD25<sup>+</sup>- und HLA-DR<sup>+</sup>-T-Zellen (Maes, 1999, Review) sowie einer **erhöhten CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>-Ratio**. Allerdings finden sich *in der Literatur auch vereinzelt widersprüchliche Befunde* [z.B. zwar erhöhte Leuko- und Lymphozytentzahlen bei nicht-melancholischer Major Depression, aber normale Zellzahlen bei melancholischer MD im akuten Krankheitsstadium (Rothermundt et al., 2001)]. In Maes' Review wird weiter von erhöhten Prostaglandinen (z.B. PGE<sub>2</sub>) in Serum und Liquor berichtet (vgl. auch Song et al., 1998) und einer **aktivierten Akute-Phase-Reaktion** mit entsprechend erhöhten Positiven und erniedrigten Negativen-Akute-Phase-Proteinen [PAPP: z.B. Haptoglobin,  $\alpha_1$ -Antitrypsin,  $\alpha_1$ -Glykoprotein, CRP oder  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin; NAPP: z.B. Albumin oder Transferrin (Evans et al., 2000, S.65; Maes, 1999, Review; Sluzewska et al., 1996)], außerdem ist die Rede von **vermindertem Serum-Eisen, reduzierten Erythrozytentzahlen** (entsprechend auch Hämatokrit und Hämoglobin), sowie **erhöhten Reticulozytentzahlen**, wohl im Zusammenhang mit einer Reduktion der Erythrozyten-Überlebensdauer, und von **erniedrigten Serum-Zink-Werten**<sup>109</sup> (Maes, 1999, Review).

In großer Übereinstimmung berichten verschiedene Autoren bei MD weiter von **erhöhten Neopterin-Konzentrationen in Serum und Urin**. Neopterin ist ein niedermolekulares nicht-konjugiertes

Pteridin, das von aktivierten Makrophagen nach IFN- $\gamma$ -Stimulation gebildet wird, und stellt damit wohl einen Marker für die T<sub>H</sub>1-Aktivität dar, was für die Hypothese einer T<sub>H</sub>1-Dominanz bei MD sprechen könnte (Evans et al., 2000, S.65; Maes, 1999; Maes et al., 1994b). Bonaccorso weist darauf hin, dass Fibromyalgie im Gegensatz zu MD *nicht* mit einer Aktivierung der zell-vermittelten Immunität verbunden zu sein scheint, so dass erhöhtes Neopterin im Urin zwar als *Marker der MD*, nicht aber des FMS in Frage kommt (Bonaccorso et al., 1998).

**Kein Konsens** der Wissenschaftler besteht jedoch **bezüglich der NKZ-Aktivität**: Hier gibt es am häufigsten Berichte von *erniedrigten* (z.B. Irwin und Gillin, auch Maes), aber auch *unveränderten* und *erhöhten* NKZ-Zahlen (Evans et al., 2000, S.97ff, Review). Eine NKZ-Reduktion würde jedoch einer T<sub>H</sub>1-Down-Regulierung entsprechen (Abb. 6). Evans hat Erklärungen parat: Zum einen zitiert er Naliboff: „It is interesting to note that *background emotional state* has also been shown to modulate the effects of acute stress on NK numbers: those with worse emotional state over the week prior to the study showed less increase in NK numbers to the acute stressor“<sup>110</sup> (Evans et al., 2000, S.91; Naliboff et al., 1995). Zum anderen kommt Evans auf die absolut *paradoxe immunologische Situation* bei der MD zu sprechen: Erhöhtes Neopterin, fraglich erniedrigte NKZ, T<sub>H</sub>1-Up- und/oder -Down-Regulation, **erhöhte CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>-T-Zell-Ratio**: Die erhöhte Ratio ist wohl durch eine *Erhöhung der CD4<sup>+</sup>-Zellen*, z.T. aber auch *eine Erniedrigung der CD8<sup>+</sup>-Zellen* verursacht und scheint zudem positiv mit dem Schweregrad der Melancholie zu korrelieren (Charles et al., 1992; Evans et al., 2000, S.99; Maes, 1995, S.14). Passend zu diesen und den Befunden des vorherigen Kapitels konnte Wiegers zeigen, dass *bei transgenen Mäusen mit einer GR-Dysfunktion CD8<sup>+</sup>-Zellen selektiv verringert* sind (Wiegers et al., 1997). Evans verweist wiederum auf die auch auf T-Zellen von Depressiven desensitivierten Glukokortikoid-Rezeptoren, die u.U. eine unvollständige T<sub>H</sub>1-Unterdrückung (vgl. Abb. 6) bewirken könnten (Evans et al., 2000, S.101). Der Autor weiter: „The described abnormalities of the HPA-axis and T<sub>H</sub>1-branch of the immune-system tend to co-exist in the same patients and are most obvious in those presenting with the melancholic (unipolar endogenous) form of depression.“<sup>111</sup> (Evans et al., 2000, S.101). Interessant ist dazu auch eine Studie, wonach die T-Zellen suizidaler Patienten T<sub>H</sub>1-, die nicht suizidaler Patienten T<sub>H</sub>2-Charakteristika zeigten (Mendlovic et al., 1999).

Kommen wir zu den **Zytokinen**: Wie wir gesehen haben, kann die Gabe von LPS, IL-1 und -6 *Krankheitsverhalten, Schlüsselsymptome der MD*, hervorrufen (Maier & Watkins, 1998). Nach Connor wirken IL-1 und TNF- $\alpha$  anxiogen, nicht hingegen IL-2 und IL-6 (Connor et al., 1998). Im Rahmen einer Zytokin-Immuntherapie bei Krebspatienten kann es z.B. unter IL-2 (gemeinsam mit oder ohne IFN- $\alpha$ ) zur *Ausbildung depressiver Symptome* sowie zur Immunaktivierung, d.h. zur Erhöhung anderer Zytokine (IL-6, IL-10 und IL-1RA) kommen (Capuron et al., 2001).

Bestimmt man umgekehrt bei Depressiven Serum-Interleukine, sprechen die meisten Befunde für eine **vermehrte Ausschüttung** besonders **pro-inflammatorischer Zytokine** sowie eine **reduzierte Freisetzung anti-inflammatorischer Parameter**, insbesondere **bei schweren Formen**, d.h. melancholischer MD oder der sog. Treatment Resistant Depression (TRD). Insbesondere wurde von **erhöhten Serum-IL-6-** (Frommberger et al., 1997; Maes et al., 1993a; Schlatter et al., 2004; Sluzewska et al., 1996) und **-IL-1RA-Werten** (Maes et al., 1997a) berichtet, außerdem von erhöhten

tem **IL-1** (Maes, 1995; Schlatter et al., 2004; Smith, 1991), **TNF- $\alpha$**  (Lanquillon et al., 2000; Miko-va et al., 2001), **IL-8** (Maes et al., 2001d; Song et al., 1998) und **IFN- $\gamma$**  (Maes et al., 1994b) sowie von erhöhten löslichen Rezeptor-Werten **sIL-2R** und **sIL-6R** (Sluzewska et al., 1996; Song et al., 1998) - entsprechend einer **Aktivierung des Monozyten-Arms der zell-vermittelten Immunität**. Demgegenüber fand sich bei einer Untersuchung von 3024 Personen zwischen 70 und 79 Jahren auf gutem Funktionniveau (well-functioning older persons) besonders bei jenen eine depressive Stimmungslage, bei denen mindestens zwei der drei inflammatorischen Marker IL-6, TNF- $\alpha$  und CRP erhöht waren (Penninx et al., 2003). Außerdem konnte für den IL-1RA, welcher proinflammatorische IL-1-Wirkungen limitieren könnte, eine positive Korrelation zum Schweregrad der Depression nachgewiesen werden (Maes et al., 1995). In einer anderen Studie von Maes war die Entzündungsreaktion (IL-6, IL-6R und IL-1RA) bei Frauen mit einer Lifetime-Major-Depression 1 bis 3 Tage nach Entbindung ausgeprägter als bei denen ohne eine solche Vorgesichte (Maes et al., 2001a). Und Kubera fand bei MD-Patienten im Vergleich zu Kontrollen erhöhte (jedoch nicht signifikant höhere) Serumspiegel von IL-6, IL-10 und IL-1RA (Kubera et al., 2000). Das **Serum-CC16** als anti-inflammatorisches Zytokin **sinkt** hingegen laut Maes bei Major Depressiven typischerweise ab<sup>112</sup> (Maes et al., 1999b).

Nun existieren aber **auch gegenläufige Befunde**: Japanische Wissenschaftler konnten z.B. *keine* signifikanten Unterschiede zwischen Depressiven und Gesunden hinsichtlich IL-1 $\beta$ , IL-6, sIL-2R und TNF- $\alpha$  feststellen. Allerdings fanden sie die Tendenz einer positiven Korrelation zwischen sIL-2R und dem HAMD- (Hamilton-Depression-)Score. TNF- $\alpha$  Spiegel stiegen in der Studie nach Pharmakotherapie an (Kagaya et al., 2001). Interessant ist in diesem Zusammenhang auch eine andere japanische Studie, die bei MD neben erhöhten IL-2-Spiegeln und erniedrigten NKZ-Zahlen auch reduzierte Cortisol-Spiegel fand (Jozuka et al., 2003) - vielleicht sind in Japan Major Depressionen häufig eher in der Nähe einer Burn-out Symptomatik angelegt. Auch in zwei Untersuchungen von Brambilla unterschieden sich die Plasma-Konzentrationen von IL-1 $\beta$ , IL-6 und TNF- $\alpha$  *nicht* signifikant zwischen (jungen und alten) Kontrollpersonen sowie MD-Patienten (Brambilla & Maggioni, 1998; Brambilla et al., 2004). Eine andere Studie über Patienten mit (a) MD und (b) CFS und sekundärer Depression erbrachte ebenfalls *keinen* Hinweis auf eine Immunaktivierung in beiden Gruppen, woraus der Autor schloss, dass eine **Immunaktivierung** bei Depressionen wohl **nicht unbedingt erforderlich** ist (egal ob mit oder ohne CFS) (Natelson et al., 1999). Androsova und Rothermundt fanden sogar eher Hinweise auf eine *erniedrigte Zytokin-Produktion* (IL-1 $\beta$ , sIL-2R, IL-2, IFN- $\gamma$  und IL-10) im akuten Krankheitsstadium schwerer Depressionen (Androsova et al., 2001; Rothermundt et al., 2001). *Keinen Hinweis auf* krankheitsbedingte *Veränderungen*, diesmal u.a. von IL-1RA und IL-6 bei MD im Vergleich zu Kontrollen fand wiederum Haack. Er konstatiert jedoch eine signifikante *Beeinflussung der Werte durch Alter, BMI, Geschlecht, Rauchgewohnheiten sowie vorhandene oder kürzlich durchgemachte Infektionen oder die Vormedikation*. Krankheitsbedingt wurden lediglich leicht erniedrigte TNF- $\alpha$ -Spiegel gefunden (Haack et al., 1999).

Wollen wir den **Bezug zum Endokrinen System** betrachten: IL-1 und IL-6 stimulieren (wie in Kap. 2.2.1.3 besprochen) CRH, ACTH und die Steroidgenese (Sternberg & Licino, 1995; Ur et al., 1992). Die IL-1-induzierte ACTH-, Cortisol- (und IL-6-)Produktion wird dabei über IL-1-Typ-

I-Rezeptoren vermittelt. Proinflammatorische Zytokine (wie IL-1) können zudem sowohl die Glukokortikoid-Rezeptor- (GR-)Expression beeinflussen (bzw. eine GR-Translokation vom Zytoplasma in den Kern bedingen), als auch eine ***Glukokortikoid-Resistenz*** erzeugen (Maes, 1999, Review). So beschreibt Leonard<sup>113</sup>, eine erhöhte Glukokortikoid-Konzentration lasse vermuten, dass Immunaktivierung mit einer Abnahme der Glukokortikoid-Rezeptor-Sensitivität auf Immunzellen zusätzlich zu einer solchen im Gehirn einhergeht (Leonard & Song, 2002). Wenn die IL-1- bzw. IL-6-Synthese und -Ausschüttung von Makrophagen also durch Glukokortikoide (via GR) normalerweise gedrosselt wird, z.B. durch verminderte Expression des IL-1 $\beta$ -Converting-Enzym-Gens oder Down-Regulation des IL-1-Systems durch vermehrte Expression des Typ-II IL-1R (Goujon et al., 1997), wäre es auch denkbar, dass aufgrund der Abnahme der GR-Sensitivität bei der Depression dieser Feedbackmechanismus defekt ist und die Interleukine weiterhin vermehrt sezerniert werden (s. Abb. 24). In diesem Zusammenhang scheint auch die Betrachtung Paths von Interesse zu sein: IL-6 (als potenter HPA-Achsen-Aktivator) und IL-6R werden beide in denselben Nebennieren-Zonen hergestellt. IL-6 reguliert dort die Steroidsynthese. Auch das könnte hohe systemische Cortisolspiegel in Abwesenheit ausreichender Plasma-ACTH-Konzentrationen (experimentell z.B. nach längerer IL-6 Gabe) erklären (Abb. 24). D.h. in chronischen Stress-Situationen, selbst wenn die CRH- und ACTH-Freisetzung durch Feedbackhemmung unterdrückt werden, könnten auch mittels IL-6 erhöhte Glukokortikoid-Spiegel aufrechterhalten werden (Path et al., 2000). Zum anderen scheinen *IL-1-Rezeptoren auf Hypophysenzellen von CRH* (in niedrigen Dosen) *hochreguliert* zu werden, so dass jeglicher milde psychologische oder physische Stress, der CRH erhöhen kann, die Hypophyse für IL-1-Wirkungen sensibilisieren und so eine *amplifizierte Glukokortikoid-Antwort* induzieren kann (Blalock, 1994; Payne et al., 1994).

Möglicherweise geht es hier auch um die Frage der Dosis oder des zeitlichen Kontinuums: Was geschieht im Falle stärkerer bzw. chronischer CRH-Erhöhungen? Kommt es neben einer GR-, CRH-Rezeptor- und 5-HT-Rezeptor-Anpassung möglicherweise auch zu einer Adaptation bzw. Desensibilisierung des IL-1-Rezeptor-Netzwerkes (in Abb. 24 grau und mit Fragezeichen eingetragen)? Und was geschieht auf Ebene anderer Interleukin-Rezeptor-Systeme - im Hypothalamus oder in Interaktion mit dem serotonergen System? Diese Fragen sind noch offen.

Eine ebenso offene Frage ist jene nach dem ***Stellenwert adaptiver Veränderungen adrenerger Rezeptoren***: Das sympathisch-noradrenerge System als Schnittstelle zwischen ZNS und Immunsystem wirkt normalerweise negativ-immunregulatorisch durch Suppression der Produktion monozytär proinflammatorischer (T<sub>H</sub>1-)Zytokine (Abb. 23) (Elenkov et al., 2000; Maes et al., 2000a). Wir haben bereits gesehen, dass es bei akutem Stress via SNS/Locus coeruleus zu einer Aktivierung der HPA-Achse kommt, bei anhaltendem Stress möglicherweise eher zu einer NA-Erschöpfung. Vermutlich kommt es aufgrund eines veränderten Rezeptor-Status (Up-Regulation) auch hier zu einer Art Disinhibition proinflammatorischer Zytokine (grau und mit Fragezeichen in Abb. 24). Berger schreibt: „In Tierversuchen konnte nachgewiesen werden, dass die chronische Gabe von *Antidepressiva* eine Verminderung der Empfindlichkeit der  $\beta$ -Rezeptoren induziert (*Down-Regulation*). (...) Da Antidepressiva dieselbe Zeitspanne benötigen, um eine  $\beta$ -Down-Regulation und einen therapeutischen Effekt zu entwickeln, nahm man an, dass eine Supersensitivität der  $\beta$ -Rezeptoren während der depressiven Erkrankung eine gewichtige pathogenetische Rolle spielt“.

(...). Es wird diskutiert, ob die  $\beta$ -Down-Regulation ein Epiphänomen nach Erhöhung noradrenerger Transmitter im synaptischen Spalt durch Antidepressiva darstellt, also als Folgephänomen einer an sich bedeutungsvolleren Transmitterveränderung zu verstehen ist.“ Und weiter: „Auch im Zusammenhang mit dem serotonergen System wird (...) auf die *Bedeutung von präsynaptischen  $\alpha_2$ -adrenergen Heterorezeptoren* hingewiesen. Antagonisten dieser Transmitter können die Serotonintransmission aktivieren. (...) So wird für die neue Klasse der spezifischen Serotonin-Wiederaufnahmehemmer vermutet, dass auch ihr verzögert einsetzender klinischer Effekt auf eine Desensibilisierung terminaler 5-HT-Autorezeptoren und der damit bedingten Desinhibition serotonerger Aktivität im synaptischen Spalt beruht.“ (Berger & van Calker, 2004, S.568f)

Aber wie sind diese Erkenntnisse in ein neurobiologisches Gesamtkonzept der Depression einzubetten? Pert sagt: „Depressive sind in einer entarteten Rückkopplungsschleife gefangen ...“ (Pert, 2001, S.414ff). Gäbe es im Rahmen schwerer Depressionen *generell eine Sensitivitäts-Anpassung auf Rezeptorebene*, so käme den Rezeptoren nicht so sehr eine Kausalrolle zu, sondern sie *reagierten* vielmehr wie Rädchen *im großen Getriebe Depression*. Vielleicht ist der „Einstieg in eine Depression“ neurobiologisch grundsätzlich an vielen verschiedenen Stellen des „*Circulus vitiosus* Depression“ möglich.

Wie hängen nun **das psychisch-emotionale Erleben und die Zytokine** zusammen? Psychosoziale oder physische Stressoren können die Bildung proinflammatorischer Zytokine induzieren: So führte im Rattenexperiment ein *electric footshock*<sup>114</sup> oder eine *exposure to an open-field*<sup>115</sup> zu einer Erhöhung der Plasma-IL-6-Aktivität (LeMay et al., 1990; Zhou et al., 1993). Bei Versuchen am Menschen fand Dobbin, dass akademischer Stress bei Studenten die IL-1 Produktion verstärkte (Dobbin et al., 1991). Experimenteller Stress, der ein *Gefühl des Kontrollverlustes* hervorruft, kann zudem IL-6-Konzentration und Cortisol-Spiegel beeinflussen (Peters et al., 1999). Examensstress führte besonders bei Studenten mit einem hohen Ausmaß an *Stress-Perzeption* zur vermehrten Produktion von IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  und IL-10 (Maes et al., 1998c). An dieser Stelle soll auch der Befund einer Erhöhung des Serum-IL-6 (wie auch des sIL-6R, letzterer war wiederum signifikant höher bei komorbider Major Depression) bei der Posttraumatischen-Belastungs-Störung (PTBS) mit Symptomen wie beispielsweise regelmäßigen Intrusionen erwähnt werden (Maes et al., 1999a). Das Gen des IL-6 (wie auch das von CRH) kann also durch Entzündungsfaktoren wie durch psychischen Stress aktiviert werden, die IL-6-Genexpression erfolgt dabei durch die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren wie den NFkB (Nuclear Factor  $\kappa$ B) (Bauer, 2002, S.36).

In diesem Kontext scheinen auch sog. *Separationsexperimente* von Bedeutung zu sein: In einer Studie von Kanitz et al. führte bei Hausschweinen Stress in Form intermittierender Deprivation von der Mutter und sozialer Isolation in den ersten Lebenstagen zu erhöhten basalen Cortisol- und IL-1 $\beta$ -Konzentrationen im Hippocampus sowie zu verringelter Lymphozyten-Proliferation auf Provokation, begleitet von eingeschränkter „open-field“-Aktivität (Lokomotion, Vokalisation). Sechs Wochen *nach* der Isolation fanden sich noch signifikant erhöhte ACTH-Basal-Spiegel, ein höherer IL-1 $\beta$ -Gehalt und eine höhere Glukokortikoid-Rezeptor-Bindung im Hippocampus, verbunden mit einem verringerten CRH-Spiegel im Hypothalamus sowie erhöhtem CRH-Gehalt in der Amygdala (Kanitz et al., 2004). Dieser Befund schafft eine *Brücke zu Wilhelms biologischen bzw. Selyes chemischen Narben, aber auch Seligmans Konzept der „gelernten Hilflosigkeit“*. Auch

Pert berichtet von tierexperimentellen Studien, „... die zeigen, dass Affenbabys, die der mütterlichen Fürsorge entzogen, mißhandelt oder vernachlässigt wurden, (...) höhere CRF- und Steroidspiegel aufwiesen.“ Durch Schmusen mit einer „Affenschmusetherapeutin“ konnten der alte Zustand der HPA-Rückkopplungsschleife schließlich wiederhergestellt und chronisch erhöhte CRF-Konzentrationen wieder auf ein normales Niveau abgesenkt werden (Pert, 2001, S.414ff).

Auf die **Verbindung des Zytokin-Netzwerks zum Serotonergen-System** wurde bereits im letzten Kapitel (2.5.3.3) ausführlich eingegangen.

Das IRS-Aktivierungs-Modell verhält sich konsistent gegenüber der **Wirkung von Antidepressiva**: Beispielsweise kann der SSRI Fluoxetin erhöhtes Serum-IL-6 normalisieren. So könnten Antidepressiva eine *anti-inflammatoryische Wirkung* durch Herunterregulierung proinflammatorischer Zytokine und Hochregulierung negativ immun-regulatorischer Parameter wie IL-10 und IL-1RA haben (Maes, 1999). Allerdings finden sich in der Literatur auch Berichte, die davon zeugen, dass *trotz erfolgreicher Antidepressiva-Therapie nicht notwendigerweise eine Normalisierung der Zytokin-Aktivität stattfinden muss* (Anisman & Merali, 2002). Von Maes selbst gibt es eine Studie, nach der eine subchronische TRD-Behandlung mit Antidepressiva zwar die IL-6R-Werte reduzieren, nicht jedoch IL-6, IL-1RA, CC16 oder sCD8 signifikant verändern konnte (Maes et al., 1997a). Andere Analysen konnten anti-inflammatoryische Wirkungen von Antidepressiva verschiedener Klassen wiederum bestätigen<sup>116</sup> (Kenis & Maes, 2002). In diesem Sinne äußern sich auch Castanon und Kubera: ***Der therapeutische Effekt von Antidepressiva scheint zumindest teilweise durch eine abgeschwächte Exprimierung bzw. Wirkung proinflammatorischer Zytokine umgesetzt zu werden*** (Castanon et al., 2002; Kubera et al., 2004).

Antidepressiva-Effekte können **auch serotonerg vermittelt** werden (Maes, 1999, Review): Zum einen exprimieren T-Lymphozyten verschiedene *5-HT-Rezeptoren* wie auch einen hochaffinen *5-HT-Transporter*, zum anderen haben Makrophagen einen spezifischen aktiven Serotonin-Aufnahme-Mechanismus - ähnlich dem der Thrombozyten. Weiter scheint sowohl die Erschöpfung intrazellulärer Serotonin-Vorräte, als auch erhöhtes extrazelluläres Serotonin sowie eine *5-HT<sub>2A/2C</sub>-Rezeptor-Blockade* negativ immunregulatorisch zu wirken.

Interessant ist in diesem Kontext die neurobiologische *Unterscheidung* zwischen Probanden, die auf ein Psychopharmakon ansprechen (sog. **Responder**) und solchen, die dies nicht tun (**Non-Responder**). Zwei Beispiele: (1) Mikova fand bei Non-Respondern einen höheren Serum-IL-2R- und einen niedrigeren Serum-CC16-Spiegel als bei Respondern (Mikova et al., 2001); (2) In einer Depressions-Therapiestudie mit Amitriptylin war vor der Therapie CRP und TNF- $\alpha$  in beiden Gruppen erhöht. IL-6 war jedoch vor der Behandlung in der Gruppe der Responder erniedrigt und in der Non-Responder-Gruppe erhöht. IL-6 könnte somit die Patienten im Vorfeld dichotomisieren. TNF- $\alpha$  zeigte im Rahmen der Therapie nur bei den Respondern eine signifikante Spiegelsenkung (Lanquillon et al., 2000).

Welche Rolle spielt die **Dipeptidyl-Peptidase IV (DPP-IV)** bei depressiven Erkrankungen? Wie in Kap. 2.2.1.5 erwähnt, ist die *Aktivität* dieser membrangebundenen Serin-Protease, die die Spaltung einiger Zytokine und neuroaktiver Peptide katalysiert, welche wiederum T-Zell-Aktivität und Zytokinbildung (incl. IL-1 und -2) modulieren, bei depressiven und auch Angst-Erkrankungen

wohl tendenziell *erniedrigt* (Maes & Bonaccorso, 2004; Maes et al., 2001d; Maes et al., 1991). Dabei scheint eine **Korrelation zwischen Enzymaktivität und Schweregrad der Depression** zu bestehen, mit besonders niedrigen Werten bei schweren Depressionen bzw. der TRD nach der Formel: DPP-IV-Aktivität <sub>Kontrollen</sub> > DPP-IV-Aktivität <sub>Minor Depression</sub> > DPP-IV-Aktivität <sub>Major Depression</sub> (Elgun et al., 1999; Maes et al., 1991). Maes fand außerdem: *DPP-IV-Aktivität Männer* > *DPP-IV-Aktivität Frauen*<sup>117</sup>. Übrigens wurden von Maes *keine* Veränderungen der Serum-DPP-IV-Aktivität beim FMS festgestellt (Maes et al., 1998a).

Wenn DPP-IV Zytokine (wie IL-2) aktiviert, bedeutete eine verminderte DPP-IV-Aktivität bei schweren Depressionen geringere Lymphozyten-Transformation (Schon et al., 1989). Wenn DPP-IV zur IL-1-Spaltung führt, hieße eine herabgesetzte Aktivität erhöhte IL-1( $\beta$ )-Sekretion (De Meester et al., 1992). Andererseits könnte ein DPP-IV-Abfall auch durch den akuten Anstieg von Lymphokinen, die ja physiologische Substrate des Enzyms sind, bedingt sein (Kubota et al., 1992). In diesen Erkenntnissen könnten Antworten auf die Frage nach *Sinn bzw. Genese des Enzymaktivitätsverlustes* zu finden sein.

### 2.5.3.5 Ein integratives neurobiologisches Modell der schweren Depression

Maddock beschreibt ein Stress-Zytokin-Depressions-Modell als „biological pathway“ für die Erklärung der Zusammenhänge von „stressful life-events“, Depression, vermehrten Krebsraten und Herzkreislauferkrankungen (Maddock & Pariante, 2001). McAllister-Williams spricht von einer „impaired neuropsychological function in depression [as] ... a result of interactions between the serotonergic system and the HPA axis, particularly in the hippocampus with involvement of serotonergic 5-HT<sub>1A</sub> and glucocorticoid receptors“<sup>118</sup> (McAllister-Williams et al., 1998). Ein solches Modell lieferte auch Maes 1995 in „Evidence for an immune response ...“ (Maes, 1995), das ich im Folgenden vorstellen und z.T. modifizieren möchte (s. Abb. 25, auch Abb. 14 und 24):

Maes geht von einer **IL-1 $\beta$ - und IL-6-Hypersekretion als Schlüsselphänomen** schwerer Depressionen aus. Er fasst zusammen: Major Depression, im Besonderen Melancholie, kann von einer systemischen Immunaktivierung bzw. einer Entzündungsreaktion begleitet sein, die folgende Bestandteile des Immunsystems involviert: Phagen (Monozyten, Neutrophile), T-Zell-Aktivierung, B-Zell-Proliferation, die Akuten-Phase-Proteine (d.h. PAPP↑ und NAPP↓), höhere Autoantikörpertiter [jedoch nicht so hoch wie bei Autoimmunerkrankungen, z.B. dem SLE (Systemischen Lupus Erythematoses)], namentlich Antinukleäre- und Antiphospholipid-Antikörper, eine vermehrte Prostaglandin-Sekretion, die Störung der Exopeptidase-Enzyme (z.B. DPP-IV) sowie eben eine vermehrte Produktion von IL-1 $\beta$  und IL-6 durch periphere mononukleäre Zellen<sup>119</sup> (Maes, S.11/12). Maes verweist auch auf z.T. widersprüchliche Hinweise in der Literatur, zum einen Befunde einer Inaktivierung, zum anderen einer Aktivierung des Immunsystems (S.13).

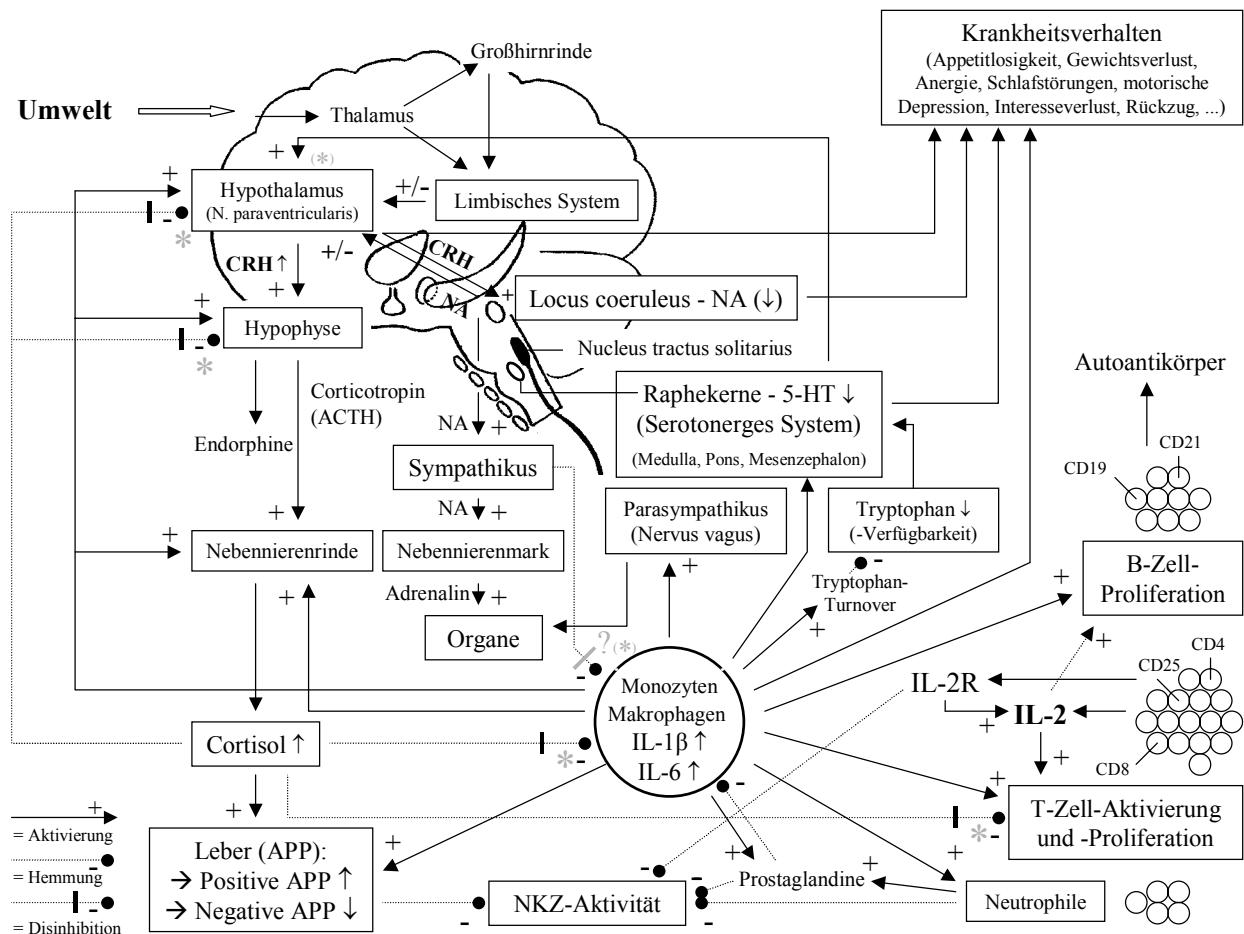


Abbildung 25: *Interleukin-Hypothese* der akuten Episode einer schweren Depression (Major Depression) mit einer IL-1 $\beta$ - und IL-6-Hypersekretion als Schlüsselphänomen (modifiziert nach Maes, 1995)

Es scheinen gleichzeitig Vorgänge von Immunaktivierung (Makrophagenaktivierung, APP) und -inhibition (NKZ-Aktivität) aufzutreten (vgl. Leonard, 2001). Maes meint, *das Ausmaß der systemischen Aktivierung des Immunsystems spiegle die Schwere der Erkrankung wider* (Maes, S.18). Maes und z.B. auch Charles (Charles et al., 1992) fanden eine signifikant positive Korrelation zur Erkrankungsschwere - durch eine Erhöhung der CD4 $^+$ -, z.T. aber auch eine Erniedrigung der CD8 $^+$ -Zellen (Maes, S.14). Weiter beschreibt Maes bei Major Depressiven erhöhte sIL-2 Rezeptor-Konzentrationen, ebenfalls als Marker der T-Zell-Aktivität - IL-2R werden ja auf den Zellmembranen aktiverter T-Lymphozyten exprimiert (S.15). Aktivierte Lymphozyten seien zudem bei der Major Depression gegenüber einer Glukokortikoid-Inhibition weniger sensitiv - entsprechend einer Down-Regulation der GR (S.16). So beschreibt der Autor auch die bereits oben dargestellte Unterscheidung verschiedener Reaktionsmodi im Dexamethason-Suppressions-Test: Bei *Cortisol-Nicht-Suppressoren* finde sich eine signifikant höhere IL-1 $\beta$ - und IL-6-Sekretion als bei *Cortisol-Suppressoren*, was nicht durch die Wirkung einer endogenen Glukokortikoid-Hypersekretion erklärbar sei, denn Glukokortikoide hemmten ja die Produktion beider Zytokine (S.21/22). [Hier ist jedoch anzumerken, dass über allgemein herunter-regulierte Glukokortikoid-Rezeptoren eine Art Disinhibition (s.o.) denkbar wäre, was in Abb. 25 jeweils durch ein graues Sternchen \* gekennzeichnet ist.] Maes hypothetisiert weiter: Stress liege beidem, sowohl einer HPA-Achsen-Überaktivität, als auch vermehrter Monokin-

Produktion zugrunde. Die HPA-Achse werde so parallel zur Immunantwort mit-aktiviert und IL-1 und -6 verstärkten die Wirkung durch Stimulation von CRH, ACTH und Steroiden. Die eher generalisierte auftretende Glukokortikoid-Resistenz bei der Depression könnte dann z.T. auf IL-1 $\beta$ - und IL-6-abhängige Mechanismen zurückgehen. Zudem scheint die Monokin-vermittelte HPA-Achsen-Stimulation wieder von einem erhöhten serotonergen- und katecholaminergen Turnover abzuhängen. Plasma-Tryptophan ist bei schwer Depressiven verringert. Und die Serotonin-Synthese im Gehirn hängt zumindest z.T. von der Tryptophan-Verfügbarkeit im Blut ab (S.23). Fraglich adaptive Veränderungen der 5-HT- und adrenerger Rezeptoren (wie zuvor besprochen) sind in Abb. 25 mit einem grauen Sternchen in Klammern (\*) versehen.

Zur **Erklärung der erhöhten Interleukin-Sekretion** nennt Maes die folgenden grundsätzlich denkbaren *Hypothesen*: (1) Physischer (z.B. im Rahmen von Immunprozessen) oder auch psychologischer Stress aktiviert simultan die HPA-Achse und monozytäre Zellen/Monokine, gefolgt von Zytokin-gesteuerten Schutzmechanismen gegenüber der HPA-Achsen-Hyperaktivität. (2) Eine Immunaktivierung (infektiös, autoimmun, psychologisch) stellt das Primärereignis dar, u.a. mit einer IL-1 $\beta$ - und IL-6-Hypersekretion und die konsekutive HPA-Achsen-Aktivierung ist als Protektiv-Akt gegenüber möglichen schädlichen Immunreaktionen zu verstehen oder (3) Das Startereignis ist die HPA-Achsen-Überaktivität, die einige Immunfunktionen gefährdet bzw. die Widerstandskraft des Körpers schwächt und deshalb sekundär einen Zustand der Immunaktivierung erzeugt (S.25).

Zum Modell der Depression als ***Circulus vitiosus***, bei dem wir nicht wissen, wo er „anfängt“, möchte ich dieses Kapitel mit zwei Zitaten abschließen: „Wir wissen [zur Depression] schon viel mehr als vor 15 Jahren. (...) dabei sind essentielle Schlüsselmechanismen erkannt worden, aber noch nicht die Kausalstruktur“ (Rüther, 2004). Und: „At present it is not clear whether the initial dysfunction may originate in the brain (mood change), the HPA-axis (prolonged activation) or the immune system (prolonged inflammatory disturbance). What is clear, however, is that melancholic mood can both accelerate disease progression and is a symptom of immune activation and illness“<sup>120</sup> (Evans et al., 2000, S.94).

### 2.5.3.6 Weitere Befunde bei Depressionen

Bisher hatten wir uns noch nicht den **Fett-Stoffwechsel** bei Depressionen angesehen: Ein verringelter Konsum von mehrfach ungesättigten, besonders  $\omega 3$ -Fettsäuren, wurde als Risikofaktor für Depression und Suizid identifiziert (Brunner et al., 2001). Colin zeigte, dass *schwere Depressionen mit niedrigen Spiegeln ungesättigter  $\omega 3$ -Fettsäuren sowie einer erniedrigten  $\omega 3/\omega 6$ -Fettsäure-Ratio vergesellschaftet* sind<sup>121</sup> (Colin et al., 2003). Dieses Defizit der  $\omega 3$ -Fettsäuren wird bei Depressiven auch mit dem erhöhten *Risiko für koronare Herzerkrankungen und Myokardinfarkt* in Verbindung gebracht (Severus et al., 2001). Umgekehrt kommt es durch die vermehrte Einnahme mehrfach ungesättigter Fettsäuren wohl zur Verbesserung depressiver, auch sozial phobischer Symptome, ferner zur Erhöhung der zentralen serotonergen Aktivität und zur Reduktion von impulsivem und aggressivem Verhalten (Brunner et al., 2001; Puri et al., 2001). Colin fand darüber hinaus auch erhöhte Werte von Eikosanoiden, darunter Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) bei Depressionen.

Es sei erläutert, dass  $\omega 3$ -Fettsäuren die Bildung von PGE<sub>2</sub> hemmen. Eine diätetische Erhöhung ungesättigter  $\omega 3$ -Fettsäuren reduziert entsprechend die Bildung z.B. von IL-1 $\beta$ , IL-6 oder TNF- $\alpha$ . Diäten mit höheren Anteilen von Linolsäuren ( $\omega 6$ ) erhöhen hingegen die Produktion proinflammatorischer Zytokine (Colin et al., 2003). *Fazit:*  $\omega 3$ -Fettsäuren scheinen einen antidepressiven Effekt zu haben. Maes fand außerdem **niedrigere Serum-Vitamin-E-Werte** bei Major Depressiven, das hieße auch eine niedrigere antioxidative Kapazität gegen Lipid-Peroxidation (Maes et al., 2000c). Während Maes *erniedrigte Gesamt- und HDL-Cholesterin-Werte* beschreibt (Maes et al., 1997b), berichtet Rabe-Jablonska von *erniedrigten Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegeln* bei akut depressiven Patienten, jedoch von einer Erhöhung der Werte im Rahmen der Remission (Rabe-Jablonska & Poprawska, 2000).

Sehr interessante neuere Studien zielen auf die (**hippocampale**) **Neurogenese**: Kempermann bezeichnet die Neurogenese-Hypothese der Depression als „the most prominent aspect of a more general cellular plasticity hypothesis“<sup>122</sup> (Kempermann & Kronenberg, 2003). Benninghoff berichtet, dass auch der Hippocampus neuronale Stammzellen beherbergt: Antidepressiva, die z.B. mit 5-HT interferieren, beeinflussen Neurotrophine wie den Brain-Derived-Neurotrophic-Factor (BDNF); und eine Serotonin-Homöostase ist - wie man inzwischen weiß - für *Gehirnentwicklung, Neurogenese und Neuroplastizität* sowie entsprechend komplexe Verhaltensmuster essentiell (Benninghoff et al., 2002). Jacobs hypothesiert, dass ein veränderter *Neurogenese-Status* einen möglichen *Schlüsselfaktor für die Depressionsentstehung* (und -therapie) darstellen könnte. Der Neurogenese-Status wäre vor dem Hintergrund eines Modells neuronaler Plasizität u.a. mit bedingt durch genetische Faktoren, Stress, verringerte serotonerge Neurotransmission sowie eine *Interaktion mit dem Immunsystem*, besonders mit proinflammatorischen Zytokinen (Jacobs, 2002).

Einen Bezug beispielsweise zu frühen Traumata wie Deprivation (vgl. die im Kap. 2.5.3.4 angesprochenen Separationsexperimente) oder Missbrauch mit entsprechend gesteigerter Vulnerabilität stellt Charney her, wenn er schreibt: „... there is now compelling evidence that even early life stress constitutes a major risk factor for the subsequent development of depression. (...) the combination of genetics, early life stress, and ongoing stress may ultimately determine individual responsiveness to stress and the vulnerability to psychiatric disorders“<sup>123</sup> (Charney & Manji, 2004). Affektive Störungen werden demnach nicht mehr nur als neurochemische Störung, sondern auch im Sinne einer Reduktion der Zahl und/oder Größe von Glia- und Nervenzellen in bestimmten Hirnarealen konzeptualisiert. Schwere Erkrankungen seien weiter mit Beeinträchtigungen von struktureller Plastizität und zellulärer Elastizität assoziiert (Gray et al., 2003).

G. Hüther als Neurobiologe berichtete in diesem Kontext von steigenden Cortisolspiegeln z.B. im Falle eines chronischen Gefühls der Unkontrollierbarkeit, was dazu führe, dass Zellen bildlich gesprochen „die Puste ausgehe“: das ATP<sup>124</sup> sinke, intrazelluläres Calcium steige an, ebenso Proteasen und somit die Zellverdauung, Nervenzellfortsätze würden eingefahren und neuronale Netzwerke abgebaut, was er mit einer Art „**Bahnung**“ gleichsetzt und dem Konzept „gelernte Hilflosigkeit“ zur Seite stellt [Hüther bei Rüther (Rüther, 2004)].

Hier scheint auch das sog. „**Phänomen des ‚Kindling‘**“ (wörtlich übersetzt des ‚Anfeuerns‘) von Relevanz: Im Gegensatz zu lange bekannten Toleranzentwicklungen oder Down-Regulationen des

[ZNS] auf kontinuierliche Reize reagieren zentrale Neuronenverbände auf diskontinuierlich, in längeren Zeitabschnitten erfolgende Reize mit einer *Senkung* der Reaktionsschwelle. Auf diese Weise kann die Empfindlichkeit von Neuronenverbänden gesteigert werden, d.h. zunächst unterschwellige Reize führen schließlich zu instabilen Zuständen, die später auch durch konditionierte Stimuli ausgelöst werden und schließlich als Spontanentladungen auftreten.“ (Berger & van Calker, 2004, S.574ff).

Interessant ist in diesem Zusammenhang auch ein Blick auf hieraus neu erwachsende antidepressive *therapeutische Hoffnungen*, besonders für die TRD: An Neurogenese und Zellplastizität beteiligte Signalübertragungs-Wege könnten nach Manji Ziele zukünftiger Antidepressiva sein: *Entscheidende Moleküle der neurotrophen Signal-Kaskaden* stellen das cAMP- (cyclic Adenosine-Mono-Phosphate-)System, der BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor), bcl-2 (**b**-cell lymphoma/leukemia-2 gene) und MAP-Kinasen (Mitogen Activated Protein) dar. Und weiter: „This suggests that effective treatments provide both trophic and neurochemical support, which serves to enhance and maintain normal synaptic connectivity (...; ...) ,traditional’ strategies, which directly or indirectly alter monaminergic levels, may be of limited benefit. Newer ‚plasticity-enhancing’ strategies that may have utility in the treatment of refractory depression include N-methyl-D-aspartate antagonists, (...) cAMP phosphodiesterase inhibitors, and glucocorticoid receptor antagonists. Small-molecule agents that regulate the activity of growth factors, MAP kinases cascades and the bcl-2 family of proteins are also promising future avenues.“<sup>125</sup> (Manji et al., 2003)

Eine Frage, die sich hieraus unweigerlich ergibt, ist: Stellen u.U. auch Zytokin-Kaskaden Signalübertragungswege für die Neurogenese/-plastizität dar? Das ist bislang Zukunftsmusik!

### **3 Fragestellungen**

**Die vorliegende Arbeit zielt darauf ab**, bisher bekannte **Forschungsergebnisse zum IRS** (Inflammatory Response System), d.h. zu Zytokinen und anderen immunologischen Variablen, sowie zum Aminosäure-Haushalt **bei Somatoformen Störungen und Depressionen zu replizieren und zu erweitern**. Inzwischen scheint es offensichtlich, dass sog. unerklärte physische Symptome sehr wohl psychobiologische Korrelate haben, welchen Beitrag sie aber leisten, ist unklar.

Psychobiologische Untersuchungen zur Somatisierung sind zudem bisher selten - haupsächlich existieren Forschungsergebnisse zu „verwandten Syndromen“, wie dem CFS und dem FMS. Auch wurden trotz der Komorbiditätsrate von über 80% zwischen Depressionen und Somatisierungs-Syndromen (Rief et al., 1996) in vielen Studien bis dato nicht ausreichend „**Somatisierer“ mit versus ohne relevante depressive Symptomatik unterschieden**. Dabei existieren inzwischen einige Hinweise darauf, dass die beiden Störungen mit divergierenden biologischen Eigenschaften einhergehen, auch wenn die Befunde dazu kontrovers sind (Rief & Auer, 2000; Rief et al., 1998b). Um dem Problem solcher psychobiologischer Überschneidungen und entsprechend mangelnder psychiatrischer Spezifität und Gruppen-Vergleichbarkeit vorzubeugen, untersuchten wir *drei* klinische Gruppen („reine“ Somatisierer, Somatisierer mit Depression sowie „rein“ Depressive) und eine Kontrollgruppe.

Folgende **Hauptfragen** sollen beantwortet werden:

**Frage 1:** Gibt es **immunologische Unterschiede**, insbesondere der Zytokine, aber auch anderer immunologischer Parameter, im Blut/Serum von Patienten mit Somatisierungs-Syndrom und/oder Major Depression im Vergleich zu Probanden ohne psychische Störung? Lässt sich für die Untersuchungsgruppen daraus ein **immunologischer Status** ableiten? Bestehen zudem Assoziationen zwischen den immunologischen Parametern und der *Psychopathologie*?

Dazu untersuchten wir im Einzelnen neben der **Leukozyten**-Gesamtzahl und der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (**BKS**) folgende Parameter, welche Informationen über die Aktivität des Monozyten- wie des T-Lymphozyten-Arms der zellvermittelten Immunität geben sollen (hier jeweils noch einmal eine knappe Wiederholung in Steckbriefform):

- **IL-6** als pleiotropes Zytokin, welches eine Kardinal-Rolle in der T- und B-Zell-Aktivierung/-Proliferation sowie in der Akute-Phase-Reaktion spielt und außerdem mit IL-1 „synergisiert“. Es wird hauptsächlich von Zellen der Monozyten-/Makrophagen-Linie produziert, in geringerer Menge auch von T- und B-Lymphozyten.
- Den löslichen IL-6-Rezeptor **sIL-6R**, der durch Proteolyse (Abstoßung) des Membranrezeptors auf Immun- und anderen Zellen entsteht. Er ist in der Lage, mit IL-6 einen Komplex zu bilden, der sich wiederum mit einem signalübertragenden Protein auf der korrespondierenden Zelle verbindet und dadurch die *Aktivität von IL-6 verstärkt* (Schöbitz et al., 1995).
- **IL-1RA**, den Plasma-IL-1-Rezeptor-Antagonist, ein natürlich vorkommendes Molekül, das *in vivo* während einer Entzündung freigesetzt wird und von aktivierten Zellen der Monozyten-/

Makrophagen-Linie produziert wird. Er *inhibiert die biologische Aktivität von IL-1* an Zielzellen wie beispielsweise T-Zellen oder Fibroblasten.

- **IL-8** als proinflammatorisch wirkendes chemotaktisches Zytokin.
- Das lösliche **sCD8**-Molekül (auch Suppressor- oder Zytotoxisches-T-Zell-Antigen), welches von aktivierte *T-Lymphozyten*, wie *CD8<sup>+</sup>-T-Zellen*, sezerniert wird.
- Den Leukämie- (oder Leukozyten-)Inhibitorischen-Faktor-Rezeptor (**LIF-R**), einen Zytokin-Rezeptor, der an *Fortbestand, Differenzierung und Regeneration* sympathischer, sensibler und motorischer *Neurone* beteiligt ist, weshalb er auch im Zusammenhang mit der Neurogenese-Hypothese der Depression grundsätzlich von Interesse sein könnte. Es gibt Belege dafür, dass die Hochregulierung des LIF u.a. bei peripheren Entzündungen einen frühzeitigen anti-inflammatorischen Impuls bewirkt und dass exogener LIF entzündungsbedingte *Hyperalgesie* reduzieren kann (Banner et al., 1998).
- Das Clara-Cell-16kD-Protein **CC16**, ein *endogenes Antizytokin*, welches ein natürliches immunsuppressiv und anti-inflammatoryisch wirkendes sekretorisches Protein darstellt, das in erster Linie in der Lunge von Clara-Zellen und im Urogenitaltrakt hergestellt wird, dessen Stellenwert jedoch zunehmend auch bei Erkrankungen, die nicht nur auf Lunge oder Urogenitaltrakt beschränkt sind, deutlich wird: so auch bei psychiatrischen Störungen.
- Die **DPP-IV-Aktivität**: Die Dipeptidyl-Peptidase IV ist ein T-Zell assoziiertes Enzym, das die *Spaltung einiger Zytokine und neuroaktiver Peptide* katalysiert, welche wiederum die T-Zell-Aktivität und die Zytokinbildung (z.B. von IL-2) modulieren.

Folgende **Hypothesen** sind zu überprüfen:

- Eine *IRS-Aktivierung bei Major Depression*, d.h. erhöhte Leukozytenzahlen und/oder BKS, erhöhte IL-6-, sIL-6R- und möglicherweise auch IL-1RA- und IL-8-Werte sowie eher erniedrigte sCD8-, CC16- und DPP-IV-Aktivitäts-Werte bei Major Depressiven (Maes, 1995; Maes & Bonaccorso, 2004)
- Eine *Korrelation der pathologisch veränderten Werte mit der Schwere der Depression* (Holsboer, 1983; Murphy, 1991)
- Zeichen einer *Niedrig-Level-Immunaktivierung* im Rahmen *somatoformer Symptome* (Cannon et al., 1997).

**Frage 2:** Gibt es **Unterschiede im Aminosäure-Spektrum** im Blut/Plasma von Patienten mit Somatisierungs-Syndrom und/oder Major Depression im Vergleich zu Probanden ohne psychische Störung, insbesondere von Tryptophan und seinen kompetitiven Aminosäuren? Lässt sich aus dem **Status des serotonergen Systems** außerdem ein **ätiopathogenetisches Modell** für die jeweilige Störung ableiten? Und bestehen Verbindungen zwischen den Aminosäure-Parametern und der *Psychopathologie*?

Um über diese Zusammenhänge Aufschluss zu bekommen, wurde das **Plasma-Tryptophan** (als Vorläufer des Serotonin) bestimmt, außerdem **Tyrosin** (als Vorläufer von Noradrenalin) und andere kompetitive Aminosäuren (CAA), d.h. die verzweigtkettigen Aminosäuren (BCAA) **Valin**, **Leucin** und **Isoleucin**, zudem **Phenylalanin**, welche alle mit Tryptophan um denselben zerebralen

Aufnahmemechanismus konkurrieren. Weiter bestimmten wir **Kynurenin** und **Kynurensäure**, bei-des Stoffwechselprodukte von Tryptophan, welche Aufschluss über den Tryptophan-Turnover ge-ben können.

Zur Überprüfung gibt es hier folgende **Hypothesen** bzw. Fragestellungen: Wir erwarten ...

- Anzeichen eines *serotonergen Defizits sowohl bei Somatisierung als auch Depression*, d.h. erniedrigtes Plasma-Tryptophan, eine erniedrigte Tryptophan/CAA-Ratio sowie eine erhöhte Kynurenin/Tryptophan-Ratio aufgrund eines erhöhten Tryptophan-Turnovers (Maes, 1995; Neeck & Riedel, 1994; Russell et al., 1992; Wolfe et al., 1997)
- Hinweiszeichen auf ein *noradrenerges Defizit bei Depressionen* (erniedrigte(s) Plasma-Tyrosin oder Tyrosin/CAA-Ratio) (Köhler, 1999, S.106f) und/oder evtl. eine *Aktivierung des NA-Systems bei somatoformen Störungen* (Torpy et al., 2000)
- Hinweise auf eine *inadäquate Energieversorgung der Muskulatur* (z.B. erniedrigte Plasma-BCAA) bei Patienten mit somatoformen Störungen, welche nicht bei Depressiven oder Kon-trollpersonen ohne somatische Beschwerden vorhanden sind (Maes et al., 2000b; Neeck & Riedel, 1994; Russell et al., 1989; van West & Maes, 2001; Yunus et al., 1992).

**Explorative Fragestellungen** zur Prüfung assoziierter Aspekte sind darüber hinaus:

**Frage 3:** Finden sich **Unterschiede anderer allgemeiner Blutparameter (Hämatokrit, Hämoglobin, Cholesterin, Gesamteiweiß und Bilirubin)** im Blut/Serum beim Vergleich von Patienten mit Somatisierungs-Syndrom und/oder Major Depression und Probanden ohne psychische Stö-rung?

In der Literatur finden sich nur einzelne **Befunde** zur Situation bei Depressiven, nicht aber bei Er-krankungen des Somatisierungsspektrums:

- Eher *erniedrigte Hämatokrit-/Hämoglobin-Werte bei Depressiven* (Maes, 1999)
- *Erhöhte Gesamteiweiß-Werte bei einem Teil der Depressiven* (bei „Stress-Reaktoren“, nicht aber bei „Stress-Nicht-Reaktoren“) (Van Hunsel et al., 1998)
- Ein eher *erniedrigtes Gesamt-Cholesterin bei Depressiven* (Maes, 1999)

**Frage 4:** Gibt es darüber hinaus Zusammenhänge zwischen den bisher genannten Blutparametern (allgemeine, immunologische und Aminosäuren) und **soziodemographischen Daten** (wie Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index), **Konsumverhalten** (Nikotin, Koffein, Alkohol) oder **gynäko-logisch-medizinischen Daten**?

Hier sei exemplarisch nochmals auf Haack verwiesen, der eine signifikante *Beeinflussung gerade immunologischer Werte durch Alter, BMI, Geschlecht, Rauchgewohnheiten, vorhandene oder kürzlich durchgemachte Infektionen oder aber die Vormedikation* beschreibt (Haack et al., 1999). Zu einer derartigen Bestimmung von Assoziationen oder Kovariaten führten wir entsprechende Korrelations- und Kovarianzanalysen durch.

**Frage 5:** Können Aussagen über Veränderungen immunologischer Variablen oder des Aminosäurenhaushaltes bei **komorbidem psychiatrischen Störungen** getroffen werden? Verzerren diese unter Umständen die Ergebnisse zu Depressionen oder Somatisierungsstörungen?

**Frage 6:** Sprechen die Ergebnisse jeweils für eine **Hypo- bzw. Hyperaktivierung der HPA-Achse?**

Die **Hypothese** wäre hier: Eine *Hyperaktivität der HPA-Achse bei Depressionen* und eine *Hypaktivität bei somatoformen Störungen* (Chrousos, 1998, S.328ff; Crofford, 1998; Hellhammer, 1997; Holsboer, 1997), denn Hypoaktivierungs-Zustände der HPA-Achse sind bei Somatisierungs-Syndrom-verwandten Störungen wie dem Chronischen Müdigkeitssyndrom (CFS) und der Fibromyalgie (FMS) beschrieben, außerdem übrigens auch bei der „atypischen“ (bzw. nicht-melancholischen) Depression.

**Frage 7:** Ist es möglich, aus den Ergebnissen Hinweise darauf abzuleiten, **wo oder wie depressive und/oder somatoforme Störungen biologisch beginnen**?

## 4 Methodik

### 4.1 Stichprobengewinnung, Gruppenbildung und Ablauf der Untersuchung

Von September 1998<sup>126</sup> bis April 1999 wurden alle konsekutiv aufgenommenen Patienten der Medizinisch-Psychosomatischen Klinik Roseneck, Prien am Chiemsee<sup>127</sup> mit den Selbstbeurteilungsskalen SOMS-2 (Screening für Somatoforme Störungen) und BDI (Beck-Depressions-Inventar) „vorgescreent“ (s. Kap. 4.3.2 bzw. 4.3.3). Patienten mit acht oder mehr „ungeklärten physischen Symptomen“ im SOMS-2 und/oder einem BDI-Gesamtscore  $\geq 18$  wurden nach einem kurzen Motivations- und Aufklärungsgespräch zu einem Interview eingeladen, bei dem eine standardisierte psychiatrische Beurteilung (Anamnese und Diagnostik mittels SKID bzw. IDCL - s.u.) durchgeführt wurde. Sofern die Studienteilnehmer die Einschlusskriterien erfüllten und nicht gegen die Ausschlusskriterien verstießen (Kap. 4.2), wurden sie gebeten, eine Einverständniserklärung zu unterschreiben. Außerdem wurden sie in diesem Rahmen ausführlich über die Studie informiert. An einem der darauf folgenden Tage (spätestens 14 Tage nach Aufnahme in der Klinik) wurden jeder Versuchsperson nüchtern und noch im Bett liegend neben der Routine-Blutentnahme zur Bestimmung allgemeiner Blutparameter (Blutbild, BKS, ...) um 7.00 Uhr morgens ( $\pm 5$  min)<sup>128</sup> jeweils 2 mal 9 ml Blut zur Bestimmung der immunologischen- und Aminosäure-Parameter entnommen. Die Blutentnahme erfolgte mittels Einmal-Injektions-Kanülen der Firma B. Braun (Größe 2) und 9 ml S-Monovetten S (Firma Sarstedt) zur Serumgewinnung. Genau eine Stunde nach der Blutentnahme und nach abgelaufener Spontangerinnung wurden die Blutproben über 5 min bei 3000 U/min zentrifugiert. Das Serum wurde dann sofort in ein anderes Plastikröhrchen „überpipettiert“ und im Anschluss bis zum Zeitpunkt der Analyse bei -70°C gelagert. In der Zeit zwischen dem Interview und der Blutentnahme wurden die Versuchsteilnehmer gebeten, einige Fragebögen auszufüllen [den Fragebogen zur Erfassung des Krankheitsverhaltens sowie - falls es noch nicht routinemäßig seit der Aufnahme in der Klinik geschehen ist - den FPI-R und den SCL-90-R (s. Kap. 4.3)]. Der jeweils behandelnde Arzt wurde darüber hinaus gebeten, in diesem Intervall eine kurze Einschätzung des Krankheitsverhaltens der PatientIn vorzunehmen.

Während alle *Versuchspersonen der klinischen Gruppen* also stationäre Patienten der Klinik Roseneck waren, wurden die *Kontrollpersonen* zu einem großen Teil aus Mitarbeitern der Klinik rekrutiert. Bei diesen wurde vergleichbar verfahren: Im Interview erfolgte auch hier mit Hilfe der IDCL-Listen (s. Kap. 4.3.1) ein Screening auf psychiatrische Störungen. Sie wurden instruiert, vor der Blutentnahme (für studienspezifische Parameter wie Routinelabor) um 7.00 Uhr zu Hause im Bett zu bleiben.<sup>129</sup> Die Kontrollpersonen wurden natürlich auch gebeten, entsprechende Fragebögen auszufüllen (SOMS-2, BDI, FPI-R, SCL-90-R, Fragebogen zum Krankheitsverhalten). Die Fremdbeurteilung des Krankheitsverhaltens erfolgte jeweils durch den Hausarzt.

Nach dem standardisierten diagnostischen Interview wurden die Patienten dann entsprechend in 3 (klinische) Gruppen eingeteilt, so dass sich insgesamt 4 Gruppen ergaben:

- Gruppe A:** Patienten mit Somatisierungs-Syndrom (SS), aber ohne Major Depression (n=37)  
**Gruppe B:** Patienten mit Somatisierungs-Syndrom *und* Major Depression (SS und MD) (n=40)  
**Gruppe C:** Patienten mit Major Depression (MD), aber ohne Somatisierungs-Syndrom (n=36)  
**Gruppe D:** Gesunde Kontrollpersonen (n=34)

Wie im Kap. 2.4.1 beschrieben, entschieden wir uns als Kriterium zur Diagnosestellung eines Somatisierungs-Syndroms (SS) für den *SSI-8* (also mindestens 8 von 33 DSM-IV-Symptomen) (Rief & Hiller, 1999). Probanden ohne SS (also *nur* Major Depressive und Kontrollen) durften *nicht* die Kriterien eines leichtgradigen Somatisierungs-Syndroms *SSI-4/6*, der sog. *abridged somatization disorder* (4 Symptome für Männer, 6 für Frauen) (Escobar et al., 1989) erfüllen.

Eine genauere Beschreibung soziodemographischer Variablen erfolgt im Ergebnisteil. Wie dort ersichtlich, mussten wir, um bezüglich der Geschlechterverteilung vergleichbare Gruppen zu erhalten, in der Kontrollgruppe (D) wegen eines „relativen Männerüberschusses“ in der rekrutierten Stichprobe von ursprünglich 18 männlichen Probanden mittels Zufallsgenerator 4 Männer „aussortieren“.

## **4.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Wir entschieden uns, nur Personen im **Alter** von 18 bis maximal 70 Jahren in die Studie aufzunehmen. Die Aufteilung in Gruppen war durch deren Definition bzw. die Erfüllung entsprechender Diagnosekriterien bestimmt. Was das **Ausmaß der Somatisierung** betrifft, hielten wir uns - wie gerade im Kap. 4.1 beschrieben - an den **SSI-8** als Einschluss- bzw. den **SSI-4/6** als Ausschlusskriterium.

Was das **Maß der Depression** betrifft, legten wir neben den DSM-IV-Kriterien der Major Depression einen BDI-Wert  $\geq 11$  als Ausschlusskriterium für die Kontrollgruppe (vgl. Kap. 4.3.3) fest. Für die Klinischen Gruppen mit Depression wählten wir der Trennschärfe wegen zunächst einen Richtwert von  $\geq 18$ , es fanden sich aber einzelne PatientInnen mit einem Wert  $< 18$  (bis 15), die im Interview jedoch eindeutig die Kriterien einer Major Depression erfüllten und somit trotzdem in die Gruppe B bzw. C mit hineingenommen wurden. Umgekehrt gab es einige wenige Somatisierungs-PatientInnen mit BDI-Werten  $\geq 18$  (bis 31), die sich im Interview als eindeutig „nicht major-depressiv“ (mit im A-Kriterium kleiner gleich 3 Symptomen statt mindestens 5 von 9) herausstellten. Vor dem Hintergrund, dass es sich beim BDI um eine Selbstbeurteilungs-Skala handelt, ordneten wir sie trotz dieser Verzerrung im BDI der entsprechenden Gruppe A zu (vgl. Kap. 4.3.3 und 5.2.1.3). In diesem Zusammenhang sei auch Roberts angeführt, der meint: Das BDI ist als ein Screening-Instrument anzusehen, selbstverständlich kann damit aber nicht die Diagnose einer Depression gestellt werden, z.B. liegt die Rate der fälschlicherweise als positiv, d.h. depressiv bestimmten Personen mit 27% recht hoch (Roberts et al., 1990).

Weitere Ausschlusskriterien waren:

1. Die regelmäßige bzw. aktuelle Einnahme **immunmodulierender** oder primär **psychotroper Pharmaka** (z.B. Cortison oder Immunsuppressiva, Antidepressiva, Neuroleptika, Tranquillizer, Hypnotika). Weitere potentiell in Frage kommende psychotrope Substanzen<sup>130</sup> konnten z.T. auch über die Punkte 2 bis 5 (Antibiotika, Zytostatika, Antiparkinsonmittel) ausgeschlossen werden. Andere Medikamente wurden registriert, wie z.B. Östrogene, Schilddrüsen-aktive Pharmaka (Jodid, L-Thyroxin, Thyreostatika), NSAR - sofern die Einnahme nur sporadisch erfolgte - sowie Antihypertensiva. Bezuglich zeitlicher Vorgaben, also z.B. wann ein Medikament abgesetzt gewesen sein musste, damit es wohl nicht mehr mit Zytokinen oder Zellen des Immunsystems interferiert, hielten wir uns an Vorgaben von Maes: Fluoxetin (u.a. SSRI) 6 Wochen zuvor, MAO-Hemmer 2 Wochen zuvor, andere psychoaktive Substanzen 1 Woche zuvor, anti-inflammatorische Substanzen allerdings 4 Wochen zuvor mit Ausnahme der einmalig-sporadischen Einnahme von Paracetamol oder Acetylsalicylsäure im Falle von Kopfschmerzen (Maes et al., 1997a). Zum Thema sei auch folgende Studie von Maes angeführt, in welcher er bei längerfristiger Behandlung der Major Depression mit Antidepressiva außer einer Reduktion des Serum-sIL-6R *keinen* weiteren Einfluss auf Serum-Zytokine (IL-6, IL 1RA, CC16 oder sCD8) feststellen konnte (Maes et al., 1997a).
2. **Akute Entzündung:** Der Minimalabstand zu einem Infekt bzw. zum Verschwinden eines subjektiven Krankheitsgefühls, also zur klinischer Remission, musste 3 Tage betragen; der „Zustand nach“ einer solchen oder das Vorliegen einer chronischen Entzündung (z.B. einer chronischen Bronchitis bei Rauchern, einer chronischen Sinusitis oder Gastritis oder beispielsweise einer persistierenden Hepatitis C) wurde wiederum vermerkt.
3. **Akute oder schwere allergische- oder Autoimmun-Erkrankungen:** Ebenso schlossen wir PatientInnen mit einem akut-floriden Schub einer allergischen Erkrankung, einer bekannten Autoimmunerkrankung (wie Diabetes mellitus Typ I, chronischer Polyarthritis oder Systemischem Lupus Erythematoses) oder Menschen mit akut bestehenden bzw. bekannten Erhöhungen bestimmter Autoimmunantikörper aus. Eine entsprechende *Anlage* wurde hingegen registriert (z.B. bekannte Pollinose, Neurodermitis- oder Urtikarieeigung, hyperreagibles Bronchialsystem, bekanntes aber nicht akutes Asthma bronchiale, früher wohl fälschlich geäußerter V.a. M. Basedow bzw. Sjögren-Syndrom, ausgeheilte Colitis ulcerosa, bekannte jedoch nicht akut exazerbierte Psoriasis).
4. **Malignome**, sofern keine Vollremission vorlag
5. **Neurologische Erkrankungen** des zentralen und peripheren Nervensystems [z.B. Multiple Sklerose, M. Alzheimer (vgl. auch Punkt 6.a.), M. Parkinson u.ä.]. Ein Beispiel für die Zytokinbeteiligung an Krankheiten dieses Spektrums ist eine Veröffentlichung Mikovas mit dem Titel: “Increased serum tumor necrosis factor alpha concentrations in major depression and multiple sclerosis”<sup>131</sup> (Mikova et al., 2001).
6. **Bestimmte psychiatrische Diagnosen** aufgrund der erhöhten Gefahr einer eigenen Dynamik psychopathologischer Vorgänge durch die entsprechenden komorbidien Störungen:

- a. **Demenz**, da es Hinweise auf eine Beteiligung von Zytokinen (z.B. IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) am Pathomechanismus dementieller Erkrankungen wie M. Alzheimer gibt (Leonard, 2001; Mc Culley et al., 2004)
- b. **Alkoholismus in der Vorgeschichte, schwerer Alkohol-/Substanz-Missbrauch oder Alkohol-Entzug**<sup>132</sup>
- c. **Schizophrenie**<sup>133</sup>; die wahnhaft Störung (also ein nicht bizarer Wahn) stellte kein Ausschlusskriterium dar
- d. **Bipolare und Unipolar Manische Störungen**<sup>134</sup>
- e. **Anorexia nervosa (AN) und Bulimia nervosa (BN)**:  
Anorexie bzw. Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme stellen ein Feature der Wirkung von Zytokinen auf das ZNS dar und sind auch Bestandteil der Depressions-Symptomatik. Deshalb liegt beispielsweise eine Zytokin- und Aminosäuren-Verschiebung auch bei Essstörungen (ES) nahe. Während das Wissen um medizinische Befunde wie Anämie, Leukopenie, Hypercholesterinämie, eine Erhöhung des CRH im Liquor, des ACTH bzw. des Cortisol im Plasma oder auch eine Verminderung der Sexualhormone bei der AN (Fichter, 2004) beinahe schon zur Allgemeinbildung gehört, differieren die Meinungen in der Literatur bzgl. *Zytokin-Veränderungen* bei AN und BN stark, etwas weniger Angaben, die den Aminosäurenhaushalt und damit auch Serotonin und Noradrenalin betreffen<sup>135</sup>. Eine *Adipositas* sollte übrigens *keinen* Ausschlussgrund für unsere Studie darstellen.

Patienten mit „reinem“ Somatisierung-Syndrom und/oder Major Depression ohne jegliche weitere komorbide psychiatrisch-psychotherapeutische Erkrankungsentität sind relativ selten. So wählten wir Probanden, bei denen eine oder beide dieser Störungen klinisch im Vordergrund standen, also SS und/oder MD Hauptdiagnose(n) für den Klinikaufenthalt darstellten. *Nicht ausgeschlossen wurden* Patienten mit Angststörungen, auch solche mit Hypochondrie, Sozialer oder Spezifischer Phobie, PTBS, Zwangsstörungen, Dysthymie, Anpassungsstörungen und Persönlichkeitsstörungen, was jedoch jeweils erfasst und registriert wurde.

- 7. **Schwangere ab dem 2. Trimenon**: Alle Studien, die sich mit Zytokinen oder dem Tryptophan-Serotonin-Haushalt während der Schwangerschaft und in der Postpartal-Periode beschäftigen, fanden veränderte Parameter bei sonst gesunden Probandinnen erst zum Schwangerschaftsende und nach Entbindung: signifikant erhöhte IL-6, IL-1RA und LIF-R und erniedrigte Werte für Tryptophan-, die Tryptophan-Ratio und somit die Tryptophan-Verfügbarkeit (Maes et al., 2001b; Maes et al., 2000d). Eine solche Aktivierung des IRS ist natürlich auch von besonderem Interesse im Hinblick auf eine Schwangerschafts- oder postpartale Depression. Maes weiter: Neben Tryptophan war Kynurenin vermutlich konsekutiv auch eher erniedrigt, aber die Kynurenin/Tryptophan-Ratio war bei diesen Frauen (also gegen Schwangerschaftsende oder nach Entbindung) signifikant erhöht und zwar um so mehr, je höher die Angst- und Depressivitäts-Scores im Wochenbett waren (Maes et al., 2002).

## **4.3 Psychologische Analyseinstrumente und Psychometrik**

### **4.3.1 Interview (incl. SKID, IDCL-Listen und Somatisierungsindex SSI)**

Zu Beginn des Interviews wurde eine Reihe sozioökonomischer Daten erfasst: Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Ehestand, Anzahl der Kinder, berufliche Situation, Arbeitsunfähigkeitszeiten während der letzten 12 Monate, Konsumverhalten (Nikotin, Koffein, Alkohol), medizinische Eckdaten (körperliche Erkrankungen, Medikamenteneinnahme im Vorfeld der Untersuchung und am Tag vor der Blutentnahme) sowie frauenspezifische Belange (Zyklusphase, Hormoneinnahme, Schwangerschaft).

Um im Anschluss aktuelle wie Lebenszeit-Diagnosen (Komorbidität) zu bestimmen, wurde das **Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV (SKID)** (Wittchen et al., 1997) durchgeführt. In Anbetracht der Tatsache, dass beide Interviewer (Florian Pilger und Dipl. Psych. Daniel Ihle) im psychiatrischen Diagnostizieren geübt waren, wurde die Diagnose-Prozedur durch den Einsatz der **Internationalen Diagnosen Checklisten - IDCL** (Hiller et al., 1997) als Interview-Leitfaden vereinfacht, nachdem jeder Untersucher 10 Interviews unter Verwendung des SKID durchgeführt hatte.

Das *Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV (SKID)* ist ein semistrukturiertes klinisches Interview, um Symptome, Syndrome und DSM-IV-Achse-I- und -II-Diagnosen (letzteres für Persönlichkeitsstörungen) entsprechend den expliziten diagnostischen Kriterien des Diagnostic and Statistical Manuals of Mental Disorders in seiner vierten Revision (DSM-IV) (Saß et al., 1996) abzuleiten.

Im Rahmen unserer Studie geben wir den **Somatisierungs-Index (SSI)** in Anlehnung an das DSM-IV an. Die Kriterien der DSM-IV Somatisierungsstörung beinhalten eine Liste von 33 medizinisch ungeklärten körperlichen Symptomen. Der SSI umfasst im Sinne eines Gesamtscores die im SKID positiv beantworteten DSM-IV Symptome, maximal also 33. Die Testwiederholungs-Reliabilität des SSI wird mit  $r = .85$  (innerhalb von 72h) angegeben, die Korrelation zwischen dem Somatisierungs-Index aufgrund des diagnostischen Interviews (SKID/IDCL) und dem Summenscore aus der Selbstbeurteilungsskala SOMS-2 (s. Kap. 4.3.2) beträgt  $r = .75$  (Rief et al., 1997).

### **4.3.2 Screening für Somatoforme Störungen (SOMS-2)**

Das **SOMS-2** (Screening für Somatoforme Störungen) (Rief et al., 1992; Rief et al., 1997) ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen und erfragt auf einer Beschwerdeliste 53 Körpersymptome während der letzten 2 Jahre<sup>136</sup>.

Die Symptomliste schließt alle oben erwähnten 33 somatoformen Symptome der DSM-IV-Klassifikation der Somatisierungsstörung mit ein. Ebenso beinhaltet sie alle weiteren Symptome der ICD-10 Listen „Somatisierungsstörung“ und „Somatoforme autonome Funktionsstörung“. Auch werden Ein- und Ausschlusskriterien für die einzelnen Untergruppen von Somatoformen Störungen (z.B. Dauer der Symptomatik) oder für die Differentialdiagnose gegenüber organischen

körperlichen Erkrankungen oder einer Panikstörung erfragt. Im Ergebnisteil der vorliegenden Arbeit wird ein Gesamtwert für den SOMS-2 angegeben, hier mit einem theoretischen Maximalscore von 53 Zählern. Ausreichende Reliabilitäts- und Validitätskriterien liegen vor (Rief et al., 1997).

### **4.3.3 Beck-Depressions-Inventar (BDI)**

Zur psychometrischen Einstufung der Depression wurde das Beck-Depressions-Inventar (**BDI**) nach A.T. Beck herangezogen (Beck, 1976; Beck et al., 1979 [1986]).

„Es ist ein (zuverlässiges, konsistentes, valides und sensibles) Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung der Schwere depressiver Symptomatik. (...) Von depressiven Patienten häufig und von nicht-depressiven selten berichtete Symptome wurden zu 21, keiner ätiologischen Depressionstheorie verpflichteten Items komprimiert.“ (Hautzinger et al., 1994)

Die *Themen der 21 Items* sind:

- |                       |                                     |                     |
|-----------------------|-------------------------------------|---------------------|
| (A) Traurige Stimmung | (I) Selbstmordimpulse               | (P) Schlafstörungen |
| (B) Pessimismus       | (J) Weinen                          | (Q) Ermüdbarkeit    |
| (C) Versagen          | (K) Reizbarkeit                     | (R) Appetitverlust  |
| (D) Unzufriedenheit   | (L) Sozialer Rückzug und Isolierung | (S) Gewichtsverlust |
| (E) Schuldgefühle     | (M) Entschlussfähigkeit             | (T) Hypochondrie    |
| (F) Strafbedürfnis    | (N) Negatives Körperbild            | (U) Libidoverlust   |
| (G) Selbsthass        | (O) Arbeitsunfähigkeit              |                     |
| (H) Selbstanklagen    |                                     |                     |

Jedes Item wird auf einer vierstufigen Skala von 0 (= nicht vorhanden) bis 3 (= starke Ausprägung) in einfachen Sätzen hinsichtlich seines Auftretens (während der letzten sieben Tage) und seiner Intensität beurteilt. Der Proband soll jeweils die Aussage 0, 1, 2 oder 3 auswählen, welche seine gegenwärtige Lage (letzte Woche einschließlich heute) am treffendsten beschreibt, so dass für das BDI Summenwerte zwischen 0 und 63 (21 x 3) möglich sind (Hautzinger et al., 1994).

Arbeiten zur psychometrischen Güte ergaben hohe Reliabilitäts- und Validitätswerte<sup>137</sup>.

Bei der **Auswertung** gilt es folgendes zu beachten (Hautzinger et al., 1994, S.15): **Werte < 11** dürfen als unauffällig, d.h. im normalen Bereich angesehen werden, **Werte zwischen 11 und 17 Punkten** als milde bis mäßige Ausprägung depressiver Symptome, und **Werte ≥ 18** als klinisch relevante depressive Symptomatik. Dieser Grenzwert liegt zwei Standardabweichungen (SD) über dem Mittelwert (M) gesunder Probanden ( $M = 6,45$ ;  $SD = 5,2$ ) und eine Standardabweichung über dem der psychosomatischen Patientengruppe ( $M = 11,4$ ;  $SD = 7,6$ ) sowie nahe dem Mittelwert der depressiven Patienten ( $M = 23,7$ ;  $SD = 9,8$ ). Näheres zum Prozedere hinsichtlich der BDI-Werte bzw. der Differenzierung von Ein- bzw. Ausschlusskriterien in der vorliegenden Arbeit wurde bereits im Kap. 4.2 besprochen.

#### **4.3.4 Freiburger-Persönlichkeits-Inventar (FPI-R)**

Das **Freiburger-Persönlichkeits-Inventar** (Fahrenberg et al., 1994) gehört zu den in Deutschland am meisten verbreiteten Testverfahren zur Persönlichkeitsdiagnostik und liegt inzwischen in der revidierten Form (FPI-R) mit zehn Standard- und zwei Zusatzskalen vor. Das FPI-R umfasst insgesamt 138 Items (mit 12 bzw. 14 Items pro Skala). Der Proband muss sich dabei zwischen *Zustimmung* und *Ablehnung* jeder einzelnen Item-Aussage entscheiden. Anschließend wird nach Geschlecht, Alter, Schulabschluss, Familienstand, Haushalt, Berufstätigkeit und Berufsgruppe gefragt.

Die *zehn Standardskalen* beschreiben (Fahrenberg et al., 1994):

**FPI-R 1: Lebenszufriedenheit** (in Form von Sätzen wie beispielsweise „alles in allem bin ich ausgesprochen zufrieden mit meinem bisherigen Leben“). Mit dieser Skala werden gemessen: Lebenszufriedenheit, gute Laune und Zuversicht *versus* Unzufriedenheit, Bedrücktheit und negative Lebenseinstellung. Die Skala ist nur geringfügig von Geschlecht und Alter abhängig.

