Aus dem Institut und der Poliklinik für Arbeits- Sozial- und Umweltmedizin
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München
Vorstand: Prof. Dr. D. Nowak

Auswirkung von subjektiv empfundenem Stress auf die intrazelluläre Expression von Interleukin 6 der Monozyten und Interferon gamma der Th1-Zellen

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

vorgelegt von
Anke Fecht

aus
Wittmund

2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. med. P. Angerer
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. A. J. Reininger
Mitbetreuung:	Prof. Dr. med. U. Heemann
Dekan:	Prof. Dr. med. D. Reinhardt
Tag der mündlichen Prüfung:	08.05.2008

Dem Herrn der Dinge
Prof. Dr. Wolfgang Krietsch

INHALTSVERZEICHNIS

1 | EINLEITUNG 6

1.1 | DEFINITION VON STRESS 6
1.1.1 | Akuter und chronischer Stress 7
1.1.2 | Chronischer Stress im Erwerbsleben 7
1.1.3 | Erklärungsmodelle für Arbeitsstress 8
1.1.4 | Aktuelle Situation der Erwerbstätigen im Bezug auf Arbeitsstress 10
1.1.5 | Auswirkungen von chronischem Stress auf die Arbeitnehmergesundheit 11
1.1.6 | Volkswirtschaftliche Relevanz von chronischer Stressbelastung am Arbeitsplatz 13
1.2 | PSYCHONEUROIMMUNOLOGIE 15
1.2.1 | Diagnostischer Einsatz von Cytokinbestimmungen 16

2 | ZIELSETZUNG 19

3 | METHODEN UND MATERIAL 20

3.1 | STUDIENTEILNEHMER 20
3.2 | DATENERFASSUNG 22
3.2.1 | Beschreibung der persönlichen Basisdaten und Risikofaktoren 22
3.2.2 | Arbeitsbezogene Basisdaten 23
3.2.3 | Psychometrische Daten 23
3.3 | BESTIMMUNGSMETHODEN VON INTERFERON GAMMA UND INTERLEUKIN 6 25
3.3.1 | In Vitro Stimulation der Cytokinproduktion 26
3.3.2 | Färbung der Blutproben 26
3.3.3 | Prinzip der Durchflusszytometrie 29
3.4 | STATISTISCHE AUSWERTUNG 33

4 | ERGEBNISSE 34

4.1 | AUSWERTUNG DER STRESSBELASTUNG FÜR DAS KOLLEKTIV 34
4.2 | VERTEILUNGEN DER MESSWERTE 35
4.3 | DARSTELLUNG DER MESSDATEN VOR UND NACH MONOZYTEN- UND T-LYMPHOZYTENSTIMULATION 38
4.4 | ÜBERSICHT ÜBER DIE ASYMPTOTISCHEN SIGNIFIKANZEN IN DER STICHPROBE 39
4.5 | KREUZTABELLEN 40

5 | DISKUSSION 41

5.1 | ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE 41
5.2 | DISKUSSION DER METHODEN 41
5.2.1 | Fragebogeninstrument 41
5.2.1 | Bestimmung der Cytokinexpression mit dem Durchflusszytometer 41
5.3 | AUSWERTUNG DER INFγ-EXPRESSION DER STIMULIERTEN TH1-ZELLEN 43
5.4 | AUSWERTUNG DER IL-6-EXPRESSION NACH MONOZYTEN STIMULATION 45
5.5 | AUSWERTUNG DER KORRELATIONEN ZWISCHEN DEM QUOTIENTEN IL-6/INFγ 49

6 | ZUSAMMENFASSUNG 51

7 | LITERATURVERZEICHNIS 52

8 | DANKSAGUNG 58

9 | LEBENSLAUF 59

1 | EINLEITUNG

1.1 | DEFINITION VON STRESS

Unter Stress versteht man ein Muster spezifischer und unspezifischer Reaktionen des Körpers auf Reizereignisse, die sein Gleichgewicht stören und seine Möglichkeiten zur Bewältigung übersteigen. Als Stressor wird das Reizereignis bezeichnet, dass vom Organismus eine Anpassungsreaktion verlangt. Stressoren werden nach Typ (physisch, psychisch, sozial) und Dimension (Intensität, Dauer, Häufigkeit, Vorhersagbarkeit) unterschieden[1].

Der Begriff „Stress" leitet sich vom lateinischen Begriff distringere ab, dessen Bedeutung mit beanspruchen/einengen zu übersetzen ist. Für Kummer, Sorge oder Bedrängnis verwenden die Engländer den Terminus „distress". Das Englische Wort „stress" bedeutet Druck oder Spannung und wurde in der Materialprüfung für die Beschreibung der auf einen Werkstoff einwirkenden Zug- oder Druckspannung eingesetzt[2]. Der Mediziner und Physiologe Hans Seyle (1907-1982) führte den Begriff 1936 in die Medizin ein. Im Gegensatz zu späteren Wissenschaftlern verstand Seyle Stress als ausschließlich unspezifische Reaktion des Individuums auf jede Anforderung, die an ihn gestellt wird, wobei er in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse) eine Schlüsselrolle erkannte[3]. Noch bevor der Terminus Stress Eingang in die Wissenschaftssprache fand, beschrieb der englische Evolutionsforscher Charles Darwin (1809-1882) ein Gefühl des Verzweifelt-Seins und tiefen Kummers. Er schloss aus seinen Studien, dass Individuen, die in dieser Situation über ein mangelndes Reaktionsrepertoire verfügen, aussterben, da sie nicht in der Lage sind, ihr Verhalten veränderten Bedingungen anzupassen[4].

Das Zusammenspiel zwischen dem zentralen Nervensystem, neuroendokrinen Regulationsmechanismen und Immunsystem wurde zu Beginn des vorigen Jahrhunderts erkannt und ist seither Gegenstand zahlreicher Forschungen. Die immunologischen Reaktionen von Tieren nach Bewegungsrestriktion bildeten die Grundlage verschiedener Studien[5,6,7,8]. Angeregt durch die Arbeiten von Pawlow, gab es in den 20er Jahren des vorigen Jahrhunderts zahlreiche Untersuchungen zur klassischen Konditionierung von Immunreaktionen. Die Forschungsarbeiten wurden nach der Publikation der Studienergebnisse von Kopeloff et al.[9], die eine klassische Konditionierung der Immunantwort beim Menschen nicht nachweisen konnten, zunächst nicht weiter verfolgt. In späteren Studien zeigte sich, dass die klassische Konditionierung von Immunreaktionen auch

beim Menschen eine Rolle spielt.[10,11,12,13]. Nach Siegrist und Dragano stellt sich Stress als Reaktion auf eine Bedrohung und Kontrollverlust ein, wobei der Kontrollverlust die entscheidende Dimension ist[14]. Die individuelle Stressempfindung hängt von den Fähigkeiten, Vorerfahrungen, der damit verbundenen Stressneigung, dem Zusammenwirken von ZNS, endokrinem System, Immunsystem und genetischen Dispositionen des Einzelnen und seiner Einbindung in soziale Systeme ab. Wer sich auf Hilfestellung nahe stehender Personen verlassen darf, wird besser mit Stress umgehen können, als jemand, der auf keine oder instabile Bindungen in seiner Umgebung zurückgreifen kann.

1.1.1 | Akuter und chronischer Stress

Die Abgrenzungen zwischen kurzfristiger Überbeanspruchung und chronischem Stress ist in der Literatur nicht eindeutig festgelegt, so dass die Vergleichbarkeit der Studien allein aus diesem Grunde meist eingeschränkt ist. Eine Unterscheidung zwischen der Häufigkeit des Einwirkens von Stressoren allein ist nicht ausreichend, weil das Individuum sich an wiederkehrenden Stress gewöhnen kann. Einmalige Ereignisse können durch eine Traumatisierung zur dauerhaften Belastung werden, obwohl der Stressor nicht mehr wirksam ist. Peter Schulz definiert akuten Stress als Belastung, die einmalig ist, abrupt beginnt, ein erkennbares Ende hat und mit neuen Anforderungen verbunden ist, die dazu führen, dass Bewältigungsreaktionen initiiert werden[15].
Uwe Tewes schlägt eine pragmatische Lösung der Definitionslücke vor. In diesem Sinne wäre eine Reaktion akut, wenn es bei den biologischen Regelkreisen der Stressreaktion kurzfristig zu einer Abweichung des Istwertes vom Sollwert kommt, die eine Toleranzgrenze überschreitet, jedoch schnell zum Ausgangswert zurückkehrt. Wenn die Belastung zu einer dauerhaften Entgleisung vom Sollwert führt, handelt es sich nach Tewes um chronischen Stress[16].

1.1.2 | Chronischer Stress im Erwerbsleben

Arbeitsbedingter Stress wird von der Europäischen Kommission als emotionale und psychophysiologische Reaktion auf ungünstige und schädliche Aspekte der Arbeit, des Arbeitsumfelds und der Arbeitsorganisation verstanden. Stress ist ein Zustand, der durch hohe

Aktivierungs- und Belastungsniveaus gekennzeichnet ist und oft mit dem Gefühl verbunden ist, die Situation nicht bewältigen zu können[17]. Die Ursachen für chronischen Stress am Arbeitsplatz sind vielschichtig. Ein Aspekt ist der Bruch der stillen Übereinkunft des Beschäftigten mit dem Arbeitgeber, die Arbeitsplatzsicherheit und Entwicklungschancen im Tausch gegen Engagement und Loyalität garantiert. Der Vertragsbruch führt zur Entsolidarisierung der Belegschaft, sozialer Isolation von Mitarbeitern und verstärktem Mobbing in den Betrieben[18].

1.1.3 | Erklärungsmodelle für Arbeitsstress

Im Zusammenhang mit Arbeitsstress wurden verschiedene Erklärungsmodelle entwickelt, wobei sich das Modell beruflicher Gratifikationskrisen von Johannes Siegrist[14] (Abbildung 1-1) und das Anforderungs-Kontroll-Modell von Karasek und Theorell[19] (Abbildung 1-2) durchgesetzt haben. Karasek und Theorell legen ihrem Modell zwei grundsätzliche Merkmale des Arbeitslebens zugrunde. Zum einen die Arbeitsanforderungen an den Erwerbstätigen und zum anderen dessen Möglichkeiten, diesen Anforderungen zu begegnen. Eine Überlastung des Einzelnen ist dann zu erwarten, wenn er hohen Anforderungen ausgesetzt wird, ohne einen Entscheidungsspielraum für die Bewältigung der Aufgabe zu haben und der Einsatz eigener Fähigkeiten nicht möglich ist. Johnson und Hall erweiterten das Modell um den Aspekt der sozialen Isolation am Arbeitsplatz. Die Effekte des Anforderungs-Kontroll-Modells werden demnach durch mangelnde Kommunikation mit Kollegen verstärkt[20].

Das Gratifikationsmodell von Siegrist unterscheidet zwischen drei Formen von Belohnung: die finanzielle Gratifikation, die Belohnung auf emotionaler Ebene in Form von Anerkennung, Wertschätzung und Aufstiegsmöglichkeiten sowie die Arbeitsplatzsicherheit als statusbezogenes Belohnungssystem. Ein ungünstiges Verhältnis zwischen Gratifikation und Verausgabung ist dann zu erwarten, wenn mangelnde berufliche Qualifikation und die eingeschränkte Mobilität eine andere Beschäftigung nicht zulassen. Auch die Erwartung einer späteren Belohnung der Leistungen kann dazu führen, dass ein Teil der Erwerbstätigen Gratifikationskrisen in Kauf nimmt. Ein anderer Teil zeigt eine übersteigerte Verausgabungsbereitschaft und leistet ohne Druck von außen mehr als von ihnen gefordert wird[21]. Die Ursache hierfür liegt entweder im Unbewussten oder resultiert aus der Annahme,

mit einer übersteigerten Leistungsbereitschaft eine Begünstigung bei Stellenbesetzungen und/oder Aufstiegsmöglichkeiten zu erreichen[22].