**FPI-R 2: Soziale Orientierung** (z.B. „ich denke oft, dass ich meinen Konsum einschränken müsste, um dann an benachteiligte Menschen abzugeben“). Hier geht es um Inhalte wie soziale Verantwortlichkeit, Hilfsbereitschaft, Mitmenschlichkeit *versus* Betonung von Eigenverantwortung in Notlagen, Selbstbezogenheit, mangelnde Solidarität. Dieses Merkmal ist nur geringfügig vom Geschlecht abhängig und bei *Frauen* etwas deutlicher ausgeprägt.

**FPI-R 3: Leistungsorientierung** (z.B. „ich habe gerne mit Aufgaben zu tun, die schnelles Handeln verlangen“) - leistungsorientiert, aktiv, schnell handelnd, ehrgeizig-konkurrierend *gegenüber* wenig leistungsorientiert oder energisch, wenig ehrgeizig-konkurrierend. Sie ist nur geringfügig vom Geschlecht, aber etwas deutlicher vom Lebensalter abhängig und hier im *mittleren Lebensalter* stärker ausgeprägt.

**FPI-R 4: Gehemmtheit** - hier geht es um Attribute wie gehemmt, unsicher, schüchtern, kontakt scheu *versus* ungezwungen, selbstsicher, kontaktbereit. Diese Skala steht nur geringfügig mit Geschlecht, Alter und Schulabschluss in Zusammenhang.

**FPI-R 5: Erregbarkeit** - erregbar, empfindlich, beherrscht *versus* ruhig, gelassen, selbstbeherrscht. Hier findet sich nur unwesentlich eine Korrelation zu Alter und Geschlecht.

**FPI-R 6: Aggressivität** - aggressives Verhalten, spontan und reaktiv, sich durchsetzend *versus* wenig aggressiv, kontrolliert, zurückhaltend. Ein Zusammenhang besteht nur geringfügig zu Geschlecht und Schulabschluss, etwas stärker zum *Lebensalter*.

**FPI-R 7: (subjektiv erlebte) Beanspruchung** (z.B. „ich habe häufig das Gefühl, im Stress zu sein“) - angespannt, überfordert, sich oft „im Stress“ fühlend *gegenüber* wenig beansprucht, nicht überfordert, belastbar. Diese Skala ist nur geringgradig mit Geschlecht und Alter korreliert.

**FPI-R 8: Körperliche Beschwerden** - viele Beschwerden, psychosomatische Störungen, psychovegetative Labilität *versus* wenige Beschwerden, keine psychosomatischen Störungen. Diese hängen deutlich vom Alter und vom Geschlecht ab (*Frauen und ältere Menschen* nennen mehr körperliche Beschwerden).

**FPI-R 9: Gesundheitssorgen** (z.B. „ich vermeide Zugluft, weil man sich so schnell erkälten kann“) - Furcht vor Erkrankungen, gesundheitsbewusst, sich schonend *versus* wenig Gesundheitssorgen, gesundheitlich unbekümmert, robust. Sie nehmen deutlich mit *steigendem Alter* zu.

**FPI-R 10: Offenheit** - Inhalte sind hier offenes Zugeben kleiner Schwächen und alltäglicher Normverletzungen, ungeniert, unkonventionell *gegenüber* an Umgangsnormen orientiert, auf guten Eindruck bedacht, mangelnde Selbstkritik oder verschlossen. Diese Skala hängt deutlich vom Alter ab (*jüngere Probanden sind offener*).

Die zwei *Zusatzskalen* sind

**FPI-R E: Extraversion**, d.h. extravertiert, gesellig, impulsiv, unternehmungslustig *versus* introvertiert, zurückhaltend, überlegt, ernst. Die Skala hängt vom Alter ab (*jüngere Menschen sind extrovertierter*) und lehnt sich am Konzept von *Extraversion und Introversion* (Eysenck & Eysenck, 1976; Fahrenberg et al., 1994, S.49) an.

**FPI-R N: Emotionalität** - hier geht es um emotionale Labilität, Empfindlichkeit, Ängstlichkeit, viele Probleme und körperliche Beschwerden *gegenüber* emotionaler Stabilität, Gelassenheit, Selbstvertrauen und Lebenszufriedenheit. Es gibt einen Zusammenhang zum Geschlecht: *Frauen* haben höhere Werte. Auch diese Skala orientiert sich an Eysenck und Eysenck, nämlich am *Konzept von Neurotizismus bzw. Emotionaler Labilität* (Eysenck & Eysenck, 1976; Fahrenberg et al., 1994, S.49).

Das Freiburger-Persönlichkeits-Inventar misst operational definierte Eigenschaftsdimensionen. Sein Anwendungsgebiet liegt u.a. in der vergleichenden Beschreibung von Individuen im normal gesunden und im klinischen Bereich<sup>138</sup>. Sehr spezielle pathologische Phänomene bleiben dabei jedoch ebenso unberücksichtigt wie individuelle Verhaltensreaktionen und hochgradig krankhafte Persönlichkeitszüge. Die FPI-Skalen finden häufige Anwendung in großen Projekten und Untersuchungsserien. Sie „... sind nicht aus einem spekulativen ‚Gesamtsystem der Persönlichkeit‘ (...) abgeleitet worden, sondern als einzelne Eigenschaftskonzepte nach den Interessen der Autoren mit Ergänzungen und Erweiterungen im Zuge dieser Forschungsvorhaben“ (Fahrenberg et al., 1994, S.69). Konsistenzkoeffizienten zwischen .71 und .84 werden angegeben.

Zum Teil bestehen ausgeprägte *Interkorrelationen* zwischen den einzelnen Skalen (so z.B. Skala 5 mit 1, 6 und 7 sowie Skala 3 mit 4). Das bestätigte sich auch in unserer Untersuchung (s. Kap. 5.2.2).

Es gibt *Testnormen* für das FPI-R, die sich in  $2 \times 4 = 8$  Statusgruppen gliedern: nach Geschlecht (männlich/weiblich) und Alter (16 - 24 / 25 - 44 / 45 - 59 /  $\geq 60$  Jahre). Auf eine weitere Differenzierung, nach sozialer Schicht, Bildung o.ä. wurde verzichtet. Bei der Auswertung erfolgt unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht eine Umwandlung in FPI-Standardwerte: Die resultierende neunstufige Stanine-Skala hat einen Mittelwert von 5 und eine Standardabweichung von 1. So entspricht ein Stanine-Wert von 4 bis 6 dem „unauffälligen Normbereich“. Wenn insgesamt  $> 7$  Antworten (5%) fehlen, ist der Test nicht auswertbar. Sofern die Offenheitsskala (FPI-R 10) einen Wert  $< 4$  erreicht, heißt das im Ergebnisbogen „Vorsicht bei der Interpretation“ (Fahrenberg et al., 1994). In beiden Fällen werteten wir in der vorliegenden Studie den Test als ungültig.

### **4.3.5 Symptom-Checklist-90 (SCL-90-R)**

Die 90 Item Version der Symptom Checkliste (Derogatis, 1994; Rief & Fichter, 1992) erfasst multidimensional verschiedene Aspekte der Psychopathologie über neun spezifische Dimensionen und drei allgemeine Werteskalen.

Es handelt sich um ein Selbsteinschätzungsverfahren, welches über 90 Items ein breites Spektrum psychiatrischer Symptome erfragt. Der Proband gibt für die vergangenen sieben Tage auf einer Skala (Likert-Skalierung) von 0 (= keine Belastung) bis 4 (= sehr starke Belastung) an, wie häufig er in diesem Zeitraum unter dem mit dem Item erfassten Symptom litt.

Anschließend werden die Item-Antworten zu folgenden *neun Dimensionen* zusammengefasst:

**Skala 1: Somatisierung (somatization)** - 12 Items beschreiben hier einfache körperliche Belastungen bis hin zu funktionellen Störungen. Der Fokus liegt dabei auf dem Disstress, der dadurch entsteht, dass man körperliche Dysfunktionen an sich wahrnimmt.

**Skala 2: Zwanghaftigkeit (obsessive-compulsive)** - sie besteht aus 10 Items von leichten Konzentrations- und Arbeitsstörungen bis hin zur ausgeprägten Zwanghaftigkeit.

**Skala 3: Unsicherheit im Sozialkontakt (interpersonal sensitivity)**, bestehend aus 9 Items, die leichte Unsicherheit bis hin zum Gefühl völliger persönlicher Unzulänglichkeit oder Minderwertigkeit beschreiben, vor allem im Vergleich mit anderen.

**Skala 4: Depressivität (depression):** Die 13 Items dieser Skala umfassen Traurigkeit bis hin zur schweren Depression.

**Skala 5: Ängstlichkeit (anxiety)** - 10 Items beschreiben eine körperlich spürbare Nervosität bis hin zu tiefer Angst.

**Skala 6: Aggressivität/Feindseligkeit (anger-hostility):** Die 6 Items beinhalten Reizbarkeit und Unausgeglichenheit bis hin zu starker Aggressivität mit feindseligen Aspekten.

**Skala 7: Phobische Angst (phobic anxiety)** - 7 Items rangieren vom leichten Gefühl der Bedrohung bis hin zur massiven phobischen Angst.

**Skala 8: Paranoides Denken (paranoid ideation)** oder *Misstrauischer Denkstil*: In Form von 6 Items umfasst diese Skala Misstrauen und Minderwertigkeitsgefühle bis hin zu stark paranoidem Denken.

**Skala 9: Psychotizismus (psychoticism)**, auch *Entfremdungserleben*: 10 Items reichen hier vom milden Gefühl der Isolation und der Entfremdung bis hin zur dramatischen Evidenz der Psychose.

Darüber hinaus gibt es einige *Zusatzfragen*, die keiner Skala zugeordnet werden, z.B. nach Appetit, Schlaf, Schuldgefühlen, Drang sich zu überessen, Gedanken an Tod und Sterben. Sie können bei Bedarf separat ausgewertet werden. Im Falle von „missing data“ gibt es Maximalgrenzen einer noch tolerierbaren Anzahl fehlender Werte.

*Drei* weitere Variablen (sog. *globale Kennwerte*) werden berechnet, welche Auskunft hinsichtlich des Antwortverhaltens über alle Items geben:

**Skala 10: Die Generelle Symptomatik** (GSI = Global Severity Index): Das ist das arithmetische Mittel der Item-Antworten bzw. die „Summe der Itemrohwerte geteilt durch (90 minus die Anzahl der ‚missing data‘)“

**Skala 11: Die Beschwerdenzahl** (PST = Positive Symptom Total) gibt die Anzahl der Symptome an, bei denen eine Belastung vorliegt, also die Anzahl der Items mit einem Rohwert größer 0

**Skala 12: Der Stress-Index der Beschwerden** (auch PSDI = Positive Symptom Distress Index) bzw. die Summe der Itemrohwerte geteilt durch das PST: Er lässt eine Aussage über die Intensität der genannten Beschwerden zu.

Die *Transformation zu T-Werten* unter Berücksichtigung soziodemographischer Faktoren ermöglicht eine orientierende Einordnung des Einzelfalls (bzw. einer Gruppe) in Bezug auf „Normalität“ und „Abweichung“. Zur Normierung für die vorliegende Studie galt es dabei, eine deutsche Standardisierungs-Stichprobe (unter Berücksichtigung von Geschlecht, Bildung und sozialer Schicht) für psychosomatische Krankenhäuser heranzuziehen. „Hauptschwerpunkte im Einsatz der SCL-90-R sind heute immer noch Patienten mit psychischen Störungen ...“ (Franke, 1995). Ihre Anwendung erfolgt also vornehmlich im stationären psychiatrischen Bereich, besonders im Rahmen zahlreicher Studien, aber auch zu klinischen Zwecken<sup>139</sup>.

Im Manual (Franke, 1995) heißt es weiter: Die SCL-90-R „... füllt die diagnostische Lücke zwischen zeitlich extrem variabler Befindlichkeit und zeitlich überdauernder Persönlichkeitsstruktur, denn sie misst die subjektiv empfundene Beeinträchtigung durch 90 vorgegebene körperliche und psychische Symptome der Person in einem Zeitfenster von sieben Tagen, und sie bietet eine mehrdimensionale Auswertungsstruktur mit der Möglichkeit der Messwiederholung ...“. Sie „... spricht eine Sprache, die offensichtlich dem Testausfüller entgegenkommt und ermöglicht so eine schnelle erste Einordnung.“

Allerdings bringen Hessel et al. den Einwand, dass die Checkliste über keine ausreichende Trennschärfe zwischen den verschiedenen Unterskalen verfügt, was übrigens auch in unserer Studie bei hohen Interkorrelationswerten deutlich wurde (vgl. Kap. 5.2.2). Die SCL-90-R ist „... als Gesamtskala ein reliables Instrument zur Messung der globalen psychischen Symptombelastung. (...) So wohl die hohen Interkorrelationen der Skalen als auch der Eigenwerteverlauf der Faktorenanalyse legt die Existenz eines varianzstarken Generalfaktors (global distress factor) nahe, der die allgemeine Symptombelastung einer Person abbildet. Eine valide Erfassung voneinander abgrenzbarer Symptombereiche mittels verschiedener Subskalen ist mit der SCL-90-R somit nicht möglich.“ (Hessel et al., 2001)

#### **4.3.6 Krankheitsverhalten - Scale for the Assessment of Illness Behaviour (SAIB)**

Die **SAIB** - Scale for the assessment of illness behaviour<sup>140</sup> - wurde sozusagen als Parallelstudie im Rahmen der vorliegenden Datenerhebung entwickelt [s. Anhang 4 (Rief et al., 2003)]. Die Patienten bekamen den oben erwähnten ursprünglichen „Fragebogen zur Erfassung des Krankheitsver-

haltens“ mit 58 Originalfragen zum Ausfüllen. Daraus entstand nach Auswertung mittels Faktorenanalyse die SAIB (s. Anhang 3). Diese beinhaltet nur noch 25 von den ursprünglich 58 Items, welche wiederum zu fünf Faktoren führen, nämlich:

1. ***Verifizierung der Diagnose*** (5 Fragen)
2. ***Ausdruck der Symptome*** (6 Fragen)
3. ***Medikation*** (5 Fragen)
4. ***Krankheitsfolgen*** (5 Fragen) und
5. ***Scannen***, d.h. Checking-Verhalten (4 Fragen)

Alle Items wurden und werden dabei auf einer 4er (Likert) Skala geratet: „stimmt voll und ganz – stimmt größtenteils – stimmt eher nicht – stimmt nicht“.

In der vorliegenden Arbeit sollen sozusagen post-hoc die entsprechenden SAIB-Resultate mit Ergebnissen der Blutentnahmen korreliert werden (s. Kap. 5.3.4, 5.4.5 und 5.5.6). Dazu wurden jeweils unter Berücksichtigung negativ gepolter Fragestellungen ***Summenwerte für die einzelnen Faktoren 1 – 5*** gebildet mit einer Wertung zwischen 0 Punkten für praktisch kein, mangelndes bzw. untertriebenes Krankheitsverhalten und 3 Punkten für maximales oder übertriebenes Krankheitsverhalten pro Frage. Die entsprechenden Summenscores reichten theoretisch von jeweils 0 – 15 für die Faktoren 1,3 und 4, von 0 – 18 für den Faktor 2 und von 0 – 12 für den Faktor 5, also insgesamt von 0 bis 75 Punkten für den ***Gesamtsummenscore über alle Fragen der Faktoren 1 bis 5***.

#### **4.3.7 Einschätzung des Krankheitsverhaltens durch den Arzt („Arztrating“)**

Um auch professionell-fremdanamnestisch Aspekte des Krankheitsverhaltens zu erfassen, wurde jeweils der betreuende Arzt der PatientIn gebeten, dieses (nach Aktenstudium und klinischer Untersuchung) anhand eines Fragebogens zu beurteilen. Dazu wurden insgesamt **7 Fragen** mit jeweils drei oder vier Antwortmöglichkeiten gestellt:

- Wie schätzen Sie den *Medikamentenkonsument* Ihrer PatientIn ein?  
→ Höher als notwendig (2 Punkte) – genau richtig (1 Punkt) – niedriger als notwendig (0 Punkte)
- Wie schätzen Sie die *Einstellung* der PatientIn gegenüber der *Einnahme von Medikamenten* ein?  
→ Sehr unkritisch (3 Punkte) – eher unkritisch (2) – eher kritisch (1) – sehr kritisch (0)
- Wie häufig sucht die PatientIn *ärztliche Hilfe* auf?  
→ Häufiger als notwendig (2 Punkte) – genau richtig (1) – seltener als sinnvoll (0)
- Wie stark *schont sich* die PatientIn aus Sorge um seine/ihre Gesundheit?  
→ Stärker als notwendig (3 Punkte) – eher stark (2) – eher wenig (1) – zu wenig (0)
- Wieviel *Aufmerksamkeit* widmet die PatientIn seinen/ihren *Symptomen*?  
→ Sehr viel (3 Punkte) – eher viel (2) – eher wenig (1) – sehr wenig (0)
- Wie stark *zeigt* die PatientIn sein/ihr *Leiden nach außen*?  
→ Klagt sehr viel (3 Punkte) – klagt eher viel (2) – klagt eher wenig (1) – klagt sehr wenig (0)
- Wie sehr ist die PatientIn auf der *Suche nach Informationen* über seine/ihre Beschwerden?  
→ Sehr stark (3 Punkte) – eher stark (2) – eher wenig (1) – sehr wenig (0)

Die 7 Einzelpunktwerte wurden zu einem **Gesamtwert** addiert. Der Maximalwert dieses Summenscores betrug also 19: Mittlere Werte sprechen für ein angemessenes Krankheitsverhalten, eine erhöhte Gesamtpunktzahl für ein übersteigertes Krankheitsverhalten und erniedrigte Werte für die Vermeidung, Hilfe zu suchen. Im Falle eines Kreuzes zwischen zwei Werten durch den behandelnden Arzt (was in einzelnen Fällen vorkam, obwohl es ursprünglich nicht als Option vorgegeben war) wurde - wie übrigens auch beim SAIB (Kap. 4.3.6) - der Mittelwert (z.B. 1,5) gewählt.

## **4.4 Analyse der Blutparameter**

Der Blutentnahmzeitraum erstreckte sich von Oktober 1998 – Mai 1999, leicht zeitversetzt zum Screening.

Die Analyse der **allgemeinen Laborparameter** erfolgte jeweils durch das *Labor Dr. Schottdorf, Augsburg*. Für die vorliegende Studie interessierten uns dabei: **Leukozyten**, die **BKS** (Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit), weiter **Hämatokrit**, **Hämoglobin**, **Gesamtcholesterin**, **Gesamteiweiß** und das **Bilirubin**.

Die Untersuchung der **immunologischen Parameter** wurde in *Eurogenetics (Tessenderlo, Belgien)* in Zusammenarbeit mit *Michael Maes* (Abteilung für Psychiatrie und Neuropsychologie, Universitätskrankenhaus Maastricht, Niederlande), *Eugene Bosmans* und *Belinda Egyed* (beide: Eurogenetics, Tessenderlo, Belgien) durchgeführt. Die Analyse der **Aminosäure-Parameter** erfolgte im Anschluss durch *Simon Scharpe* und *Robert Verkerk* in der *Abteilung für Medizinische Biochemie, Universität Antwerpen, Edegem, Belgien*.

Im einzelnen wurden „peu a peu“ im Zeitraum von Juni 1999 bis April 2002 in Belgien folgende Blutparameter bestimmt:

- der Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist (**IL-1RA**)
- Interleukin-6 (**IL-6**)
- der (plasma-lösliche) Interleukin-6 Rezeptor (**sIL-6R**) [s für soluble]
- Interleukin-8 (**IL-8**)
- das Clara-Cell-Protein (**CC16**)
- der Leukozyten- (Leukämie-)Inhibitorische-Faktor-Rezeptor (**LIF-R**)
- das (lösliche) Suppressor- oder Zytotoxische T-Lymphozyten Antigen CD8 (**sCD8**)
- die Dipeptidyl-Peptidase IV (**DPP-IV**) - genau genommen deren Aktivität
- verschiedene Aminosäuren: Tryptophan (**Trp**), die Verzweigtketten-Aminosäuren [Valin (**Val**), Leucin (**Leu**) und Isoleucin (**Ile**)], Tyrosin (**Tyr**) sowie Phenylalanin (**Phe**) sowie
- die Tryptophan-Stoffwechsel-Produkte Kynurenin (**Kyn**) und Kynurensäure (**Kynsre**).

Die **Messung der immunologischen Variablen** erfolgte jeweils zur selben Zeit im selben Durchlauf mit quantitativer **ELISA-Technik** (Enzyme-Linked Immunosorbent-Assay)<sup>141</sup> auf Basis von

Sätzen adäquater und validierter monoklonaler Antikörper. Für alle Variablen beträgt der Intra-Assay-Koeffizient der Variation dabei weniger als 8% (vgl. Maes et al., 1998b).

Die **Aminosäuren-Bestimmung** wurde mit verteilungschromatographischen Methoden, genau gesagt der HPLC-Methode (für **High Performance Liquid Chromatography**, zu deutsch Hochleistungsflüssigkeitschromatographie) durchgeführt. Der Intra-Assay-Koeffizient der Variation beträgt hierbei für Tryptophan 3,3%, Tyrosin 3,8%, Valin 3,0%, Phenylalanin 3,2%, Isoleucin 3,4%, Leucin 3,7% (Maes et al., 2000b).

## 4.5 Statistische Analyse

Die Statistische Analyse erfolgte mittels **SPSS** (Version 9) (Bühl & Zöfel, 2000). Sämtliche Variablen wurden zunächst unter Berücksichtigung der Aufteilung in vier Gruppen mittels *Kolmogorov-Smirnov-Test* auf *Normalverteilung* überprüft. Zahlreiche Parameter erwiesen sich dabei als normalverteilt, insbesondere die meisten psychometrischen Variablen incl. FPI- und SCL-Skalen, SAIB-Faktoren und den Experten-Einschätzungen des Krankheitsverhaltens, sowie die meisten der allgemeinen Blut- und der Aminosäure-Parameter. Gruppenunterschiede wurden hier **parametrisch** mit *Einfaktorieller Varianzanalyse (Oneway ANOVA)* analysiert, paarweise Gruppenvergleiche erfolgten entsprechend mit dem *T-Test für unabhängige Stichproben*. Daten, die **nicht normalverteilt** waren, insbesondere einige der immunologischen (bei denen z.T. erhebliche Ausreißer vorkamen), aber auch vereinzelte andere Parameter, wurden mit nicht-parametrischer Statistik (*Kruskal-Wallis-Analyse* und für den paarweisen Gruppenvergleich mit *Mann-Whitney-Test*) ausgewertet. Nach der Analyse von Gruppendifferenzen wurden **Korrelationsanalysen** durchgeführt, aus explorativen Gründen jeweils separat für die Kontrollgruppe und die klinischen Gruppen. Dabei kamen je nach Kriterien der parametrischen Verteilung die *Koeffizienten nach Pearson* (bei Normalverteilung) oder *Spearman-Rank* (bei nicht-parametrischer Verteilung) zum Einsatz. Gelegentlich wurde außerdem ein  $\chi^2$ -**Test** durchgeführt zur Klärung der Frage der Vergleichbarkeit der einzelnen Gruppen bei Kreuztabellen. Zudem wurden in einzelnen Fällen Kovariablen mit einer **Kovarianzanalyse** getestet.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Soziodemographische Beschreibung der vier Gruppen

#### 5.1.1 Soziodemographische Basisdaten

Folgende soziodemographische Daten wurden erhoben: Geschlecht, Alter, der BMI (also Body-Mass-Index: Gewicht [kg] / Körpergröße<sup>2</sup> [m<sup>2</sup>]), Ehestand, Partnersituation, Kinderzahl, Ausbildungs- bzw. Berufsstatus sowie die Arbeitsunfähigkeit-Zeit während des vergangenen Jahres. Die Beschreibung der Variablen lässt erkennen, dass die vier Gruppen hinreichend vergleichbar sind (vgl. Dia. 1 und Tab. 2). Zur Wiederholung: In **Gruppe A** waren 37 PatientInnen (24 Frauen und 13 Männer) mit **Somatisierungs-Syndrom (SS)**. **Gruppe B** beinhaltete 40 PatientInnen mit **Somatisierungs-Syndrom und Major Depression (SS und MD)**, davon 30 Frauen und 10 Männer. 36 PatientInnen (23 Frauen und 13 Männer) mit **Major Depression (MD)**, aber ohne Somatisierungs-Syndrom bildeten die **Gruppe C** und die **Kontrollgruppe (Gruppe D)** bestand schließlich aus 34 ProbandInnen (20 Frauen und 14 Männer), die weder an Major Depression noch an einem Somatisierungs-Syndrom litten.

Hinsichtlich der **Geschlechterverteilung** bestanden (nach oben beschriebener Korrektur in der Kontrollgruppe mit dem Zufallsgenerator) *keine signifikanten Unterschiede* (mehr) zwischen den Gruppen ( $\chi^2=2,3$  ns;  $p=.509$ ) bei einem *mittleren Frauenanteil von 66%* (Tab. 2).

Das **Alter** rangierte zwischen 19 und 69 Jahren (Gruppe A: 19 - 64,

Gruppe B: 19 - 67, Gruppe C: 21 - 60 und Gruppe D: 23 - 69), das *durchschnittliche Alter* betrug **41,3 Jahre** in der Gesamtstichprobe, war in jeder der vier Gruppen normalverteilt und *zwischen den einzelnen Gruppen* wiederum *vergleichbar* ( $F=1,1$  ns;  $p=.342$ ). Bezuglich des Alters fanden wir *keine signifikanten Geschlechterunterschiede* (s. Tab. 2).

Der **BMI** bewegte sich zwischen 16,7 und 41,5 kg/m<sup>2</sup> (Gruppe A: 16,7 - 35,9; Gruppe B: 18,3 - 41,5; Gruppe C: 17,3 - 37,3 und Gruppe D: 19,6 - 33,8 kg/m<sup>2</sup>). Hier fanden sich nun im Gegensatz zu Geschlecht und Alter *relevante Gruppenunterschiede* ( $F=3,3*$ ;  $p=.024$ ) mit signifikant höheren Werten in den beiden Somatisierungsgruppen im Vergleich zu den Kontrollen, die BMI-Werte waren jedoch in den drei klinischen Gruppen vergleichbar (Tab. 2). Im weiteren wurden deshalb wiederholt Korrelationen zwischen verschiedenen Blutparametern und dem BMI bestimmt sowie Kovarianzanalysen zur Untersuchung der Frage, ob der BMI als Kovariate zu betrachten ist, durchgeführt. Signifikante Geschlechterunterschiede des BMI innerhalb der einzelnen Gruppen

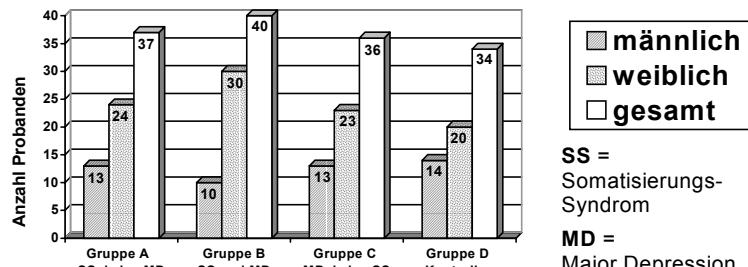


Diagramm 1: Probandenzahlen und Geschlechterverteilung

ergaben sich nur bei den Kontrollen mit  $T=3,0^{**}$ ;  $p=.005$  [Männer: Mittelwert M (Standardabweichung SD) = 24,9 kg/m<sup>2</sup> (2,9) - Frauen: M (SD) = 22,1 kg/m<sup>2</sup> (2,6)].

	<b>Gruppe A Somatisierung ohne Depression</b>	<b>Gruppe B Somatisierung und Depression</b>	<b>Gruppe C Depression ohne Somatisierung</b>	<b>Gruppe D Kontrollgruppe</b>	<b>Signifikanz:</b> $\chi^2$ -Test <sup>5)</sup> ; ANOVA/T-Test <sup>6)</sup> ; Kruskal-Wallis- $\chi^2$ / Mann-Whitney-Test <sup>7)</sup>
<b>N = 147</b>	<b>n = 37</b>	<b>n = 40</b>	<b>n = 36</b>	<b>n = 34</b>	
<b>Geschlecht (% Frauen - im Mittel 66,0%)</b>	<b>64,9%</b>	<b>75,0%</b>	<b>63,9%</b>	<b>58,8%</b>	$\chi^2=2,3$ ns ( $p=.509$ )
	M (SD) <sup>1)</sup>	M (SD) <sup>1)</sup>	M (SD) <sup>1)</sup>	M (SD) <sup>1)</sup>	
<b>Alter (in Jahren – im Mittel 41,3 Jahre)</b>	<b>43,5 (12,1)</b>	<b>40,3 (10,3)</b>	<b>42,3 (10,3)</b>	<b>38,9 (12,6)</b>	$F=1,1$ ns ( $p=.342$ )
• Männer	<b>42,9 (14,2)</b>	<b>39,4 (8,7)</b>	<b>44,2 (8,6)</b>	<b>39,1 (12,8)</b>	<i>Keine</i> signifikanten Geschlechtsunterschiede!
• Frauen	<b>43,8 (11,2)</b>	<b>40,6 (10,9)</b>	<b>41,1 (11,2)</b>	<b>38,8 (12,7)</b>	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) (Body-Mass-Index)</b>	<b>25,4 (4,7)</b>	<b>26,7 (6,4)</b>	<b>24,9 (4,5)</b>	<b>23,2 (3,0)</b>	$F=3,3^*$ ( $p=.024$ ) AD*; BD** Signifikante Geschlechts- unterschiede ( $p=.005^{**}$ ) nur in der Kontrollgruppe
• Männer	<b>25,7 (4,5)</b>	<b>28,6 (2,6)</b>	<b>26,7 (3,9)</b>	<b>24,9 (2,9)</b>	
• Frauen	<b>25,2 (4,8)</b>	<b>26,1 (7,1)</b>	<b>23,8 (4,5)</b>	<b>22,1 (2,6)</b>	
<b>Arbeitsunfähigkeit<sup>2)</sup><sup>3)</sup> (Wochen während der letzten 12 Monate)</b>	Median (Quartile) <sup>3)</sup> <b>4,0 (0,0/15,0)</b>	Median (Quartile) <sup>3)</sup> <b>10,5 (4,0/28,0)</b>	Median (Quartile) <sup>3)</sup> <b>7,0 (2,0/16,0)</b>	Median (Quartile) <sup>3)</sup> <b>1,0 (0,0/2,0)</b>	$\chi^2=30,6^{***}$ ( $p<.001$ ) AB*; AD**; BD,CD***
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Beruf/Ausbildung</b>					
• akademisch	11 <sup>4)</sup> (31,4%)	5 (12,5%)	14 (38,9%)	26 (76,5%)	$\chi^2=32,8^{***}$ ( $p<.001$ )
• nicht akademisch	24 <sup>4)</sup> (68,6%)	35 (87,5%)	22 (61,1%)	8 (23,5%)	
<b>Ehestand</b>					
• ledig	9 (24,3%)	17 (42,5%)	12 (33,3%)	14 (41,2%)	$\chi^2=11,5$ ns ( $p=.241$ )
• verheiratet	22 (59,5%)	16 (40,0%)	18 (50,0%)	20 (58,8%)	
• geschieden	5 (13,5%)	7 (17,5%)	5 (13,9%)	-	
• verwitwet	1 (2,7%)	-	1 (2,8%)	-	
<b>Partnersituation</b>					
• kein Partner/getrennt	9 (24,3%)	13 (32,5%)	15 (41,7%)	5 (14,7%)	$\chi^2=10,2$ ns ( $p=.118$ )
• fester Partner	28 (75,7%)	24 (60,0%)	20 (55,6%)	27 (79,4%)	
• wechselnde Partner	-	3 (7,5%)	1 (2,8%)	2 (5,9%)	
<b>Kinderzahl</b>					
• keine Kinder	13 (35,1%)	19 (47,5%)	13 (36,1%)	19 (55,9%)	$\chi^2=5,7$ ns ( $p=.450$ )
• 1-2 Kinder	18 (48,6%)	17 (42,5%)	20 (55,6%)	11 (32,4%)	
• ≥ 3 Kinder	6 (16,2%)	4 (10,0%)	3 (8,3%)	4 (11,8%)	

1) M = Mittelwert; SD = Standardabweichung

2) Nur angestellte Personen (N = 117), ausgeschlossen sind Rentner, Personen in der Ausbildung, Hausfrauen und Arbeitslose

3) Nicht normalverteilt (Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest) – deshalb hier Angaben von Median und Quartilen und weitere Testung mittels Kruskal-Wallis-Analyse und Mann-Whitney-Test

4) In Gruppe A bei 2 Personen keine Angaben

5)  $\chi^2$ -Test für Kreuztabellen

6) Tests für normalverteilte Parameter: **ANOVA**: Angabe von F-Werten und Signifikanzniveau p: ns = nicht signifikant ( $p > 0.05$ ); \* = signifikant ( $p \leq 0.05$ ); \*\* = sehr signifikant ( $p \leq 0.01$ ); \*\*\* = höchst signifikant ( $p \leq 0.001$ ); **T-Test**: Gruppenangaben AB, AC, AD, BC, BD und CD für den jeweils paarweisen Vergleich: Signifikanz besteht beim Vergleich der jeweiligen Gruppen, bei den nicht angegebenen konnte hingegen keine Signifikanz erreicht werden; angegebene Signifikanzniveaus wie bei der ANOVA.

7) Entsprechende Tests für nicht-normalverteilte Parameter: **Kruskal-Wallis-Analyse** für den Vergleich mehrerer unabhängiger Stichproben ( $\chi^2$ ); **Mann-Whitney-Test** für den paarweisen Vergleich; Signifikanzniveaus und Gruppenangaben wie bei 6)

**Tabelle 2: Wichtige soziodemographische Daten im Gruppenvergleich**

Bei den Arbeitsunfähigkeitszeiten (**AU-Zeiten**), welche nicht normalverteilt waren, ergab sich ein Range von 0 bis 52 Wochen bei den Kranken sowie von zwischen 0 und 20 Wochen bei den Kontrollen. Lange AU-Zeiten waren erwartungsgemäß mit Depression und Somatisierung assoziiert mit höchsten Werten bei den Patienten mit beiden Störungen (vgl. Tab. 2). Es ergaben sich im Mann-Whitney-Test jeweils keine Geschlechterunterschiede innerhalb der einzelnen Gruppen.

In der Kontrollgruppe fanden sich signifikant mehr Akademiker als in den drei klinischen Gruppen. Die vier Gruppen unterschieden sich jedoch nicht wesentlich, was Ehestand, Partnersituation oder Kinderzahl betrifft (ebenfalls Tab. 2). Auch zeigten sich im Rahmen von Korrelationsanalysen oder Gruppenvergleichen weder hinsichtlich des **Ausbildungsstatus** (akademisch - nicht akademisch), noch hinsichtlich **Ehestand**, **Partnersituation** (fester Partner - keine Partnerschaft) oder **Kinderzahl** bedeutsame Assoziationen zu den allgemeinen, immunologischen oder Aminosäure-Parametern.<sup>142</sup>

### 5.1.2 Konsumverhalten

In Tab. 3 ist das Konsumverhalten in den vier Gruppen dargestellt: Rauchverhalten, Alkoholkonsum sowie Koffeingenuss:

	Gesamtstichprobe	Gruppe A Somatisierung ohne Depression	Gruppe B Somatisierung und Depression	Gruppe C Depression ohne Somatisierung	Gruppe D Kontrollgruppe	Signifikanz $\chi^2$ -Test <sup>2)</sup>
	N = 147	n = 37	n = 40	n = 36	n = 34	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Nikotin:</b>						
<b>Nichtraucher</b>	97 (66,0%)	22 (59,5%)	32 (80,0%)	19 (52,8%)	24 (70,6%)	$\chi^2=13,5^*$ (p=.035); d.h. es liegen Gruppen- unterschiede vor
<b>Wenigraucher</b> (< 10 Zigaretten / Tag)	13 (8,8%)	1 (2,7%)	2 (5,0%)	5 (13,9%)	5 (14,7%)	
<b>Vielraucher</b> (≥ 10 Zigaretten / Tag)	37 (25,2%)	14 (37,8%)	6 (15,0%)	12 (33,3%)	5 (14,7%)	
<b>Alkohol:</b> <sup>1)</sup>						
<b>Nonalkoholiker</b>	49 (33,3%)	13 (35,1%)	20 (50,0%)	10 (27,8%)	6 (17,6%)	$\chi^2=19,9^*$ (p=.019); d.h. es liegen Gruppen- unterschiede vor
<b>Gelegenheitstrinker</b> (≤ 1 Bier od. Wein / Woche)	55 (37,4%)	18 (48,6%)	12 (30,0%)	15 (41,7%)	10 (29,4%)	
<b>Mäßige Trinker</b> (≤ 1 Bier oder Wein / Tag)	29 (19,7%)	5 (13,5%)	6 (15,0%)	7 (19,4%)	11 (32,4%)	
<b>Vieltrinker</b> (> 1 Bier oder Wein / Tag)	14 (9,5%)	1 (2,7%)	2 (5,0%)	4 (11,1%)	7 (20,6%)	
<b>Koffein:</b>						
<b>Nichtkoffeintrinker</b>	35 (23,8%)	12 (32,4%)	11 (27,5%)	7 (19,4%)	5 (14,7%)	$\chi^2=4,6$ ns (p=.597); d.h. die Gruppen sind hinreichend vergleichbar
<b>Mäßigkoffeintrinker</b> (≤ 2 Tassen / Tag)	62 (42,2%)	13 (35,1%)	15 (37,5%)	16 (44,4%)	18 (52,9%)	
<b>Vielkoffeintrinker</b> (> 2 Tassen / Tag)	50 (34,0%)	12 (32,4%)	14 (35,0%)	13 (36,1%)	11 (32,4%)	

1) Patienten mit schwerem Alkoholmissbrauch oder Alkoholabhängigkeit wurden aus der Studie ausgeschlossen (vgl. Kap. 4.2)

2)  $\chi^2$ -Test für Kreuztabellen

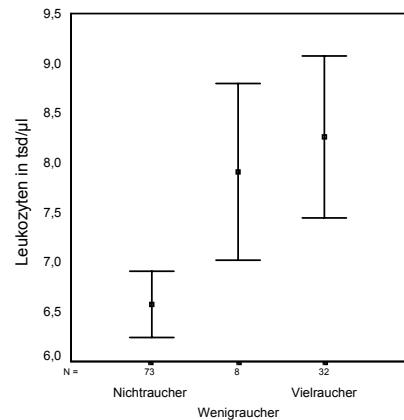
**Tabelle 3: Beschreibung des Konsumverhaltens im Gruppenvergleich**

Beim **Nikotinkonsum** unterschieden wir zwischen Nichtrauchern, Wenigrauchern (weniger als 10 Zigaretten täglich) und Vielrauchern (10 und mehr Zigaretten täglich). Dabei ergaben sich leichte Gruppenunterschiede, sowohl bei Betrachtung der Gesamtstichprobe (s. Tab. 3) als auch bei isolierter Betrachtung der drei klinischen Gruppen ( $\chi^2=10,0^*$ ; p=.040).

Interessant scheint hier der Einfluss des Nikotinkonsums auf die **CC16**-Werte [vgl. dazu obige Beschreibung des Lungenepithels als Quelle dieses Antizytokins (Kap. 2.2.1.4) sowie die Hypothese von Tsai, der z.B. bei bipolaren Störungen einen solchen Zusammenhang fand (Tsai et al., 2003)]. Eine solche Untersu-

chung machte in den beiden Somatisierungsgruppen (A und B) Sinn, da sich die CC16-Scores hier (wie wir in Kap. 5.4.1 sehen werden) *nicht* unterschieden. Dabei fanden sich im T-Test *keine* signifikanten Unterschiede ( $T=0,3$  ns;  $p=.784$ ) zwischen 54 Nichtrauchern [ $M (SD) = 39,2$  ng/ml (16,3)] und 20 Vielrauchern [ $M (SD) = 37,9$  ng/ml (22,3)].

Ein signifikanter Zusammenhang bestand hingegen zwischen Nikotinkonsum und **Leukozytenzahl**. Da eine Auswertung für jede Gruppe separat wegen zu geringen Fallzahlen und die Untersuchung der Gesamtstichprobe aufgrund von Leukozyten-Gruppenunterschieden (s. Kap. 5.3.1.1) keinen Sinn machte, untersuchten wir den Zusammenhang vom Rauchverhalten nur im Krankenkollektiv (die Gruppen A - C unterschieden sich in ihren Leukozytenwerten *nicht*): Dabei ergaben sich signifikant erhöhte **Leukozyten**werte bei Rauchern [Dia. 2: ANOVA- $F=11,9^{***}$ ;  $p<.001$ ; Nichtraucher:  $M (SD) = 6,37$  tsd/ $\mu$ l (1,49); Wenigraucher: 7,00 tsd/ $\mu$ l (1,62); Vielraucher: 7,93 tsd/ $\mu$ l (2,30)] (weitere Untersuchung möglicher Zusammenhänge zwischen Rauchgewohnheiten und Leukozytenzahlen s. Kap. 5.3.1.1).



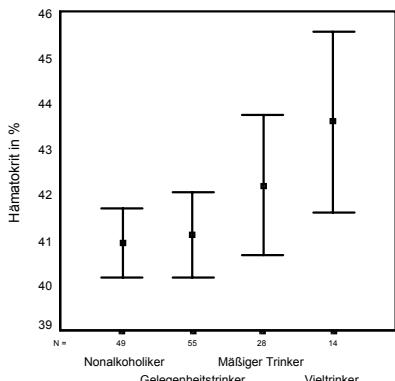
**Diagramm 2: Zusammenhang von Nikotinkonsum und Leukozytenzahlen für die Kranken (95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert)**

Auch beim **Alkoholkonsum** unterschieden sich die Gruppen ( $\chi^2=19,9^*$ ;  $p=.019$ ). Wir unterteilten die Probanden in Nonalkoholiker, Gelegenheitstrinker, Mäßige Trinker und Vieltrinker (Definitionen siehe Tab. 3). *Unter den Gesunden* fanden sich *prozentual weniger Nonalkoholiker und mehr Vieltrinker*. Anders gesagt: Von 14 „Vieltrinkern“ waren 7 (50%) aus der Kontrollgruppe, was drei Ursachen haben könnte: (1) In der Klinik Roseneck gibt es eine Empfehlung, auf Alkohol weitgehend zu verzichten bzw. für Menschen mit Alkoholproblemen Alkoholverzichtsverträge während des stationären Aufenthalts; (2) einige Patienten geben im Interview einen geringeren als den tatsächlichen Alkoholkonsum an oder (3) Patienten mit somatoformen Symptomen könnten eine geringere Alkoholtoleranz entwickelt haben, so wie es Woolley beim CFS beschrieben hat (Woolley et al., 2004). Letzteres würde unseren Beobachtungen (Tab. 3) mit niedrigsten Prozentzahlen an Mäßig- und Vieltrinkern in den Gruppen A und B entsprechen. Möglicherweise liegt aber eine Kombination der Erklärungen (1) bis (3) vor. Nimmt man als Untersuchungskollektiv ausschließlich die Kranken, waren die Alkoholgewohnheiten zwischen den Gruppen ausreichend vergleichbar ( $\chi^2=7,0$  ns;  $p=.324$ ).

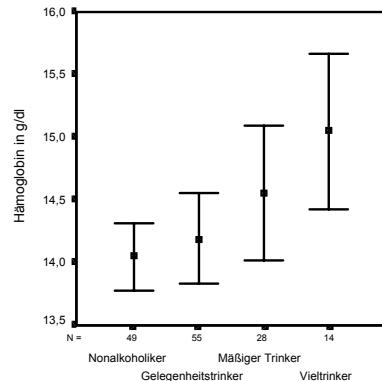
Aus praktischen Gründen seien auch hier nun schon einige signifikante Zusammenhänge zwischen Alkoholkonsum und einzelnen Blutparametern dargestellt:

Im **Krankenkollektiv** ( $N=113$ ) fanden sich signifikante Unterschiede beim **Hämatokrit** ( $F=3,8^*$ ;  $p=.012$ ) und beim **Hämoglobin** ( $F=4,4^{**}$ ;  $p=.006$ ) mit ansteigenden Werten bei zunehmendem Alkoholkonsum. Zudem zeigte die **Kynurensäure** bei den Vieltrinkern erhöhte Werte (Kruskal-Wallis- $\chi^2=12,8^{**}$ ;  $p=.005$ ).

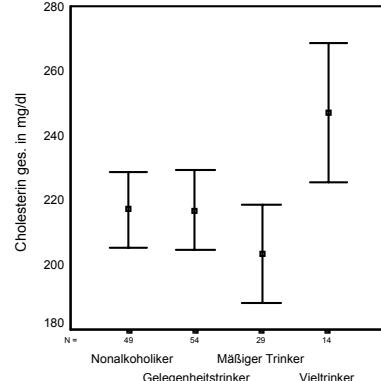
Bei Analyse der **Gesamtstichprobe** ( $N=147$ ), was im Falle von Blutparametern, bei denen sich keine signifikanten Gruppenunterschiede ergaben (s.u.), zulässig erscheint, zeigten sich ähnliche Muster für den **Hämatokrit** ( $F=3,0^*$ ;  $p=.031$ ) und das **Hämoglobin** ( $F=3,1^*$ ;  $p=.030$ ). Außerdem fand sich hier bei Vieltrinkern ein signifikant erhöhtes **Gesamtcholesterin** ( $F=3,4^*$ ;  $p=.019$ ) - siehe dazu auch Dia. 3 - 6 sowie Tab. 4.



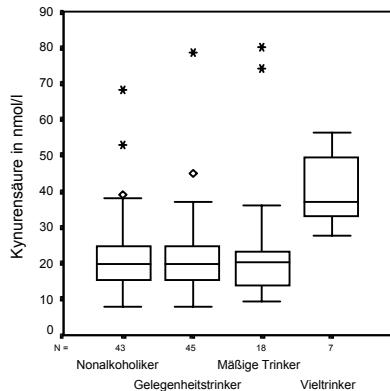
**Diagramm 3: Zusammenhang von Alkoholkonsum und Hämatokrit in der Gesamtstichprobe (95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert)**



**Diagramm 4: Zusammenhang v. Alkoholkonsum und Hämoglobin in der Gesamtstichprobe (95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert)**



**Diagramm 5: Zusammenhang v. Alkoholkonsum u. Cholesterin in der Gesamtstichprobe (95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert)**



**Diagramm 6: Zusammenhang von Alkoholkonsum u. Kynurensäurewerten im Krankenkollektiv (Boxplot) | ° = Ausreißer; \* = Extremwerte]**

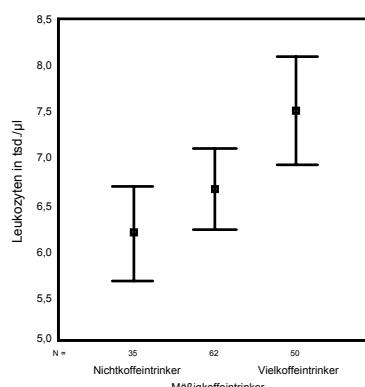
N=147 (Gesamtstichprobe)	Non- alkoholiker	Gelegenheits- trinker	Mäßige Trinker	Viel- trinker
	M(SD) <sup>1)</sup>	M(SD) <sup>1)</sup>	M(SD) <sup>1)</sup>	M(SD) <sup>1)</sup>
Hämatokrit (%)	40,9 (2,6)	41,1 (3,4)	42,2 (4,0)	43,6 (3,5)
Hämoglobin (g/dl) <sup>1)</sup>	14,1 (0,9)	14,2 (1,3)	14,6 (1,4)	15,1 (1,1)
Cholesterin (mg/dl) <sup>1)</sup>	217,1 (40,7)	217,0 (45,7)	203,4 (40,1)	247,3 (37,3)
N=113 (Krankenkollektiv)				
Kynurensäure (nmol/l) [Median (Quartile)] <sup>2)</sup>	19,8 (15,3/24,8)	19,9 (14,8/25,7)	20,2 (13,6/23,8)	37,2 (29,6/53,3)

1) da normal-verteilt Angaben von Mittelwerten (Standardabweichungen)  
2) bei der Kynurensäure: da nicht-parametrisch verteilt Angabe von Median (1./3.Quartil)

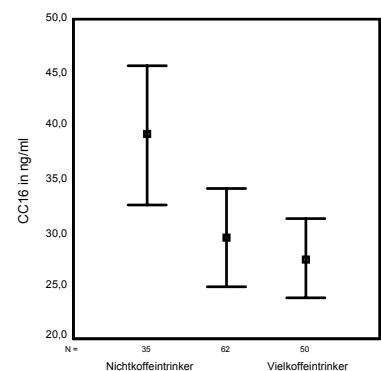
**Tabelle 4: Vergleichende Betrachtung verschiedener Blutparameter in Abhängigkeit vom Alkoholkonsum**

Beim **Koffein**konsum waren alle vier Gruppen hinreichend vergleichbar ( $\chi^2=4,6$  ns;  $p=.597$ ). Hier unterschieden wir Nicht-, Mäßig- und Vielkoffeintrinker (Definitionen s. Tab. 3).

Signifikante Zusammenhänge waren hier: 1. ein *Anstieg der Leukozytenwerte mit zunehmendem Koffeinkonsum* (Dia. 7) [ $F=6,2^{**}$ ;  $p=.003$ ; Nichtkoffeintrinker:  $M (SD) = 6,17 \text{ tsd}/\mu\text{l} (1,47)$ ; Mäßige Koffeintrinker:  $6,65 \text{ tsd}/\mu\text{l} (1,69)$ ; Vielkoffeintrinker:  $7,49 \text{ tsd}/\mu\text{l} (2,08)$ ]. Allerdings fanden sich insgesamt unter den Koffeintrinkern vermehrt Raucher ( $\chi^2=12,1^*$ ;  $p=.017$ ), so dass es sich hier möglicherweise um eine Scheinkorrelation handelt. 2. wurde *mit steigendem Koffeinkonsum ein Abfall der CC16-Werte* deutlich [ $F=5,6^{**}$ ;  $p=.005$ ; Nichtkoffeintrinker:  $M (SD) = 39,2 \text{ ng/ml} (19,0)$ ; Mäßigkoffeintrinker:  $29,5 \text{ ng/ml} (17,8)$ ; Vielkoffeintrinker:  $27,5 \text{ ng/ml} (13,0)$ ] (Dia. 8).



**Diagramm 7: Zusammenhang v. Koffeinkonsum u. Leukozyten in der Gesamtstichprobe (95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert)**



**Diagramm 8: Zusammenhang v. Koffeinkonsum und Clara-Cell-Protein in der Gesamtstichprobe (95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert)**

### **5.1.3 Gynäkologische Parameter**

Wie bereits im Methodik-Teil beschrieben, stellte sich bei einer Patientin (in Gruppe C) erst später heraus, dass sie sich zum Blutentnahmepunkt in der Früh-Schwangerschaft befand. Bei dieser Probandin fanden sich keinerlei Ausreißer oder Extremwerte. Auch im Hinblick auf die Befunde von Maes, der erst in der Spätschwangerschaft veränderte Zytokin- und Aminosäurewerte fand, beließen wir diese Probandin in der Studie. In Tab. 5 sind verschiedene frauenspezifische Daten der insgesamt 97 Probandinnen angegeben. Insgesamt nahmen 13 Frauen zum Blutentnahmepunkt Kontrazeptiva ein, 24 jede Form von Sexualhormonen, 14 befanden sich in der Menstruationsphase oder unmittelbar davor, 10 hatten gerade ihre Ovulation ( $\pm 1$  Tag) und 27 waren postmenopausal oder hatten eine Total-OP hinter sich. Die Aufteilung nach einzelnen Gruppen gibt die Tabelle wieder:

	Gruppe A Somatisierung ohne Depression	Gruppe B Somatisierung und Depression	Gruppe C Depression ohne Somatisierung	Gruppe D Kontroll- gruppe	Signifikanz ( $\chi^2$ -Test nach Pearson) <sup>1)</sup>
N = 97	n = 24	n = 30	n = 23	n = 20	
Kontrazeptiva	6 (25,0%)	2 (6,7%)	2 (8,7%)	3 (15,0%)	$\chi^2=4,4$ ns (p=.218)
Jede Form von Sexualhormonen	8 (33,3%)	5 (16,7%)	5 (21,7%)	6 (30,0%)	$\chi^2=2,4$ ns (p=.492)
(Prä-)Menstruation (27. - 4. Tag)	4 (16,7%)	4 (13,3%)	3 (13,0%)	3 (15,0%)	$\chi^2=7,0$ ns (p=.641)
Ovulation ( $\pm 1$ Tag)	1 (4,2%)	4 (13,3%)	4 (17,4%)	1 (5,0%)	
Postmenopause/ Total-OP	10 (41,7%)	7 (23,3%)	7 (30,4%)	3 (15,0%)	

1)  $\chi^2$ -Test nach Pearson für Kreuztabellen (natürlich nur für die Frauen)

**Tabelle 5: Frauenspezifische Belange**

Wir testeten nun, ob sich die allgemeinen Blutparameter, die immunologischen oder die Aminosäure-Variablen dieser Frauen von den jeweils anderen unterschieden<sup>143</sup>:

Die **Zyklusphase** hatte in keiner der Gruppen, weder auf immunologische noch Aminosäure-Parameter einen hinreichend signifikanten Einfluss (je nach Variablen ANOVA bzw. Kruskal-Wallis-Analyse), wobei die Analyse in einzelnen Subgruppen z.T. auch aufgrund geringer Fallzahlen nicht sinnvoll war.

Betrachtet man alle Frauen, die **Sexualhormone** einnahmen (n=24; in diesem Punkt waren die vier Gruppen hinreichend vergleichbar:  $\chi^2=2,4$  ns; p=.492), zeigten sich sowohl in der weiblichen Gesamtstichprobe als auch im weiblichen Krankenkollektiv<sup>144</sup> höchst signifikant *niedrigere Bilirubinwerte* als bei denen ohne Sexualhormoneinnahme [Gesamtstichprobe: Mann-Whitney-U=419\*\*\*; p<.001; Frauen mit Sexualhormoneinnahme (FmSH): Median (1./3.Quartil): 0,44 mg/dl (0,34/0,57) - Frauen ohne Sexualhormoneinnahme (FoSH): 0,61 mg/dl (0,50/0,85); Krankenkollektiv: U=250\*\*\*; p=.001; FmSH: 0,49 mg/dl (0,35/0,59) - FoSH: 0,64 mg/dl (0,53/0,87)]<sup>145</sup>.

Sowohl für das Patientinnenkollektiv als auch für die weibliche Gesamtstichprobe fanden sich zudem folgende *signifikant erniedrigten Parameter bei denjenigen Frauen, die Sexualhormone einnahmen* - Angaben hier für die weibliche Gesamtstichprobe (n=97):

- **Gesamteiweiß:** T=-2,7\*\*; p=.008; FmSH: M (SD) = 6,91 g/dl (0,25) - FoSH: 7,13 g/dl (0,38)
- **LIF-R:** T=-3,0\*\*; p=.004; FmSH: M (SD) = 1,03 ng/ml (0,54) - FoSH: 1,49 ng/ml (0,68)

- **Tyrosin:** T=-2,3\*; p=.023; FmSH: M (SD) = 65,3 µmol/l (15,7) - FoSH: 74,3 µmol/l (16,9) und
- **Tyrosin/CAA-Ratio:** T=-3,3\*\*; p=.002; FmSH: M (SD) = 0,092 (0,015) - FoSH: 0,103 (0,014).

## 5.1.4 Komorbidität

### 5.1.4.1 Psychosomatisch-psychiatrische Komorbidität

Weiterhin erfassten wir komorbide psychiatrisch-psychosomatische Erkrankungen, sofern diese nicht unter die Ausschlusskriterien in Kap. 4.2 fielen. Die **Anzahl aktueller Diagnosen** (incl. derer, die für die jeweilige Gruppe als Einschlusskriterium eine conditio sine qua non darstellten) zeigte bei der Gruppe A einen Range von 1 - 4, in Gruppe B von 2 - 9, in C von 1 - 5 und bei den Kontrollen von 0 - 1. Wie zu erwarten ist, war die Gruppe der Patienten, die sowohl an einem Somatisierungs-Syndrom als auch einer Major Depression litten, am schwersten psychisch krank, gefolgt von den beiden Gruppen, deren Probanden nur an jeweils einer der Indexstörungen erkrankt waren. Letztere zwei Gruppen unterschieden sich *nicht* signifikant hinsichtlich ihres Komorbiditätsgrades, alle anderen untereinander jedoch sehr wohl. Das Spektrum und die Verteilung komorbider psychiatrischer Erkrankungen in den einzelnen Gruppen ist detailliert in Tab. 6 wiedergegeben.

10 von 37 Patienten mit Somatisierungs-Syndrom (SS) ohne Major Depression - also 27% - und 15 von 40 (37,5%) in der komorbidenden Gruppe (SS plus MD) erfüllten die kompletten Kriterien der Somatisierungs-Störung nach DSM-IV. Der Frage, ob es Unterschiede zwischen den 25 Personen mit dem **Vollbild einer Somatisierungsstörung** und denen mit einem „einfachen“ Somatisierungs-Syndrom (ihrer 52) gibt, soll ausführlicher im Kapitel 5.6.1 nachgegangen werden.

Bei den komorbidenden Störungen richteten wir den Fokus jeweils auf die Gesamtheit der klinischen Gruppen A - C (N=113), eine Betrachtung einzelner Gruppen machte meist auch wegen zu geringer Fallzahlen keinen Sinn. In diesem Zusammenhang untersuchten wir auch auf Unterschiede bei allgemeinen, immunologischen und Aminosäure-Blutparametern.

Bei den **Panikstörungen** (mit oder ohne Agoraphobie), die sich übrigens als komorbide Störung über die drei klinischen Gruppen ausreichend gleich verteilten ( $\chi^2=12,1$  ns; p=.061; s. Tab. 6), fanden sich bei allen Blutparametern *keine* relevanten Unterschiede.<sup>146</sup>

Bei Probanden mit **Sozialer Phobie** (22 mit versus 91 ohne diese komorbide Störung) zeigten sich signifikant höhere Aminosäure-Werte [Tryptophan (T=4,0\*\*\*; p<.001), Tyrosin (T=2,2\*; p=.028), Valin (T=4,1\*\*\*; p<.001), Isoleucin (T=2,7\*\*; p=.009), Leucin (T=3,1\*\*; p=.003), entsprechend die BCAA (T=3,7\*\*\*; p<.001) und Phenylalanin (T=2,5\*; p=.013)], allerdings waren die Sozialen Phobien nicht gleichmäßig über die drei klinischen Gruppen verteilt ( $\chi^2=9,7*$ ; p=.046) und nur 2 der 22 Sozialphobiker (SP) stammten aus Gruppe A. So mag es zu einer *Verzerrung* gekommen sein, d.h. in der Sozial-Phobiker-Gruppe waren Depressive überrepräsentiert (20 der 22 Sozialphobiker erfüllten auch die Kriterien einer Major Depression) und Depressive hatten - wie wir sehen werden - höhere Aminosäure-Werte als reine Somatisierer. Bei isolierter Betrachtung der komor-

biden Gruppe B (8 SP versus 32 Nicht-SP) fanden sich zwar ähnliche Aminosäure-Unterschiede wie in der Gesamtkrankenstichprobe (mit T-Werten für o.g. Aminosäuren zwischen 3,4 und 5,2 und Signifikanzniveaus zwischen  $p=.002$  und  $<.001$ ), in der rein major depressiven Gruppe C (12 SP versus 24 Nicht-SP) ergab sich jedoch bei keinem der Aminosäure-Parameter ein signifikanter Unterschied. Insofern spricht unser Ergebnis insgesamt *nicht* für signifikante Unterschiede irgendwelcher untersuchter Blutparameter bei komorbider Sozialphobie.<sup>147</sup>

	Summe Gruppe A-C (Kranke)	Gruppe A Somatisierung ohne Depression	Gruppe B Somatisierung und Depression	Gruppe C Depression ohne Somatisierung	Gruppe D Kontroll- gruppe	Signifikanz
N = 147	113	37	40	36	34	
<b>Anzahl aktueller Diagnosen<sup>1)</sup></b> M (SD) <sup>2)</sup> Median (Quartile)		<b>2,1 (0,8)</b> <b>2,0 (1,5/3,0)</b>	<b>3,6 (1,5)</b> <b>3,0 (2,3/4,0)</b>	<b>2,4 (1,1)</b> <b>2,0 (1,25/3,0)</b>	<b>0,1 (0,3)</b> <b>0,0 (0,0/0,0)</b>	F=70,6*** ( $p<.001$ ) $\chi^2=94,9***$ ( $p<.001$ ) AB,AD,BC,BD,CD***
<b>DSM-IV-Störung<sup>3)</sup></b>		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	$\chi^2$ -Test <sup>6)</sup>
Somatisierungs- störung (Vollbild)	25 (22,1%)	10 (27,0%)	15 (37,5%)	-	-	
Panikstörung mit/ ohne Agoraphobie	44 (38,9%)	12 (32,4%)	20 (50,0%)	12 (33,3%)	-	$\chi^2=12,1$ ns ( $p=.061$ ) (nur klinische Gruppen)
Soziale Phobie	22 (19,5%)	2 (5,4%)	8 (20,0%)	12 (33,3%)	-	$\chi^2=9,7*$ ( $p=.046$ ) (nur klinische Gruppen)
Generalisierte Angststörung	13 (11,5%)	4 (10,8%)	4 (10,0%)	5 (13,9%)	-	$\chi^2=0,3$ ns ( $p=.858$ ) (nur klinische Gruppen)
Hypochondrie	10 (8,8%)	5 (13,5%)	3 (7,5%)	2 (5,6%)	-	$\chi^2=2,2$ ns ( $p=.705$ ) (nur klinische Gruppen)
Spezifische Phobie	10 (8,8%)	4 (10,8%)	4 (10,0%)	2 (5,6%)	1 (2,9%)	$\chi^2=2,7$ ns ( $p=.605$ ) (nur klinische Gruppen)
Zwangsstörung	13 (11,5%)	4 (10,8%)	7 (17,5%)	2 (5,6%)	-	$\chi^2=3,7$ ns ( $p=.444$ ) (nur klinische Gruppen)
Posttraumatische Belastungsstörung	13 (11,5%)	2 (5,4%)	8 (20,0%)	3 (8,3%)	-	$\chi^2=5,6$ ns ( $p=.230$ ) (nur klinische Gruppen)
Personlichkeits- störung(en) ( $\geq 1$ )	28 (24,8%)	3 (8,1%)	12 (30,0%)	13 (36,1%)	-	$\chi^2=16,4**$ ( $p=.002$ ) (nur klinische Gruppen)
Dysthymie	20 (17,7%)	7 (18,9%)	7 (17,5%)	6 (16,7%)	-	$\chi^2=2,1$ ns ( $p=.720$ ) (nur klinische Gruppen)
Depressive Störung nnb	9 (8,0%)	9 (24,3%)	-	-	2 (5,9%)	
Anpassungs- störung	3 (2,7%)	3 (8,1%)	-	-	-	

- 1) Die Gruppen A und D sind hier laut Kolmogorov-Smirnov-Test *nicht* ausreichend normalverteilt; ausnahmsweise seien nun aber dennoch sowohl parametrische als auch nicht-parametrische Kenngrößen angegeben, denn Median und Quartile sind hier nicht besonders aussagekräftig.
- 2) M = Mittelwert; SD = Standardabweichung
- 3) Störung oder *dringender* Verdacht auf eine solche
- 4) Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA): Signifikanzniveaus wie in Tab. 2
- 5) Kruskal-Wallis-Analyse und Mann-Whitney-Test zum paarweisen Vergleich: Signifikanzniveaus wie in Tab. 2
- 6)  $\chi^2$ -Test nach Pearson (Kreuztabellen)

**Tabelle 6: Komorbidität im Gruppenvergleich**

Im Krankenkollektiv fanden sich hingegen bei den 13 (von 113) Probanden mit einer komorbidien **Generalisierten Angststörung** - und hier waren die Gruppen wieder vergleichbar (Tab. 6:  $\chi^2=0,3$  ns;  $p=.858$ ) - **erniedrigte Aminosäure-Werte** (und dies überwiegend signifikant): Tryptophan ( $T=-2,2^*$ ;  $p=.028$ ), Tyrosin ( $T=-2,5^*$ ;  $p=.014$ ), Valin und Isoleucin zeigten jeweils eine Tendenz, Leucin ( $T=-2,6^{**}$ ;  $p=.010$ ), die BCAA ( $T=-2,0^*$ ;  $p=.045$ ) und auch Kynurenin ( $T=-3,1^{**}$ ;  $p=.002$ ). Bei den immunologischen Parametern ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.<sup>148</sup>

Bei den 10 **Hypochondern** (hier ebenfalls ausreichende Gleichverteilung zwischen den Kranken- gruppen - Tab. 6) fanden sich im Vergleich zu den anderen Patienten **erhöhte IL-6R-Werte** [Mann- Whitney-U=298,0\*; p=.028; Hypochonder: Median (1./3. Quartil) = 127,5 ng/ml (97,9/140,5) - Nichthypochonder: 95,1 ng/ml (77,6/121,4)], was zwar wegen der geringen Fallzahl in den einzel- nen Gruppen keine signifikanten Werte ergab, sich aber bei Betrachtung absoluter Werte innerhalb der Gruppen A, B und C jeweils bestätigte.

Die Analyse der **Spezifischen Phobie** erbrachte wiederum keine relevanten Unterschiede.

Bei den **Zwangspatienten** (mit insgesamt 13 Erkrankten versus 100 Nicht-Erkrankten - Tab. 6) fanden sich ebenfalls **erhöhte sIL-6R-Werte** [Mann-Whitney-U=417\*; p=.036; Patienten mit Zwangsstörung: 131,7 ng/ml (87,2/152,4) - Patienten ohne Zwangsstörung: 95,6 ng/ml (78,0/ 121,2)], was sich übrigens auch hier innerhalb der einzelnen Gruppen A bis C bestätigte (wegen der geringen Fallzahl aber wiederum ns war). Außerdem ergaben sich **höhere Tyrosin-Werte** bei den Zwangspatienten [T=2,1\*; p=.035; M (SD) = 81,7 µmol/l (18,4) versus 71,7 µmol/l (15,6)]. Andere Aminosäuren (BCAA, Phenylalanin, Tryptophan) sowie IL-1RA waren nur tendenziell erhöht, bei den sonst untersuchten Blutparametern fanden sich keine relevanten Unterschiede.<sup>149</sup>

Bei den (13 von 113) PatientInnen mit **Posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS)** ergab sich eine signifikant **erhöhte Dipeptidyl-Peptidase IV-Aktivität** (DPP-IV) [T=2,3\*; p=.024; M (SD) = 25,9 U/ml (11,4) versus 21,0 U/ml (6,4)], zudem **tendenziell erhöhte Aminosäure-Werte** und faktisch **erhöhte** Medianwerte für **IL-6** [PTBS: Median (1./3.Quartil) = 2,76 pg/ml (0,72/5,05) - keine PTBS: 2,00 pg/ml (0,67/5,55)] und den **sIL-6R** [PTBS: 113,2 ng/ml (79,9/139,4) - keine PTBS: 96,1 ng/ml (78,0/123,8)], die hier jedoch alle *nicht* signifikant waren.<sup>150</sup>

Bei den Klienten mit einer oder mehreren **Persönlichkeitsstörungen (PS)** oder dringendem Verdacht darauf (28 von 113 Patienten) ergab eine weitere Auswertung einerseits aufgrund einer erheblich ungleichen Aufteilung auf die drei klinischen Gruppen ( $\chi^2=16,4^{**}$ ; p=.002; Tab. 6), andererseits auch dem breiten, hier nicht weiter differenzierten PS-Spektrum keinen Sinn.

Die Auswirkungen einer **Dysthymie** zu untersuchen, machte (aufgrund der Überlagerung mit der Major Depression in den Gruppen B und C) nur in der „rein somatoformen“ Gruppe A Sinn. Allerdings ist natürlich eine Zahl von lediglich 7 dysthymen Patienten (versus 30 Nicht-Dysthymen) nicht allzu aussagekräftig:

Bei den *reinen Somatisierern* mit Dysthymie im Vergleich zu denen ohne fanden wir ein signifi- kant **erhöhtes Phenylalanin** [T=2,2\*; p=.031; Dysthymie: M (SD) = 131,0 µmol/l (14,4) - keine Dysthymie: 114,6 µmol/l (17,9)] und eine signifikant **erniedrigte Tryptophan/CAA-Ratio** [T= -2,9\*\*; p=.007; 0,091 (0,011) versus 0,078 (0,006)], Tyrosin und die BCAA waren tendenziell erhöht, Tryptophan eher erniedrigt. Zudem war der **sIL-6R signifikant erhöht** [Mann-Whitney- U=42,0\*; p=.013; Dysthymie: Median (1./3.Quartil) = 145,0 ng/ml (124,0/158,2) - keine Dysthy- mie: 108,5 ng/ml (82,4/131,9)], **ebenso die Kynurensäure** [Mann-Whitney-U=38,0\*\*; p=.008; Dysthymie: Median (1./3.Quartil) = 26,9 nmol/l (21,0/29,6) - keine Dysthymie: 17,5 nmol/l (14,1/20,7)].

### 5.1.4.2 Zusätzliche organische Erkrankungen / Medikamenteneinnahme

In Tab. 7 sind relevante medizinische Aspekte angegeben. Hier wird (1) eine grundsätzliche Anlage zu allergischen Erkrankungen (z.B. eine nicht floride Neurodermitis, subklinisches Asthma bronchiale oder eine saisonale Pollinose) erfasst, (2) eine zuvor durchgemachte entzündliche Erkrankung (Voraussetzung war allerdings, dass es zur klinischen Remission mindestens 72 Stunden vor dem Blutentnahmepunkt gekommen war) sowie (3) die Einnahme von Schilddrüsenhormonen.<sup>151</sup>

	<b>Gruppe A Somatisierung ohne Depression</b>	<b>Gruppe B Somatisierung und Depression</b>	<b>Gruppe C Depression ohne Somatisierung</b>	<b>Gruppe D Kontrollgruppe</b>	<b>Signifikanz <math>\chi^2</math>-Test<sup>1)</sup></b>
N = 147	37	40	36	34	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Anlage zu allergischen Erkrankungen	4 (10,8%)	6 (15,0%)	7 (19,4%)	7 (20,6%)	$\chi^2=1,6$ ns (p=.663)
Kurz zuvor abgelaufene entzündliche Erkrankung	8 (21,6%)	4 (10,0%)	6 (16,7%)	2 (5,9%)	$\chi^2=4,5$ ns (p=.214)
Schilddrüsenhormone	5 (13,5%)	6 (15,0%)	3 (8,3%)	2 (5,9%)	$\chi^2=2,1$ ns (p=.556)

1)  $\chi^2$ -Test nach Pearson (für Kreuztabellen)

**Tabelle 7: Medizinische Aspekte**

Die Gruppen unterschieden sich bei keinem dieser drei Items. Somit konnten wir zur Untersuchung der Frage, ob eines dieser Merkmale einen Einfluss auf die Blutparameter hat, das Gesamtkollektiv betrachten (auch unter Berücksichtigung der sonst zu geringen Fallzahlen bei jeweils separater Betrachtung der Gruppen A - D):

Bei den Klienten mit einer grundsätzlichen **Anlage zu allergischen Erkrankungen** fand sich im Gesamtkollektiv (24 versus 123 Fälle) ein signifikant **erhöhtes sCD8** [ $T=2,1^*$ ; p=.039; mit allergischer Anlage (mA): M (SD) = 375,44 U/ml (116,5); ohne allergische Anlage (oaA): 314,8 U/ml (132,4)], beim **CC16** zeigten sich lediglich **tendenziell erniedrigte Werte** [ $T=-1,8$  ns; p=.079; mA: 25,5 ng/ml (19,6); oaA: 32,2 ng/ml (16,5)]. Für die **Aminosäuren** ergaben sich - das Tryptophan ausgenommen - **leicht erhöhte Mittelwerte** bei den potentiellen Allergikern, die jedoch alle *nicht* ausreichend signifikant waren.<sup>152</sup>

Bei Analyse der Ergebnisse der Probanden mit zuvor **abgelaufener Entzündung** fanden sich sowohl für die Gesamtstichprobe (20 versus 127 Probanden) als auch das Krankenkollektiv **signifikant erhöhte Leukozytenwerte** [Gesamtstichprobe:  $T=3,1^{**}$ ; p=.002; Z.n. Entzündung: M (SD) = 7,97 tsd/ $\mu$ l (1,92) - keine Entzündung: 6,64 tsd/ $\mu$ l (1,78). Krankenkollektiv:  $T=2,4^*$ ; p=.020; Z.n. Entzündung: 8,07 tsd/ $\mu$ l (2,01) - keine Entzündung: 6,97 tsd/ $\mu$ l (1,77)]. Eine Kovarianzanalyse im Kap. 5.3.1.1 soll den *Z.n. Entzündung als Kovariate* untersuchen. Außerdem waren bei den post-entzündlichen Fällen zwar keine immunologischen, aber folgende **Aminosäure-Parameter** in der Gesamtstichprobe (signifikant) **erhöht**: **Tyrosin** [ $T=2,6^*$ ; p=.012; Z.n. Entzündung: M (SD) = 82,0  $\mu$ mol/l (20,7) - keine Entzündung: 72,3  $\mu$ mol/l (14,9)], **Phenylalanin** [ $T=2,3^*$ ; p=.025; 139,3  $\mu$ mol/l (28,1) versus 127,1  $\mu$ mol/l (21,4)], **Isoleucin** [ $T=2,2^*$ ; p=.029; 102,0  $\mu$ mol/l (24,1) gegenüber 90,5  $\mu$ mol/l (21,2)] und **Leucin** [ $T=2,0^*$ ; p=.043; 187,0  $\mu$ mol/l (38,4) versus 171,1 (31,4)].

*Valin* und die *BCAA* zeigten zwar Mittelwertunterschiede mit gleichem Vorzeichen (*Valin*: 285,1 gegenüber 273,7  $\mu\text{mol/l}$ ; *BCAA*: 574,2 versus 535,3  $\mu\text{mol/l}$ ), diese waren aber *nicht* signifikant. Nahezu der gleiche Mittelwert fand sich beim Tryptophan (68,7 und 68,5  $\mu\text{mol/l}$ ). Die ***Tryptophan/CAA-Ratio*** war entsprechend signifikant *erniedrigt* [ $T=-2,8^{**}$ ;  $p=.009$ ; Z.n. Entzündung: M (SD) = 0,087 (0,010) - keine Entzündung: 0,094 (0,015)].

Vergleicht man diejenigen Individuen, die **Schilddrüsen-Hormone** einnahmen mit denjenigen, die es nicht taten, fand sich für keinen der allgemeinen, immunologischen oder Aminosäure-Parameter ein signifikanter Unterschied. Dieser Befund ist vereinbar mit der Tatsache, dass die Probanden alle anamnestisch wie klinisch hinsichtlich ihrer Medikation gut bis ausreichend eingestellt waren.

## 5.2 Psychometrische Aspekte

### 5.2.1 Ergebnisse im Gruppenvergleich

Im Folgenden sollen nun die Ergebnisse der psychometrischen Testverfahren - wieder nach Gruppen aufgeteilt - dargestellt werden: Somatisierungsindex SSI, SOMS-2, Beck-Depressions-Inventar BDI, die 12 FPI- sowie die 12 SCL-Skalen und schließlich die Ergebnisse der SAIB (Scale for the Assessment of Illness Behaviour) - nach Faktoren aufgeteilt - sowie das Arztrating:

#### 5.2.1.1 Somatisierungsindex (SSI)

Für die (nicht-parametrisch verteilten) SSI-Werte, also die Zahl der positiv beantworteten Somatisierungs-Items nach DSM-IV, ergab sich in der Gruppe der Somatisierer mit Major Depression der höchste Medianwert mit 10,5 (1. Quartil: 9,0 / 3. Quartil: 14,0) mit einem Range von 8 bis 20, gefolgt von der Gruppe der reinen Somatisierer mit 9,0 (8,0/10,5) und einem Range von 8 bis 17, weiter den rein Depressiven mit 4,0 (2,0/5,0) und schließlich den Kontrollen mit 1,0 (0,0/2,0) - in letzteren beiden Gruppen lagen die SSI-Werte zwischen 0 und 5 (Tab. 8). Alle vier Gruppen unterschieden sich damit höchst signifikant untereinander. Signifikante Geschlechterunterschiede mit höheren Werten bei den Frauen fanden sich nur bei den rein Depressiven [ $U=81,5^*$ ;  $p=.023$ ; Frauen: 4,0 (3,0/5,0) - Männer: 2,0 (0,5/4,0)] und in der Kontrollgruppe [ $U=83,5^*$ ;  $p=.035$ ; Frauen: 1,0 (0,0/2,0) - Männer: 0,0 (0,0/1,0)].

#### 5.2.1.2 Screening für Somatoforme Störungen (SOMS-2)

Die SOMS-Werte waren ebenfalls nicht normalverteilt (Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest). Die jeweiligen Ranges betrugen hier: 9 - 35 (Gruppe A), 8 - 40 (Gruppe B), 2 - 32 (Gruppe C) sowie 0 - 17 (Gruppe D). Die Ergebnisse verhielten sich im Gruppenvergleich ähnlich wie die des SSI (s. Tab. 8).<sup>153</sup> Allerdings unterschieden sich die reinen Somatisierer und die depressiven Somatisierer hier *nicht* signifikant voneinander.

	<b>Gruppe A Somatisierung ohne Depression</b>	<b>Gruppe B Somatisierung und Depression</b>	<b>Gruppe C Depression ohne Somatisierung</b>	<b>Gruppe D Kontrollgruppe</b>	<b>Signifikanz</b> ANOVA / T-Test <sup>4)</sup> ; Kruskal-Wallis- $\chi^2$ - / Mann-Whitney-Test <sup>5)</sup>
N = 147	37	40	36	34	
<b>Somatisierungsindex (SSI)</b> = Zahl der DSM-IV Somatisierungs-Symptome (Interview) <sup>1)</sup> → Median (Quartile)	<b>9,0</b> (8,0/10,5)	<b>10,5</b> (9,0/14,0)	<b>4,0</b> (2,0/5,0)	<b>1,0</b> (0,0/2,0)	$\chi^2=119,0^{***}$ ( $p<.001$ ) AB,AC,AD,BC,BD, CD***
<b>SOMS-2 Gesamtwert<sup>2)</sup></b> → Median (Quartile)	<b>19,0</b> (14,5/23,0)	<b>21,0</b> (18,0/24,8)	<b>12,0</b> (8,3/18,0)	<b>2,0</b> (1,0/3,0)	$\chi^2=89,5^{***}$ ( $p<.001$ ) AC,AD,BC,BD,CD***
<b>BDI</b> Gesamtwert → M (SD) <sup>3)</sup>	<b>14,2</b> (5,4)	<b>29,3</b> (7,4)	<b>26,8</b> (8,2)	<b>2,9</b> (3,4)	F=129*** ( $p<.001$ ) AB,AC,AD,BD,CD***

1) Keine Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest) in den Gruppen A und D, deshalb Angabe von Median und Quartilen

2) Nicht normalverteilt in Gruppe D, daher Angaben von Median und Quartilen

3) M = Mittelwert; SD = Standardabweichung

4) ANOVA: Angabe von F-Werten und Signifikanzniveau p: ns = nicht signifikant ( $p > 0.05$ ); \* = signifikant ( $p \leq 0.05$ ); \*\* = sehr signifikant ( $p \leq 0.01$ ); \*\*\* = höchst signifikant ( $p \leq 0.001$ ); T-Test: Gruppenangaben AB, AC, AD, BC, BD und CD für den jeweils paarweisen Vergleich; Signifikanz besteht beim Vergleich der jeweiligen Gruppen, bei den nicht angegebenen konnte hingegen keine Signifikanz erreicht werden; Signifikanzniveaus wie bei der ANOVA.

5) Im Falle einer Nicht-Normalverteilung entsprechende Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests ( $\chi^2$ ) und des paarweisen Vergleichs im Mann-Whitney-Test; Signifikanzniveaus wie bei 4)

**Tabelle 8: Psychometrische Variablen im Gruppenvergleich**

### 5.2.1.3 Becks-Depressions-Inventar (BDI)

Die Werte im BDI waren normal-verteilt (K-S-Anpassungstest). Entsprechend Tab. 8 ergaben sich – wie zu erwarten war – höchste Scores für die kombiniert Depressiven und Somatisierer (Gruppe B: Mittelwert = 29,3; Range: 15 - 50 Punkte), gefolgt von den rein major depressiven Patienten (Gruppe C: M = 26,8; Range 16 - 52), wobei sich diese beiden Gruppen (im Gegensatz zu allen anderen Paarungen) *nicht* signifikant voneinander unterschieden. Die reinen Somatisierer der Gruppe A wiesen einen durchschnittlichen BDI-Wert von 14,2 auf (Range: 0 - 31) und in der Kontrollgruppe D fand sich ein Mittelwert von 2,9 BDI-Punkten bei einer Range von 0 bis 10 Zählern. Im T-Test waren hier jeweils *keine* signifikanten Geschlechterunterschiede festzustellen.

### 5.2.1.4 Freiburger-Persönlichkeits-Inventar (FPI-R)

Bei diesem Persönlichkeitstest konnte von einer hinreichenden Normalverteilung für alle Subskalen ausgegangen werden. Gewertet wurden beim gesamten FPI-R nur diejenigen Testbögen, die aufgrund eines ausreichenden Offenheitswertes (Skala 10) als gültig erklärt werden konnten (vgl. Kap. 4.3.4), wodurch sich eine Untersuchungs(rest)stichprobe für den FPI-R von N=118 ergab. In Tab. 9 sind Mittelwerte und Standardabweichungen für alle 12 FPI-Skalen im Gruppenvergleich angegeben. Außerdem gibt die Tabelle Auskunft über das Vorkommen von Gruppenunterschieden (ANOVA-Test sowie T-Tests für paarweise Vergleiche) mit der Angabe des jeweiligen Signifikanzniveaus. Für die Skalen FPI-2-Soziale Orientierung, FPI-6-Aggressivität und FPI-10-Offenheit waren die Gruppen im Wesentlichen vergleichbar, für die übrigen Skalen ergaben sich hingegen höchst signifikante Gruppenunterschiede:

	Gruppe A Somatisierung ohne Depression	Gruppe B Somatisierung und Depression	Gruppe C Depression ohne Somatisierung	Gruppe D Kontrollgruppe	Signifikanz ANOVA T-Test <sup>3)</sup>
N = 118 <sup>1)</sup>	30	29	28	31	
	M (SD) <sup>2)</sup>	M (SD) <sup>2)</sup>	M (SD) <sup>2)</sup>	M (SD) <sup>2)</sup>	
FPI-R 1 Lebenszufriedenheit	3,4 (1,4)	2,0 (1,1)	1,8 (0,9)	6,3 (2,2)	F=84,4*** (p<.001) alle *** außer BC (ns)
FPI-R 2 Soziale Orientierung	6,6 (1,7)	6,1 (1,6)	5,8 (1,6)	5,6 (1,6)	F=2,3 ns (p=.083) (AD*)
FPI-R 3 Leistungsorientierung	4,3 (1,4)	3,9 (2,1)	3,1 (1,6)	5,5 (1,5)	F=10,0*** (p<.001) AC,AD,BD**, CD***
FPI-R 4 Gehemmtheit	5,5 (2,0)	7,0 (1,7)	6,6 (1,9)	4,0 (1,7)	F=16,4*** (p<.001) AB,AC,AD**; BD,CD***
FPI-R 5 Erregbarkeit	6,6 (1,9)	7,3 (1,6)	7,5 (1,6)	4,7 (1,8)	F=16,7*** (p<.001) AD,BD,CD***
FPI-R 6 Aggressivität	4,5 (1,7)	5,2 (1,7)	4,6 (1,7)	4,0 (1,6)	F=2,4 ns (p=.069) (BD**)
FPI-R 7 Beanspruchung	6,3 (1,6)	6,9 (1,1)	6,2 (1,6)	4,8 (1,9)	F=9,6*** (p<.001) AD,CD**; BC*; BD***
FPI-R 8 Körperbeschwerden	6,9 (1,7)	7,6 (1,2)	6,8 (1,6)	3,3 (1,5)	F=50,8**** (p<.001) AD,BD,CD***; BC*
FPI-R 9 Gesundheitssorgen	5,3 (1,9)	5,1 (1,9)	5,1 (1,8)	3,4 (1,7)	F=7,4*** (p<.001) AD,BD,CD***
FPI-R 10 (→ N=118) Offenheit <sup>4)</sup> [→ N=147]	5,6 (1,4) [5,1 (1,8)]	5,6 (1,6) [4,7 (2,1)]	5,9 (1,6) [5,5 (1,9)]	6,0 (1,3) [5,7 (1,6)]	F=0,7 ns (p=.542) (F=2,5 ns; p=.066)
FPI-R E Extraversion	4,4 (1,7)	3,2 (1,9)	3,1 (1,8)	5,1 (1,7)	F=8,9*** (p<.001) AB*; AC**; BD,CD***
FPI-R N Emotionalität	7,2 (1,5)	8,2 (1,0)	7,9 (1,3)	3,6 (1,5)	F=76,6*** (p<.001) AB**; AD,BD,CD***

1) Hier werden nur gültige FPI gewertet, d.h. sofern der Offenheitswert  $\geq 4$  war, so ergibt sich N=118

2) M = Mittelwert; SD = Standardabweichung

3) ANOVA: Angabe von F-Werten und Signifikanzniveau p: ns = nicht signifikant ( $p > 0.05$ ); \* = signifikant ( $p \leq 0.05$ ); \*\* = sehr signifikant ( $p \leq 0.01$ ); \*\*\* = höchst signifikant ( $p \leq 0.001$ ); T-Test: Gruppenangaben AB, AC, AD, BC, BD und CD für den jeweils paarweisen Vergleich; Signifikanz besteht beim Vergleich der jeweiligen Gruppen, bei den nicht angegebenen konnte hingegen keine Signifikanz erreicht werden; Signifikanzniveaus wie bei der ANOVA

4) In eckigen Klammern sind hier zum Vergleich noch entsprechende Werte unter Miteinbeziehung der FPI mit Offenheitswert  $< 4$  (dann ist N = 147) angegeben

**Tabelle 9: Ergebnisse des Freiburger-Persönlichkeits-Inventars (FPI-R) im Gruppenvergleich**

Die Suche nach *Geschlechterunterschieden* ergibt hier relativ wenig Sinn, da die Rohwerte beim FPI ja bereits je nach Geschlecht anders zu Stanine-Werten umgerechnet werden.

Entsprechend fanden sich auch *nur vereinzelt* signifikante Ergebnisse: Die Beanspruchung (FPI-Skala 7) zeigte in der Gruppe der Somatisierer höhere Werte für die Männer (T-Test:  $p=.019$ ), in der Kontrollgruppe waren die Frauen aggressiver (FPI-Skala 6) ( $T=3,4**$ ;  $p=.002$ ) und was körperliche Beschwerden (FPI-Skala 8) betrifft, waren in der Gruppe B mehr Männer ( $T=2,2*$ ;  $p=.035$ ) und in der Gruppe C mehr Frauen betroffen ( $T=-2,4*$ ;  $p=.022$ ). Bei geschlechterdifferenzierter Betrachtung der Skalen FPI-8-Körperbeschwerden und FPI-N-Emotionalität im gesamten Krankenkollektiv ergaben sich bei unserer Untersuchung - im Gegensatz zu den Angaben im FPI-Manual (s. Kap. 4.3.3) - im T-Test keine signifikanten Geschlechterunterschiede (Körperbeschwerden:  $T=0,3$  ns;  $p=.729$ ; Emotionalität:  $T=1,4$  ns;  $p=.156$ ).

### 5.2.1.5 Symptom-Checklist-90 (SCL-90-R)

In Tab. 10 werden nun die Ergebnisse der Symptom-Checklist-90 im Gruppenvergleich dargestellt. Auch hier konnten die Werte als hinreichend normalverteilt betrachtet werden. Die SCL-90-R bestätigte (entsprechend unseren Erwartungen) für fast alle Subskalen die schwerste Gesamtpathologie bei den Patienten, die sowohl an einem Somatisierungs-Syndrom als auch einer Major Depression erkrankt waren, gefolgt entweder von den „reinen Somatisierern“ der Gruppe A oder den „rein Depressiven“ der Gruppe C. Die Kontrollpersonen waren erwartungsgemäß am gesündesten. Für alle 12 Skalen fanden sich höchst signifikante Gruppenunterschiede (ANOVA), Ergebnisse paarweiser Vergleiche (T-Test) sind zudem wieder in der Tabelle angegeben. Für sämtliche Skalen fanden sich in den einzelnen Gruppen übrigens *keine Geschlechterunterschiede*.

	Gruppe A Somatisierung ohne Depression	Gruppe B Somatisierung und Depression	Gruppe C Depression ohne Somatisierung	Gruppe D Kontrollgruppe	Signifikanz ANOVA/ T-Test <sup>2)</sup>
N = 147	37	40	36	34	
	M (SD) <sup>1)</sup>	M (SD) <sup>1)</sup>	M (SD) <sup>1)</sup>	M (SD) <sup>1)</sup>	
SCL-90-R 1 Somatisierung	<b>1,3</b> (0,7)	<b>1,8</b> (0,7)	<b>1,2</b> (0,7)	<b>0,3</b> (0,3)	F=39,5*** (p<.001) AB**; AD,BC,BD,CD***
SCL-90-R 2 Zwanghaftigkeit	<b>1,2</b> (0,7)	<b>2,0</b> (0,7)	<b>1,8</b> (0,8)	<b>0,3</b> (0,3)	F=51,0*** (p<.001) AB,AC,AD,BD,CD***
SCL-90-R 3 Soziale Orientierung	<b>1,0</b> (0,6)	<b>1,9</b> (0,8)	<b>1,8</b> (1,0)	<b>0,3</b> (0,3)	F=38,6*** (p<.001) AB,AC,AD,BD,CD***
SCL-90-R 4 Depressivität	<b>1,2</b> (0,5)	<b>2,2</b> (0,6)	<b>2,0</b> (0,8)	<b>0,3</b> (0,3)	F=78,6*** (p<.001) AB,AC,AD,BD,CD***
SCL-90-R 5 Ängstlichkeit	<b>1,2</b> (0,6)	<b>1,9</b> (0,9)	<b>1,4</b> (0,7)	<b>0,2</b> (0,3)	F=41,5*** (p<.001) AB,AD,BD,CD***; BC*
SCL-90-R 6 Aggression/ Feindseligkeit	<b>0,7</b> (0,5)	<b>1,1</b> (0,7)	<b>1,2</b> (0,9)	<b>0,3</b> (0,3)	F=17,3*** (p<.001) AB**; AC,AD,BD,CD***
SCL-90-R 7 Phobische Angst	<b>0,7</b> (0,7)	<b>1,3</b> (0,9)	<b>1,1</b> (1,0)	<b>0,1</b> (0,2)	F=14,5*** (p<.001) AB**; AC*; AD,BD,CD***
SCL-90-R 8 Paranoides Denken	<b>1,0</b> (0,7)	<b>1,6</b> (1,0)	<b>1,5</b> (0,9)	<b>0,3</b> (0,3)	F=19,6*** (p<.001) AB,AC**; AD,BD,CD***
SCL-90-R 9 Psychotizismus	<b>0,6</b> (0,4)	<b>1,1</b> (0,6)	<b>0,9</b> (0,6)	<b>0,1</b> (0,1)	F=32,1*** (p<.001) AC**; AB,AD,BD,CD***
SCL-90-R 10 Generelle Symptomatik	<b>1,0</b> (0,4)	<b>1,7</b> (0,5)	<b>1,5</b> (0,6)	<b>0,2</b> (0,2)	F=69,9*** (p<.001) AB,AC,AD,BD,CD***
SCL-90-R 11 Beschwerdenzahl	<b>50,8</b> (15,9)	<b>65,2</b> (10,8)	<b>59,0</b> (14,3)	<b>17,1</b> (14,4)	F=84,0*** (p<.001) AB,AD,BD,CD***; AC,BC**
SCL-90-R 12 Stress-Index	<b>1,8</b> (0,4)	<b>2,3</b> (0,4)	<b>2,2</b> (0,6)	<b>1,1</b> (0,1)	F=65,2*** (p<.001) AB,AC,AD,BD,CD***

1) M = Mittelwert; SD = Standardabweichung

2) ANOVA: Angabe von F-Werten und Signifikanzniveau p: ns = nicht signifikant ( $p > 0.05$ ); \* = signifikant ( $p \leq 0.05$ ); \*\* = sehr signifikant ( $p \leq 0.01$ ); \*\*\* = höchst signifikant ( $p \leq 0.001$ ); T-Test: Gruppenangaben AB, AC, AD, BC, BD und CD für den jeweils paarweisen Vergleich; Signifikanz besteht beim Vergleich der jeweiligen Gruppen, bei den nicht angegebenen konnte hingegen keine Signifikanz erreicht werden; Signifikanzniveaus wie bei der ANOVA

Tabelle 10: Ergebnisse der Symptom-Checklist-90 (SCL-90-R) im Gruppenvergleich

Interessant scheint hier eine Betrachtung in Abhängigkeit vom **BMI**. Dabei sind allerdings - wie wir im Kapitel 5.1.1 gesehen haben - in den Patientengruppen etwas mehr Adipöse als in der Kontrollgruppe, so dass hier nur eine Betrachtung des Krankenkollektivs (d.h. der Gruppen A – C) einen Sinn ergab. Vergleicht man nun unter den Kranken 20 Adipöse mit einem  $\text{BMI} > 30,0 \text{ kg/m}^2$  und 92 Nicht-Adipöse mit einem  $\text{BMI} \leq 30,0 \text{ kg/m}^2$  (mit den Diagnosen Anorexia und Bulimia nervosa als Ausschlusskriterien), so fanden sich durchwegs ***pathologischere Werte bei den Übergewichtigen***. Dabei wurde bei folgenden SCL-Subskalen Signifikanzniveau erreicht:

- **SCL-1-Somatisierung** ( $T=2,7^*$ ;  $p=.014$ ):  $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ :  $M (\text{SD}) = 1,9 (0,8)$ ;  $\text{BMI} \leq 30 \text{ kg/m}^2$ :  $1,3 (0,7)$
- **SCL-4-Depressivität** ( $T=2,1^*$ ;  $p=.036$ ):  $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ :  $2,1 (0,8)$ ;  $\text{BMI} \leq 30 \text{ kg/m}^2$ :  $1,7 (0,8)$
- **SCL-7-Phobische Angst** ( $T=3,5^{**}$ ;  $p=.002$ ):  $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ :  $1,8 (1,1)$ ;  $\text{BMI} \leq 30 \text{ kg/m}^2$ :  $0,9 (0,8)$
- **SCL-9-Psychotizismus** ( $T=2,2^*$ ;  $p=.028$ ):  $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ :  $1,1 (0,6)$ ;  $\text{BMI} \leq 30 \text{ kg/m}^2$ :  $0,8 (0,6)$
- **SCL-10-Generelle Symptomatik** ( $T=2,5^*$ ;  $p=.014$ ):  $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ :  $1,7 (0,6)$ ;  $\text{BMI} \leq 30 \text{ kg/m}^2$ :  $1,3 (0,6)$
- **SCL-11-Beschwerdenzahl** ( $T=2,5^*$ ;  $p=.013$ ):  $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ :  $66,0 (14,1)$ ;  $\text{BMI} \leq 30 \text{ kg/m}^2$ :  $56,9 (14,8)$

	Gruppe A Somatisierung ohne Depression	Gruppe B Somatisierung und Depression	Gruppe C Depression ohne Somatisierung	Gruppe D Kontrollgruppe	Signifikanz ANOVA/ T-Test <sup>5)</sup>
N = 147	37	40	36	34	
	M (SD) <sup>4)</sup>	M (SD) <sup>4)</sup>	M (SD) <sup>4)</sup>	M (SD) <sup>4)</sup>	
<b>Faktor 1:</b> Verifizierung der Diagnose <sup>1)</sup>	<b>3,6 (3,4)</b>	<b>4,2 (3,3)</b>	<b>3,9 (3,0)</b>	<b>1,8 (1,4)</b>	F=4,8*** (p=.003) AD**; BD,CD***
<b>Faktor 2:</b> Ausdruck der Symptome <sup>1)</sup>	<b>5,3 (3,5)</b>	<b>6,0 (3,6)</b>	<b>6,4 (2,6)</b>	<b>4,6 (2,8)</b>	F=2,2 ns (p=.090) CD**
<b>Faktor 3:</b> Medikation <sup>1)</sup>	<b>5,6 (4,1)</b>	<b>4,4 (3,7)</b>	<b>5,0 (3,3)</b>	<b>3,1 (2,6)</b>	F=3,5* (p=.016) AD,CD**
<b>Faktor 4:</b> Krankheitsfolgen <sup>1)</sup>	<b>8,0 (2,9)</b>	<b>8,8 (2,1)</b>	<b>8,0 (2,7)</b>	<b>3,0 (1,6)</b>	43,6*** (p<.001) AD,BD,CD***
<b>Faktor 5:</b> Scannen <sup>1)</sup>	<b>5,7 (3,1)</b>	<b>5,5 (2,7)</b>	<b>5,4 (2,7)</b>	<b>2,9 (2,2)</b>	8,0*** (p<.001) AD,BD,CD***
<b>Summe der Faktoren 1-5<sup>2)</sup></b>	<b>28,2 (11,7)</b>	<b>28,8 (11,0)</b>	<b>28,7 (10,6)</b>	<b>15,4 (7,3)</b>	14,2*** (p<.001) AD,BD,CD***
<b>Gesamtwert Arztrating<sup>3)</sup></b>	<b>10,5 (2,7)</b>	<b>10,9 (3,1)</b>	<b>11,0 (3,8)</b>	<b>6,9 (1,6)</b>	15,5*** (p<.001) AD,BD,CD***

- 1) **Faktor 1** (Verifizierung der Diagnose): Summe von 5 Items (je 0 - 3 Punkte) → Minimalscore 0 = kein Krankheitsverhalten (KV) – Maximalscore 15 (maximales KV); **Faktor 2** (Ausdruck der Symptome): 6 Items → Scores zwischen 0 (minimales KV) und 18 (maximales KV); **Faktor 3** (Medikation): 5 Items → Scores wie Faktor 1; **Faktor 4** (Krankheitsfolgen): 5 Items → Scores wie Faktor 1; **Faktor 5** (Scannen): 4 Items → Scores zwischen 0 (minimales KV) und 12 (maximales KV)
- 2) Summe der Faktoren 1 - 5: entsprechend Minimalscore 0 (kein KV) – Maximalscore 75 (maximales KV)
- 3) Arztrating: Summenwert für die 7 Fragen im Expertenrating durch den behandelnden Arzt (Berechnung s. Kap. 4.3.7)
- 4) M = Mittelwert; SD = Standardabweichung
- 5) **ANOVA**: Angabe von F-Werten und Signifikanzniveau p: ns = nicht signifikant ( $p > 0.05$ ); \* = signifikant ( $p \leq 0.05$ ); \*\* = sehr signifikant ( $p \leq 0.01$ ); \*\*\* = höchst signifikant ( $p \leq 0.001$ ); **T-Test**: Gruppenangaben AB, AC, AD, BC, BD und CD für den jeweils paarweisen Vergleich; Signifikanz besteht beim Vergleich der jeweiligen Gruppen, bei den nicht angegebenen konnte hingegen keine Signifikanz erreicht werden; Signifikanzniveaus wie bei der ANOVA

**Tabelle 11: Krankheitsverhalten im Gruppenvergleich**

### 5.2.1.6 Scale for the Assessment of Illness Behaviour (SAIB)

Die Auswertung des SAIB (Rief et al., 2003) erfolgte über die **5 Faktoren**: 1. Verifizierung der Diagnose, 2. Ausdruck der Symptome, 3. Medikation, 4. Krankheitsfolgen sowie 5. „Scannen“, d.h. Checking-Verhalten. Die Berechnung von Summenscores (incl. Minima und Maxima) für die 5 Faktoren sowie die Bildung der Faktorensumme ist unter Punkt 1 im Kleingedruckten von Tab. 11 beschrieben. Sämtliche Skalen zeigten hier Normalverteilung (K-S-Anpassungstest). Die Tabelle zeigt, dass **Somatoforme Störungen und Depressionen** jeweils alleine oder in Kombination mit einem ähnlich **erhöhten Maß an Krankheitsverhalten** verbunden zu sein scheinen, wenn sie sich auch hinsichtlich Attributionen und Kognitionen unterscheiden.

### 5.2.1.7 Einschätzung des Krankheitsverhaltens durch den Arzt („Arztrating“)

Dieses Ergebnis wird durch das parallel durchgeführte Expertenrating zum Krankheitsverhalten der Patienten bestätigt, wobei sich die drei Krankengruppen untereinander im Mittelwert kaum unterschieden, wohl aber jeweils von den Ergebnissen der Gesunden (vgl. Tab. 11).

## 5.2.2 Soziodemographische und psychometrische (Inter-)Korrelationen

In Tab. 12 ist eine Reihe im Zusammenhang mit somatoformen Störungen und Depressionen wichtiger soziodemographisch-psychometrischer Korrelationen und Interkorrelationen dargestellt:

Dabei wurde aus explorativen Gründen in der oberen Zeile eines jeden Paarungsfeldes der Korrelationskoeffizient  $r$  für die klinischen Gruppen A bis C, in der unteren Zeile der für die Kontrollgruppe D angegeben. **Grau unterlegte Werte** wurden für nicht-parametrisch verteilte Variablen gewählt, **nicht grau** unterlegt wurden die Werte normalverteilter Variablen.

Im Folgenden werden weitere *signifikante* Korrelationen besprochen:

Der **SSI** zeigte bei den *Kranken* neben den in der Tabelle angegebenen positiven Korrelationen zum SOMS-2-Wert, den FPI-8-Körperbeschwerden, zur SCL-1-Somatisierung und der Diagnosenzahl *keine* weiteren relevanten Assoziationen, bei den *Gesunden* fand sich zusätzlich zu den in Tab. 12 beschriebenen Ergebnissen eine Beziehung zur Skala FPI-6-Aggressivität ( $r=.46^{**}$ ), mehrere einfache signifikante Korrelationen zu verschiedenen SCL-Skalen [neben SCL-4-Depressivität auch SCL-2-Zwanghaftigkeit mit jeweils  $r=.38^*$ , SCL-9-Psychotizismus ( $r=.50^{**}$ ), SCL-10-Generelle Symptomatik ( $r=.41^*$ ), SCL-11-Beschwerdenzahl ( $r=.38^*$ ), SCL-12-Stressindex ( $r=.34^*$ )] und neben der zur Faktorensumme (s. Tab. 12) zum Faktor-4-Krankheitsfolgen ( $r=.44^{**}$ ). Eine Korrelation zum BMI fand sich weder bei den *Kranken* noch bei den *Gesunden*.

Der **SOMS-2** als Selbstbeschreibungsverfahren zeigte ähnliche, z.T. sogar etwas ausgeprägtere Korrelationen zu den FPI- und SCL-Skalen, auf die hier jedoch nicht näher eingegangen werden soll.

	SOMS-2	BDI	FPI-1 Lebenszufriedenheit <sup>1)</sup>	FPI-8 Körperschwerden <sup>1)</sup>	SCL-1 Somatisierung	SCL-4 Depressivität	Summe der Faktoren <sup>2)</sup>	Summe Arztrating	BMI	AU-Zeiten <sup>3)</sup>	Anzahl aktueller Diagnosen
SSI	.64*** .66***	.04 .33	.09 -.07	.28** .10	.36*** .29	.00 .38*	.06 .38*	.03 .33	.09 .02	.03 .29	.33*** .51*
SOMS-2	1.00	.15 .45**	.05 -.23	.44*** .30	.59*** .25	.18 .59***	.20* .47**	.01 .22	.02 -.10	.02 .27	.30*** .46**
BDI		1.00	-.58*** -.33	.19 .40*	.36*** .68***	.57*** .75***	.21* .57***	.05 .05	.23* .45**	.33** .29	.48*** .38*
FPI-1 Lebenszufriedenheit <sup>1)</sup>			1.00	-.13 -.12	-.03 -.30	-.45*** -.69***	-.13 -.09	.11 .14	-.13 -.07	.04 -.26	-.31** -.24
FPI-8 Körperschwerden <sup>1)</sup>				1.00	.49*** .41*	.17 .37*	.24* .32	.24* -.09	-.19 .18	.04 -.09	.20 .33
SCL-1 Somatisierung					1.00	.47*** .39*	.30*** .22	.08 -.23	.27** .59***	.17 .04	.23* .12
SCL-4 Depressivität						1.00	.11 .48**	-.02 .02	.22* .22	.03 .39*	.36*** .44**
Summe der Faktoren <sup>2)</sup>							1.00	.22* .48**	.01 .07	.05 .11	.21* .43**
Summe Arztrating								1.00	-.24* -.26	.11 .17	.19* .24

**Erläuterungen:**

**Obere Reihe:** Klinische Gruppen (Gruppe A - C: n = 113) - **Untere Reihe:** Gesunde Kontrollen (Gruppe D: n = 34)

**Ohne farbige Unterlegung:** Korrelationen für normalverteilte Parameter → Korrelationen nach Pearson

**Grau unterlegt:** Korrelationen für nicht-parametrisch verteilte Werte → Korrelationen nach Spearman Rank

**Signifikanzniveaus:** kein Stern = nicht signifikant; \* = signifikant ( $p \leq .05$ ); \*\* = sehr signifikant ( $p \leq .01$ ); \*\*\* = höchst signifikant ( $p \leq .001$ )

1) Nur gültige FPI (Offenheitswert  $\geq 4$ ) → N = 118 ; n\_Kranke = 87; n\_Gesunde = 31

2) Summe der Faktoren 1 - 5 aus dem SAIB, d.h. Ausmaß des Krankheitsverhaltens

3) Arbeitsunfähigkeitszeiten

**Tabelle 12: Interkorrelationen psychometrischer und soziodemographischer Variablen**

Beim **BDI** ergaben sich wesentlich mehr Korrelationen: in Ergänzung zu den tabellarisch dokumentierten fanden sich *bei den Kranken* auch Zusammenhänge zu den Skalen FPI-3-Leistungsorientierung ( $r=-.26^*$ ), FPI-4-Gehemmtheit ( $r=.31^{**}$ ), FPI-E-Extraversion ( $r=-.35^{***}$ ) sowie FPI-N-Emotionalität ( $r=.37^{***}$ ), weiterhin zu sämtlichen 12 SCL-Skalen auf meist höchst signifikantem Niveau mit r zwischen .26\*\* und .59\*\*\* sowie neben der Korrelation zur Faktorensumme (s. Tab. 12) auch zum Faktor-1-Verifikation der Diagnose ( $r=.28^{**}$ ). Die *Gesunden* wiesen außerdem Assoziationen des BDI zur FPI-2-Soziale Orientierung ( $r=-.43^*$ ), FPI-4-Gehemmtheit ( $r=.51^{**}$ ) und FPI-N-Emotionalität ( $r=.46^{**}$ ) auf, zudem - ebenso wie die *Kranken* - starke Korrelationen zu allen 12 SCL-Skalen (r bewegte sich hier zwischen .57\*\*\* und .87\*\*\* ) und auch zu einzelnen Faktoren: 1-Verifikation der Diagnose ( $r=.45^{**}$ ), 3-Medikation ( $r=.64^{***}$ ), 4-Krankheitsfolgen ( $r=.41^*$ ) und 5-Scannen ( $r=.62^{***}$ ).

**Interkorrelationen** zwischen den einzelnen **FPI-R-Skalen** waren ausgesprochen häufig (vgl. Kap. 4.3.4) und sollen hier nicht außerordentlich vertieft werden. Einige für uns relevantere Ergebnisse finden sich im Anhang 1.<sup>154</sup>

**Interkorrelationen** zwischen den 12 **SCL-90-R-Skalen** waren - wie im Kap. 4.3.5 erwähnt - sehr hoch, sowohl für *Kranke* als auch *Gesunde*, und fast ausschließlich höchst signifikant. Für die Skala **SCL-1-Somatisierung** ergaben sich durchwegs positive signifikante Assoziationen mit den anderen 11 Skalen (für die *Kranken*: r = .27\*\* bis .68\*\*\*; für die *Gesunden*: r = .39\* bis .74\*\*\*), ebenso für die **SCL-4-Depressivität** (*Kranke*: r zwischen .44\*\*\* und .88\*\*\*; *Gesunde*: r von .39\* bis .87\*\*\*) - vgl. die Kritik an der mangelnden Trennschärfe der SCL-90-R (Kap. 4.3.5).

**Korrelationen zwischen SCL und FPI:** Von „zahllosen“ Assoziationen sind hier wiederum im Anhang 1 einige für Somatoforme Störungen und Depressionen relevante angegeben.<sup>155</sup>

Interkorrelationen zwischen den **Faktoren der SAIB** sollen in diesem Rahmen unter Verweis auf eine entsprechende Veröffentlichung (Rief et al., 2003) nicht gesondert Erwähnung finden. Multipel waren die Faktorenwerte auch mit den FPI- und SCL-Skalen assoziiert. Ich möchte mich hier auf die Angabe der Verbindungen zu FPI-1, -8, SCL-1 und -4 beschränken. Bei der **FPI-1-Lebenszufriedenheit** fanden sich keine signifikanten Korrelationen, weder für Kranke noch Gesunde. Die **FPI-8-Körperlichen Beschwerden** waren mit dem Faktor-4-Krankheitsfolgen (Kranke:  $r=.28^{**}$ ; Kontrollen:  $r=.38^*$ ), dem Faktor-5-Scannen (nur Gesunde:  $r=.47^{**}$ ) und der Faktorensumme (s. Tab.) assoziiert. Die **SCL-1-Somatisierung** zeigte Verknüpfungen zu den Faktoren 1-Verifizierung der Diagnose (Kranke:  $r=.32^{***}$ ), 3-Medikation (Kranke:  $r=.22^*$ ; Kontrollen:  $r=.37^*$ ), 4-Krankheitsfolgen (nur Kranke:  $r=.29^{**}$ ), 5-Scannen (Kranke:  $r=.21^*$ ; Kontrollen:  $r=.45^{**}$ ) und der Faktorensumme (Kranke:  $r=.30^{***}$ ; s. Tab.) und bei der **SCL-4-Depressivität** fanden sich zwar keine signifikanten Korrelationen bei den Kranken, aber bei den Gesunden: zu Faktor-3-Medikation ( $r=.43^*$ ), Faktor-4-Krankheitsfolgen ( $r=.51^{**}$ ), Faktor-5-Scannen ( $r=.43^{**}$ ) sowie der Faktorensumme ( $r=.48^{**}$ ; s. Tab.). *Insgesamt kann bei Somatisierung von einer mittelgradigen Assoziation zu einigen Aspekten des Krankheitsverhaltens gesprochen werden.*

Signifikante **Alterskorrelationen** ergaben sich nicht bei den Kranken, sondern ausschließlich *bei den Gesunden*, und zwar zum BDI ( $r=.67^{***}$ ), der FPI-1-Lebenszufriedenheit ( $r=-.38^*$ )<sup>156</sup>, sämtlichen SCL-Skalen (r zwischen .40\* und .74\*\*\*) sowie den Faktoren der SAIB: 1-Verifizierung der Diagnose, 3-Medikation, 5-Scannen und der Summe der Faktoren (r zwischen .37\* und .53\*\*\*).

Beim **BMI** fanden sich einige interessante signifikante Assoziationen zum BDI (s. Tab. 12), zur SCL-1-Somatisierung (Kranke:  $r=.27^{**}$ ; Kontrollen:  $r=.59^{***}$ ), der SCL-2-Zwanghaftigkeit (Kranke:  $r=.22^{**}$ ; Kontrollen:  $r=.39^*$ ), zur SCL-4-Depressivität (Kranke:  $r=.22^*$ ), der SCL-7-Phobischen Angst (Kranke:  $r=.23^*$ ), zum SCL-9-Psychotizismus (Kranke:  $r=.21^*$ ), der SCL-10-Generellen Symptomatik (Kranke:  $r=.22^*$ ), zur SCL-11-Beschwerdenzahl (Kranke:  $r=.23^*$ ; Kontrollen:  $r=.36^*$ ) und dem SCL-12-Stress-Index (Kontrollen:  $r=.41^*$ ).

Die **Anzahl aktueller Diagnosen** zeigte neben den in Tab. 12 beschriebenen Korrelationen zu SSI, SOMS-2 und BDI *bei den Kranken* signifikante positive Korrelationen zu *allen* 12 SCL-Skalen (r zwischen .23\* und .52\*\*\*), weiter Assoziationen zu den FPI-Skalen 1-Lebenszufriedenheit ( $r=-.31^{**}$ ; s. Tab.), 2-Soziale Orientierung ( $r=-.24^*$ ), 3-Leistungsorientierung ( $r=-.22^*$ ) sowie 9-Gesundheitssorgen ( $r=.24^*$ ) und den Faktoren 2-Ausdruck der Symptome, 4-Krankheitsfolgen und 5-Scannen (r zwischen .20\* und .23\*).

## **5.3 Allgemeine Blutparameter**

### **5.3.1 Ergebnisse im Gruppenvergleich**

In Tab. 13 sind nun die Ergebnisse der von uns untersuchten allgemeinen Blutparameter in den vier Gruppen dargestellt. Leukozytenzahl, Hämatokrit, Hämoglobin, Gesamtcholesterin und Gesamteiweiß wiesen dabei im Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest Normalverteilung auf, während die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und die Bilirubinwerte nicht-parametrisch verteilt waren. Einzelne fehlende Werte führten hier manchmal zu einer geringgradig verminderten Gruppengröße (in den jeweiligen Diagrammen angegeben).

	Gruppe A Somatisierung ohne Depression	Gruppe B Somatisierung und Depression	Gruppe C Depression ohne Somatisierung	Gruppe D Kontrollgruppe	Signifikanz ANOVA/T-Test <sup>2)</sup> ; Kruskal-Wallis-/ Mann-Whitney-Test <sup>3)</sup>
N = 147	37	40	36	34	
<b>Leukozyten</b> (tsd/ $\mu$ l) → M (SD) <sup>1)</sup>	<b>7,18</b> (1,88)	<b>6,84</b> (1,79)	<b>7,45</b> (1,87)	<b>5,74</b> (1,42)	F=6,3*** (p<.001) AD,CD***; BD**
<b>BKS</b> (mm/h) → Median (Quartile)	<b>6,0</b> (3,0/10,0)	<b>8,0</b> (4,8/18,5)	<b>8,0</b> (4,0/18,0)	<b>4,0</b> (2,0/8,0)	$\chi^2=12,1^{**}$ (p=.007) BD***; CD**
<b>Hämatokrit</b> (%) → M (SD) <sup>1)</sup>	<b>42,1</b> (3,6)	<b>40,6</b> (3,8)	<b>41,7</b> (2,4)	<b>41,6</b> (3,3)	F=1,4 ns (p=.236)
• Männer	44,9 (3,2)	44,5 (2,7)	43,7 (2,4)	44,0 (2,1)	Im T-Test höchstsignifi-kante Geschlechterunter-schiede in allen Gruppen
• Frauen	40,6 (2,9)	39,3 (3,2)	40,6 (1,5)	39,8 (2,9)	
<b>Hämoglobin</b> (g/dl) → M (SD) <sup>1)</sup>	<b>14,6</b> (1,3)	<b>14,0</b> (1,4)	<b>14,4</b> (0,8)	<b>14,2</b> (1,3)	F=1,7 ns (p=.163)
• Männer	15,6 (0,9)	15,3 (1,0)	15,1 (0,9)	15,1 (0,7)	Im T-Test höchstsignifi-kante Geschlechterunter-schiede in allen Gruppen
• Frauen	14,1 (1,2)	13,6 (1,2)	14,0 (0,5)	13,5 (1,2)	
<b>Cholesterin</b> (mg/dl) → M (SD) <sup>1)</sup>	<b>219,8</b> (44,3)	<b>222,0</b> (44,3)	<b>221,1</b> (46,8)	<b>204,4</b> (35,7)	F=1,3 ns (p=.287)
<b>Ges.-Eiweiß</b> (g/dl) → M (SD) <sup>1)</sup>	<b>7,11</b> (0,35)	<b>7,37</b> (0,42)	<b>7,07</b> (0,31)	<b>7,09</b> (0,38)	F=5,6*** (p=.001) AB,BD**; BC*** Signifikante Geschlechter-unterschiede in den Gruppen A,C und D
• Männer	7,32 (0,45)	7,53 (0,34)	7,21 (0,27)	7,31 (0,38)	
• Frauen	6,99 (0,22)	7,31 (0,44)	6,99 (0,31)	6,92 (0,28)	
<b>Bilirubin</b> (mg/dl) → Median (Quartile)	<b>0,64</b> (0,53/1,01)	<b>0,70</b> (0,51/0,91)	<b>0,62</b> (0,50/1,02)	<b>0,51</b> (0,35/0,74)	$\chi^2=9,6^*$ (p=.022) AD,CD**; BD* Signifikante Geschlechter-unterschiede in den Gruppen A,B und D
• Männer	1,16 (0,74/1,41)	0,83 (0,69/1,29)	0,77 (0,52/1,08)	0,69 (0,54/0,79)	
• Frauen	0,56 (0,49/0,73)	0,62 (0,49/0,83)	0,61 (0,49/0,87)	0,38 (0,30/0,59)	

- 1) M = Mittelwert; SD = Standardabweichung  
 2) ANOVA: Angabe von F-Werten und Signifikanzniveau p: ns = nicht signifikant ( $p > 0.05$ ); \* = signifikant ( $p \leq 0.05$ ); \*\* = sehr signifikant ( $p \leq 0.01$ ); \*\*\* = höchst signifikant ( $p \leq 0.001$ ); T-Test: Gruppenangaben AB, AC, AD, BC, BD und CD für den jeweils paarweisen Vergleich; Signifikanz besteht beim Vergleich der jeweiligen Gruppen, bei den nicht angegebenen konnte hingegen keine Signifikanz erreicht werden; Signifikanzniveaus wie bei der ANOVA  
 3) Im Falle einer Nicht-Normalverteilung entsprechende Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests ( $\chi^2$ ) und des paarweisen Vergleichs im Mann-Whitney-Test; Signifikanzniveaus wie in 2)

Tabelle 13: Allgemeine Blutparameter im Gruppenvergleich

### 5.3.1.1 Leukozyten

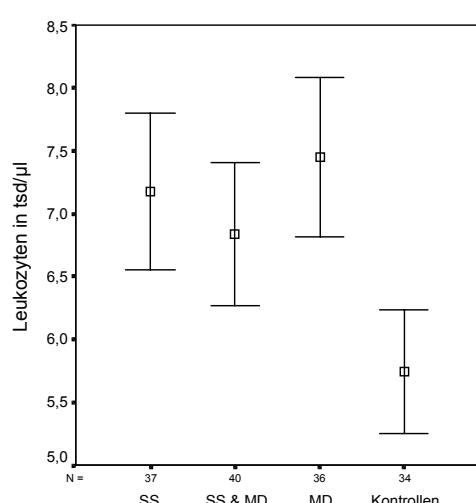


Diagramm 9: Leukozyten im Gruppenvergleich (95%-Konfidenzintervall f. d. M)

Die Leukozytenzahlen lagen zwischen 3,5 und 13,8 tsd/ $\mu$ l in der Gesamtstichprobe (Gruppe A: 3,9 - 11,8; Gruppe B: 3,6 - 12,8; Gruppe C: 5,1 - 13,8 und Gruppe D: 3,5 - 9,7 tsd/ $\mu$ l). Gegenüber der Kontrollgruppe ergaben sich signifikant **erhöhte Leukozytenzahlen in allen Patientengruppen** (s. Tab. 13 und Dia. 9). Es fanden sich jedoch *keine signifikanten Geschlechterunterschiede* in den einzelnen Gruppen (T-Test: p zwischen .284 und .775). Wie wir in Kapitel 5.1.2 gesehen hatten, fanden sich erhöhte Leukozytenzahlen sowohl bei vermehrtem Nikotin- als auch Koffeinkonsum. Wählt man im Rahmen einer Univariaten Varianzanalyse (Kovarianzanalyse) die **Rauchgewohnheiten und den Koffein-**

**konsument** beide als **Kovariaten**, ergibt sich zwar ein signifikanter Einfluss sowohl des Rauchens ( $F_{\text{Nikotin}}=11,2^{***}$ ;  $p<.001$ ) als auch des Koffeinkonsums ( $F_{\text{Koffein}}=8,4^{**}$ ;  $p=.004$ ) auf die Leukozytenzahl, das Signifikanzniveau der Leukozyten-Gruppenunterschiede wird dadurch aber nicht wesentlich beeinträchtigt ( $F_{\text{Gruppe}}=6,1^{***}$ ;  $p=.001$ ). *BMI und Alter* haben bei einer Kovarianzanalyse *keinen* bedeutsamen *Einfluss* auf die Zahl der Leukozyten ( $F_{\text{BMI}}=1,0$  ns,  $p=.321$ ;  $F_{\text{Alter}}=0,2$  ns,  $p=.679$ ). Führt man die *Kovarianzanalyse mit dem Z.n. entzündlicher Erkrankung* (vgl. Kap. 5.1.4.2) durch, was ja besonders deshalb interessant ist, da mehr Patienten mit zuvor abgelaufener Entzündung in den Gruppen A - C waren, ist zwar die Tatsache einer zuvor abgelaufenen Entzündung von Bedeutung ( $F_{\text{Z.n. Entzündung}}=6,9^{**}$ ;  $p=.010$ ), sie ändert jedoch nichts wesentliches an den Gruppenunterschieden zwischen Gesunden und Kranken ( $F_{\text{Gruppe}}=5,4^{***}$ ;  $p=.001$ ).

### 5.3.1.2 Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS)

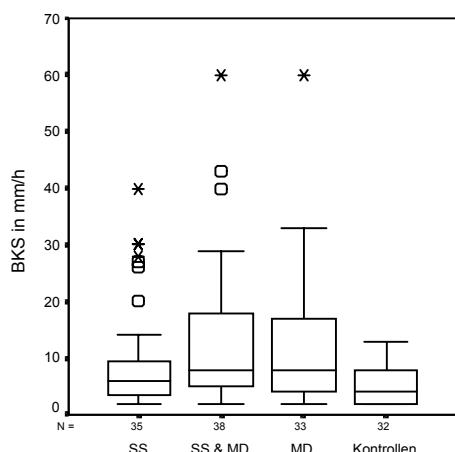


Diagramm 10: BKS im Gruppenvergleich (Boxplot) [ ° = Ausreißer; \* = Extremwerte]

Hier lag keine Normalverteilung vor, weshalb die Angaben bei der BKS nicht-parametrisch erfolgen. Zudem differieren die im Dia. 10 angegebenen Gruppengrößen etwas, da die BKS nicht für alle Probanden bestimmt werden konnte. Die BKS-Werte bewegten sich insgesamt zwischen 2 und 60 mm/h (SS: 2 - 40; SS/MD: 2 - 60; MD: 2 - 60; Kontrollen: 2 - 13 mm/h). **Erhöhte BKS-Werte** fanden sich in allen Krankengruppen gegenüber den Kontrollen, sie erreichten allerdings nur *bei den Depressiven (mit oder ohne Somatisierungs-Syndrom)* Signifikanzniveau. Signifikante Geschlechterunterschiede fanden sich im Mann-Whitney-Test für die reinen Somatisierer ( $p=.010$ ), die

depressiven Somatisierer ( $p=.017$ ) und die Kontrollen ( $p=.040$ ) mit jeweils *höheren Werten bei den Frauen*, bei den rein Depressiven war die BKS bei beiden Geschlechtern vergleichbar ( $p=.781$ ).

Aus Kapitel 5.1.1 und Tab. 2 ist zu entnehmen, dass in allen Krankengruppen der mittlere BMI gegenüber den Kontrollen erhöht war, bei den Somatisierern mit und ohne Depression sogar signifikant. Außerdem waren bei einem  $\text{BMI} > 30,0 \text{ kg/m}^2$  die BKS-Werte signifikant erhöht.<sup>157</sup> Im Folgenden soll nun eine Annäherung gerechnet werden [die BKS ist zwar nicht normalverteilt, aber annähernd: Der K-S-Test zeigt in den Gruppen B und D Normalverteilung, in Gruppe A ist  $p=.009$  und in Gruppe C  $p=.035$ ]: Mittels Univariater Varianzanalyse könnten so die **BKS-Gruppenunterschiede hinreichend durch den BMI** ( $F_{\text{BMI}}=20,5^{***}$ ;  $p<.001$ ) *erklärt* werden, dann „verschwindet“ die Signifikanz für die Unterschiede zwischen den Gruppen ( $F_{\text{Gruppe}}=2,0$  ns;  $p=.119$ ). Nimmt man Alter, Geschlecht und BMI als Kovariablen, ergibt sich ein signifikanter Einfluss auf die BKS für den BMI ( $F_{\text{BMI}}=25,6^{***}$ ;  $p<.001$ ) und das Geschlecht ( $F_{\text{Geschlecht}}=5,6^*$ ;  $p=.019$ ), nicht jedoch für das Alter ( $F_{\text{Alter}}=0,8$  ns;  $p=.381$ ). Auch in diesem Fall verschwindet die Signifikanz für den Gruppenunterschied ( $F_{\text{Gruppe}}=1,7$  ns;  $p=.166$ ).

### 5.3.1.3 Hämatokrit und Hämoglobin

Diese beiden Parameter waren in allen vier Gruppen normalverteilt. Der **Hämatokrit** zeigte einen Range zwischen 30 und 52% (Gruppe A: 30 - 52%; Gruppe B: 30 - 48%; Gruppe C: 36 - 47% und Gruppe D: 33 - 47%). *Gruppenunterschiede ergaben sich nicht*<sup>158</sup> (vgl. Tab. 13). Im T-Test fanden sich jedoch (die bekannten) *Geschlechterunterschiede* - sowohl in der Gesamtstichprobe ( $T=8,9^{***}$ ;  $p<.001$ ) als auch in allen 4 Gruppen einzeln (alle  $p<.001$ ) (Dia. 11). Die **Hämoglobin**-Werte bewegten sich von 9,6 bis 17,6 g/dl (Gruppe A: 9,6 - 17,6; Gruppe B: 10,0 - 16,7; Gruppe C: 12,7 - 16,0; Gruppe D: 11,1 - 16,4 g/dl). *Gruppenunterschiede ergaben sich auch hier nicht*<sup>159</sup> (Tab. 13). Es fanden sich jedoch höchst signifikante *Geschlechterunterschiede* für die Gesamtstichprobe ( $T=8,3^{***}$ ;  $p<.001$ ) wie die einzelnen Subgruppen (Dia. 12).

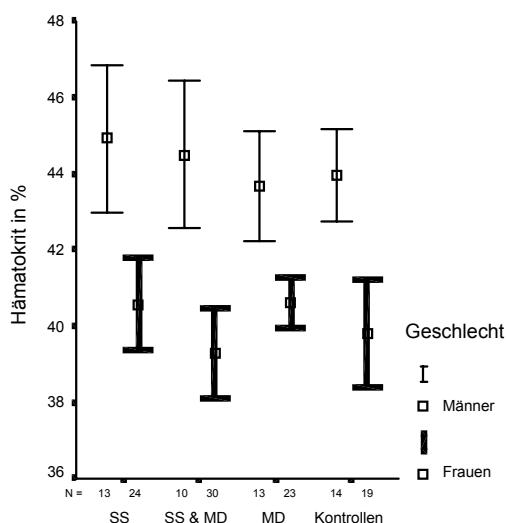


Diagramm 11: Hämatokrit im Gruppen- und Geschlechtervergleich (95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert)

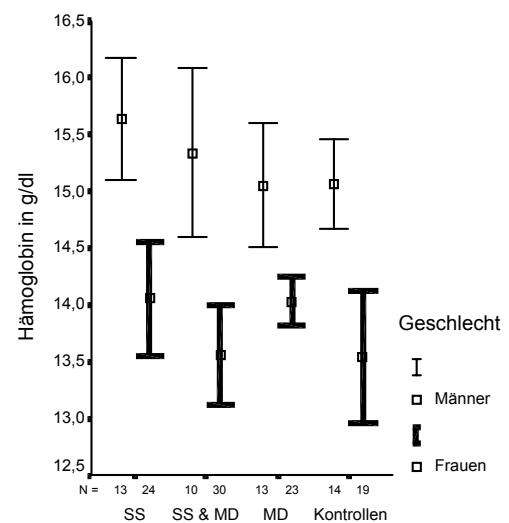


Diagramm 12: Hämoglobin im Gruppen- und Geschlechtervergleich (95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert)

### 5.3.1.4 Gesamtcholesterin

Beim in allen Gruppen normalverteilten Gesamtcholesterin ergaben sich zwar absolut höhere Mittelwerte in den Krankengruppen, jedoch *keine* hinreichend signifikanten *Gruppenunterschiede*<sup>160</sup>. Die Cholesterinwerte schwankten in allen Gruppen zwischen 93 und 373 mg/dl (SS: 93 - 359; SS/MD: 143 - 373; MD: 113 - 317 und Kontrollen: 147 - 299 mg/dl) (vgl. Dia. 13 und Tab. 13). Weiter fanden sich *keine signifikanten Geschlechterunterschiede* in der Gesamtstichprobe ( $T=1,7$  ns;  $p=.085$ ). Es besteht jedoch eine *Altersabhängigkeit* sowie eine interessante Beziehung zum BMI (vgl. Korrelationen im Kapitel 5.3.3). Bei der Durchführung einer Kovarianzanalyse mit dem **BMI**

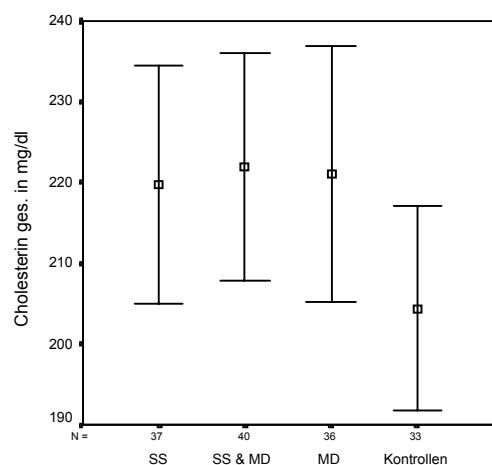


Diagramm 13: Cholesterin im Gruppenvergleich (95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert)

als **Kovariate** ergibt sich für das korrigierte Modell  $F=3,6^{**}$  ( $p=.008$ ) mit *höheren Cholesterinwerten in den Krankengruppen*, die sich *parallel zu den erhöhten BMI-Werten* erklären lassen ( $F_{\text{BMI}}=10,2^{**}$ ;  $p=.002$  und  $F_{\text{Gruppe}}=0,7$  ns;  $p=.576$ ).

### 5.3.1.5 Gesamteiweiß

Das Eiweiß wies signifikant ***erhöhte Werte bei den Patienten mit beiden Störungen*** auf (Tab. 13; Dia. 14), während sich die anderen 3 Gruppen nicht voneinander unterschieden (Range gesamt 6,13 - 8,22 g/dl; SS: 6,59 - 8,12; SS/MD: 6,39 - 8,14; MD: 6,13 - 7,51; Kontrollen: 6,24 - 8,22 g/dl). Einfach signifikante Geschlechterunterschiede fanden sich in Gruppe A ( $T=2,5^*$ ;  $p=.024$ ), C ( $T=2,2^*$ ;  $p=.033$ ) und D ( $T=3,4^{**}$ ;  $p=.002$ ) (Dia. 15), nicht aber in Gruppe B ( $T=1,4$  ns;  $p=.172$ ). Im Rahmen einer Kovarianzanalyse zeigte sich der BMI hier *nicht* als signifikante Kovariate ( $F=0,1$  ns;  $p=.793$ ). Zudem sei noch einmal auf den Befund *erniedrigter Gesamtweiß-Werte bei Frauen, die Sexualhormone einnahmen*, verwiesen (Kap. 5.1.3).

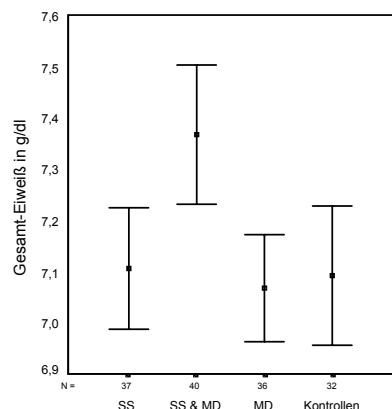


Diagramm 14: Gesamteiweiß im Gruppenvergleich (95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert)

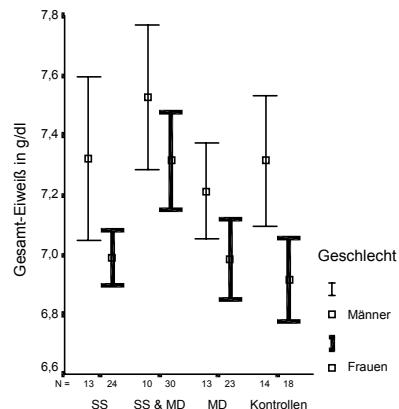


Diagramm 15: Gesamteiweiß im Gruppen- und Geschlechtervergleich (95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert)

### 5.3.1.6 Bilirubin

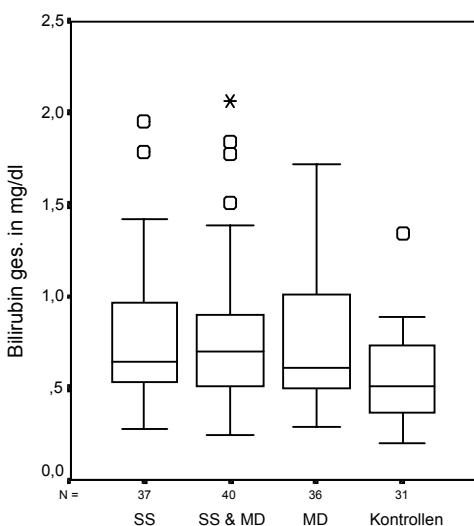


Diagramm 16: Bilirubin im Gruppenvergleich (Boxplots) [ ° = Ausreißer; \* = Extremwerte]

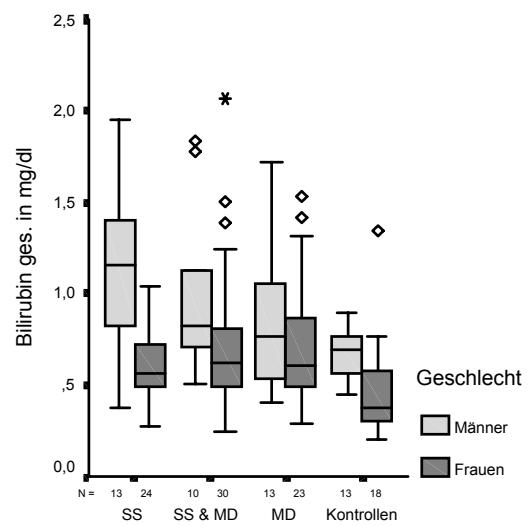


Diagramm 17: Bilirubin im Gruppen- und Geschlechtervergleich (Boxplots) [ ° = Ausreißer; \* = Extremwerte]

Die Bilirubinwerte waren nicht normalverteilt und rangierten zwischen 0,20 und 3,16 mg/dl (SS: 0,28 - 1,95; SS/MD: 0,24 - 3,16; MD: 0,29 - 1,72; Kontrollen: 0,20 - 1,34 mg/dl). Hier fanden sich ***in den klinischen Gruppen höhere Werte als in der Kontrollgruppe*** (Tab. 13; Dia. 16), die klinischen Gruppen unterschieden sich aber nicht untereinander. Signifikante **Geschlechterunterschiede (Männer > Frauen)** fanden sich sowohl innerhalb des Krankenkollektivs ( $U=808^{***}$ ;  $p<.001$ ), dabei auch isoliert für die Gruppe A ( $U=42,5^{***}$ ;  $p<.001$ ) und B ( $U=86,0^*$ ;  $p=.046$ ), nicht jedoch C (133,0 ns;  $p=.587$ ), als auch innerhalb des Gesundenkollektivs der Gruppe D ( $U=41,0^{**}$ ;  $p=.002$ ) (Dia. 17). Im Rahmen einer Kovarianzanalyse zeigte sich auch hier der BMI *nicht* als signifikante Kovariate ( $F=1,0$  ns;  $p=.321$ ). Auch hier noch einmal der Verweis auf die in Kap. 5.1.3 bestimmten *niedrigeren Bilirubin-Werte bei Frauen mit Sexualhormoneinnahme*.

### 5.3.2 Interkorrelationen der allgemeinen Blutparameter

Mehr oder weniger relevante Korrelationen ergaben sich hier - wie aus Tab. 14 zu ersehen ist - zwischen der BKS einerseits und Leukozyten, Hämatokrit, Hämoglobin und Bilirubin andererseits, weiter zwischen Hämatokrit und Hämoglobin und schließlich zwischen auf der einen Seite Bilirubin und auf der anderen Hämoglobin, Hämatokrit und Gesamteiweiß.

	BKS	Hämatokrit	Hämoglobin	Cholesterin	Ges.-Eiweiß	Bilirubin
Leukozyten	.21* .43*	.16 -.04	.10 -.10	.13 .04	.05 -.03	-.05 -.08
BKS	1.00	-.41*** -.44*	-.45*** -.48**	.08 .00	.03 -.26	-.31*** -.36
Hämatokrit		1.00	.93*** .95***	.11 .20	.17 .34	.46*** .44*
Hämoglobin			1.00	.11 .23	.14 .36*	.42*** .37*
Cholesterin				1.00	.20* -.10	-.09 .05
Ges.-Eiweiß					1.00	.28** .44*

**Erläuterungen:**

**Obere Reihe:** Klinische Gruppen (Gruppe A - C: n = 113) - **Untere Reihe:** Gesunde Kontrollen (Gruppe D: n = 34)

**Ohne farbige Unterlegung:** Korrelationen für normalverteilte Parameter → Korrelationen nach **Pearson**

**Grau unterlegt:** Korrelationen für nicht-parametrisch verteilte Werte → Korrelationen nach **Spearman Rank**

**Signifikanzniveaus:** kein Stern = nicht signifikant; \* = signifikant ( $p \leq .05$ ); \*\* = sehr signifikant ( $p \leq .01$ ); \*\*\* = höchst signifikant ( $p \leq .001$ )

**Tabelle 14: Interkorrelationen der allgemeinen Blutparameter**

### 5.3.3 Beziehung zu soziodemographischen Variablen

Folgende wichtige (signifikante) Korrelationen ergaben sich zwischen allgemeinen Blutparametern und soziodemographischen Variablen:

Das **Alter** war bei den Gesunden mit der *Leukozytenzahl* positiv assoziiert ( $r=.38^*$ ) und mit dem *Gesamtcholesterin* sowohl bei den Kranken ( $r=.35^{***}$ ), als auch den Gesunden ( $r=.58^{***}$ ). Die

**Körpergröße** zeigte Korrelationen zur *BKS* (Kranke:  $r=-.20^*$ ; Gesunde:  $r=-.37^*$ ), zu *Hämatokrit* (Kranke:  $r=.44^{***}$ ; Gesunde:  $r=.51^{**}$ ) und *Hämoglobin* (Kranke:  $r=.43^{***}$ ; Gesunde:  $r=.49^{**}$ ), zu *Gesamteiweiß* (Kranke:  $r=.28^{**}$ ; Gesunde:  $r=.39^*$ ) und *Bilirubin* (nur Kranke:  $r=.34^{***}$ ). Schließlich fanden sich seitens des **BMI** Korrelationen zur *BKS* (Kranke:  $r=.30^{**}$ ; nicht aber bei den Gesunden) und zum *Cholesterin* (Kranke:  $r=.27^{**}$ ; nicht bei den Gesunden; in der Gesamtstichprobe allerdings:  $r=.28^{***}$ ), außerdem zu *Hämatokrit* und *Hämoglobin* bei den Gesunden ( $r=.35^*$  bzw.  $.38^*$ ).

### 5.3.4 Zusammenhänge mit psychometrischen Variablen

Insgesamt fanden sich zwischen allgemeinen Blutparametern und verschiedenen psychometrischen Variablen **bei den Kranken niedrige Korrelationsgrade und in der Kontrollgruppe etwas stärkere Verbindungen**. **Bei den Kranken** waren sämtliche signifikanten Korrelationen im Betrag kleiner gleich .25 und meist nur einfach signifikant. Eine Angabe aller signikanter Korrelationen findet sich im Anhang. **Bei den Gesunden** ergaben sich folgende interessante Assoziationen (hier seien Korrelationen von über .40 zitiert): Die *Leukozyten* korrelierten u.a. mit der SCL-4-Depressivität ( $r=.44^{**}$ ), der SCL-5-Ängstlichkeit ( $r=.47^{**}$ ), der SCL-7-Phobischen Angst ( $r=.50^{**}$ ) und dem SCL-9-Psychotizismus ( $r=.50^{**}$ ). Die **BKS** war u.a. mit den Skalen FPI-1-Lebenszufriedenheit ( $r=-.44^*$ ), FPI-6-Aggressivität ( $r=.49^{**}$ ), SCL-4-Depressivität ( $r=.43^*$ ) und SCL-5-Ängstlichkeit ( $r=.47^{**}$ ) verknüpft, das *Cholesterin* zeigte eine Verbindung zur SCL-1-Somatisierung ( $r=.54^{***}$ ) und die *Bilirubin*-Werte korrelierten u.a. mit der FPI-1-Lebenszufriedenheit ( $r=.65^{***}$ ), der FPI-5-Erregbarkeit ( $r=-.56^{**}$ ) sowie der SCL-4-Depressivität ( $r=-.42^*$ ). Eine vollständige Auflistung aller signifikanten Korrelationen findet sich wiederum in den Anmerkungen im Anhang.<sup>161</sup>

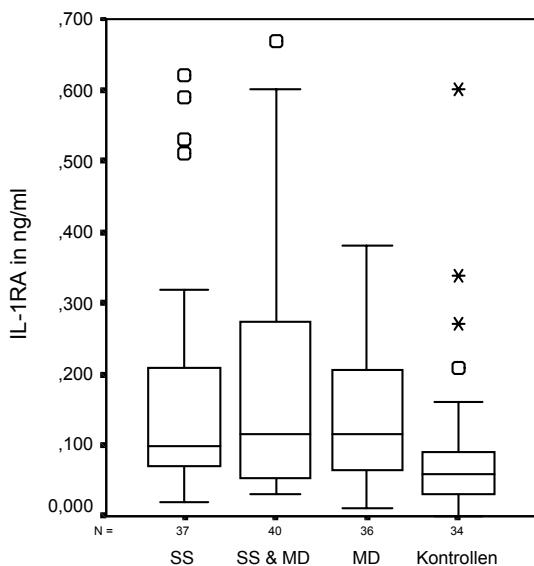
## 5.4 Immunologische Parameter

### 5.4.1 Ergebnisse im Gruppenvergleich

In Tab. 15 sind nun die Ergebnisse für die von uns untersuchten immunologischen Parameter im Gruppenvergleich angegeben. Im Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest ergab sich für die Variablen IL-1RA, IL-6 und sIL-6R jeweils eine nicht-parametrische Verteilung, die übrigen Parameter (IL-8, CC16, LIF-R, sCD8 und DPP-IV) zeigten in allen vier Gruppen Normalverteilung.

#### 5.4.1.1 Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist (IL-1RA)

Beim IL-1RA im Serum ergab sich ein weiter Range von 0,00 bis 3,07 ng/ml mit zum Teil erheblichen Ausreißern (Gruppe A: 0,02 - 3,07; Gruppe B: 0,03 - 0,80; Gruppe C: 0,01 - 0,38 und Gruppe D: 0,00 - 0,60 ng/ml). Zwischen den Geschlechtern fand sich nur in der Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied mit höheren Werten für Frauen als für Männer<sup>162</sup> ( $U=74,0^*$ ;  $p=.020$ ). Die Serum-**IL-1RA**-Konzentrationen waren **in allen Patientengruppen signifikant höher** als in der Kontrollgruppe (Dia. 18; Tab. 15).

**Diagramm 18: Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist****(IL-1RA) im Gruppenvergleich (Boxplot)**

[ ° = Ausreißer; \* = Extremwerte]

Interessant erscheint eine prominente Korrelation zum BMI mit  $r=.48***$  für die Kranken (vgl. Kap. 5.4.4). Bei der Durchführung einer Kovarianzanalyse (Univariate Varianzanalyse) wiederum als „Annäherung“ (IL-1RA ist nicht normalverteilt!) könnten die IL-1RA-Gruppenunterschiede hinreichend durch den BMI ( $F_{\text{BMI}}=10,9***$ ;  $p=.001$ ) erklärt werden - dann verschwände die Signifikanz für die Unterschiede zwischen den Gruppen ( $F_{\text{Gruppe}}=1,2$  ns;  $p=.322$ ). Ob es sich dabei um einen Kausalzusammenhang oder um eine scheinbare Korrelation handelt, ist unklar.

	Gruppe A Somatisierung ohne Depression	Gruppe B Somatisierung und Depression	Gruppe C Depression ohne Somatisierung	Gruppe D Kontrollgruppe	Signifikanz Kruskal-Wallis-/ Mann-Whitney-Test <sup>4)</sup> ANOVA/T-Test <sup>5)</sup> ;
N = 147	37	40	36	34	
IL-1RA (ng/ml) <sup>1)</sup> → Median (Quartile)	<b>0,100</b> (0,070/0,210)	<b>0,115</b> (0,053/0,278)	<b>0,115</b> (0,063/0,213)	<b>0,060</b> (0,030/0,090)	$\chi^2=14,6**$ ( $p=.002$ ) AD,BD,CD**
IL-6 (pg/ml) <sup>1)</sup> → Median (Quartile)	<b>0,74</b> (0,20/8,29)	<b>2,15</b> (0,89/7,32)	<b>2,67</b> (1,47/4,73)	<b>3,16</b> (1,14/6,04)	$\chi^2=9,5*$ ( $p=.023$ ) AB,AD*; AC**
sIL-6R (ng/ml) <sup>1)</sup> → Median (Quartile)	<b>113,2</b> (84,3/133,4)	<b>93,5</b> (73,4/121,6)	<b>87,8</b> (73,7/117,9)	<b>93,2</b> (68,5/111,9)	$\chi^2=10,8*$ ( $p=.013$ ) AB*; AC,AD**
IL-8 (pg/ml) <sup>2)</sup> → M (SD) <sup>3)</sup>	<b>18,2</b> (9,9) [n <sub>A</sub> =17]	<b>16,2</b> (13,4) [n <sub>B</sub> =22]	<b>13,0</b> (10,8) [n <sub>C</sub> =15]	<b>16,3</b> (4,2) [n <sub>D</sub> =9]	F=0,6 ns ( $p=.611$ )
CC16 (ng/ml) → M (SD) <sup>3)</sup>	<b>37,6</b> (20,0)	<b>39,1</b> (15,9)	<b>19,6</b> (10,2)	<b>26,8</b> (13,0)	F=13,5*** ( $p<.001$ ) AC,BC,BD***; AD**, CD*
LIF-R (ng/ml) → M (SD) <sup>3)</sup>	<b>1,68</b> (0,77)	<b>1,34</b> (0,69)	<b>1,35</b> (0,69)	<b>1,49</b> (0,67)	F=1,8 ns ( $p=.143$ ) (AB*)
sCD8 (U/ml) → M (SD) <sup>3)</sup>	<b>265,2</b> (101,0)	<b>306,8</b> (105,9)	<b>402,3</b> (154,8)	<b>328,5</b> (125,7)	F=7,9*** ( $p<.001$ ) AC***; AD,CD*; BC**
DPP IV (U/ml) → M (SD) <sup>3)</sup>	<b>22,5</b> (5,9)	<b>22,4</b> (9,0)	<b>19,8</b> (6,2)	<b>21,7</b> (4,6)	F=1,2 ns ( $p=.305$ ) In allen Gruppen Mittelwerte Männer > Frauen; signifikante Unterschiede nur in Gruppe B und C
• Männer	24,8 (6,0)	30,4 (13,0)	23,7 (6,2)	22,6 (4,3)	
• Frauen	21,4 (5,7)	19,7 (5,2)	17,8 (5,3)	21,0 (4,8)	

1) Nicht normalverteilt, deshalb jeweils Angaben von Medianen und Quartilen

2) N\* = 63 (siehe Text); Angaben der jeweiligen Gruppengröße n<sub>x</sub> in eckigen Klammern

3) M = Mittelwert; SD = Standardabweichung

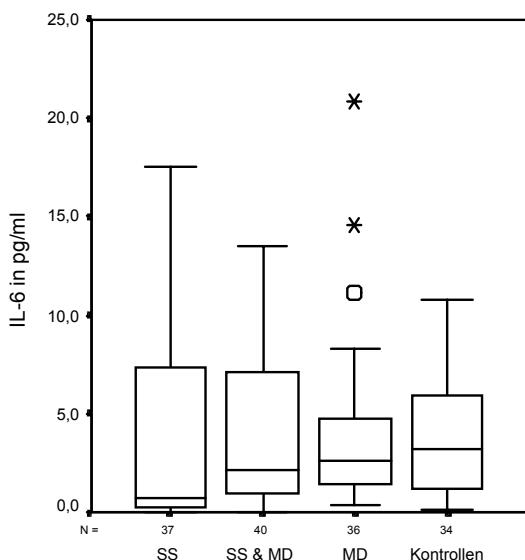
4) Im Falle einer Nicht-Normalverteilung: Ergebnisse der Kruskal-Wallis-Analyse ( $\chi^2$ ) und des paarweisen Vergleichs im Mann-Whitney-Test; Signifikanzniveau p: ns = nicht signifikant ( $p > 0,05$ ); \* = signifikant ( $p \leq 0,05$ ); \*\* = sehr signifikant ( $p \leq 0,01$ ); \*\*\* = höchst signifikant ( $p \leq 0,001$ )

5) Für normalverteilte Parameter: Einfaktorielle Varianzanalyse mittels ANOVA (F-Werte; Signifikanzniveaus wie in 4) und jeweils paarweiser Vergleich mit T-Test (Gruppenangaben AB, AC, AD, BC, BD und CD - Signifikanz besteht beim Vergleich der jeweiligen Gruppen, bei den nicht angegebenen konnte hingegen keine Signifikanz erreicht werden; Signifikanzniveau ebenfalls wie in 4)

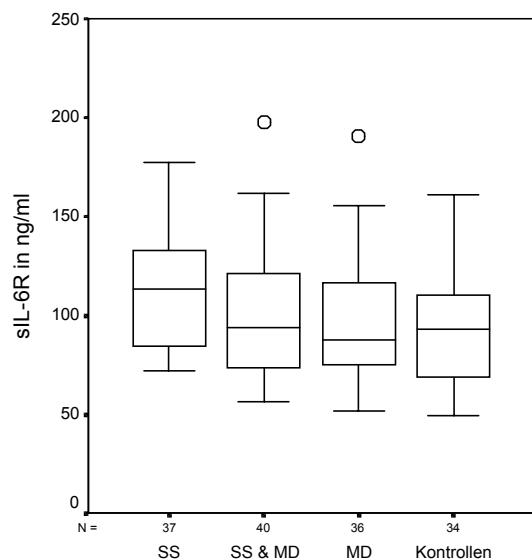
**Tabelle 15: Immunologische Variablen im Gruppenvergleich**

### 5.4.1.2 Interleukin-6 (IL-6) und löslicher Interleukin-6-Rezeptor (sIL-6R)

Auch bei den Serum IL-6-Werten fanden sich viele Extremwerte und Ausreißer - der Range betrug hier zwischen 0,0 und 456,4 (!) pg/ml (in Gruppe A 0,0 - 54,7; Gruppe B 0,0 - 72,1; Gruppe C 0,31 - 456,4 und in Gruppe D 0,1 - 78,5 pg/ml). **Somatisierungs-Patienten** hatten - wie Tab. 15 und Dia. 19 zeigen - signifikant **niedrigere Serum IL-6 Werte** im Vergleich zu Gesunden und Depressiven. *Zwischen den Geschlechtern fand sich in keiner der Gruppen ein signifikanter Unterschied* (Mann-Whitney-Test: p zwischen .197 und .908).



**Diagramm 19: Interleukin-6 (IL-6) im Gruppenvergleich (Boxplot)** [ ° = Ausreißer; \* = Extremwerte]



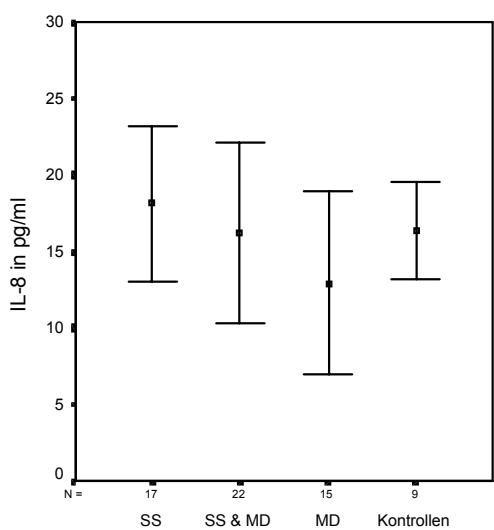
**Diagramm 20: Löslicher Interleukin-6-Rezeptor (sIL-6R) im Gruppenvergleich (Boxplot)** [ ° = Ausreißer; \* = Extremwerte]

Der Range der zugehörigen Rezeptor-Variable **sIL-6R** betrug 49,5 bis 1387,0 (!) ng/ml (SS: 71,6 - 177,4; SS/MD: 56,5 - 307,9; MD: 51,7 - 190,7 und Kontrollen: 49,5 - 1387,0 ng/ml). Die sIL-6R-Ergebnisse verhielten sich umgekehrt zum IL-6 und erreichten **höhere Werte in der Somatisierungsgruppe A** - vgl. Tab. 15 und Dia. 20. *Zwischen den Geschlechtern fand sich in keiner der vier Gruppen signifikante Unterschiede* (Mann-Whitney-Test: p zwischen .199 und .975).

Interessante Korrelationen vom **IL-6** fanden sich im Krankenkollektiv zum BDI ( $r=.29^{**}$ ) sowie zum **BMI** ( $r=.21^*$ ). Aufgrund der Nicht-Normalverteilung (mit starken Ausreißern) ist auch hier eine Kovarianzanalyse zur Frage eines möglichen Einflusses des BMI eigentlich weder beim IL-6 noch beim sIL-6R statistisch erlaubt. Bei einer solchen Annäherung stellte sich der **BMI** allerdings auch *nicht als signifikante Kovariate heraus*, weder für die Gruppenunterschiede beim IL-6 ( $F_{\text{BMI}}=1,5 \text{ ns}; p=.220$ ) noch beim sIL-6R ( $F_{\text{BMI}}=0,0 \text{ ns}; p=.920$ ).

### 5.4.1.3 Interleukin-8 (IL-8)

Die Nachweisgrenze beim **IL-8** lag bei 0,5 pg/ml; IL-8 konnte im Serum von 84 Versuchspersonen deshalb nicht gemessen werden. Würde man alle Werte  $\leq 0,5$  als 0,5 pg/ml werten, machte ein Rech-



**Diagramm 21: IL-8 im Gruppenvergleich (95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert)**

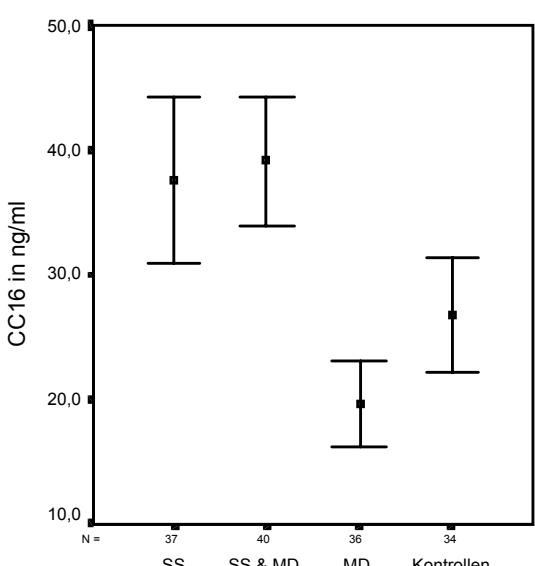
nen keinen Sinn: Die Werte wären in keiner der Gruppen normalverteilt, der Median in drei der vier Gruppen läge bei 0,5 und es gäbe entsprechend keine signifikanten Gruppenunterschiede. Nimmt man hingegen alle Probanden mit Werten < 0,5 pg/ml heraus, ergibt sich ein  $N^*=63$ . Der Range beträgt dann 1,1 - 63,6 pg/ml (Gruppe A: 2,7 - 48,9; Gruppe B: 1,1 - 63,6; Gruppe C: 1,1 - 33,1; Gruppe D: 9,5 - 24,8 pg/ml). Unter dieser Voraussetzung sind die Werte in allen vier Gruppen dann hinreichend normalverteilt (K-S-Anpassungstest:  $p$  zwischen .321 und .925), es ergeben sich aber auch so **keine signifikanten Gruppenunterschiede** (Tab. 15; Dia. 21). Zudem fanden sich *keine Geschlechterunterschiede* für die Gesamtstichprobe ( $T=.331$  ns;  $p=.742$ ).