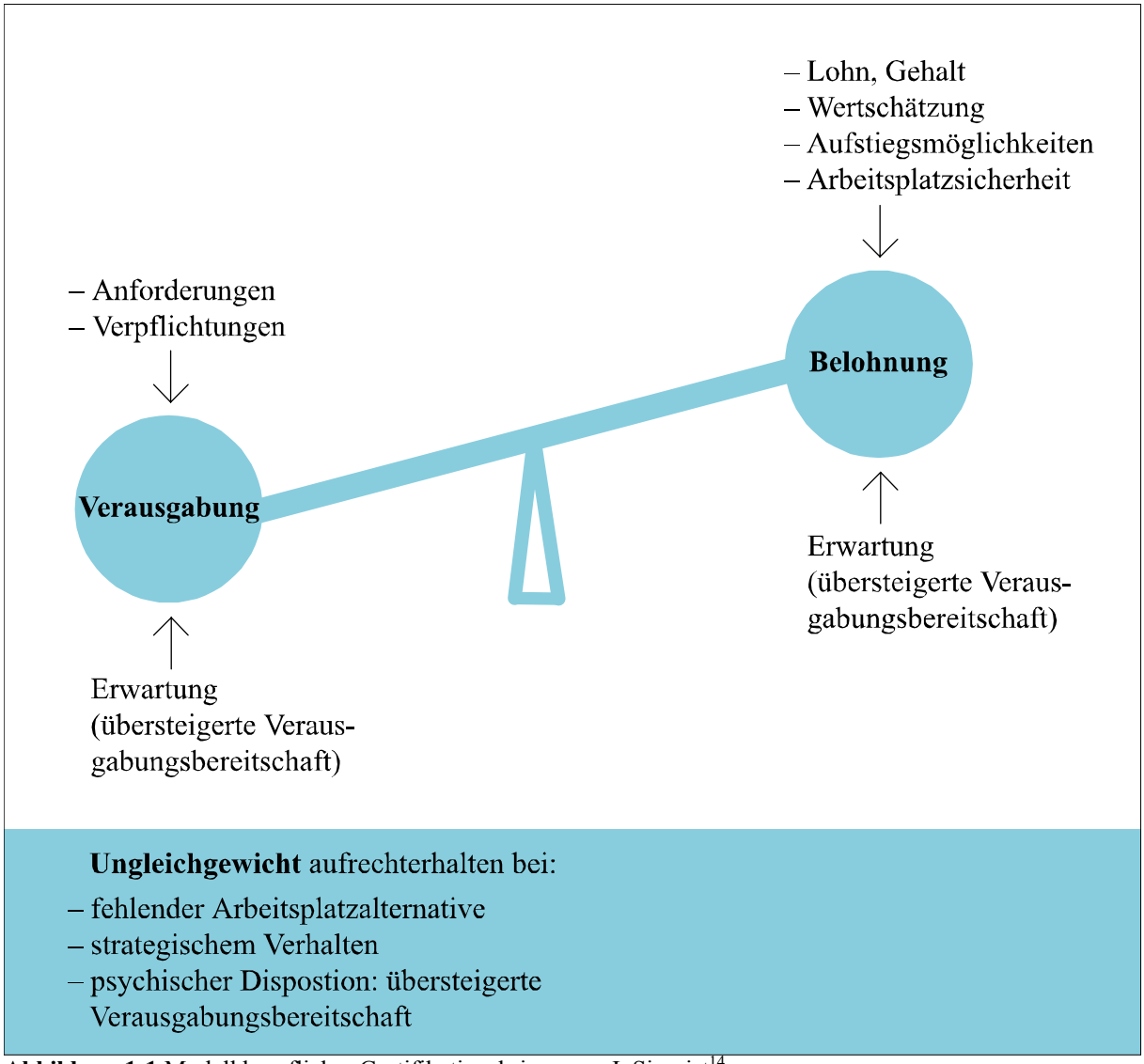

Abbildung 1-1 Modell beruflicher Gratifikationskrisen von J. Siegrist[14]

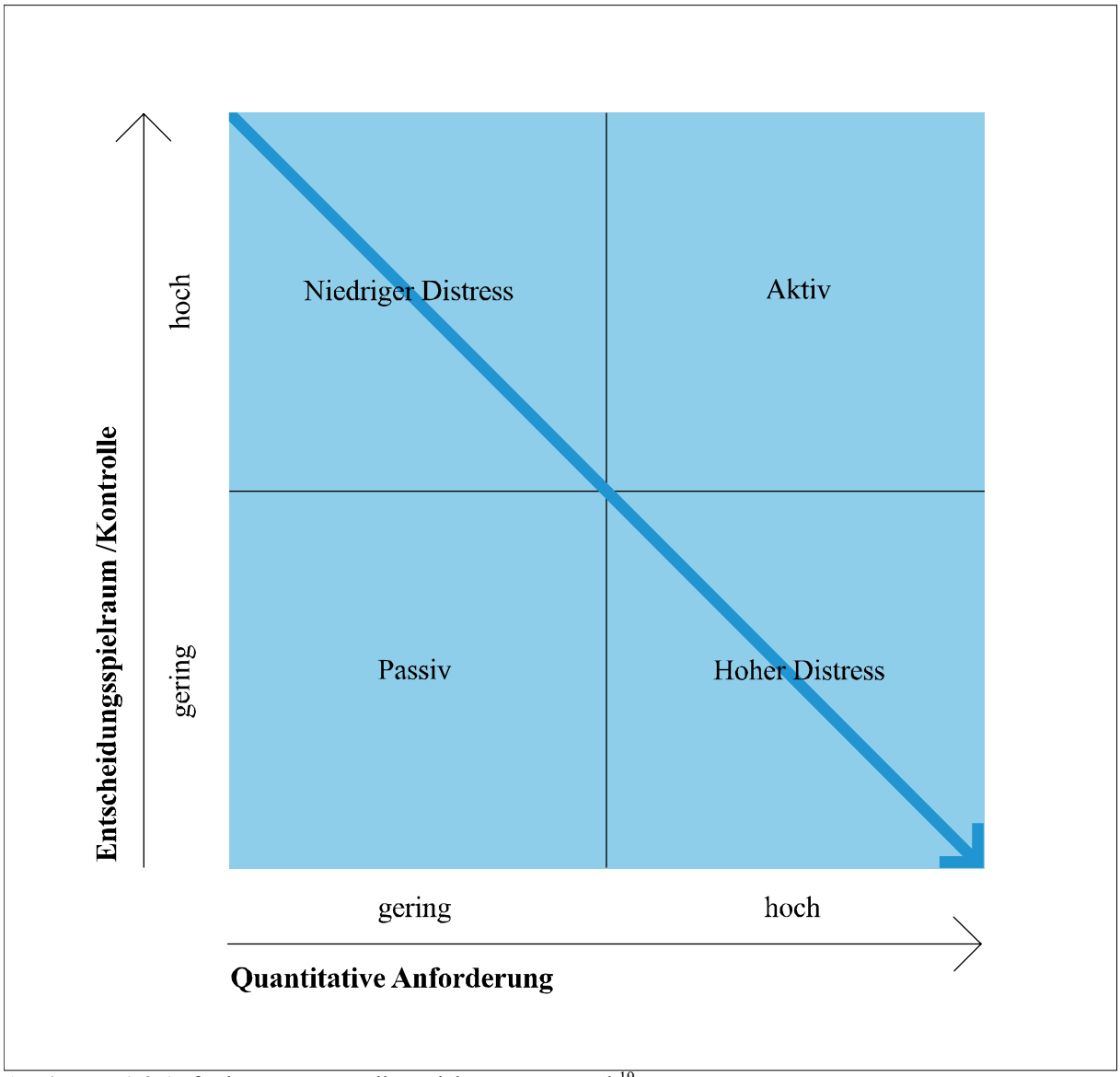

Abbildung 1-2 Anforderungs-Kontroll-Model von R. Karasek[19]

1.1.4 | Aktuelle Situation der Erwerbstätigen im Bezug auf Arbeitsstress

Im Frühjahr 2004 führte das Wirtschafts- und Sozialwissenschaftliche Institut der Hans-Böckler-Stiftung (WSI) eine Befragung über die Gesundheitsbelastung und Prävention am Arbeitsplatz durch. Es wurden die Einschätzungen von insgesamt 2.177 Betriebsräten ermittelt und ausgewertet. Demnach waren 91 % der Befragten der Ansicht, dass die psychische Belastung am Arbeitsplatz zugenommen hat[23].

Die Entwicklung der Arbeitsbelastungen in den letzten fünf Jahren wird aus nachfolgender Graphik deutlich (Abbildung 1-3**).**

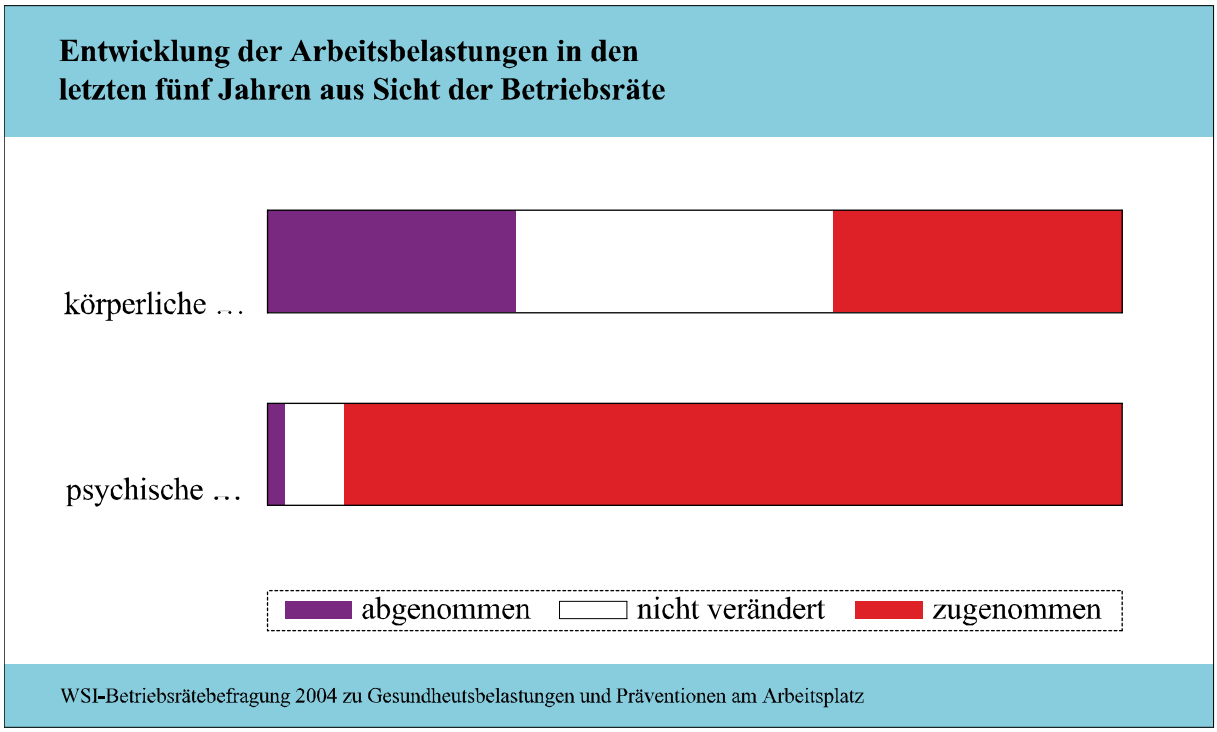

Abbildung 1-3 Entwicklung der Arbeitsbelastungen in den letzten fünf Jahren aus der Sicht der Betriebsräte

1.1.5 | Auswirkungen von chronischem Stress auf die Arbeitnehmergesundheit

1.1.5.1 | Depressive Störungen

Die 12-Monats-Prävalenz psychischer Störungen in der Gesamtbevölkerung liegt bei 32,1% der Erwachsenen im Alter von 18 bis 65 Jahren[24]. Erste Hinweise dafür, dass die Arbeitssituation das Risiko, an einer Depression zu erkranken erhöht, finden sich in der Studie von Kornhauser, der bereits 1965 die Arbeitsbedingungen von Fließbandarbeitern in der Automobilindustrie untersuchte[25]. Caplan et al.[26] konnten bei Berufen mit geistigen Anforderungen einen Zusammenhang zwischen geringer sozialer Unterstützung am Arbeitsplatz und depressiver Verstimmung feststellen. Wang und Patten fanden in ihrer Untersuchung eine signifikante Korrelation zwischen Depression und Arbeitsstress[27]. Nach einer Studie der Deutschen Angestellten Krankenkasse stieg die Zahl psychischen Erkrankungen am Arbeitsplatz zwischen 1997 und 2004 um 70 Prozent und dies bei insgesamt rückläufigen Krankenständen[18].