#### 5.4.1.4 Clara-Cell-Protein (CC16)

Beim Antizytokin Clara-Cell-Protein (kurz CC16) lag in allen vier Gruppen hinreichende Normalverteilung vor (K-S-Anpassungstest:  $p$  zwischen .115 und .667). Die Werte bewegten sich zwischen 5,7 und 120,0 ng/ml (SS: 15,5 - 120,0; SS/MD: 14,0 - 105,3; MD: 5,7 - 42,6; Kontrollen: 6,7 - 49,9 ng/ml). Im Gruppenvergleich ergab sich ein eindrucksvolles Ergebnis mit einem ANOVA-F-Wert von 13,5 (s. Tab. 15): Das **Serum CC16** war signifikant **niedriger bei** Patienten mit **Major Depression** im Vergleich zur Kontrollgruppe und Probanden mit Somatisierungs-Syndrom. **Gesunde**

zeigten **mittlere Werte**, Patienten mit **Somatisierungs-Syndrom** (mit oder ohne Depression) **höchste Werte** (vgl. Dia. 22). Zwischen den **Geschlechtern** fanden sich *in keiner der Gruppen signifikante Unterschiede* (T-Tests:  $p$  zwischen .098 und .335).

Besonders interessante Korrelationen - vgl. Kapitel 5.4.4 und 5.4.5 - fanden sich unter den Kranken zum SSI ( $r=.46^{**}$ ), dem SOMS-2 ( $r=.26^{**}$ ) und dem BMI ( $r=-.21^*$ ). Bei einer Kovarianzanalyse stellte sich der **BMI** zwar durchaus **als signifikante Kovariate** heraus ( $F_{\text{BMI}}=8,5^{**}$ ;  $p=.004$ )<sup>163</sup>, die CC16-Gruppenunterschiede blieben dabei jedoch auf höchst signifikantem Niveau bestehen ( $F_{\text{Gruppe}}=15,6^{***}$ ;  $p<.001$ ) - sie wurden sogar noch etwas verstärkt.



**Diagramm 22: CC16 im Gruppenvergleich (95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert)**

Auf den Zusammenhang zum Koffeinkonsum, nämlich einen signifikanten ***Abfall der CC16-Werte mit zunehmendem Koffeinkonsum***, wurde bereits verwiesen. Keinen Einfluss auf das CC16 hatte in unserer Erhebung hingegen der Konsum von Alkohol oder von Nikotin (vgl. Kap. 5.1.2).<sup>164</sup>

#### 5.4.1.5 Leukozyten-Inhibitorischer-Faktor-Rezeptor (LIF-R)

Auch hier lag in allen vier Gruppen hinreichende Normalverteilung vor (K-S-Anpassungstest). Der Range betrug 0,00 - 3,86 ng/ml (Gruppe A: 0,00 - 3,86; Gruppe B: 0,19 - 3,11; Gruppe C: 0,15 - 2,92 und Gruppe D: 0,02 - 3,07 ng/ml). Es waren ***beim LIF-R keine signifikanten Gruppenunterschiede*** festzustellen (Tab. 15 und Dia. 23), ausgenommen einem einfach signifikanten Unterschied zwischen den reinen und den depressiven Somatisierern im T-Test. Außerdem ergaben sich für die Gesamtstichprobe einfach signifikante Geschlechterunterschiede mit ***höheren Werten für die Männer*** im Vergleich zu den Frauen [ $T=2,2^*$ ;  $p=.031$ ; Männer:  $M (SD) = 1,64$  ng/ml (0,75); Frauen: 1,37 ng/ml (0,68)]. Frauen, die Sexualhormone einnahmen, hatten zudem niedrigere LIF-R-Werte (s. Kap. 5.1.3).

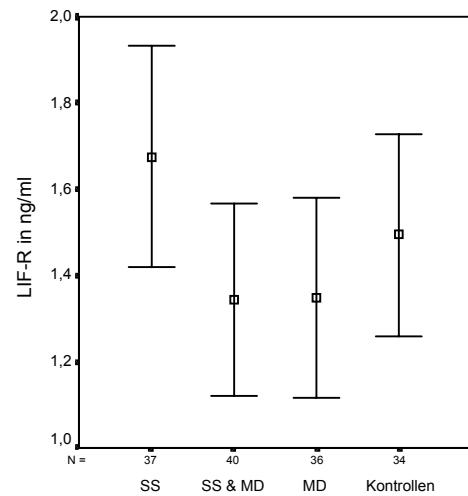
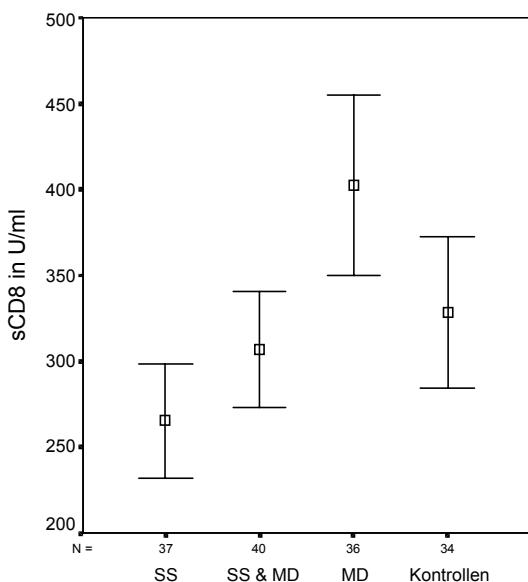


Diagramm 23: LIF-R im Gruppenvergleich (95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert)

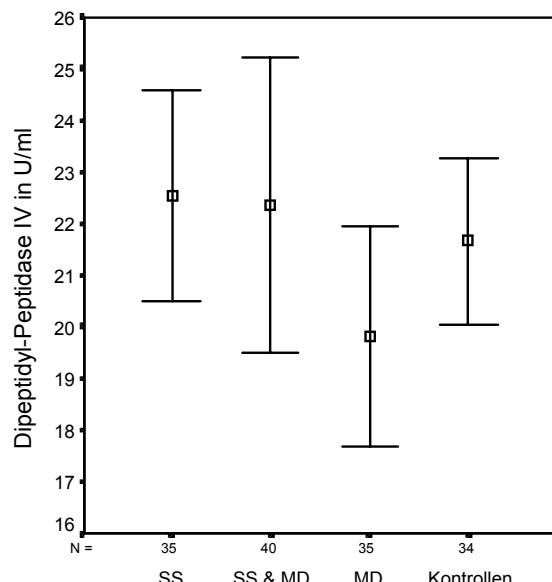
#### 5.4.1.6 Lösliches CD8-Antigen (sCD8)

Auch hier bestand in allen vier Gruppen Normalverteilung (K-S-Anpassungstest:  $p$  zwischen .535 und .845). Die Einzelergebnisse der Probanden bewegten sich zwischen 25,5 und 747,7 U/ml (SS: 55,3 - 458,5; SS/MD: 41,4 - 492,2; MD: 87,6 - 747,7 und Kontrollen: 25,5 - 618,3 U/ml). Das ***Serum-sCD8*** (also die T-Lymphozyten-Aktivität) war ***bei den Major Depressiven*** signifikant ***erhöht*** verglichen mit allen anderen Gruppen, die reine ***Somatisierungs-Syndrom*-Gruppe** hatte (im Vergleich zu den Gesunden) signifikant ***erniedrigte sCD8-Werte***, wobei ***Gesunde*** und ***Patienten mit beiden Störungen*** eine ***Mittelposition*** einnahmen (vgl. Tab. 15 und Dia. 24).

Zwischen den Geschlechtern fanden sich ***in keiner der Gruppen*** signifikante Unterschiede (T-Tests:  $p$  zwischen .730 und .885). Entsprechend den gerade beschriebenen Ergebnissen zeigten sich im Krankenkollektiv - wie auch in Kapitel 5.4.5 dargestellt - eine signifikante negative Korrelation zum SSI ( $r=-.24^{**}$ ) sowie eine positive zum BDI ( $r=.28^{**}$ ). Bei der Durchführung einer ***Kovarianzanalyse*** (Univariate Varianzanalyse) stellte der ***BMI*** hier ***keine*** signifikante ***Kovariate*** dar ( $F_{\text{BMI}}=0,0 \text{ ns}$ ;  $p=.879$ ). Und bei einer ***Anlage zu allergischen Erkrankungen*** war - wie wir im Kap. 5.1.4.2 gesehen haben - ***sCD8*** signifikant ***erhöht***.

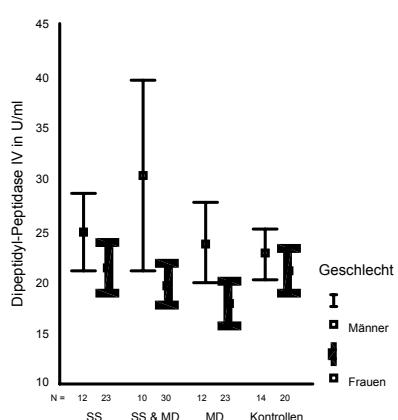


**Diagramm 24: sCD8 im Gruppenvergleich (95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert)**



**Diagramm 25: Dipeptidyl-Peptidase IV im Gruppenvergleich (95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert)**

#### 5.4.1.7 Dipeptidyl-Peptidase IV (DPP-IV)



**Diagramm 26: DPP-IV im Gruppen- und Geschlechtervergleich (95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert)**

Bei der **DPP-IV** bestand Normalverteilung in allen Gruppen. Der Range lag bei 10,3 bis 55,5 U/ml (SS: 12,2 - 34,4; SS/MD: 12,1 - 55,5; MD: 10,3 - 36,1 und Kontrollen: 13,3 - 29,7 U/ml). Es fanden sich **keine signifikanten Gruppenunterschiede** (Tab. 15; Dia. 25), die Major Depressiven zeigten aber *tendenziell niedrigere Ergebnisse*. Die **Mittelwerte der Männer** lagen im Untersuchungskollektiv *über denen der Frauen* [ $T=4,6^{***}$ ;  $p<.001$ ; Männer:  $M (SD) = 25,1 \text{ U/ml} (7,9)$ ; Frauen:  $19,9 \text{ U/ml} (5,3)$ ], so wie es von Maes beschrieben wurde<sup>165</sup>. Für die einzelnen Gruppen ergaben sich im T-Test signifikante Geschlechterunterschiede allerdings nur in den Gruppen B ( $T=2,5^*$ ;  $p=.029$ ) und C ( $T=2,9^{**}$ ;  $p=.006$ ) (vgl. Dia. 26).

#### 5.4.2 Interkorrelationen der immunologischen Parameter

Aus explorativen Gründen wurden auch hier die Korrelationsanalysen separat für das Krankenkollektiv ( $n=113$ ) und die Kontrollgruppe ( $n=34$ ) durchgeführt. Die Ergebnisse bei den immunologischen Parametern zeigt Tab. 16. Auch hier sind wieder in der oberen Reihe die Ergebnisse für die Kranken (Gruppen A - C), in der unteren die für die Gesunden (Gruppe D) angegeben. Grau unterlegte Zahlen gelten für nicht-parametrisch verteilte Werte (Korrelationen nach Spearman-Rank), Zahlen ohne farbige Unterlegung für normalverteilte Parameter (Korrelationen nach Pearson):

	IL-6	sIL-6R	IL-8 <sup>D)</sup>	CC16	LIF-R	sCD8	DPP IV
IL-1RA	.22*	-.04	.07	-.16	.18	.24**	-.14
	.04	.05	.41	-.29	.20	-.08	-.12
IL-6	1.00	-.18	.10	-.13	-.03	.29**	-.07
		.21	-.13	.04	-.05	-.22	.20
sIL-6R		1.00	-.05	.06	-.05	-.19*	.24*
			-.02	-.05	.15	.16	.18
IL-8 <sup>D)</sup>			1.00	.46***	-.04	.11	.16
				.63	-.00	-.25	-.30
CC16				1.00	-.01	-.16	.10
					.24	-.22	-.15
LIF-R					1.00	.13	.08
						.03	-.03
sCD8						1.00	-.11
							-.14

**Erläuterungen:**

Obere Reihe: Klinische Gruppen (Gruppe A - C: n = 113) - Untere Reihe: Kontrollen (Gruppe D: n = 34)

Ohne farbige Unterlegung: Korrelationen für normalverteilte Parameter → Korrelationen nach Pearson

Grau unterlegt: Korrelationen für nicht-parametrisch verteilte Werte → Korrelationen nach Spearman Rank

Signifikanzniveaus: kein Stern = nicht signifikant; \* = signifikant ( $p \leq .05$ ); \*\* = sehr signifikant ( $p \leq .01$ );

\*\*\* = höchst signifikant ( $p \leq .001$ )

1) IL-8: Es wurden nur gültige Werte (n = 63) verwendet (Gruppen A - C: n = 54; Gruppe D: n = 9); wenn mit N = 147 gerechnet wird (nicht zu bestimmende Werte werden hier gleich 0,5 gesetzt); Spearman Rank: Kranke: zu IL-1RA  $r=.21^*$ ; zu CC16  $r=.22^*$ ; zu LIF-R  $r=.39***$ ; bei den Gesunden: nur zu CC16  $r=.44**$ .

**Tabelle 16: Interkorrelationen zwischen immunologischen Parametern**

Die stärkste und höchst signifikante *Korrelation* fand sich bei den Kranken zwischen CC16 und IL-8 ( $r=.46***$ ), wobei allerdings aufgrund bereits erwähnter Probleme bei der Bestimmung des IL-8 die Interpretierbarkeit entsprechender Befunde fragwürdig ist. In der Kontrollgruppe ergaben sich **keine signifikanten Interkorrelationen** zwischen den immunologischen Parametern. Schließlich ist anzumerken, dass starke Unterschiede zwischen den Korrelationsmustern bei den Patienten im Vergleich zu denen bei den Gesunden auftaten. Dies mag an psychopathologischen Einflüssen auf immunologische Parameter in den klinischen Gruppen liegen, die sich möglicherweise über die gegenseitige Abhängigkeit immunologisch wirksamer Substanzen hinwegsetzen.

Insgesamt fanden sich hier nur wenige signifikante Korrelationen. Lösliches CD8 zeigte im Krankenkollektiv **einige**, wenn auch **nicht sehr starke Assoziationen** zu anderen immunologischen Variablen: sCD8 war leicht positiv mit dem IL-1RA ( $r=.24**$ ) und IL-6 ( $r=.29**$ ) sowie leicht negativ mit dem sIL-6R ( $r=-.19^*$ ) korreliert. Ansonsten fanden sich bei den Kranken nur minimale Korrelationen zwischen IL-6 und IL-1RA ( $r=.22^*$ ) sowie zwischen dem sIL-6R und der DPP-IV ( $r=.24^*$ ).

### 5.4.3 Korrelationen mit allgemeinen Blutparametern

Im Folgenden werden wiederum nur wichtige signifikante Korrelationen angegeben: Bei den **Kranken** korrelierte IL-1RA mit der Leukozytenzahl ( $r=.26**$ ) und der BKS ( $r=.25**$ ) [nicht jedoch bei den Gesunden ( $r=-.04$  bzw.  $-.03$ )], CC16 mit den Leukozyten ( $r=-.26**$ ) [zum Vergleich Gesunde:  $r=.17$ ] <sup>166</sup>, der LIF-R mit dem Hämatokrit ( $r=.22^*$ ) [Gesunde:  $r=-.20$ ] sowie dem Gesamteiweiß ( $r=.38***$ ) [ebenfalls nicht bei den Gesunden mit  $r=.14$ ] und schließlich DPP-IV mit der BKS ( $r=-.36***$ ), Hämatokrit (Kranke:  $r=.32***$ ), Hämoglobin ( $r=.30***$ ) und Bilirubin ( $r=.22^*$ ). Bei den **Gesunden** fanden sich übrigens außer einer Beziehung zwischen sIL-6R und dem Gesamtcholesterin ( $r=.43^*$ ) keine weiteren Korrelationen.

#### **5.4.4 Beziehungen zu soziodemographischen Variablen**

Als signifikante Korrelationen sind hier zu nennen Assoziationen zwischen **Körpergröße** und **LIF-R** bei den Kranken ( $r=.24^{**}$ ) sowie Korrelationen des **BMI** zum **IL-IRA** bei den Kranken ( $r=.48^{***}$ ), nicht jedoch bei den Gesunden ( $r=-.07$ ), zum **IL-6** bei den Kranken ( $r=.21^*$ ) und den Gesunden ( $r=.64^{***}$ ), zum **CC16** bei den Kranken ( $r=-.21^*$ ) und zu **sCD8** bei den Gesunden ( $r=.41^*$ ). Sonst ergaben sich keine weiteren Signifikanzen, auch **keine Korrelationen zum Alter oder zum Körpergewicht**<sup>167</sup>.

#### **5.4.5 Zusammenhang mit psychometrischen Variablen**

In den **klinischen Gruppen** war die Korrelation zwischen **CC16** und Depression nur gering und negativ (**SCL-4-Depressivität**:  $r=-.19^*$ ). Jedoch war der Zusammenhang mit der Somatisierung substanzIELL (SSI:  $r=.46^{**}$ ; SOMS-2:  $r=.26^{**}$ ). Auch zeigte **IL-6** eine Reihe linearer Abhängigkeiten mit psychopathologischen Variablen, im einzelnen mit dem **BDI** ( $r=.29^{**}$ ), der **FPI-1-Lebenszufriedenheit** ( $r=-.28^{**}$ ), der **FPI-N-Emotionalität** ( $r=.27^{**}$ ), der **SCL-2-Zwanghaftigkeit** ( $r=.26^{**}$ ), weiter den Skalen **SCL-4-Depressivität** ( $r=.24^*$ ), **SCL-6-Aggressivität/Feindseligkeit** ( $r=.22^*$ ), **SCL-10-Generelle Symptomatik** ( $r=.19^*$ ), **SCL-12-Stress-Index** ( $r=.21^*$ ) und **Faktor-1-Verifizierung der Diagnose** ( $r=.19^*$ ). Beim **sCD8** fanden sich schließlich entgegengesetzte Korrelationen mit Depression (**BDI**:  $r=.28^{**}$ ) und Somatisierung (SSI:  $r=-.24^*$ ) sowie eine signifikante Korrelation zur **FPI-3-Leistungsorientierung** ( $r=-.22^*$ ). Weiter zeigte **sIL-6R** Verbindungen zum SSI ( $r=.20^*$ ), der **FPI-6-Aggressivität** ( $r=-.28^{**}$ ) und dem **SCL-12-Stress-Index** ( $r=-.22^*$ ), **IL-8** (n=63) zum **BDI** ( $r=-.28^*$ ) und die **DPP-IV** zeigte Assoziationen zum **Faktor-3-Medikation** ( $r=.19^*$ ) und zur **Faktorensomme 1 - 5** ( $r=-.19^*$ ), während sich für den **IL-1RA** keinerlei Korrelationen ergaben.

Bei den **Gesunden** fanden sich hingegen für den **IL-1RA** besonders interessante Korrelationen, nämlich mit dem **SSI** ( $r=.49^{**}$ ), dem **SOMS-2** ( $r=.34^*$ ) und der **FPI-2-Sozialen Orientierung** ( $r=.49^{**}$ ), keine jedoch für das **CC16**. Für **IL-6** ergaben sich Verbindungen zur **FPI-4-Gehemmtheit** ( $r=.38^*$ ) und der **Summe des Arztratings** ( $r=-.45^{**}$ ), für den **sIL-6R** zur **FPI-10-Offenheit** ( $r=.36^*$ ) und für **sCD8** zum **BDI** ( $r=-.37^*$ ). **IL-8** (n=63) korrelierte mit der **FPI-5-Erregbarkeit** ( $r=.67^*$ ) und **FPI-7-Beanspruchung** ( $r=.71^*$ ), **LIF-R** mit der **SCL-3-Unsicherheit im Sozialkontakt** ( $r=-.36^*$ ) und den **Faktor-4-Krankheitsfolgen** ( $r=-.34^*$ ) und schließlich **DPP-IV** mit der **FPI-10-Offenheit** ( $r=.41^{**}$ ).

Also ergaben sich auch hier starke Unterschiede zwischen den Korrelationsmustern bei den Patienten im Vergleich zu denen bei den Gesunden.

## 5.5 Aminosäuren und assoziierte Parameter

### 5.5.1 Ergebnisse im Gruppenvergleich

Tab. 17 gibt Auskunft über die Aminosäurewerte in den vier Gruppen, den Summenwert der Verzweigtkettigen Aminosäuren (BCAA), Kynurenin und Kynurensäure sowie die abgeleiteten Ratios. Dabei waren bis auf die Kynurensäure sämtliche Parameter in allen Gruppen normalverteilt. In der rechten Spalte werden die statistischen Angaben zum Gruppen- sowie paarweisen Vergleich einschließlich des jeweiligen Signifikanzniveaus präsentiert:

	Gruppe A Somatisierung ohne Depression	Gruppe B Somatisierung und Depression	Gruppe C Depression ohne Somatisierung	Gruppe D Kontrollgruppe	Signifikanz ANOVA/T-Test <sup>2)</sup> ; Kruskal-Wallis-/Mann- Whitney-Test <sup>3)</sup>
N = 147	37	40	36	34	
	M (SD) <sup>1)</sup>	M (SD) <sup>1)</sup>	M (SD) <sup>1)</sup>	M (SD) <sup>1)</sup>	
<b>Tryptophan (Trp)</b> ( $\mu\text{mol/l}$ )	<b>59,3</b> (8,4)	<b>65,5</b> (10,8)	<b>69,5</b> (14,4)	<b>81,2</b> (14,8)	F=20,0*** (p<.001) AB**; AC,AD,BD,CD***
<b>Tyrosin (Tyr)</b> ( $\mu\text{mol/l}$ )	<b>67,0</b> (12,7)	<b>76,3</b> (17,3)	<b>75,0</b> (16,9)	<b>76,1</b> (15,7)	F=2,9* (p=.036) AB,AD**, AC*
<b>Valin (Val)</b> ( $\mu\text{mol/l}$ )	<b>251,0</b> (14,8)	<b>290,8</b> (55,4)	<b>271,4</b> (33,2)	<b>287,4</b> (29,7)	F=9,0*** (p<.001) AB,AC,AD***; CD*
<b>Leucin (Leu)</b> ( $\mu\text{mol/l}$ )	<b>153,7</b> (20,6)	<b>171,7</b> (36,3)	<b>176,9</b> (29,7)	<b>192,4</b> (31,1)	F=10,0*** (p<.001) AB**; AC,AD***; BD,CD*
<b>Isoleucin (Ile)</b> ( $\mu\text{mol/l}$ )	<b>84,1</b> (15,3)	<b>92,6</b> (24,5)	<b>87,7</b> (21,0)	<b>104,9</b> (20,8)	F=6,7*** (p<.001) AD,CD***; BD*
<b>Summe der BCAA</b> ( $\mu\text{mol/l}$ )	<b>488,8</b> (47,5)	<b>555,1</b> (111,4)	<b>536,0</b> (76,7)	<b>584,7</b> (72,9)	F=8,8*** (p<.001) AB,AD***; AC,CD**
<b>Phenylalanin (Phe)</b> ( $\mu\text{mol/l}$ )	<b>117,7</b> (18,3)	<b>131,1</b> (26,9)	<b>134,3</b> (23,9)	<b>132,1</b> (16,1)	F=4,3** (p=.006) AB*; AC,AD***
<b>Tryptophan/ CAA-Ratio</b>	<b>0,088</b> (0,011)	<b>0,087</b> (0,013)	<b>0,093</b> (0,012)	<b>0,103</b> (0,017)	F=9,9*** (p<.001) AD,BD***; CD**
<b>Tyrosin/ CAA-Ratio</b>	<b>0,100</b> (0,014)	<b>0,102</b> (0,014)	<b>0,101</b> (0,013)	<b>0,095</b> (0,017)	F=1,4 ns (p=.238)
<b>Kynurenin</b> ( $\mu\text{mol/l}$ )	<b>1,66</b> (0,30)	<b>1,69</b> (0,36)	<b>1,87</b> (0,58)	<b>1,91</b> (0,42)	F=3,2* (p=.024) AD**; BD*
<b>Kynurensäure</b> (nmol/l) → Median (Quartile) <sup>3)</sup>	<b>18,5</b> (14,6/23,8)	<b>19,8</b> (13,5/24,7)	<b>23,4</b> (18,5/33,0)	<b>28,2</b> (22,4/39,4)	$\chi^2=25,2***$ (p<.001) AC**; AD,BD***; BC*
<b>Kynurenin/Trypto- phan-Ratio (<math>\times 10^{-3}</math>)</b>	<b>28,4</b> (6,4)	<b>25,9</b> (5,4)	<b>27,8</b> (11,0)	<b>23,9</b> (5,2)	F=2,7* (p=.048) AD**

1) M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Ausnahme Kynurensäure (Angabe von Median und Quartilen)

2) ANOVA: Angabe von F-Werten und Signifikanzniveau p: ns = nicht signifikant ( $p > 0.05$ ); \* = signifikant ( $p \leq 0.05$ ); \*\* = sehr signifikant ( $p \leq 0.01$ ); \*\*\* = höchst signifikant ( $p \leq 0.001$ ); T-Test: Gruppenangaben AB, AC, AD, BC, BD und CD für den paarweisen Vergleich; Signifikanz besteht beim Vergleich der jeweiligen Gruppen, bei den nicht angegebenen konnte hingegen keine Signifikanz erreicht werden; angegebene Signifikanzniveaus wie bei der ANOVA

3) Hier keine Normalverteilung (in Gruppe B): Deshalb Angabe von Median (1./3. Quartil). Für den Gruppenvergleich bei der Kynurensäure: Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests ( $\chi^2$ ) und des paarweisen Vergleichs im Mann-Whitney-Test: Signifikanzniveaus wie in 2)

**Tabelle 17: Aminosäuren und assoziierte Variablen in den einzelnen Gruppen**

### 5.5.1.1 Tryptophan

Die **Tryptophan**-Spiegel waren **in allen klinischen Gruppen erniedrigt** verglichen mit den Gesunden mit einer **starken Reduktion bei den reinen Somatisierern** und einer **mittelgradigen**, aber noch signifikanten **Erniedrigung bei den Depressiven mit oder ohne Somatisierung** (Tab. 17 und Dia. 27). Der Range der Tryptophan-Werte lag insgesamt zwischen 40,6 und 122,5 µmol/l (Gruppe A: 47,2 - 85,7; Gruppe B: 49,3 - 98,6; Gruppe C: 40,6 - 108,1 und Gruppe D: 53,7 - 122,5 µmol/l). Geschlechterunterschiede fanden sich in allen Gruppen mit **höheren Mittelwerten bei den Männern** (Dia. 28), Signifikanzniveau wurde allerdings nur in Gruppe B ( $T=2,2^*$ ;  $p=.036$ ) erreicht. Der BMI spielte hier als Kovariate bei der Durchführung einer univariaten Varianzanalyse **keine Rolle** ( $F_{\text{BMI}}=0,8 \text{ ns}$ ;  $p=.363$ ).

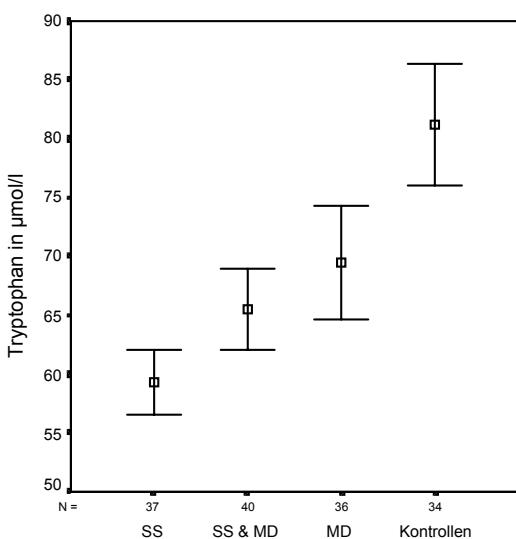


Diagramm 27: Tryptophan im Gruppenvergleich (95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert)

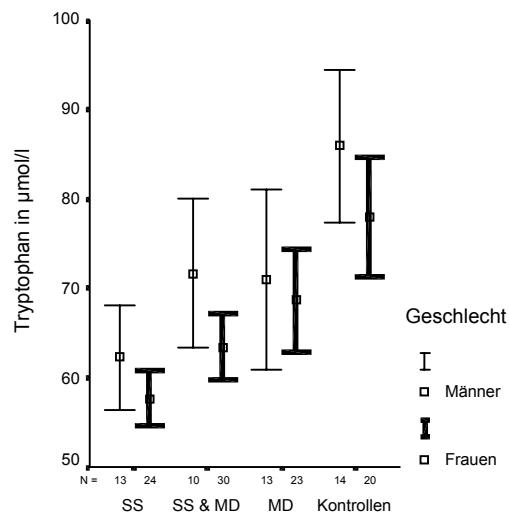


Diagramm 28: Tryptophan im Gruppen- und Geschlechtervergleich (95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert)

### 5.5.1.2 Tyrosin

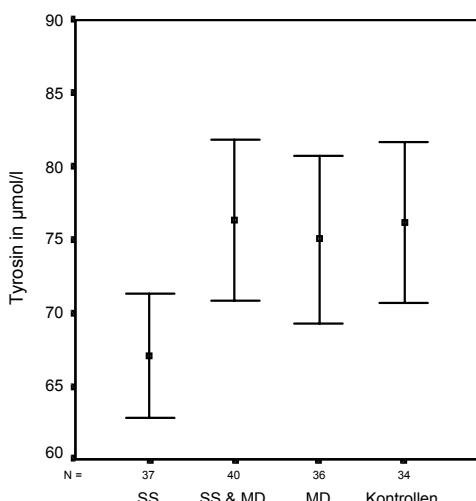


Diagramm 29: Tyrosin im Gruppenvergleich (95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert)

Das Plasma-**Tyrosin** war **bei den reinen Somatisierern erniedrigt**, die Ergebnisse für Depressive und Kontrollpersonen waren vergleichbar (Tab. 17 und Dia. 29). Die Werte bewegten sich in der Gesamtstichprobe zwischen 37,9 und 126,0 µmol/l (Gruppe A: 37,9 - 88,2; Gruppe B: 51,9 - 126,0; Gruppe C: 44,1 - 117,9 und Gruppe D: 45,1 - 113,9 µmol/l). Hier fanden sich **keine** signifikanten Geschlechterunterschiede im T-Test in den einzelnen Gruppen. Der **BMI** kann hier als **Kovariate** (auf höchstem Signifikanzniveau) angesehen werden (Univariate Varianzanalyse:  $F_{\text{BMI}}=27,5^{***}$ ;  $p<.001$ ), die signifikanten Tyrosin-Gruppenunterschiede bleiben dennoch erhalten ( $F_{\text{Gruppe}}=4,3^{**}$ ;  $p=.006$ ).

### 5.5.1.3 Die BCAA (Verzweigketten-Aminosäuren: Valin, Leucin, Isoleucin)

**Valin** (Val) verhielt sich in etwa wie Tyrosin (Tab. 17 und Dia. 30). Die Werte lagen insgesamt zwischen 185,3 und 408,0  $\mu\text{mol/l}$ . Patienten mit reinem **Somatisierungs-Syndrom** hatten signifikant **niedrigere Werte** als die Patienten aller anderen Gruppen, zudem fanden sich niedrigere Valin-Werte bei den rein Depressiven verglichen mit den Kontrollen, während sich die Probanden mit beiden Störungen nicht von den Kontrollpersonen unterschieden. Auch hier blieben trotz eines *BMI* als signifikante Kovariate ( $F_{\text{BMI}}=9,7^{**}$ ;  $p=.002$ ) die Gruppenunterschiede beim Valin höchst signifikant ( $F_{\text{Gruppe}}=9,9^{***}$ ;  $p<.001$ ).

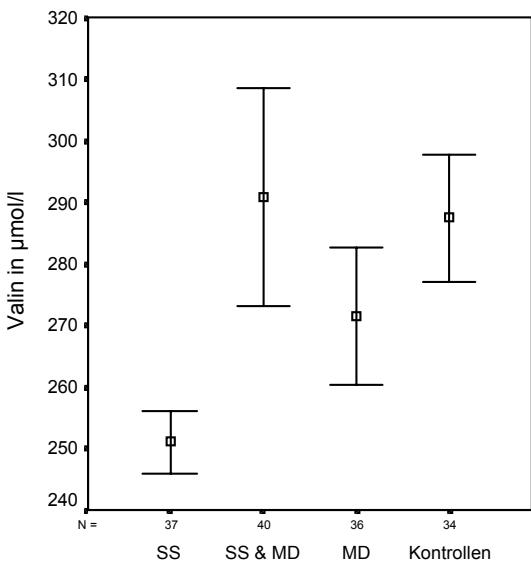


Diagramm 30: Valin im Gruppenvergleich  
(95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert)

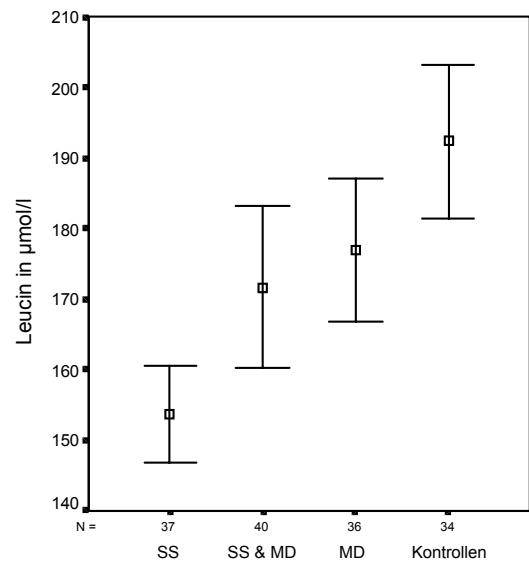


Diagramm 31: Leucin im Gruppenvergleich  
(95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert)

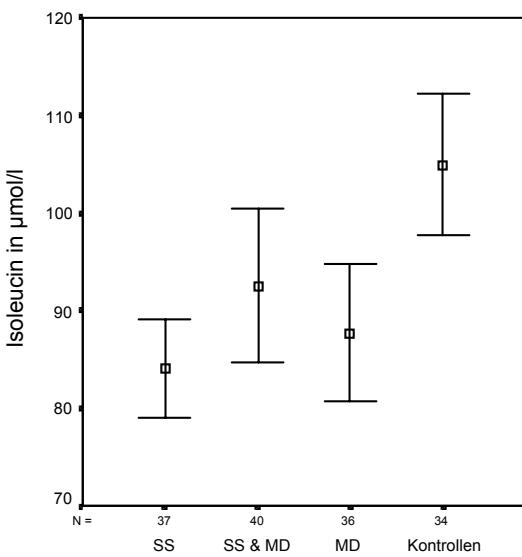


Diagramm 32: Isoleucin im Gruppenvergleich  
(95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert)

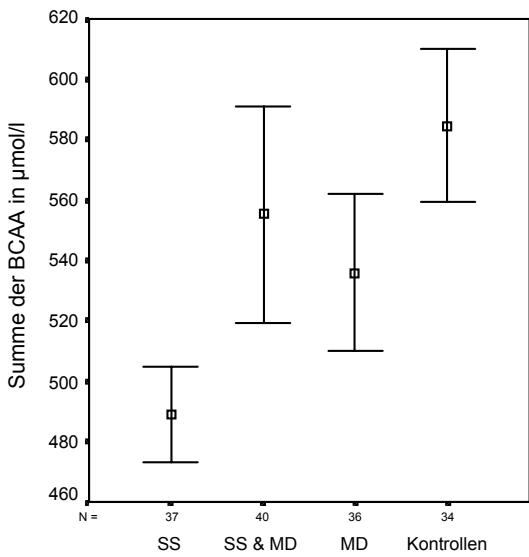


Diagramm 33: Summe d. BCAA im Gruppenvergleich (95%-Konfidenzintervall f. d. Mittelwert)

**Leucin** (Leu) ähnelte in seinem Verteilungsmuster dem Tryptophan (Tab. 17 und Dia. 31). Die Ergebnisse bewegten sich zwischen 92,7 und 258,3  $\mu\text{mol/l}$ . Die **höchsten Werte** fanden sich *bei*

**den Kontrollen, mittlere Werte bei den depressiven Probanden** mit oder ohne Somatisierungs-Syndrom und **niedrigste Werte bei den Nur-Somatisierern**. Was den *BMI als signifikante Kovariate* ( $F_{\text{BMI}}=21,8^{***}$ ;  $p<.001$ ) betrifft, gilt hier dasselbe wie beim Valin: Die Leucin-Gruppenunterschiede bleiben höchst signifikant ( $F_{\text{Gruppe}}=14,3^{***}$ ;  $p<.001$ ).

**Isoleucin (Ile)** war **in allen klinischen Gruppen reduziert** (Tab. 17 und Dia. 32) bei einem Range von 32,3 bis 154,9  $\mu\text{mol/l}$ . Auch hier blieben mit dem *BMI als signifikante Kovariate* ( $F_{\text{BMI}}=21,2^{***}$ ;  $p<.001$ ) die Isoleucin-Gruppenunterschiede auf höchst signifikantem Niveau erhalten ( $F_{\text{Gruppe}}=10,0^{***}$ ;  $p<.001$ ).

Bei der **Summe der BCAA** (Branched-Chain-Amino-Acids: [Val] + [Leu] + [Ile]) lagen die Werte insgesamt zwischen 312,4 und 815,4  $\mu\text{mol/l}$ . Es fanden sich **reduzierte Werte in der Gruppe der reinen Somatisierer** im Vergleich zu allen anderen Gruppen und eine **geringgradige Erniedrigung in der reinen Depressionsgruppe** im Vergleich zu den Kontrollen (Tab. 17; Dia. 33). In allen Gruppen lagen die **Werte der Männer über denen der Frauen** (Dia. 34) mit signifikanten Ergebnissen bei den reinen Somatisierern ( $T=2,7^{**}$ ;  $p=.009$ ), in der komorbidien Gruppe ( $T=3,7^{***}$ ;  $p=.001$ ) und bei den Kontrollen ( $T=2,2^*$ ;  $p=.032$ ), nicht aber bei den rein Depressiven ( $T=0,5$  ns;  $p=.653$ ). Entsprechend der Vorergebnisse blieben trotz des *BMI als signifikante Kovariate* ( $F_{\text{BMI}}=18,7^{***}$ ;  $p<.001$ ) auch hier die BCAA-Gruppenunterschiede höchst signifikant ( $F_{\text{Gruppe}}= 11,7^{***}$ ;  $p<.001$ ).

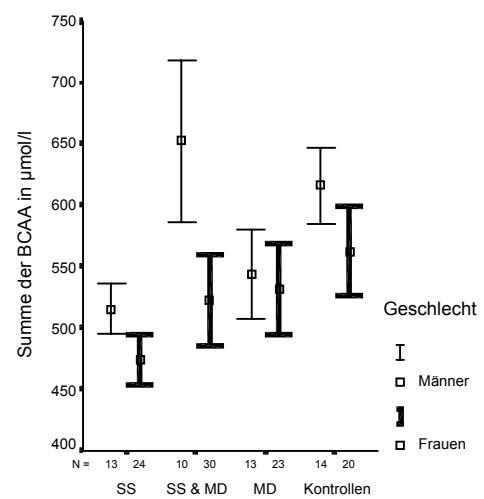


Diagramm 34: Die BCAA im Gruppen- und im Geschlechtervergleich (95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert)

#### 5.5.1.4 Phenylalanin

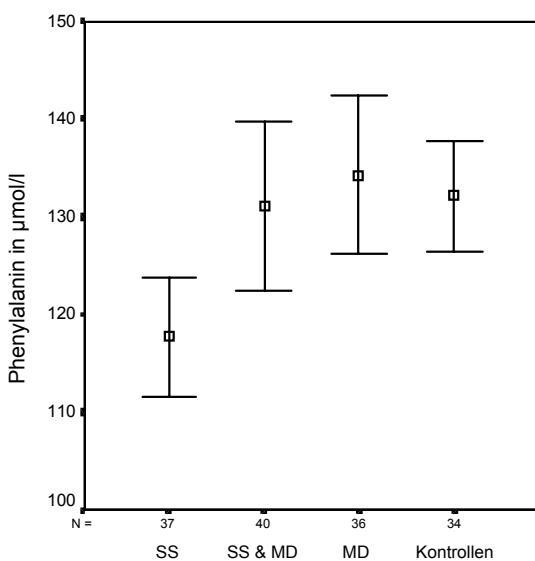


Diagramm 35: Phenylalanin im Gruppenvergleich (95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert)

**Phenylalanin (Phe)** bewegte sich zwischen 56,3 und 185,7  $\mu\text{mol/l}$  und verhielt sich nun wiederum wie Tyrosin (Tab. 17 und Dia. 35), d.h. **bei den reinen Somatisierern** war es **erniedrigt**, wohingegen die Ergebnisse für Depressive und Kontrollpersonen vergleichbar waren. Signifikante **Geschlechterunterschiede** lagen nur in der Gruppe B vor ( $\text{Phe Männer} > \text{Phe Frauen}$ ;  $T=2,4^*$ ;  $p=.021$ ). Trotz des *BMI als signifikante Kovariate* ( $F_{\text{BMI}}=19,5^{***}$ ;  $p<.001$ ) blieben die Gruppenunterschiede auch beim Phenylalanin höchst signifikant ( $F_{\text{Gruppe}}= 5,6^{***}$ ;  $p=.001$ ).

### 5.5.1.5 Kynurenin und Kynurensäure

Das Stoffwechsel-Zwischenprodukt beim Tryptophanabbau **Kynurenin** (Kyn) wies Werte zwischen 0,84 und 3,91  $\mu\text{mol/l}$  auf und war - wie sämtliche von uns bestimmten Aminosäuren – ebenfalls normalverteilt. Im Vergleich zu den Kontrollpersonen fanden sich hier **erniedrigte Werte bei den Somatisierern**, sehr signifikant bei den reinen Somatisierern und einfach signifikant bei den depressiven Somatisierern. Keine Unterschiede fanden sich hingegen zwischen Gesunden und rein Depressiven (Tab. 17; Dia. 36). Ein signifikanter Geschlechtsunterschied war hier nur in Gruppe B ( $\text{Kyn}_{\text{Männer}} > \text{Kyn}_{\text{Frauen}}$ ) zu erkennen ( $T=4,9^{***}; p<.001$ ). Der BMI stellte hier *keine* signifikante Kovariate dar ( $F_{\text{BMI}}=3,9$  ns;  $p=.051$ ).

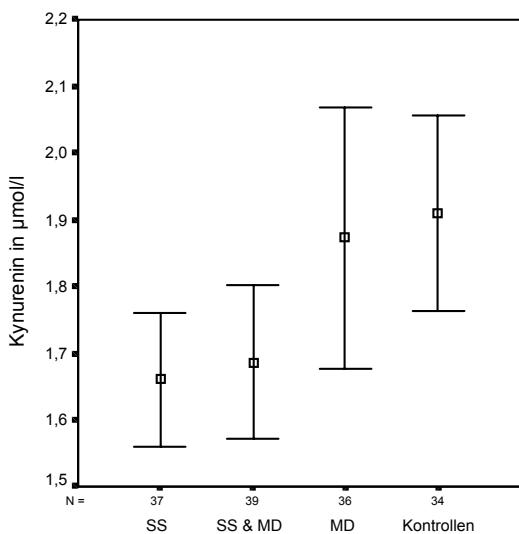


Diagramm 36: Kynurenin im Gruppenvergleich  
(95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert)

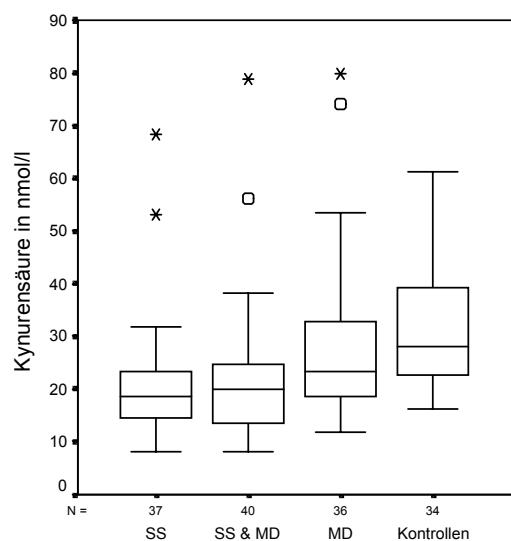


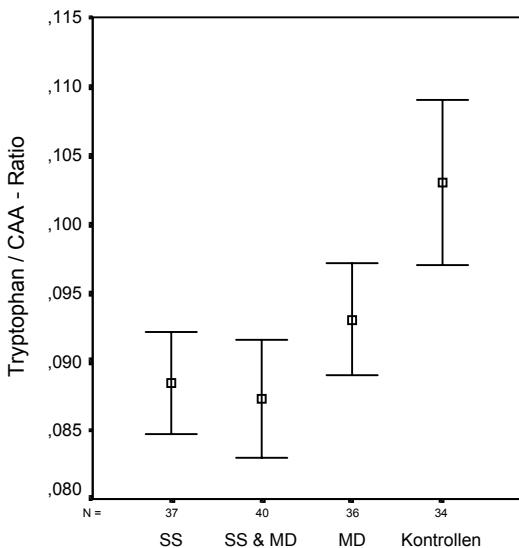
Diagramm 37: Kynurensäure im Gruppenvergleich (Boxplot) [° = Ausreißer; \* = Extremwerte]

Die **Kynurensäure** (Kynsre) - mit Werten zwischen 8,0 und 80,0 nmol/l - wies aufgrund einiger Ausreißer *keine* Normalverteilung auf. Hier lagen die **Ergebnisse der Somatisierer** mit oder ohne Depression deutlich **unter denen der Gesunden und** (wenn auch nicht so ausgeprägt) unter denen **der Depressiven** (Tab. 17; Dia. 37). Ein signifikanter *Geschlechterunterschied* konnte wieder nur in Gruppe B ( $\text{Kynsre}_{\text{Männer}} > \text{Kynsre}_{\text{Frauen}}$ ) gefunden werden ( $U=43,0^{***}; p=.001$ ). Bei einer Kovarianzanalyse, wieder nur als orientierende Rechnung, da die Kynurensäure nicht normalverteilt war, entpuppte sich der *BMI auch hier als Kovariate* ( $F_{\text{BMI}}=10,2^{**}; p=.002$ ); dabei blieben die Gruppenunterschiede wieder auf höchst signifikantem Niveau bestehen ( $F_{\text{Gruppe}}=7,1^{***}; p<.001$ ). Auf den *Alkoholkonsum als Kovariate* wurde bereits im Kap. 5.1.2 hingewiesen [erhöhte Kynurensäure-Werte bei den Vieltrinkern bei Betrachtung des Krankenkollektivs ( $N=113$ ): Kruskal-Wallis- $\chi^2=12,8^{**}; p=.005$ ].

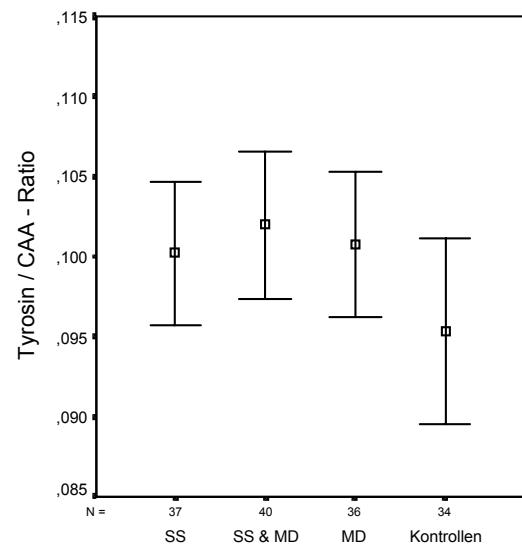
### 5.5.1.6 Abgeleitete Indizes

Es folgen verschiedene Ratios, aus denen einige zusätzliche Informationen abgeleitet werden können:

Die **Tryptophan/CAA-Ratio** = [Trp] / [Val] + [Leu] + [Ile] + [Phe] + [Tyr], ein Index für die Verfügbarkeit von Tryptophan und damit von 5-HT (Serotonin) für das Gehirn. Die Werte waren in allen vier Gruppen normalverteilt und lagen insgesamt zwischen 0,066 und 0,140. Wir fanden bei diesem Parameter eine **ausgeprägte Erniedrigung in allen klinischen Gruppen, für die** beiden **Somatisierer**-Gruppen **mehr noch als für die rein Depressiven** (Tab. 17; Dia. 38). Im T-Test ergaben sich *keine Geschlechterunterschiede* in den einzelnen Gruppen. Der *BMI* stellte sich auch hier als *Kovariate* ( $F_{\text{BMI}}=11,3^{***}$ ;  $p=.001$ ) heraus, der die Signifikanz der Gruppenunterschiede jedoch nicht wesentlich schmälerte ( $F_{\text{Gruppe}}=7,3^{***}$ ;  $p<.001$ ).



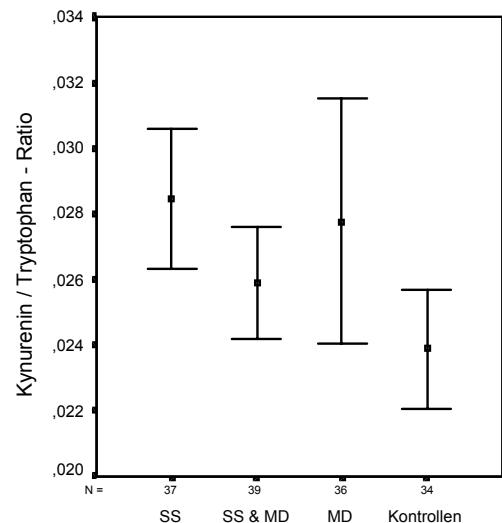
**Diagramm 38: Tryptophan/CAA-Ratio im Gruppenvergleich (95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert)**



**Diagramm 39: Tyrosin/CAA-Ratio im Gruppenvergleich (95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert)**

Die **Tyrosin/CAA-Ratio** = [Tyr] / [Trp] + [Val] + [Leu] + [Ile] + [Phe] indiziert die Verfügbarkeit von Tyrosin bzw. Noradrenalin (Tyr als Precursor von NA) für's Gehirn. Bei dieser ebenfalls normalverteilten Ratio (Range: 0,063 - 0,135) ergaben sich **keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den vier Gruppen** (Tab. 17; Dia. 39). Im T-Test fanden sich *auch keine Geschlechterunterschiede* in der Gesamtstichprobe ( $T=-0,8$  ns;  $p=.408$ ). Zur Erinnerung sei noch einmal erwähnt, dass *Sexualhormone einnehmende Frauen* signifikant *niedrigere Tyrosin- und Tyrosin/CAA-Ratio-Werte* aufwiesen (Kap. 5.1.3).

Die **Kynurenin/Tryptophan-Ratio** gilt schließlich als Indikator des Zytokin- (z.B. IFN- $\gamma$ - oder TNF- $\alpha$ -)induzierten Katabolismus von Tryptophan zu Kynurenin bzw. als *Schätzer für die Aktivität der Indolamin 2,3-Dioxygenase*, dem Schlüsselenzym des Tryptophan-Katabolismus. Hier waren die **Werte der reinen Somatisierer signifikant höher als die der**



**Diagramm 40: Kynurenin/Tryptophan-Ratio im Gruppenvergleich (95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert)**

**Kontrollen** (Tab. 17 und Dia. 40). Die Ergebnisse der Depressiven (mit und ohne Somatisierung) waren erhöht, erreichten jedoch nicht Signifikanzniveau. *Geschlechterunterschiede* lagen ausschließlich in der Gruppe B vor ( $\text{Kyn/Trp-Ratio}_{\text{Männer}} > \text{Kyn/Trp-Ratio}_{\text{Frauen}}$ ;  $T=2,5^*$ ;  $p=.015$ ). Der BMI erwies sich bei einer Kovarianzanalyse *nicht* als signifikante Kovariate ( $F_{\text{BMI}}=1,0$  ns;  $p=.322$ ).

### 5.5.2 Interkorrelationen der Aminosäuren und assoziierter Parameter

In Tab. 18 sind Interkorrelationen der Aminosäure-Parameter angegeben. Auch hier gilt: Kranke in der oberen Zeile; Gesunde in der jeweils unteren; grau unterlegt heißt nicht-parametrisch, ansonsten sind die Ergebnisse normalverteilt. Es handelt sich bei den zahlreichen, z.T. ausgeprägten Assoziationen natürlich überwiegend um *nicht-kausale* Zusammenhänge, sondern meist um eine biologische Koexistenz bestimmter Befunde:

	Tyr	Val	Leu	Ile	Summe BCAA	Phe	Kyn	Kynsre	Trp/CAA - Ratio	Tyr/CAA - Ratio	Kyn/Trp - Ratio
Tryptophan (Trp)	.71*** .18	.55*** .13	.67*** .59***	.60*** .46**	.64*** .44**	.65*** .41*	.27** .36*	.16 .04	.49*** .76***	.29** .15	-.38*** -.41*
Tyrosin (Tyr)	1.00	.62*** .53***	.76*** .40*	.77*** .59***	.75*** .55***	.77*** .48**	.27** .53***	.19* .24	-.05 -.29	.67*** .83***	-.20* .33
Valin (Val)		1.00	.80*** .59***	.76*** .70***	.94*** .86***	.66*** .45**	.18 .29	.12 .16	-.33*** -.44**	-.07 .14	-.20* .18
Leucin (Leu)			1.00	.85*** .83***	.94*** .90***	.76*** .78***	.40*** .26	.22* -.02	-.25** -.02	.10 -.14	-.03 .20
Isoleucin (Ile)				1.00	.91*** .93***	.74*** .58***	.19* .31	.06 .25	-.30*** -.16	.17 .08	-.23* -.06
Summe BCAA					1.00	.76*** .68***	.27** .32	.12 .13	-.32*** -.23	.04 .02	-.16 -.03
Phenylalanin (Phe)						1.00	.15 .33	.12 .13	-.17 -.12	.22* .08	-.30*** -.02
Kynurenin (Kyn)							1.00	.46*** .56***	.04 .12	.12 .40*	.77*** .69***
Kynurensäure (Kynsre)								1.00	.08 -.06	.19 .18	.30*** .58***
Tryptophan/CAA-Ratio									1.00	.21* -.28	-.25** -.46**
Tyrosin/CAA-Ratio										1.00	-.08 .47**

#### Erläuterungen:

**Obere Reihe:** Klinische Gruppen (Gruppe A - C: n = 113) - **Untere Reihe:** Gesunde Kontrollen (Gruppe D: n = 34)

**Ohne farbige Unterlegung:** Korrelationen für normalverteilte Parameter → Korrelationen nach Pearson

**Grau unterlegt:** Korrelationen für nicht-parametrisch verteilte Werte → Korrelationen nach Spearman Rank

**Signifikanzniveaus:** kein Stern = nicht signifikant; \* = signifikant ( $p \leq .05$ ); \*\* = sehr signifikant ( $p \leq .01$ );

\*\*\* = höchst signifikant ( $p \leq .001$ )

**Tabelle 18: Interkorrelationen der Aminosäuren und assoziierter Variablen**

### **5.5.3 Korrelationen mit allgemeinen Blutparametern**

Es liegt nahe, dass sich signifikante Korrelationen zwischen **Gesamteiweiß** und Aminosäure-Parametern fanden, jedoch **nur im Patientenkollektiv**, nicht in der Kontrollgruppe. Im einzelnen korrelierte das Gesamteiweiß mit **Tryptophan** ( $r=.21^*$ ), **Valin** ( $r=.27^{**}$ ), **Leucin** ( $r=.24^*$ ), **Isoleucin** ( $r=.26^{**}$ ) und entsprechend mit der **Summe der BCAA** ( $r=.28^{**}$ ).

Beim **Gesamt-Cholesterin** fand sich eine leichte (negative) Korrelation zur **Tryptophan/CAA-Ratio**, wieder nur **für die Kranken** ( $r=-.20^*$ ), auch für die Gesamtstichprobe ( $r=-.26^{***}$ ), nicht aber für die Kontrollen.

### **5.5.4 Korrelationen der Aminosäuren zu immunologischen Parametern**

Insgesamt ergaben sich relativ **schwache Assoziationen**: Bei den **Kranken** ergaben sich signifikante Korrelationen zwischen dem **IL-1RA** und **Valin** ( $r=.24^*$ ), **Phenylalanin** ( $r=.32^{***}$ ) sowie der **Summe der BCAA** ( $r=.20^*$ ), zwischen **IL-6** und **Tryptophan** ( $r=.28^{**}$ ), **Tyrosin** ( $r=.23^*$ ), **Leucin** ( $r=.23^*$ ), **Phenylalanin** ( $r=.23^*$ ) und der **Tyrosin/CAA-Ratio** ( $r=.19^*$ ), zwischen dem **sIL-6R** und **Valin** ( $r=.19^*$ ) und der **Tryptophan/CAA-Ratio** ( $r=-.28^{**}$ ), weiter zwischen **CC16** und **Leucin** ( $r=-.28^{**}$ ), **Phenylalanin** ( $r=-.25^{**}$ ), den **BCAA** ( $r=-.20^*$ ) und **Kynurenin** ( $r=-.21^*$ ) sowie zwischen **sCD8** und **Phenylalanin** ( $r=.21^*$ ) sowie **DPP-IV** und **Valin** ( $r=.23^*$ ). Bei den **Gesunden** korrelierte nur **IL-6** mit **Valin** ( $r=.42^*$ ), **Leucin** ( $r=.55^{***}$ ), **Isoleucin** ( $r=.57^{***}$ ), den **BCAA** ( $r=.54^{***}$ ), **Phenylalanin** ( $r=.52^{**}$ ) und der **Kynurensäure** ( $r=.34^*$ ) und **sCD8** mit **Kynurenin** ( $r=-.41^*$ ).

### **5.5.5 Beziehung zu soziodemographischen Variablen**

Einige Aminosäuren zeigten **im Krankenkollektiv leicht negative Korrelationen zum Alter**: **Tryptophan** ( $r=-.35^{***}$ ), **Tyrosin** ( $r=-.19^*$ ), **Isoleucin** ( $r=-.23^*$ ), **Phenylalanin** ( $r=-.19^*$ ), die **Tryptophan/CAA-Ratio** ( $r=-.25^{**}$ ), die **Summe der BCAA** ( $r=-.19^*$ ) und die **Kynurenin/Tryptophan-Ratio** ( $r=.21^*$ ).

Zur **Körpergröße** fanden sich **bei den Patienten** (nicht jedoch den Gesunden) leichte positive Korrelationen von **Tryptophan** ( $r=.19^*$ ), **Leucin** ( $r=.20^*$ ) und **Isoleucin** ( $r=.25^{**}$ ).

Weiter fanden sich **zahlreiche positive Korrelationen zwischen dem BMI und verschiedenen Aminosäuren sowohl bei den Kranken, als auch den Kontrollen** (vgl. den wiederholt beschriebenen Befund des BMI als Kovariate bei sehr vielen Aminosäure-Spiegeln): **Tyrosin** (Kranke:  $r=.39^{***}$ ; Gesunde:  $r=.50^{**}$ ), **Valin** (Kranke:  $r=.26^{**}$ ; Gesunde:  $r=.36^*$ ), **Leucin** (Kranke:  $r=.37^{***}$ ; Gesunde:  $r=.50^{**}$ ), **Isoleucin** (Kranke:  $r=.33^{***}$ ; Gesunde:  $r=.64^{***}$ ), **Summe der BCAA** (Kranke:  $r=.33^{***}$ ; Gesunde:  $r=.54^{***}$ ), **Phenylalanin** (Kranke:  $r=.33^{***}$ ; Gesunde:  $r=.43^*$ ), **nicht** dagegen für **Tryptophan** (Kranke:  $r=.06$ ; Gesunde:  $r=.15$ ). Nur für das Krankenkollektiv signifikant korreliert war die **Tyrosin/CAA-Ratio** (Kranke:  $r=.26^{**}$ ; Gesunde:  $r=.23$ ) und zugleich negativ assoziiert war die **Tryptophan/CAA-Ratio** (Kranke:  $r=-.32^{***}$ ; Gesunde:  $r=-.24$ ).

Weiterhin führten wir Kovarianzanalysen durch zur Untersuchung der Frage, ob **Alkohol** jeweils eine signifikante **Kovariate** darstellt: Die Frage beantwortete sich mit ja für **Tyrosin** ( $F_{\text{Alkohol}}=9,1^{**}$ ;  $p=.003$ ), **Valin** ( $F_{\text{Alkohol}}=5,5^*$ ;  $p=.021$ ), **Isoleucin** ( $F_{\text{Alkohol}}=11,1^{***}$ ;  $p=.001$ ), **Leucin** ( $F_{\text{Alkohol}}=6,8^{**}$ ;  $p=.010$ ), entsprechend auch die **BCAA** ( $F_{\text{Alkohol}}=8,3^{**}$ ;  $p=.005$ ) und (im Sinne einer Annäherungsrechnung, da nur beinahe normalverteilt) für die **Kynurensäure** ( $F_{\text{Alkohol}}=6,0^*$ ;  $p=.015$ ), **nicht** jedoch für **Tryptophan** ( $F_{\text{Alkohol}}=0,8$  ns;  $p=.369$ ) und **Phenylalanin** ( $F_{\text{Alkohol}}=1,3$  ns;

$p=.252$ ). Das Kriterium des signifikanten Gruppenunterschieds blieb doch so nach Einbeziehung der Kovariate Alkohol bei allen Aminosäuren mit Ausnahme von Tyrosin ( $p=.051$ ) erhalten.

Was eine Erhöhung bestimmter Aminosäure-Parameter bei **Z.n. Entzündung** betrifft, s. Kap. 5.1.4.2.

### **5.5.6 Zusammenhang mit psychometrischen Variablen**

Betrachten wir zunächst die wichtigsten Korrelationen für das **Krankenkollektiv** (weitere Assoziationen finden sich im Anhang<sup>168</sup>): **SSI** und **SOMS-2** korrelierten beide mit  $r=-.25^{**}$  mit der **Tryptophan/CAA-Ratio**, der **BDI** zeigte signifikante positive **Assoziationen zu mehreren Aminosäuren** (*Tryptophan*:  $r=.25^{**}$ ; *Tyrosin*:  $r=.33^{***}$ ; *Valin*:  $r=.34^{***}$ ; *Leucin*:  $r=.30^{***}$ ; *BCAA*:  $r=.31^{***}$ ; *Phenylalanin*:  $r=.26^{**}$ ), ebenso - entsprechend negativ - die **FPI-1-Lebenszufriedenheit** (*Tryptophan*:  $r=-.24^*$ ; *Tyrosin*:  $r=-.25^*$ ; *Valin*:  $r=-.33^{**}$ ; *Leucin*:  $r=-.31^{**}$ ; *Isoleucin*:  $r=-.26^*$ ; *BCAA*:  $r=-.33^{**}$ ; *Phenylalanin*:  $r=-.33^{**}$ ), sowie - positiv - die **SCL-4-Depressivität** (zu *Tryptophan*:  $r=.21^*$ ; *Tyrosin*:  $r=.19^*$ ; *Valin*:  $r=.28^{**}$ ; *Leucin*:  $r=.27^{**}$ ; den *BCAA*:  $r=.27^{**}$  und *Kynurenin*:  $r=.21^*$ ). Es fanden sich aber **keine** signifikanten Verbindungen der Aminosäuren zu den FPI-8-Körperbeschwerden oder zur SCL-1-Somatisierung.

Bei den **Gesunden** ergaben sich als wichtige signifikante Korrelationen<sup>169</sup> solche zwischen **SSI** und *Valin* ( $r=-.44^{**}$ ), *Leucin* ( $r=-.35^*$ ), *Isoleucin* ( $r=-.35^*$ ) und entsprechend den *BCAA* ( $r=-.41^*$ ), zwischen **BDI** und (im Vergleich zu den Kranken nur) *Tyrosin* ( $r=.42^*$ ) sowie der *Tyrosin/CAA-Ratio* ( $r=.38^*$ ) und zwischen der **SCL-1-Somatisierung** und *Tyrosin* ( $r=.43^*$ ), *Isoleucin* ( $r=.38^*$ ) sowie *Phenylalanin* ( $r=.36^*$ ). *Keine* wesentlichen Assoziationen fanden sich hingegen zwischen den Aminosäureparametern und der FPI-1-Lebenszufriedenheit, den FPI-8-Körperbeschwerden und der SCL-4-Depressivität.

## **5.6 Differenzierung verschiedener Krankheitsschweregrade**

### **5.6.1 Somatisierungsstörung versus Somatisierungs-Syndrom**

Es kommt die Frage auf, ob Unterschiede zwischen den 25 Personen mit dem **Vollbild einer Somatisierungsstörung** und den 52 mit einem „einfachen“ Somatisierungs-Syndrom bestehen:

Eine gemeinsame Untersuchung der Gruppen A und B (zur Erreichung einer ausreichend hohen Fallzahl) wäre aufgrund beschriebener Überschneidungen statistisch unkorrekt. Bei isolierter Betrachtung der **Gruppe A (reine Somatisierer ohne Depression)** ist aber die Fallzahl der Probanden mit Somatisierungsstörung sehr gering ( $n=10$ ). Hier fanden sich **keinerlei signifikante Unterschiede bei immunologischen wie Aminosäure-Parametern zwischen den Patienten mit Somatisierungsstörung und denen mit Somatisierungs-Syndrom** ( $n=27$ ).

Wohl aber in *Gruppe B (Somatisierer mit Depression)*: die *Aminosäure-Mittelwerte für die Vollsomatisierer* ( $n=15$  im Gegensatz zu 25 Patienten mit Somatisierungs-Syndrom) waren hier höher [*Tyrosin* ( $T=3,7^{***}$ ;  $p=.001$ ), *Valin* ( $T=1,9$ ;  $p=.069$ ; Tendenz), *Tryptophan* ( $T=2,5^*$ ;  $p=.015$ ), *Phenylalanin* ( $T=2,8^{**}$ ;  $p=.009$ ), *Isoleucin* ( $T=2,2^*$ ;  $p=.033$ ), *Leucin* ( $T=2,0^*$ ;  $p=.050$ ), die *Tyrosin/CAA-Ratio* ( $T=2,0$ ;  $p=.052$ ; Tendenz) und die *BCAA* ( $T=2,1^*$ ;  $p=.044$ )], die *Kynurenin/Tryptophan-Ratio* ( $T=-3,0^{**}$ ;  $p=.005$ ) niedriger. Eine Erklärung liegt wohl darin, dass die Vollsomatisierer eher schwerer depressiv waren mit entsprechend höheren BDI-Werten [ $M$  ( $SD$ ) = 31,6 (7,1) versus 27,8 (7,4)], höheren SCL-Depressivitäts-Scores [2,28 (0,56) versus 2,13 (0,67)] und geringerer FPI-Lebenszufriedenheit [1,53 (0,74) versus 2,52 (1,33)]. Auch hier stellt sich also die Frage, welchen Einfluss u.U. jeweils das Ausmaß von Depression und/oder Somatisierung auf die Aminosäurespiegel hat. Seitens der *immunologischen Parameter* ergaben sich in Gruppe B *höhere sIL-6R-Werte bei den Patienten mit (voller) Somatisierungsstörung* im Vergleich zu denen, die nur die Kriterien für ein Somatisierungs-Syndrom erfüllten [Mann-Whitney-U=88,0\*\*;  $p=.005$ ; Vollbild: Median (1./3. Quartil) = 122,2 ng/ml (86,6/147,5) - Syndrom: 88,5 ng/ml (68,7/107,1)]. Sonst ergaben sich keine weiteren immunologischen Unterschiede.

## **5.6.2 Unterscheidung verschiedener Schweregrade der Depression**

Leider war es retrospektiv z.T. nicht mehr möglich, zu eruieren, welche PatientInnen die *Kriterien für eine Melancholie* erfüllten. Zudem ist der Anteil schwer melancholisch-depressiver Patienten in einer psychosomatischen Klinik wie Roseneck im Vergleich zu psychiatrischen Abteilungen verhältnismäßig gering.

Wählen wir einen willkürlich festgelegten Cut-off BDI-Wert von 27, um zwischen PatientInnen mit eher mittelschwerer bis schwerer Major Depression (***BDI ≥ 27***) und solchen mit einer eher leicht- bis mittelgradigen Major Depression (***BDI 15 - 26***) zu unterscheiden, so gibt es in der ***Gruppe C (reine MD ohne SS)*** 13 schwer-depressive und 23 nicht-schwer-depressive Patienten. Als signifikante Unterschiede finden sich dann ***erhöhte IL-1RA-Werte bei den schwer Depressiven*** [Median (1./3. Quartil) = 0,180 ng/ml (0,095/0,270) versus 0,090 ng/ml (0,050/0,170);  $U=76,0^*$ ;  $p=.015$ ] sowie ***erhöhte Summenwerte der Faktoren*** (also vermehrtes Krankheitsverhalten) [ $T=2,7^*$ ;  $p=.012$ ;  $M$  ( $SD$ ) = 34,4 (11,3) versus 25,4 (8,8)]. ***Erhöhte, aber nicht signifikant erhöhte Werte*** zeigen sich bei den ***Leukozyten*** [ $T=1,6$  ns;  $p=.121$ ;  $M$  ( $SD$ ) = 8,22 tsd/ $\mu$ l (2,48) gegenüber 7,01 (1,29)], beim ***sCD8*** [ $T=1,7$  ns;  $p=.106$ ; 457,9 U/ml (155,1) versus 370,9 (148,9)], beim ***IL-6*** [ $U=110,0$  ns;  $p=.193$ ; Median (Quartile) = 4,69 pg/ml (1,75/10,08) gegenüber 2,26 (1,39/3,99)] und beim ***sIL-6R*** [ $U=126,0$  ns;  $p=.439$ ; Median (Quartile) = 96,0 ng/ml (68,5/134,0) versus 83,1 (78,0/103,2)]. ***CC16 war absolut, jedoch nicht signifikant erniedrigt*** [ $T=-0,6$  ns;  $p=.535$ ;  $M$  ( $SD$ ) = 18,2 ng/ml (9,8) versus 20,4 ng/ml (10,6)]. Die ***Aminosäure-Werte*** waren ***zwischen den beiden Gruppen vergleichbar***, mit tendenziell etwas höheren Werten bei den schwerer Depressiven.

## **6 Diskussion**

### **6.1 Kurzfassung der Ergebnisse**

Die aus **147 ProbandInnen** zwischen 19 und 69 Jahren bestehende Gesamtstichprobe unterteilte sich in **4 Gruppen**: **Gruppe A**: 37 PatientInnen mit **Somatisierungs-Syndrom (SS)**; **Gruppe B**: 40 mit **Somatisierungs-Syndrom und Major Depression (SS und MD)**; **Gruppe C**: 36 ProbandInnen mit **Major Depression (MD)**, aber ohne Somatisierungs-Syndrom und **Gruppe D**: 34 **Kontrollpersonen**, die weder an einer Major Depression noch einem Somatisierungs-Syndrom litten. Die Gruppen unterschieden sich *nicht* hinsichtlich des durchschnittlichen Alters (im Mittel 41,3 Jahre) und der Geschlechterverteilung (durchschnittlich 66% Frauen). Die **BMI**-Werte waren in den beiden Somatisierungsgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht ( $p<.05$ ), in den drei klinischen Gruppen untereinander jedoch vergleichbar.

In den Subskalen der verschiedenen **psychometrischen Tests** (FPI-R, SCL-90-R) erwiesen sich die **Probanden mit beiden Störungen** (SS und MD) allgemein als *am kränksten*, gefolgt von den Patienten mit nur einer der beiden Indexstörungen. **Somatoforme Störungen und Depressionen** waren jeweils alleine oder auch in Kombination mit einem vergleichbar **erhöhten Gesamtausmaß des Krankheitsverhaltens** verbunden (SAIB, Arztrating), wenn sich beide Störungen auch inhaltlich hinsichtlich Attributionen und Kognitionen unterschieden. Lediglich *bei den schwerer Depressiven* in Gruppe C mit einem  $BDI \geq 27$  fanden sich *erhöhte Summenwerte der Faktoren*. **Übergewichtige** mit einem  **$BMI > 30 \text{ kg/m}^2$**  zeigten sich **durchwegs kräcker**, was sich u.a. in durchschnittlich höheren, d.h. *pathologischeren Werten in den SCL-Subskalen Somatisierung* ( $p<.05$ ), *Depressivität* ( $p<.05$ ), *Phobische Angst* ( $p<.01$ ), *Psychotizismus* ( $p<.05$ ), *Generelle Symptomatik* ( $p<.05$ ) und *Beschwerdenzahl* ( $p<.05$ ) wiederholte. Entsprechend fanden sich zahlreiche signifikant-positive Korrelationen zwischen BMI und verschiedenen SCL-Skalen, z.B. SCL-1-Somatisierung (Kranke:  $r=.27^{**}$ <sup>170</sup>; Kontrollen:  $r=.59^{***}$ ), weniger stark SCL-4-Depressivität (Kranke:  $r=.22^*$ ; Gesunde:  $r=.22$  ns).

#### **Allgemeine Blutparameter:**

Im Rahmen unserer Untersuchungen ergaben sich signifikant **erhöhte Leukozyten**-Konzentrationen **in allen Patientengruppen** ( $p<.001$ ), darüber hinaus konnten *höhere Leukozytenwerte bei Rauchern* ( $p<.001$ ) sowie ein *Leukozyten-Anstieg mit zunehmendem Koffeinkonsum* ( $p<.01$ ) festgestellt werden.

Weiter fanden sich zwar **erhöhte BKS-Werte bei den Depressiven** mit oder ohne Somatisierungs-Syndrom ( $p<.01$ ), die **BKS-Gruppenunterschiede könnten** aber (im Sinne einer Kovarianzanalyse als Annäherungsrechnung) **hinreichend durch den BMI** ( $p<.001$ ) **erklärt werden**. BMI und BKS korrelierten bei den Kranken leicht positiv ( $r=.30^{**}$ )<sup>171</sup>.

Das **Gesamteiweiß** wies signifikant **erhöhte Werte bei den Patienten mit beiden Störungen** auf ( $p=.001$ ), während sich die anderen Gruppen voneinander *nicht* unterschieden. *Frauen mit Sexualhormon-Einnahme* hatten *erniedrigte Eiweiß-Werte* ( $p<.01$ ).

Beim **Bilirubin** fanden sich **in allen klinischen Gruppen höhere Werte als in der Kontrollgruppe** ( $p<.05$ ), übrigens *mit höheren Werten für Männer* als für Frauen [Krankenkollektiv:  $p<.001$ ; Gesunde:  $p<.01$ ], die klinischen Gruppen untereinander unterschieden sich nicht. *Frauen, die Sexualhormone einnahmen*, hatten *niedrigere Werte* ( $p<.001$ ) als die anderen Frauen.

**Keine Gruppenunterschiede** ergaben sich für **Hämatokrit** ( $p=.236$ ), **Hämoglobin** ( $p=.163$ ) und das **Gesamtcholesterin** ( $p=.287$ ), wobei sich für letzteres tendenziell höhere Werte bei den Kranken ergaben, außerdem *erhöhte Werte bei höherem Alkoholkonsum* ( $p<.05$ ), zudem eine positive Korrelation mit dem *Alter* (Kranke:  $r=.35***$ ; Gesunde:  $r=.58***$ ) und - bei den Kranken und in der Gesamtstichprobe - auch eine leicht positive mit dem *BMI* (Kranke:  $r=.27**$ ; Gesamtstichprobe:  $r=.28***$ ).

### **Immunologische Parameter:**

Die Serum-**IL-1RA**-Konzentrationen waren **in allen Patientengruppen signifikant höher** als in der Kontrollgruppe ( $p<.01$ ), die Krankengruppen unterschieden sich untereinander aber *nicht*. Bei den Kranken fand sich jedoch eine prominente Korrelation zum BMI ( $r=.48***$ ). Und bei der Durchführung einer Kovarianzanalyse (wieder als Annäherung, da keine Normalverteilung vorlag) könnten die **IL-1RA-Gruppenunterschiede auch hier durch den BMI** ( $p=.001$ ) erklärt werden. **IL-1RA** war bei den Kranken zudem leicht positiv mit der Leukozytenzahl ( $r=.26**$ ) und der **BKS** ( $r=.25**$ ) assoziiert. Während sich für die Kranken *keine* Korrelationen zwischen **IL-1RA** und psychometrischen Parametern ergaben, fanden sie sich bei den Gesunden zwischen **IL-1RA** und dem **SSI** ( $r=.49**$ ), dem **SOMS-2** ( $r=.34*$ ) und der **FPI-2-Sozialen Orientierung** ( $r=.49**$ ).

**Für (reine) Somatisierungs-Patienten** ergaben sich signifikant **niedrigere Serum-IL-6-Werte** ( $p<.05$ ) und **höhere Serum-sIL-6R-Werte** ( $p<.05$ ) im Vergleich zu Gesunden und Depressiven. **IL-6 korrelierte im Krankenkollektiv** leicht positiv mit dem **BDI** ( $r=.29**$ ) und dem **BMI** ( $r=.21*$ ). In den drei klinischen Gruppen zeigte **IL-6** weiter eine Reihe schwach linearer Abhängigkeiten mit psychopathologischen Variablen wie der **FPI-1-Lebenszufriedenheit** ( $r=-.28**$ ), der **FPI-N-Emotionalität** ( $r=.27**$ ), der **SCL-2-Zwanghaftigkeit** ( $r=.26**$ ) und der **SCL-4-Depressivität** ( $r=.24*$ ). Bei den Gesunden ergaben sich für **IL-6** Verbindungen zur **FPI-4-Gehemmtheit** ( $r=.38*$ ) und der **Summe des Arztratings** ( $r=-.45**$ ). Der **sIL-6R korrelierte** (nur bei den Kranken) leicht positiv mit dem **SSI** ( $r=.20*$ ) und leicht negativ mit der **FPI-6-Aggressivität** ( $r=-.28**$ ) und dem **SCL-12-Stress-Index** ( $r=-.22*$ ).

Beim **IL-8**, das bei 84 der 147 Versuchspersonen unterhalb der Nachweisgrenze von 0,5 pg/ml lag, konnten **keine signifikanten Gruppenunterschiede** ( $p=.611$ ) festgestellt werden.

Ein eindrucksvolles Ergebnis ergab sich für das Serum-**CC16**, welches **bei** Patienten mit **Major Depression** auf höchst signifikanter Ebene **niedriger** im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu Patienten mit Somatisierungs-Syndrom lag. **Gesunde** zeigten **mittlere Werte**, Patienten mit **Somatisie-**

**rungs-Syndrom** (mit oder ohne Depression) **höchste Werte** (ANOVA-F=13,5\*\*\*; p<.001). Zudem fand sich hier *unter den Kranken eine bedeutsame positive Korrelation zum SSI* ( $r=.46^{**}$ ), schwächer zum SOMS-2 ( $r=.26^{**}$ ), jeweils eine schwach negative hingegen zum BMI ( $r=-.21^*$ ), zur SCL-4-Depressivität ( $r=-.19^*$ ) und der Leukozytenzahl ( $r=-.26^{**}$ ). Eine Kovarianzanalyse stellte hier zwar den *BMI als signifikante Kovariate* heraus ( $p<.01$ ), das Ausmaß der CC16-Gruppenunterschiede verstärkte sich aber im Rahmen dieser Rechnung sogar ( $p<.001$ ). Darüber hinaus wurde *mit steigendem Koffeinkonsum ein Abfall der CC16-Werte deutlich* ( $p<.01$ ).

Beim **LIF-R** war **kein relevanter Gruppenunterschied** festzustellen ( $p=.143$ ). Für die Gesamtstichprobe fanden sich aber *höhere Werte bei den Männern* im Vergleich zu den Frauen ( $p<.05$ ). *Frauen, die Sexualhormone einnahmen*, hatten wieder *niedrigere LIF-R-Werte* als solche, die dies nicht taten ( $p<.01$ ).

Das Serum-**sCD8** war *bei Nur-Major-Depressiven* deutlich *erhöht* verglichen mit allen anderen Gruppen. Die *reinen Somatisierer* hatten im Vergleich zu den Gesunden signifikant *erniedrigte sCD8-Werte*, *Gesunde* wie auch *Patienten mit beiden Störungen* nahmen eine *Mittelposition* ein (ANOVA-F=7,9\*\*\*; p<.001). Entsprechend ergab sich *im Krankenkollektiv* eine leichte, aber signifikant positive Korrelation zum BDI ( $r=.28^{**}$ ) und eine negative zum SSI ( $r=-.24^{**}$ ). Zudem war *bei einer Anlage zu allergischen Erkrankungen sCD8 signifikant erhöht* ( $p<.05$ ).

Bei der **Dipeptidyl-Peptidase IV (DPP-IV)** fanden sich **keine signifikanten Gruppenunterschiede** ( $p=.305$ ), die *Major Depressiven* zeigten aber *tendenziell niedrigere Ergebnisse*. Die *Mittelwerte der Männer* lagen im Untersuchungskollektiv zudem *über denen der Frauen* ( $p<.001$ ). Die *DPP-IV* zeigte im Krankenkollektiv außerdem eine leicht- bis mittelgradige negative Assoziation zur *BKS* ( $r=-.36^{***}$ ).

Insgesamt fanden sich nur *wenige signifikante und* darüber hinaus auch *nur geringradige Interkorrelationen zwischen den immunologischen Variablen*: *sCD8* war *im Krankenkollektiv* leicht positiv mit dem *IL-1RA* ( $r=.24^{**}$ ) und *IL-6* ( $r=.29^{**}$ ) sowie leicht negativ mit dem *sIL-6R* ( $r=-.19^*$ ) korreliert. Ansonsten fanden sich bei den Kranken nur minimale Korrelationen zwischen *IL-6* und *IL-1RA* ( $r=.22^*$ ) sowie zwischen dem *sIL-6R* und der *DPP-IV* ( $r=.24^*$ ).

### Aminosäure-Parameter:

Die **Tryptophan**-Plasmaspiegel waren verglichen mit den Gesunden **in allen klinischen Gruppen erniedrigt** ( $p<.001$ ) mit einer **starken Reduktion bei den reinen Somatisierern** und einer **mittlergradigen Erniedrigung bei den Depressiven mit oder ohne Somatisierung**, mit insgesamt eher **höheren Werten bei den Männern**.

Das Plasma-**Tyrosin** war **bei den reinen Somatisierern erniedrigt**, wohingegen die Ergebnisse für Depressive (mit und ohne SS) und Kontrollpersonen vergleichbar waren ( $p<.05$ ).

**Verzweigtkettige Aminosäuren (BCAA):** Dem Tyrosin ähnlich verhielten sich die **Valin**-Werte ( $p<.001$ ): **Patienten mit reinem Somatisierungs-Syndrom** hatten signifikant **niedrigere Werte** als die Patienten aller anderen Gruppen, auch fanden sich **niedrigere Valin-Werte bei den rein De-**

**pressiven** verglichen mit den Kontrollen, während sich Probanden mit beiden Störungen *nicht* von den Kontrollen unterschieden. **Leucin** ähnelte in seinem Verteilungsmuster dem Tryptophan ( $p<.001$ ): **Höchste Werte** wurden *bei den Kontrollen* gemessen, **mittlere bei den depressiven Probanden** (mit oder ohne SS) und **niedrigste bei den „Nur-Somatisierer“**. **Isoleucin** war schließlich **in allen klinischen Gruppen reduziert** ( $p<.001$ ). Bei der **Summe der BCAA**, d.h. [Val] + [Leu] + [Ile], lagen im Vergleich zu allen anderen Gruppen **reduzierte Werte in der Gruppe der reinen Somatisierer** vor und im Vergleich zu den Kontrollen **geringgradig erniedrigte Werte in der reinen Depressionsgruppe** ( $p<.001$ ) mit wieder jeweils **höheren Werten bei den Männern** im Vergleich zu den Frauen.

**Phenylalanin** verhielt sich wiederum dem Tyrosin ähnlich, d.h. es war **bei reinen Somatisierern erniedrigt**, wogegen die Ergebnisse für Depressive und Kontrollpersonen vergleichbar waren ( $p<.01$ ).

Die **Tryptophan/CAA-Ratio** als Index für die Tryptophan- (und damit Serotonin-)Verfügbarkeit war **in allen klinischen Gruppen deutlich erniedrigt**, *für* beide **Somatisierer**-Gruppen **mehr noch als für die rein Depressiven** ( $p<.001$ ). Bei der **Tyrosin/CAA-Ratio** als Index für die Tyrosin- (bzw. Noradrenalin-)Verfügbarkeit für's Gehirn ergaben sich hingegen **keine signifikanten Unterschiede zwischen den vier Gruppen** ( $p=.238$ ). Weiter wiesen Sexualhormone einnehmende Frauen niedrigere Tyrosin-Werte ( $p<.05$ ) wie auch eine niedrigere Tyrosin/CAA-Ratio ( $p<.01$ ) auf als solche, die dies nicht taten.

Das Tryptophanabbauprodukt **Kynurenin** zeigte im Vergleich zu den Kontrollen **erniedrigte Werte bei den Somatisierern** (mit und ohne Depression) auf, keine Unterschiede fanden sich hingegen zwischen Gesunden und rein Depressiven ( $p<.05$ ). Bei der **Kynurensäure** lagen die **Ergebnisse der Somatisierer** (mit oder ohne Depression) deutlich **unter denen der Gesunden und** (wenn auch nicht so ausgeprägt) unter denen **der Depressiven** ( $p<.001$ ), die Ergebnisse der rein Depressiven waren nur tendenziell niedriger als bei den Gesunden. Die **Kynurensäure** zeigte im Krankenkollektiv **höhere Werte** ( $p<.01$ ) *bei Probanden, die einen höheren Alkoholkonsum angegeben hatten*. Bei der **Kynurenin/Tryptophan-Ratio** als *Schätzer für die Aktivität der Indolamin 2,3-Dioxygenase*, dem Schlüsselenzym des Tryptophan-Katabolismus, waren die **Werte der reinen Somatisierer** signifikant **höher als die der Kontrollen** ( $p<.05$ ), die Ergebnisse der Depressiven (mit und ohne Somatisierung) waren zwar erhöht, erreichten jedoch nicht Signifikanzniveau.

Bei **zahlreichen z.T. ausgeprägten Interkorrelationen zwischen den Aminosäureparametern** handelte es sich wohl (sofern nicht durch Artefakte erklärbar) überwiegend *nicht* um kausale Zusammenhänge, sondern meist um eine biologische Koexistenz bestimmter Befunde.

**Zwischen immunologischen und Aminosäure-Parametern** ergaben sich meist nur **schwache Assoziationen**. So war **bei den Kranken** der **IL-1RA** und **IL-6** mit **einigen Aminosäuren** jeweils **leicht positiv assoziiert** [IL-1RA: **Valin** ( $r=.24^*$ ), **Phenylalanin** ( $r=.32^{***}$ ), **Summe der BCAA** ( $r=.20^*$ ); IL-6: **Tryptophan** ( $r=.28^{**}$ ), **Tyrosin** ( $r=.23^*$ ), **Leucin** ( $r=.23^*$ ), **Phenylalanin** ( $r=.23^*$ ), **Tyrosin/CAA-Ratio** ( $r=.19^*$ )], das **CC16** hingegen leicht negativ [**Leucin** ( $r=-.28^{**}$ ), **Phenylalanin** ( $r=-.25^{**}$ ), **BCAA** ( $r=-.20^*$ ) und **Kynurenin** ( $r=-.21^*$ )]. **Bei den Gesunden** korrelierte (nur) **IL-6**

auffallend positiv mit *Valin* ( $r=.42^*$ ), *Leucin* ( $r=.55^{***}$ ), *Isoleucin* ( $r=.57^{***}$ ), den *BCAA* ( $r=.54^{***}$ ), *Phenylalanin* ( $r=.52^{**}$ ) und der *Kynurensäure* ( $r=.34^*$ ).

Weiter fanden sich zahlreiche positive Korrelationen zwischen dem **BMI** und verschiedenen **Aminosäuren** sowohl bei den **Kranken** als auch den **Kontrollen**, vermutlich nutritiv bedingt.

Interessante **Assoziationen zwischen Aminosäureparametern und psychometrischen Skalen**: Unter den **Kranken** korrelierten **SSI** und **SOMS-2** beide leicht negativ (je  $r=-.25^{**}$ ) mit der **Tryptophan/CAA-Ratio**, der **BDI** zeigte signifikante positive Beziehungen zu mehreren Aminosäuren (*Tryptophan*:  $r=.25^{**}$ ; *Tyrosin*:  $r=.33^{***}$ ; *Valin*:  $r=.34^{***}$ ; *Leucin*:  $r=.30^{***}$ ; *BCAA*:  $r=.31^{***}$ ; *Phenylalanin*:  $r=.26^{**}$ ), ebenso die **SCL-4-Depressivität** (zu *Tryptophan*:  $r=.21^*$ ; *Tyrosin*:  $r=.19^*$ ; *Valin*:  $r=.28^{**}$ ; *Leucin*:  $r=.27^{**}$ ; den *BCAA*:  $r=.27^{**}$  und *Kynurenin*:  $r=.21^*$ ) sowie - entsprechend negativ - die **FPI-1-Lebenszufriedenheit** (*Tryptophan*:  $r=-.24^*$ ; *Tyrosin*:  $r=-.25^*$ ; *Valin*:  $r=-.33^{**}$ ; *Leucin*:  $r=-.31^{**}$ ; *Isoleucin*:  $r=-.26^*$ ; *BCAA*:  $r=-.33^{**}$ ; *Phenylalanin*:  $r=-.33^{**}$ ). Hingegen fanden sich **keine** signifikanten Korrelationen zwischen Aminosäuren und den FPI-8- Körperbeschwerden oder zur SCL-1-Somatisierung.

Bei den **Gesunden** ergaben sich negative Korrelationen zwischen **SSI** und *Valin* ( $r=-.44^{**}$ ), *Leucin* ( $r=-.35^*$ ), *Isoleucin* ( $r=-.35^*$ ) und entsprechend den *BCAA* ( $r=-.41^*$ ), zwischen **BDI** und *Tyrosin* ( $r=.42^*$ ) sowie der *Tyrosin/CAA-Ratio* ( $r=.38^*$ ) und zwischen der **SCL-1-Somatisierung** und *Tyrosin* ( $r=.43^*$ ), *Isoleucin* ( $r=.38^*$ ) sowie *Phenylalanin* ( $r=.36^*$ ).

**Ausmaß der Somatisierung:** Die Frage, ob es **Unterschiede zwischen** Personen mit dem **Vollbild einer Somatisierungsstörung und** denen mit **einfachem Somatisierungs-Syndrom** gibt, ist aufgrund der geringen Fallzahl in der reinen Somatisierergruppe bzw. der stärkeren Überlagerung mit depressiven Symptomen bei den Vollsomatisierern in der gemischten Gruppe nur sehr schwer zu beantworten. Eine explorative Analyse der Scores von 10 Patienten mit Somatisierungsstörung ohne Major Depression und den verbleibenden 27 mit Somatisierungs-Syndrom ohne Major Depression ergab **keinerlei relevante Unterschiede** zwischen den Konzentrationen der allgemeinen Blutparameter, der immunologischen Parameter und den Aminosäuren.

**Ausprägungsgrad der Depression:** Beim Versuch, PatientInnen mit einer eher mittelschweren bis schweren Major Depression (**BDI**  $\geq 27$ ) und solche mit einer eher leicht- bis mittelgradigen Major Depression (**BDI 15 - 26**) zu unterscheiden, fanden sich bei Betrachtung nur der rein major Depressiven erhöhte IL-1RA-Werte bei den schwerer Depressiven ( $p<.05$ ) sowie erhöhte Summenwerte der Faktoren (Krankheitsverhalten) ( $p<.05$ ). Höhere, aber nicht signifikant höhere Werte zeigten sich bei den Leukozyten ( $p=.121$ ), beim sCD8 ( $p=.106$ ), beim IL-6 ( $p=.193$ ) und beim sIL-6R ( $p=.439$ ). CC16 war absolut, jedoch nicht signifikant erniedrigt ( $p=.535$ ). Die Aminosäure-Werte waren zwischen den beiden Gruppen hingegen im Wesentlichen vergleichbar (mit tendenziell eher etwas höheren Werten bei den schwerer Depressiven).

**Nebenbefundlich** fanden sich im Rahmen komorbider Störungen im Krankenkollektiv ( $N=113$ )

- bei einer **Generalisierten Angststörung (GAS)** (13 Patienten) einige *erniedrigte Aminosäure-Werte*: Tryptophan ( $p<.05$ ), Tyrosin ( $p<.05$ ), Leucin ( $p=.01$ ), die BCAA ( $p<.05$ ) und Kynurenin ( $p<.01$ ).
- bei 10 **Hypochondern** im Vergleich zu den anderen Patienten *erhöhte sIL-6R-Werte* ( $p<.05$ )
- bei 13 **Zwangspatienten** ebenfalls *erhöhte sIL-6R-Werte* ( $p<.05$ ) sowie *höhere Tyrosin-Werte* ( $p<.05$ ) und
- bei 13 PatientInnen mit **Posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS)** eine signifikant *erhöhte Dipeptidyl-Peptidase IV-Aktivität* ( $p<.05$ ), zudem *tendenziell erhöhte Aminosäure-Werte* und *faktisch*, aber nicht signifikant *erhöhte* Medianwerte für **IL-6** und den **sIL-6R**.

## **6.2 Ergebnisinterpretation - Vergleich mit anderen Studien**

Es sollen nun die Fragen aus Kapitel 3 beantwortet werden und die Ergebnisse unserer Untersuchung mit Resultaten früherer Studien verglichen werden:

### **Frage 1: Immunologische Gruppenunterschiede**

Unsere Ergebnisse zeigen ...

1. bei **Major Depressiven** (MD) eine *Aktivierung des IRS* (Inflammatory Response System) mit erhöhten Leukozytenzahlen und fraglich erhöhten BKS-Werten, den Zeichen einer **T-Zell- und Monozyten-Aktivierung** (erhöhte sCD8-Konzentration bzw. erhöhte IL-1RA-Werte) sowie einer *erniedrigten anti-inflammatoryischen Kapazität* im Serum (CC16 erniedrigt)
2. beim **Somatisierungs-Syndrom** (SS) Immunveränderungen, die zwar auch eine Erhöhung der Leukozytenzahlen sowie eine **Monozyten-Aktivierung** (erhöhter IL-1RA) beinhalten, z.T aber entgegengesetzt sind mit *verringerter T-Lymphozyten-* (erniedrigtes sCD8) **und pro-inflammatoryischer Aktivität** (erniedrigtes IL-6, allerdings erhöhte sIL-6R-Werte), außerdem *erhöhter anti-inflammatoryischer Aktivität* (CC16 erhöht).

Für *Major Depressive* bestätigen unsere Ergebnisse grundsätzlich die *Theorie eines aktivierten IRS* (Kap. 2.5.3.4 und .5), wie es von verschiedenen Autoren beschrieben wird, mit erhöhten Werten der Leukozyten, Monozyten, Neutrophilen und aktivierten T-Lymphozyten (Maes, 1999, Review; Sluzewska et al., 1996). Wir fanden bei Major Depression jedoch *keine vermehrte Sekretion proinflammatorischer Zytokine* (wie z.B. IL-6 oder IL-8), außerdem *erhöhte sCD8-Werte* im Gegensatz zu oft beschriebenen erniedrigten Werten dieses immunologischen Parameters (bzw. einer erhöhten CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>-Ratio) bei Depressiven (Evans et al., 2000, Review S.99; Maes, 1995). Unsere Befunde zum *Somatisierungs-Syndrom* sind immunologischerseits schwer mit Vorstudien zu vergleichen, da kaum Voruntersuchungen zu somatoformen Störungen existieren, immunologische Befunde zu dem SS verwandten Störungen z.T. sehr widersprüchlich sind (Kap. 2.4.3.2.2) und entsprechend bisher kein in sich schlüssiges immunbiologisches Ätiologie-Konzept zu derartigen Erkrankungen existiert. Cannon hypothetisiert beim CFS eine *chronische „low-level“-Aktivierung*

*des Immunsystems* (Cannon et al., 1997), unsere Ergebnisse sprechen für ein *Nebeneinander von inflammatorischen und anti-inflammatorischen Prozessen*:

Wir fanden *erhöhte Leukozyten*-Konzentrationen *in allen Patientengruppen*. Unter den rein Depressiven ergaben sich dabei tendenziell höhere Werten für die schwerer depressiven Probanden (mit einem BDI  $\geq 27$ ), was mit vorbekannten Ergebnissen übereinstimmt (Maes, 1995). Maes beschreibt - wie wir - erhöhte **BKS**-Werte bei der Major Depression, allerdings könnten die Gruppenunterschiede nach unserer Studie möglicherweise auch durch höhere BMI-Werte bei den Kranken erklärt werden. Die sog. ACR-Kriterien der Fibromyalgie (Leibing & Schüßler, 2001, S.171; Wolfe et al., 1990) fordern Normalbefunde der Leukozyten (wie auch der BKS), dabei ist anzumerken, dass sich die Leukozyten-Zahlen unserer SS- und MD-Patienten trotz einer Erhöhung meist noch im (ggf. oberen) Normbereich befanden.

Der Serum-**IL-1-Rezeptor-Antagonist** (IL-1RA), der die biologische Aktivität von IL-1 an Zielzellen inhibiert, zeigte sich *in allen Patientengruppen erhöht* mit wiederum signifikant höheren Werten bei den schwerer depressiven Patienten. Das passt zu Befunden erhöhter IL-1RA-Werte, besonders bei der therapieresistenten Depression (TRD) (Kubera et al., 2000; Maes et al., 2001a; Maes et al., 1997a) bzw. einer entsprechend positiven Korrelation zum Schweregrad der Depression (Maes et al., 1995). Die erhöhten IL-1RA-Werte in unserer Studie ließen sich möglicherweise auch durch *erhöhte BMI-Werte* bei den Kranken erklären. Ob es sich dabei um einen Kausalketten oder eine scheinbare Korrelation handelt, ist unklar. Der IL-1RA könnte aber auch *einen generellen Indikator für Psychopathologie darstellen*. Korrelationsanalysen ergaben innerhalb der Kontrollgruppe (nicht aber in den klinischen Gruppen) eine deutliche Assoziation von IL-1RA und Somatisierung (zum SSI  $r=.49^{**}$ ), nicht jedoch Depression. Uneinigkeit besteht in der Literatur: Während Wallace erhöhte IL-1RA-Werte beim FMS beschreibt (Wallace et al., 2001), berichten Thompson und Maes davon nur bei Patienten, die auch depressiv sind (Maes et al., 1999c; Thompson & Barkhuizen, 2003).

Watkins und Maier haben in Tierversuchen gezeigt, dass die externe Gabe von IL-1RA vor einem unentrinnbaren Schock den Angstanstieg bzw. die Angstkonditionierung, die hierbei normalerweise stattfindet, blockiert (Watkins et al., 1995a). Es scheint so möglich, dass IL-1RA als *Korrelat von Coping-Strategien zur Verminderung von Angstreaktionen* gesehen werden kann. Unsere Daten ergaben jedoch *keine* signifikanten Korrelationen zu Angst-Subskalen im FPI-R oder SCL-90-R. Zur Hypothese, dass die Sekretion des IL-1RA (auch) bei psychischen Erkrankungen überhaupt einen Gegenregulationsversuch darstellen könnte, trägt auch Dinarellos Vermutung bei, der IL-1RA könnte auch die stimulierenden Effekte von IL-1 auf den Serotonin- und Katecholamin-Turnover (z.B. bei Depressionen oder Zwängen) im Gehirn antagonisieren (Dinarello, 1994).

Die Annahme, dass anti-inflammatorische Stoffe wie das **Clara-Cell-16kD-Protein CC16** bei psychiatrisch-psychosomatischen Störungen eine Rolle spielen und entsprechend deren Bestimmung, haben in der Psychoimmunologie eine kurze Tradition. Deshalb sind unsere Ergebnisse zu diesem endogenen Antizytokin besonders interessant: Deutlich *erniedrigte CC16-Werte bei Major Depressiven* bestätigen die Ergebnisse von Maes (Maes et al., 1999b). Im Vergleich zu Gesunden fanden sich hingegen *erhöhte CC16-Serumkonzentrationen* bei den Patienten mit *Somatisierungs-Syndrom* (mit oder ohne Depression) sowie eine *bedeutsame positive Korrelation zum SSI*

( $r=.46^{**}$ ) [schwächer zum SOMS-2 ( $r=.26^{**}$ )] unter den Kranken. Dieser Befund ist neu. Bisher existieren keine Studien, die CC16 bei FMS, CFS oder Somatoformen Störungen untersuchten. DeJongh et al. nehmen an, dass die meisten Wirkungen des CC16 über eine Modulation des Zytokin-Netzwerks und seiner Effektoren erreicht werden (DeJongh et al., 1998). Offensichtlich ist CC16 auch als ein *prominenter und sensibler Marker zur Differenzierung psychiatrisch-psychosomatischer Gruppen* zu sehen. Ein ANOVA-F-Wert von 13,5 für die Gruppenunterschiede beim CC16 unterstreicht die *diskriminative Power* dieser Variablen.

**IL-6** und **sIL-6R** zeigten bei Depressiven *keine Unterschiede zu Kontrollen*, allerdings bei den schwerer depressiven eine gewisse Tendenz zu höheren Serumkonzentrationen. IL-6 korrelierte im Krankenkollektiv entsprechend leicht positiv mit dem BDI ( $r=.29^{**}$ ), der SCL-4-Depressivität ( $r=.24^*$ ), auch der FPI-N-Emotionalität ( $r=.27^{**}$ ) und leicht negativ mit der FPI-1-Lebenszufriedenheit ( $r=-.28^{**}$ ). Zudem fanden sich bei den Depressiven die größten Extremwerte und Ausreißer. Die reinen Somatisierer hatten im Vergleich zu den anderen Gruppen *niedrigere Serum IL-6-Werte* und höhere sIL-6R-Werte auf einfachem Signifikanzniveau. Der sIL-6R korrelierte bei den Kranken zudem leicht positiv mit dem SSI ( $r=.20^*$ ).

Verschiedene *frühere Studien* berichten neben anderen pro-inflammatorischen Zytokinen von *erhöhten IL-6-* (Berk et al., 1997; Frommberger et al., 1997; Maes et al., 2001a; Maes et al., 1993a; Sluzewska et al., 1996) und *sIL-6R-Werten* (Sluzewska et al., 1996; Song et al., 1998) bei schweren, insbesondere therapieresistenten Depressionen. Allerdings existieren auch weniger eindeutige und auch gegenläufige Befunde (Androsova et al., 2001; Brambilla & Maggioni, 1998; Kagaya et al., 2001; Rothermundt et al., 2001; Tiemeier et al., 2003). Natelson meint, dass eine *Immunaktivierung bei Depressionen wohl nicht unbedingt erforderlich* ist (Natelson et al., 1999). *Keinen Hinweis auf krankheitsbedingte Veränderungen* von IL-6 (und IL-1RA) bei der Major Depression fand wiederum Haack, der eine signifikante Beeinflussung u.a. durch den BMI beschreibt (Haack et al., 1999), was sich mit unseren Befunden deckt.

**Wie sind die Ergebnisse unserer Untersuchung zu deuten?** Bei den **Somatisierungs-Patienten** ist neben einer erhöhten anti-inflammatoryischen Potenz (CC16) im Sinne einer „*Burn-out-Konstellation*“ auch von einer verminderten pro-inflammatorischen auszugehen. Warum beim SS der Befund des löslichen IL-6R entgegengesetzt war, ist - gehen wir von Schöbitz' Hypothese einer IL-6-Aktivitäts-verstärkenden Wirkung des sIL-6R aus (Schöbitz et al., 1995) - unklar, kann evtl. aber unter dem Aspekt einer Gegenregulation bzw. eines „*Balanceaktes*“ zur Wiederherstellung des inneren Gleichgewichtes oder im Kontext der Rekonvaleszenz gesehen werden.

Für die Tatsache, dass **Depressive** in ihren Werten *mit den Gesunden vergleichbar* waren, sind folgende *Erklärungen* denkbar: 1. Bei depressiven Patienten in einer psychosomatischen Klinik handelt es sich - gehen wir in den Vergleich mit psychiatrischen Einrichtungen - trotz der Diagnose einer Major Depression meist um weniger schwer depressive Probanden und nur selten um therapie-refraktär Depressive. Eine gewisse Tendenz höherer IL-6-Spiegel bei den Depressiveren (mit BDI  $\geq 27$ ) konnten wir zumindest feststellen. 2. Die Patienten der Klinik Roseneck haben oftmals eine Wartezeit von Wochen bis Monaten vor Aufnahme in die Klinik, außerdem waren die Klienten bereits bis zu 14 Tage stationär „anbehandelt“, so dass sich einige Patienten zum Blutentnahmepunkt *nicht mehr* in der akut(est)en Phase ihrer Erkrankung befanden. 3. Wir nahmen *keine Unterteilung* unserer Patienten in hoch- versus niedriggradig stress-empfänglich vor: Lutgendorf

berichtet z.B. von stärkerer Depressivität und einem höheren Maß an Disstress bei weiblichen Pflegepersonen, was mit höheren IL-6-Spiegeln assoziiert war (Lutgendorf et al., 1999). Hier ist es möglicherweise zu einer Art Vermengung gekommen. 4. „Responder versus Non-Responder“: IL-6 war in einer Studie von Lanquillon vor (in diesem Fall) antidepressiver Pharmakotherapie in der Gruppe der „Responder“ erniedrigt und in der „Non-Responder“-Gruppe erhöht, woraus der Autor schließt, dass IL-6 die Patienten im Vorfeld dichotomisieren könnte (Lanquillon et al., 2000). Unter stationären Patienten in einer psycho-somatischen Einrichtung befindet sich ein verhältnismäßig hoher Prozentsatz Responder (auf Psychotherapie mit/ohne Antidepressiva). 5. sei nochmals auf die in bisherigen Studien oftmals nicht vorgenommene Trennung von Depressionen mit/ohne somatoforme Begleitsymptomatik verwiesen, wodurch es in früheren Studien zu Ergebnisverzerrungen gekommen sein mag.

Besonders interessant sind die Befunde zum löslichen Suppressor- oder Zytotoxischen-T-Zell-Antigen: **sCD8**, welches von aktivierten T-Lymphozyten sezerniert wird (Tomkinson et al., 1989), war bei *Nur-Major-Depressiven* deutlich *erhöht* (mit einer Tendenz zu noch stärker erhöhten Werten bei einem BDI  $\geq 27$ ), die *reinen Somatisierer* hatten *erniedrigte sCD8-Werte*, *Gesunde wie Patienten mit beiden Störungen* nahmen eine *Mittelposition* ein. Entsprechend fand sich im Krankenkollektiv [neben leicht positiven Korrelationen zu *IL-1RA* ( $r=.24^{**}$ ) und *IL-6* ( $r=.29^{**}$ )] eine positive zum BDI ( $r=.28^{**}$ ) und eine negative zum SSI ( $r=-.24^{**}$ ).

Die Befunde sind einerseits im Einklang mit früheren Studien, als sie für eine *T-Zell-Aktivierung bei Major Depression* sprechen. Andererseits widersprechen sie aber der Beschreibung einer erhöhten CD4 $^+$ /CD8 $^+$ -Ratio bei Depressiven, wenn diese durch eine *Erhöhung der CD4 $^+$ -Zellen*, z.T. aber auch *eine Erniedrigung der CD8 $^+$ -Zellen* verursacht sein und zudem positiv mit dem Schweregrad der Melancholie korrelieren soll (Charles et al., 1992; Evans et al., 2000, S.99; Maes, 1995, S.14). Auch Wiegers zeigte, dass *bei transgenen Mäusen mit einer GR-Dysfunktion* (dem Modell der klassischen schweren MD entsprechend) *CD8 $^+$ -Zellen selektiv verringert* sind (Wiegers et al., 1997). Hier stellt sich dann auch die Frage, welcher Anteil der CD-8-Antigene in den löslichen Zustand übergeht. Evans und Naliboff weisen auf abweichende Befunde in der Literatur hin, auf die „*paradoxe immunologische Situation*“ bei der MD mit fraglich erniedrigten NKZ, die ja den CD8-Zellen verwandt sind, sowie einer unklaren Situation, was *T<sub>H</sub>1-Up- und/oder -Down-Regulation* betrifft. Die Autoren führen als mögliche Erklärung den für den Immunstatus wohl entscheidenden „*background emotional state*“ an (Evans et al., 2000, S.91; Naliboff et al., 1995). Song beschreibt Personen mit hoher Stress-Perzeption, die neben einer verstärkten IL-6-Übertragung durch *erhöhte sIL-6R-Werte* auch *erhöhte sCD8-Werte* aufweisen (Song et al., 1999). Dies könnte widersprüchliche Befunde der CD4 $^+$ /CD8 $^+$ -Ratio unter Stress erklären. Komaroff berichtet von einer erhöhten CD4 $^+$ /CD8 $^+$ -Ratio bei erniedrigter NKZ-Zytotoxizität im Rahmen des CFS (Komaroff & Goldenberg, 1989). Maes berichtet dagegen von niedrigeren sCD8-Werten bei FM-Patienten mit HDRS-Scores  $\geq 16$  (Maes et al., 1999c). In unserer Studie wird der Befund bei MD eher durch eine Verringerung der CD8 $^+$ -T-Zell-Aktivität im Rahmen einer rein somatoformen Symptomatik kontrastiert. Offene Fragen bleiben hier (a) der von uns nicht bestimmte CD4 $^+$ -Status, (b) die individuelle Stressperzeption und (c) eine ausreichende Kontrolle bzw. Differenzierung affektiver versus somatoformer Krankheitsanteile in bisherigen Studien.

Vorbefunde erniedrigerter **DPP-IV-Aktivität** bei Depressiven (Elgun et al., 1999; Maes & Bonacorso, 2004; Maes et al., 2001d) konnten wir z.T. replizieren. Die Aktivität dieses T-Zell assoziierten Enzyms, das die Spaltung einiger Zytokine und neuroaktiver Peptide katalysiert, zeigte zwar keine signifikanten Gruppenunterschiede, *Major Depressive* hatten aber *tendenziell niedrigere Ergebnisse*, und die Mittelwerte der Männer lagen - wie in den früheren Studien - über denen der Frauen. Erwähnenswert ist auch eine leicht- bis mittelgradige negative Assoziation zur BKS ( $r=-.36^{***}$ ) bei den Kranken. Vor dem Hintergrund des geringen Aufkommens von TRD-Patienten in unserer Studie ist der DPP-IV-Befund möglichweise parallel zu dem des IL-6 und dem MD-Schweregrad zu sehen.

Im Rahmen depressiver Störungen, besonders der TRD (Maes et al., 2001d; Song et al., 1998), und des FMS (Gur et al., 2002a; Wallace et al., 2001) sind in der Literatur auch erhöhte Serumspiegel des proinflammatorisch wirkenden chemotaktischen Zytokins **Interleukin-8** (IL-8) beschrieben, was wir jedoch *nicht* bestätigen konnten. Das könnte mit der Nicht-Nachweisbarkeit dieses Parameters im Serum vieler unserer Probanden zu tun haben, es könnte möglicherweise auch darauf zurückgeführt werden, dass bei den Depressiven in unserer Studie scheinbar keine besonders ausgeprägte bzw. bei den Probanden mit Somatisierungs-Syndrom eine eher erniedrigte proinflammatorische Potenz vorlag.

Auch hinsichtlich des **Leukämie- (Leukozyten-)Inhibitorischen-Faktor-Rezeptors** (LIF-R) ergab sich bei unseren Probanden *kein Gruppenunterschied*. Dabei ist zu sagen, dass die Rolle des LIF/LIF-R-Systems besonders auch im Zusammenhang mit psychischen Krankheitszuständen bisher nur sehr unscharf umrissen ist. So ist beispielsweise die Frage, ob LIF und LIF-R eine proinflammatorische (Zheng et al., 1999) und/oder eine fröhle anti-inflammatorische Rolle (Banner et al., 1998) haben, ungeklärt. Möglicherweise haben sie auch nur überwiegend para- und/oder autokrine Aufgaben (Bamberger et al., 2000), so dass eine Bestimmung im Serum wenig Sinn macht.

**Lässt sich für die Untersuchungsgruppen hieraus ein immunologischer Status ableiten?** Die Frage nach einer Tendenz in Richtung  $T_{H1}$ - oder  $T_{H2}$ -Immunität für eine der Indexerkrankungen ist *nicht* leicht zu beantworten. Unsere Befunde erhöhter sCD8-Werte für die rein Depressiven und erniedrigter für die reinen Somatisierer würde - gehen wir von Kap. 2.2.1.1 aus - für einen Shift in Richtung  $T_{H1}$  bei den Depressiven und in Richtung  $T_{H2}$  bei den Somatisierern sprechen.

Interessant erscheinen in diesem Zusammenhang **Studien zum Konzept der Alexithymie**, welche mit psychosomatischen Erkrankungen, besonders somatoformen Symptomen, korreliert: Guilbaud meint, eine „Lesestörung für Gefühle“ sei mit *vermehrter sympathischer Basisaktivität* und *geringerer sympathischer Reaktivität während akutem Stress* verbunden. Betroffene littten unter *unbeachtetem chronischen Stress*. Alexithymie verschiebe die  $T_{H1}$ -/ $T_{H2}$ -Balance *in Richtung  $T_{H2}$ -Immunität* und mindere die zell-vermittelte ( $T_{H1}$ -)Immunantwort, was das individuelle Risiko für Stresserkrankungen steigere (Guilbaud et al., 2003). Ähnlich fand auch Corcos eine positive Korrelation zwischen IL-4 (einem  $T_{H2}$ -Zytokin) und dem Alexithymiegrad (Corcos et al., 2004). Das Ehepaar Patarca-Montero berichtet beim CFS ebenfalls von einer Prädominanz von  $T_{H2}$ -, aber auch proinflammatorischen Zytokinen (Patarca, 2001; Patarca-Montero et al., 2001).

Nehmen wir ein ***Vorherrschen eines T<sub>H</sub>2-Immunstatus bei Störungen des somatoformen Erkrankungsspektrums*** an, was zu unserem Befund erniedrigter sCD8-Werte passen würde, wäre es grundsätzlich auch denkbar, dass sich Cortisol, welches ja normalerweise T<sub>H</sub>2-Zytokine stimuliert, hier *reakтив* vermindert, sozusagen um eine bereits erhöhte T<sub>H</sub>2-Antwort nicht noch weiter zu aktivieren (vgl. Abb. 6). Dies könnte durch eine Aktivierung von IL-1RA, welches in unserer Untersuchung bei SS eher erhöht war, und eine Hemmung von IL-1 geschehen (vgl. dazu Abb. 15 und Kovalovsky et al., 2000). Das erhöhte CC16 und ein eher niedriges IL-6 könnten einen weiteren Beitrag dazu leisten, die HPA-Achse *nicht* zu stimulieren. Einige Studien legen zudem nahe, dass Bewegung zu einem Anstieg von Zytokinen führt (Dufaux & Order, 1989). Denn Patienten mit Somatisierungs-Syndrom meiden oft sportliche Aktivitäten. Insofern könnte diese physische Dekonditionierung mit einer entsprechenden Reduktion der proinflammatorischen Zytokine verbunden sein.

***Bei den Depressiven*** waren in unserer Studie umgekehrt die sCD8-Werte deutlich erhöht und CC16 verringert, was für die ***Hypothese einer T<sub>H</sub>1-Dominanz*** sprechen würde (vgl. Evans et al., 2000, S.65; Maes, 1999; Maes et al., 1994b). Dies widerspricht jedoch verschiedenen anderen Literaturberichten (Charles et al., 1992; Evans et al., 2000, S.99; Maes, 1995, S.14). Bei unseren Ergebnissen zeigten *die schwerer Depressiven eher noch höhere sCD8-Werte*. So könnte es in einigen früheren Studien auch zu Überschneidungen mit somatoformen Symptomen gekommen sein, möglicherweise steigt auch mit zunehmendem Schweregrad der Depression die CD4<sup>+</sup>-Antwort überproportional zur CD8<sup>+</sup>-Antwort an. All das sind Hypothesen, die zu prüfen wären. Dabei scheint gerade hier der Einfluss der Stressperzeption *nicht* zu vernachlässigen. Eine erhöhte T<sub>H</sub>1-Antwort im Rahmen einer MD würde normalerweise bei niedrigen CC16-Werten zu einer Aktivierung der proinflammatorischen Zytokinkaskade beitragen. Es stellte sich dann die Frage, warum im Rahmen unserer Studie diese *nicht* mehr aktiviert war: möglicherweise weil viele der Patienten in unserer Studie nur eine leicht bis mittelgradige MD ohne die Merkmale einer Melancholie hatten, vielleicht waren einige Patienten auch z.B. nach einer Wartezeit vor Aufnahme in die Klinik oder im Rahmen der bereits begonnenen Therapie (ambulant oder stationär) schon auf dem Weg der Besserung. Lediglich IL-1RA, als „Begrenzer“ proinflammatorischer Vorgänge, war erhöht, was ja auch durch einen T<sub>H</sub>1-Status bedingt werden könnte (vgl. Abb. 15 und Kovalovsky et al., 2000) und zur Idee der Remission passen würde.

Es scheint um eine Fein-Regulation des Zytokinsystems zu gehen: In Anbetracht der Tatsache, dass verschiedene neuroendokrine und immunlogische Systeme mit dem Ziel der Homöostase auf komplexe Weise, z.B. mittels Feedbackmechanismen, aufeinander abgestimmt bzw. miteinander verzahnt sind, scheint aber der Anspruch, eine Diagnose mit einem biochemischen Status gleichzusetzen, dem Gesamtnetzwerk des Organismus kaum gerecht zu werden.

## **Frage 2: Gruppenunterschiede im Aminosäure-Spektrum**

### **Serotonerges System**

Das **Plasma-Tryptophan** wie die Tryptophan/CAA-Ratio waren in der vorliegenden Studie in allen klinischen Gruppen erniedrigt (verglichen mit den Gesunden). Tryptophan selbst war *mittelstark bei der Depression und noch stärker beim Somatisierungs-Syndrom reduziert*, die **Tryptophan/CAA-Ratio** als Schätzer für die Tryptophan- (Serotonin-)Verfügbarkeit unterschied sich hingegen nicht wesentlich zwischen Somatisierern und Depressiven. Der Befund eines **serotonergen Defizits** bei beiden Störungen, alleine oder in Kombination, repliziert die Vorbefunde verschiedener Autoren (Cowen et al., 1989; Maes et al., 1993b; Maes et al., 1997b).

**Kynurenin** zeigte bei uns *erniedrigte Werte in beiden Somatisierergruppen*, aber keine Unterschiede zwischen Gesunden und rein Depressiven. Bei der **Kynurenin/Tryptophan-Ratio** (als Maß für die *Aktivität der Indolamin 2,3-Dioxygenase* und damit des *Tryptophan-Turnovers*) waren die *Werte der reinen Somatisierer höher als die der Kontrollen*. Die Ergebnisse der Depressiven (mit und ohne Somatisierung) waren zwar erhöht, jedoch nicht signifikant. Die **Kynurensäure-Spiegel der Somatisierer** (mit oder ohne Depression) lagen schließlich *unter denen der rein Depressiven und deutlich unter denen der Gesunden*. Die Befunde sprechen insgesamt in Ergänzung zu den Ergebnissen zum Tryptophan für einen **leicht verstärkten Tryptophan-Turnover bei Depressionen**, einen jedoch **deutlich verstärkten Turnover** dieser Aminosäure **im Rahmen somatoformer Syndrome**.

Unsere Ergebnisse sind mit den (in sich nicht vollständig konsistenten) Vorbefunden kompatibel: Maes berichtet bei depressiven Personen von einer erhöhten Kynurenin/Tryptophan-Ratio, übrigens bei verringertem Kynurenin (Maes et al., 2001d). Bei Bonaccorso fanden sich bei Depressiven<sup>172</sup> ebenfalls eine erhöhte Kynurenin/Tryptophan-Ratio, aber auch erhöhte Plasma-Kynurenin-Werte bei gleichzeitig erniedrigtem Tryptophan und 5-HT (Bonaccorso et al., 2002). Besonders interessant ist in diesem Zusammenhang eine Studie von Orlikov, der bei endogener Angst erhöhte Plasma-Kynurenin-Spiegel, bei endogener Depression hingegen erniedrigte Spiegel beschreibt (Orlikov et al., 1994). Keinen Unterschied zwischen dem Plasma-Kynurenin von Depressiven und Kontrollen beschreibt Wood (Wood et al., 1978). Auch hier spielen also vermutlich die *Schwere der depressiven Symptomatik* und möglicherweise *weitere emotionale Faktoren* eine wichtige Rolle.

**Lässt sich aus dem Status des serotonergen Systems ein ätiopathogenetisches Modell für die jeweilige Störung ableiten?** Frühere Studien haben gezeigt, dass eine schnelle Tryptophan-Depletion zu *affektiven Störungen* führen kann (Smith et al., 1997). Die Bedeutung der Tatsache, dass MD mit einer geringeren Tryptophan-Verfügbarkeit für's Gehirn verbunden zu sein scheint, sowie die Relevanz serotonerger Mechanismen in der Pathophysiologie der Depression (vermutlich im Sinne eines Circulus vitiosus), wurde ausführlich im Kapitel 2.5 besprochen. Ein Einfluss auf *Körpersymptome* wurde bisher jedoch kaum untersucht. Sharpe postuliert allerdings eine *serotonerge Dysfunktion im Zusammenhang mit Somatisierungs-Syndromen* (Sharpe et al., 1997). Das serotonerge System könnte z.B. am Prozess der neuronalen Sensibilisierung bei der Entstehung von Hyperalgesie und somit Somatisierung beteiligt sein (Basbaum & Jessell, 2000). Auch andere

Körperbeschwerden stehen mit Serotonin in Verbindung, z.B. Migräne (via 5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptoren) oder Übelkeit und Erbrechen (5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren), so wie umgekehrt auch beim CFS und beim FMS das Plasma-Tryptophan und seine Ratio erniedrigt sind (Vassallo et al., 2001; Yunus et al., 1992). Während diese Ergebnisse auf bestimmte Symptome beschränkt sind, zeigt unsere Studie, dass das *serotonerge System wohl allgemein bei der Entstehung funktionaler somatischer Symptome eine Rolle spielt*. Schwarz beschreibt allerdings im Rahmen eines Tryptophan-Depletions-Tests an FMS-Patienten bei einem Teil der Probanden Hinweise auf erhöhte serotonerge Stoffwechselaktivität (Schwarz et al., 2002), was auf *unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen* bei dieser Krankheitsentität deuten könnte. Ein aktiviertes IRS kann so als *ein mögliches wichtiges Bindeglied zwischen Immunologie und Affektregulation* tiefgreifende Effekte auf die extrazelluläre Serotonin-Konzentration in verschiedenen Hirnbereichen haben (Clement et al., 1997). Zytokin-spezifische Veränderungen der Monoamin-Spiegel wurden z.B. im Hypothalamus, im Hippocampus und im Frontalhirn gefunden (Connor et al., 1998; Merali et al., 1997). Monoamin-Spiegel-Veränderungen scheinen aber auch ohne Zytokineffekte möglich zu sein: „Viele Wege führen nach Rom!“

### **Noradrenerg-katecholaminerges System**

Im Gegensatz zum Tryptophan fand sich für **Tyrosin** als Vorläufersubstanz der Katecholamine nur ein geringer Unterschied zwischen den Gruppen (Tyrosin war bei den reinen Somatisierern etwas erniedrigt), die **Tyrosin/CAA-Ratio** als Index für die Tyrosin- (Noradrenalin-)Verfügbarkeit unterschied sich gar nicht zwischen den Gruppen. So scheint der „Tyrosin-Beitrag“ zu funktionellen Körperbeschwerden wesentlich geringer zu sein als der des Tryptophans. Auf depressive Symptome scheinen Tyrosin und seine Verfügbarkeit keinen bedeutsamen Einfluss zu haben. Die **Frage nach einem noradrenergen Defizit** müssen wir so **für beide Störungen verneinen** [vgl. Köhlers Review uneinheitlicher Befunde zum Thema (Köhler, 1999, S.106f)]. Interessant ist jedoch noch der Befund einer positiven Korrelation zwischen **BDI** und **Tyrosin** ( $r=.42^*$ ) sowie der **Tyrosin/CAA-Ratio** ( $r=.38^*$ ) bei den Gesunden, woraus sich die Vermutung ergibt, dass bei leichten (depressiven) Verstimmungen oder subakutem Stress der Körper vermehrt Noradrenalin verfügbar macht.

**Phenylalanin** ist ein anderer Katecholaminvorläufer, es kann jedoch auch zu anderen Substanzen verstoffwechselt werden (Kap. 2.3.2). Eine Phenylalanin-Gabe beeinflusst die Schmerzwahrnehmung; das dopaminerige System scheint an der Nozizeption beteiligt zu sein (Gonzalez et al., 1982; Paalzow, 1992). Während sich bei unserer Untersuchung Patienten mit Depression in ihren Phenylalanin-Konzentrationen nicht von der Kontrollgruppe unterschieden, hatten Patienten mit reinem *SS reduzierte Phenylalanin-Spiegel*. Diese Aminosäure mag also an der Schmerzentstehung bzw. -modulation auch bei Somatoformen Symptomen beteiligt sein.

### **Energieversorgung der Muskulatur durch Aminosäuren**

Hinweise auf **eine inadäquate Energieversorgung der Muskulatur, insbesondere bei Patienten mit somatoformen Störungen**, weniger bei den depressiven Probanden, liefern unsere **Befunde erniedriger Konzentrationen verzweigkettiger Aminosäuren** (Valin, Leucin und Isoleucin).

In der Intensivmedizin werden BCAA manchmal verabreicht, um Patienten wieder „zu Kräften zu bringen“. Die Oxidation der BCAA stellt der Muskulatur Energie zur Verfügung und Stickstoff für den Glukose-Alanin-Zyklus. Zudem haben die BCAA in der Muskulatur antikatabole Effekte durch die Förderung der Proteinsynthese (Buse & Reid, 1975; Maes et al., 2000b). So könnten die BCAA einen wichtigen peripheren Faktor bei der Entstehung organisch ungeklärter Körperbeschwerden darstellen. Maes fand entsprechende Befunde beim FMS (Maes et al., 2000b). Dazu gibt es - wie beschrieben - die sog. *Muskel-Energie-Depletions-Hypothese* im Sinne einer Erschöpfung der Aminosäure-Reserven bei Somatisierung. Eine andere Hypothese besteht darin, dass die BCAA-Verschiebung auf ein geringeres Maß an Bewegung bei den Patienten zurückzuführen ist.  
173

Korrelationsanalysen ergaben bei den Kranken zwar leichte Assoziationen zwischen den meisten Aminosäuren und psychometrischen Parametern der Depression, die Tryptophan-Verfügbarkeit (Tryptophan/CAA-Ratio) korrelierte jedoch *nicht* mit der Depressivität, sondern nur leicht negativ mit der Zahl somatoformer Symptome ( $r=-.25^{**}$ ). *Serotonerge Aminosäuren (Tryptophan und seine kompetitiven Aminosäuren) stellen also vermutlich biologische Korrelate multipler unerklärter Symptome dar.* Die Wirkmechanismen scheinen dabei nicht nur Vorgänge im Gehirn, sondern auch den Energie-Metabolismus peripherer Muskeln zu beinhalten.

Zwischen den schwerer Depressiven und den weniger schwer depressiven Probanden (in Gruppe C) waren die *Aminosäure-Werte zwar vergleichbar, sie zeigten aber tendenziell eher etwas höhere Werte bei den schwerer Depressiven.* Das wäre durch eine vermehrte Proteolyse bzw. Hemmung der Proteinbiosynthese (Kap. 2.1.2) aufgrund vermutlich erhöhter Cortisolspiegel bei diesen Probanden zu erklären. Dazu passend fanden sich *unter den Kranken* leicht positive Assoziationen zwischen *einigen Aminosäuren und IL-1RA* bzw. *IL-6*, negative hingegen zum *CC16*. Bei den *Gesunden* korrelierte *IL-6* auffallend *positiv* mit *Valin* ( $r=.42^*$ ), *Leucin* ( $r=.55^{***}$ ), *Isoleucin* ( $r=.57^{***}$ ), den *BCAA* ( $r=.54^{***}$ ), *Phenylalanin* ( $r=.52^{**}$ ) und *Kynurensäure* ( $r=.34^*$ ), was möglicherweise ebenfalls über eine erhöhte HPA-Achsen-Aktivität und entsprechende Wirkung auf den Aminosäurehaushalt, hier ohne pathologisches Korrelat, zu erkären ist.

### **Frage 3: Gruppenunterschiede der allgemeinen Blutparameter**

Beim **Gesamt-Eiweiß** ergaben sich *höhere Werte unter den Patienten mit beiden Störungen*. Van Hunsel berichtet bei „*Stress-Reaktoren*“ von erhöhten Gesamteiweiß-Konzentrationen im akademischen Examens-Stress, nicht aber bei „*Stress-Nicht-Reaktoren*“ (gemessen mit der Perceived Stress Scale - PSS) (Van Hunsel et al., 1998). Patienten mit beiden Indexerkrankungen waren zweifelsfrei die kränksten und möglicherweise besonders stress-empfänglich. In jedem Fall spricht auch dieser Befund (neben der Registrierung psychiatrischer Diagnosen) für den Bedarf der zusätzlichen Erfassung der Stressperzeption in zukünftigen Studien.

Zum Befund einer unspezifischen **Gesamt-Bilirubin**-Erhöhung in allen klinischen Gruppen finden sich in der Literatur *keine* vergleichbaren Ergebnisse. Andererseits ergaben sich im Rahmen unserer Untersuchungen *keine* Gruppenunterschiede beim **Hämatokrit** (Hkt) und **Hämoglobin**

(Hb), was im Widerspruch zu Maes' Berichten erniedrigter Hämatokrit-/Hämoglobin-Werte bei Depressiven mit reduzierter Erythrozyten-Überlebensdauer und erhöhter Reticulozytenzahl steht (Maes, 1999). Eine Erklärung könnte in der Annahme einer anderen Krankheitsphase bei unseren Patienten liegen, so dass zwar Hkt und Hb normalisiert sind, Bilirubin aber u.U. nach vermehrtem Anfall bzw. aufgrund langsamer Verstoffwechselung und Ausscheidung noch erhöht ist.

Weiter fanden wir *keine* signifikanten Unterschiede der **Gesamtcholesterin**-Werte in den klinischen Gruppen, *nur tendenziell höhere Cholesterinwerte bei allen Patienten*, die sich jedoch auch durch den BMI erklären ließen. Zum Vergleich: Während Maes *erniedrigte Gesamt- und HDL-Cholesterin-Werte* beschreibt (Maes et al., 1997b), berichtet Rabe-Jablonska bei akut depressiven Patienten zwar von *erniedrigten Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegeln*, von einer Erhöhung der Werte aber im Rahmen der Remission (Rabe-Jablonska & Poprawska, 2000). Die Ergebnisse unserer Untersuchungsreihe wären demnach am ehesten im Kontext einer Remission zu sehen.

#### **Frage 4: Soziodemographie, Konsumverhalten und gynäkologisch-medizinische Aspekte**

Das **Alter** korrelierte signifikant-positiv mit den *Gesamtcholesterin*-Werten (Kranke:  $r=.35^{***}$ ; Gesunde:  $r=.58^{***}$ ), bei den Gesunden auch mit dem *BMI* ( $r=.47^{**}$ ).

Signifikante **Geschlechterunterschiede** im Sinne höherer Werte bei den Männern, ergaben sich für folgende Parameter: *Hämotokrit* und *Hämoglobin*, *Bilirubin*, das *Plasma-Tryptophan*, die *Summe der BCAA*, den *LIF-R* und die *DPP-IV-Aktivität*. **Frauen, die Sexualhormone einnahmen**, hatten im Gegensatz zu denen, die das nicht taten, *signifikant erniedrigte Werte* für *Bilirubin*, *Ge-samteiweiß*, den *LIF-R*, *Tyrosin* und die *Tyrosin/CAA-Ratio*, was die Vermutung nahelegt, dass derartige Unterschiede hormonell vermittelt werden - evtl. auch vor dem Hintergrund der Strukturähnlichkeiten zwischen Glukokortikoiden und Sexualhormonen. Kirschbaum beschreibt z.B. eine abgeschwächte Cortisolantwort auf psychologischen Stress bei Frauen, die orale Kontrazeptiva einnahmen (Kirschbaum et al., 1995a). Verringerte Tyrosin-Spiegel und eine erniedrigte Tyrosin-Ratio könnten eine verminderte Bildung von Noradrenalin, Dopamin und Adrenalin aus Tyrosin bedingen. Differenzierte Betrachtungen von Immun- oder Aminosäure-Status in Abhängigkeit von der Zyklusphase (Cannon et al., 1999) waren in Anbetracht der kleinen Subgruppen in unserer Studie leider nicht möglich.

Wie bereits beschrieben, erwiesen sich adipöse Probanden (**BMI**  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ) als allgemein kränker (pathologischere SCL-Subskalen). Darüber hinaus korrelierte der BMI mit dem *Gesamtcholesterin* (Kranke:  $r=.27^{**}$ ; Gesamtstichprobe:  $r=.28^{***}$ ), dem *IL-1RA* (Kranke:  $r=.48^{***}$ ), *IL-6* (Kranke:  $r=.21^*$ ) und *verschiedenen Aminosäuren* (letzteres vermutlich ernährungsbedingt). Eine vermehrte IL-6- (und IL-1 $\alpha$ -)Produktion durch Blut-Monozyten adipöser Individuen ist auch in der Literatur beschrieben (Raymond et al., 2000), was mit dem vermehrten Auftreten Stress-abhängiger Erkrankungen bei Übergewichtigen zusammengeht. Aspekte möglichen Kofoundings von Gruppenunterschieden durch den BMI wurden bereits angesprochen.

Außerdem fanden wir *höhere Leukozyten-Werte bei Rauchern*, korrespondierend mit bekannten Befunden (Kawada, 2004; Panagiotakos et al., 2004; Smith et al., 2003) sowie einen signifikanten

*Leukozyten-Anstieg mit zunehmendem Koffeinkonsum* (möglicherweise auch, weil Koffeinvieltrinker auch in unserer Studie vermehrt Raucher waren). Interessanterweise war **mit steigendem Koffeinkonsum** auch ein **deutlicher Abfall der CC16-Werte** verbunden. Koffein könnte so als Purin- (Methylxanthin-)Derivat neben seinen psychostimulierenden Eigenschaften (Kretzschmar & Stille, 1995, S.225f) auch eine Hemmung anti-inflammatorischer Mechanismen (CC16-Abfall) bewirken bzw. ermöglichen. Ob hier ein Kausalzusammenhang besteht, bleibt zu untersuchen. Zu hinterfragen wäre, ob verschiedene der bekannten Methylxanthinwirkungen möglicherweise durch einen CC16-abhängigen Mechanismus vermittelt werden.

Des weiteren waren mit höherem **Alkoholkonsum** (*kein* Alkoholabusus) *höhere Gesamtcholesterin-Werte* vergesellschaftet sowie im Krankenkollektiv *höhere Kynurensäure-Werte*, ein Befund, der grundsätzlich mit Ergebnissen anderer Studien im Einklang steht (Nagy et al., 2003; Ronald et al., 2001).

Bei einer **Anlage zu allergischen Erkrankungen** war schließlich das *sCD8 erhöht*. Auch dieses Ergebnis lässt sich mit Vorbefunden zur Deckung bringen: Pitsch berichtet von einer Vermehrung von CD8<sup>+</sup>-Zellen bei Patienten mit allergischer Rhinitis außerhalb der Pollensaison (Pitsch et al., 2003), Rowe beschreibt eine vermehrte IFN-γ-Produktion durch CD8<sup>+</sup>-Zellen im Rahmen der Atopieentwicklung bei Kindern, welche mit T<sub>H</sub>2-Zytokinen synergisiere (Rowe et al., 2004), und Raap fand bei atopischer Dermatitis ebenfalls erhöhte CD8<sup>+</sup>-Zellzahlen sowie erniedrigte Cortisol-Spiegel (Raap et al., 2003).

#### **Frage 5: Können Aussagen zum Einfluss komorbider Erkrankungen getroffen werden?**

Bei Probanden mit einer **Generalisierten Angststörung** ergaben sich eher **niedrigere Aminosäure-Werte** für Tryptophan, Tyrosin, Leucin, die BCAA und Kynurenin. Hierzu finden sich in der Literatur keine Parallelen. **Hypochonder** zeigten im Vergleich zu anderen Patienten **erhöhte sIL-6R-Werte** (p=.028) - im Sinne einer proinflammatorischen Komponente - auch hierzu existieren keine Vorbefunde. **Zwangspatienten** hatten ebenfalls **erhöhte sIL-6R-Werte** sowie **höhere Tyrosin-Werte**, ersterer Befund passt zu den von Maes beschriebenen positiven Korrelationen zwischen IL-6 bzw. sIL-6R und der Schwere spezifischer Zwangssymptome (Maes et al., 1994a). Bei Patient-Innen mit **Posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS)** ergaben sich eine signifikant **erhöhte Dipeptidyl-Peptidase IV-Aktivität**, zudem *tendenziell erhöhte Aminosäure-Werte* und *absolut*, aber nicht signifikant *erhöhte Medianwerte für IL-6 und den sIL-6R*. Ähnlich berichtet Maes von einer Erhöhung des IL-6 und des sIL-6R bei der PTBS, letzteres wiederum signifikant höher bei komorbider Major Depression. Nicht verändert waren in seiner Untersuchung IL-1RA, CC16 und sCD8 (Maes et al., 1999a). Und Miller beschreibt eine positive Korrelation zwischen sIL-6R-Werten und dem RIES (**Revised Impact of Events Scale**)-Intrusions-Score, einem PTBS-Fragebogen (Miller et al., 2001), ebenfalls ein Ergebnis, das mit unserem übereinstimmt.

Von einer Verzerrung der Ergebnisse für Depression und Somatisierung ist in Anbetracht der Gleichverteilung dieser Diagnosen in den klinischen Gruppen eher *nicht* auszugehen.

### **Frage 6: Sprechen die Ergebnisse für eine Hyper- bzw. Hypoaktivierung der HPA-Achse?**

Die **Hypothese**, von der wir hier ausgehen, ist die einer *Hyperaktivität der HPA-Achse bei Depressionen* sowie einer *HPA-Achsen-Hypoaktivität bei somatoformen Störungen* in Anknüpfung an Befunde verschiedener Autoren zum FMS, CFS und Burn-out-Syndrom (Chrousos, 1998, S.328ff; Crofford, 1998; Hellhammer, 1997; Holsboer, 1997; Pruessner et al., 1999; Vingerhoets et al., 1996). Bei Chrousos (S.16) ist aber auch die Rede von Hypoaktivierungs-Zuständen der HPA-Achse bei atypischen (bzw. nicht-melancholischen) Depressionen.

**In unserer Studie** wurden zwar *keine* Cortisol-Werte bestimmt, im Zusammenhang mit den Konzentrationen der der HPA-Achse vorgesetzten Interleukine (Proinflammatorische Zytokin-Kaskade; Abb. 15) kann aber wohl auf den Zustand der HPA-Achse geschlossen werden. Sternberg und Licino postulierten, dass IL-6 beim Menschen als der potenteste HPA-Achsen-Stimulus zu sehen ist (Sternberg & Licino, 1995). Erniedrigte IL-6- sowie erhöhte IL-1RA- und CC16-Konzentrationen lassen auf einen ***Hypocortisolismus bzw. eine HPA-Achsen-Hypoaktivität bei somatoformen Störungen*** schließen. Praktisch mit Gesunden vergleichbare IL-6-Werte, jedoch erniedrigte CC16- sowie erhöhte IL-1RA-Werte lassen ***bei den Depressiven einen indifferenten HPA-Achsen-Status*** vermuten mit einer ***Tendenz zur Hyperaktivität bei den schwerer Depressiven*** (tendenziell höheres IL-6 und sIL-6R sowie niedrigeres CC16). ***Probanden mit beiden Störungen*** nehmen eine Mittelposition ein: Ihre erhöhten CC16- und IL-1RA-Spiegel bei praktisch normalen IL-6- und sIL-6R-Konzentrationen weisen ***am ehesten in Richtung einer HPA-Achsen-Hypoaktivität***.

So scheinen unsere Ergebnisse, unter Berücksichtigung des vermehrten Vorkommens leicht- bis mittelgradig depressiver und weniger schwergradig-melancholischer Individuen in unserer MD-Stichprobe, auch hinsichtlich des HPA-Status *kompatibel mit den Vorbefunden*. In Bezug auf Murphy's prozentuale *Rangordnung einer Cortisol-Nicht-Suppression* [Gesunde (7 - 8%) < Trauerreaktion (10%) < Minor Depression (23%) < Melancholie (50%) < psychotische affektive Störungen (69%)] (Murphy, 1991), wären die Depressiven unserer Studie zwischen Minor Depression und Melancholie anzusiedeln und im Querschnitt vielleicht am besten mit „***Erschöpft-Depressive höheren Grades***“ zu bezeichnen. Das erinnert u.a. an die zwei im Kap. 2.5.3.4 beschriebenen japanischen Major-Depression-Studien mit Befunden einer Normo-interleukin-ämie sowie erniedrigten Cortisol-Blutspiegeln (Jozuka et al., 2003; Kagaya et al., 2001).

Wie man sich diese „*depressiven Zwischenzustände*“ [*nicht (mehr) melancholisch, aber auch (noch) nicht minor depressiv*] und ihre Genese vorzustellen hat, bleibt zu klären: Das Modell GR-transgener Mäuse mit defektem G-Rezeptor steht für den Typ der schweren melancholischen Depression. Es kam hier zu einer vermehrten und verlängerten Endotoxin-induzierten endokrinen und pyrogenen Antwort. Eine defekte GR-Funktion *über lange Zeit* führte allerdings zu einer *CRH-Hypoaktivität* und inadäquaten Stress-Antworten (Reul et al., 1997b). Reul vermutet eine Art Übergang in einen „*Burn-out-Zustand*“ mit entsprechender Erschöpfung der CRH-Reserven. Neuropathologische Untersuchungen zum zeitlichen Verlauf von Depressionen und auch Somatisierungs-Syndromen müssen noch näher erforscht werden.

Ungeklärt ist die *HPA-Achsen-Situation bei Klienten mit somatoformer Erkrankung und komorbider Depression*: Scott untersuchte CFS-Patienten mit und ohne Depression: Er erhielt bei Depressiven höhere Werte ausgeschiedenen freien Cortisol im Urin (UFC), bei CFS-Patienten niedrigere als bei den Kontrollpersonen. Die 5 von 21 CFS-Patienten mit komorbider depressiver Erkrankung hatten das gleiche UFC-Ausscheidungsprofil wie die Nur-CFS-Probanden, weshalb der Autor eine andere noch ungeklärte patho-physiologische Grundlage der depressiven Symptome bei CFS vermutet (Scott & Dinan, 1998).

Interessant scheint hier noch einmal ein Blick auf die ***Verbindung zwischen Cortisol und Aminosäuren***: Cortisol bewirkt normalerweise u.a. eine *Hemmung der Proteinbiosynthese* sowie eine *Stimulation der Proteolyse* in Muskulatur, Fettgewebe und Lymphozyten, wodurch es zur vermehrten Freisetzung von Aminosäuren und zur Erhöhung besonders der Spiegel der verzweigtkettigen Aminosäuren, von Phenylalanin, Tyrosin und Histidin kommt (Kap. 2.1.2). In unserer Studie fanden sich deutlich erniedrigte Aminosäure-Spiegel, besonders bei den reinen Somatisierern und normale bis eher erniedrigte bei den Depressiven, in Übereinstimmung mit der Vermutung einer vorwiegend verringerten HPA-Achsen-Aktivität. Lediglich bei den schweren Depressiven (in Gruppe C) ergaben sich - wenn auch nicht signifikant - eher etwas höhere Werte, was zu einer leichten Hyperaktivität der Achse passen würde. So könnte es bei Somatisierungs-Syndromen mit oder ohne Depression zu Summen- bzw. Mischeffekten von Muskel-Energie-Depletion und HPA-abhängigen Veränderungen des Aminosäurehaushalts kommen.

### **Frage 7: Wo oder wie beginnen depressive und/oder somatoforme Störungen biologisch?**

Wir haben es sowohl bei depressiven, als auch somatoformen Störungen mit einem *Circulus vitiosus* zu tun, *bei dem wir jeweils nach wie vor nicht wissen, wo er „anfängt“*. Immer wieder werden bestimmte Befunde als Kausalfaktoren deklariert, Hypothesen aufgestellt und wieder fallen gelassen bzw. modifiziert: Auf die *Monoamin-Hypothesen* und deren Modifikation bis hin zu *Dysbalance-Modellen verschiedener Transmittersysteme* wurde bereits ausführlich im Kap. 2.5.3.1 eingegangen. Von Transmittermodellen als alleinige Erklärung zur Entstehung von Depressionen ist man längst wieder abgekommen: Depression scheint auch *ohne* eine Sensibilisierung des serotonergen Systems möglich zu sein. Außerdem kann wohl die *Zunahme der 5-HT-Rezeptor-Sensitivität* im Rahmen der depressiven Entwicklung *als Mittler zwischen einem erschöpften serotonergen System und einer Induktion der HPA-Achse* fungieren (Porter et al., 2003). Holsboer vertritt bezüglich der Entstehung depressiver Erkrankungen die *Hypothese einer inadäquaten Glukokortikoid-Rezeptor-Funktion* mit inkompletter Suppression von CRH (Holsboer, 1997). Ein Argument der „*HPA-Achsen-Fraktion*“ ist die *Normalisierung des HPA-Systems* als *kritischer Punkt bei der (Symptom-)Genesung* (Holsboer et al., 1982; Steckler et al., 1999). Auch Dinan weist, wie schon erwähnt, darauf hin, dass eine HPA-Achsen-Aktivität den zentralen monoaminergen Stoffwechsel direkt beeinflussen kann (Dinan, 1994). Nicht zu vergessen sind die „*daily hassles*“, die ebenfalls zu einer stressinduzierten HPA-Achsen-Aktivierung führen können. Es stellen sich weitere Fragen: Was geschieht bei nicht-melancholischen Depressionen? Und wie wird die HPA-Achsen-Veränderung vermittelt? Maes als Vertreter der *Interleukin-Hypothese der Depression* sieht eine

Erhöhung der Zytokine als Schlüsselphänomen (Maes, 1995); Anisman und Merali schreiben den Zytokinen sogar eine Kausalrolle bei der Entstehung depressiver Störungen zu (Anisman & Merali, 2002). Interessant hierzu ist auch Kariaginas Bericht einer ausgeprägten TNF- $\alpha$ -, IL-1 $\beta$ - und IL-6-Aktivierung in Hypothalamus und Hypophyse von Doppel-Knock-out-Mäusen (CRH/LIF-KO) nach i.p. LPS-Applikation: Vermehrte proinflammatorische Zytokin-Expression kann eine gestörte HPA-Achsen-Funktion kompensieren und so ACTH- und Kortikosteron-Antworten aktivieren (Kariagina et al., 2004). Ähnliches könnte auch durch emotionale Zustände und „Stresserleben“ via Interleukine (z.B. IL-6) geschehen (Bauer, 2002, S.36). Muller schreibt: „Der Befund, dass Noradrenalin aktivierte Astrocyten zur IL-6-Produktion stimuliert, impliziert, dass die Zytokin-Kaskade möglicherweise unter bestimmten Bedingungen durch neuronale Prozesse aktiviert wird“ (Muller, 1997). Die *Genetik-Fraktion* fand Hinweise auf verschiedenerlei *Genpolymorphismen*, die die „Vulnerabilität“ steigern und das Auftreten psychiatrischer Erkrankungen wie Depressionen wahrscheinlicher machen: ... Genotypen, welche z.B. die *5-HT-Transporter-Aktivität* (Moreno et al., 2002), *Glukokortikoid-Rezeptoren* (Wust et al., 2004) oder das *IL-1 $\beta$*  (McCulley et al., 2004; Rosa et al., 2004) betreffen. Hickie fordert: „... current psychoimmunological hypotheses in humans need to be modified to place increasing importance on the individual's genotype“<sup>174</sup> (Hickie et al., 1999). Doch die Genetik reicht als alleiniges Erklärungsmodell nicht aus [Stress-Diathese-Modell (Holsboer, 1997; Nemeroff, 1999)]. Hier melden sich auch die Anhänger der *Neurogenese- und Neuroplastizitäts-Theorie*: Jacobs nennt einen veränderten *Neurogenese-Status*, mitbedingt durch genetische Faktoren, Stress, verringerte serotonerge Neurotransmission und eine *Interaktion mit dem Immunsystem*, besonders mit proinflammatorischen Zytokinen, einen möglichen *Schlüsselfaktor für die Depressions-Entstehung* (Jacobs, 2002). Die Neurogenese-Hypothese stellt eine integrative Sichtweise dar, die auch Ansätze zur Erklärung von Phänomenen wie Bahnung oder „learned helplessness“ (Seligman, 1972; Seligman, 1978) bietet. An ihrer Entstehung scheinen auch IL-1-Rezeptoren beteiligt zu sein (Maier & Watkins, 1998), welche sich in besonderem Überfluss im Hippocampus finden, *der ZNS-Instanz für's Lernen* (Cunningham & De Souza, 1993). Auch Zytokin-Kaskaden könnten neben anderen Signal-Kaskaden (Kap. 2.5.3.5) Signalübertragungswege für die Neurogenese darstellen? Aber das ist bisher noch nicht weiter erforscht.

Die Frage nach dem „Beginn“ depressiver und/oder somatoformer Störungen, die „**Frage nach Henne oder Ei**“ ist damit aber immer noch nicht beantwortet. Die vielen Feedbackschleifen machen die Bestimmung einer linearen Kausalität so schwer oder gar unmöglich. „The argument is not that depression is caused by immune activation. The argument is that whatever does cause depression (e.g. negative cognitions about the self or loss of a loved one) may have access to the same neural circuitry that evolved to mediate sickness and activate that circuitry.“<sup>175</sup> (Maier & Watkins, 1998) (vgl. auch Evans et al., 2000, S.94). O.F. Kernberg warnt darüber hinaus davor, „naturwissenschaftliche Entdeckungen in mechanistischer Weise mit psychologischen Phänomenen zu verbinden“ (Kernberg, 1981, S.81). Wäre es nicht denkbar, dass der „Einstieg“ z.B. in einen neurobiologischen Kreislauf der Depression an unterschiedlichen Stellen geschehen kann? Bei somatoformen Störungen findet sich *vielleicht* ein Auslöser oder ein Trigger, manchmal aber auch nicht. Unter Umständen beginnt alles damit, dass ein Mensch einfach aus Routine zum Doktor geht, der „nichts“ findet (vgl. Kap. 2.4.3.1). Oder: Wo beginnt die o.g. (meist) vorübergehende

Hypochondrie des/der MedizinstudentIn? Oder: Denken wir an Teufelskreise in der Wirtschaft, an der Börse; wieviel davon „ist Angst oder Psychologie“!?

Möglicherweise ist es erforderlich, *nicht mehr ausschließlich kausal zu denken*, wozu andere wissenschaftliche Disziplinen bereits gezwungen wurden. Verschiedene zeitgenössische Physiker, Biologen und Biochemiker, Philosophen, Erkenntnis- und Systemtheoretiker berufen sich u.a. auf Erkenntnisse der *Relativitätstheorie Einsteins*, des *Raumzeitkontinuums*, *Schrödingers Quantenmechanik* oder der *Heisenberg'schen Unschärferelation* [mit „anomalen Phänomenen“ wie Teilchen-Welle-Dualismus oder der Nicht-Lokalität (Unschärfe) bzw. der „Verschränkung“ von Teilchen], der *post-darwinistischen Biologie* oder der *modernen Kosmologie* (Lazlo, 2002; Wilber, 2000, S.37). Der ungarischstämmige Systemdenker und -philosoph E. Lazlo berichtet beispielsweise von dem Phänomen, dass der gesamte Kosmos wohl nur zu ca. 4% aus „normaler“ Materie, zu ca. 23% aus dunkler Materie (die nicht optisch sichtbar ist) und zu über 70% aus virtueller Energie („stehende Energiewelle“) besteht (Lazlo, 2002, S.7). Der britische Biochemiker R. Sheldrake fragt nach einer Erklärung für die Drehung, Biegung und Faltung von Proteinmolekülen: „Falls die Kette alle denkbaren Konfigurationen aufs Geratewohl durch Rotationen um die eigenen Bindungsstellen der Struktur aussonderte, würde sie zu viel Zeit brauchen, bis sie die eigentlich wirksame Konfiguration gefunden hat ...“, schätzungsweise  $10^{26}$  Jahre (Sheldrake, 1999, S.66f). Die Evolution hat viel zu schnell stattgefunden, als dass sie auf rein kausalen Zusammenhängen bzw. reinem „trial and error learning“<sup>176</sup> basieren kann. So meinte K. Popper: „Durch die moderne Physik hat der Materialismus sich selbst transzendiert“ (zitiert nach Sheldrake, 1997, S.21f). Und Haldane sagte: „Das Universum ist nicht nur verrückter, als wir annehmen, sondern verrückter als wir überhaupt annehmen können“ (zitiert nach Wilber, 2000, S.37). Der zeitgenössische Physiker H.P. Dürr spricht vor dem Hintergrund der Errungenschaften der Physik Anfang des 20. Jahrhunderts von einem dramatischen Durchbruch im Weltbild, was jedoch leider keinen Eingang in andere Wissenschaftszweige oder in die Politik gefunden habe. Jedes System habe seine Grenzen, bedingt durch die Grenzen des Systems. Die Quantenphysik beispielsweise habe gezeigt, dass „unser Denken“ einen blinden Fleck habe: Die Wahrnehmung der Wirklichkeit und die Wirklichkeit selbst unterscheiden sich (Dürr, 1998).

So wird vielfach ein ***Paradigmenwechsel gefordert***, so wie einst das ptolemäische geozentrische Weltbild dem heliozentrischen (Kopernikus, Galilei) weichen musste (Lazlo, 2002, S.13f; Pert, 2001, S.24; Sheldrake, 1997). Unsere Welt sei nicht mehr rein mit den Mitteln der bisher geltenden Descartes'schen mechanistischen Theorie des Lebens zu erklären, der zufolge Lebewesen letztlich komplexe Maschinen sind (Sheldrake, 1997, S.19). Lazlo spricht von einer Transzendierung der klassischen Biochemie des Gehirns: „Unsere Welt ist keine mechanistische und fragmentierte Welt, sondern vielmehr eine verbundene, holistische Welt.“ (Lazlo, 2002) Im Folgenden werden einige der neueren systemisch-integrativ-ganzheitlichen Theorien knapp umrissen:

1. In der ***modernen Physik*** gibt es *keine linear-kausalen Zusammenhänge mehr*, es gibt nur Beziehungen oder Approximationen. Materie ist ein Symptom der Wirklichkeit und Atome haben keine materiellen Eigenschaften mehr. Materie ist also *nicht* aus Materie zusammengesetzt, die Welt wird vielmehr in jedem Augenblick neu erschaffen. Sie wird nicht aus Bausteinen, sondern aus Prozessstückchen, aus Augenblicken konstruiert (Dürr, 1998). H.P. Dürr schreibt im

Programmheft der Lindauer Psychotherapiewochen 1998: „Die Wirklichkeit ist im Grunde nicht Realität, auftrennbarer Stoff, sondern ganzheitliche (dem Geiste verwandte) Gestalt, Potentialität, die zu Realität gerinnen kann. Der Mensch ist ‚Teil‘ und ständiger Mitgestalter dieser einen Wirklichkeit, begabt mit einer (intuitiven) spontan erfahrbaren, ganzheitlichen ‚Inneninsicht‘ und einer (rationalen) fragmentierenden Außensicht.“ (Dürr, 1998)

2. **C.G. Jungs Synchronizitätstheorie** besagt, „.... dass im psychosomatischen Netzwerk Ereignisse, die miteinander in Beziehung stehen, gleichzeitig in Raum und Zeit auftreten, obwohl wir sie als unzusammenhängend und unabhängig wahrnehmen“ (zitiert nach Pert, 2001, S.371). Alles hängt mit allem zusammen, oder etwas einfacher ausgedrückt: „Es hängt alles irgendwie zusammen. Sie können sich am Hintern ein Haar ausreißen, dann tränkt das Auge.“ [Trenkle zitiert Fußball-Trainer D. Cramer (Trenkle, 2004, S.171)]
3. Moderne **Feldtheorien** stehen im Einklang mit Jung und basieren des weiteren auf dem quantentheoretischen „.... Prinzip der Nichtlokalität oder Untrennbarkeit, demzufolge Systeme, die einmal Teile eines größeren Ganzen waren, auch dann auf geheimnisvolle Weise verbunden bleiben, wenn große Abstände zwischen ihnen entstehen.“ Erwähnung finden soll hier im Besonderen *R. Sheldrakes These der morphogenetischen Felder* (Sheldrake, 1999). Der Biochemiker fragt nach der Kontrolle der Proteinsynthese zur Erklärung der Morphogenese, also des Formwerdungsprozesses (also wie es z.B. kommt, dass ein menschlicher Arm sich so entwickelt wie er sich entwickelt, besonders auch unter dem Aspekt, dass 99% der Polypeptide des Menschen mit denen der Schimpansen übereinstimmen). Sheldrake beruft sich dabei auf *Driesch's Begriff der Entelechie*, einen „nichtphysikalischen Kausalfaktor“, etwas an einem Organismus, das sich als Ganzheit enthält, das Phänomene wie Regulation, Regeneration und Reproduktion erklärt (S.43), sowie *Waddington's Begriff der Chreode*, der eine gerichtete, kanalisierte Entwicklung meint (S.130). Daher leitet Sheldrake die sog. *Hypothese der formbildenden Verursachung* ab (S.68): „Morphogenetische Felder“ sind analog zu bekannten physikalischen Feldern, aber nicht materiell und (bisher) nicht messbar, nur ihre Wirkungen seien auszumachen. Sie seien vorstellbar als eine Struktur, die den Endzustand in virtueller Form enthalte (S.70ff). Über sog. *morpische Resonanz* (S.88f) käme es zu einem *kausalen Einfluss vergangener ähnlicher Formen*. In diesem Zusammenhang führt er ein *Experiment* an, bei dem *Ratten* (mittels Licht und elektrischem Schock) lernen mussten, aus einem speziell konstruierten Wassenbecken zu entkommen. Dabei zeigte sich die deutliche Tendenz, dass aufeinanderfolgende Generationen dieselbe Aufgabe zunehmend schneller lernten (S.181ff), auch andere Ratten aus einem anderem Wurf an einem anderen Ort. Mit der Theorie der morphogenetischen Felder erklärt Sheldrake u.a. Phänomene wie (Sheldrake, 1997): Haustiere (z.B. Hunde), die spüren, dass ihre Besitzer heimkommen (S.24ff), das Heimfindevermögen und Wanderverhalten von Tauben oder bestimmten Schmetterlingsarten (S.44ff) und die Organisation des Termitenlebens: ein „Gruppengeist“ oder eine „Kolonieseel“ als Organisationsfeld könnte z.B. auf die Passform eines Termitenbaus diesseits und jenseits eines eingefügten Trennbrettes hinwirken (S.84ff). Lazlo hält für solche Phänomene den Begriff *Psi-Feld* bereit (Lazlo, 2002, S.7).