1.1.5.2 | Herz-Kreislauferkrankungen

Ein Zusammenhang zwischen chronischem Stress und den Herz- und Kreislauferkrankungen wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen[20,28,,29]. In der Mehrzahl der Neuerkrankungen

konnte eine Korrelation mit den beruflichen Belastungen der Studienteilnehmer gezeigt werden. Nach einer Erhebung der Europäischen Agentur für Sicherheit und Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz sind 16 % der Herz- und Kreislauferkrankungen bei Männern und 22 % bei Frauen in der EU auf Stress am Arbeitsplatz zurückzuführen. Der Zusammenhang zwischen chronischem Stress und Herzinfarktrisiko war Gegenstand verschiedener epidemiologischer Studien[30,31]. Durch ein Weniger an Stress am Arbeitsplatz könnten in der Europäischen Union pro Jahr etwa 10.000 Herzinfarkte vermieden werden[32]. Die direkten und indirekten Auswirkungen von chronischem beruflichen Stress sind in Abbildung 1-4 wieder gegeben.

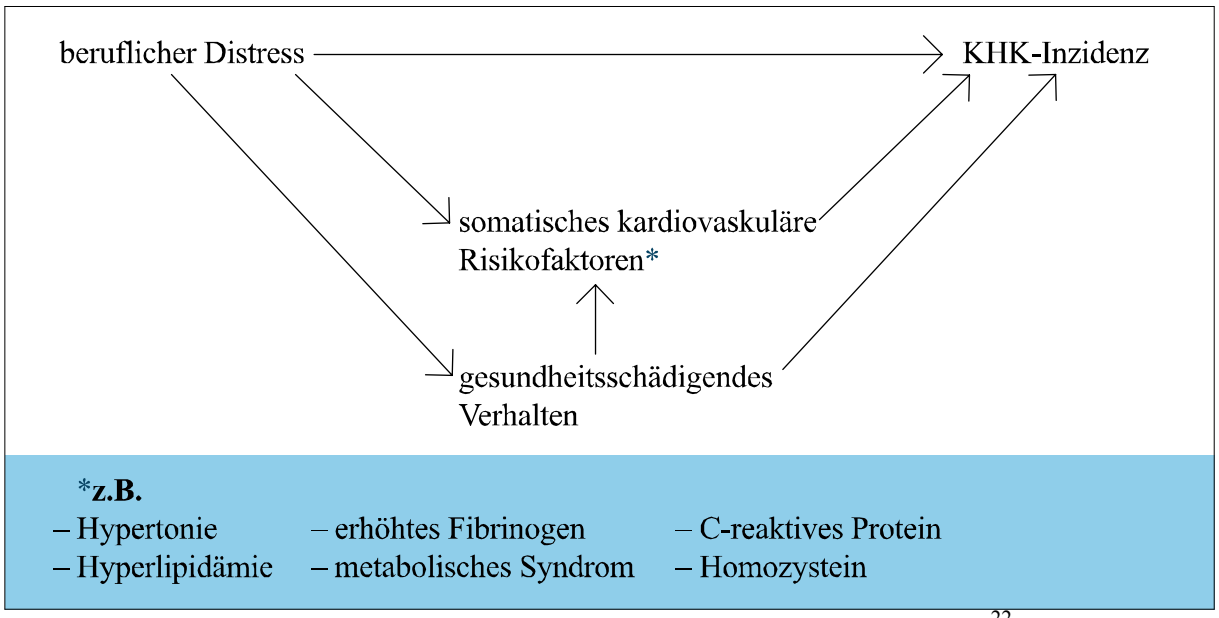

Abbildung 1-4 Effekte von chronischem beruflichen Stress auf die koronare Herzkrankheit [22]

1.1.5.3 | Übergewicht

Unabhängig von den o. g. Auswirkungen von chronischem Stress, prägen sich andere krankheitsrelevante Verhaltensweisen wie ungesunde Ernährung, Rauchen und erhöhter Alkoholkonsum stärker aus[33]. Kouvonen et al. konnten in einer Studie mit 45.810 männlichen und weiblichen Arbeitern einen signifikanten Zusammenhang zwischen Arbeitsstress und Übergewichtigkeit belegen[34]. Die Studie wird durch andere Forschungsarbeiten bestätigt[35,36,37,38]. Chandola, Brunner und Marmot wiesen in ihrer über 14 Jahre angelegten Untersuchung mit 10.308 berufstätigen Frauen und Männern, den Zusammenhang zwischen Metabolischem Syndrom und Arbeitsstress nach[39].

Im Mikrozensus des Jahres 2003 wurde der Anteil von übergewichtigen und stark übergewichtigen Erwachsenen erfasst (Abbildung 1-5).

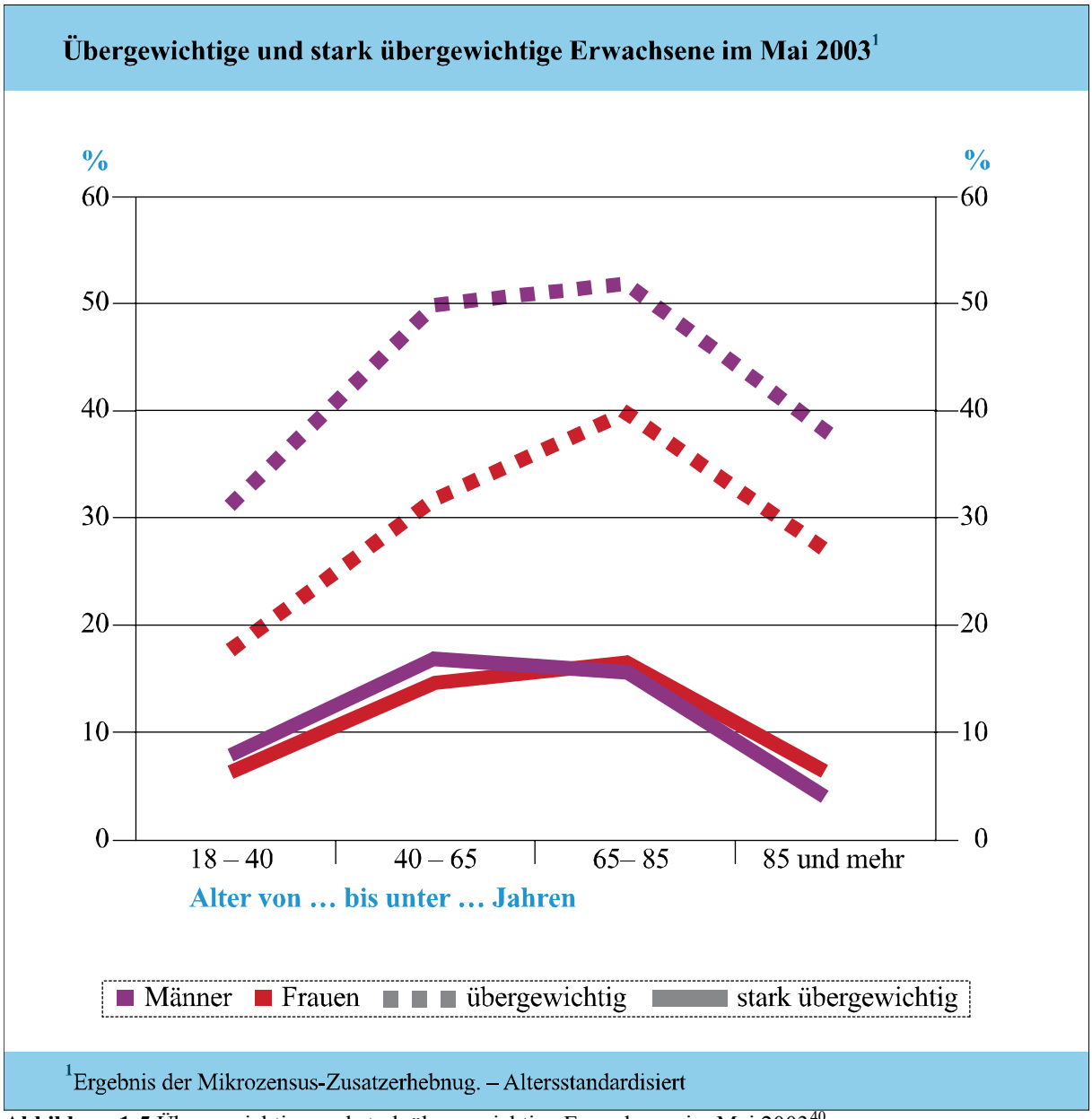

Abbildung 1-5 Übergewichtige und stark übergewichtige Erwachsene im Mai 2003[40]

1.1.6 | Volkswirtschaftliche Relevanz von chronischer Stressbelastung am Arbeitsplatz

Die Auszahlung von Erwerbsunfähigkeitsrenten des Jahres 2003 aus der gesetzlichen Rentenversicherung sind nach Diagnosegruppen in Abbildung 1-6 dargestellt.

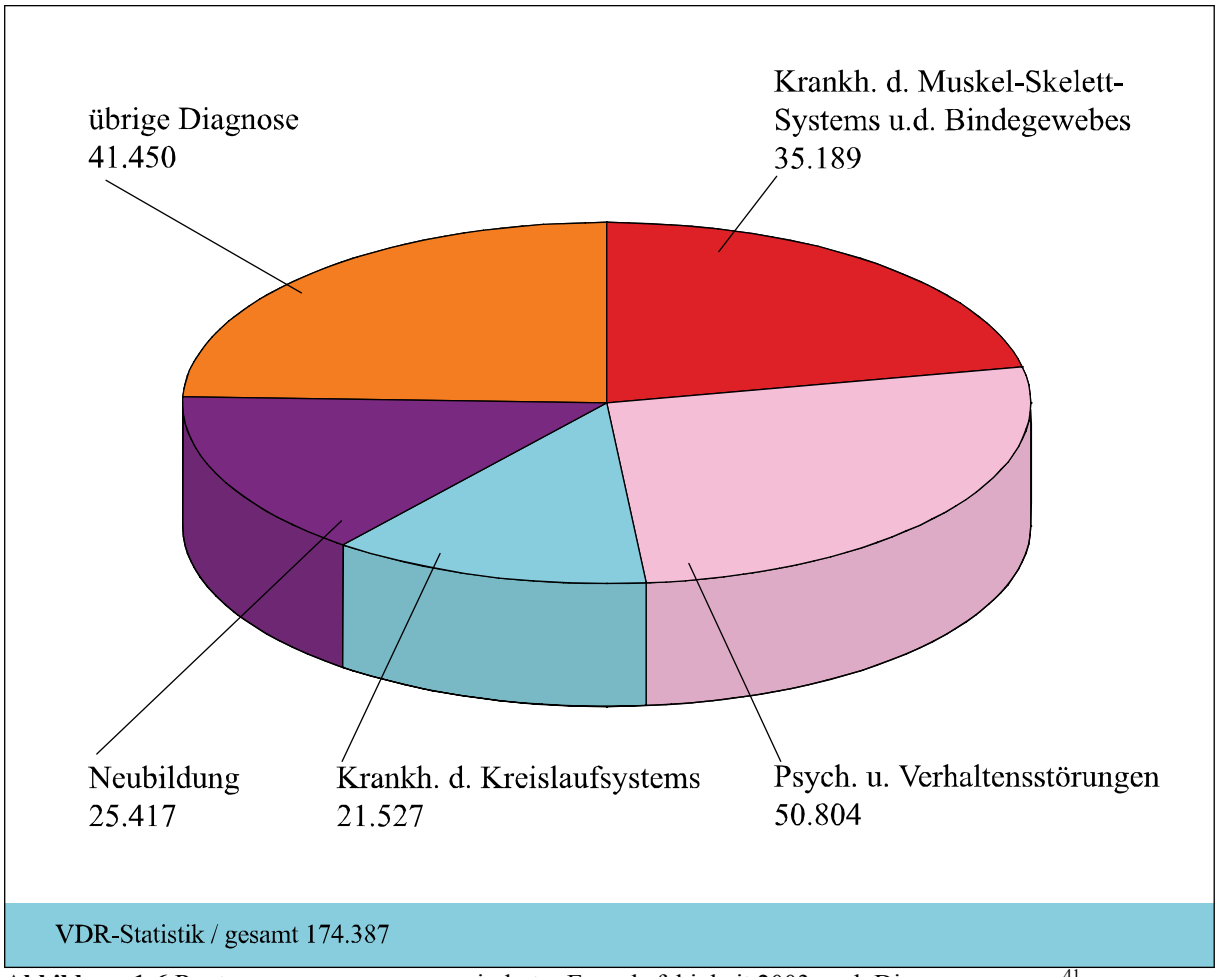

Abbildung 1-6 Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit 2003 nach Diagnosegruppen[41]

1.1.6.1 | Volkswirtschaftliche Kosten von Depressionen

Allein die unternehmerischen Kosten von Depressionen werden auf 3-4 % des Bruttoinlandsproduktes beziffert. Zwei Drittel dieser Kosten entfallen auf Produktivitätseinbußen durch verminderte Leistungsfähigkeit der Erkrankten und ein Drittel der Kosten entstehen durch die krankheitsbedingte Abwesenheit vom Arbeitsplatz[42]. In der Auswertung der Produktionsausfälle und Verlust an Bruttowertschöpfung nach Diagnosegruppen für das Jahr 2003, stehen psychische Erkrankungen und Verhaltensstörungen mit 45,54 Millionen Arbeitsunfähigkeitstagen und einem Produktionsausfall von 4,14 Milliarden Euro, an der Spitze der Ursachen für Produktionsausfälle[41]. Dem Themenheft zur Gesundheitsberichterstattung von 2006 ist zu entnehmen, dass die Arzneimittel-Verordnungen bei depressiven Erkrankungen einen Anteil von 80,6 % von allen Verordnungen von Arzneien für das Zentralnervensystem ausmachen[43]. Die WHO schätzt, dass Depressionen und koronare Herzkrankheiten, bis zum Jahr 2020

weltweit die führenden Ursachen für vorzeitigen Tod und durch Behinderung eingeschränkter Lebensjahre sein werden[44].

1.1.6.2 | Volkswirtschaftliche Kosten der Herz- und Kreislauferkrankungen

Die Herz-Kreislauf-Erkrankungen stehen mit 29,53 Millionen Arbeitsunfähigkeitstagen und einem Produktionsausfall von 2,69 Milliarden Euro auf Rang zwei der Statistik[41]. Das statistische Bundesamt beziffert die direkten Krankheitskosten für Herz- und Kreislauferkrankungen allein in der Altersgruppe der 15 bis 65 jährigen Männer im Jahr 2002 mit 6,6 Mrd. Euro[45].

1.1.6.3 | Volkswirtschaftliche Kosten durch Übergewicht

In den Industrienationen steigt der Anteil an übergewichtigen und stark übergewichtigen Menschen in der Bevölkerung. Die Kosten für die Behandlung der Auswirkungen des Übergewichts in Deutschland werden auf 25 Milliarden Euro jährlich geschätzt.[46]

1.2 | PSYCHONEUROIMMUNOLOGIE

Der entscheidende Nachweis, dass psychischer Stress eine direkte Wirkung auf das Immunsystem hat, gelang der Arbeitsgruppe um Bartrop[47]. Die 1977 im Lancet veröffentlichte Arbeit konnte bei 26 verwitweten Ehepartnern im Abstand von zwei und acht Wochen nach dem Ereignis eine verminderte Stimulation der T und B-Zellen feststellen, die nicht durch hormonelle Einflüsse zu interpretieren war.

Nachdem ein Zusammenhang zwischen psychischer Befindlichkeit und immunologischer Kompetenz immer offensichtlicher wurde, folgten im Rahmen der Psychoneuroimmunologie zahlreiche Untersuchungen zur Klärung der komplizierten Kommunikationswege dieser Kontrollinstanzen des Organismus.

Die Interleukine Interferon gamma (INFγ) und Interleukin 6 (IL-6) galten schon bald als Schlüsselsignale der Stressbelastung. Die Studien beschäftigten sich jedoch meist mit akuten Stresssituationen. Einige Autoren untersuchten die Auswirkungen von Stress auf die INFγ- und IL-6-Produktion am Tiermodell. Über die Auswirkungen von chronischem Stress auf die

intrazelluläre Expression beider Cytokine unter chronischer Stressbelastung am Arbeitsplatz gibt es keine Daten. Die Vorarbeiten lassen zwar einen Zusammenhang vermuten, ein entsprechendes Studiendesign zum Nachweis einer direkten Beziehung von Stress auf die intrazelluläre Cytokinexpression der Monozyten und Th1-Zellen erfolgte bisher nicht.

1.2.1 | Diagnostischer Einsatz von Cytokinbestimmungen

Es wurde zunächst angenommen, dass die Hauptaufgabe der Interleukine (lat.; inter, zwischen, griech.; leukos, weiß) in der Informationsvermittlung zwischen den weißen Blutkörperchen besteht. In späteren Studien stellte sich heraus, dass diese Botenstoffe nicht nur für die Signalübertragung zwischen den Leukozyten zuständig sind, sondern auch andere Zelltypen beeinflussen. Daraufhin wurde der Begriff Cytokine in die Nomenklatur eingeführt (griech.; kytos, Höhlung, Gefäß, für Zelle, griech.; kinein, bewegen). Im menschlichen Organismus produziert jede kernhaltige Zelle Cytokine. Die Botenstoffe können die Blut-Hirn-Schranke entweder im Rahmen von Entzündungs- und Umbauprozessen oder auch ohne pathologische Veränderungen passieren. Manche Cytokine gelangen entlang der Nervenbahnen ins Gehirn. Dieser schnelle Weg wird auch bei der Stress-Reaktion genutzt. Cytokine werden im Gehirn von Neuronen oder den Zellen des Versorgungs- und Stützgewebes synthetisiert. Im Tierversuch führte jede Manipulation, die das Zusammenspiel zwischen Immunsystem und Gehirn beeinflusste, zu einem immunologischen Ungleichgewicht[48,49].

In der Routinediagnostik haben sich vor allem IL-6, Interleukin 8 und Tumornekrosefaktor alpha etabliert. Für die Früherkennung überschießender Entzündungsreaktionen eignet sich vor allem IL-6. So kann z. B. bereits in den ersten Stunden nach der Geburt eine neonatale Sepsis durch den Anstieg von IL-6 mit hoher diagnostischer Sensitivität und Spezifität vorausgesagt werden. Ein Rückschluss auf eine spezifische Erkrankung ist aufgrund der Pleiotropie von IL-6 nicht möglich. Allerdings kann das Ausmaß einer Schädigung eingeschätzt werden. Bei chronischer Herzinsuffizienz werden erhöhte IL-6-Konzentrationen im Plasma gemessen. Die Qualität und Quantität der Cytokinproduktion hängt von der Zellart, der Differenzierungsphase und dem Aktivierungszustand der Zelle ab.

1.2.1.1 | Konzentrationsänderungen von IL-6 unter Stress

IL-6 wird von verschiedenen Zelltypen produziert. Hauptsyntheseort sind die aktivierten Monozyten im peripheren Blut. Die Zellen, stammen von einer pluripotenten Vorläuferzelle im Knochenmark ab und gehören mit einem Durchmesser von 12-20µm zu den größten Zellen des Blutsystems[50]. Sie haben eine Halbwertszeit von 17 bis 25 Stunden und verlassen das periphere Blut in Abhängigkeit von Entzündungsmediatoren. Diese vermitteln die Chemotaxis und Diapedese am Ort der Inflammation. Die Monozyten differenzieren nach dem Einwandern in die verschiedenen Organe zu Gewebsmakrophagen[51].

IL-6 gehört zu den pleiotropen Cytokinen, es beeinflusst die antigenspezifische Immunantwort und ist der Hauptmediator der Akut-Phase-Reaktion. Verschiedene Studien der letzten 10 Jahre untersuchten die Konzentrationsänderungen von Interleukinen unter Stress. Im Mittelpunkt standen hier die inflammatorischen Cytokine wie IL-1, IL-6, TNF α und Interferone.

Der Einfluss von Cytokinen auf die Psyche wurde bei der Behandlung des malignen Melanoms mit einer rekombinanten IL-2-Therapie deutlich. Bei 40 % der Patienten beobachtete man psychische Auffälligkeiten nach Therapiebeginn[52]. Nachdem sich ein Zusammenhang zwischen der psychischen Befindlichkeit und dem Immunsystem herstellen ließ wurden in den letzten 20 Jahren zahlreiche Untersuchungen zu dieser Thematik durchgeführt[53,54,55]. Bei depressiv Erkrankten fanden sich wiederholt erhöhte IL-6-Werte im Plasma[56,57]. In jüngeren Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass bereits geringe Änderungen von Cytokinkonzentrationen Einfluss auf die Stimmung und das Schlafverhalten haben[58,59].

Unter Stress kommt es durch die Regulierung der Cytokingenexpression in mononuklearen Zellen zu atherosklerotischen Veränderungen der Gefäßwände, wobei IL-6 eine entscheidende Rolle spielt. Der unter Stress zu messende Anstieg der IL-1β-Genexpression korreliert positiv mit der IL-6-Erhöhung und den kardiovaskulären Reaktionen[60]. Die Arbeitsgruppe von St. Pierre und Cantin[61] kam zu dem Ergebnis, dass hohe IL-6- und Fibrinogenwerte mit einem erhöhten Risiko für ischämische kardiale Erkrankungen verbunden sind und postulieren einen Entzündungs-Score, der hohe IL-6 und Fibrinogenkonzentrationen mit den übrigen kardiovaskulären Risikofaktoren kombiniert, um Patienten mit einem hohen Herzinfarktrisiko bereits im Vorfeld zu erkennen. In einer Untersuchung von 2.225 männlichen und weiblichen Studienteilnehmern, fanden Matteo Cesari et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen den IL-6 und CRP-Werten ihrer Probanden und den Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems[62]. Die Ergebnisse wurden von

Black, der die Rolle von IL-6 und CRP bei der Pathogenese der Atherosklerose untersuchte, bestätigt[63].

1.2.1.2 | Konzentrationsänderungen von INFγ unter Stress

Interferone werden nach chemischem Aufbau und Produktionsort in drei Gruppen unterteilt: Alpha-(Protein/Leukozyten), Beta-(Glycoprotein/Fibroblasten), Gamma-Interferone (Glycoprotein/T-Zellen). INFγ wird auch als Immuninterferon Typ II bezeichnet. Die Produktion erfolgt durch mitogen- oder antigenstimulierte Th1-Zellen und zytotoxische Zellen. Es unterscheidet sich von den beiden anderen Interferonen dadurch, dass es nicht direkt durch eine Virusinfektion induziert wird[64]. Das Cytokin stimuliert die Synthese von IL-1 und 2 und ist für die Induktion von Major Histocompatibility Complex MHC I und MHC II Molekülen verantwortlich[65]. Im Zusammenhang mit psychischer Belastung wurde von verschieden Autoren ein Anstieg der INFγ-Konzentration gemessen[66,67]. Keller et al. dagegen fanden in ihren Tiermodellen unter Stress erniedrigte INFγ-Konzentrationen im Plasma[68]. Zum gleichen Ergebnis kam die Arbeitsgruppe von Glaser et al. [69], die in ihren Untersuchungen die Plasma-INF-Werte von Studenten kurz vor dem Examen und an Tagen ohne Prüfungen bestimmten.

Bei depressiven Erkrankungen wurde ein Anstieg der INFγ-Werte gefunden[70]. Wang et al.[71] kamen in ihrer Untersuchung von Patienten mit koronarer Herzerkrankung zu dem Schluss, dass INFγ an der Pathogenese der koronaren Herzerkrankung beteiligt ist.

2 | ZIELSETZUNG

Die zunehmende Globalisierung und die damit verbundene ständige Drohung der Arbeitgeber die Produktion in Schwellen- und Entwicklungsländer zu verlagern, führen zu steigendem Konkurrenzdruck, Angst vor Arbeitsplatzverlust und einem erhöhten Risiko für stressbedingte Erkrankungen der Erwerbstätigen. Nach dem das Berufsleben einen erheblichen Teil der Lebenszeit absorbiert, werden Belastungen in diesem Bereich als besonders bedrohlich wahrgenommen. Im Hinblick auf die erheblichen volkswirtschaftlichen Kosten durch beruflichen Stress bedingte Erkrankungen erscheint es sinnvoll Früherkennungssysteme zu entwickeln, um das Risiko des Einzelnen abschätzen und stressbedingte Erkrankungen frühzeitig behandeln zu können.

Intrazelluläre Cytokinmessungen haben in psychoimmunologischen Untersuchungen bislang noch wenig Eingang gefunden. Zur Änderung der Cytokinproduktion der Monozyten unter chronischem Stress gibt es kaum Literatur und die Datenlage bezüglich der intrazellulären Expression von INFγ unter Stress ist begrenzt und widersprüchlich.

Die Arbeit sollte daher zur Beantwortung der Frage beitragen, ob chronische berufliche Stressbelastung, individuelle Stressreaktivität und mögliche Beanspruchungsfolgen von Stress wie psychosomatische Beschwerden, Depression oder Angst mit Veränderungen der intrazellulären Cytokinexpressionen von IL-6 und INFγ einhergehen.

Dazu wurde ein Kollektiv von unteren bis mittleren Führungskräften in der Industrieproduktion gewählt, die im Wesentlichen klinisch gesund waren, aber durch ihre Tätigkeit hohen beruflichen Anforderungen unterlagen.