4. Die modernen **Kognitionswissenschaften** beschäftigen sich mit der Beziehung von Beobachter und Beobachtetem: Schrödinger meinte schon, „.... dass Subjekt und Objekt eins sind“ und Andrade äußerte: „Beobachtung bedeutet einen Eingriff in das Beobachtete (...; ...) Beobachtung verändert die Wirklichkeit“ (jeweils zitiert nach Wilber, 2000, Spektrum des Bewusstseins, S.86 & 38). Ebenso schreibt F. Varela als Biologe, Kybernetiker und Erkenntnistheoretiker, „.... that the knower and the known are co-implicated“<sup>177</sup> (Varela, 1992). Roth schlägt eine Brücke zur Neurobiologie: „.... psychologists, philosophers and computer scientists believed and to a large extend believe that meaning or ‚information‘ constitutes a domain in itself, with its own laws and phenomena that can be described and understood *independently* of brain processes. (...) ... at least in our brain, the domain of physicochemical neuronal events and the domain of semantics coincide; (...) the solution of this seeming paradox cannot lie in a neurobiological reductionism ...“<sup>178</sup> (Roth, 1995). So bewegt sich auch die moderne Erkenntnistheorie immer mehr in Richtung einer integrativen systemübergreifenden Perspektive. Varela vergleicht das kognitive mit dem Immun-System: „.... cognition is also central to immunology. That is the system of the body, but which, in fact, is a defense system no more than the brain is a defense system. The immune system is in its own right a cognitive system.“<sup>179</sup> Der Autor beschreibt beide als Systeme, welche erkennen und adaptieren, welche durch reiche Selbstorganisation gekennzeichnet sind und welche Regelmäßigkeit und Ordnung erzeugen können (die sog. *Enaction*<sup>180</sup>) (Varela, 1992). Auch in die Kognitionswissenschaften hat die Theorie von Feldern Eingang gefunden. Stadler schreibt (Stadler & Kruse, 1995): „[The] fundamental *idea of field-like processes in the brain* has gained new interest among brain researchers.“ (S.12) „Meanings are a priori related to attractors (...), prerepresentations. (...) a melody does not consist of the tones, (...) but of the intervals between the tones and the relations between the intervals.“ (S.14f) Stadler weiter: „.... biological processes, especially in higher developed brains often show different stable states (...) or a continuous change of stable states“ - „.... scientific progress itself passes phases of instability and change in scientific revolutions - the so called *paradigm shifts*.“ (S.6)<sup>181</sup>
5. Zuletzt sei im Zusammenhang mit Ordnung und der Idee der Multistabilität auf den Ansatz der **Chaostheorie** verwiesen. In einer Einführung zu „Chaos und Fraktale“ (*Spektrum der Wissenschaft*) umreißt Jürgens dieses Forschungsgebiet, das sich seit den 80er Jahren etabliert, folgendermaßen: „Die Chaostheorie hat die Naturwissenschaften mit der überraschenden Tatsache konfrontiert, dass viele Phänomene trotz der Möglichkeit einer strengen und umfassenden deterministischen Modellierung prinzipiell nicht langfristig prognostizierbar sind.“ Und weiter: „Die Gegenwart von Chaos in deterministischen Systemen heißt (...), dass kleinste Unterschiede in den Ursachen, etwa in Form von unvermeidlichen Messfehlern, zu größten Unterschieden in den resultierenden Wirkungen führen können. Entgegen unserer am mechanistischen Weltbild geschulten Intuition sind *Systeme mit dieser Eigenschaft in der Natur darüber hinaus sogar offenbar die Regel und nicht die Ausnahme*.“ (Jürgens et al., 1989)

Dieses *integrative, disziplin-übergreifende Denken* bringt uns einer Antwort auf die „Henne-Ei-Frage“ näher. C. Pert sieht *Informationsstoffe* (Neuropeptide) und *Information* als „das fehlende Bindeglied, das uns ermöglicht, die kartesianische Trennung von Körper und Geist zu überwinden,

weil Information definitionsgemäß weder zum Geist noch zum Körper gehört, aber mit beiden Kontakt hat.“ (Pert, 2001, S.400) Die Frage dabei ist: „Entstehen Gefühle im Kopf oder im Körper?“ Pert zitiert W. James, 1884 (Gefühle sind viszeral und werden dann im Kopf wahrgenommen) und W. Cannon, 1927 (Körperliche Veränderungen via N. vagus seien so langsam, dass sie nicht Ursache, sondern nur die Wirkung von Gefühlen sein könnten) und meint selbst: „Warum nicht beides? Kein Entweder/Oder, sondern ein Beide-und-Keiner! Es funktioniert *gleichzeitig*, in beide Richtungen!“ (Pert, 2001, S.204ff). Über die bidirektionale Kommunikation via *Nervus vagus*, über dessen Afferenzen es konsekutiv zur Bildung zentraler Interleukine kommen kann (Maier & Watkins, 1998), wurde bereits berichtet. Besteht hier die Schnittstelle zur oben erwähnten *Polyvagal-Theorie* (Porges, 2001)?

**Fazit:** Möglicherweise kann ein Blick über den Tellerrand der eigenen Forschungsdisciplin und die Aufgabe eines reinen Kausaldenkens zugunsten eines system-übergreifenden Denkens vermeintliche Widersprüche und Paradoxa auflösen und reduktionistische Tendenzen nicht abschaffen, sondern ergänzen und erweitern.

### **6.3 Limitationen („Shortcomings“)**

Es stellt sich die **Frage, ob das, was wir gemessen haben, das war, was wir messen wollten**. Einige Zytokine haben *endokrine Aufgaben*, andere überwiegend *auto- oder parakrine*, zudem finden viele Botenstoffe wie auch andere Substanzen z.T. *pleiotrop Verwendung*. Mastorakos fand z.B., dass *IL-1 und IL-6 auch im Hypophysenvorderlappen und der Nebenniere* selbst gebildet werden, wo sie auto- und parakrine Wirkungen haben können (Mastorakos et al., 1999, S.29). Möglicherweise haben eben gerade LIF und LIF-R überwiegend para- und/oder autokrine Aufgaben (Bamberger et al., 2000). Savino konnte nachweisen, dass sich außerdem *Thymus und Hypophyse dieselben sekretorischen Produkte* (Prolaktin, GH, TSH, ACTH, FSH und LH) teilen. Zusätzlich fanden sich im Thymus typisch hypothalamische Releasing-Hormone. Auch hier konnten IL-1, -2 und -6 incl. ihrer Rezeptoren nachgewiesen werden (Savino & Arzt, 1999). *Wer sagt uns also, woher die gemessenen Zytokine stammen?* Ist die zu bestimmende Substanz (Zytokin oder Aminosäure) überhaupt im Blut/Serum nachweisbar bzw. darin richtig abgebildet? Oder wird dort nur ein Ausschnitt betrachtet: Würde eine Messung in einem Gewebe, in bestimmten Hirnarealen, der Muskulatur oder der Haut der Fragestellung gerechter werden? Salemi beschrieb z.B. die Entdeckung verschiedener Zytokine in der Haut von FM-Patienten, nicht jedoch in der von Gesunden (Salemi et al., 2003). Wir hatten uns dennoch für die einfache Methode der Blutentnahme entschieden, da sie auch in der klinischen Praxis leicht durchzuführen ist. Evans schreibt: „Cytokines are ‚pluripotent‘ (...) There is no simple interpretation of a cytokine level that can be determined in the peripheral circulation. Notable exceptions are the inflammatory cytokines IL-1, TNF- $\alpha$  and IL-6. These cytokines derive mainly from activated macrophages at sites of inflammation, do circulate to distant targets (...) to initiate the acute phase response, so like hormones their circulating levels do indicate this aspect of immune activation.“<sup>182</sup> (Evans et al., 2000, S.64)

Zytokine zeigen zudem wohl eine **Tagesrhythmik** (vgl. Kap. 2.2.1.2). Dies versuchten wir durch einen einheitlichen Blutentnahmepunkt (7.00 Uhr) und die Vorgabe, dass die Patienten noch im Bett liegen müssen, zu kontrollieren. Nicht kontrollieren konnten wir eine individuelle circa- und ultradiane Rhythmik.

Zu beachten ist auch die Differenz zwischen **Diagnose- und Blutentnahmepunkt**, die zwar meist nur wenige Tage, jedoch immerhin bis zu 8 Tage betragen konnte. Zwischen dem Ausfüllen der FPI- und SCL-Fragebögen (Routine bei Aufnahme in der Klinik) und der Blutentnahme konnten bis zu 14 Tage liegen. Somit stellt sich das Problem im Studiendesign, dass in dieser Zeit eine Veränderung des psychologischen Status, z.B. eine Teilremission stattgefunden haben kann. Möglicherweise wäre in Zukunft dieses Zeitfenster enger zu wählen.

Die unterschiedlichen **Aufbewahrungszeiten des tiefgefrorenen Serums** (ca. 8 Monate vom ersten bis zum letzten Probanden) schien - gehen wir von post-hoc Korrelationen aus - *keine* bedeutsame Verzerrung der Ergebnisse erzeugt zu haben.

In Anbetracht der Komplexität und der Fülle des psycho-neuro-endokrino-immunologischen Systems mussten wir uns bei der Analyse **auf einen Ausschnitt beschränken** und andere Bereiche (z.B. die HPT-Achse, andere Aminosäuren, IL-1 oder IL-4) ausblenden. Cortisol wurde in verschiedenen Voruntersuchungen bei Depressionen und Erkrankungen des somatoformen Spektrums bestimmt, dennoch wäre es im Nachhinein zur Hypothesenüberprüfung interessant gewesen.

Die Erfassung und Analyse **komorbider Störungen** zeigt zwar, dass es durch diverse Begleiterkrankungen vermutlich nicht zu einer Beeinträchtigung der Ergebnisse gekommen ist. Dennoch scheinen z.B. die PTBS oder Zwangserkrankungen, aber auch verschiedene Angststörungen mit Veränderungen besonders des Zytokin-, weniger des Aminosäureprofils einhergehen zu können. Für zukünftige Studien ist also möglichst eine Diagnosenüberlagerung zu vermeiden und die Erfassung von Patienten mit möglichst „reinen“ Diagnosen zu fordern.

„Rechts-pfotige“ Mäuse sind anfälliger für Stress (als links-pfotige). Daher röhrt Neveus Hypothese, dass Lateralisierung die Zytokin-Produktion (besonders von IL-1) beeinflusst (Neveu & Merlot, 2003). Wir erfassen die **Händigkeit** unserer Probanden nicht. Auch das stellt einen Wunsch für Studien zu einem späteren Zeitpunkt dar.

**Zahlreiche Variablen waren konfundiert.** So fanden sich in den verschiedenen klinischen Gruppen Unterschiede z.B. bezüglich BMI, Rauchen, Alkohol oder Ernährung, die nicht grundsätzlich gemeinsam als Kovariaten bei Regressionsanalysen o.ä. berücksichtigt werden konnten, da die insgesamt zwar große Stichprobe für solche Analysen dann zu klein gewesen wäre.

In unseren Untersuchungen stießen wir mehrfach auf ein **Konfounding** (gerade bestimmter immunologischer Parameter) **durch den BMI**. Das Problem: In unserer Studie fanden sich in den klinischen Gruppen signifikant mehr Adipöse als in der Kontrollgruppe. Kinder beschreibt passend dazu, dass bei major depressiven Frauen im Vergleich zu nicht major depressiven von einer doppelten Wahrscheinlichkeit für ein metabolisches Syndrom auszugehen ist (Kinder et al., 2004). Dennoch sollte aber aufgrund des Kovariaten-Charakters des BMI in zukünftigen Studien seine Verteilung in klinischen Gruppen *und* der Kontrollgruppe vergleichbar sein.

Darüber hinaus könnten noch eine Reihe ***anderer z.T. nicht erfasster oder nicht ausreichend kontrollierbarer Einflussfaktoren*** zur Unschärfe (vgl. Chaostheorie) der Zytokin-Spiegel beitragen. Anisman meint: „... their activity may also be related to chronicity of illness, neurovegetative features of depression (altered sleep patterns, food intake, weight changes, fatigue or general activity), or the high stress perception characteristic of depression.“<sup>183</sup> (Anisman & Merali, 2002)

Mittels FPI-R, SCL-90-R, SAIB und BDI haben wir zahlreiche psychologische Grunddimensionen erfasst und Korrelationen zu den biologischen Parametern bestimmt. Was wir *nicht* erhoben haben, sind konkrete Informationen zur ***aktuellen emotionalen Situation*** zum Zeitpunkt der Blutentnahme, zur ***individuellen Stressempfindlichkeit*** (beispielsweise mittels der Perceived-Stress-Scale), zur spezifisch-eigenen ***Art, mit Gefühlen umzugehen*** oder auch eines ***persönlichen kognitiven Stils***. All das kann auch - wie wir in Kap. 2.2.2 gesehen haben - einen beträchtlichen Einfluss auf unser PNI-System haben (Naliboff et al., 1995; Shea et al., 1993). Besonders nachhaltig scheint ein starkes *Gefühl der Unkontrollierbarkeit* zu wirken, z.B. im Sinne einer Erhöhung von sCD8 oder IL-6 (Peters et al., 1999). Von der Gefahr negativer Bahnung sowie einer negativ neurogenetischen Wirkung im Zusammenhang mit diesem Gefühl wurde berichtet (Berger & van Calker, 2004, S.574ff; Rüther, 2004). Interessant wäre im Rahmen einer Studie wie der unseren dann z.B. die *Frage nach einem Gefühl des Kontrollverlustes bzw. umgekehrt der Zuversicht in der Therapie*. So kann u.U. eine mehr oder weniger „glückende“ therapeutische Beziehung, auch gleich oder vielleicht gerade zu Beginn eines stationären Aufenthaltes, einen nachhaltigen Einfluss auf den Zustand der HPA-Achse, vermutlich aber noch vielmehr auf die immunologischen Parameter haben. Auch psychosoziale Aspekte wie ein Anschluss an Mitmenschen nach u.U. längerer Zeit des sozialen Rückzugs und das Aufgenommenwerden in einer „Stationsgemeinschaft“ könnten aus psychoimmunologischer Sicht in dieser Phase eine entscheidende Rolle spielen (vgl. Kemeny & Gruenewald, 1999). Die meisten Zytokine scheinen ihre Arbeit „ziemlich flott zu leisten“ und sind vielleicht mit „Eilbriefen“ zu vergleichen. Möglicherweise sind deshalb Zytokinbefunde verschiedener Studien oft inkonsistent und so schwer zu interpretieren. Merkmale wie *Stress-Perzeption* und *Stress-induzierte Angst* untersuchte z.B. Song mit Hinweisen auf erhöhte sCD8- und sIL-6R-Werte bei Personen mit erhöhter Stress-Perzeption sowie erhöhten IL-1RA- und sIL-6R- sowie erniedrigten CC16-Serum-Spiegeln bei stärkerer Stress-induzierter Angst (Song et al., 1999). Maes unterschied zudem *verschiedene biologische Stressverarbeitungsprofile* und differenzierte zwischen IFN- $\gamma$ -Reaktoren und IL-10-Reaktoren (Maes et al., 1999e) (vgl. auch Kap. 2.2.2).

Gewiss stellt sich aber die Frage, was mehr ins Gewicht fällt: ***der aktuelle emotionale Status und der individuelle Stressverarbeitungsmodus oder eine psychiatrische Diagnose***. In Anbetracht allgemein niedriger Korrelationen seitens immunologischer Parameter auch zu FPI- und SCL-Skalen wäre der erste Teil der Frage als Hypothese zu prüfen. So könnten aber auch manche *Unterschiede zwischen Gesunden und Kranken verwischen*: Bei „Gesunden“ kann z.B. vor dem Hintergrund beruflichen Stresses oder einer privaten Auseinandersetzung gerade ein Gefühl von Unkontrollierbarkeit vorliegen, obwohl sie nicht depressiv oder somatoform belastet sind, während Kranke umgekehrt gerade ein Gefühl von Hoffnung oder Erleichterung (im Rahmen der Therapie) haben können, obwohl sie grundsätzlich noch verstimmt oder körperlich belastet sind. Es scheint also wichtig, vermehrt kognitive Gesichtspunkte und Modi der Stressverarbeitung zu beachten.

## **6.4 Ausblick: Zukünftige Studien und Therapeutische Möglichkeiten**

### **Zukünftige Studien**

Unsere Ergebnisse zeigen, dass es nicht hilfreich ist, immunologische wie Aminosäure-Parameter depressiver Personen mit denen von Gesunden zu vergleichen, ohne die modulierenden Einflüsse von Somatisierungsaspekten zu kontrollieren. Es gilt also unbedingt ***weiterhin Somatisierer und Depressive zu trennen***. Wie im vorangegangenen Kapitel ausgeführt, wäre es wohl hilfreich, aufgrund biologischer Überschneidungen und Unschärfen Klienten mit weitgehend „***reinen Diagnosen***“ zu untersuchen und entsprechend komorbide Erkrankungen auszuschließen – zusätzlich zu unseren Ausschlusskriterien besonders auch PTBS, Zwangs- und Angststörungen. Möglicherweise wäre auch die Dysthymie auszuklammern, da es nicht *die Depression* gibt, sondern eher ein Depressions-Spektrum mit unterschiedlichen Wegen der Ätiopathogenese. Es ist fraglich, ob Einteilungen, Modelle und psychopathologische Module, die mit den Diagnosekriterien der DSM-IV und/oder ICD-10 festgelegt wurden, mit den biologischen Modulen, die sich evolutionär entwickelt haben, in Übereinstimmung zu bringen sind, oder ob sich aus neurobiologischen Gegebenheiten u.U. ganz neue Klassifikationsgrundlagen ergeben könnten (vgl. dazu Kernberg, 1981, S.81 und Rüther, 2004).

Im übrigen besteht weiterhin großer Bedarf, die Übertragungs- und Verbindungswege und -glieder zwischen neurobiologischen Prozessen und psychopathologischen Eigenschaften psychiatrischer Störungen zu untersuchen. Dabei sollten auch Informationen zur *individuellen Stressempfindlichkeit* (z.B. mittels PSS) und der *Art, mit Gefühlen umzugehen, zu vorherrschenden Gefühlen zum Zeitpunkt der Blutentnahme* sowie zum *persönlichen kognitiven Stil* erfasst werden. In diesem Zusammenhang scheint besonders die Bestimmung von Parametern wie dem sCD8 und denen des IL-1- und -6-Systems, auch dem CC16, der Tryptophan-Verfügbarkeit, sowie dem Tryptophan-Kynurenin-Umsatz von Interesse.

Auf alle Fälle sollte künftig trotz der Assoziation zwischen metabolischem Syndrom und Depressiver Störung der ***BMI kontrolliert*** werden (im Sinne nicht signifikanter Unterschiede zwischen Kranken und Kontrollen). Daneben könnten im Rahmen der Bestimmung von immunologischen oder Aminosäure-Parametern bei psychischen Störungen zusätzlich auch Eigenschaften wie ***Händigkeit, individuelle Bewegungs- und Schlafgewohnheiten*** oder kürzliche ***Gewichtsänderungen*** mit erfasst werden.

Weitere Studien sollten nicht nur unsere ***Befunde replizieren***, sondern auch ***erweitern***. Auch der ***Zeitverlauf*** des Immun-, HPA-Achsen und Aminosäurestatus in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf sollte dabei berücksichtigt werden. Zudem scheint es aufgrund der eindrücklichen Befunde unserer Untersuchung besonders vielversprechend, die ***Interaktionen von CC16 mit psychologischen Merkmalen weiter zu untersuchen*** (incl. der Rolle des ***Koffeins*** in Verbindung mit diesem Antizytokin). Möglicherweise ist es wesentlich spezifischer und trennschärfender sowie weniger störanfällig im Hinblick auf eine Differenzierung von Depressionen und somatoformen Erkrankungen als andere Zytokine, wie z.B. die des IL-1 und -6-Systems. Weiter scheint z.B. auch die Bestim-

mung von **Zytokinen des T<sub>H</sub>2-Spektrums** (wie IL-4 und -10) bei Somatisierungs-Syndromen von besonderem Interesse zu sein.

### **Therapeutische Möglichkeiten**

Resultate wie die der vorliegenden Studie beinhalten ja meist auch psychopharmakologische Therapieansätze. Beispielsweise scheinen **Behandlungsversuche mit BCAA und/oder Tryptophan bei Somatisierungs-Syndromen** wie beim FMS oder dem CFS gerechtfertigt (vgl. Maes et al., 2000b). Gehen wir allerdings vom Modell eines Circulus vitiosus mit vielen Einstiegsstellen aus, würde man durch eine derartige Intervention nur an *einem* (oder zwei) Rädchen im gesamten Krankheitsgetriebe drehen und wahrscheinlich keinen Kausalfaktor „treffen“ (wenn es den eben überhaupt gibt). Ein solches Unterfangen sollte deshalb meiner Meinung nach unbedingt durch z.B. Bewegungstherapie und Körpererfahrung sowie kognitive Verhaltenstherapie ergänzt werden, um sozusagen polypragmatisch an mehreren Stellen des Keislaufs anzusetzen.

Von möglicherweise vielversprechenden antidepressiven **Therapieansätzen rund um die HPA-Achse**, z.B. mittels CRH-Typ-I-Rezeptorantagonisten (Holsboer, 2003) wurde bereits im Kap. 2.5.3.2 berichtet. Potentielle **Therapieansätze im molekularen Bereich neurotropher Signalkaskaden**, die sich aus der Neurogenesetheorie ergeben [z.B. NMDA-Antagonisten oder cAMP-Phosphodiesterase-Inhibitoren (Charney & Manji, 2004; Manji et al., 2003)] wurden ebenfalls oben (in Kap. 2.5.3.6) dargestellt. Auf der Suche nach weiteren solcher **Angriffshebel** scheinen auch die Veränderungen im **Zytokin-Netzwerk** hilfreich. Wie gesagt: vielleicht stellen bestimmte Zytokin-Kaskaden eben auch für die Neurogenese und Neuroplastizität wichtige Signalübertragungswege dar. Abbas schreibt: „The administration of cytokines or their inhibitors is a potential approach for modifying biologic responses associated with disease.“<sup>184</sup> (Abbas et al., 1997, S.277) Gehen wir von unseren Befunden erhöhter **CC16**-Serum-Spiegel bei Somatisierungs-Syndromen sowie erniedrigten bei Depressionen aus, auf der anderen Seite von einer Hemmung von CC16 durch **Koffein**, fänden wir hier u.U. weitere Angriffspunkte für potentielle psychopharmakologische Interventionen. Selbstverständlich ist zunächst eine Replikation der Ergebnisse erforderlich. Falls sich diese bestätigen, wäre bei somatoformen Störungen auch an Therapieversuche mit synthetischen **CC16-Blockern**, **Theophyllin-ähnlichen Präparaten**, **Phosphodiesterase-(PDE-)Hemmern** oder **Adenosin-Rezeptor-Antagonisten** zu denken [Koffein als Purin- (Methylxanthin-)Derivat entfaltet seine Wirkung vermutlich über eine PDE-Hemmung sowie einen kompetitiven Antagonismus an Adenosin- ( $A_1$ -)Rezeptoren (Kretzschmar & Stille, 1995)]. Für bestimmte Formen depressiver Erkrankungen könnten gegenläufige Ansätze sinnvoll erscheinen. PDE-Hemmer könnten (im Gegensatz zu den Vermutungen von Manji und Charney) nach diesen Ergebnissen aber auf Depressionen auch einen problematischen Effekt haben. Auch Koffeinkonsum könnte Depressive via CC16-Reduktion noch depressiver machen. Ein kurzfristiger „Psycho-push“ geht sozusagen „auf Pump“ und „entzündet innerlich noch mehr“ durch eine Erhöhung der Leukozyten und die Hemmung eines anti-inflammatorischen Systems. Gehen wir von unserer Hypothese einer T<sub>H</sub>2-Dominanz bei somatoformen Erkrankungen aus (vgl. auch Guilbaud et al., 2003), wäre auch an eine **T<sub>H</sub>2-Blocker-Therapie**, z.B. in Form eines *synthetischen IL-4-Blockers*, bei somatoformen Störungen zu denken. Natürlich scheinen grundsätzlich auch Einstiegsmöglichkeiten über die proinflammatorische Zytokinkaskade sinnvoll, sowohl bei Somatisierungs-Syndromen als auch

depressiven Störungen. Bei all diesen Interventionsversuchen stellt sich aber die Frage, ob der entsprechende Eingriff in den Erkrankungskreislauf „ausreicht“, um ihn zu durchbrechen. Dass ein einfacher Therapieversuch via Interleukinsystem u.U. nicht von herausragendem Erfolg gekrönt ist, zeigen folgende Zeilen von Abbas (in diesem Fall in somatischer Therapieabsicht): „It may also be possible to use IL-1 inhibitors as biologic response modifiers in disease states that are caused by excessive or unregulated cytokine production, such as rheumatoid arthritis. Inhibition of IL-1 action by IL-1ra or soluble receptors has not been of benefit in clinical trials of septic shock, presumably due to the redundancy of IL-1 actions with those of TNF.“<sup>185</sup> (Abbas et al., 1997, S.263)

So möchte ich hier ein Plädoyer für eine **integrative Therapie** abgeben: Ich zitiere Aldenhoff und Wilhelm sinngemäß: Bei all jenen, die auf Therapie - oder auf ein Plazebo - ansprachen, stimmte der zeitliche Verlauf der Besserung überein. Dies führt den Streit ad absurdum, ob Psycho- oder Pharmakotherapie besser wirken. Möglicherweise ist die Genesung vor allem eine Leistung des Gehirns, das nach einem Anstoß ein neuroendokrines Gleichgewicht herbeiführt, indem es die kognitiven und emotionalen Fähigkeiten normalisiert. Woher der Kick kommt, ist dabei gleichgültig (Aldenhoff, 1997; Wilhelm, 1999). E. Kandel meint: „Es ist (...) nicht länger sinnvoll, zwischen organischen Hirnerkrankungen mit veränderter Hirnstruktur und sog. funktionellen Erkrankungen (...) zu unterscheiden. Denn bei all diesen Erkrankungen erwarten wir strukturelle Veränderungen im Gehirn, z.B. im *Vernetzungsgrad* neuronaler Netzwerke oder (...) eine veränderte Genexpression neuronaler Proteine. Wenn Neurosen und Psychosomatosen durch psychotherapeutische Gespräche geheilt werden, so ist wohl anzunehmen, dass die neuronalen Netzwerke sich ebenfalls wieder normalisieren, dass es also wiederum zu Veränderungen auf molekularem und zellulärem Niveau kommt. Neurobiologie und Neuropsychologie bzw. Psychiatrie finden auf molekularem und zellulärem Niveau zusammen.“ Kurz: „Alles was wir (...) aufnehmen, (...) wird unsere synaptischen Vernetzungen langfristig verändern.“ (zitiert nach Rudolf, 2000, S.32) Vielleicht ist es grundsätzlich wirklich egal, wo im Teufelskreis der Beginn ist, sowohl bei der Krankheitsentstehung, als auch im Hinblick auf die Therapie!? Rüther beschrieb auf den Lindauer Psychotherapiewochen 2004 ein schönes Modell für das Zusammenwirken von **pharmako- und psychotherapeutischen Methoden**: Neue Daten besagen, „... dass die Neurogenese durch Antidepressiva aktiviert wird, d.h. es gibt sogar neue Zellen im Tierversuch (...). Wenn wir [aber] nur diese Präparate geben und den Neuronen nicht sagen, was sie tun sollen, dann (...) verschlechtern [wir] mit unseren Antidepressiva die Möglichkeiten, denn die [Neuronen] wachsen dann wild.“ (Rüther, 2004) Für derartige neue Erfahrungen scheint gerade „... der Hippocampus (..), ohne den wir nichts neues lernen können ... [als] Knotenpunkt der Neuropeptidrezeptoren ...“ (Pert, 2001, S.219) von entscheidender Bedeutung zu sein.

Angesichts der Befunde zu den verschiedenen Genpolymorphismen sei zuletzt noch auf die grundsätzlich mögliche „Zukunftsmusik“ **Gentherapie** auch in diesem Bereich verwiesen.

## **7 Abschließendes Modell und Schluss**

Thesenartig möchte ich zum Schluss noch einmal wichtige Stufen dieser Arbeit zusammentragen:

1. Trotz der Tatsache, dass Patienten mit Somatisierungs syndrom ähnlich erhöhte IL-1RA Werte wie die depressiven Patienten hatten, fanden wir *immunologische Parameter, die Somatisierer klar von Depressiven unterscheiden*: niedrigere sCD8- und IL-6-Werte und damit eine reduzierte pro-inflammatorische wie Lymphozyten-Aktivität bei gleichzeitig erhöhter anti-inflammatorischer Potenz (CC16) bei den Somatisierern. Bei Depressiven fanden sich umgekehrt erhöhte sCD8-Werte (Lymphozyten-Aktivität) bei erniedrigter anti-inflammatorischer Kapazität (CC16). Die Ergebnisse decken sich zu einem großen Teil mit Vorbefunden, welche jedoch z.T. in sich wenig konsistent sind. Zytokin-Serumspiegel sind schwer zu interpretieren. Bahnbrechend sind die Ergebnisse zum CC16, das einen *prominenten und sensiblen Marker zur Differenzierung psychiatrisch-psychosomatischer Gruppen* mit hoher diskriminativer Power darzustellen scheint.
2. **Depression ist nicht gleich Depression:** Vielmehr gilt es verschiedene Formen von Depressionen zu differenzieren und psychologisch wie biologisch sorgsam zu unterscheiden. Ein zunehmendes Maß der Cortisol-Nicht-Suppression im Dexamethason-Hemmtest mit ansteigendem Schweregrad der Depression ist bekannt. Die *depressiven Probanden in unserer Studie* erwiesen sich trotz der Diagnose einer Major Depression als *eher erschöpft-depressiv im Sinne einer schweren Burn-out Symptomatik*, die als „psychosomatisch major depressive Klienten“ affektiv, psychomotorisch und kognitiv weniger eingeengt erscheinen als „klassisch psychiatrisch depressive Patienten“. Letztere sind wohl eben gerade durch deutlich erhöhte proinflammatorische Zytokinspiegel charakterisiert. Gerade diese Klienten „fühlen oft nichts“, machen die Umgebung aber so oft besonders hilflos und aggressiv und tragen die Entzündung sozusagen in sich, bis sie sie krank macht. Vom klinischen wie vom biologischen Standpunkt scheint es daher sinnvoll, innerhalb der (Major) Depression zu differenzieren. Pert schreibt: „Da Gefühlsausdruck immer mit einem bestimmten Peptidfluss im Körper verknüpft ist, bewirkt die chronische Unterdrückung von Gefühlen eine massive Störung des psychosomatischen Netzwerks. (...) Sehr interessant in diesem Zusammenhang ist Freuds Ansicht, der *Depression als [unterdrückte] Wut beschrieb, die gegen die Person selbst umgeleitet wird*. Heute haben wir eine gewisse Vorstellung davon, wie dieser Vorgang auf Zellebene aussieht.“ (Pert, 2001, S.293f) Die Autorin führt in diesem Kontext auch ins Feld, dass bei der Autopsie von Selbstmörtern zehnfach erhöhte CRF-Konzentrationen im Liquor gefunden wurden im Vergleich zu Menschen, die anders gestorben sind (Pert, 2001, S.414). Da Depressionen umgekehrt auch in Abwesenheit von erhöhten Zytokinsiegeln vorkommen, definiert de Beaurepaire für diese zuvor genannten Depressionen eine neue klinische Entität: „*Zytokin-assoziiertes Depressives Syndrom*“ (de Beaurepaire, 2002).
3. Für das **Somatisierungs-Syndrom** lässt sich vermuten, dass sowohl *serotonerge Mechanismen* (wesentlich mehr als katecholaminerge) im Sinne einer verringerten Tryptophan-Freigabe, aber auch *Aminosäuren-abhängige Abläufe in der Peripherie* [z.B. eine Beein-

trächtigung der Bereitstellung von verzweigtkettigen Aminosäuren (BCAA) und damit der Energieversorgung der Muskulatur] biologische Korrelate „organisch ungeklärter“ Beschwerden darstellen. Diese könnten wiederum in Interaktion mit neuroendokrinen und neuroimmunologischen Vorgängen treten, um ein Ganzes zu bilden (Dinan et al., 1997; Rief et al., 2001b; Song et al., 1998). Für **Depressionen** fanden wir ebenfalls eine ***Störung des serotonergen Systems*** mit einer weniger stark ausgeprägten Reduktion der Tryptophan-Verfügbarkeit, jedoch **praktisch kaum Hinweise auf eine Störung auf Ebene des peripheren Aminosäure-Haushaltes** (BCAA, Phenylalanin).

4. **Aussagen über Kausalnexus** in der Genese biologischer Veränderungen sind in Anbetracht einer scheinbar Circulus-vitiosus-artigen Natur beider Indexstörungen **weder bei Somatisierungs-Syndromen noch Depressiven Störungen möglich**. Vielmehr scheint es einerseits vor dem Hintergrund der unglaublichen neurobiologischen Vernetztheit des menschlichen Organismus (Feedbackschleifen, Mehr-Weg-Kommunikationssysteme), andererseits aber auch dem neueren z.B. physik-, chaos- und feld-theoretischer Überlegungen angemessen, reines Kausaldenken durch ein integrativ-kybernetisches zu ergänzen.
5. **Neue (pharmako-)therapeutische Ansätze** „leuchten auf“: neben denen im Bereich der HPA-Achse, des serotonergen wie des Aminosäuren-Systems und der Neurogenese-Signalkaskaden auch auf Ebene der Interleukine, aber eher integrativ-unterstützend als mono-pragmatisch.
6. Der **Einfluss von persönlichem Denkstil, Stressempfänglichkeit und Emotionen** auf das neurobiologische Gesamtgeschehen scheint (als Gegenstand der Psychoneuroimmunologie) sowohl für die Entstehung und Aufrechterhaltung, als auch die Heilung psychosomatisch-psychiatrischer Erkrankungen **von zentraler Bedeutung**. Ein chinesisches Sprichwort lautet: „Du kannst nicht verhindern, dass die Vögel der Besorgnis über Deinem Kopf fliegen, aber Du kannst verhindern, dass sie sich in Deinem Kopf ein Nest bauen.“<sup>186</sup>
7. **Weitere Forschungsarbeiten** zum Thema (zur Replikation, Korrektur, Ergänzung und Erweiterung der bestehenden Hypothesen) **sind unter einem möglichst integrativen disziplinübergreifenden Blickwinkel dringend erforderlich**. L. David meinte: „Wir brauchen (...) eine umfassendere biomedizinische Wissenschaft, um wiedereinzugliedern, was wir vor dreihundert Jahren [seit Descartes] ausgeklammert haben.“ (zitiert nach Pert, 2001, S. 467)

Ich möchte mit einem Satz von *Hippokrates* schließen (zitiert nach Schindler, 1985): „*It is more important to know what sort of a person has a disease than to know what sort of disease a person has.*“<sup>187</sup>

## **8 Literatur/Referenzen**

- Abbas AK, Lichtman AH & Pober JS: Cellular and Molecular Immunology. W.B. Saunders Company, Philadelphia. Third edition, 1997.
- Ader R: Psychoneuroimmunology. Academic Press, New York. 1981.
- Ader R (1983): Developmental psychoneuroimmunology. *Dev Psychobiol* 16 (4): 251-67.
- Akita S, Conn PM & Melmed S (1996a): Leukemia inhibitory factor (LIF) induces acute adrenocorticotrophic hormone (ACTH) secretion in fetal rhesus macaque primates: a novel dynamic test of pituitary function. *J Clin Endocrinol Metab* 81 (11): 4170-8.
- Akita S, Malkin J & Melmed S (1996b): Disrupted murine leukemia inhibitory factor (LIF) gene attenuates adrenocorticotrophic hormone (ACTH) secretion. *Endocrinology* 137 (7): 3140-3.
- Aldeguer X, Debonera F, Shaked A, Krasinkas AM, Gelman AE, Que X, Zamir GA, Hiroyasu S, Kovalovich KK, Taub R & Olt-hoff KM (2002): Interleukin-6 from intrahepatic cells of bone marrow origin is required for normal murine liver regeneration. *Hepatology* 35 (1): 40-8.
- Aldenhoff J (1997): [Reflections on the psychobiology of depression]. *Nervenarzt* 68 (5): 379-89.
- Aloisi AM: Gonadal hormones change nociception in animals. In: Abstractband zum 3. Kongress der DGPSF, 25.-27. April 2002, Klinik Roseneck, Prien am Chiemsee, 15.
- Andreoli A, Keller SE, Rabaeus M, Zaugg L, Garrone G & Taban C (1992): Immunity, major depression, and panic disorder co-morbidity. *Biol Psychiatry* 31 (9): 896-908.
- Androsova LV, Kushner SG, Abramova LI, Olechik IV & Egorova M (2001): [Interleukin level in endogenous depression]. *Zh Nevrol Psichiatr Im S S Korsakova* 101 (9): 45-8.
- Anisman H & Merali Z (1999): Anhedonic and anxiogenic effects of cytokine exposure. *Adv Exp Med Biol* 461: 199-233.
- Anisman H & Merali Z (2002): Cytokines, stress, and depressive illness. *Brain Behav Immun* 16 (5): 513-24.
- Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, Starck LO & Keck PE, Jr. (2004): Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 50 (3): 944-52.
- Arzt E, Sauer J, Pollmacher T, Labeyre M, Holsboer F, Reul JM & Stalla GK (1994): Glucocorticoids suppress interleukin-1 receptor antagonist synthesis following induction by endotoxin. *Endocrinology* 134 (2): 672-7.
- Arzt E, Paez Pereda M, Costas M, Sauer J, Renner U, Holsboer F & Stalla GK (1998): Cytokine expression and molecular mechanisms of their auto/paracrine regulation of anterior pituitary function and growth. *Ann N Y Acad Sci* 840: 525-31.
- Auer C, Rief W & Fichter MM: Psychobiologie und Reaktivität auf mentale Beanspruchung bei somatoformen Störungen. In: Verhaltenstherapie 9 (S1), 3/1999, 1-2. S. Karger Verlag, Basel.
- AWMF online: Leitlinien Psychotherapeutische Medizin und Psychosomatik - Leitlinien Somatoforme Störungen 1 - 9. AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), 2001.
- Badache A & Hynes NE (2001): Interleukin 6 inhibits proliferation and, in cooperation with an epidermal growth factor receptor autocrine loop, increases migration of T47D breast cancer cells. *Cancer Res* 61 (1): 383-91.
- Bahnson U: Au weia, Tupaia. In: DIE ZEIT, Nr.6, 30. Januar 2003, 27-8.
- Bahnson MB & Bahnson CB (1969): Ego defenses in cancer patients. *Ann N Y Acad Sci* 164 (2): 546-59.
- Bailer J, Rist F, Diener C & Bayerl C: Psychological aspects of idiopathic environmental intolerance (IEI). In: Abstracts from the International Congress "Somatoform Disorders - New Approaches to Classification & Treatment", February 21 - 24, 2002, Marburg, Germany, 7.
- Bamberger AM, Schulte HM, Wullbrand A, Jung R, Beil FU & Bamberger CM (2000): Expression of leukemia inhibitory factor (LIF) and LIF receptor (LIF-R) in the human adrenal cortex: implications for steroidogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 162 (1-2): 145-9.
- Banner LR, Patterson PH, Allchorne A, Poole S & Woolf CJ (1998): Leukemia inhibitory factor is an anti-inflammatory and analgesic cytokine. *J Neurosci* 18 (14): 5456-62.
- Barsky AJ (1988): The paradox of health. *N Engl J Med* 318 (7): 414-8.
- Barsky AJ (1992): Amplification, somatization, and the somatoform disorders. *Psychosomatics* 33 (1): 28-34.
- Barth H, Berg PA & Klein R (1999): Is there any relationship between eosinophilia myalgia syndrome (EMS) and fibromyalgia syndrome (FMS)? An analysis of clinical and immunological data. *Adv Exp Med Biol* 467: 487-96.
- Basbaum AI & Jessell TM: The perception of pain. In: ER Kandel, JH Schwartz & TM Jessell: Principles of Neural Science, 472-91. Mc Graw-Hill, New York. 4th edition, 2000.
- Bauer J: Das Gedächtnis des Körpers. Eichborn AG, Frankfurt am Main. 2002.
- Baumann H & Gauldie J (1994): The acute phase response. *Immunol Today* 15 (2): 74-80.
- Beck AT: Cognitive Therapy and Emotional Disorders. International Universities, 1976.
- Beck AT, Rush AJ, Shaw BF & Emery G: Cognitive Therapy of Depression [Kognitive Therapie der Depression]. Guilford Press [Psychologie Verlags Union], New York [Weinheim]. 1979 [1986].
- Bell IR, Lewis ID, Brooks AJ, Schwartz GE, Lewis SE, Walsh BT & Baldwin CM (2004): Improved clinical status in fibromyalgia patients treated with individualized homeopathic remedies versus placebo. *Rheumatology (Oxford)* 43 (5): 577-82.
- Benkert O & Hippius H: Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. Springer, Berlin - Heidelberg. 2. Auflage, 2000.
- Benninghoff J, Schmitt A, Mossner R & Lesch KP (2002): When cells become depressed: focus on neural stem cells in novel treatment strategies against depression. *J Neural Transm* 109 (5-6): 947-62.
- Berger M & van Calken D: Affektive Störungen. In: M Berger: Psychische Erkrankungen. Klinik und Therapie, 541-636. Elsevier GmbH - Urban & Fischer, München. 2. Auflage, 2004.

- Berger M, Bossert S, Krieg JC, Dirlich G, Ettmeier W, Schreiber W & von Zerssen D (1987): Interindividual differences in the susceptibility of the cortisol system: an important factor for the degree of hypercortisolism in stress situations? *Biol Psychiatry* 22 (11): 1327-39.
- Bergquist J, Tarkowski A, Ewing A & Ekman R (1998): Catecholaminergic suppression of immunocompetent cells. *Immunol Today* 19 (12): 562-7.
- Berk M, Wadee AA, Kuschke RH & O'Neill-Kerr A (1997): Acute phase proteins in major depression. *J Psychosom Res* 43 (5): 529-34.
- Bernard A, Hermans C & Van Houtte G (1997): Transient increase of serum Clara cell protein (CC16) after exposure to smoke. *Occup Environ Med* 54 (1): 63-5.
- Bernard A, Roels H, Lauwers R, Witters R, Gielens C, Soumillion A, Van Damme J & De Ley M (1992): Human urinary protein 1: evidence for identity with the Clara cell protein and occurrence in respiratory tract and urogenital secretions. *Clin Chim Acta* 207 (3): 239-49.
- Biondi M & Zannino LG (1997): Psychological stress, neuroimmunomodulation, and susceptibility to infectious diseases in animals and man: a review. *Psychother Psychosom* 66 (1): 3-26.
- Birkenbihl VF: *Freude durch Stress*. mvg, Landsberg, 12. Auflage, 1998.
- Black PH & Berman AS: Stress and Inflammation. In: NP Plotnikoff, RE Faith, AJ Murgo et al. (eds): *Cytokines: Stress and Immunity*, 115-32. CRC Press LLC, Boca Raton, 1999.
- Blalock JE (1985): Proopiomelanocortin-derived peptides in the immune system. *Clin Endocrinol (Oxf)* 22 (6): 823-7.
- Blalock JE (1994): The syntax of immune-neuroendocrine communication. *Immunol Today* 15 (11): 504-11.
- Bleichhardt G, Timmer B & Rief W: Cognitive-behavioral group therapy for patients with chronic somatization - a controlled study. In: Abstracts from the International Congress "Somatoform Disorders - New Approaches to Classification & Treatment", February 21 - 24, 2002, Marburg, Germany, 11.
- Bluthe RM, Dantzer R & Kelley KW (1997): Central mediation of the effects of interleukin-1 on social exploration and body weight in mice. *Psychoneuroendocrinology* 22 (1): 1-11.
- Bock O, Kreiselmeyer I & Mrowietz U (2001): Expression of dipeptidyl-peptidase IV (CD26) on CD8+ T cells is significantly decreased in patients with psoriasis vulgaris and atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 10 (6): 414-9.
- Boehmelt A, Knafla I, Hellhammer DH & Ehlert U: Psychoneuroendokrinologische Befunde bei Patienten mit Colon irritabile (IBS). In: Verhaltenstherapie 9 (S1), 3/1999, 5. S. Karger Verlag, Basel.
- Boissevain MD & McCain GA (1991): Toward an integrated understanding of fibromyalgia syndrome. I. Medical and pathophysiological aspects. *Pain* 45 (3): 227-38.
- Bonaccorso S, Lin AH, Verkerk R, Van Hunsel F, Libbrecht I, Scharpe S, DeClerck L, Biondi M, Janca A & Maes M (1998): Immune markers in fibromyalgia: comparison with major depressed patients and normal volunteers. *J Affect Disord* 48 (1): 75-82.
- Bonaccorso S, Marino V, Puzella A, Pasquini M, Biondi M, Artini M, Almerighi C, Verkerk R, Meltzer H & Maes M (2002): Increased depressive ratings in patients with hepatitis C receiving interferon-alpha-based immunotherapy are related to interferon-alpha-induced changes in the serotonergic system. *J Clin Psychopharmacol* 22 (1): 86-90.
- Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M, Glatzeder K, Stratz T, Schwarz M, de Jonge S, Kruger M, Engel RR, Farber L, Pongratz DE & Ackenheil M (1999): The T102C polymorphism of the 5-HT2A-receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol Dis* 6 (5): 433-9.
- Bornstein SR, Rutkowski H & Vrezas I (2004): Cytokines and steroidogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 215 (1-2): 135-41.
- Bousquet C, Zatelli MC & Melmed S (2000): Direct regulation of pituitary proopiomelanocortin by STAT3 provides a novel mechanism for immuno-neuroendocrine interfacing. *J Clin Invest* 106 (11): 1417-25.
- Bovier P, Widmer J, Gaillard JM & Tissot R (1988): Evolution of red blood cell membrane transport and plasma level of L-tyrosine and L-tryptophan in depressed treated patients according to clinical improvement. *Neuropsychobiology* 19 (3): 125-34.
- Brambilla F & Maggioni M (1998): Blood levels of cytokines in elderly patients with major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 97 (4): 309-13.
- Brambilla F, Monti D & Franceschi C (2001): Plasma concentrations of interleukin-1-beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha, and of their soluble receptors and receptor antagonist in anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 103 (2-3): 107-14.
- Brambilla F, Monteleone P & Maj M (2004): Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha in children with major depressive disorder or dysthymia. *J Affect Disord* 78 (3): 273-7.
- Brambilla F, Bellodi L, Brunetti M & Perna G (1998): Plasma concentrations of interleukin-1 beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in anorexia and bulimia nervosa. *Psychoneuroendocrinology* 23 (5): 439-47.
- Brambilla F, Bellodi L, Perna G, Bertani A, Panerai A & Sacerdote P (1994): Plasma interleukin-1 beta concentrations in panic disorder. *Psychiatry Res* 54 (2): 135-42.
- Brambilla F, Perna G, Bellodi L, Arancio C, Bertani A, Perini G, Carraro C & Gava F (1997): Plasma interleukin-1 beta and tumor necrosis factor concentrations in obsessive-compulsive disorders. *Biol Psychiatry* 42 (11): 976-81.
- Bräutigam W (1978): [Verbal and preverbal techniques in residential psychotherapy (new therapeutic approaches to the patient with psychosomatic disorders)]. *Z Psychosom Med Psychoanal* 24 (2): 146-55.
- Broekaert F, Clippe A, Knoops B, Hermans C & Bernard A (2000): Clara cell secretory protein (CC16): features as a peripheral lung biomarker. *Ann N Y Acad Sci* 923: 68-77.
- Brunner J, Parhofer KG, Schwandt P & Bronisch T (2001): [Cholesterol, omega-3 fatty acids, and suicide risk: empirical evidence and pathophysiological hypotheses]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 69 (10): 460-7.
- Buchwald D & Garrity D (1994): Comparison of patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivities. *Arch Intern Med* 154 (18): 2049-53.
- Buchwald D, Wener MH, Pearlman T & Kith P (1997): Markers of inflammation and immune activation in chronic fatigue and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol* 24 (2): 372-6.
- Bühl A & Zöfel P: *SPSS Version 9 - Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows*. Addison Wesley Verlag, Pearson Education Deutschland GmbH, 2000.

- Burmester GR & Pezzuto A: Taschenatlas der Immunologie. Thieme, Stuttgart. 1998.
- Busch A, Schachter CL, Peloso PM & Bombardier C (2002): Exercise for treating fibromyalgia syndrome. Cochrane Database Syst Rev (3): CD003786.
- Buse MG & Reid SS (1975): Leucine. A possible regulator of protein turnover in muscle. *J Clin Invest* 56 (5): 1250-61.
- Busichio K, Tiersky LA, Deluca J & Natelson BH (2004): Neuropsychological deficits in patients with chronic fatigue syndrome. *J Int Neuropsychol Soc* 10 (2): 278-85.
- Campbell IL & Chiang CS: Cytokine Involvement in Central Nervous System Disease - Implications from Transgenic Mice. In: GP Chrousos, R McCarty, K Pacák et al. (eds): Stress - basic mechanisms and clinical implications. Annals of the New York Academy of Sciences Vol. 771, 301-12. The New York Academy of Sciences, New York. 1995.
- Cannon JG, Angel JB, Ball RW, Abad LW, Fagioli L & Komaroff AL (1999): Acute phase responses and cytokine secretion in chronic fatigue syndrome. *J Clin Immunol* 19 (6): 414-21.
- Cannon JG, Angel JB, Abad LW, Vannier E, Mileno MD, Fagioli L, Wolff SM & Komaroff AL (1997): Interleukin-1 beta, interleukin-1 receptor antagonist, and soluble interleukin-1 receptor type II secretion in chronic fatigue syndrome. *J Clin Immunol* 17 (3): 253-61.
- Capuron L & Dantzer R (2003): Cytokines and depression: The need for a new paradigm. *Brain Behav Immun* 17 (1 Suppl): 119-24.
- Capuron L, Hauser P, Hinze-Selch D, Miller AH & Neveu PJ (2002a): Treatment of cytokine-induced depression. *Brain Behav Immun* 16 (5): 575-80.
- Capuron L, Ravaud A, Neveu PJ, Miller AH, Maes M & Dantzer R (2002b): Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy. *Mol Psychiatry* 7 (5): 468-73.
- Capuron L, Ravaud A, Gualde N, Bosmans E, Dantzer R, Maes M & Neveu PJ (2001): Association between immune activation and early depressive symptoms in cancer patients treated with interleukin-2-based therapy. *Psychoneuroendocrinology* 26 (8): 797-808.
- Caruso I, Sarzi Puttini P, Cazzola M & Azzolini V (1990): Double-blind study of 5-hydroxytryptophan versus placebo in the treatment of primary fibromyalgia syndrome. *J Int Med Res* 18 (3): 201-9.
- Castanon N, Leonard BE, Neveu PJ & Yirmiya R (2002): Effects of antidepressants on cytokine production and actions. *Brain Behav Immun* 16 (5): 569-74.
- Chao CC, Janoff EN, Hu SX, Thomas K, Gallagher M, Tsang M & Peterson PK (1991): Altered cytokine release in peripheral blood mononuclear cell cultures from patients with the chronic fatigue syndrome. *Cytokine* 3 (4): 292-8.
- Charles G, Machowski R, Brohee D, Wilmette J & Kennes B (1992): Lymphocyte subsets in major depressive patients. Influence of anxiety and corticoadrenal overdrive. *Neuropsychobiology* 25 (2): 94-8.
- Charney DS & Manji HK (2004): Life stress, genes, and depression: multiple pathways lead to increased risk and new opportunities for intervention. *Sci STKE* 2004 (225): re5.
- Chrousos GP: Stressors, Stress, and Neuroendocrine Integration of the Adaptive Response. The 1997 Hans Selye Memorial Lecture. In: P Csermely: Stress of life - from molecules to man. Annals of the New York Academy of Sciences Vol 851, 311-35. The New York Academy of Sciences, New York. 1998.
- Chrousos GP & Gold PW: Introduction. In: GP Chrousos, R McCarty, K Pacák et al.: Stress - basic mechanisms and clinical implications. Annals of the New York Academy of Sciences Vol 771, XV-XVIII. The New York Academy of Sciences, New York. 1995.
- Cleare AJ, Bearn J, Allain T, McGregor A, Wessely S, Murray RM & O'Keane V (1995): Contrasting neuroendocrine responses in depression and chronic fatigue syndrome. *J Affect Disord* 34 (4): 283-9.
- Clement HW, Buschmann J, Rex S, Grote C, Opper C, Gemsa D & Wesemann W (1997): Effects of interferon-gamma, interleukin-1 beta, and tumor necrosis factor-alpha on the serotonin metabolism in the nucleus raphe dorsalis of the rat. *J Neural Transm* 104 (10): 981-91.
- Cohen S, Doyle WJ & Skoner DP (1999): Psychological stress, cytokine production, and severity of upper respiratory illness. *Psychosom Med* 61 (2): 175-80.
- Colin A, Reggers J, Castronovo V & Ansseau M (2003): [Lipids, depression and suicide]. *Encephale* 29 (Pt 1): 49-58.
- Connor TJ, Song C, Leonard BE, Merali Z & Anisman H (1998): An assessment of the effects of central interleukin-1beta, -2, -6, and tumor necrosis factor-alpha administration on some behavioural, neurochemical, endocrine and immune parameters in the rat. *Neuroscience* 84 (3): 923-33.
- Corcos M, Guilbaud O, Paterniti S, Curt F, Hjalmarsson L, Moussa M, Chambry J, Loas G, Chaouat G & Jeammet P (2004): Correlation between serum levels of interleukin-4 and alexithymia scores in healthy female subjects: preliminary findings. *Psychoneuroendocrinology* 29 (4): 557-62.
- Covert JB & Reynolds WW (1977): Survival value of fever in fish. *Nature* 267 (5607): 43-5.
- Cowen PJ, Parry-Billings M & Newsholme EA (1989): Decreased plasma tryptophan levels in major depression. *J Affect Disord* 16 (1): 27-31.
- Crofford LJ (1998): The hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Z Rheumatol* 57 Suppl 2: 67-71.
- Croiset G, Heijnen CJ, Veldhuis HD, de Wied D & Ballieux RE (1987): Modulation of the immune response by emotional stress. *Life Sci* 40 (8): 775-82.
- Crombez G, Eccleston C, Van den Broeck A, Goubert L & Van Houdenhove B (2004): Hypervigilance to pain in fibromyalgia: the mediating role of pain intensity and catastrophic thinking about pain. *Clin J Pain* 20 (2): 98-102.
- Csef H: Chronic Fatigue Syndrom, Fibromyalgie und MCS im Kontext somatoformer Störungen. In: Psycho 26, 1/2000, 31-6. Karl Demeter Verlag im G. Thieme Verlag, Stuttgart.
- Cuchacovich M, Gatica H, Pizzo SV & Gonzalez-Gronow M (2001): Characterization of human serum dipeptidyl peptidase IV (CD26) and analysis of its autoantibodies in patients with rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol* 19 (6): 673-80.

- Cunningham ET, Jr. & De Souza EB (1993): Interleukin 1 receptors in the brain and endocrine tissues. *Immunol Today* 14 (4): 171-6.
- Cuntz U: Reizdarmsyndrom - Diagnose zwischen Ursachensuche und Definition. In: Psycho 26, 1/2000, 44-50. Karl Demeter Verlag im G. Thieme Verlag, Stuttgart.
- Da Roza Davis JM & Cowen PJ (2001): Biochemical stress of caring. *Psychol Med* 31 (8): 1475-8.
- Dantzer R (1995): [Stress theories and the somatization process]. *Encephale* 21 Spec No 7: 3-9.
- Dantzer R (1997): Stress and immunity: what have we learned from psychoneuroimmunology? *Acta Physiol Scand Suppl* 640: 43-6.
- Dantzer R, Bluthe RM, Laye S, Bret-Dibat JL, Parnet P & Kelley KW (1998): Cytokines and sickness behavior. *Ann N Y Acad Sci* 840: 586-90.
- Dayer JM & Burger D (1994): Interleukin-1, tumor necrosis factor and their specific inhibitors. *Eur Cytokine Netw* 5 (6): 563-71.
- de Beaurepaire R (2002): Questions raised by the cytokine hypothesis of depression. *Brain Behav Immun* 16 (5): 610-7.
- De Meester I, Vanhoof G, Hendriks D, Demuth HU, Yaron A & Scharpe S (1992): Characterization of dipeptidyl peptidase IV (CD26) from human lymphocytes. *Clin Chim Acta* 210 (1-2): 23-34.
- De Simoni MG, Sironi M, De Luigi A, Manfridi A, Mantovani A & Ghezzi P (1990): Intracerebroventricular injection of interleukin 1 induces high circulating levels of interleukin 6. *J Exp Med* 171 (5): 1773-8.
- Deetjen P & Speckmann EJ: Physiologie. Urban & Schwarzenberg, München -Wien - Baltimore. 1992.
- DeJongh R, Vranken J, Kenis G, Bosmans E, Maes M, Stans G, De Ley M & Heylen R (1998): Clara cell protein: concentrations in cerebrospinal fluid, serum and amniotic fluid. *Cytokine* 10 (6): 441-4.
- Demitrack MA, Dale JK, Straus SE, Laue L, Listwak SJ, Kruses MJ, Chrousos GP & Gold PW (1991): Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 73 (6): 1224-34.
- Derogatis LR: SCL-90R. Administration, Scoring and Procedures Manual. NCS, Minneapolis. 1994.
- Deuschle M, Schweiger U, Weber B, Gotthardt U, Körner A, Schmider J, Standhardt H, Lammers CH & Heuser I: Circadian and pulsatile features of the hypothalamic-pituitary-adrenal system in depressed patients. In: Scientific Report 1994-1997, 153. Max Planck Institute of Psychiatry, München. 1997.
- Dierynck I, Bernard A, Roels H & De Ley M (1995): Potent inhibition of both human interferon-gamma production and biologic activity by the Clara cell protein CC16. *Am J Respir Cell Mol Biol* 12 (2): 205-10.
- Dierynck I, Bernard A, Roels H & De Ley M (1996): The human Clara cell protein: biochemical and biological characterisation of a natural immunosuppressor. *Mult Scler* 1 (6): 385-7.
- DIMDI (Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information): ICD-10-SGB-V, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Systematisches Verzeichnis für die stationäre Versorgung, Version 2.0 - Stand November 2000. Deutsche Ärzte-Verlag, Köln. 2001.
- Dinan TG (1994): Glucocorticoids and the genesis of depressive illness. A psychobiological model. *Br J Psychiatry* 164 (3): 365-71.
- Dinan TG, Majeed T, Lavelle E, Scott LV, Berti C & Behan P (1997): Blunted serotonin-mediated activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 22 (4): 261-7.
- Dinarello CA (1994): The biological properties of interleukin-1. *Eur Cytokine Netw* 5 (6): 517-31.
- Dobbin JP, Harth M, McCain GA, Martin RA & Cousin K (1991): Cytokine production and lymphocyte transformation during stress. *Brain Behav Immun* 5 (4): 339-48.
- Dohrenbusch R: Hypervigilanz - ein aussichtsreiches Erklärungskonzept bei generalisiertem Schmerz? In: Verhaltenstherapie 9 (S1), 3/1999 (Abstractband zum 7. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Verhaltensmedizin und Verhaltensmodifikation, 10.-13. März 1999, Prien am Chiemsee), 12. S. Karger Verlag, Basel.
- Douek IF, Leech NJ, Gillmor HA, Bingley PJ & Gale EA (1999): Children with type-1 diabetes and their unaffected siblings have fewer symptoms of asthma. *Lancet* 353 (9167): 1850.
- Dowsing BJ, Romeo R & Morrison WA (2001): Expression of leukemia inhibitory factor in human nerve following injury. *J Neurotrauma* 18 (11): 1279-87.
- Dufaux B & Order U (1989): Plasma elastase-alpha 1-antitrypsin, neopterin, tumor necrosis factor, and soluble interleukin-2 receptor after prolonged exercise. *Int J Sports Med* 10 (6): 434-8.
- Dürr HP: Naturwissenschaftliche Erkenntnis und Wirklichkeitserfahrung. Was können wir wirklich wissen? Vortrag, 48. Lindauer Psychotherapiwochen, 1. Woche (13.04. - 18.04.98). 1998.
- Edoff K & Jerregard H (2002): Effects of IL-1beta, IL-6 or LIF on rat sensory neurons co-cultured with fibroblast-like cells. *J Neuropsci Res* 67 (2): 255-63.
- Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP & Vizi ES (2000): The sympathetic nerve - an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev* 52 (4): 595-638.
- Elgun S, Keskinege A & Kumbasar H (1999): Dipeptidyl peptidase IV and adenosine deaminase activity. Decrease in depression. *Psychoneuroendocrinology* 24 (8): 823-32.
- Epiktet: Handbüchlein der Moral und Unterredungen. Hrsg. von Heinrich Schmidt. Kröner, Stuttgart. 10. Auflage, 1978.
- Eriksen HR, Ihlebæk C, Tveito T & Ursin H: Sensitization and subjective health complaints. In: Abstracts from the International Congress "Somatoform Disorders - New Approaches to Classification & Treatment", February 21 - 24, 2002, Marburg, Germany, 15.
- Escobar JI, Rubio-Stipe M, Canino G & Karno M (1989): Somatic symptom index (SSI): a new and abridged somatization construct. Prevalence and epidemiological correlates in two large community samples. *J Nerv Ment Dis* 177 (3): 140-6.
- Escobar JI, Burnam MA, Karno M, Forsythe A & Golding JM (1987): Somatization in the community. *Arch Gen Psychiatry* 44 (8): 713-8.
- Evans P, Hucklebridge F & Clow A: Mind, Immunity and Health. The Science of Psychoneuroimmunology. Free Association Books, London. 2000.
- Eysenck HJ & Eysenck SBG: Psychoticism as a dimension of personality. Hodder and Stoughton, London. 1976.

- Fahrenberg J, Hampel R & Selg H: Das Freiburger Persönlichkeitsinventar FPI - Revidierte Fassung FPI-R und teilweise geänderte Fassung FPI-A1 - Handanweisung. Hogrefe, Göttingen - Bern. 6. Auflage, 1994.
- Falaschi P, Martoccchia A, Proietti A & D'Urso R: The Immune System and the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis. In: NP Plotnikoff, RE Faith, AJ Murgo et al. (eds): Cytokines: Stress and Immunity, 325-37. CRC Press LLC, Boca Raton. 1999.
- Farmer A, Jones I, Hillier J, Llewelyn M, Borysiewicz L & Smith A (1995): Neurasthenia revisited: ICD-10 and DSM-III-R psychiatric syndromes in chronic fatigue patients and comparison subjects. Br J Psychiatry 167 (4): 503-6.
- Fawzy FI, Fawzy NW, Arndt LA & Pasnau RO (1995): Critical review of psychosocial interventions in cancer care. Arch Gen Psychiatry 52 (2): 100-13.
- Fichter MM: Anorektische und bulimische Essstörungen. In: M Berger: Psychische Erkrankungen. Klinik und Therapie, 789-814. Elsevier - Urban & Fischer, München. 2. Auflage, 2004.
- Findeisen DGR & Pickenhain L: Immunantwort und Psyche. Allergie und Stress: Risiko oder Chance? S. Hirzel - Wissenschaftliche Buchgesellschaft, Stuttgart. 1990.
- Fink P (1996): Somatization - beyond symptom count. J Psychosom Res 40 (1): 7-10.
- Fishbain DA, Cutler RB, Rosomoff HL & Rosomoff RS (1998): Do antidepressants have an analgesic effect in psychogenic pain and somatoform pain disorder? A meta-analysis. Psychosom Med 60 (4): 503-9.
- Fleshner M, Goehler LE, Hermann J, Relton JK, Maier SF & Watkins LR (1995): Interleukin-1 beta induced corticosterone elevation and hypothalamic NE depletion is vagally mediated. Brain Res Bull 37 (6): 605-10.
- Franke G: SCL-90-R: Die Symptom-Checkliste von Derogatis - Deutsche Version - Manual. Beltz, 1995.
- Frankl VE: Das Leiden am sinnlosen Leben. Herder, Freiburg. 2000.
- Friedman EM & Irwin MR (1997): Modulation of immune cell function by the autonomic nervous system. Pharmacol Ther 74 (1): 27-38.
- Frommberger UH, Bauer J, Haselbauer P, Fraulin A, Riemann D & Berger M (1997): Interleukin-6(IL-6) plasma levels in depression and schizophrenia: comparison between the acute state and after remission. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 247 (4): 228-33.
- Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG & Komaroff A (1994): The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. Ann Intern Med 121 (12): 953-9.
- Gaab J, Engert V, Schad T, Schürmeyer TH & Ehlert U: Associations between endocrine dysregulations and patient characteristics in Chronic Fatigue Syndrome: Implications for etiology and intervention. In: Abstracts from the International Congress "Somatoform Disorders - New Approaches to Classification & Treatment", February 21 - 24, 2002, Marburg, Germany, 22.
- Geisterfer M & Gauldie J (1996): Regulation of signal transducer, GP130 and the LIF receptor in acute inflammation in vivo. Cytokine 8 (4): 283-7.
- Genth F: Pathogenetische und pathophysiologische Aspekte der Fibromyalgie. In: Verhaltenstherapie 9 (S1), 3/1999, 18. S. Karger Verlag, Basel.
- Georgiades E, Behan WM, Kilduff LP, Hadjicharalambous M, Mackie EE, Wilson J, Ward SA & Pitsiladis YP (2003): Chronic fatigue syndrome: new evidence for a central fatigue disorder. Clin Sci (Lond) 105 (2): 213-8.
- GeschäftsWelt: Stress schlägt aufs Gemüt. In: GeschäftsWelt, 1/2003, 22.
- Glaser R, Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, MacCallum RC, Laskowski BF & Malarkey WB (1999): Stress-related changes in pro-inflammatory cytokine production in wounds. Arch Gen Psychiatry 56 (5): 450-6.
- Glaser R, MacCallum RC, Laskowski BF, Malarkey WB, Sheridan JF & Kiecolt-Glaser JK (2001): Evidence for a shift in the Th-1 to Th-2 cytokine response associated with chronic stress and aging. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 56 (8): M477-82.
- Goleman D: Emotionale Intelligenz. dtv, München. 11. Auflage, 1999.
- Gonzalez JP, Littler ME & Sewell RD (1982): Stereoselective opiate antagonist induced hyperalgesia: evidence for a dopaminergic involvement. J Pharm Pharmacol 34 (5): 334-6.
- Goujon E, Laye S, Parnet P & Dantzer R (1997): Regulation of cytokine gene expression in the central nervous system by glucocorticoids: mechanisms and functional consequences. Psychoneuroendocrinology 22 Suppl 1: S75-80.
- Gould SJ (1982): Darwinism and the expansion of evolutionary theory. Science 216 (4544): 380-7.
- Grabar E (2002): Chronisches Erschöpfungssyndrom - Wenn das Leben nur noch eine Last ist. Deutsches Ärzteblatt Jg. 99 (Heft 21): 1179-80.
- Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, Grant MA, Petzke F, Williams DA & Clauw DJ (2004): Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. Brain 127 (Pt 4): 835-43.
- Gray NA, Zhou R, Du J, Moore GJ & Manji HK (2003): The use of mood stabilizers as plasticity enhancers in the treatment of neuropsychiatric disorders. J Clin Psychiatry 64 Suppl 5: 3-17.
- Greenberg DB (1990): Neurasthenia in the 1980s: chronic mononucleosis, chronic fatigue syndrome, and anxiety and depressive disorders. Psychosomatics 31 (2): 129-37.
- Gronemann ST, Ribel-Madsen S, Bartels EM, Danneskiold-Samsøe B & Bliddal H (2004): Collagen and muscle pathology in fibromyalgia patients. Rheumatology (Oxford) 43 (1): 27-31.
- Guilbaud O, Corcos M, Hjalmarsson L, Loas G & Jeammet P (2003): Is there a psychoneuroimmunological pathway between alexithymia and immunity? Immune and physiological correlates of alexithymia. Biomed Pharmacother 57 (7): 292-5.
- Gupta S, Aggarwal S, See D & Starr A (1997): Cytokine production by adherent and non-adherent mononuclear cells in chronic fatigue syndrome. J Psychiatr Res 31 (1): 149-56.
- Gur A, Karakoc M, Erdogan S, Nas K, Cevik R & Sarac AJ (2002a): Regional cerebral blood flow and cytokines in young females with fibromyalgia. Clin Exp Rheumatol 20 (6): 753-60.
- Gur A, Karakoc M, Nas K, Remzi, Cevik R, Denli A & Sarac J (2002b): Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. J Rheumatol 29 (2): 358-61.

- Guze SB, Woodruff RA, Jr. & Clayton PJ (1972): Sex, age, and the diagnosis of hysteria (Briquet's syndrome). *Am J Psychiatry* 129 (6): 745-8.
- Haack M, Kraus T, Schuld A & Pollmächer T: Effects of sleep and sleep deprivation on cytokine and cytokine receptor plasma levels and white blood cell counts in humans. In: *Scientific Report 1998-2000*, 248. Max Planck Institute of Psychiatry, München. 2001.
- Haack M, Hinze-Selch D, Fenzel T, Kraus T, Kuhn M, Schuld A & Pollmächer T (1999): Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis. *J Psychiatr Res* 33 (5): 407-18.
- Hagan PM, Poole S & Bristow AF (1993): Corticotropin-releasing factor as a mediator of the acute-phase response in rats, mice and rabbits. *J Endocrinol* 136 (2): 207-16.
- Hahn JM: *Checkliste "Innere Medizin"*. Thieme, Stuttgart. 1997.
- Hamilos DL, Nutter D, Gershenson J, Redmond DP, Clementi JD, Schmalng KB, Make BJ & Jones JF (1998): Core body temperature is normal in chronic fatigue syndrome. *Biol Psychiatry* 43 (4): 293-302.
- Hammel B, Späth M & Pongratz D: Morphologic aspects of fibromyalgia. In: *Abstracts from the International Congress "Somatoform Disorders - New Approaches to Classification & Treatment"*, February 21 - 24, 2002, Marburg, Germany, 28.
- Harrison BJ, Olver JS, Norman TR & Nathan PJ (2002): Effects of serotonin and catecholamine depletion on interleukin-6 activation and mood in human volunteers. *Hum Psychopharmacol* 17 (6): 293-7.
- Hautzinger M & Bronisch T: Symptomatik, Diagnostik und Epidemiologie. In: N Hoffmann & H Schauenburg (Hrsg): *Psychotherapie der Depression*. Thieme, Stuttgart. 2000.
- Hautzinger M, Bailer M, Worall H & Keller F: *Beck-Depressions-Inventar (BDI) Testhandbuch*, deutsche Ausgabe. Hans Huber, Bern. 1994.
- Heim C, Ehlert U & Hellhammer DH (2000): The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology* 25 (1): 1-35.
- Heim C, Ehlert U, Hanker JP & Hellhammer DH (1998): Abuse-related posttraumatic stress disorder and alterations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in women with chronic pelvic pain. *Psychosom Med* 60 (3): 309-18.
- Held K, Kunzel H, Ising M, Schmid DA, Zobel A, Murck H, Holsboer F & Steiger A (2004): Treatment with the CRH1-receptor-antagonist R121919 improves sleep-EEG in patients with depression. *J Psychiatr Res* 38 (2): 129-36.
- Hellhammer DH: Psychoendokrinologische Aspekte der Somatisierung. In: *Abstractheft zum Internationalen Symposium "Somatoforme Störungen"*, 21.-23. Februar 1997, Klinik Roseneck, Prien am Chiemsee, 30.
- Hellhammer DH: Psychoendokrinologie somatoformer Störungen. In: *Verhaltenstherapie* 9 (S1), 3/1999, 26. S. Karger Verlag, Basel.
- Hellhammer DH & Wade S (1993): Endocrine correlates of stress vulnerability. *Psychother Psychosom* 60 (1): 8-17.
- Hellhammer DH, Kirschbaum C & Lehnert H: Psychoneuroendokrinologie. In: T v Uexküll: *Psychosomatische Medizin*, 136-44. Urban & Schwarzenberg, München. 5. Auflage, 1996.
- Hellhammer DH, Buchtal J, Gutberlet I & Kirschbaum C (1997): Social hierarchy and adrenocortical stress reactivity in men. *Psychoneuroendocrinology* 22 (8): 643-50.
- Hermans C, Aly O, Nyberg BI, Peterson C & Bernard A (1998): Determinants of Clara cell protein (CC16) concentration in serum: a reassessment with two different immunoassays. *Clin Chim Acta* 272 (2): 101-10.
- Hessel A, Schumacher J, Geyer M & Brähler E (2001): Symptom-Checkliste SCL-90-R: Testtheoretische Überprüfung und Normierung an einer bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe. *Diagnostica* 47 (Heft 1): 27-39.
- Heuser J, Rief W & Dreher R: Fibromyalgie: Eigenständiges Krankheitsbild oder Somatoforme Störung? In: *Verhaltenstherapie* 9 (S1), 3/1999 (Abstractband zum 7. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Verhaltensmedizin und Verhaltensmodifikation, 10.-13. März 1999, Prien am Chiemsee), 28-9. S. Karger Verlag, Basel.
- Heyes MP, Saito K, Crowley JS, Davis LE, Demitrack MA, Der M, Dilling LA, Elia J, Kruesi MJ, Lackner A & et al. (1992): Quinolinic acid and kynurene pathway metabolism in inflammatory and non-inflammatory neurological disease. *Brain* 115 (Pt 5): 1249-73.
- Hickie I, Bennett B, Lloyd A, Heath A & Martin N (1999): Complex genetic and environmental relationships between psychological distress, fatigue and immune functioning: a twin study. *Psychol Med* 29 (2): 269-77.
- Hickie I, Lloyd A, Hadzi-Pavlovic D, Parker G, Bird K & Wakefield D (1995): Can the chronic fatigue syndrome be defined by distinct clinical features? *Psychol Med* 25 (5): 925-35.
- Hiller W & Rief W: Somatoforme Störungen - Fortschritte und Neuentwicklungen der Diagnostik und Behandlung. Sonderheft anlässlich des 1. Internationalen Symposiums zu Somatoformen Störungen in der Klinik Roseneck, Prien am Chiemsee. Roseneck-Wissenschaftsbericht Heft 4. 1997.
- Hiller W, Zaudig M & Mombour W: IDCL - Internationale Diagnosen Checklisten für ICD-10. Huber, Bern. 1995.
- Hiller W, Zaudig M & Mombour W: IDCL - Internationale Diagnosen Checklisten für DSM-IV. Hogrefe, Göttingen. 1997.
- Hiller W, Fichter MM & Rief W (2003): A controlled treatment study of somatoform disorders including analysis of healthcare utilization and cost-effectiveness. *J Psychosom Res* 54 (4): 369-80.
- Holden RJ & Pakula IS (1999): Tumor necrosis factor-alpha: is there a continuum of liability between stress, anxiety states and anorexia nervosa? *Med Hypotheses* 52 (2): 155-62.
- Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, Straus SE, Jones JF, Dubois RE, Cunningham-Rundles C, Pahwa S & et al. (1988): Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med* 108 (3): 387-9.
- Holmes TH & Rahe RH (1967): The Social Readjustment Rating Scale. *J Psychosom Res* 11 (2): 213-8.
- Holsboer F (1983): The dexamethasone suppression test in depressed patients: clinical and biochemical aspects. *J Steroid Biochem* 19 (1A): 251-7.
- Holsboer F: Einführung in das Kapitel Depression. In: *Scientific Report 1994-1997*, 35-6. Max Planck Institute of Psychiatry, München. 1997.
- Holsboer F (2001): Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *J Affect Disord* 62 (1-2): 77-91.