3 | METHODEN UND MATERIAL

3.1 | STUDIENTEILNEHMER

Die Auswahl der Probanden erfolgte aus einer seit Januar 2006 in der MAN Nutzfahrzeuge AG München laufenden Studie der beiden Münchener Universitäten, zur Prävention stressbedingter Gesundheitsschäden[a]. Das Gesamtkollektiv umfasste 189 Studienteilnehmer. Untersucht werden sollte, ob ein präventives Stressbewältigungstraining die individuelle Stressbelastung einer Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant beeinflusst. Zielgruppe dieser auf drei Jahre angelegten randomisierten Studie sind die Meister, sowie die Bereichs- und Segmentleiter in der Produktion und Fertigung von Nutzfahrzeugen. Diese stehen im Rahmen ihrer Personal- und Organisationsverantwortung zwischen der mittleren Führungsebene und den Mitarbeitern der Fertigung. Neben der Personalführung der Werktätigen, sind die Studienteilnehmer in ihrem Segment für den reibungslosen Produktionsablauf in einer vorgegebenen Taktzeit verantwortlich.

Das Stressbewältigungstraining beruht auf dem Konzept des Gratifikationskrisen-Modells von Johannes Siegrist[72]. Die Studienteilnehmer wurden in eine Interventionsgruppe (IG) und einer Kontrollgruppe (CG) eingeteilt. Der Kontrollgruppe werden die Seminare zur Stressprävention 11 Monate nach Studienbeginn angeboten. Die Arbeitnehmerschulung zur Stressprävention erfolgt während der Arbeitszeit über zwei Tage im Umfang von 10 Doppelstunden. Innerhalb des ersten Jahres folgen zwei Auffrischungsseminare. Ziel der Intervention ist die Wahrnehmung von Stressbelastung zu verbessern und die Fähigkeit zur Entwicklung individueller Stressbewältigungsstrategien fördern. Durch die Einbeziehung der Vorgesetzten wird das Interventionsprogramm optimiert.

Die 71 Probanden der vorliegenden Arbeit wurden im Zeitraum vom Januar bis Mai 2006 untersucht. Im Rahmen der Eingangsuntersuchung wurden bestehende kardiovaskuläre Erkrankungen, chronisch entzündliche Prozesse, Leiden aus dem depressiven Formenkreis, Autoimmunerkrankungen, Stoffwechselerkrankungen sowie die Einnahme von Pharmaka und akute Infektionen ausgeschlossen.

[a] Institut und Poliklinik für Psychosomatische Medizin, Psychotherapie und Medizinische Psychologie der Technischen Universität München; Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin der Ludwig Maximilian Universität

Die Charakteristiken der untersuchten Stichprobe sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 dargestellt.

Stichprobenbeschreibung (n = 71)		n = 71	
1. Soziodemographische Merkmale		n	%
Alter (Jahre)	bis 29	5	7,0
	30 bis 39	24	33,8
	40 bis 49	28	39,4
	50 bis 59	13	18,3
	60 bis 69	1	1,4
	Range: 25 – 60 Jahre M (SD) 41,5 (8,4)		
Familienstand	mit Partner	63	88,7
	ohne Partner	8	11,3
Höchster Schulabschluss	Hauptschule	38	53,5
	Realschule	13	18,3
	Fachhochschulreife	7	9,9
	Abitur/Hochschulreife	13	18,3
Finanzielle Probleme	ja	3	4,2
Position bei MAN	Segmentleiter	26	36,6
	Stellvertreter	16	22,5
	Modulleiter	6	8,5
	andere	23	32,4
Durchschn.Wochen-arbeitszeit (Std.)	M (SD) 45,8 (5,1)		
Durchschn.Über-stundenzahl pro Mon.	M (SD) 2,3 (8,6)	12	16,9
	keine Überstunden	59	83,1

Tabelle 1 Stichprobenbeschreibung für die soziodemographischen Merkmale

Stichprobenbeschreibung (n = 71)		n = 71	
2. Gesundheitsvariablen / Gesamt		n	%
Rauchen	nein, nie geraucht	30	42,3
	nein, vor mehr als 1 Jahr aufgehört	22	31,0
	nein, in letzten 12 Monaten aufgehört	6	8,5
	ja	13	18,3
BMI kg/m²	M (SD) 27,6 (3,5)		
	<25	15	21
	25-30	42	59
	>30	14	20
Hypertonie	ja	16	22,5
Arbeitsausfall Tage letztes Jahr	0 Tage	45	63,4
	1 - 5 Tage	13	18,3
	6 - 15 Tage	9	12,7
	> 15 Tage	4	5,6
	M (SD) 3,71(9,7)		

Tabelle 2 Stichprobenbeschreibung für die Gesundheitsvariablen

3.2 | DATENERFASSUNG

Die klinische Eingangsuntersuchung zu Studienbeginn wurde von einer Ärztin des Instituts- und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin des Klinikum München, Innenstadt in den Räumen des Betriebsärztlichen Dienstes der MAN Nutzfahrzeuge AG München Karlsfeld durchgeführt. Die Datenerfassung schloss die Eigen- und Familienanamnese sowie eine eingehende Untersuchung der Herz-Kreislaufparameter, einschließlich der Anlage eines 24-Stunden-EKGs ein. Ergänzend erhielten die Probanden einen anamnestischen Fragebogen, in dem u. a. die Medikamentenanamnese, die Fehlzeiten in den letzten 12 Monaten und die Ernährungs- und Rauchgewohnheiten abgefragt wurden.

3.2.1 | Beschreibung der persönlichen Basisdaten und Risikofaktoren

3.2.1.1 | Body-Mass-Index (BMI)

Der Body-Mass-Index (BMI) wurde aus der gemessenen Körpergroße und des Körpergewichtes anhand nachfolgender Formel ermittelt. Körpergewicht (kg)/Körpergröße (m^2).

3.2.1.2 | Raucher

Als Raucher wurden diejenigen definiert, die bei Datenerhebung einen regelmäßigen Nikotingenuss angaben.

3.2.1.3 | Hypertonie

Als Hypertoniker wurden die Probanden definiert, die bei zweimaliger Messung im Rahmen der Eingangsuntersuchung Blutdruckwerte über 90 mmHg diastolisch und 140 mmHg systolisch zeigten. Die Messung erfolgte in liegender Position.

3.2.2 | Arbeitsbezogene Basisdaten

3.2.2.1 | Personalverantwortung

Die Bereichsleitung wird aus Segmentleitern, Stellvertretern, Modulleitern und anderen in der Personalverantwortung stehenden Mitarbeitern des mittleren Managements gebildet. Die Personalverantwortung unterscheidet sich je nach Position und liegt zwischen 6 und 300 Mitarbeitern.

3.2.2.2 | Arbeitsunfähigkeitstage

Bei der Erfassung der Arbeitsunfähigkeitstage wurden die von den Probanden sicher erinnerten Fehlzeiten in den letzten 12 Monaten zugrunde gelegt.

3.2.3 | Psychometrische Daten

Die Erhebung der psychometrischen Daten durch die gut validierten Fragebögen zum Stresserleben und der Stressreaktivität wurde unmittelbar nach der internistischen und kardiologischen Eingangsuntersuchung in den Räumen des betriebsärztlichen Dienstes des Automobilwerkes durchgeführt. Die Bearbeitung der Fragebögen durch die Probanden erfolgte in Anwesenheit eines Psychologen vom Institut und Poliklinik für Psychosomatische Medizin, Psychotherapie und Medizinische Psychologie der TU München. Den Studienteilnehmern wurden nachfolgend beschriebene psychometrische Teste zur Beantwortung vorgelegt.

3.2.3.1 | Stress-Reaktivitäts-Skala

Die Stressreaktivitätsskala (SRS) stellt den Zusammenhang zwischen Stressor und Stressreaktion her, und wird in der Studie als Hauptziel-Variable für die individuelle Stressanfälligkeit eingesetzt. Der 29 Punkte umfassende Fragebogen ermittelt die Dauer und das Ausmaß der Stressantwort, die der Proband typischerweise in einer Belastungssituation zeigt und beschreibt insgesamt sechs belastungsspezifische Stressreaktivitäten (Stressreaktivität bei Arbeitsbelastung, sozialen Konflikten, sozialer Bewertung, Misserfolg, in der Vorbereitungsphase, in der Post-Stress-Phase). Die Auswertung erfolgt computergestützt mit Normtabellen. Der Cronbachs alpha als Reliabilitätsskala wird mit <0,80 angegeben[73].

3.2.3.2 | Screening Skala für chronischen Stress (SSCS) aus dem Trierer Inventar zum chronischen Stress

Der SSCS aus dem Trierer Inventar zum chronischen Stress ist ein standardisierter Fragebogen, zur Diagnostik unterschiedlicher Formen von chronischem Stresserleben[15]. Die Probanden werden angehalten, sich bei der Bearbeitung des Testes an die Erfahrungen der letzten drei Monate zu erinnern. Der psychometrische Test definiert neun verschiedene Formen von Stresserleben, die in sog. Stressskalen zusammengefasst werden: Arbeitsüberlastung, soziale Überlastung, Überforderung bei der Arbeit, Mangel an sozialer Anerkennung, Unzufriedenheit mit der Arbeit, soziale Spannungen, Leistungsdruck bei der Arbeit, Leistungsdruck im Rahmen der Kommunikation mit Arbeitskollegen, soziale Isolation. Nachdem die Neigung, auf Anforderungen mit Sorge zu reagieren unterschiedlich ist und sich auf jedes Stresserleben auswirkt, wird in dem Fragebogen zusätzlich die Besorgnisneigung einer Person erhoben. In der Studie wurde eine modifizierte Kurzversion mit 12 Fragen eingesetzt. Die Auswertung erfolgt durch Aufsummieren der Punktwerte (0 bis 4) für jede Stressskala. Je höher der Wert, desto chronischer ist der Stress auf der jeweiligen Dimension. Der Cronbachs alpha wird mit einem Wert von 0,87 angegeben[74].

3.2.3.3 | Effort-Reward-Imbalance Questionnaire

Die Messung der beruflichen Gratifikationskrise erfolgt durch den Effort-Reward-Imbalance Questionnaire[21]. Dieser Fragebogen stellt die Gleichgewichte oder Ungleichgewichte zwischen der Arbeitsverausgabung des Beschäftigten und der erfahrenen bzw. zu erwartenden Belohnung (Bezahlung, Aufstiegschancen, Arbeitsplatzsicherheit, Wertschätzung) dar.

Daneben werden Erkenntnisse über die Verhaltens- und Bewältigungsmuster im Hinblick auf die Arbeitsanforderungen, d. h. die Verausgabungsneigung des Einzelnen, gewonnen. Der Test umfasst 17 Fragen und wird durch 6 Fragen zur beruflichen Verausgabungsneigung, dem Overcommitment, ergänzt. Durch die Bildung eines Quotienten aus den Summenwerten der beiden Skalen (Verausgabung und Belohnung) werden die Daten ausgewertet[75]. Mit einem Cronbachs alpha von < 0,70 hat der Test eine gute Reliabilität[76].

3.2.3.4 | Hospital Anxiety and Depression Scale

Beim Hospital Anxiety (HADS) handelt es sich um ein Standardverfahren zum Screening, sowie zur Verlaufsdokumentation von Angst und Depressivität. Es werden alternierend sieben mögliche Ausprägungen ängstlicher und depressiver Symptomatik angeboten. Diese sind so formuliert, dass Symptome, die Ausdruck einer somatischen Erkrankung sind, von psychischen Störungen differenziert werden können. Die Auswertung erfolgt durch Aufsummieren der einzelnen Punktwerte. Die Testreliabiltität nach Cronbachs alpha wird mit 0,80-0,81 angegeben[77].

3.3 | BESTIMMUNG VON INTERFERON GAMMA UND INTERLEUKIN 6

Die Abnahme der Blutproben (BP) erfolgte am Tag nach der Eingangsuntersuchung unter Berücksichtigung zirkadianer Veränderungen[78] zwischen 7.00 und 8.00 Uhr mit dem Butterfly-Blutennahmesystem in NH4-Heparin Sarstedt Monovetten® im Betriebsmedizinischen Dienst der MAN. Die Probanden wurden gebeten zwölf Stunden vor der Blutentnahme nichts zu essen, zu trinken und nicht zu rauchen. Die BP wurden innerhalb einer Stunde nach der Entnahme in das nephrologische Forschungslabor der Technischen Universität München gebracht. Um Temperaturschwankungen, die möglicherweise Auswirkungen auf die cytokinexprimierenden Zellen haben könnten auszuschließen, wurden die BP in Thermobehältern transportiert und nach Eintreffen im Labor sofort stimuliert und anschließend inkubiert (3.3.1). Um eine Kontamination der BP zu vermeiden, wurden alle dargestellten Arbeitsschritte in der Sterilbank durchgeführt.
Die Bestimmung von C-Reaktiven Protein, Fibrinogen und des Low Density Lipoprotein (LDL) sowie des High Density Lipoprotein erfolgten im Zentrallabor des Klinikums der Ludwig-Maximillian-Universität München.