- Holsboer F (2003): Corticotropin-releasing hormone modulators and depression. *Curr Opin Investig Drugs* 4 (1): 46-50.
- Holsboer F, Liebl R & Hofschröter E (1982): Repeated dexamethasone suppression test during depressive illness. Normalisation of test result compared with clinical improvement. *J Affect Disord* 4 (2): 93-101.
- Hori H, Ohmori O, Shinkai T, Kojima H & Nakamura J (2001): Clara cell secretory protein (CC16) gene polymorphism and schizophrenia in humans. *Neurosci Lett* 298 (1): 75-7.
- Hudson JI, Hudson MS, Pliner LF, Goldenberg DL & Pope HG, Jr. (1985): Fibromyalgia and major affective disorder: a controlled phenomenology and family history study. *Am J Psychiatry* 142 (4): 441-6.
- Hughes TK, Jr., Smith EM, Barnett JA, Charles R & Stefano GB (1991): LPS stimulated invertebrate hemocytes: a role for immunoreactive TNF and IL-1. *Dev Comp Immunol* 15 (3): 117-22.
- Huibers MJ, Beurskens AJ, Van Schayck CP, Bazelmans E, Metsemakers JF, Knottnerus JA & Bleijenberg G (2004): Efficacy of cognitive-behavioural therapy by general practitioners for unexplained fatigue among employees: Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 184 (3): 240-6.
- Hüther G: Der Traum vom stressfreien Leben. In: Spektrum der Wissenschaft. Dossier Stress, März/1999, 6-11. Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft, Heidelberg.
- Iwakabe K, Shimada M, Ohta A, Yahata T, Ohmi Y, Habu S & Nishimura T (1998): The restraint stress drives a shift in Th1/Th2 balance toward Th2-dominant immunity in mice. *Immunol Lett* 62 (1): 39-43.
- Jacobs BL (2002): Adult brain neurogenesis and depression. *Brain Behav Immun* 16 (5): 602-9.
- Johnson SK, DeLuca J & Natelson BH (1996): Assessing somatization disorder in the chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 58 (1): 50-7.
- Jostock T, Mullberg J, Ozbek S, Atreya R, Blinn G, Voltz N, Fischer M, Neurath MF & Rose-John S (2001): Soluble gp130 is the natural inhibitor of soluble interleukin-6 receptor transsignaling responses. *Eur J Biochem* 268 (1): 160-7.
- Jozuka H, Jozuka E, Takeuchi S & Nishikaze O (2003): Comparison of immunological and endocrinological markers associated with major depression. *J Int Med Res* 31 (1): 36-41.
- Juhl JH (1998): Fibromyalgia and the serotonin pathway. *Altern Med Rev* 3 (5): 367-75.
- Jung EG (Hrsg.): Dermatologie (Duale Reihe). Hippokrates Verlag, Stuttgart. 4. Auflage, 1998.
- Jürgens H, Peitgen HO & Saupe D: Einführung zu 'Chaos und Fraktale'. In: Chaos und Fraktale, 7. Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft, Heidelberg. 1989.
- Kagaya A, Kugaya A, Takebayashi M, Fukue-Saeki M, Saeki T, Yamawaki S & Uchitomi Y (2001): Plasma concentrations of interleukin-1beta, interleukin-6, soluble interleukin-2 receptor and tumor necrosis factor alpha of depressed patients in Japan. *Neuropsychobiology* 43 (2): 59-62.
- Kaminski RM, Zielinska E, Dekundy A, van Luijtelaar G & Turski W (2003): Deficit of endogenous kynurenic acid in the frontal cortex of rats with a genetic form of absence epilepsy. *Pol J Pharmacol* 55 (5): 741-6.
- Kang DH & Fox C (2001): Th1 and Th2 cytokine responses to academic stress. *Res Nurs Health* 24 (4): 245-57.
- Kanitz E, Tuchscherer M, Puppe B, Tuchscherer A & Stabenow B (2004): Consequences of repeated early isolation in domestic piglets (*Sus scrofa*) on their behavioural, neuroendocrine, and immunological responses. *Brain Behav Immun* 18 (1): 35-45.
- Kapcala LP, Chautard T & Eskay RL (1995): The protective role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis against lethality produced by immune, infectious, and inflammatory stress. *Ann N Y Acad Sci* 771: 419-37.
- Kapfhammer HP & Gundel H (Hrsg.): Psychotherapie der Somatisierungsstörungen. Thieme, Stuttgart. 2001.
- Kariagina A, Romanenko D, Ren SG & Chesnokova V (2004): Hypothalamic-pituitary cytokine network. *Endocrinology* 145 (1): 104-12.
- Kasl SV, Evans AS & Niederman JC (1979): Psychosocial risk factors in the development of infectious mononucleosis. *Psychosom Med* 41 (6): 445-66.
- Kasper S: Depression - Angst - Zwang. Serotonin-Spektrumerkrankungen. Deutscher Universitäts-Verlag GmbH, Wiesbaden. 1997.
- Kawada T (2004): Smoking-induced leukocytosis can persist after cessation of smoking. *Arch Med Res* 35 (3): 246-50.
- Keck ME, Welt T, Muller MB, Landgraf R & Holsboer F (2003): The High-affinity Non-peptide CRH1 Receptor Antagonist R121919 Attenuates Stress-induced Alterations in Plasma Oxytocin, Prolactin, and Testosterone Secretion in Rats. *Pharmacopsychiatry* 36 (1): 27-31.
- Kelley KW, Hutchison K, French R, Bluthe RM, Parnet P, Johnson RW & Dantzer R (1997): Central interleukin-1 receptors as mediators of sickness. *Ann N Y Acad Sci* 823: 234-46.
- Kemeny ME & Gruenwald TL (1999): Psychoneuroimmunology update. *Semin Gastrointest Dis* 10 (1): 20-9.
- Kemeny ME, Cohen F, Zegans LS & Conant MA (1989): Psychological and immunological predictors of genital herpes recurrence. *Psychosom Med* 51 (2): 195-208.
- Kempermann G & Kronenberg G (2003): Depressed new neurons - adult hippocampal neurogenesis and a cellular plasticity hypothesis of major depression. *Biol Psychiatry* 54 (5): 499-503.
- Kenis G & Maes M (2002): Effects of antidepressants on the production of cytokines. *Int J Neuropsychopharmacol* 5 (4): 401-12.
- Kernberg OF: Objektbeziehungen und Praxis der Psychoanalyse. Klett-Cotta, Stuttgart. 1981.
- Khan AU (1977): Effectiveness of biofeedback and counter-conditioning in the treatment of bronchial asthma. *J Psychosom Res* 21 (2): 97-104.
- Kiecolt-Glaser JK & Glaser R (2002): Depression and immune function: central pathways to morbidity and mortality. *J Psychosom Res* 53 (4): 873-6.
- Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF & Glaser R (2002): Emotions, morbidity, and mortality: new perspectives from psychoneuroimmunology. *Annu Rev Psychol* 53: 83-107.
- Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, Malarkey WB, Mercado AM & Glaser R (1995): Slowing of wound healing by psychological stress. *Lancet* 346 (8984): 1194-6.
- Kiecolt-Glaser JK, Glaser R, Cacioppo JT, MacCallum RC, Snydersmith M, Kim C & Malarkey WB (1997): Marital conflict in older adults: endocrinological and immunological correlates. *Psychosom Med* 59 (4): 339-49.

- Kinder LS, Carnethon MR, Palaniappan LP, King AC & Fortmann SP (2004): Depression and the Metabolic Syndrome in Young Adults: Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Psychosom Med* 66 (3): 316-22.
- Kirmayer LJ & Robbins JM (1991): Three forms of somatization in primary care: prevalence, co-occurrence, and sociodemographic characteristics. *J Nerv Ment Dis* 179 (11): 647-55.
- Kirmayer LJ & Young A (1998): Culture and somatization: clinical, epidemiological, and ethnographic perspectives. *Psychosom Med* 60 (4): 420-30.
- Kirschbaum C, Pirke KM & Hellhammer DH (1995a): Preliminary evidence for reduced cortisol responsivity to psychological stress in women using oral contraceptive medication. *Psychoneuroendocrinology* 20 (5): 509-14.
- Kirschbaum C, Klauer T, Philipp SH & Hellhammer DH (1995b): Sex-specific effects of social support on cortisol and subjective responses to acute psychological stress. *Psychosom Med* 57 (1): 23-31.
- Kirschbaum C, Kudielka BM, Gaab J, Schommer NC & Hellhammer DH (1999): Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosom Med* 61 (2): 154-62.
- Klein R & Berg PA (2002): Diagnostic relevance of antibodies to serotonin and phospholipids in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 29 (2): 395-6.
- Klosterhalfen W (1989): A promising new strategy for studying immunmodulation. *Behav Brain Sci* 12: 150.
- Klosterhalfen W & Klosterhalfen S: Psychoimmunologie. In: T v Uexküll: Psychosomatische Medizin, 145-60. Urban & Schwarzenberg, München. 5. Auflage, 1996.
- Kluger MJ, Kozak W, Conn CA, Leon LR & Soszynski D (1996): The adaptive value of fever. *Infect Dis Clin North Am* 10 (1): 1-20.
- Kobasa SC (1979): Stressful life events, personality, and health: an inquiry into hardiness. *J Pers Soc Psychol* 37 (1): 1-11.
- Köhler T: Biologische Grundlagen psychischer Störungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 1999.
- Kohlmann T & Deck R: Geschlechtsunterschiede in der Epidemiologie akuter und chronischer Schmerzen. In: Abstractband zum 3. Kongress der DGPSF, 25.-27. April 2002, Klinik Roseneck, Prien am Chiemsee, 31.
- Komaroff AL & Goldenberg D (1989): The chronic fatigue syndrome: definition, current studies and lessons for fibromyalgia research. *J Rheumatol Suppl* 19: 23-7.
- Konsman JP, Parnet P & Dantzer R (2002): Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications. *Trends Neurosci* 25 (3): 154-9.
- Kovalovsky D, Refojo D, Holsboer F & Arzt E (2000): Molecular mechanisms and Th1/Th2 pathways in corticosteroid regulation of cytokine production. *J Neuroimmunol* 109 (1): 23-9.
- Kovalovsky D, Pereda MP, Stalla GK, Holsboer F & Arzt E (1999): Differential regulation of interleukin-1 receptor antagonist by proopiomelanocortin peptides adrenocorticotropic hormone and beta-endorphin. *Neuroimmunomodulation* 6 (5): 367-72.
- Kovalovsky D, Paez Pereda M, Sauer J, Perez Castro C, Nahmod VE, Stalla GK, Holsboer F & Arzt E (1998): The Th1 and Th2 cytokines IFN-gamma and IL-4 antagonize the inhibition of monocyte IL-1 receptor antagonist by glucocorticoids: involvement of IL-1. *Eur J Immunol* 28 (7): 2075-85.
- Kretzschmar R & Stille G: Psychopharmaka. In: CJ Estler: Pharmakologie und Toxikologie. Schattauer, Stuttgart - New York. 5. Auflage, 1995.
- Kronfol Z & Remick DG (2000): Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry* 157 (5): 683-94.
- Kropiunigg U: Psyche und Immunsystem - Psychoneuroimmunologische Untersuchungen. Springer-Verlag, Wien - New York. 1990.
- Kubera M, Kenis G, Bosmans E, Zieba A, Dudek D, Nowak G & Maes M (2000): Plasma levels of interleukin-6, interleukin-10, and interleukin-1 receptor antagonist in depression: comparison between the acute state and after remission. *Pol J Pharmacol* 52 (3): 237-41.
- Kubera M, Kenis G, Bosmans E, Kajta M, Basta-Kaim A, Scharpe S, Budziszewska B & Maes M (2004): Stimulatory effect of antidepressants on the production of IL-6. *Int Immunopharmacol* 4 (2): 185-92.
- Kubota T, Flentke GR, Bachovchin WW & Stollar BD (1992): Involvement of dipeptidyl peptidase IV in an in vivo immune response. *Clin Exp Immunol* 89 (2): 192-7.
- Kuby J: Immunology. Freeman and Co., New York. Third edition, 1997.
- Kudielka BM, Buske-Kirschbaum A, Hellhammer DH & Kirschbaum C (2004): HPA axis responses to laboratory psychosocial stress in healthy elderly adults, younger adults, and children: impact of age and gender. *Psychoneuroendocrinology* 29 (1): 83-98.
- Kurotani R, Yasuda M, Oyama K, Egashira N, Sugaya M, Teramoto A & Osamura RY (2001): Expression of interleukin-6, interleukin-6 receptor (gp80), and the receptor's signal-transducing subunit (gp130) in human normal pituitary glands and pituitary adenomas. *Mod Pathol* 14 (8): 791-7.
- Kvetnansky R, Fukuhara K, Pacak K, Cizza G, Goldstein DS & Kopin IJ (1993): Endogenous glucocorticoids restrain catecholamine synthesis and release at rest and during immobilization stress in rats. *Endocrinology* 133 (3): 1411-9.
- La Via MF, Munno I, Lydiard RB, Workman EW, Hubbard JR, Michel Y & Paulling E (1996): The influence of stress intrusion on immunodepression in generalized anxiety disorder patients and controls. *Psychosom Med* 58 (2): 138-42.
- Langkafel M, Heuft G & Holtmann G: Somatoforme Syndrome in der Gastroenterologie. In: HP Kapfhammer & H Gündel (Hrsg): Psychotherapie der Somatisierungsstörungen, 140-58. Thieme, Stuttgart. 2001.
- Lanquillon S, Krieg JC, Bening-Abu-Shach U & Vedder H (2000): Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 22 (4): 370-9.
- LaPerriere A, Ironson G, Antoni MH, Schneiderman N, Klimas N & Fletcher MA (1994): Exercise and psychoneuroimmunology. *Med Sci Sports Exerc* 26 (2): 182-90.
- Lass A, Weiser W, Munafa A & Loumaye E (2001): Leukemia inhibitory factor in human reproduction. *Fertil Steril* 76 (6): 1091-6.
- Lautenbacher M: Experimentelle Befunde zu den Geschlechtsunterschieden in der Schmerzwahrnehmung. In: Abstractband zum 3. Kongress der DGPSF, 25.-27. April 2002, Klinik Roseneck, Prien am Chiemsee, 36.
- Lazlo E: Holos - die Welt der neuen Wissenschaften. Verlag Via Nova, Petersberg. 1. Auflage, 2002.

- Leibing E & Schüßler G: Fibromyalgie-Syndrom. In: HP Kapfhammer & H Gündel (Hrsg): Psychotherapie der Somatisierungsstörungen, 171-86. Thieme, Stuttgart. 2001.
- LeMay LG, Vander AJ & Kluger MJ (1990): The effects of psychological stress on plasma interleukin-6 activity in rats. *Physiol Behav* 47 (5): 957-61.
- Lensmar C, Nord M, Gudmundsson GH, Roquet A, Andersson O, Jornvall H, Eklund A, Grunewald J & Agerberth B (2000): Decreased pulmonary levels of the anti-inflammatory Clara cell 16 kDa protein after induction of airway inflammation in asthmatics. *Cell Mol Life Sci* 57 (6): 976-81.
- Leonard BE (2001): Changes in the immune system in depression and dementia: causal or co- incidental effects? *Int J Dev Neurosci* 19 (3): 305-12.
- Leonard BE & Song C (2002): Changes in the immune system in rodent models of depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 5 (4): 345-56.
- Leserman J, Petitto JM, Gu H, Gaynes BN, Barroso J, Golden RN, Perkins DO, Folds JD & Evans DL (2002): Progression to AIDS, a clinical AIDS condition and mortality: psychosocial and physiological predictors. *Psychol Med* 32 (6): 1059-73.
- Li M, Sendtner M & Smith A (1995): Essential function of LIF receptor in motor neurons. *Nature* 378 (6558): 724-7.
- Li QL, Jansen E & Friedman TC (1999): Regulation of prohormone convertase 1 (PC1) by gp130-related cytokines. *Mol Cell Endocrinol* 158 (1-2): 143-52.
- Lin A, Kenis G, Bignotti S, Tura GJ, De Jong R, Bosmans E, Pioli R, Altamura C, Scharpe S & Maes M (1998): The inflammatory response system in treatment-resistant schizophrenia: increased serum interleukin-6. *Schizophr Res* 32 (1): 9-15.
- Linthorst AC, Flachskamm C, Holsboer F & Reul JM (1994): Local administration of recombinant human interleukin-1 beta in the rat hippocampus increases serotonergic neurotransmission, hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity, and body temperature. *Endocrinology* 135 (2): 520-32.
- Linthorst AC, Penalva RG, Flachskamm C, Holsboer F & Reul JM (2002): Forced swim stress activates rat hippocampal serotonergic neurotransmission involving a corticotropin-releasing hormone receptor-dependent mechanism. *Eur J Neurosci* 16 (12): 2441-52.
- Linthorst AC, Flachskamm C, Hopkins SJ, Hoadley ME, Labey MS, Holsboer F & Reul JM (1997): Long-term intracerebroventricular infusion of corticotropin-releasing hormone alters neuroendocrine, neurochemical, autonomic, behavioral, and cytokine responses to a systemic inflammatory challenge. *J Neurosci* 17 (11): 4448-60.
- Liu J, Li JW, Gang Y, Guo L & Li H (1999): Expression of leukemia-inhibitory factor as an autocrine growth factor in human medulloblastomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 125 (8-9): 475-80.
- Lloyd R: Mechanisms of psychoneuroimmunological response. In: BH Fox & BH Newberry: Impact of Psychoendocrine Systems in Cancer and Immunity. Hogrefe, Lewiston/NY - Toronto. 1984.
- Löffler G & Petrides PE: Physiologische Chemie - Lehrbuch der medizinischen Biochemie und Pathobiochemie für Studierende und Ärzte. Springer, Berlin/Heidelberg. 4. Auflage, 1988.
- Lucca A, Lucini V, Piatti E, Ronchi P & Smeraldi E (1992): Plasma tryptophan levels and plasma tryptophan/neutral amino acids ratio in patients with mood disorder, patients with obsessive-compulsive disorder, and normal subjects. *Psychiatry Res* 44 (2): 85-91.
- Lutgendorf SK, Garand L, Buckwalter KC, Reimer TT, Hong SY & Lubaroff DM (1999): Life stress, mood disturbance, and elevated interleukin-6 in healthy older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 54 (9): M434-9.
- Lyall M, Peakman M & Wessely S (2003): A systematic review and critical evaluation of the immunology of chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 55 (2): 79-90.
- Maas JW (1975): Biogenic amines and depression. Biochemical and pharmacological separation of two types of depression. *Arch Gen Psychiatry* 32 (11): 1357-61.
- MacKenzie JN (1986): The production of the so-called "rose-cold" by means of an artificial rose. *Amer J med Sci* 91: 45-57.
- Maddock C & Pariente CM (2001): How does stress affect you? An overview of stress, immunity, depression and disease. *Epidemiol Psychiatr Soc* 10 (3): 153-62.
- Maes M (1995): Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 19 (1): 11-38.
- Maes M (1999): Major depression and activation of the inflammatory response system. *Adv Exp Med Biol* 461: 25-46.
- Maes M & Bonaccorso S (2004): Lower activities of serum peptidases predict higher depressive and anxiety levels following interferon-alpha-based immunotherapy in patients with hepatitis C. *Acta Psychiatr Scand* 109 (2): 126-31.
- Maes M, Meltzer HY & Bosmans E (1994a): Psychoimmune investigation in obsessive-compulsive disorder: assays of plasma transferrin, IL-2 and IL-6 receptor, and IL-1 beta and IL-6 concentrations. *Neuropsychobiology* 30 (2-3): 57-60.
- Maes M, Lin A, Kenis G, Egyed B & Bosmans E (2000a): The effects of noradrenaline and alpha-2 adrenoceptor agents on the production of monocytic products. *Psychiatry Res* 96 (3): 245-53.
- Maes M, Ombelet W, De Jongh R, Kenis G & Bosmans E (2001a): The inflammatory response following delivery is amplified in women who previously suffered from major depression, suggesting that major depression is accompanied by a sensitization of the inflammatory response system. *J Affect Disord* 63 (1-3): 85-92.
- Maes M, Ombelet W, Verkerk R, Bosmans E & Scharpe S (2001b): Effects of pregnancy and delivery on the availability of plasma tryptophan to the brain: relationships to delivery-induced immune activation and early post-partum anxiety and depression. *Psychol Med* 31 (5): 847-58.
- Maes M, Vandoolaeghe E, Ranjan R, Bosmans E, Bergmans R & Desnyder R (1995): Increased serum interleukin-1-receptor- antagonist concentrations in major depression. *J Affect Disord* 36 (1-2): 29-36.
- Maes M, Bosmans E, De Jongh R, Kenis G, Vandoolaeghe E & Neels H (1997a): Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. *Cytokine* 9 (11): 853-8.
- Maes M, Verkerk R, Delmeire L, Van Gastel A, van Hunsel F & Scharpe S (2000b): Serotonergic markers and lowered plasma branched-chain-amino acid concentrations in fibromyalgia. *Psychiatry Res* 97 (1): 11-20.

- Maes M, Verkerk R, Bonaccorso S, Ombelet W, Bosmans E & Scharpe S (2002): Depressive and anxiety symptoms in the early puerperium are related to increased degradation of tryptophan into kynurenone, a phenomenon which is related to immune activation. *Life Sci* 71 (16): 1837-48.
- Maes M, Scharpe S, Meltzer HY, Bosmans E, Suy E, Calabrese J & Cosyns P (1993a): Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression. *Psychiatry Res* 49 (1): 11-27.
- Maes M, Lin AH, Delmeire L, Van Gastel A, Kenis G, De Jongh R & Bosmans E (1999a): Elevated serum interleukin-6 (IL-6) and IL-6 receptor concentrations in posttraumatic stress disorder following accidental man-made traumatic events. *Biol Psychiatry* 45 (7): 833-9.
- Maes M, De Vos N, Pioli R, Demedts P, Wauters A, Neels H & Christophe A (2000c): Lower serum vitamin E concentrations in major depression. Another marker of lowered antioxidant defenses in that illness. *J Affect Disord* 58 (3): 241-6.
- Maes M, Meltzer HY, Scharpe S, Bosmans E, Suy E, De Meester I, Calabrese J & Cosyns P (1993b): Relationships between lower plasma L-tryptophan levels and immune-inflammatory variables in depression. *Psychiatry Res* 49 (2): 151-65.
- Maes M, Scharpe S, Meltzer HY, Okayli G, Bosmans E, D'Hondt P, Vanden Bossche BV & Cosyns P (1994b): Increased neopterin and interferon-gamma secretion and lower availability of L-tryptophan in major depression: further evidence for an immune response. *Psychiatry Res* 54 (2): 143-60.
- Maes M, Verkerk R, Vandoolaeghe E, Van Hunsel F, Neels H, Wauters A, Demedts P & Scharpe S (1997b): Serotonin-immune interactions in major depression: lower serum tryptophan as a marker of an immune-inflammatory response. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 247 (3): 154-61.
- Maes M, Lin AH, Ombelet W, Stevens K, Kenis G, De Jongh R, Cox J & Bosmans E (2000d): Immune activation in the early puerperium is related to postpartum anxiety and depressive symptoms. *Psychoneuroendocrinology* 25 (2): 121-37.
- Maes M, Capuron L, Ravaud A, Gualde N, Bosmans E, Egyed B, Dantzer R & Neveu PJ (2001c): Lowered serum dipeptidyl peptidase IV activity is associated with depressive symptoms and cytokine production in cancer patients receiving interleukin-2-based immunotherapy. *Neuropsychopharmacology* 24 (2): 130-40.
- Maes M, Bosmans E, Ranjan R, Vandoolaeghe E, Meltzer HY, De Ley M, Berghmans R, Stans G & Desnyder R (1996): Lower plasma CC16, a natural anti-inflammatory protein, and increased plasma interleukin-1 receptor antagonist in schizophrenia: effects of antipsychotic drugs. *Schizophr Res* 21 (1): 39-50.
- Maes M, Ombelet W, Libbrecht II, Stevens K, Kenis G, De Jongh R, Lin AH, Cox J & Bosmans E (1999b): Effects of pregnancy and delivery on serum concentrations of Clara Cell Protein (CC16), an endogenous anticytokine: lower serum CC16 is related to postpartum depression. *Psychiatry Res* 87 (2-3): 117-27.
- Maes M, Bonaccorso S, Marino V, Puzella A, Pasquini M, Biondi M, Artini M, Almerighi C & Meltzer H (2001d): Treatment with interferon-alpha (IFN alpha) of hepatitis C patients induces lower serum dipeptidyl peptidase IV activity, which is related to IFN alpha-induced depressive and anxiety symptoms and immune activation. *Mol Psychiatry* 6 (4): 475-80.
- Maes M, De Meester I, Vanhoof G, Scharpe S, Bosmans E, Vandervorst C, Verkerk R, Minner B, Suy E & Raus J (1991): Decreased serum dipeptidyl peptidase IV activity in major depression. *Biol Psychiatry* 30 (6): 577-86.
- Maes M, Libbrecht I, Van Hunsel F, Lin AH, De Clerck L, Stevens W, Kenis G, de Jongh R, Bosmans E & Neels H (1999c): The immune-inflammatory pathophysiology of fibromyalgia: increased serum soluble gp130, the common signal transducer protein of various neurotrophic cytokines. *Psychoneuroendocrinology* 24 (4): 371-83.
- Maes M, Libbrecht I, Van Hunsel F, Lin AH, Bonaccorso S, Goossens F, De Meester I, De Clerck L, Biondi M, Scharpe S & Janca A (1998a): Lower serum activity of prolyl endopeptidase in fibromyalgia is related to severity of depressive symptoms and pressure hyperalgesia. *Psychol Med* 28 (4): 957-65.
- Maes M, Lin A, Bosmans E, Vandoolaeghe E, Bonaccorso S, Kenis G, De Jongh R, Verkerk R, Song C, Scharpe S & Neels H (1998b): Serotonin-immune interactions in detoxified chronic alcoholic patients without apparent liver disease: activation of the inflammatory response system and lower plasma total tryptophan. *Psychiatry Res* 78 (3): 151-61.
- Maes M, Lin A, Bonaccorso S, Vandoolaeghe E, Song C, Goossens F, De Meester I, Degroote J, Neels H, Scharpe S & Janca A (1999d): Lower activity of serum peptidases in abstinent alcohol-dependent patients. *Alcohol* 17 (1): 1-6.
- Maes M, Song C, Lin AH, DeJongh R, Van Gastel A, Kenis G, Bosmans E, De Meester I, Neels H, Janca A, Scharpe S & Smith RS: Immune and Clinical Correlates of Psychological Stress-Induced Production of Interferon-gamma and Interleukin-10 in Humans. In: NP Plotnikoff, RE Faith, AJ Murgo et al. (eds): *Cytokines: Stress and Immunity*, 39-50. CRC Press LLC, Boca Raton, 1999e.
- Maes M, Song C, Lin A, De Jongh R, Van Gastel A, Kenis G, Bosmans E, De Meester I, Benoy I, Neels H, Demedts P, Janca A, Scharpe S & Smith RS (1998c): The effects of psychological stress on humans: increased production of pro-inflammatory cytokines and a Th1-like response in stress-induced anxiety. *Cytokine* 10 (4): 313-8.
- Maier SF & Watkins LR (1998): Cytokines for psychologists: implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. *Psychol Rev* 105 (1): 83-107.
- Maier SF, Goehler LE, Fleshner M & Watkins LR (1998): The role of the vagus nerve in cytokine-to-brain communication. *Ann N Y Acad Sci* 840: 289-300.
- Manji HK, Quiroz JA, Sporn J, Payne JL, Denicoff K, N AG, Zarate CA, Jr. & Charney DS (2003): Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. *Biol Psychiatry* 53 (8): 707-42.
- Mason JW (1968): A review of psychoendocrine research on the pituitary-adrenal cortical system. *Psychosom Med* 30 (5): Suppl: 576-607.
- Mastorakos G, Bamberger AM & Chrousos GP: Neuroendocrine Regulation of the Immune Process. In: NP Plotnikoff, RE Faith, AJ Murgo et al. (eds): *Cytokines: Stress and Immunity*, 17-37. CRC Press LLC, Boca Raton, 1999.
- Matsuda T, Fukada T, Takahashi-Tezuka M, Okuyama Y, Fujitani Y, Hanazono Y, Hirai H & Hirano T (1995): Activation of Fes tyrosine kinase by gp130, an interleukin-6 family cytokine signal transducer, and their association. *J Biol Chem* 270 (19): 11037-9.

- Mawle AC, Nisenbaum R, Dobbins JG, Gary HE, Jr., Stewart JA, Reyes M, Steele L, Schmid DS & Reeves WC (1997): Immune responses associated with chronic fatigue syndrome: a case-control study. *J Infect Dis* 175 (1): 136-41.
- Mayou R & Sharpe M (1995): Patients whom doctors find difficult to help. An important and neglected problem. *Psychosomatics* 36 (4): 323-5.
- McAllister-Williams RH, Ferrier IN & Young AH (1998): Mood and neuropsychological function in depression: the role of corticosteroids and serotonin. *Psychol Med* 28 (3): 573-84.
- McCullery MC, Day IN & Holmes C (2004): Association between interleukin 1-beta promoter (-511) polymorphism and depressive symptoms in Alzheimer's disease. *Am J Med Genet* 124B (1): 50-3.
- McKenzie RC & Szepietowski J (2004): Cutaneous leukemia inhibitory factor and its potential role in the development of skin tumors. *Dermatol Surg* 30 (2 Pt 2): 279-90.
- Meikle AW, Dorchuck RW, Araneo BA, Stringham JD, Evans TG, Spruance SL & Daynes RA (1992): The presence of a dehydroepiandrosterone-specific receptor binding complex in murine T cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 42 (3-4): 293-304.
- Meltzer HY, Perline R, Tricou BJ, Lowy M & Robertson A (1984a): Effect of 5-hydroxytryptophan on serum cortisol levels in major affective disorders. II. Relation to suicide, psychosis, and depressive symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 41 (4): 379-87.
- Meltzer HY, Umberkoman-Wiita B, Robertson A, Tricou BJ, Lowy M & Perline R (1984b): Effect of 5-hydroxytryptophan on serum cortisol levels in major affective disorders. I. Enhanced response in depression and mania. *Arch Gen Psychiatry* 41 (4): 366-74.
- Melzack R & Wall PD (1965): Pain mechanisms: a new theory. *Science* 150 (699): 971-9.
- Mendlovic S, Mozes E, Eilat E, Doron A, Lereya J, Zakuth V & Spirer Z (1999): Immune activation in non-treated suicidal major depression. *Immunol Lett* 67 (2): 105-8.
- Mengshoel AM & Heggen K (2004): Recovery from fibromyalgia - previous patients' own experiences. *Disabil Rehabil* 26 (1): 46-53.
- Merali Z, Lacosta S & Anisman H (1997): Effects of interleukin-1beta and mild stress on alterations of norepinephrine, dopamine and serotonin neurotransmission: a regional microdialysis study. *Brain Res* 761 (2): 225-35.
- Mikova O, Yakimova R, Bosmans E, Kenis G & Maes M (2001): Increased serum tumor necrosis factor alpha concentrations in major depression and multiple sclerosis. *Eur Neuropsychopharmacol* 11 (3): 203-8.
- Miller AH, Spencer RL, Pearce BD, Pisell TL, Azrieli Y, Tanapat P, Moday H, Rhee R & McEwen BS (1998): Glucocorticoid receptors are differentially expressed in the cells and tissues of the immune system. *Cell Immunol* 186 (1): 45-54.
- Miller RJ, Sutherland AG, Hutchison JD & Alexander DA (2001): C-reactive protein and interleukin 6 receptor in post-traumatic stress disorder: a pilot study. *Cytokine* 13 (4): 253-5.
- Moldofsky H & Warsh JJ (1978): Plasma tryptophan and musculoskeletal pain in non-articular rheumatism ("fibrositis syndrome"). *Pain* 5 (1): 65-71.
- Möller HJ: Somatoforme Störungen - Ansätze zu Psychopharmakotherapie. In: Abstractheft zum Internationalen Symposium "Somatoforme Störungen", 21.-23. Februar 1997, Klinik Roseneck, Prien am Chiemsee, 55.
- Möller HJ, Laux G & Deister A: Psychiatrie und Psychotherapie (Duale Reihe). Thieme, Stuttgart. 2. Auflage, 2001.
- Monteleone P, Catapano F, Fabrazzo M, Tortorella A & Maj M (1998): Decreased blood levels of tumor necrosis factor-alpha in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology* 37 (4): 182-5.
- Monteleone P, Maes M, Fabrazzo M, Tortorella A, Lin A, Bosmans E, Kenis G & Maj M (1999): Immunoendocrine findings in patients with eating disorders. *Neuropsychobiology* 40 (3): 115-20.
- Moreno FA, Hening GR, McGahuey CA & Delgado PL (2000): Tryptophan depletion and risk of depression relapse: a prospective study of tryptophan depletion as a potential predictor of depressive episodes. *Biol Psychiatry* 48 (4): 327-9.
- Moreno FA, Rowe DC, Kaiser B, Chase D, Michaels T, Gelernter J & Delgado PL (2002): Association between a serotonin transporter promoter region polymorphism and mood response during tryptophan depletion. *Mol Psychiatry* 7 (2): 213-6.
- Morey LC & Kurtz JE: The place of neurasthenia in DSM-IV. In: TA Widinger, AJ Frances & HA Pincus (eds): *DSM-IV Sourcebook*, 961-71. American Psychiatric Press, Washington, DC. 1996.
- Mossner R, Heils A, Stober G, Okladnova O, Daniel S & Lesch KP (1998): Enhancement of serotonin transporter function by tumor necrosis factor alpha but not by interleukin-6. *Neurochem Int* 33 (3): 251-4.
- Muller N (1997): [Role of the cytokine network in the CNS and psychiatric disorders]. *Nervenarzt* 68 (1): 11-20.
- Murphy BE (1991): Steroids and depression. *J Steroid Biochem Mol Biol* 38 (5): 537-59.
- Murray JS (1998): How the MHC selects Th1/Th2 immunity. *Immunol Today* 19 (4): 157-63.
- Nagata T, Tobitani W, Kiriike N, Iketani T & Yamagami S (1999): Capacity to produce cytokines during weight restoration in patients with anorexia nervosa. *Psychosom Med* 61 (3): 371-7.
- Nagy J, Kolok S, Dezso P, Boros A & Szombathelyi Z (2003): Differential alterations in the expression of NMDA receptor subunits following chronic ethanol treatment in primary cultures of rat cortical and hippocampal neurones. *Neurochem Int* 42 (1): 35-43.
- Nakai Y, Hamagaki S, Takagi R, Taniguchi A & Kurimoto F (2000): Plasma concentrations of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and soluble TNF receptors in patients with bulimia nervosa. *Clin Endocrinol (Oxf)* 53 (3): 383-8.
- Naliboff BD, Solomon GF, Gilmore SL, Fahey JL, Benton D & Pine J (1995): Rapid changes in cellular immunity following a confrontational role-play stressor. *Brain Behav Immun* 9 (3): 207-19.
- Natelson BH, Denny T, Zhou XD, LaManca JJ, Ottenweller JE, Tiersky L, DeLuca J & Gause WC (1999): Is depression associated with immune activation? *J Affect Disord* 53 (2): 179-84.
- Neeck G & Riedel W (1994): Neuromediator and hormonal perturbations in fibromyalgia syndrome: results of chronic stress? *Baillieres Clin Rheumatol* 8 (4): 763-75.
- Nemeroff CB (1988): The role of corticotropin-releasing factor in the pathogenesis of major depression. *Pharmacopsychiatry* 21 (2): 76-82.
- Nemeroff CB: Neurobiologie der Depression. In: Spektrum der Wissenschaft. Dossier Stress, März/1999, 24-31. Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft, Heidelberg.
- Nesse RM (2000): Is depression an adaptation? *Arch Gen Psychiatry* 57 (1): 14-20.

- Neveu PJ & Merlot E (2003): Cytokine stress responses depend on lateralization in mice. *Stress* 6 (1): 5-9.
- Newport DJ & Nemeroff CB (1998): Assessment and treatment of depression in the cancer patient. *J Psychosom Res* 45 (3): 215-37.
- Nomori H, Horio H, Takagi M, Kobayashi R & Hirabayashi Y (1996): Clara cell protein correlation with hyperlipidemia. *Chest* 110 (3): 680-4.
- Nuber U: Stresskrankheit Depression. In: *Psychologie heute*, März 1999, 20-5.
- Nuber U: Depression: Ein seelisches Energiesparmodell? In: *Psychologie heute*, März 2001, 62-3.
- Nuber U: "Das schaffe ich schon" - Wie sie gelassener durch's Leben kommen. In: *Psychologie heute*, Februar 2002(a), 20-5.
- Nuber U: Die gesunde Leichtigkeit des Seins. In: *Psychologie heute*, Dezember 2002(b), 20-7.
- Orlikov AB, Prakhye IB & Ryzov IV (1994): Kynurenone in blood plasma and DST in patients with endogenous anxiety and endogenous depression. *Biol Psychiatry* 36 (2): 97-102.
- Ottaviani E & Franceschi C (1996): The neuroimmunology of stress from invertebrates to man. *Prog Neurobiol* 48 (4-5): 421-40.
- Paalzow GH (1992): L-dopa induces opposing effects on pain in intact rats: (-)-sulpiride, SCH 23390 or alpha-methyl-DL-*p*-tyrosine methylester hydrochloride reveals profound hyperalgesia in large antinociceptive doses. *J Pharmacol Exp Ther* 263 (2): 470-9.
- Paar GH, Schaefer A & Drexler W (1987): [Contribution of psychosocial factors to the outbreak and course of acute viral hepatitis - report of a pilot study]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 37 (1): 23-30.
- Paez Pereda M, Sauer J, Perez Castro C, Finkelman S, Stalla GK, Holsboer F & Arzt E (1995): Corticotropin-releasing hormone differentially modulates the interleukin-1 system according to the level of monocyte activation by endotoxin. *Endocrinology* 136 (12): 5504-10.
- Paez Pereda M, Perez Castro C, Costas M, Nahmod VE, Stalla GK, Holsboer F & Arzt E (1996): Glucocorticoids inhibit the auto-regulatory induction of interleukin-1 in monocytes after endotoxin stimulation. *Neuroimmunomodulation* 3 (4): 227-32.
- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Skoumas J, Masoura C, Toutouzas P & Stefanadis C (2004): Effect of exposure to secondhand smoke on markers of inflammation: the ATTICA study. *Am J Med* 116 (3): 145-50.
- Park JH, Phothimat P, Oates CT, Hernanz-Schulman M & Olsen NJ (1998): Use of P-31 magnetic resonance spectroscopy to detect metabolic abnormalities in muscles of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 41 (3): 406-13.
- Patarca R (2001): Cytokines and chronic fatigue syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 933: 185-200.
- Patarca R, Klimas NG, Lugendorf S, Antoni M & Fletcher MA (1994): Dysregulated expression of tumor necrosis factor in chronic fatigue syndrome: interrelations with cellular sources and patterns of soluble immune mediator expression. *Clin Infect Dis* 18 Suppl 1: S147-53.
- Patarca-Montero R, Antoni M, Fletcher MA & Klimas NG (2001): Cytokine and other immunologic markers in chronic fatigue syndrome and their relation to neuropsychological factors. *Appl Neuropsychol* 8 (1): 51-64.
- Path G, Scherbaum WA & Bornstein SR (2000): The role of interleukin-6 in the human adrenal gland. *Eur J Clin Invest* 30 Suppl 3: 91-5.
- Paulus J: Das Zeitalter jugendlicher Melancholie. In: *Psychologie heute*, März 2001, 64-7.
- Payne LC, Weigent DA & Blalock JE (1994): Induction of pituitary sensitivity to interleukin-1: a new function for corticotropin-releasing hormone. *Biochem Biophys Res Commun* 198 (2): 480-4.
- Penninx BW, Kritchevsky SB, Yaffe K, Newman AB, Simonsick EM, Rubin S, Ferrucci L, Harris T & Pahor M (2003): Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the Health, Aging and Body Composition study. *Biol Psychiatry* 54 (5): 566-72.
- Perez V, Bel N, Celada P, Ortiz J, Alvarez E & Artigas F (1998): Relationship between blood serotonergic variables, melancholic traits, and response to antidepressant treatments. *J Clin Psychopharmacol* 18 (3): 222-30.
- Pert CB: Moleküle der Gefühle. Körper, Geist und Emotionen. Rowohlt, Hamburg. 2001.
- Pert CB, Dreher HE & Ruff MR (1998): The psychosomatic network: foundations of mind-body medicine. *Altern Ther Health Med* 4 (4): 30-41.
- Peters ML, Godaert GL, Ballieux RE, Brosschot JF, Sweep FC, Swinkels LM, van Vliet M & Heijnen CJ (1999): Immune responses to experimental stress: effects of mental effort and uncontrollability. *Psychosom Med* 61 (4): 513-24.
- Petrie KJ, Weinman J, Sharpe N & Buckley J (1996): Role of patients' view of their illness in predicting return to work and functioning after myocardial infarction: longitudinal study. *Bmj* 312 (7040): 1191-4.
- Petrovsky N & Harrison LC (1995): Th1 and Th2: swinging to a hormonal rhythm. *Immunol Today* 16 (12): 605.
- Pilowsky I (1969): Abnormal illness behaviour. *Br J Med Psychol* 42 (4): 347-51.
- Pitsch T, Brzoza Z & Rogala B (2003): [Immunophenotype of peripheral blood mononuclear cells in atopic diseases]. *Wiad Lek* 56 (11-12): 541-4.
- Pollmächer T & Mullington J: Diurnal variations in the human host response. In: *Scientific Report 1994-1997*, 172-3. Max Planck Institute of Psychiatry, München. 1997.
- Porges SW (2001): The polyvagal theory: phylogenetic substrates of a social nervous system. *Int J Psychophysiol* 42 (2): 123-46.
- Porter RJ, Mulder RT & Joyce PR (2003): Baseline prolactin and L-tryptophan availability predict response to antidepressant treatment in major depression. *Psychopharmacology (Berl)* 165 (3): 216-21.
- Price LH, Malison RT, McDougle CJ, Pelton GH & Heninger GR (1998): The neurobiology of tryptophan depletion in depression: effects of intravenous tryptophan infusion. *Biol Psychiatry* 43 (5): 339-47.
- Pruessner JC, Hellhammer DH & Kirschbaum C (1999): Burnout, perceived stress, and cortisol responses to awakening. *Psychosom Med* 61 (2): 197-204.
- Pschyrembel: Klinisches Wörterbuch (Sonderausgabe). Nikol Verlagsgesellschaft mbH, Hamburg. 257. Auflage, 1994.
- Puri BK, Counsell SJ, Hamilton G, Richardson AJ & Horrobin DF (2001): Eicosapentaenoic acid in treatment-resistant depression associated with symptom remission, structural brain changes and reduced neuronal phospholipid turnover. *Int J Clin Pract* 55 (8): 560-3.
- Raab U, Werfel T, Jaeger B & Schmid-Ott G (2003): [Atopic dermatitis and psychological stress]. *Hautarzt* 54 (10): 925-9.

- Rabe-Jablonska J & Poprawska I (2000): Levels of serum total cholesterol and LDL-cholesterol in patients with major depression in acute period and remission. *Med Sci Monit* 6 (3): 539-47.
- Rahe RH (1972): Subjects' recent life changes and their near-future illness reports. *Ann Clin Res* 4 (5): 250-65.
- Ramamoorthy S, Ramamoorthy JD, Prasad PD, Bhat GK, Mahesh VB, Leibach FH & Ganapathy V (1995): Regulation of the human serotonin transporter by interleukin-1 beta. *Biochem Biophys Res Commun* 216 (2): 560-7.
- Rapaport MH & Stein MB (1994a): Serum interleukin-2 and soluble interleukin-2 receptor levels in generalized social phobia. *Anxiety* 1 (2): 50-3.
- Rapaport MH & Stein MB (1994b): Serum cytokine and soluble interleukin-2 receptors in patients with panic disorder. *Anxiety* 1 (1): 22-5.
- Raymond NC, Dysken M, Bettin K, Eckert ED, Crow SJ, Markus K & Pomeroy C (2000): Cytokine production in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa, and obesity. *Int J Eat Disord* 28 (3): 293-302.
- Refojo D, Liberman AC, Holsboer F & Arzt E (2001): Transcription factor-mediated molecular mechanisms involved in the functional cross-talk between cytokines and glucocorticoids. *Immunol Cell Biol* 79 (4): 385-94.
- Reinbold H: Differenzierter Umgang mit Antidepressiva. PsychGen Verlag, Dortmund. 6. Auflage, 2001.
- Ren SG, Seliktar J, Li X, Hershman JM, Braunstein GD & Melmed S (1999): In vivo and in vitro regulation of thyroid leukemia inhibitory factor (LIF): marker of hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 84 (8): 2883-7.
- Reul JMHM, Pauli S & Lindhorst ACE: Bidirectional communication pathways between the immune system and the brain: functional significance. In: Scientific Report 1994-1997, 94-5. Max Planck Institute of Psychiatry, München. 1997a.
- Reul JMHM, Karanth S, Dijkstra I, Tilders FJH, Barden N & Lindhorst ACE: Defective Glucocorticoid receptor function leads to inadequate coping with stress. In: Scientific Report 1994-1997, 92-3. Max Planck Institute of Psychiatry, München. 1997b.
- Rief W & Fichter M (1992): The Symptom Check List SCL-90-R and its ability to discriminate between dysthymia, anxiety disorders, and anorexia nervosa. *Psychopathology* 25 (3): 128-38.
- Rief W & Hiller W (1998a): Somatization - future perspectives on a common phenomenon. *J Psychosom Res* 44 (5): 529-36.
- Rief W & Hiller W: Somatisierungsstörung und Hypochondrie. Hogrefe, Göttingen. 1998b.
- Rief W & Hiller W (1999): Toward empirically based criteria for the classification of somatoform disorders. *J Psychosom Res* 46 (6): 507-18.
- Rief W & Auer C (2000): Cortisol and somatization. *Biol Psychol* 53 (1): 13-23.
- Rief W, Schaefer S & Fichter MM (1992): SOMS - Ein Screeningverfahren zur Identifizierung von Personen mit somatoformen Störungen. *Diagnostica* 38: 228-41.
- Rief W, Hiller W & Heuser J: SOMS - Das Screening für Somatoforme Störungen. Manual zum Fragebogen (SOMS - Screening for somatoform symptoms. Manual for the self-rating scale). Hans Huber, Bern. 1997.
- Rief W, Hiller W & Margraf J (1998a): Cognitive aspects of hypochondriasis and the somatization syndrome. *J Abnorm Psychol* 107 (4): 587-95.
- Rief W, Shaw R & Fichter MM (1998b): Elevated levels of psychophysiological arousal and cortisol in patients with somatization syndrome. *Psychosom Med* 60 (2): 198-203.
- Rief W, Hessel A & Braehler E (2001a): Somatization symptoms and hypochondriac features in the general population. *Psychosom Med* 63 (4): 595-602.
- Rief W, Ihle D & Pilger F (2003): A new approach to assess illness behaviour. *J Psychosom Res* 54 (5): 405-14.
- Rief W, Heuser J, Mayrhuber E, Stelzer I, Hiller W & Fichter MM (1996): The classification of multiple somatoform symptoms. *J Nerv Ment Dis* 184 (11): 680-7.
- Rief W, Pilger F, Ihle D, Bosmans E, Egyed B & Maes M (2001b): Immunological differences between patients with major depression and somatization syndrome. *Psychiatry Res* 105 (3): 165-74.
- Rief W, Pilger F, Ihle D, Verkerk R, Scharpe S & Maes M (2004): Psychobiological aspects of somatoform disorders: contributions of monoaminergic transmitter systems. *Neuropsychobiology* 49 (1): 24-9.
- Riley V (1981): Psychoneuroendocrine influences on immunocompetence and neoplasia. *Science* 212 (4499): 1100-9.
- Roberts RE, Lewinsohn PM & Seeley JR: Screening for adolescent depression. A comparison of the CES-D and BDI. Oregon Research Institute, Eugene. 1990.
- Roitt IM, Brostoff J & Male DK: Kurzes Lehrbuch der Immunologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York. 1987.
- Romagnani S (1997): The Th1/Th2 paradigm. *Immunol Today* 18 (6): 263-6.
- Ronald KM, Mirshahi T & Woodward JJ (2001): Ethanol inhibition of N-methyl-D-aspartate receptors is reduced by site-directed mutagenesis of a transmembrane domain phenylalanine residue. *J Biol Chem* 276 (48): 44729-35.
- Rook GA & Hernandez-Pando R (1997): Pathogenetic role, in human and murine tuberculosis, of changes in the peripheral metabolism of glucocorticoids and antiglucocorticoids. *Psychoneuroendocrinology* 22 Suppl 1: S109-13.
- Rosa A, Peralta V, Papiol S, Cuesta MJ, Serrano F, Martinez-Larrea A & Fananas L (2004): Interleukin-1beta (IL-1beta) gene and increased risk for the depressive symptom-dimension in schizophrenia spectrum disorders. *Am J Med Genet* 124B (1): 10-4.
- Roth G: Introduction. In: P Kruse & M Stadler: Ambiguity in Mind and Nature. Multistable Cognitive Phenomena. Springer Series in Synergetics, Vol. 64. Springer, Berlin - Heidelberg - New York. 1995.
- Rothermundt M, Arolt V, Fenker J, Gutbrodt H, Peters M & Kirchner H (2001): Different immune patterns in melancholic and non-melancholic major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 251 (2): 90-7.
- Rowe J, Heaton T, Kusel M, Suriyaarachchi D, Serralha M, Holt BJ, de Klerk N, Sly PD & Holt PG (2004): High IFN-gamma production by CD8+ T cells and early sensitization among infants at high risk of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 113 (4): 710-6.
- Rudolf G: Psychotherapeutische Medizin und Psychosomatik. Thieme, Stuttgart. 4. Auflage, 2000.
- Russell IJ, Michalek JE, Vipraio GA, Fletcher EM & Wall K (1989): Serum amino acids in fibrositis/fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol Suppl* 19: 158-63.

- Russell IJ, Michalek JE, Vipraio GA, Fletcher EM, Javors MA & Bowden CA (1992): Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *J Rheumatol* 19 (1): 104-9.
- Rüther E: Psychobiologische Grundlagen psychiatrischer Erkrankungen. Workshop, 54. Lindauer Psychotherapiwochen, 1. Woche (25.04. - 30.04.04). 2004.
- Salemi S, Rethage J, Wollina U, Michel BA, Gay RE, Gay S & Sprott H (2003): Detection of Interleukin 1beta (IL-1beta), IL-6, and Tumor Necrosis Factor-alpha in Skin of Patients with Fibromyalgia. *J Rheumatol* 30 (1): 146-50.
- Salkovskis PM & Warwick HM (1986): Morbid preoccupations, health anxiety and reassurance: a cognitive-behavioural approach to hypochondriasis. *Behav Res Ther* 24 (5): 597-602.
- Salomon RM, Kennedy JS, Johnson BW, Schmidt DE, Kwantus J, Gwirtsman HE & Ebert MH (2003): Association of a critical CSF tryptophan threshold level with depressive relapse. *Neuropsychopharmacology* 28 (5): 956-60.
- Sandberg M, Lindberg LG & Gerdle B (2004): Peripheral effects of needle stimulation (acupuncture) on skin and muscle blood flow in fibromyalgia. *Eur J Pain* 8 (2): 163-71.
- Sargent PA, Kjaer KH, Bench CJ, Rabiner EA, Messa C, Meyer J, Gunn RN, Grasby PM & Cowen PJ (2000): Brain serotonin1A receptor binding measured by positron emission tomography with [11C]WAY-100635: effects of depression and antidepressant treatment. *Arch Gen Psychiatry* 57 (2): 174-80.
- Saß H, Wittchen HU & Zaudig M: Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV. Deutsche Bearbeitung. Hogrefe, Göttingen. 1996.
- Sauer J, Paez Pereda M & Arzt E: Regulation of the IL-1 system in human monocytes by glucocorticoids. In: Scientific Report 1994-1997, 189-90. Max Planck Institute of Psychiatry, München. 1997a.
- Sauer J, Renner U & Arzt E: The function of IL-1 and the IL-1 receptor antagonist in the pituitary. In: Scientific Report 1994-1997, 185-6. Max Planck Institute of Psychiatry, München. 1997b.
- Sauer J, Castren M, Hopfner U, Holsboer F, Stalla GK & Arzt E (1996): Inhibition of lipopolysaccharide-induced monocyte interleukin-1 receptor antagonist synthesis by cortisol: involvement of the mineralocorticoid receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 81 (1): 73-9.
- Savino W & Arzt E: The Thymus-Pituitary Axis: A Paradigm to Study Immunoneuroendocrine Connectivity in Normal and Stress Conditions. In: NP Plotnikoff, RE Faith, AJ Murgo et al. (eds): *Cytokines: Stress and Immunity*, 187-204. CRC Press LLC, Boca Raton. 1999.
- Schäfer M & Stein C: The Control of Pain in Peripheral Tissue by Cytokines and Neuropeptides. In: NP Plotnikoff, RE Faith, AJ Murgo et al. (eds): *Cytokines: Stress and Immunity*, 261-70. CRC Press LLC, Boca Raton. 1999.
- Schaible R, Dahme B, Raeithel A, Bach M, Lupke U & Nutzinger DO: Affektdifferenzierung und Alexithymie bei Angst- und Somatoformer Störung. In: Verhaltenstherapie 9 (S1), 3/1999, 68. S. Karger Verlag, Basel.
- Schindler BA (1985): Stress, affective disorders, and immune function. *Med Clin North Am* 69 (3): 585-97.
- Schipperges H: Homo patiens: Zur Geschichte des kranken Menschen. Piper, München - Zürich. 1985.
- Schlatter J, Ortuno F & Cervera-Enguix S (2004): Monocytic parameters in patients with dysthymia versus major depression. *J Affect Disord* 78 (3): 243-7.
- Schöbitz B, Pezeshki G, Pohl T, Hemmann U, Heinrich PC, Holsboer F & Reul JM (1995): Soluble interleukin-6 (IL-6) receptor augments central effects of IL-6 in vivo. *Faseb J* 9 (8): 659-64.
- Schon E, Demuth HU, Eichmann E, Horst HJ, Korner IJ, Kopp J, Mattern T, Neubert K, Noll F, Ulmer AJ & et al. (1989): Dipeptidyl peptidase IV in human T lymphocytes. Impaired induction of interleukin 2 and gamma interferon due to specific inhibition of dipeptidyl peptidase IV. *Scand J Immunol* 29 (2): 127-32.
- Schulz P: Wenn Stress chronisch wird. In: Psychologie heute, Februar 2002, 12-5.
- Schwarz R, Rassoulpour A, Wu HQ, Medoff D, Tamminga CA & Roberts RC (2001): Increased cortical kynurene content in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 50 (7): 521-30.
- Schwarz MJ, Spath M, Muller-Bardorff H, Pongratz DE, Bondy B & Ackenheil M (1999): Relationship of substance P, 5-hydroxyindole acetic acid and tryptophan in serum of fibromyalgia patients. *Neurosci Lett* 259 (3): 196-8.
- Schwarz MJ, Offenbaecher M, Neumeister A, Ewert T, Willeit M, Praschak-Rieder N, Zach J, Zacherl M, Lossau K, Weisser R, Stucki G & Ackenheil M (2002): Evidence for an altered tryptophan metabolism in fibromyalgia. *Neurobiol Dis* 11 (3): 434-42.
- Scott LV & Dinan TG (1998): Urinary free cortisol excretion in chronic fatigue syndrome, major depression and in healthy volunteers. *J Affect Disord* 47 (1-3): 49-54.
- Seligman ME (1972): Learned helplessness. *Annu Rev Med* 23: 407-12.
- Seligman ME (1978): Learned helplessness as a model of depression. Comment and integration. *J Abnorm Psychol* 87 (1): 165-79.
- Seligman ME, Rosellini RA & Kozak MJ (1975): Learned helplessness in the rat: time course, immunization, and reversibility. *J Comp Physiol Psychol* 88 (2): 542-7.
- Selye H: Stress without distress. Signet, New York. 1974.
- Senf W & Broda M: Praxis der Psychotherapie. Thieme, Stuttgart. 2. Auflage, 2000.
- Sengler C, Heinzmann A, Jerkic SP, Haider A, Sommerfeld C, Niggemann B, Lau S, Forster J, Schuster A, Kamin W, Bauer C, Laing I, LeSouef P, Wahn U, Deichmann K & Nickel R (2003): Clara cell protein 16 (CC16) gene polymorphism influences the degree of airway responsiveness in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 111 (3): 515-9.
- Sensky T, MacLeod AK & Rigby MF (1996): Causal attributions about common somatic sensations among frequent general practice attenders. *Psychol Med* 26 (3): 641-6.
- Severus WE, Littman AB & Stoll AL (2001): Omega-3 fatty acids, homocysteine, and the increased risk of cardiovascular mortality in major depressive disorder. *Harv Rev Psychiatry* 9 (6): 280-93.
- Shakespeare W: Hamlet, Prince of Denmark. In: The Complete Works of William Shakespeare, 945-80. Spring Books, London. 21st impression, 1982.
- Sharpe M: Chronic fatigue syndrome. In: Abstractheft zum Internationalen Symposium "Somatoforme Störungen", 21. - 23. Februar 1997, Klinik Roseneck, Prien am Chiemsee, 67.

- Sharpe M, Hawton K, Clements A & Cowen PJ (1997): Increased brain serotonin function in men with chronic fatigue syndrome. *Bmj* 315 (7101): 164-5.
- Shea JD, Burton R & Girgis A (1993): Negative affect, absorption, and immunity. *Physiol Behav* 53 (3): 449-57.
- Sheldrake R: Sieben Experimente, die die Welt verändern könnten. Goldmann, München. 1997.
- Sheldrake R: Das schöpferische Universum. Die Theorie des morphogenetischen Feldes. Ullstein, Berlin. 5. Auflage, 1999.
- Shintani F, Nakaki T, Kanba S, Kato R & Asai M (1995): Role of interleukin-1 in stress responses. A putative neurotransmitter. *Mol Neurobiol* 10 (1): 47-71.
- Siever LJ & Davis KL (1985): Overview: toward a dysregulation hypothesis of depression. *Am J Psychiatry* 142 (9): 1017-31.
- Silbernagl S & Despopoulos A: Taschenatlas der Physiologie. Thieme, Stuttgart. 4. Auflage, 1991.
- Simms RW (1998): Fibromyalgia is not a muscle disorder. *Am J Med Sci* 315 (6): 346-50.
- Simon GE, Daniell W, Stockbridge H, Claypoole K & Rosenstock L (1993): Immunologic, psychological, and neuropsychological factors in multiple chemical sensitivity. A controlled study. *Ann Intern Med* 119 (2): 97-103.
- Simonton OC, Matthews-Simonton S & Creighton JL: Getting well again - The bestseller about Simontons' revolutionary life-saving self-awareness techniques. Bantam by Transworld Publishers Ltd., London. 1978.
- Simonton OC, Matthews-Simonton S & Sparks TF (1980): Psychological intervention in the treatment of cancer. *Psychosomatics* 21 (3): 226-7, 31-3.
- Singh G, Katyal SL, Brown WE, Kennedy AL, Singh U & Wong-Chong ML (1990): Clara cell 10 kDa protein (CC10): comparison of structure and function to uteroglobin. *Biochim Biophys Acta* 1039 (3): 348-55.
- Skowera A, Cleare A, Blair D, Bevis L, Wessely SC & Peakman M (2004): High levels of type 2 cytokine-producing cells in chronic fatigue syndrome. *Clin Exp Immunol* 135 (2): 294-302.
- Sluzewska A, Rybakowski J, Bosmans E, Sobieska M, Berghmans R, Maes M & Wiktorowicz K (1996): Indicators of immune activation in major depression. *Psychiatry Res* 64 (3): 161-7.
- Smith GR, Jr., Monson RA & Ray DC (1986): Patients with multiple unexplained symptoms. Their characteristics, functional health, and health care utilization. *Arch Intern Med* 146 (1): 69-72.
- Smith KA, Fairburn CG & Cowen PJ (1997): Relapse of depression after rapid depletion of tryptophan. *Lancet* 349 (9056): 915-9.
- Smith MR, Kinmonth AL, Luben RN, Bingham S, Day NE, Wareham NJ, Welch A & Khaw KT (2003): Smoking status and differential white cell count in men and women in the EPIC-Norfolk population. *Atherosclerosis* 169 (2): 331-7.
- Smith RS (1991): The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses* 35 (4): 298-306.
- Solomon GF, Levine S & Kraft JK (1968): Early experience and immunity. *Nature* 220 (169): 821-2.
- Song C, Kenis G, van Gastel A, Bosmans E, Lin A, de Jong R, Neels H, Scharpe S, Janca A, Yasukawa K & Maes M (1999): Influence of psychological stress on immune-inflammatory variables in normal humans. Part II. Altered serum concentrations of natural anti-inflammatory agents and soluble membrane antigens of monocytes and T lymphocytes. *Psychiatry Res* 85 (3): 293-303.
- Song C, Lin A, Bonaccorso S, Heide C, Verkerk R, Kenis G, Bosmans E, Scharpe S, Whelan A, Cosyns P, de Jongh R & Maes M (1998): The inflammatory response system and the availability of plasma tryptophan in patients with primary sleep disorders and major depression. *J Affect Disord* 49 (3): 211-9.
- Spaeth M, Hammel B, Stratz T, Fischer P, Mueller W & Pongratz D: Fibromyalgia and metabolic myopathies - an update. In: Abstracts from the International Congress "Somatoform Disorders - New Approaches to Classification & Treatment", February 21 - 24, 2002, Marburg, Germany, 63.
- Spillmann MK, Van der Does AJ, Rankin MA, Vuolo RD, Alpert JE, Nierenberg AA, Rosenbaum JF, Hayden D, Schoenfeld D & Fava M (2001): Tryptophan depletion in SSRI-recovered depressed outpatients. *Psychopharmacology (Berl)* 155 (2): 123-7.
- Spivak B, Shohat B, Mester R, Avraham S, Gil-Ad I, Bleich A, Valevski A & Weizman A (1997): Elevated levels of serum interleukin-1 beta in combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 42 (5): 345-8.
- Sprott H, Muller A & Heine H (1998): Collagen cross-links in fibromyalgia syndrome. *Z Rheumatol* 57 Suppl 2: 52-5.
- Sprott H, Salemi S, Gay RE, Bradley LA, Alarcon GS, Oh SJ, Michel BA & Gay S (2004): Increased DNA fragmentation and ultrastructural changes in fibromyalgic muscle fibres. *Ann Rheum Dis* 63 (3): 245-51.
- Stadler M & Kruse P: The Function of Meaning in Cognitive Order Formation. In: P Kruse & M Stadler: Ambiguity in Mind and Nature. Multistable Cognitive Phenomena. Springer Series of Synergetics, Vol. 64. Springer, Berlin - Heidelberg - New York. 1995.
- Stastny J, Konstantinidis A, Schwarz MJ, Rosenthal NE, Vitouch O, Kasper S & Neumeister A (2003): Effects of tryptophan depletion and catecholamine depletion on immune parameters in patients with seasonal affective disorder in remission with light therapy. *Biol Psychiatry* 53 (4): 332-7.
- Steckler T & Holsboer F (1999): Corticotropin-releasing hormone receptor subtypes and emotion. *Biol Psychiatry* 46 (11): 1480-508.
- Steckler T, Holsboer F & Reul JM (1999): Glucocorticoids and depression. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 13 (4): 597-614.
- Sternberg EM & Licino J: Overview of neuroimmune stress interactions. Implications for susceptibility to inflammatory disease. In: GP Chrousos, R McCarty, K Pacák et al. (eds): Stress - basic mechanisms and clinical implications. Annals of the New York Academy of Sciences Vol. 771, 364-71. The New York Academy of Sciences, New York. 1995.
- Sternberg EM & Gold PW: Psyche, Stress und Krankheitsabwehr. In: Spektrum der Wissenschaft. Dossier Stress, März/1999, 32-9. Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft, Heidelberg.
- Stone TW (2001): Kynurenic acid antagonists and kynureanine pathway inhibitors. *Expert Opin Investig Drugs* 10 (4): 633-45.
- Stratz T, Samborski W, Hrycraj P, Pap T, Mackiewicz S, Mennet P & Muller W (1993): [Serotonin concentration in serum of patients with generalized tendomyopathy (fibromyalgia) and chronic polyarthritis]. *Med Klin* 88 (8): 458-62.
- Straub RH, Westermann J, Scholmerich J & Falk W (1998): Dialogue between the CNS and the immune system in lymphoid organs. *Immunol Today* 19 (9): 409-13.

- Streetz KL, Wustefeld T, Klein C, Manns MP & Trautwein C (2001): Mediators of inflammation and acute phase response in the liver. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 47 (4): 661-73.
- Tamizi far B & Tamizi B (2002): Treatment of chronic fatigue syndrome by dietary supplementation with omega-3 fatty acids - a good idea? *Med Hypotheses* 58 (3): 249-50.
- Taylor SE, Kemeny ME, Reed GM, Bower JE & Gruenewald TL (2000): Psychological resources, positive illusions, and health. *Am Psychol* 55 (1): 99-109.
- Tebbe JJ & Arnold R (2004): Serotonin und Serotoninrezeptoren. Ziel neuer Therapieoption in der Gastroenterologie. *Deutsches Ärzteblatt Jg.* 101 (Heft 14): 778-84.
- The GK, Prins J, Bleijenberg G & van der Meer JW (2003): The effect of granisetron, a 5-HT3 receptor antagonist, in the treatment of chronic fatigue syndrome patients - a pilot study. *Neth J Med* 61 (9): 285-9.
- Thompson ME & Barkhuizen A (2003): Fibromyalgia, hepatitis C infection, and the cytokine connection. *Curr Pain Headache Rep* 7 (5): 342-7.
- Thompson WG, Dotevall G, Grossman DA & Heaton KW (1989): Irritable bowel syndrome: guidelines for the diagnosis. *Gastroenterol Int* 2: 92-5.
- Tiemeier H, Hofman A, van Tuijl HR, Kiliaan AJ, Meijer J & Breteler MM (2003): Inflammatory proteins and depression in the elderly. *Epidemiology* 14 (1): 103-7.
- Tomida M (2000): Structural and functional studies on the leukemia inhibitory factor receptor (lif-r): gene and soluble form of lif-r, and cytoplasmic domain of lif-r required for differentiation and growth arrest of myeloid leukemic cells. *Leuk Lymphoma* 37 (5-6): 517-25.
- Tomkinson BE, Brown MC, Ip SH, Carrabis S & Sullivan JL (1989): Soluble CD8 during T cell activation. *J Immunol* 142 (7): 2230-6.
- Torpy DJ, Papanicolaou DA, Lotsikas AJ, Wilder RL, Chrousos GP & Pillemer SR (2000): Responses of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to interleukin-6: a pilot study in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 43 (4): 872-80.
- Totman R, Kiff J, Reed SE & Craig JW (1980): Predicting experimental colds in volunteers from different measures of recent life stress. *J Psychosom Res* 24 (3-4): 155-63.
- Trenkle B: Das Aha!-Handbuch der Aphorismen und Sprüche für Therapie, Beratung und Hängematte. Carl-Auer-Systeme, Heidelberg. 1. Auflage, 2004.
- Tsai SY, Lee HC, Chen CC & Lee CH (2003): Plasma levels of soluble transferrin receptors and Clara cell protein (CC16) during bipolar mania and subsequent remission. *J Psychiatr Res* 37 (3): 229-35.
- Tsai SY, Yang YY, Kuo CJ, Chen CC & Leu SJ (2001): Effects of symptomatic severity on elevation of plasma soluble interleukin-2 receptor in bipolar mania. *J Affect Disord* 64 (2-3): 185-93.
- Turowski RC & Triozzi PL: Central Nervous System Toxicities of Cytokine Therapy. In: NP Plotnikoff, RE Faith, AJ Murgo et al. (eds): *Cytokines: Stress and Immunity*, 93-114. CRC Press LLC, Boca Raton. 1999.
- Ur E, White PD & Grossman A (1992): Hypothesis: cytokines may be activated to cause depressive illness and chronic fatigue syndrome. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 241 (5): 317-22.
- Van Dam AM, Bauer J, Tilders FJ & Berkenbosch F (1995): Endotoxin-induced appearance of immunoreactive interleukin-1 beta in ramified microglia in rat brain: a light and electron microscopic study. *Neuroscience* 65 (3): 815-26.
- Van Hunsel F, Van Gastel A, Neels H, Wauters A, Demedts P, Bruylants K, DeMeester I, Scharpe S, Janca A, Song C & Maes M (1998): The influence of psychological stress on total serum protein and patterns obtained in serum protein electrophoresis. *Psychol Med* 28 (2): 301-9.
- van West D & Maes M (2001): Neuroendocrine and immune aspects of fibromyalgia. *BioDrugs* 15 (8): 521-31.
- van West D, Monteleone P, Di Lieto A, De Meester I, Durinx C, Scharpe S, Lin A, Maj M & Maes M (2000): Lowered serum dipeptidyl peptidase IV activity in patients with anorexia and bulimia nervosa. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 250 (2): 86-92.
- Van Dyke C & Kaufman IC: Psychobiology of bereavement. In: L Temoshok, C VanDyke & LS Zegans (eds): *Emotions in Health and Illness*, 41. Grune & Stratton, New York - London. 1983.
- Varela FJ: On the Conceptual Skeleton of Current Cognitive Science. In: N Luhmann, H Maturana, M Namiki et al.: *Beobachter: Konvergenz der Erkenntnistheorien?*, 13-24. Walter Fink Verlag, München. 2. Auflage, 1992.
- Vassallo CM, Feldman E, Peto T, Castell L, Sharpley AL & Cowen PJ (2001): Decreased tryptophan availability but normal post-synaptic 5-HT2c receptor sensitivity in chronic fatigue syndrome. *Psychol Med* 31 (4): 585-91.
- Vercoulen JH, Swanink CM, Zitman FG, Vreden SG, Hoofs MP, Fennis JF, Galama JM, van der Meer JW & Bleijenberg G (1996): Randomised, double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in chronic fatigue syndrome. *Lancet* 347 (9005): 858-61.
- Vester F: *Neuland des Denkens*. Deutsche-Verlags-Anstalt, Stuttgart. 1980.
- Vingerhoets AJ, Ratliff-Crain J, Jabaaij L, Tilders FJ, Moleman P & Mengen LJ (1996): Self-reported stressors, symptom complaints and psychobiological functioning - II: Psychoneuroendocrine variables. *J Psychosom Res* 40 (2): 191-203.
- Visser J, Lentjes E, Haspels I, Graffelman W, Blauw B, de Kloet R & Nagelkerken L (2001): Increased sensitivity to glucocorticoids in peripheral blood mononuclear cells of chronic fatigue syndrome patients, without evidence for altered density or affinity of glucocorticoid receptors. *J Investig Med* 49 (2): 195-204.
- Volz HP: Psychopharmakologische Ansätze in der Therapie von Somatisierungssyndromen. In: HP Kapfhammer & H Gündel (Hrsg): *Psychotherapie der Somatisierungsstörungen*, 306-17. Thieme, Stuttgart. 2001.
- von Uexküll T & Köhle K: Funktionelle Syndrome. In: T v Uexküll: *Psychosomatische Medizin*, 655-69. Urban & Schwarzenberg, München. 5. Auflage, 1996.
- Wallace DJ, Linker-Israeli M, Hallegua D, Silverman S, Silver D & Weisman MH (2001): Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. *Rheumatology (Oxford)* 40 (7): 743-9.
- Wallenius V, Wallenius K, Ahren B, Rudling M, Carlsten H, Dickson SL, Ohlsson C & Jansson JO (2002): Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat Med* 8 (1): 75-9.

- Watkins LR, Maier SF & Goehler LE (1995a): Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. *Pain* 63 (3): 289-302.
- Watkins LR, Goehler LE, Relton J, Brewer MT & Maier SF (1995b): Mechanisms of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) hyperalgesia. *Brain Res* 692 (1-2): 244-50.
- Weigent DA & Blalock JE: Bidirectional Communication between the Immune and Neuroendocrine Systems. In: NP Plotnikoff, RE Faith, AJ Murgo et al. (eds): *Cytokines: Stress and Immunity*, 173-86. CRC Press LLC, Boca Raton. 1999.
- Weizman R & Bessler H: Cytokines: Stress and Immunity - An Overview. In: NP Plotnikoff, RE Faith, AJ Murgo et al. (eds): *Cytokines: Stress and Immunity*, 1-15. CRC Press LLC, Boca Raton. 1999.
- Werbach MR (2000): Nutritional strategies for treating chronic fatigue syndrome. *Altern Med Rev* 5 (2): 93-108.
- Wessely S (1990): Old wine in new bottles: neurasthenia and 'ME'. *Psychol Med* 20 (1): 35-53.
- Whitacre CC, Reingold SC & O'Looney PA (1999): A gender gap in autoimmunity. *Science* 283 (5406): 1277-8.
- Wichers MC & Maes M (2004): The role of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon-alpha-induced depression. *J Psychiatry Neurosci* 29 (1): 11-7.
- Wieggers GJ, Stec IEM & Reul JMHM: CD8+ cells are selectively decreased in a transgenic mouse model with glucocorticoid receptor dysfunction. In: *Scientific Report 1994-1997*, 100. Max Planck Institute of Psychiatry, München. 1997.
- Wilber K: Das Spektrum des Bewußtseins. Eine Synthese östlicher und westlicher Psychologie. Rohwolt Taschenbuch Verlag, Reinbek bei Hamburg. 5. Auflage, 2000.
- Wilhelm K: Das depressive Gehirn. In: *Psychologie heute*, März 1999, 26-31.
- Williams RB & Chesney MA (1993): Psychosocial factors and prognosis in established coronary artery disease. The need for research on interventions. *Jama* 270 (15): 1860-1.
- Wittchen HU, Schramm E, Zaudig M & Unland H: SKID - Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV, Achse I und II, deutsche Version (SCID - Structured Clinical Interview for DSM IV, axis I & II, German Version). Hogrefe, Göttingen. 1997.
- Wolfe F, Russell IJ, Vipraio G, Ross K & Anderson J (1997): Serotonin levels, pain threshold, and fibromyalgia symptoms in the general population. *J Rheumatol* 24 (3): 555-9.
- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M & Clark P (1990): The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 33 (2): 160-72.
- Wong CK, Ho CY, Ko FW, Chan CH, Ho AS, Hui DS & Lam CW (2001): Proinflammatory cytokines (IL-17, IL-6, IL-18 and IL-12) and Th cytokines (IFN-gamma, IL-4, IL-10 and IL-13) in patients with allergic asthma. *Clin Exp Immunol* 125 (2): 177-83.
- Wong PT & Ong YP (2001): Acute antidepressant-like and antianxiety-like effects of tryptophan in mice. *Pharmacology* 62 (3): 151-6.
- Wood K, Harwood J & Coppen A (1978): The effect of antidepressant drugs on plasma kynurene in depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)* 59 (3): 263-6.
- Woolley J, Allen R & Wessely S (2004): Alcohol use in chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 56 (2): 203-6.
- Wust S, Van Rossum EF, Federenko IS, Koper JW, Kumsta R & Hellhammer DH (2004): Common polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene are associated with adrenocortical responses to psychosocial stress. *J Clin Endocrinol Metab* 89 (2): 565-73.
- Yatham LN, Liddle PF, Shiah IS, Scarrow G, Lam RW, Adam MJ, Zis AP & Ruth TJ (2000): Brain serotonin 2 receptors in major depression: a positron emission tomography study. *Arch Gen Psychiatry* 57 (9): 850-8.
- Yehuda R, Giller EL, Southwick SM, Lowy MT & Mason JW (1991): Hypothalamic-pituitary-adrenal dysfunction in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 30 (10): 1031-48.
- Yunus MB, Dailey JW, Aldag JC, Masi AT & Jobe PC (1992): Plasma tryptophan and other amino acids in primary fibromyalgia: a controlled study. *J Rheumatol* 19 (1): 90-4.
- Zavestoski S, Brown P, McCormick S, Mayer B, D'Ottavi M & Lucove JC (2004): Patient activism and the struggle for diagnosis: Gulf War illnesses and other medically unexplained physical symptoms in the US. *Soc Sci Med* 58 (1): 161-75.
- Zhang XG, Gu JJ, Lu ZY, Yasukawa K, Yancopoulos GD, Turner K, Shoyab M, Taga T, Kishimoto T & Bataille R (1994): Ciliary neurotropic factor, interleukin 11, leukemia inhibitory factor, and oncostatin M are growth factors for human myeloma cell lines using the interleukin 6 signal transducer gp130. *J Exp Med* 179 (4): 1337-42.
- Zheng X, Knight DA, Zhou D, Weir T, Peacock C, Schellenberg RR & Bai TR (1999): Leukemia inhibitory factor is synthesized and released by human eosinophils and modulates activation state and chemotaxis. *J Allergy Clin Immunol* 104 (1): 136-44.
- Zhou D, Kusnecov AW, Shurin MR, DePaoli M & Rabin BS (1993): Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin 6: relationship to the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology* 133 (6): 2523-30.
- Zimmer FT: Verhaltenstherapie der Depression. In: W Senf & M Broda: *Praxis der Psychotherapie*. Thieme, Stuttgart. 2. Auflage, 2000.

## 9 Anhang

### Anhang 1: Übersetzungen und Anmerkungen

- 1 zitiert nach Schipperges (Schipperges, 1985, S.206)
- 2 zitiert nach Findeisen (Findeisen & Pickenhain, 1990, S.20)
- 3 „Eine Unterdrückung des Immunsystems ... kann in Krebswachstum resultieren“
- 4 „Positive Mentale Imagination“ und „Visualisierungstechniken“
- 5 „Lernen zu entspannen und eine Heilung zu visualisieren“
- 6 „Ein besseres Verständnis der Rolle der Zytokine im Rahmen verschiedener Gehirnaktivitäten wird unser Wissen spezifischer psychobiologischer Mechanismen im gesunden wie im kranken Organismus erweitern und Möglichkeiten neuer therapeutischer Interventionen eröffnen“
- 7 „.... es ist dabei nicht entscheidend, ob das Agens oder die Situation, mit dem bzw. der wir konfrontiert sind, angenehm oder unangenehm ist; alles was zählt ist die Intensität der Herausforderung für die Reorganisierung bzw. Anpassung“
- 8 „Stress ist Leben und Leben ist Stress“
- 9 „.... chemische Narben, die akkumulieren (...). Aber erfolgreiche Aktivität, unabhängig davon, wie intensiv, belässt es bei vergleichsweise wenigen socher Narben; ...“
- 10 „Stress ist das Gewürz des Lebens. (...) Wer würde schon eine Leben ohne Herausforderungen, ohne Schläge, ohne Irrtümer genießen?“
- 11 Epictetus, in einer Übersetzung von Heinrich Schmidt (Epiktet, 1978, S.24)
- 12 „Es gibt nichts gutes oder schlechtes, erst das Denken macht es dazu.“ – aus Hamlet: Act II, Scene 2, 248-9 (Shakespeare, 1982, S.956)
- 13 „(...) Glukokortikoide unterdrücken Immunantworten, um Immunreaktionen zu modulieren, die Aktivierung des Immunsystems zu dämpfen und so schwerwiegender und katabole Wirkungen zu verhindern inclusive (...) des Todes“
- 14 ... über eine Glukokortikoid-induzierte Suppression und Tachyphylaxie des Opioid-Peptid-Systems
- 15 kD steht für die atomare Masseneinheit kilo-Dalton
- 16 Quelle: [www.flint.biochm.uottawa.ca/~setor\\_docs/image.htm/cd8.mono.jpg](http://www.flint.biochm.uottawa.ca/~setor_docs/image.htm/cd8.mono.jpg)
- 17 „Eine wichtige Grundlage dieser funktionellen Heterogenität ist die Fähigkeit von T-Zellen, als Antwort auf ein mikrobielles Antigen in Untergruppen von Effektorzellen zu differenzieren, die dann sozusagen unterschiedliche Zytokin-,Sortimente produzieren mit entsprechend unterschiedlichen Wirkendstrecken.“
- 18 „.... die Wirkung [chronisch] psychologischen Stresses ist nicht so sehr eine generelle Herunter-Regulierung des Immunsystems, sondern vielmehr ein Wechsel von eher zell-vermittelten Immunprozessen zu mehr humoral vermittelten“
- 19 „Modifikatoren biologischer Antworten“
- 20 „Modulatoren von Entzündung, Immunität und Hämatopoiese“
- 21 „.... Zytokine generieren Verstärkungs-Schleifen, die es der kleinen Lymphozytenzahl, die sich spezifisch mit einem einzelnen Antigen auseinandersetzt, erlauben, die multiplen Wirkmechanismen, die erforderlich sind, rekrutieren zu können“
- 22 Im einzelnen zeigte sich auf Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) Fieber, Rigor, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Myalgien und Müdigkeit, auf Interleukin-1 (IL-1) eine milde bis moderate Müdigkeit, Somnolenz, Verwirrung, Agitation, Photophobie, Verschwommensehen und Krampfanfälle sowie auf Interleukin-6 (IL-6) Fieber, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit bzw. Gewichtsverlust, Frösteln und Müdigkeit (Turowski & Triozzi, 1999, S.102f).
- 23 Der TNF wurde auch mit Cachektin oder Nekrosin betitelt.
- 24 Wenn es einen TNF- $\alpha$  gibt, muss es also auch einen TNF- $\beta$  geben: Dieses auch **Lymphotoxin (LT)** oder Cytotoxin genannte Zytokin konkurriert mit TNF- $\alpha$  an denselben Rezeptoren und stellt u.a. einen potenteren Aktivator von Neutrophilen, Makrophagen, Endothel- und anderen Zellen dar. Es spielt aber für unsere Belange keine größere Rolle und soll deshalb nicht weiter behandelt werden (Abbas et al., 1997, S.269f; Burmester & Pezzuto, 1998, S.266f).
- 25 „TNF- $\alpha$  erscheint normalerweise zuerst, gefolgt von IL-1 und IL-6. Dieses Ergebnis unterstützt die Hypothese einer differenzierten und wohl-definierten Sequenz in der Zytokinkaskade“
- 26 Paes Pereda benennt übrigens IL-1 als den potentesten (Paez Pereda et al., 1996)
- 27 auch Typ-II-Interferon, Immun-Interferon oder T-Zell-Interferon
- 28 Primär nicht pro-inflammatorisch wirken die antiviralen oder Typ-I-Interferone: **Interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ )**, auch Leukozyten-Interferon, da die Herkunftszenellen Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen sind, und **Interferon- $\beta$  (IFN- $\beta$ )** oder Fibroblasten-Interferon. Sie inhibieren die Zellproliferation, induzieren Virusresistenz und regulieren die Expression von MHC-Klasse-I-Molekülen. Beide wirken über den Typ-I-IFN-Rezeptor [auch hier mit dem intrazellulären Jak/STAT-Signalweg (s. Abb. 11)]. In der Klinik wird IFN- $\alpha$  u.a. als anti-virales Agens bei verschiedenen Virushepatitiden eingesetzt, IFN- $\beta$  in der Multiple Sklerose-Behandlung (Abbas et al., 1997, S.254f; Burmester & Pezzuto, 1998, S.266f).
- 29 andere Makrophagen-Aktivierende-Faktoren (MAF) sind z.B. der GM-CSF sowie IL-1, TNF- $\alpha$ , Lymphotoxin (LT)
- 30 auch endogenes Pyrogen genannt, Catabolin oder früher LAF (Lymphozyten-aktivierender Faktor)
- 31 Quelle: [www.msdlocal.ebi.ac.uk/docs/Images/2I1B\\_interleukin1\\_1.gif](http://www.msdlocal.ebi.ac.uk/docs/Images/2I1B_interleukin1_1.gif)

- 32 Quelle: [www.pasteur.be/il6raa1.gif](http://www.pasteur.be/il6raa1.gif)
- 33 ... IL-6 dabei besonders in ACTH- und FSH-/LH-sezernierenden Zellen, gp80 und gp130 in beinahe allen GH- und PRL-produzierenden Zellen
- 34 Nach intracerebroventrikulärer Injektion von IL-1 wurden in der Literatur sowohl analgetische als auch hyperalgetische Effekte beschrieben. Nach einer peripheren IL-1-Verabreichung ergaben sich i.a. *hyperalgetische Effekte im gesunden Gewebe*, während *analgetische Reaktionen überwiegend im entzündlichen Gewebe* stattfanden. Letzteres erklärt Schäfer damit, dass (1) im entzündeten Gewebe vermehrt Opioid-enthaltende Immunzellen vorhanden sind, (2) einerseits periphere CRH-Gabe Hyperalgesie inhibiert, andererseits im primär entzündeten, schmerhaften Gewebe die CRH-Expression sekundär erhöht und außerdem die CRH-Rezeptoren-Zahl auf Immunzellen hochreguliert wird. So wäre also die anti-nozizeptive CRH-Wirkung am besten in Form eines indirekten Mechanismus zu erklären, vermutlich mittels einer Opioid-Freisetzung durch Immunzellen (Schäfer & Stein, 1999, S.265f).
- 35 Quelle: [www.flint.biochm.uottawa.ca/~setor\\_docs/image.htm/utg.mono.jpg](http://www.flint.biochm.uottawa.ca/~setor_docs/image.htm/utg.mono.jpg)
- 36 d.h. die Spaltung von Dipeptiden vom Amino-Ende von Oligo- und Polypeptiden
- 37 „Erniedrigte Serum-DPP-IV-Aktivität bei Patienten mit Anorexia und Bulimia nervosa“
- 38 „gerechtfertigte Erhöhung“
- 39 ... wenn sie bei „Krankheit“ bzw. beim „Krankheitsverhalten“ von einem „zentral begründeten (oder motivational gesteuerten) Status“ sprechen
- 40 Kovalovsky berichtet von einem Anstieg der IL-1RA-Produktion und seiner mRNA-Expression durch Monozyten nach kleinen Dosen β-Endorphins, was neutralisierbar war durch Naloxon. Er schließt daraus, dass während ACTH zur Glukokortikoid-Kontrolle der *laufenden* Entzündungsantwort beiträgt, β-Endorphin eine inhibitorische Funktion auf das *ruhende* IL-1 System ausübt (Kovalovsky et al., 1999).
- 41 z.T. finden sich genau gegensätzliche Befunde [Weigent und Blalock: GH-Stimulation, LH-Inhibition, TSH-Inhibition, PRL-Stimulation (Weigent & Blalock, 1999, Review, S.177ff); Savino: ähnliche Ergebnisse wie Weigent und Blalock, aber TSH-Stimulation (Savino & Arzt, 1999)]
- 42 z.B. den sog. NFκB (Nuclear-Factor-κB), das AP1 (Activating-Protein-1) oder das cAMP-Responsive-Element-Binding-Proteine
- 43 „gegenseitigen Feinabstimmungs-Kontrollmechanismus“
- 44 „wechselseitiges Gespräch“
- 45 „Es ist nicht möglich gewesen, einen einzelnen physiologischen Mechanismus zu identifizieren, der verantwortlich wäre, oben beschriebene Konditionierungseffekte zu induzieren.“
- 46 „... das Immunsystem ist konditionierbar im Sinne einer Hemmung ebenso wie einer Verstärkung“
- 47 Paracelsus (1493 - 1541 n. Chr.) zitiert nach Schipperges (Schipperges, 1985, S.147)
- 48 „Psychologischer Stress, Neuroimmunmodulation und Empfänglichkeit für Infektionserkrankungen bei Tieren und Menschen“
- 49 etwa: „körperliche Verausgabung“
- 50 *Psychologische Intervention in der Krebsbehandlung*
- 51 „[Die Simontons] haben die Quintessenz des Stresskonzeptes erfasst, insbesondere was das Ziel der Überwindung von Krebs angeht.“
- 52 ... dass „eine positive Einstellung zur Behandlung [Methode und Ergebnis] aussagekräftiger hinsichtlich des Ansprechens auf die Therapie war als der Schweregrad der Erkrankung“
- 53 „Krebs ist eine Erkrankung, die tödlich verlaufen kann oder auch nicht ...;... die körpereigenen Abwehrkräfte sind der tödliche Feind des Krebses, wie auch immer er verursacht ist ...;... Medizinische Behandlung kann ein wichtiger Verbündeter sein, ‚ein Freund in der Not‘, zur Unterstützung der Immunabwehr.“
- 54 etwa: „Aufkommen“
- 55 „sub-stabile Persönlichkeit“, ... „Nähe zu den Eltern“ ... „Rationalität und Anti-Emotionalität“
- 56 ... welche u.a. durch folgende Persönlichkeitseigenschaften charakterisiert bzw. definiert ist: hohes Leistungsstreben, Ehrgeiz, Reizbarkeit, Feindseligkeit, Aggressionsbereitschaft, starkes Konkurrenzdenken, Ungeduld, Arbeiten unter chronischem Zeitdruck, Abneigung gegen Ineffektivität bzw. Trödelei, Perfektionismus, Übergenaugigkeit und hohes Verantwortungsbewusstsein.
- 57 Ein anderes Beispiel: Bei einer Untersuchung an Teilnehmern dreier Bungee-Sprünge ergab sich zwar ein Cortisolanstieg nach jedem der drei Sprünge, aber eine deutlich geringere Antwort nach dem dritten (Hellhammer & Wade, 1993).
- 58 „Das Immunsystem (...) empfängt nicht nur Informationen und wird nicht nur beeinflusst vom Nerven- und neuroendokrinen System, es sendet auch Informationen an das Nervensystem und beeinflusst es dadurch. (...) das Immunsystem kann genauso Sinnesorgan sein wie unsere Augen, Ohren und Nase. [...] Es] kann dem Nervensystem chemische Botschaften schicken, die genauso in der Lage sind, ein Verhalten zu induzieren (z.B. sich krank zu fühlen und hinzulegen), wie der Anblick eines Bären im Wald uns davonlaufen lässt.“
- 59 „(An-)Erkennung des Immunsystems als unser sechstes Sinnesorgan“
- 60 „Die Ähnlichkeit zwischen dieser peripheren Organisation und der der HPA-Achse ist verblüffend.“
- 61 **TSH** = thyroidea-stimulierendes Hormon; **GH** = growth hormone (Wachstumshormon); **GH-RH** = growth hormone releasing hormone
- 62 „Von mehreren Systemen verwendete (wörtlich: geteilte) Liganden werden als gemeinsame chemische Sprache in der Kommunikation zwischen Immunsystem und neuroendokrinem System genutzt.“

- 63 „Die Zuwahl bereits existierender Lösungen zur Behebung eines verwandten Problems kommt in der Evolution häufig vor, da es einfacher ist, einen bestehenden Mechanismus zu verfeinern, als einen völlig neuen zu kreieren.“
- 64 **FSH** = follikel-stimulierendes-Hormon; **LH** = luteinisierendes Hormon; **LH-RH** = luteinisierendes Hormon-Releasing Hormon
- 65 „Die periphere Immun-Botschaft wird dem Gehirn mittels eines schnellen Nervenpfades sowie eines langsameren humoralen Weges übermittelt, was dort in der Expression proinflammatorischer Zytokine durch Makrophagen-artige Zellen und Mikroglia-Zellen resultiert.“
- 66 Kasper gibt eine noch genauere Zuordnung von Funktionen bzw. Indikationen und Rezeptoren von Serotonin an: Angst: 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>. Depression: 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT-Wiederaufnahme. Zwänge: 5-HT-Wiederaufnahme. Akute Migräne: 5-HT<sub>1D</sub>. Migräne (prophylaktisch): 5-HT<sub>2</sub>. Appetitunterdrückung: 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT-Wiederaufnahme (Kasper, 1997, S.9).
- 67 Erläuterung zum Glukose-Alanin-Zyklus: Im Muskel: Glukose → Pyruvat → Alanin, welches via Blut in die Leber transportiert wird. In der Leber: Alanin → Pyruvat → Glukose, welche über das Blut wieder in den Muskel befördert wird. Dort beginnt der Kreislauf von vorne. Der Zyklus ist auch an der Regulation der Glukoneogenese beteiligt.
- 68 „... nur Symptome zu zählen, ist kein angemessener Weg, den Schweregrad einer Störung zu erfassen. Eine Alternative wäre, Aspekte der Beeinträchtigung mit einzubeziehen, die symptombedingte Verminderung des subjektiven Wohlbefindens oder der Lebensqualität.“
- 69 Rief und Hiller machten auch grundsätzliche Vorschläge für eine zukünftige Neueinteilung Somatoformer Störungen: (a) eine Diagnose für Patienten mit multiplen somatoformen Symptomen und abnormem Krankheitsverhalten (z.B. Polysymptomatische Somatoforme Störung); (b) eine Diagnose für Patienten mit wenigen, aber hochgradig beeinträchtigenden Symptomen (z.B. Spezifische Somatoforme Störung); (c) Patienten mit ausgeprägten Ängsten um ihre Gesundheit (Health Anxiety Disorder - Gesundheitsangststörung, da Hypochondrie sehr stigmatisierend ist); außerdem weiterhin (d) die Schmerzstörung und (e) eine NNB-Kategorie (Rief & Hiller, 1998a).
- 70 In der vorliegenden Studie entschieden wir uns für einen SSI von 8 Symptomen (SSI-8) als Einschlusskriterium und der Trennschärfe wegen für einen SSI 4/6, die sog. „abridged somatization disorder“ (Escobar et al., 1989), also 4 somatoforme Symptome für Männer und 6 für Frauen, als Ausschlusskriterium für „Nichtsomatisierer“ (vgl. Kap. 4.1 und 4.2).
- 71 Epstein-Barr-Virus, Humanes-Herpes-Virus-6, Cytomegalie-Virus
- 72 „... die Beschwerden des Patienten sind körperlich, aber (...) der Arzt kann keinen Beweis für eine Krankheit finden“
- 73 „organische Erkrankung ‚funktioneller‘ Natur“
- 74 „psychologische Störung, welche sich atypisch präsentiert“
- 75 „Ein hilfreicher Zugang besteht darin, die klinischen Charakteristika der Patienten systematisch zu beschreiben. Ein solches Vorgehen könnte Krankheitsüberzeugungen, die Stimmung, Bewältigungsstrategien, den physiologischen Status und die soziale Situation ebenso wie Symptome beeinhalten. Eine derartige multidimensionale Beschreibung ist die Grundlage logischer Behandlungsansätze.“
- 76 Idiopathische Umweltintoleranz
- 77 etwa: „Krank-durch-Gebäude-Syndrom“
- 78 *Differentialdiagnostisch* ist beim *Leitsymptom Umweltangst* sonst in Erwägung zu ziehen: eine allgemeine Umweltangst (ohne erlebte Körperbeschwerden), eine paranoide Psychose bzw. wahnhafte Störung (Beeinträchtigungs- oder Vergiftungswahn), somatoforme, affektive sowie sonstige Angststörungen (AWMF, 2001, Leitlinie 9; Csef, 2000, S.34f).
- 79 polychlorierte Biphenyle
- 80 Paul Briquet (1796 – 1881), französischer Arzt: *Traité clinique et thérapeutique de l'hystérie*, Paris, Baillière, 1859 (Quelle: [www.whonamedit.com/doctor.cfm/1253.html](http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/1253.html))
- 81 „Erkrankungen im Zusammenhang mit dem Golf-Krieg“
- 82 ... insbesondere eine Multiple Sklerose (MS), Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, z.B. die Rheumatoide Arthritis oder Kollagenosen, weiter eine Hypothyreose, myotrope Virusinfekte, chronische systemische Infektionen, eine Akut Intermittierende Porphyrie (AIP), ein Hyperparathyreoidismus oder ein Schlafapnoe-Syndrom (SAS).
- 83 An dieser Stelle sollte die (inzwischen etwas veraltete) **Gate-Control-Theorie** (Melzack & Wall, 1965) nicht gänzlich fehlen, wenn diese auch primär „für Schmerzen konzipiert wurde“, die aber ja auch bei Somatoformen Störungen ein wichtiger Krankheitsbestandteil sind: Die Schmerzrezeptoren (Nozizeptoren) liegen in den Muskeln, Gelenken, Bändern, Eingeweiden und der Haut. Die Schmerzweiterleitung und -verarbeitung erfolgt jedoch im Rückenmark. Hier beschreiben die Autoren eine Art Tormechanismus mit der Möglichkeit, dieses Tor zu öffnen und zu schließen. Dabei übernimmt das Gehirn die Rolle einer Schaltzentrale: Die weitere Verarbeitung, im Besonderen natürlich die bewusste Wahrnehmung, findet im Gehirn statt, in Form von Gedanken und Bewertungen des Schmerzreizes, von Gefühlen (hier entsteht das Qualvolle und Leidenschaftliche des Schmerzes) sowie in Form von Verhaltensinstruktionen (Schonhaltung oder nicht - man denke an Fakire).
- 84 „Das Diagnosekriterium, welches fordert, dass kein medizinischer Befund die Symptome vollständig erklären kann, mag irreführend sein. Alle somatoformen Symptome sind von einer Reihe zentraler, autonomer und peripherer physiologischer Veränderungen begleitet; sie sind nicht ‚nur im Geist‘, sondern haben biologische Korrelate.“
- 85 ein niedermolekulares nicht-konjugiertes Pteridin, das von aktivierten Makrophagen nach IFN- $\gamma$ -Stimulation gebildet wird
- 86 Muskel-Energie-Erschöpfungs-Hypothese
- 87 „fehlerhafte rote Muskelfasern“
- 88 „Kollagen-Brückenbindung“
- 89 Dagegen erwies sich in einer Studie von Huibers ambulante kognitiv-behaviorale Therapie durch Allgemeinärzte bei „chronischer Müdigkeit unklarer Genese“ unter Angestellten als nicht ausreichend effektiv (Huibers et al., 2004).

- 90 incl. einer Aufklärung über die Funktionsweise des vegetativen Nervensystems, der Stressreaktion, der Gate-Control-Theorie sowie der Hyperventilation
- 91 Das Biofeedback sollte auch die Darstellung der Auswirkungen von Gedanken und Emotionen auf körperliche Prozesse beinhalten. Außerdem können Körpersymptome weniger katastrophisierend eingeschätzt werden, so dass eine Reattribution möglich wird.
- 92 ... d.h. Symptomtagebuch, Verhaltensexperimente, Übungen zur Aufmerksamkeitslenkung, Reduktion von medizinischen Untersuchungen und Doktor-Shopping, Senkung des Medikamentenkonsums, neue Vorbilder (also neues Modelllernen, z.B. auch vom Therapeuten, für Krankheits- bzw. Gesundheitsverhalten), Abbau bzw. Reduktion inadäquaten Schon-, Vermeidungs- und Kontrollverhaltens und schließlich Unterlassen von Rückversicherungen bei hypochondrischen Anteilen sowie kognitiv umstrukturierende Techniken zur Reattribution irrationaler Krankheitsängste. Außerdem sollten im Rahmen eines multimodalen Behandlungsansatzes Soziales Kompetenztraining, Physiotherapie, Kardiovaskuläres Fitnesstraining, Entspannungstechniken (z.B. Progressive Muskelentspannung oder Autogenes Training), Genussübungen und ein positiver Aktivitätenaufbau durchgeführt werden.
- 93 Die Studie spricht von 24,5% Behandlungskosten-Ersparnis bei ambulanter, 36,7% bei stationärer KBT sowie einer 35,3%-igen Ersparnis sozioökonomischer Kosten (Arbeitsunfähigkeit), ja sogar von einer Kostenreduktion um 63,9% bei der sog. „Somatizing-high-utilizer-subgroup“, d.h. den Betroffenen, die das Gesundheitssystem besonders strapazieren.
- 94 **SPECT** = Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie; **PET** = Positronen-Emissions-Tomographie
- 95 „Ist Depression ein Anpassungsprozess?“
- 96 vgl. dazu die sog. Zwei-Typen-Theorie (Maas, 1975)
- 97 als „... leicht ermüdbar, unfähig, sich auf seine Arbeit zu konzentrieren, und er hatte Anwandlungen unnatürlicher Irritierbarkeit im Wechsel mit depressiven Perioden.“
- 98 etwa: „Die Dosis entscheidet darüber, ob etwas als Heilmittel oder als Gift wirkt“
- 99 rastlose Aktivität in vertrauter Umgebung oder Rückzug aus nicht vertrauter Umgebung
- 100 Im Übrigen gibt es auch einen *CRH-Test*, bei dem entsprechend die Ausschüttung von ACTH auf externe CRH-Gabe während depressiver Episoden – aufgrund der beeinträchtigten Rückkopplung - abgeschwächt ist (Köhler, 1999, S.107f).
- 101 „... Veränderungen der zentralen monaminergen Stoffwechsel- bzw. Neurotransmissionspfade treten als direkte Konsequenz einer HPA-Achsen-Hyperaktivität und des assoziierten Hyperkortisolismus auf, induziert von Lebensereignissen. Eine derartige Betrachtungsweise unterscheidet sich von traditionellen Theorien zur Depression, die annehmen, dass diese Abnormitäten bei den zentralen Monoaminen primär sind und sekundär eine endokrine Störung induzieren.“
- 102 Saisonalförmige affektive Störung
- 103 „Assoziation zwischen dem Polymorphismus einer Serotonin-Transporter-Promotor-Region und der Stimmungsantwort während einer Tryptophan-Erschöpfung“
- 104 Dazu sei vorausgesetzt: Einige Studien fanden in manischen Episoden gleichzeitig eine erniedrigte Serotonin- und erhöhte Noradrenalin-Aktivität (Köhler, 1999, S.118)
- 105 konkret in der Studie: Clomipramin und Desipramin
- 106 Zusammenbruch
- 107 Die Spiegel beider Substanzen (3-OH-Kynurenin und Chinolsäure) sind wohl auch bei degenerativen Hirnerkrankungen wie Chorea Huntington, M. Parkinson oder im Rahmen des AIDS-Demenz-Komplexes erhöht. Beide könnten auch an kognitiven Beeinträchtigungen im Alter, bei ZNS-Entzündungen oder im Rahmen einer Geburts-Hypoxie beteiligt sein (vgl. dazu auch Heyes et al., 1992).
- 108 Das IRS-Aktivierungs-Modell ist übrigens mit dem komorbid höheren Vorkommen verschiedener organischer Erkrankungen (autoimmun-, postnatal-, entzündungsbedingt, Schlaganfall-induziert) bei Depressionen kompatibel, außerdem mit der Frauwendigkeit depressiver Erkrankungen sowie wachsenden Depressionsraten im Verlauf des letzten Jahrhunderts: Man blicke dazu auch auf die wachsende ω6/ω3-Fettsäure-Ratio in der westlichen Ernährung, welche - wie in Kapitel 2.5.3.6 besprochen wird - die Sekretion proinflammatorischer Zytokine steigert (Maes, 1999, Review).
- 109 ... bei erhöhtem intrahepatischem Zink, das im Plasma zu ca. 40% an  $\alpha_2$ -Makroglobulin, zu 55% an Albumin und zu 5% an Aminosäuren gebunden ist, und dessen Abfall vermutlich Folge ist (1) eines verringerten Albumins und (2) einer Sequestrierung des intrazellulär-hepatischen Schwermetall-bindenden Proteins Metallothionein (um Zink zur APP-Synthese zur Verfügung zu haben)
- 110 „Es ist interessant, dass gezeigt werden konnte, dass der zugrunde liegende emotionale Status die Effekte akuten Stresses auf die Zahl der Natürlichen-Killer-Zellen zu modulieren scheint: diejenigen in schlechterem emotionalen Zustand in der Woche vor der Studie zeigten einen geringeren Anstieg der NKZ-Zahl auf einen akuten Stressor.“
- 111 „Die beschriebenen Abnormalitäten der HPA-Achse und des  $T_{H1}$ -Zweiges des Immunsystems tendieren in denselben Patienten zu einer Ko-existenz und sind besonders offensichtlich bei jenen, die sich mit der melancholischen (unipolar endogenen) Form der Depression präsentieren.“
- 112 ... und wohl auch bei post-partaler Depression, Stress-induzierter Angst und Psychosen
- 113 hier in einem Depressionsmodell für Nager
- 114 elektrische Schläge am Fuß/an der Pfote als akuter Stressreiz
- 115 Exposition im sog. „offenen Feld“: Dabei werden Versuchstiere mit einer Situation des Ungeschütztseins konfrontiert, die entsprechend stressauslösend wirkt und mittels derer im Tierexperiment z.B. auch Angsterleben bestimmt werden kann
- 116 sowie eine Verminderung von IFN-γ oder TNF-α und eine Erhöhung von IL-10

- 117 Auch die Behandlung mit IL-2 allein oder in Kombination mit IFN- $\alpha$  (z.B. im Rahmen einer Immuntherapie bei Hepatitis-C-Patienten) führte neben einer Erhöhung von IL-6 und dem IL-2R zu einer Supprimierung der DPP-IV-Aktivität (Capuron et al., 2002a; Maes et al., 2001c).
- 118 „gestörte neuropsychologische Funktion bei der Depression [als] ... Ergebnis einer Interaktion zwischen dem serotonergen System und der HPA-Achse, besonders im Hippocampus mit Beteiligung von serotonergen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren und Glukokortikoid-Rezeptoren.“
- 119 letztere jedoch in ihrem Ausmaß vergleichbar mit deren Erhöhung z.B. bei Rheumatoider Arthritis
- 120 „Derzeit ist es nicht klar, ob die initiale Dysfunktion ihren Ursprung im Gehirn (Stimmungsänderung), auf der Ebene der HPA-Achse (verlängerte Aktivierung) oder des Immunsystems (verlängerte entzündliche Störung) nimmt. Klar ist jedenfalls, dass eine melancholische Stimmung sowohl das Fortschreiten der Erkrankung beschleunigen kann, als auch ein Symptom der Immunaktivierung wie auch der Krankheit darstellt.“
- 121  $\omega 3$ -Fettsäuren sind z.B. in Leinsamenöl
- 122 „den wichtigsten Aspekt einer übergreifenderen zellulären Plastizitäts-Hypothese“
- 123 „... es gibt jetzt zwingende Beweise, dass auch Stress im frühen Leben einen Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer Depression darstellt. (...) die Kombination von Genetik, frühen Traumata und aktuellem Stress determiniert letzten Endes die individuelle Stressempfänglichkeit und die Anfälligkeit für psychiatrische Erkrankungen“
- 124 **ATP = Adenosintriphosphat**
- 125 „Das legt nahe, dass eine wirksame Therapie beiderlei bedarf, trophischer wie neurochemischer Unterstützung, welche dazu dienen sollen, normale synaptische Verbindungen aufzubauen und aufrechtzuerhalten (...;...) ‚herkömmliche‘ Strategien, die direkt oder indirekt Monaminspiegel verändern, sind möglicherweise nur von begrenztem Nutzen. Neuere ‚Plastizitätsteigernde‘ Strategien hingegen, die zur Behandlung refraktärer Depressionen verwendet werden könnten, beinhalten N-Methyl-D-Aspartat-Antagonisten, (...) cAMP-Phosphodiesterase-Inhibitoren und Glukokortikoid-Rezeptor-Antagonisten. Kleinmolekulare Substanzen zur Regulation der Aktivität von Wachstumsfaktoren, MAP-Kinase-Kaskaden und der bcl-2-Protein-Familie stellen ebenfalls vielversprechende zukünftige Therapieansätze dar.“
- 126 ... nachdem unser Projekt die Ethikkommission passiert hatte und am 6. Mai 1998 in einer klinikinternen Wissenschaftskonferenz unter dem Titel „Zytokine und Somatisierung“ vorgelegt worden war
- 127 Die Medizinisch Psychosomatische Klinik Roseneck in Prien am Chiemsee ist eine große stationäre Therapieeinrichtung (370 Betten) für Patienten aller sozialen und beruflichen Schichten. Behandlungsindikationen sind alle geistigen und psychosomatischen Störungen außer (akuter) Schizophrenie, manischen Episoden, schwerer Abhängigkeit sowie schweren neurologischen Störungen.
- 128 Es sei nochmals darauf hingewiesen, dass Tageszeit bzw. Schlaf-Wach-Rhythmus - ähnlich wie beim Cortisol - wichtige Einflussfaktoren auf das Immunsystem bzw. auf Zytokine darstellen (Haack et al., 2001; Pollmächer & Mullington, 1997).
- 129 Dazu erhielt ich (Florian Pilger) als derjenige, der sämtliche Blutentnahmen durchführte, am Vorabend einen Hausschlüssel und wurde über die Situation zuhause informiert.
- 130 Hier sei darauf hingewiesen, dass viele Medikamente (besonders bei Langzeitgabe) u.a. auch in unser psychisches Erleben eingreifen können. Wie schwierig es ist, im Rahmen einer Studie wie der unseren eine entsprechende Auswahl auszuschließender Pharmaka zu treffen, zeigt folgende Liste von Medikamenten, die grundsätzlich wohl eine Depression auslösen können (Möller et al., 2001, S.92): Antihypertensiva (Reserpin,  $\alpha$ -Methyl-Dopa, Clonidin,  $\beta$ -Blocker, Prazosin, Hydralazin), Steroide (Glukokortikoide, Gestagene), Antirheumatika/Analgetika (Indometacin, Gold, Chloroquin, Ibuprofen, Opiate), Antibiotika-/mykotika und Zytostatika (Sulfonamide, Tetrazykline, Streptomycin, Nitrofurantoin, Metronidazol, Interferon, Ofloxacin), Ophthalmologika (Acetazolamid), Antiepileptika (Hydantoin, Clonazepam), Kardiaka (Digitalis, Lidocain), Psychopharmaka (Neuroleptika, Barbiturate, Disulfiram, Amphetamine-Entzug, Benzodiazepin-Langzeiteinnahme), Sonstige (L-Dopa, Bromocriptin, Cimetidin, Cholesterinsynthesehemmer).
- 131 „Erhöhte TNF- $\alpha$ -Konzentrationen bei Major Depression und Multipler Sklerose“
- 132 Maes fand z.B. bei Alkohol-detoxifizierten, also abstinenten alkoholkranken Patienten ohne Lebererkrankung erniedrigte Plasma-Tryptophan- und Serum-CC16-Spiegel, niedrigere Serum-PEP- und -DPP-IV-Aktivitäten sowie erhöhte Werte von IL-1RA, IL-6, IFN- $\gamma$  und IL-8. (Maes et al., 1998b; Maes et al., 1999d)
- 133 Auch für die Schizophrenie liegen einige Zytokin-Studien vor, die auf eine IRS-Aktivierung hindeuten: So fanden sich z.B. in relativer Übereinstimmung (besonders bei therapie-resistenter Schizophrenie) erhöhte Werte für IL-6, IL-6R, IL-1RA, sIL-2R und die APP sowie erniedrigte CC16-Spiegel (Hori et al., 2001; Lin et al., 1998; Maes et al., 1996; Tsai et al., 2001). Schwarcz fand darüber hinaus angehobene Kynurensäure-Spiegel (Schwarcz et al., 2001).
- 134 Einige Studien fanden während manischer Episoden gleichzeitig erniedrigte Serotonin- und erhöhte Noradrenalin-Aktivität (Köhler, 1999, S.118). Tsai berichtet zudem von einer Vermehrung der sIL-2R (nicht jedoch IL-6R) bei bipolarer Manie (Tsai et al., 2001), in einer anderen Studie fand er bei akuter Manie erhöhte Transferrin-Rezeptor-Spiegel, jedoch keine signifikante CC16-Verschiebung (Tsai et al., 2003).
- 135 Bei AN und BN findet sich praktisch alles: Eine Erhöhung proinflammatorischer Zytokine, eine Erniedrigung, keine Unterschiede (Brambilla et al., 2001; Brambilla et al., 1998; Holden & Pakula, 1999; Monteleone et al., 1999; Nagata et al., 1999; Nakai et al., 2000; Raymond et al., 2000), ja sogar die Hypothese, IL-6 könnte (auch) an der Genese des mit Essstörungen häufig assoziierten SIADH (Syndrom der inadäquaten Sekretion des Antidiuretischen Hormons) beteiligt sein (Mastorakos et al., 1999, 28). Entscheidend ist aber, dass die meisten Studien Hinweise auf Zytokin-Veränderungen bei ES liefern. Dass wohl auch Defekte im Aminosäure-Stoffwechsel zu erwarten sind, besonders auch das *Serotonerge System* betreffend, bespricht Köhler: Serotonin wirkt hemmend auf das Essverhalten, die Aktivierung serotonerer Bahnen führt zu seltenerer und

- geringerer Nahrungsaufnahme. Serotoninagonisten bzw. SSRI (z.B. Fenfluramin) wirken entsprechend i.a. appetitzügelnd (deshalb die Indikation bei BN), umgekehrt führen Serotoninantagonisten zu einer Gewichtszunahme. „Der Sachverhalt ist jedoch insofern kompliziert, als (...) speziell die Aktivierung der Serotoninrezeptoren vom Subtyp 5-HT<sub>1B</sub> und 5-HT<sub>1C</sub> hemmend auf das Essverhalten wirkt, die des Subtyps 5-HT<sub>1A</sub> hingegen möglicherweise fördernd ...“. Umgekehrt wirkt die Nahrungsaufnahme wieder auf den Serotonin-Spiegel zurück: Kohlenhydrat- und fettreiche Mahlzeiten führen im Gehirn zu erhöhter Verfügbarkeit des Serotonin-Präkursors Tryptophan und in der Folge zu verstärkter Produktion und Ausschüttung von 5-HT. Kurzzeitige Nahrungskarenz hat wohl den gleichen Effekt. Als längerfristige Folge der Nahrungseinschränkung soll es durch Hemmung der Wiederaufnahme zu einem serotonin-agonistischen Effekt kommen. Die beim Fasten auftretenden gehobenen bis euphorischen Stimmungslagen könnten u.a. auf diese Aktivierung zurückzuführen sein. Noradrenalin hat hingegen wahrscheinlich einen den Appetit stimulierenden Effekt (Köhler, 1999, S.161f).
- 136 Es gibt auch eine Version mit einem Zeitfenster von 7 Tagen. Diese dient jedoch in erster Linie der Messung von Veränderungen und war somit für unsere Belange nicht geeignet.
- 137 So fanden sich für psychiatrische Patienten Innere Konsistenzwerte (Cronbach's  $\alpha$ ) zwischen .76 und .95, für nicht-psychiatrische Stichproben Werte zwischen .73 und .92. Die Retest-Reliabilität für eine Woche liegt zwischen .60 und .86. Die Konkurrenten Validität zeigt sich in mittleren bis hohen Korrelationen zur globalen klinischen Beurteilung (.55 bis .96), der Hamilton Depressionsskala (.61 bis .86), der Zung-Depressionsskala (.57 bis .83), der Depressionsskala des MMPI - Minnesota Multiphasic Personality Inventory (.41 bis .70) und verschiedenen anderen Beschwerdelisten- und Symptomskalen (Beck zitiert nach Hautzinger et al., 1994, S.8).
- 138 Im Handmanual (Fahrenberg et al., 1994) werden folgende *Vorzüge des FPI-R* genannt: (1) die mehrdimensionale Erfassung von relativ überdauernden Persönlichkeitsmerkmalen, (2) eine breite Basis der Kriterienvalidierung, (3) die ausgesprochen ökonomische Informationsgewinnung (relativ geringer Aufwand, von Probanden selbstständig auszufüllender Itembogen) sowie (4) ein breiter Geltungsbereich (Ausnahmen sind lediglich Personen, die eine geringere als die Hauptschulbildung haben sowie psychopathologisch stark behinderte Patienten).
- 139 Die Retest-Reliabilität nach einer Woche liegt zwischen  $r_{min}=.78$  (Skala 6) und  $r_{max}=.90$  (Skala 7). Die Interne Konsistenz (Cronbach's  $\alpha$ ) ist als gut zu bewerten: bei Kranken zwischen  $r=.77$  und  $r=.90$ , bei Gesunden zwischen  $r=.51$  und  $r=.83$  (Franke, 1995, S.19).
- 140 Skala zur Einschätzung des Krankheitsverhaltens
- 141 Beim **ELISA** handelt es sich um eine quantitative analytische Methode, bei der ein Reaktionspartner enzymatisch markiert ist. Dieser kann das Antigen oder der Antikörper sein. Bei der sog. „Sandwich-ELISA“ zum Antigen- (Ag-)nachweis ist eine Trägersubstanz mit dem zum gesuchten Antigen korrespondierenden Antikörper beschichtet. Sind die Antigene im Untersuchungsmaterial (Serum) vorhanden, binden sie an die Antikörper. Zugegebene (enzymmarkierte) Sekundärantikörper binden in einem weiteren Schritt an die gesuchten Antigene. Durch das Enzym wird in der folgenden Farbreaktion Substrat umgewandelt. So kann anhand eines mitgeföhrten Standards nach Erstellung einer Eichkurve die Farbreaktion direkt mit der Ag-Konzentration korreliert werden (Burmester & Pezzuto, 1998, S.72f).
- 142 Als ergänzende Information sei hier zum einen Hellhammer zitiert, der soziale Unterschiede (dominant/subdominant) bei der Stressreaktion feststellte (Hellhammer et al., 1997), zum anderen Kirschbaum, der beispielsweise geschlechtsspezifische Effekte der sozialen Unterstützung auf die Cortisol-Antwort bei akut-psychologischem Stress untersuchte: Er fand, dass eine Unterstützung durch den Partner bei Männern eher zu einer Abschwächung der Antwort führte, bei Frauen hingegen zu einer tendenziellen Verstärkung der Antwort (Kirschbaum et al., 1995b). Kiecolt-Glaser merkt dazu an, dass es bei solchen Untersuchungen selbstverständlich auch sehr auf die Qualität der Beziehungen ankommt (Kiecolt-Glaser et al., 1997) - derartige Daten wurden bei unserer Untersuchung jedoch nicht erhoben, somit ist eine differenziertere Aussage in ähnliche Richtung nicht möglich.
- 143 Zur Hypothese der notwendigen *Berücksichtigung der Zyklusphase* bei derartigen Untersuchung seien an dieser Stelle Studien von Kirschbaum, Kudielka und Cannon angeführt: Der erste Autor fand Hinweise auf eine abgeschwächte Cortisolantwort auf psychologischen Stress bei Frauen, die orale Kontrazeptiva einnahmen (Kirschbaum et al., 1995a), und dass sowohl der Trier-Social-Stress-Test (TSST), als auch eine ACTH-Injektion zu signifikanten Unterschieden im Speichelcortisol zwischen Frauen in unterschiedlichen Zyklusphasen, Kontrazeptiva einnehmenden Frauen und Männern führte (Speichelcortisolwerte beim TSST: Lutealphase = Männer > Follikelphase = Kontrazeptivaeinnahme; Speichelcortisolwerte nach ACTH-Injektion: Lutealphase > Männer > Follikelphase > Kontrazeptivaeinnahme), allerdings nicht zu Unterschieden im Blut-Cortisol; insgesamt scheinen Männer laut Kirschbaum einen stärkeren hypothalamischen „Drive“ in der Stressantwort zu haben (Kirschbaum et al., 1999), der übrigens mit dem Alter eher abzunehmen scheint (Kudielka et al., 2004). Cannon fand - wie in Kapitel 2.4.3.2.2 beschrieben - in der Follikelphase bei CFS-Patienten beispielsweise zweifach höhere IL-1RA-Werte als bei Kontrollen, die Luteal-Phasen-Spiegel unterschieden sich jedoch nicht zwischen den Gruppen (Cannon et al., 1997). Zytokine interagieren also mit der Steroidgenese auf systemisch-komplexe Weise und beeinflussen Entwicklung, Funktion und Hormonproduktion von Nebennieren, Hoden und Ovarien (Bornstein et al., 2004).
- 144 Zwischen den Gruppen bestanden *keine* signifikante Bilirubinunterschiede - vgl. Kap. 5.3.1.6.
- 145 Ebenfalls signifikante, jedoch nicht mehr höchst signifikante Ergebnisse fanden sich bei Betrachtung der **Frauen mit Einnahme von Hormonen aus rein kontrazeptiver Absicht** (n=13) gegenüber allen anderen (in der Gesamtstichprobe und im Krankenkollektiv jeweils  $p=.003^{**}$ ) mit Bilirubin <sub>Kontrazeptiva</sub> < Bilirubin <sub>keine Kontrazeptiva</sub> in allen Gruppen, was insofern nachvollziehbar ist, als ja dann 11 hormoneinnehmende Frauen in der Vergleichsgruppe sind.
- 146 Hier sei auf drei Studien zum Thema hingewiesen: Brambilla erhielt in einer Studie hingegen höhere IL-1 $\beta$ -Werte bei Panikpatienten als bei Kontrollen vor und während Therapie (Brambilla et al., 1994). In einer anderen Untersuchung zeigten Frauen

- mit Panikstörung leicht erhöhte IL-2-Werte, während *keine* Unterschiede beim IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  und IL-2R gefunden wurden (Rapaport & Stein, 1994b). Und Andreoli konnte zeigen, dass Major Depressive mit komorbider Panikstörung höhere T-Zell-Zahlen als solche ohne Panik hatten (Andreoli et al., 1992).
- 147 Rapaport fand keine Unterschiede zwischen Sozialphobikern und Kontrollen hinsichtlich IL-2 und IL-2R (Rapaport & Stein, 1994a), während Stein von erhöhten Plasma-Noradrenalin-Spiegeln bei Sozialphobikern spricht (Stein zitiert nach Köhler, 1999).
- 148 La Via berichtet bei der Generalisierten Angststörung von einer erniedrigten IL-2R-Expression (CD25) auf T-Lymphozyten (La Via et al., 1996).
- 149 Auch hier seien zum Vergleich einige Studien zum Thema mit z.T. sehr widersprüchlichen Ergebnissen angeführt: Monteleone beschreibt bei Zwangspatienten erniedrigte TNF- $\alpha$ - und erhöhte Plasma-Cortisol-Werte, jedoch keine Unterschiede für IL-1 $\beta$  und IL-6 (Monteleone et al., 1998), Brambilla fand signifikant erniedrigte IL-1 $\beta$ - und TNF- $\alpha$ -Werte im Blut von Zwangspatienten (Brambilla et al., 1997). Maes beschreibt wiederum *keine* signifikanten Unterschiede zwischen Zwangspatienten und Kontrollen hinsichtlich IL-1 $\beta$ , IL-6, sIL-6R, sIL-2R, Transferrin-Rezeptor und Plasma-Cortisol, allerdings positive Korrelationen zwischen IL-6 bzw. sIL-6R und der Schwere spezifischer Zwangssymptome (Maes et al., 1994a). Lucca berichtet schließlich von erniedrigten Serum-Tryptophan-Werten und einer erniedrigten Ratio aus Tryptophan und kompetitiven Aminosäuren bei Major Depressiven im Vergleich zu Zwangskranken und Kontrollpersonen (Lucca et al., 1992).
- 150 Maes fand bei Personen mit Posttraumatischen Belastungsstörungen (PTBS) eine Erhöhung des IL-6 wie auch von sIL-6R, letzteres übrigens wiederum signifikant höher bei komorbider Major Depression, nicht verändert waren bei seiner Untersuchung IL-1RA, CC16 und CD8 (Maes et al., 1999a). Ergänzend beschreibt Miller eine positive Korrelation zwischen sIL-6R-Werten und einem PTBS-Fragebogen, dem RIES (= Revised Impact of Events Scale)-Intrusions-Score (Miller et al., 2001). Spivak berichtet zudem von erhöhten Spiegeln zirkulierenden IL-1 $\beta$  bei PTBS, was - wie er meint - eine Rolle bei der für PTBS-Patienten typischerweise erhöhten Sensitivität im Dexamethason-Suppressions-Test (DST) spielen könnte (Spivak et al., 1997)
- 151 Hier sei an die HPT-Achsen-Aktivitäts-Verminderung (abgeschwächte TRH-induzierte TSH-Freisetzung im TRH-Test) bei einem Teil der Depressiven erinnert (Dinan, 1994; Köhler, 1999, S.107f).
- 152 Tyrosin: 77,5 gegenüber 72,9  $\mu\text{mol/l}$ ; Phenylalanin: 132,0 versus 128,1  $\mu\text{mol/l}$ ; Isoleucin: 96,4 gegenüber 91,3  $\mu\text{mol/l}$  und Leucin: 178,2 versus 172,3  $\mu\text{mol/l}$  - zum Vergleich: Tryptophan: 68,8  $\mu\text{mol/l}$  mit und 68,5  $\mu\text{mol/l}$  ohne allergische Anlage; entsprechend die Tendenz bei der *Tryptophan/CAA-Ratio*: 0,090 versus 0,093.
- 153 Dabei sind die im Vergleich zum SSI durchwegs höheren Werte durch eine höhere Anzahl von Items im SOMS-2 (s. Kap. 4.3.2) zu erklären, aber auch im Zusammenhang mit der subjektiven Durchführung des Tests ohne professionelle Überwachung, weiterhin dadurch, dass es dabei möglicherweise eher zu einer Aggravierung kam bzw. dadurch, dass die Anleitung nicht richtig gelesen wurde [es heißt: *nur Symptome, für die es keine (ausreichenden) organischen Ursachen gibt*].
- 154 Interessant bei unseren Daten sind vielleicht die Korrelationen der **Lebenzufriedenheit (FPI-1)**: *bei den Kranken* war diese positiv korreliert mit der FPI-3-Leistungsorientierung ( $r=.40^{***}$ ) und der FPI-E-Extraversion ( $r=.35^{***}$ ) sowie negativ mit der FPI-4-Gehemmtheit ( $r=-.40^{***}$ ), FPI-5-Erregbarkeit ( $r=-.34^{***}$ ) und FPI-N-Emotionalität ( $r=-.50^{***}$ ). *Bei den Gesunden* fand sich eine negative Verknüpfung der Lebenszufriedenheit mit der FPI-5-Erregbarkeit ( $r=-.42^*$ ) und der FPI-N-Emotionalität ( $r=-.59^{***}$ ). Die Skala **Emotionalität (FPI-N)** zeigte überhaupt besonders ausgeprägte Interkorrelationen, z.B. sowohl für die Kranken als auch die Gesunden zur FPI-4-Gehemmtheit (Kranke:  $r=.31^{**}$ ; Kontrollen:  $r=.50^{**}$ ), FPI-5-Erregbarkeit (Kranke:  $r=.63^{***}$ ; Kontrollen:  $r=.67^{***}$ ), FPI-6-Aggressivität (Kranke:  $r=.35^{***}$ ; Kontrollen:  $r=.44^*$ ), FPI-7-Beanspruchung (Kranke:  $r=.42^{***}$ ; Kontrollen:  $r=.70^{***}$ ) und **FPI-8-Körperbeschwerden** (Kranke:  $r=.24^{***}$ ; Kontrollen:  $r=.52^{**}$ ). Letztere zeigte schließlich noch Korrelationen *bei den Kranken* zur FPI-7-Beanspruchung ( $r=.22^*$ ) und FPI-5-Erregbarkeit ( $r=.28^{**}$ ), sowie *bei den Gesunden* zur FPI-4-Gehemmtheit ( $r=.51^{**}$ ) und zur FPI-7-Beanspruchung ( $r=.50^{**}$ ).
- 155 Die **FPI-1-Lebenszufriedenheit** korrelierte *bei den Kranken* mit allen SCL-Skalen außer der SCL-Somatisierung signifikant negativ, am stärksten mit SCL-3-Unsicherheit im Sozialkontakt, SCL-4-Depressivität, SCL-10-Generelle Symptomatik und SCL-11-Beschwerdenzahl (alle zwischen  $r=-.40^{***}$  und  $-.45^{***}$ ), *bei den Gesunden* mit allen außer den Skalen SCL-1-Somatisierung, SCL-6-Aggressivität/Feindseligkeit und SCL-12-Stressindex, z.T. sogar noch stärker als bei den Patienten ( $r$  bis  $-.69^{***}$ ). Die **SCL-1-Somatisierung** war einzig hinreichend stark mit den **FPI-8-Körperbeschwerden** (Kranke:  $r=.49^{***}$ ; Kontrollen:  $r=.41^*$ ; vgl. auch Tab. 12) assoziiert. Der FPI-8 zeigte hingegen *bei den Kranken* auch positive Korrelationen zur SCL-5-Ängstlichkeit ( $r=.39^{***}$ ), zum SCL-8-Paranoiden Denken ( $r=.23^*$ ), dem SCL-9-Psychotizismus ( $r=.25^*$ ), der SCL-10-Generellen Symptomatik ( $r=.34^{***}$ ) sowie der SCL-11-Beschwerdenzahl ( $r=.32^{**}$ ) und *bei den Gesunden* signifikante positive Korrelationen zu beinahe allen SCL-Skalen (außer 7 und 9) mit einem Koeffizienten zwischen  $r=.37^*$  und  $.53^{**}$ . Für die **SCL-4-Depressivität** ergaben sich die folgenden signifikanten Korrelationen: zur FPI-1-Lebenszufriedenheit ( $r=-.45^{***}$  bzw.  $-.69^{***}$ ; s. Tab. 12), zur FPI-2-Sozialen Orientierung (Kontrollen:  $r=-.40^*$ ), der FPI-3-Leistungsorientierung (Kontrollen:  $r=-.37^*$ ), der FPI-4-Gehemmtheit (Kranke:  $r=.39^{***}$ ; Kontrollen:  $r=.54^{**}$ ), zur FPI-5-Erregbarkeit (Kranke:  $r=.27^{***}$ ; Kontrollen:  $r=.59^{***}$ ), FPI-6-Aggressivität (Kontrollen:  $r=.38^*$ ), FPI-7-Beanspruchung (Kontrollen:  $r=.41^*$ ), den FPI-8-Körperbeschwerden (Kontrollen:  $r=.37^*$ ), zur FPI-E-Extraversion (Kranke:  $r=-.41^{***}$ ) und der FPI-N-Emotionalität (Kranke:  $r=.47^{***}$ ; Kontrollen:  $r=.73^{***}$ ).
- 156 Zum Vergleich sei an dieser Stelle nochmals auf die im FPI-Manual ausgewiesene Altersabhängigkeit der Skalen FPI-6, -8, -9, -10, -E und -N hingewiesen (Fahrenberg et al., 1994).
- 157 sowohl in der Gesamtstichprobe ( $\chi^2=17,6^{***}$ ;  $p=.001$ ), als auch unter den Kranken ( $\chi^2=17,0^{***}$ ;  $p=.001$ ) - in der Gruppe D hatte nur ein einziger Proband einen BMI über  $30 \text{ kg/m}^2$
- 158 was Maes' Hypothese erniedrigter Hämatokrit-/Hämoglobin-Werte bei der Major Depression (Maes, 1999) gegenüber steht

- 159 vgl. Anmerkung 158
- 160 Hier sei wiederum zum Vergleich auf Maes' Hypothese eines erniedrigten Gesamtcholesterins sowie HDL-Cholesterins bei Major Depressiven hingewiesen (Maes, 1999).
- 161 Betrachten wir signifikante Korrelationen zunächst im **Krankenkollektiv**: Die **Leukozyten** korrelierten mit der FPI-4-Gehemmtheit ( $r=-.23^*$ ) und dem SCL-9-Psychotizismus ( $r=.19^*$ ), die **BKS** mit dem BDI ( $r=.22^*$ ) und der FPI-7-Beanspruchung ( $r=.23^*$ ), die **Hämatokrit**-Werte mit dem BDI ( $r=.22^*$ ), der FPI-7-Beanspruchung ( $r=.23^*$ ), den FPI-8-Körperbeschwerden ( $r=.24^*$ ), der SCL-1-Somatisierung ( $r=-.19^*$ ), dem SCL-12-Stress-Index ( $r=.19^*$ ) und der Summe im Arztrating ( $r=-.21^*$ ). Die **Hämoglobin**-Werte zeigten eine Assoziation mit dem BDI ( $r=-.25^{**}$ ), der SCL-1-Somatisierung ( $r=-.19^*$ ) und der SCL-7-Phobischen Angst ( $r=-.19^*$ ), das **Cholesterin** mit der SCL-1-Somatisierung ( $r=.19^*$ ), das **Gesamteiweiß** mit den Ergebnissen des BDI ( $r=.20^*$ ), der SCL-2-Zwanghaftigkeit ( $r=.19^*$ ) und der SCL-4-Depressivität ( $r=.21^*$ ) und schließlich die **Bilirubin**-Werte mit den Skalen FPI-2-Soziale Orientierung ( $r=.22^*$ ), FPI-7-Beanspruchung ( $r=.25^*$ ), Faktor-3-Medikation ( $r=-.19^*$ ) und Summe Arztrating ( $r=-.19^*$ ). Bei den **Gesunden** fanden sich folgende Ergebnisse: Korrelationen der **Leukozyten** mit der SCL-4-Depressivität ( $r=.44^{**}$ ), der SCL-5-Ängstlichkeit ( $r=.47^{**}$ ), der SCL-7-Phobischen Angst ( $r=.50^{**}$ ), dem SCL-9-Psychotizismus ( $r=.50^{**}$ ), der SCL-10-Generellen Symptomatik ( $r=.39^*$ ) und dem Faktor-3-Medikation ( $r=.37^*$ ). Die **BKS** war wiederum mit folgenden Skalen verknüpft: FPI-1-Lebenszufriedenheit ( $r=-.44^*$ ), FPI-6-Aggressivität ( $r=.49^{**}$ ), SCL-4-Depressivität ( $r=.43^*$ ), SCL-5-Ängstlichkeit ( $r=.47^{**}$ ), SCL-6-Aggressivität/Feindseligkeit ( $r=.36^*$ ), der **Hämatokrit** mit der FPI-6-Aggressivität ( $r=-.37^*$ ), dem Faktor-2-Ausdruck der Symptome ( $r=-.38^*$ ), mit letzterer Faktorenskala übrigens auch das **Hämoglobin** ( $r=-.41^*$ ), das **Cholesterin** zeigte Verbindungen zu den Bereichen SCL-1-Somatisierung ( $r=.54^{***}$ ), SCL-2-Zwanghaftigkeit ( $r=.36^*$ ), SCL-3-Unsicherheit im Sozialkontakt ( $r=.41^*$ ), SCL-7-Phobische Angst ( $r=.38^{**}$ ), SCL-10-Generelle Symptomatik ( $r=.41^*$ ), SCL-11-Beschwerdenzahl ( $r=.41^*$ ), SCL-12-Stress-Index ( $r=.38^*$ ), Faktor-3-Medikation ( $r=.43^*$ ), Faktor-5-Scannen ( $r=.37^*$ ) und der Summe der Faktoren 1 - 5 ( $r=.36^*$ ), das **Gesamteiweiß** korrelierte mit der FPI-5-Erregbarkeit ( $r=-.39^*$ ) sowie der FPI-N-Emotionalität ( $r=-.38^*$ ) und für die **Bilirubin**-Werte fanden sich schließlich Assoziationen zur FPI-1-Lebenszufriedenheit ( $r=.65^{***}$ ), der FPI-5-Erregbarkeit ( $r=-.56^{**}$ ), der FPI-N-Emotionalität ( $r=-.38^*$ ) sowie der SCL-4-Depressivität ( $r=-.42^*$ ).
- 162 Vgl. Maes' Hypothese: Frauen zeigen signifikant höhere Serum-IL-1RA-Spiegel als Männer (Maes et al., 1995).
- 163 Vgl. dazu eine Studie von Hermans, der generell *keinen* signifikanten Einfluss des BMI auf das CC16 nachweisen konnte, allerdings von erhöhten CC16-Werten bei Anorexia nervosa berichtet (Hermans et al., 1998).
- 164 An dieser Stelle sei eine Untersuchung von Tsai und Kollegen erwähnt, bei der die Autoren die CC16-Spiegel von Bipolaren Patienten zu 42% über Rauchgewohnheiten, BMI und koexistierende psychologische Faktoren erklärten (Tsai et al., 2003).
- 165 Maes beschreibt neben einer Staffelung der DPP-IV-Werte nach der Formel *Kontrollen > Minor Depression > Major Depression* auch höhere DPP-IV-Werte bei Männern im Vergleich zu Frauen (Maes et al., 1991).
- 166 Im Gegensatz zu Nomori, der positive Korrelationen zwischen CC16 und Serum-Lipiden (Triglyceride, Gesamt-Cholesterin, freies Cholesterin u.a.) wie auch BMI sowie eine negative Korrelation zwischen CC16 und HDL beschreibt (Nomori et al., 1996), fanden wir *keine* Korrelation zwischen CC16 und dem Gesamt-Cholesterin.
- 167 Hier sei auf eine Reihe von Studien hingewiesen, die Angaben zur Beziehung von immunologischen zu soziodemographischen Parametern machen: Einerseits fand Haack bei Depressiven beispielsweise eine signifikante Beeinflussung u.a. der IL-1RA- oder IL-6-Werte durch Alter, BMI, Geschlecht, Rauchgewohnheiten, vorhandene oder kürzlich durchgemachte Infektionen oder auch die Vormedikation (Haack et al., 1999). Lutgendorf fand höhere IL-6 Spiegel bei älteren weiblichen Pflegepersonen im Vergleich zu jüngeren (Lutgendorf et al., 1999). Hermans beschrieb andererseits im Rahmen einer Studie über essgestörte PatientInnen *keinen* signifikanten Einfluss von Serumfetten, BMI, Geschlecht oder Alter auf das CC16 (Hermans et al., 1998). Und Van West veröffentlichte einen Artikel über die DPP-IV bei Anorexia und Bulimia nervosa ebenfalls ohne Hinweise auf Korrelationen der DPP-IV zu Alter, Gewicht oder BMI (van West et al., 2000).
- 168 Angabe weiterer Korrelationen zwischen psychometrischen Variablen und Aminosäureparametern bei den **Kranken**: **FPI-2-Soziale Orientierung** mit der *Tryptophan/CAA-Ratio* ( $r=-.22^*$ ) und der *Kynurenin/Tryptophan-Ratio* ( $r=.22^*$ ); **FPI-4-Gehemmtheit** mit Valin ( $r=.28^{**}$ ), den BCAA ( $r=.22^*$ ) und Kynurenin ( $r=-.23^*$ ); **FPI-5-Erregbarkeit** mit Isoleucin ( $r=.25^*$ ), der Tryptophan/CAA-Ratio ( $r=-.23^*$ ) und den BCAA ( $r=.23^*$ ); **FPI-7-Beanspruchung** mit Tryptophan ( $r=.26^*$ ), Tyrosin ( $r=.27^*$ ), Leucin ( $r=.24^*$ ), Isoleucin ( $r=.27^*$ ), Phenylalanin ( $r=.27^*$ ), den BCAA ( $r=.22^*$ ) sowie der Kynurensäure ( $r=-.22^*$ ); **FPI-9-Gesundheitsorgeln** mit Leucin ( $r=.23^*$ ), Isoleucin ( $r=.28^{**}$ ) und Phenylalanin ( $r=.28^{**}$ ); **FPI-E-Extraversion** zu Tryptophan ( $r=-.26^*$ ), Valin ( $r=-.31^*$ ), den BCAA ( $r=-.25^*$ ); **FPI-N-Emotionalität** zu Valin ( $r=.25^*$ ), Leucin ( $r=.32^{**}$ ), Isoleucin ( $r=.38^{***}$ ), Phenylalanin ( $r=.28^{**}$ ), den BCAA ( $r=.32^{**}$ ) und Kynurensäure ( $r=-.29^{**}$ ); **SCL-2-Zwanghaftigkeit** zu Tryptophan ( $r=.21^*$ ), Valin ( $r=.26^{**}$ ), Leucin ( $r=.26^{**}$ ), den BCAA ( $r=.25^{**}$ ) und Kynurenin ( $r=.22^*$ ); **SCL-3-Unsicherheit im Sozialkontakt** zu Tryptophan ( $r=.25^{**}$ ), Valin ( $r=.30^{***}$ ), Leucin ( $r=.27^{**}$ ), Isoleucin ( $r=.20^*$ ), den BCAA ( $r=.29^{**}$ ) und Kynurenin ( $r=.22^*$ ); **SCL-5-Ängstlichkeit** zu Valin ( $r=.23^*$ ), Isoleucin ( $r=.19^*$ ), Phenylalanin ( $r=.20^*$ ) und den BCAA ( $r=.21^*$ ); **SCL-6-Aggressivität/Feindseligkeit** zu Valin ( $r=.19^*$ ), Leucin ( $r=.21^*$ ) und den BCAA ( $r=.20^*$ ); **SCL-7-Phobische Angst** mit der Tryptophan/CAA-Ratio ( $r=-.19^*$ ); **SCL-8-Paranoïdes Denken** zu Tryptophan ( $r=.20^*$ ), Leucin ( $r=.19^*$ ), Kynurenin ( $r=.40^{***}$ ) und der Kynurenin/Tryptophan-Ratio ( $r=.25^{**}$ ); **SCL-9-Psychotizismus** zu Tyrosin ( $r=.19^*$ ), Valin ( $r=.37^{***}$ ), Leucin ( $r=.33^{***}$ ), Isoleucin ( $r=.24^{**}$ ), Phenylalanin ( $r=.21^*$ ) und den BCAA ( $r=.35^{***}$ ); **SCL-10-Generelle Symptomatik** zu Tyrosin ( $r=.20^*$ ), Valin ( $r=.29^{**}$ ), Leucin ( $r=.28^{**}$ ), Isoleucin ( $r=.20^*$ ), den BCAA ( $r=.29^{**}$ ) und Kynurenin ( $r=.19^*$ ); **SCL-11-Beschwerdenzahl** zu Valin ( $r=.25^{**}$ ), Leucin ( $r=.22^*$ ), Isoleucin ( $r=.21^*$ ) und den BCAA ( $r=.24^{**}$ ); **SCL-12-Stressindex** mit Valin ( $r=.26^{**}$ ), Leucin ( $r=.26^{**}$ ), den BCAA ( $r=.25^{**}$ ) und Kynurenin ( $r=.20^*$ ); **Faktor-1-Verifizierung der Diagnose** zu

- Leucin ( $r= .24^*$ ) und Kynurenin ( $r= .23^*$ ); **Faktor-4-Krankheitsfolgen** mit der Tryptophan/CAA-Ratio ( $r=- .20^*$ ) und schließlich die **Summe der aktuellen Störungen** zu Kynurenin ( $r=- .19^*$ ) und zur Kynurenin/Tryptophan-Ratio ( $r=- .30^{***}$ ).
- 169 Weitere signifikante Korrelationen zwischen psychometrischen Variablen und Aminosäureparametern bei den **Gesunden** waren: **FPI-2-Soziale Orientierung** zu Valin ( $r=- .37^*$ ) und den BCAA ( $r=- .39^*$ ); **FPI-9-Gesundheitssorgen** zu Isoleucin ( $r= .39^*$ ); **FPI-E-Extraversion** zu Tryptophan ( $r= .58^{***}$ ), Leucin ( $r= .40^*$ ) und der Tryptophan/CAA-Ratio ( $r= .46^{**}$ ); **SCL-3-Unsicherheit im Sozialkontakt** zu Tyrosin ( $r= .35^*$ ); **SCL-8-Paranoïdes Denken** zu Tyrosin ( $r= .39^*$ ); **SCL-11-Beschwerdenzahl** zu Tyrosin ( $r= .39^*$ ) und Isoleucin ( $r= .36^*$ ) sowie der **Summenscore im Arztrating** zu Valin ( $r= -.35^*$ ), Leucin ( $r= -.43^*$ ), Isoleucin ( $r= -.38$ ), entsprechend den BCAA ( $r= -.43^*$ ) und Kynurenin ( $r= -.35^*$ ).
- 170 Signifikanzniveaus: \*  $p \leq .05$ ; \*\*  $p \leq .01$ ; \*\*\*  $p \leq .001$
- 171 Grau unterlegte Angaben von Korrelationskoeffizienten entsprechen Ergebnissen für nicht-parametrisch verteilte Variablen (Spearman-Rank), nicht grau unterlegte gelten für normalverteilte Parameter (Korrelationskoeffizient nach Pearson)
- 172 hier: Depressionen nach Immuntherapie mit IFN- $\alpha$
- 173 Hier taucht die Frage auf, ob die Gruppenunterschiede in der vorliegenden Studie durch unterschiedliche Ernährung oder Bewegungsmuster zu erklären wären. Alle Patienten bekamen jedoch im Rahmen ihres stationären Aufenthaltes ein vergleichbares Essens- und Bewegungsangebot, so dass dies theoretisch höchstens als Begründung für die Unterschiede zwischen klinischen Gruppen und Gesunden mit herangezogen werden könnte.
- 174 „.... gegenwärtige human-psychoimmunologische Hypothesen müssen modifiziert werden, um der zunehmenden Bedeutung des individuellen Genotyps Raum zu geben“
- 175 „Die Schlussfolgerung ist nicht, dass Depression durch Immunaktivierung verursacht wird. Vielmehr geht die Behauptung dahin, dass was auch immer Depression bedingt (seien es negative Kognitionen über das Selbst oder der Verlust einer geliebten Person) wohl Zugang zu denselben neuronalen Schaltungen hat, welche sich entwickelt haben, um Krankheitsverhalten zu vermitteln und entsprechende Kreisläufe zu aktivieren.“
- 176 „Lernen durch Versuch und Irrtum“
- 177 „.... dass der Erkenner und das Erkannte ko-impliziert sind“
- 178 „.... Psychologen, Philosophen und Computerwissenschaftler glaubten und glauben zu weiten Teilen, dass Bedeutung oder ‚Information‘ eine eigene Domäne darstelle, mit eigenen Gesetzen und Phänomenen, welche *unabhängig* von Gehirnprozessen beschrieben und verstanden werden könnten. (...) ... wenigstens in unserem Gehirn treffen [jedoch] der Bereich physiko-chemisch-neuronaler Ereignisse und der semantische Bereich zusammen; (...) die Lösung dieses scheinbaren Paradoxons kann nicht in einem neurobiologischen Reduktionismus liegen ...“
- 179 „.... Kognition ist auch entscheidend für die Immunologie. Bei ihr handelt es sich um das System des Körpers, das nicht mehr ein Abwehrsystem darstellt, als es auch das Gehirn tut. Das Immunsystem ist auf seine eigene Weise ein kognitives System.“
- 180 wörtlich: Erlass, Verordnung, Verfügung oder Erhebung zum Gesetz
- 181 „[Die] fundamentale *Idee feld-artiger Prozesse im Gehirn* hat neues Interesse unter Hirnforschern geweckt.“ (S.12) „Bedeutungen sind a priori an Attraktoren (...), Prä-Präsentationen (etwa: vor-entwickelte innere Bilder) gebunden. (...) eine Melodie besteht nicht aus den Tönen, (...) sondern aus den Intervallen zwischen den Tönen und den Beziehungen zwischen den Intervallen.“ (S.14f) Stadler weiter: „... biologische Prozesse zeigen oft verschiedene stabile Zustände, besonders in höher entwickelten Gehirnen, (...) oder einen kontinuierlichen Wechsel stabiler Zustände“ - „... der wissenschaftliche Fortschritt selbst durchläuft Phasen der Instabilität und des Wechsels während wissenschaftlicher Revolutionen - sog. *Paradigmenwechsel*.“ (S.6)
- 182 „Zytokine sind ‚pluripotent‘ (...) Es ist nicht einfach, einen Zytokin-Spiegel im peripheren Kreislauf zu interpretieren. Bemerkenswerte Ausnahmen sind die pro-inflammatorischen Zytokine IL-1, TNF- $\alpha$  und IL-6. Diese stammen überwiegend von aktivierten Makrophagen am Ort der Entzündung her und zirkulieren dann zu entfernten Zielen (...), um die Akute-Phase-Reaktion zu initiieren; somit zeigen ihre Blut- bzw. Serumspiegel wie Hormone diesen Aspekt der Immun-Aktivierung an.“
- 183 „.... ihre Aktivität könnte auch mit dem Verlauf und der Dauer der Erkrankung, neurovegetativen Aspekten der Depression (verändertem Schlafmuster/-ablauf, Nahrungsaufnahme, Gewichtsänderungen, Müdigkeit bzw. allgemeiner Aktivität) oder der charakteristischerweise ausgeprägten Stressempfänglichkeit bei Depression zusammenhängen.“
- 184 „Die Gabe von Zytokinen oder ihren Inhibitoren ist eine potentielle Herangehensweise zur Modifizierung biologischer Antworten, die mit Krankheit verbunden sind.“
- 185 „Es ist vielleicht möglich, IL-1-Inhibitoren als Modifikatoren einer biologischen Antwort im Falle von Krankheiten einzusetzen, welche durch exzessive oder unkontrollierte Zytokin-Produktion verursacht sind, so wie die Rheumatoide Arthritis. Eine Hemmung der IL-1-Aktivität mittels IL-1RA oder lösliche Rezeptoren zeigte in klinischen Studien keinen Erfolg beim septischen Schock, vermutlich aufgrund der Redundanz der IL-1-Wirkungen und derer des TNF.“
- 186 Quelle: eine Postkarte
- 187 „Es ist wichtiger zu wissen, was für ein Mensch eine Krankheit hat als was für eine Krankheit ein Mensch hat.“

## **Anhang 2: Die ICD-10 F 45.x Klassifikation**

ICD-10 F 45.x beinhaltet folgende Diagnosen (DIMDI - Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information, 2001) - vgl. auch Diagnose-Checklisten (IDCL) von Hiller (Hiller et al., 1995):

Die **Somatisierungsstörung (ICD-10 F 45.0)** mit folgenden Krankheitskriterien:

- A. Klagen über multiple und wechselnde körperliche Symptome über mindestens 2 Jahre, die
- B. anhaltendes Leiden verursachen oder zu wiederholten Konsultationen bei Ärzten führen,
- C. wobei sich die Patienten hartnäckig weigern, die ärztliche Feststellung anzunehmen, dass für die Symptome keine ausreichende körperliche Ursache vorliegt.
- D. Es handelt sich um mindestens 6 Symptome (die mindestens 2 Organgruppen betreffen) aus folgender Liste:  
**Gastrointestinale Symptome:** 1. Bauchschmerzen, 2. Übelkeit, 3. Sich-aufgeblättert-fühlen, 4. Schlechter Geschmack im Mund oder stark belegte Zunge, 5. Erbrechen oder Regurgitation von Speisen, 6. Häufiger Durchfall oder Flüssigkeitsaustritt aus dem Anus; **Kardiovaskuläre Symptome:** 7. Atemnot ohne Anstrengung, 8. Brustschmerzen; **Urogenitale Symptome:** 9. Schmerzen beim oder Klagen über häufiges Wasserlassen, 10. Unangenehme Empfindungen im/um den Genitalbereich, 11. Ungewöhnlicher oder verstärkter vaginaler Ausfluss; **Hautsymptome und Schmerzen:** 12. Flecken bzw. Farbveränderungen der Haut, 13. Schmerzen in den Gliedern, Extremitäten oder Gelenken und 14. Unangenehme Taubheit oder Kribbelgefühl  
[→ d.h. **die pseudoneurologischen Symptome sind** hier aus dem Pool **ausgegliedert**; die **Konversionsstörung** bildet vielmehr gemeinsam mit dissoziativen Störungen eine eigene Diagnosenschlüsselnummer **ICD-10 F 44**]
- E. Keine Schizophrenie, affektive Störung oder Panikstörung.

Die **Undifferenzierte Somatoforme Störung (ICD-10 F 45.1)**:

Das Kriterium A. heißt hier: mindestens 6 Monate lang, die Kriterien C. und E. müssen vollständig und B. oder D. unvollständig erfüllt sein.

[**ICD-10 F 45.2 ist die Hypochondrische Störung** (vgl. Kap. 2.4.2.10)]

Das Krankheitsprofil der **Somatoformen autonomen (vegetativen) Funktionsstörung (ICD-10 F 45.3)**, ist folgendermaßen gekennzeichnet:

- A. Symptome einer autonomen (vegetativen) Erregbarkeit in einem der folgenden Organsysteme: Herz/Kardiovaskuläres System, Ösophagus/Magen, Unterer Gastrointestinaltrakt, Respiratorisches System, Urogenitalsystem
- B. Mindestens zwei vegetative Symptome: 1. Palpitationen; 2. Schweißausbrüche (heiß oder kalt); 3. Mundtrockenheit; 4. Hitzewallungen oder Erröten; 5. Druckgefühl im Epigastrium oder Kribbeln/Unruhe im Bauch
- C. Mindestens ein „anderes Symptom“: 1. Brustschmerzen oder Druckgefühl in der Herzgegend; 2. Atemnot oder Hyperventilation; 3. Außergewöhnliche Müdigkeit bei leichter Anstrengung; 4. Aerophagie, Schluckauf oder Brennen im Brust- oder Magenbereich; 5. Häufiger Stuhldrang; 6. Erhöhte Miktionsfrequenz oder -schmerzen; 7. Gefühl der Überblähung oder Völlegefühl.
- D. Eine Störung der Struktur oder Funktion der Organe kann dabei nicht nachgewiesen werden.
- E. Keine Phobie oder Panikstörung.

[Und **ICD-10 F 45.4 ist die Anhaltende Somatoforme Schmerzstörung** mit Schwerpunkt Schmerz.]

### **Anhang 3: Die Faktoren und die einzelnen Fragen der SAIB**

#### **SAIB – Scale for the Assessment of Illness Behaviour**

##### **Faktor 1: Verifizierung der Diagnose**

- Ich achte mehr auf meine Gesundheit als die meisten anderen Menschen
- Wenn ich Beschwerden habe, sehe ich zunächst im Gesundheitslexikon nach, was diese Symptome bedeuten könnten
- Ich versuche meistens, mich von einem bekannten Professor oder Spezialisten behandeln zu lassen
- Diagnosen meines Hausarztes lasse ich mir von einem Facharzt bestätigen
- Ich hole mir immer eine zweite ärztliche Meinung bzgl. meiner Diagnosen ein

##### **Faktor 2: Ausdruck der Symptome**

- Andere Menschen bemerken schnell, wenn es mir nicht gut geht
- Ich versuche oft, anderen Menschen zu erklären, wie mein Befinden im Augenblick ist
- Wenn ich Beschwerden habe, lasse ich mich lieber krank schreiben, um sie richtig auszukurieren
- Man sieht mir an, wenn ich leide
- Es ist mir wichtig, dass andere Menschen wissen, ob ich krank bin oder nicht
- Selbst wenn ich Schnupfen habe, gehe ich trotzdem meiner Arbeit nach [negative Polung der Frage]

##### **Faktor 3: Medikation**

- Ich achte immer darauf, dass meine Hausapotheke gut ausgestattet ist
- Die wichtigsten Medikamente habe ich immer im Haus
- Es ist mir wichtig, auch unterwegs meine Medikamente stets bei mir zu haben, damit ich sie immer zur Verfügung habe
- Wegen meiner Beschwerden habe ich auch schon viele alternative Heilmethoden ausprobiert
- Ich bin möglichst viel mit anderen zusammen, damit ich im medizinischen Notfall nicht alleine und hilflos wäre

##### **Faktor 4: Krankheitsfolgen**

- Andere Menschen nehmen meine Beschwerden häufig nicht ernst genug
- Wenn ich Beschwerden habe, bin ich nicht mehr in der Lage, mich auf meine Arbeit zu konzentrieren
- Auch wenn ich Schmerzen habe, gelingt es mir häufig, mich auf andere Dinge zu konzentrieren [negativ gepolte Frage]
- Krankheiten beeinflussen die Art und Weise, wie ich mit meiner Familie und meinen Freunden umgehe
- Wegen meiner Beschwerden habe ich schon viele verschiedene Medikamente ausprobiert

##### **Faktor 5: Scannen**

- Ich beobachte häufig meinen Körper, damit ich nicht unbemerkt eine ernsthafte Krankheit bekomme
- Wenn ich Beschwerden habe,achte ich ganz genau auf den betroffenen Bereich
- Den verschiedenen Dingen, die in meinem Körper ablaufen, schenke ich viel Aufmerksamkeit
- Wenn ich morgens aufwache, achte ich zunächst darauf, ob ich in einem Bereich meines Körpers Beschwerden wahrnehme

**Anhang 4: Hinweise auf Veröffentlichungen aus demselben Datensatz**

- Rief W, Pilger F, Ihle D, Bosmans E, Egyed B & Maes M (2001): Immunological differences between patients with major depression and somatization syndrome. Psychiatry Res 105 (3): 165-74. (Rief et al., 2001b)
- *Poster:* Pilger F, Rief W, Ihle D, Verkerk R, Scharpe S & Maes M: Serum Tryptophan and Competing Amino Acids in Somatization Syndrome and Depression. Somatoform Disorders - New Approaches to Classification and Treatment. International Congress February 21-24, 2002. Marburg, Germany.
- Rief W, Ihle D & Pilger F (2003): A new approach to assess illness behaviour. J Psychosom Res 54 (5): 405-14. (Rief et al., 2003)
- Rief W, Pilger F, Ihle D, Verkerk R, Scharpe S & Maes M (2004): Psychobiological aspects of somatoform disorders: contributions of monoaminergic transmitter systems. Neuropsycho-biology 49 (1): 24-9. (Rief et al., 2004)

## **Danksagung**

Folgenden Menschen möchte ich ganz besonders danken: zuerst allen Probanden, meinem „Doktorvater“ Manfred M. Fichter, meinem geduldigen Doktorarbeitsbetreuer Winfried Rief, meinem psychologischen Kollegen Daniel Ihle (für viele launige gemeinsame Stunden während der nicht enden wollenden Datenerhebung), dem Interleukin- und Aminosäuren-bestimmenden Team in Belgien und den Niederlanden (Michael Maes, Eugene Bosmans, Belinda Egyed, Robert Verkerk, Simon Scharpe), meiner Frau Verena für ihre Geduld und Unterstützung, Gaby Bleichhardt, Barbara Timmer, Susanne Hedlund, Marian Cebulla, Jörg Heuser und Michael Marwitz (all diesen für wertvolle Beratungsstunden), Florian Strasser (als EDV-Fachmann) und dem gesamten C1-Stationsteam der Klinik Roseneck für ihre Kollegialität und Unterstützung.

## **Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe angefertigt habe und nur die im Literaturverzeichnis aufgeführten sowie im Falle der Verwendung von Web-Seiten die im Anhang 1 angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.



Prien am Chiemsee, den 18. August 2004

Florian Pilger

# Curriculum vitae

---

Systemformstraße 24B  
83209 Prien am Chiemsee

Telefon: 08051-92993  
Fax: 08051-966882  
Mail: fpilger@onlinehome.de

**Florian Andreas Pilger**

**geb. 20.07.1969**

---

**Persönliche  
Informationen**

Familienstand: verheiratet  
Staatsangehörigkeit: Deutsch  
Geburtsort: München

**Schulausbildung**

Sept. 1975 - Juli 1979: Grundschule an der Ostpreußenstraße, München  
Sept. 1979 - Mai 1988: (Humanistisches) **Wilhelmsgymnasium München** - Abiturfächer: Mathematik, Musik, Englisch, Religion

**Zivildienst**

August 1988 – März 1990: Clarenbach-Werk Köln e.V., **Altenheim**

**Universitäre  
Laufbahn**

Mai 1990 – April 1997: **Studium der Humanmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität, München**

März 1992: Ärztliche Vorprüfung

August 1993: 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

März 1996: 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

April 1996 – März 1997: **Praktisches Jahr:**

- **Chirurgie:** Watford General Hospital, Charing Cross and Westminster Medical School, **University of London, GB**
- **Innere Medizin:** St. Helier Hospital, St. George's Medical School, **University of London, GB**
- **Pädiatrie:** Klinikum Rosenheim

April 1997: 3. Abschnitt der Ärzlichen Prüfung

**Famulaturen:** **Pädiatrie** (Leverkusen und München), **Infektiologie und Tropenmedizin** und **Physikalische und Rehabilitative Medizin / Rheumatologie** (beides in München), **Allgemeinmedizin** (Obing/Obb.), **Innere Medizin und Akupunktur** (Peking/China)

**Berufliche Laufbahn**

Juni 1997 - Nov. 1998: **Arzt im Praktikum**, in der **Medizinisch-Psychosomatischen Klinik Roseneck, Prien am Chiemsee**

(Tinnitusstation und Station für Angst- und Zwangsstörungen)

Seit Nov. 1998: **Assistenzarzt, Medizinisch-psychosomatische Klinik Roseneck, Prien am Chiemsee** (private Essstörungsstation und private Allgemeinstation)

Seit Juli 2002: letzteres als **Stationsarzt**

**Sprachkenntnisse**

**Englisch**, Französisches Grundwissen

**Interessen/Hobbies**  
(„vor Beginn dieser Arbeit“)

Musik, Klavierspielen, Theater, Squash, Tennis, Zauberei, Malen