3.3.1 | In vitro Stimulation der Cytokinproduktion

Die Stimulierbarkeit der Zellen in vitro ist Indikator für den Aktivierungszustand der Zellpopulation. Die Cytokinexpression der Monozyten (IL-6) und Th1-Zellen (INFγ) wurde nach Stimulation der Zellen im Vollblut bestimmt.
Jeweils 500 µl der BP wurden nach Zugabe von 500 µl RPMI 1640 Nährmedium (Biochrom Pharma, Berlin) mit 5 % fötalem Kälberserum (Sera Plus PAN Biotech, Aidenbach), in drei Wells einer 24-Well-Zellkulturplatte verteilt. Aus der BP des ersten Wells sollte der Anteil an INFγ- und IL-6-exprimierenden Zellen ohne Stimulierung bestimmt werden. Durch Zugabe von 25 µl (500 µg/ml) Lipopolysaccarid (LPS: Echerichia Coli Endotoxin, Bio Whittaker A Cambrex Company, Walkersville) im zweiten Well erfolgte die Stimulation der Monozyten für die spätere Analyse der IL-6-Expression. Mit 10 µl (1 µg/ml) Ionomycin und 10 µl (10 ng/ml) Phorbol12-Myristat13-Acetat, (beides Sigma Aldrich, Poole,UK), wurden die Th1-Zellen im dritten Well für die Messung der INFγ-Werte stimuliert. Alle Blutproben wurden 4 Stunden bei 37ºC und einem CO_2-Anteil von 5 % und einer Luftfeuchtigkeit von 95% inkubiert (Heracell Inkubator, Kendo Laboratory Products GmbH, Hanau). Die Zugabe von 10 µl (10 µg /ml) Brefeldin A (Sigma Aldrich, Poole UK) nach einer Stunde Inkubation, blockierte die Exkretion der Zellen.

3.3.2 | Färbung der Blutproben

Für die immunologische Phänotypisierung mittels Durchflusszytometrie (3.3.3) sind die in Tabelle 3 aufgeführten Antikörper für die Färbung der IL-6 und INFγ-exprimierenden Zellen verwendet worden. Die Oberflächenfärbung der Monozyten erfolgte durch spezifische gegen das Oberflächenantigen (CD14) gerichtete CD14-Antikörper. Durch den Einsatz von CD4-Antikörpern, die gegen das CD4-Oberflächengen der Th1-Zellen gerichtet sind, wurden die Th1-Zellen gefärbt.

Antikörper	Immunogen	Klon/Spezies	Fluorochrom	Emissions-spektrum
CD 3 Beckman Coulter Marseille	T-Zellen (gesamt)	UCHT1/Maus	R Phycoerythrin-Texas Red®-X EDC	613 nm
CD 45 Biosciences Pharmingen	Leukozyten	HI 30/Maus	R-Phycoerythrin (PE)	575 nm
CD 4 Caltag Bayshore Blvd Burlingame	T-Helfer-Zellen	S 3.5/Maus	Fluoresceiniso-thiocyanat (FITC)	525 nm
CD 14 Bioscience Pharmingen	Monozyten	M5E2/Maus	FITC	525 nm
INFγ Beckmann Coulter Marseille	T-Lymphozyten	45.15/Maus	FITC	525 nm
IL-6 Bioscience Pharmingen Monozyten	Monozyten	MQ2-6A3/Maus	PE	575 nm
IgG 2 a Beckmann Coulter	Isotypkontrolle	U7.27/Maus	PE	575 nm
IgG 1 Beckmann Coulter	Isotypkontrolle	679.1Mc7/Maus	FITC	525 nm
IgG 1	Isotypkontrolle	schwere Kette/Maus	Tri-Color®	667 nm

Tabelle 3 Für die Zellfärbung verwendete Antikörper und Isotypkontrollen (Das Anregungsspektrum aller Antikörper liegt bei 488 nm)

	Tube	Fluoreszenzmarkierungen		
		FITC	PE	EDC
Kompensation	1	Kontrolle	Kontrolle	Kontrolle
	2	CD 4	--	--
	3	--	CD 45	--
	4			CD 45
Isotypkontrolle	5	IgG 1	IgG 2a	IgG 1
Färbung der stimulierten Th-1 Zellen	6	INFγ	CD 4	CD 3
	7	INFγ	CD 4	CD 3
	8	INFγ	CD 4	CD 3
Färbung der stimulierten Monozyten	9	CD 14	IL-6	CD 45
	10	CD 14	IL-6	CD 45
	11	CD 14	IL-6	CD 45
Färbung der unstimulierten Th-1 Zellen	12	INFγ	CD 4	CD 3
Färbung der unstimulierten Monozyten	13	CD 14	IL-6	CD 45

Tabelle 4 Pipettierschema der vorgelegten Antikörper

Die vorgelegten Antikörper (ohne IL-6- und INFγ-Antikörper) wurden mit 100 µl der in vitro stimulierten Zellen (3.3.1) vermischt und unter Lichtabschluss und Raumtemperatur 15 Minuten inkubiert. Um die Oberflächenfärbung durch die Antikörper und ihre Fluoreszenz zu erhalten wurden die Zellen im nächsten Schritt mit 100 µl formaldehydhaltigem Reagenz fixiert (Reagenz A des FIX & PERM Cell-Permebilisation-Kit, Bio Research GmbH, Austria). Nach einer Inkubation von 15 Minuten im Dunklen und Raumtemperatur wurde jeder Probe 4 ml Phosphate Buffered Sialine (PBS,Biochrom, AG Berlin) hinzugefügt, 5 Minuten bei 1.200 rpm zentrifugiert und danach die Überstände abgesaugt. Zur Permeabilisierung der Zellmembran wurden nach kurzem Vortexen 100µl Reagenz B des FIX & PERM Kits in die Röhrchen pipettiert und jetzt 10 µl fluorochrommarkierte IL 6- und INFγ-Antikörper (siehe Pipettierschema) zugegeben. Die Proben wurden 15 Minuten, vor Lichteinstrahlung geschützt und bei Raumtemperatur inkubiert. Durch Zugabe von 4 ml PBS und Zentrifugation bei 1.200 rpm für 5 Minuten und Absaugen des Überstandes, wurden die überschüssigen Antikörper entfernt. Abschließend erfolgte die Fixierung der Zellen durch Zugabe von 300 µl Paraformaldehyd (1%).

3.3.3 | Prinzip der Durchflusszytometrie

Das Durchflusszytometer (FACS, Fluorescence Aktivation Cell Sorter) ermöglicht eine genaue Auswertung von fluoreszenzmarkierten Zellen. Für die Antikörpermarkierung der Zellen wurden die in Tabelle 3 genannten Fluoreszenzfarbstoffe mit unterschiedlichen spektralen Eigenschaften verwendet. Diese werden durch monochromatisches Licht bei 488 nm (Argonlaser) angeregt. Die emittierten Fluoreszenzspektren überlagern sich partiell, so dass bei der Messung jeweils eine Kompensation notwendig ist. Die Analyse erfolgt durch eine Lasertechnik, wobei die nach vorwärts gerichtete Lichtstreuung (forward scatter) die Größe der Zellen bestimmt und der side scatter, eine Lichtstreuung im rechten Winkel zum forward scatter, die intrazelluläre Granularität und Membranstruktur der Zellen erfasst. Durch das Setzen eines Gates wird die zu untersuchende Zellpopulation von den übrigen Zellen abgegrenzt. Das FACS analysiert in einem kurzen Zeitraum mehrere Tausend Zellen und wertet die Daten der Messungen computergestützt aus. Unspezifische Bindungen der markierten Antikörper, Hintergrundfärbungen sowie mögliche Eigenfluoreszenzen der Zellen verfälschen das Messergebnis und müssen mit den Isotypkontrollen detektiert werden. Die Fluoreszenzspektren der eingesetzten Fluorochrome (EDC, FITC, PE) überlagern sich partiell. Durch eine elektronische Kompensation ist eine Diskriminierung der Fluoreszenzen möglich. Die Kompensation für die Messungen der INFγ- und IL-6-Expression erfolgte an jedem Messtag mit der ersten zu messenden Probe, so dass pro Messdurchgang vier zusätzliche Proben (siehe Pipettierschema) im FACS (Beckmann Coulter Epics XL MCL, Expo 32 ACC, Krefeld) bestimmt wurden. In jedem Messgang erfolgte die Isotypkontrolle mit monoklonalen Antikörpern (Maus oder Ratte) aus der gleichen Spezies und Fluorochrommarkierung wie die INFγ- und IL-6-Antikörper. Die zu messende Zellzahl der durchgeführten Cytokinbestimmung wurde auf 30.000 festgelegt und die Mittelwerte der Dreifachbestimmungen mit den biometrischen und psychometrischen Daten in Beziehung gesetzt. Die Darstellung der Messergebnisse erfolgte für jede Messung in einem Kontourgraph.

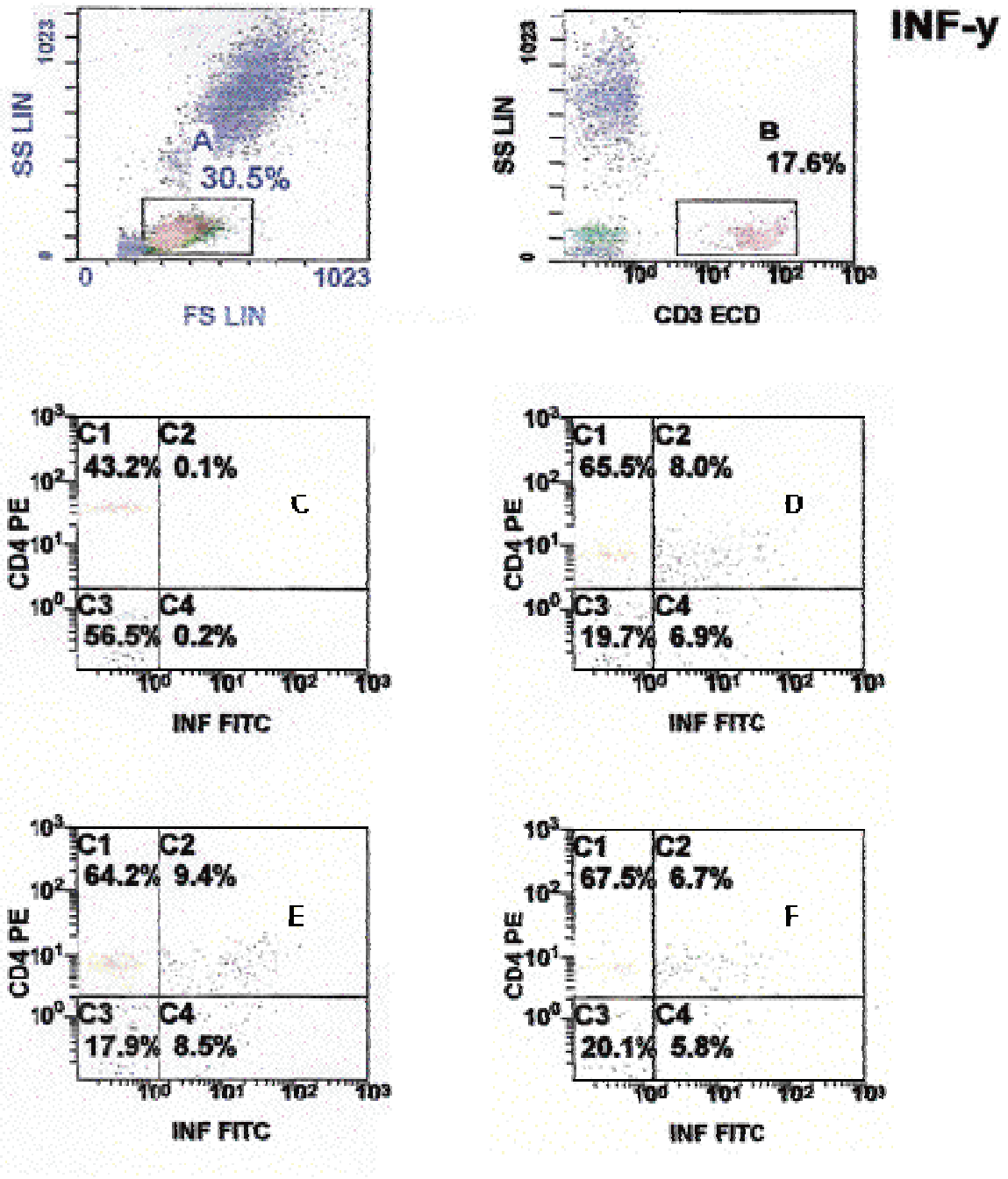

Abbildung 3-1 INFγ-Kontourgraph aus eigenen Messungen

A Darstellung aller Zellen im forward scatter (FS) und side scatter (SS)
B Darstellung der T-Lymphozytenpopulation im Gate
C Unstimulierte Proben
D – F Stimulierte Proben
In den Graphen C bis F sind im Kompartiment C 1 die T-Lymphozyten die kein INFγ exprimieren dargestellt. In C 2 sind die INFγ exprimierenden Th1-Zellen, in C3 sind Zellen die werder CD4 noch INFγ positiv sind. Im Sektor C 4 sind Zellen, die INFγ-Fluoreszenz zeigen aber keine T-Lymphozyten sind (unspezifische Bindung).

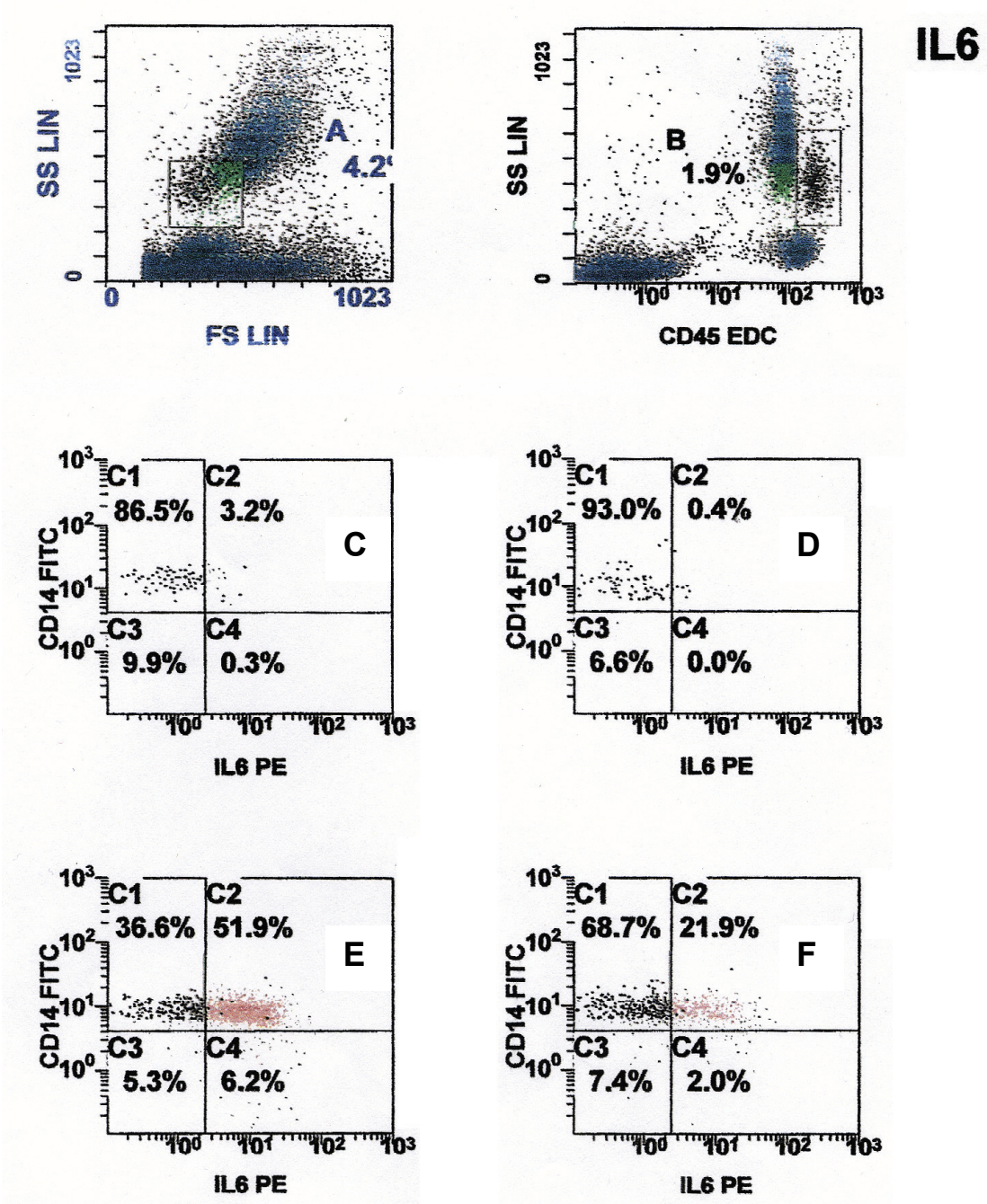

Abbildung 3-2 IL-6-Kontourgraph aus eigenen Messungen

A Darstellung aller Zellen im forward scatter (FS) und side scatter (SS)
B Darstellung der Monozyten im Gate
C Unstimulierte Proben
D – F Stimulierte Proben

In den Graphen C bis F sind im Compartiment C 1 die Monozyten, die kein IL6 exprimieren dargestellt. Im Sektor C2 sind die IL-6 exprimierenden Monozyten, in C3 sind Zellen die werder CD14 noch IL-6 positiv sind. Im Sektor C 4 sind Zellen, die eine IL-6-Fluoreszenz zeigen aber keine Monozyten sind (unspezifische Bindung).

Die Berechnung der tatsächlichen Anzahl stimulierter Monozyten erfolgte anhand der im Kontourgraph dargestellten Prozentanteile und der aus dem Blutbild der Probanden ermittelten Anzahl der Monozyten pro µl, nach folgender Formel:

$$\frac{C2}{(C1 + C 2)} \times 100 \times N \text{ Monozyten/µl Blut} = N \text{ stimulierte Monozyten/ µl Blut}$$

Der Prozentanteil der stimulierten Monozyten und Th1-Zellen, sowie der Quotient IL-6/INFγ und die berechnete Anzahl der stimulierten Monozyten wurde mit den in Tabelle 5 aufgelisteten Parametern korreliert.

Persönliche Basisdaten	**Arbeitsbezogene Basisdaten**	**Laborparameter**	**Risikofaktoren**	**Psychometrische Daten**
• Alter • höchster Bildungs-abschluss	• Anzahl der Arbeitsunfähig keitszeiten in den letzen 12 Monaten • Personalverant-wortlichkeit	• C-Reaktives-Protein • Fibrinogen • Quotient LDL/HDL	• BMI • Rauchgewohn-heiten • Blutdruck-werte der Eingangs-untersuchung	• SCCS • SRS • HADS Angst • HADS Depression • ERI

Tabelle 5 Darstellung der Korrelationsparameter

3.4 | STATISTISCHE AUSWERTUNG

Für die vorliegende Stichprobe wurden Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) der Psychodiagnostischen- und Stressvariablen berechnet und die Stressbelastung des Kollektivs im Vergleich zu Norm- bzw. Vergleichsdaten beschrieben. Die Verteilungen der Monozyten und Th1-Zell-Variablen wurden zunächst graphisch dargestellt und mittels gebräuchlicher statistischer Kennwerte (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum) beschrieben. Zur Prüfung der Fragestellung, ob sich Subgruppen finden lassen, die sich hinsichtlich der Ausprägung der Monozyten- bzw. Th1-Zell-Variablen unterscheiden, wurden die persönlichen und arbeitsbezogenen Basisdaten, Laborparameter und psychometrischen Variablen sowie die Monozyten- und Th1-Zell-Variablen dichotomisiert. Die IL-6-, INFγ-, Monozyten-Werte und die Quotienten aus IL-6 und INFγ wurden am Median dichotomisiert, d. h. 50 % der Fälle liegen in der Gruppe mit niedrigen Messwerten und 50 % liegen in der Gruppe mit hohen Messwerten. Des Gleichen wurden die 15 in Tabelle 5 genannten Variablen am Median in 2 Gruppen geteilt. Mittels Chi^2-Test (asymptotische Signifikanz; 2-seitig) wurde geprüft, ob sich die Gruppen hinsichtlich der Cytokinexpression unterscheiden. Die entsprechenden p-Werte sind in einer Übersichtstabelle (Tabelle 8) dargestellt. P-Werte <0,05 wurden als signifikant betrachtet. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS (Version 12) durch das Institut für Psychosomatische Medizin, Psychotherapie und Medizinische Psychologie der TU München.

4 | ERGEBNISSE

4.1 | AUSWERTUNG DER STRESSBELASTUNG FÜR DAS KOLLEKTIV

Die Auswertung der psychometrischen Teste für die Stichprobe ist in Tabelle 6 dargestellt:

Skala	**Psychometrischer Test**	Wert der Gruppe n = 71 **M (SD)**
Chronischer Stress	**SSCS = Globalmaß für chronischen Stress** Personen mit hohen/niedrigen Werten fühlen sich häufig/selten besorgt überlastet, überfordert, nicht anerkannt. Der durchschnittliche Wert beträgt 14,37.	**17,1 (6,8)**
Stress-Reaktivität	**SRS = Stress-Reaktivitäts-Skala** Werte ab 70 zeigen eine überdurchschnittliche Stressbelastung an.	1 Proband >70
Ängste	**HADS = Angst und Depressionsfragebogen** Werte zwischen 8 und 10 gelten als Hinweis für Angst, Werte über 10 als behandlungsbedürftig.	**6,1 (2,9)** 15 Probanden >8 keiner > 10
Depressivität	**HADS = Angst und Depressionsfragebogen** Werte zwischen 8 und 10 gelten als Hinweis für Depressivität, Werte über 10 als behandlungsbedürftig.	**4,3 (3,1)** 7 Probanden > 8 keiner > 10
Berufliches Gleichgewicht: Leistung versus Belohnung	**ERI = Effort-Reward-Imbalance** Werte zw. 0,54 und 1,00 deuten auf Ausgewogenheit zwischen Leistung und Belohnung hin; Werte unter 0,54 stehen für hohe Zu-friedenheit, Werte über 1 zeigen ein Un-gleichgewicht zwischen hoher Leistung und geringer Belohnung.	**0,76 (0,24)** 10 Probanden <0,54 54 Probanden 0,54-1,00 7 Probanden >1,00

Tabelle 6 Auswertung der einzelnen psychometrischen Teste für die Stichprobe

4.2 | VERTEILUNGEN DER MESSWERTE

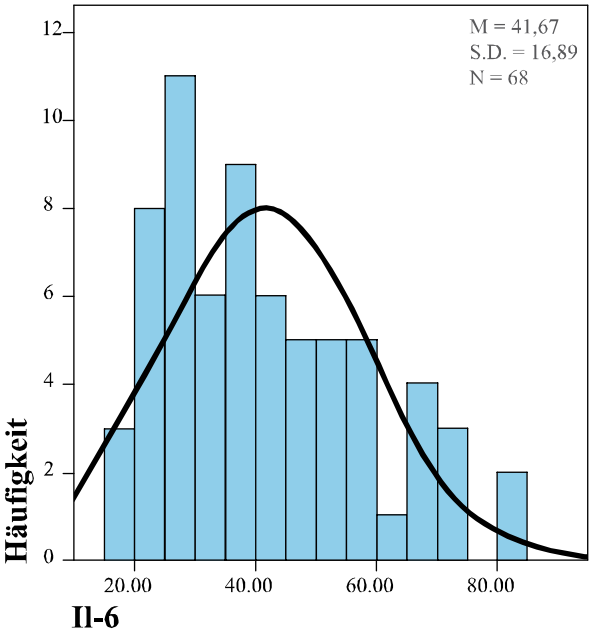

Abbildung 4-1 Normalverteilung der IL-6-Werte der stimulierten Monozyten

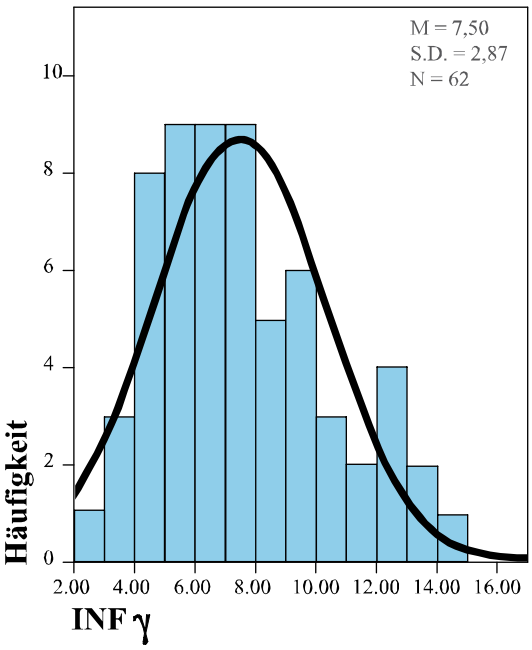

Abbildung 4-2 Normalverteilung der INFγ-Werte der stimulierten Th1-Zellen

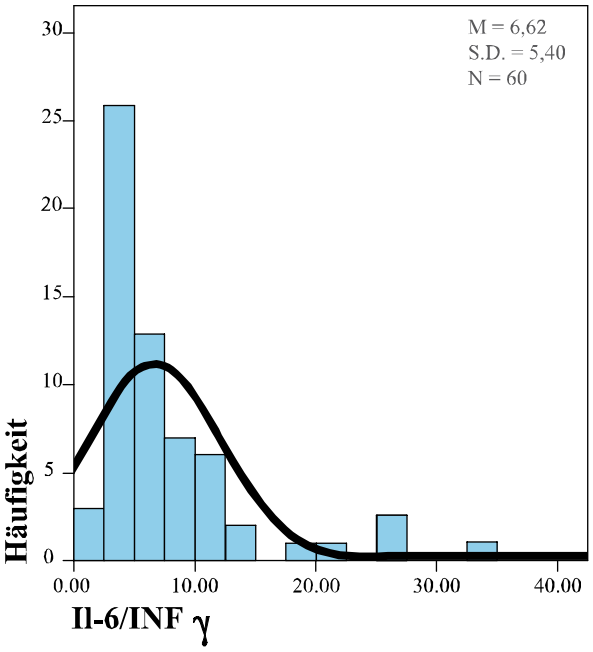

Abbildung 4-3 Normalverteilung des Quotienten IL-6/INFγ

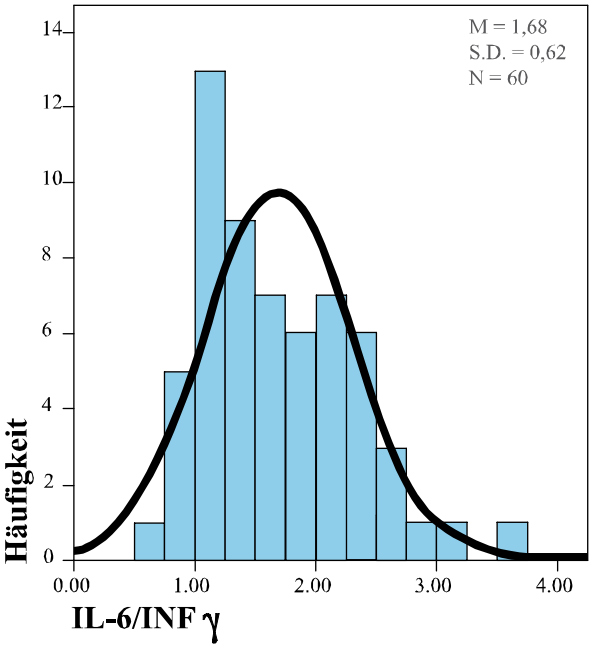

Abbildung 4-4 Normalverteilung des Logarithmus IL-6/INFγ

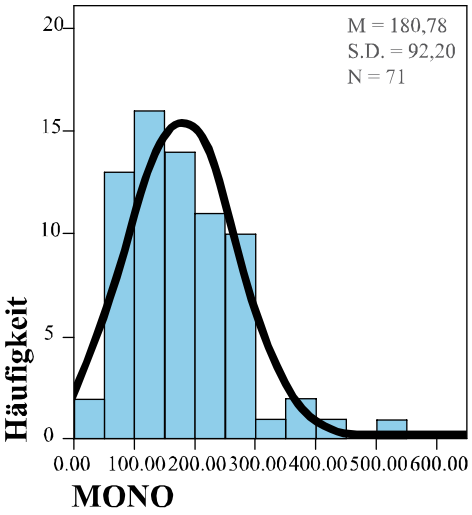

Abbildung 4-5 Normalverteilung der Anzahl der stimulierten Monozyten

4.3 | DARSTELLUNG DER MESSDATEN VOR UND NACH MONOZYTEN- UND TH1-ZELLEN-STIMULATION

Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, Minima und Maxima der IL-6- und INFγ-Messwerte vor und nach der Stimulation der Monozyten und Th1-Zellen sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

		IL-6 unstimuliert	IL-6 stimuliert	INFγ unstimuliert	INFγ stimuliert	Quot IL-6/INFγ	stimulierte Monozyten pro µl
N	Gültig	66	68	63	62	59	68
	Fehlend	5	3	8	9	11	3
Mittelwert		1,87	41,67	0,31	7,50	6,14	181
Median		0,64	38,21	0,12	7,05	5,23	161
Standardabweichung		2,73	16,89	0,34	2,87	3,95	88
Minimum		0	16,81	0	2,30	1,73	56
Maximum		9,1	80,75	1,4	14,80	20,8	533

Tabelle 7 Darstellung der Messwerte nach Mittelwerten, Median, Standardabweichung, Minima und Maxima

4.4 | ÜBERSICHT ÜBER DIE ASYMPTOTISCHEN SIGNIFIKANZEN IN DER STICHPROBE

In Tabelle 8 ist die statistische Auswertung der persönlichen Basisdaten und Risikofaktoren, der arbeitsbezogenen Basisdaten, sowie derLaborparameter und psychometrischen Daten zusammengefasst. Signifikante Zusammenhänge wurden in der Übersicht fett gedruckt und in den Kreuztabellen 9 und 10 im Einzelnen dargestellt.

Test	INFγ	IL-6	IL-6/INFγ	Anzahl stimulierter Monozyten
Persönliche Basisdaten				
Alter	0,637	0,100	0,463	0,612
höchster Bildungsabschluß	0,499	0,564	0,943	0,460
Risikofaktoren				
BMI	0,394	0,224	0,090	0,934
Rauchgewohnheiten	0,145	0,123	0,222	0,965
Blutdruckwerte der Eingangsuntersuchung	0,614	0,944	0,614	0,128
Arbeitsbezogene Basisdaten				
Arbeitsunfähigkeitstage in den letzten 12 Monaten	0,065	0,629	0,260	0,714
Personalverantwortung	0,950	0,566	0,623	0,491
Laborparameter				
CRP	0,671	0,704	0,197	0,280
Fibr	0,309	0,628	0,605	0,723
LDL/HDL	0,610	0,225	0,301	0,718
Psychometrische Daten				
HADS Angst	0,093	**0,015**	0,559	0,855
HADS Depression	0,199	0,056	0,519	0,957
SSCS Gesamtscore	0,277	1,000	**0,028**	0,144
SRS Summenwert	0,596	0,798	0,058	0,276
ERI	0,361	0,114	0,238	0,462

Tabelle 8 Auswahl der asymptotischen Signifikanzen im Chi-Quadrat-Test nach Pearson. Die korrelierenden Variablen der Stichprobe sind fett gedruckt**.**

4.5 | KREUZTABELLEN

Der Mittelwert der INFγ-Werte vor der Stimulation der Th1-Zellen mit PMA/IONO lag bei 0,31 ± 0,34 und stieg nach Stimulation auf 7,5 ± 2,87. Die Auswertungen der INFγ-Messungen mit den persönlichen Basisdaten, den arbeitsbezogenen Basisdaten, den Laborparametern und den Risikofaktoren ergab keine signifikante Korrelation. Gleiches gilt für die Auswertung der INFγ-Werte mit den psychometrischen Daten. Die Stimulation der Monozyten mit LPS, zeigte einen Mittelwert von 41,7%. Bei den unstimulierten Monozyten wurde ein Mittelwert von 1,87 ± 2,73 gemessen. Die ermittelten prozentualen Anteile der IL-6 Expression der unstimulierten Monozyten zeigten mit den persönlichen Basisdaten, den arbeitsbezogenen Basisdaten, den Laborparametern und den Risikofaktoren keine signifikanten Korrelationen.

Die Auswertung des HADS, dem Fragebogen zur Selbstbeurteilung von Angst- und Depressivität, ergab in der Subskala Angst eine asymptotische Signifikanz zwischen niedriger Angstneigung und hoher IL-6-Expression der stimulierten Monozyten.

	Il-6st niedrig		Il-6st hoch		Asymptotische Signifikanz
Angst	n	%	n	%	(2-seitig)
niedrig	15	40,8	29	59,2	
hoch	19	73,7	5	26,3	0,015

Tabelle 9 Chi-Quadrat-Test für die Subskala Angst des HADS und der IL-6-Werte der stimulierten Monozyten

In der Hauptskala des SSCS korrelieren hohe IL6/INFγ-Quotienten mit hoher Stressbelastung.

	Il-6 INFγ niedrig		Il-6 INFγ hoch		Asymptotische Signifikanz
sgcs	n	%	n	%	(2-seitig)
niedrig	24	60,0	16	40,0	
hoch	6	30,0	14	70,0	0,028

Tabelle 10 Chi-Quadrat-Test für die Hauptskala SSCS mit dem IL-6/INFγ-Quotienten der stimulierten Th1-Zellen und stimulierten Monozyten

5 | DISKUSSION

5.1 | ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Die Auswirkung von Stress und psychischer Belastung auf die Plasmakonzentration verschiedener Cytokine waren Gegenstand zahlreicher Studien der Psychoimmunologie[79,80,81]. In der vorliegenden Arbeit wurde durch die intrazelluläre Bestimmung der INFγ-Expression der Th1-Zellen und IL-6-Expression der Monozyten, also unter Berücksichtigung der Herkunft der Cytokine, der Einfluss von subjektiv empfundenem Stress auf die intrazelluläre Cytokinproduktion untersucht. Die Auswahl der 71 Probanden erfolgte im Zeitraum von Januar bis Mai 2006 aus einer vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Studie zur Prävention stressbedingter Gesundheitsschäden im Fertigungswerk der MAN Nutzfahrzeuge AG München. Die Studie schloss insgesamt 189 in Personal- und Organisationsverantwortung stehende Mitarbeiter des mittleren Management ein. Diese bilden die Schnittstelle zwischen der Führungsebene und den Angestellten in der Montage und Fertigung und stehen damit unmittelbar in der Verantwortung, wenn die Produktion durch technische oder personelle Probleme nicht in der vorgegebenen Taktzeit erfolgt. Die individuelle Stressbelastung der Studienteilnehmer wurde mit psychometrischen Tests gemessen, die in zahlreichen publizierten Studien validiert und klinisch eingesetzt wurden.

Während sich bei den intrazellulär gemessenen INFγ-Werten dieser Arbeit keine signifikanten stressinduzierten Veränderungen nachweisen ließen, zeigten die Probanden im Vergleich zu den Vorarbeiten eine reduzierte Stimulierbarkeit der Monozyten und damit verbunden eine deutlich niedrigere IL-6-Expression. Des Weiteren fand sich eine asymptotische Signifikanz zwischen hoher Angstneigung und niedrigen IL-6-Werten(19 Probanden) und ein hoher IL-6/INFγ- Quotient korrelierte signifikant mit hohem chronischen Stress (14 Probanden).

5.2 | DISKUSSION DER METHODEN

5.2.1 | Fragebogeninstrument

Die Fragebögen zur Bestimmung der individuellen Stressbelastung, wurden so gewählt, dass sowohl die individuelle Stressanfälligkeit, das Stresserleben, sowie Ängstlichkeit und

Depressivität des Einzelnen in die Untersuchung einflossen. Die ausgewählten Teste erlaubten eine umfassende Abbildung des Stresserlebens der Studienteilnehmer.
Der Einsatz von standardisierten Fragebögen gibt eine persönliche Einschätzung des Probanden wieder und ist eine subjektive Aussage zu einem bestimmten Zeitpunkt in einem vorgegebenen Kontext. Diese wird von der individuellen Grundstruktur wie Ängstlichkeit, Depressivität und Neurotizismus bestimmt. Die als Folgen der Stressbelastung definierten Störungen können damit auch Ursache für dieselbe sein. Gibt der Proband eine hohe Stressbelastung an, so könnte dieses Erleben auf der Basis einer bereits vorhandenen psychomotorischen Verlangsamung im Rahmen einer manifesten depressiven Erkrankung entstanden sein. Die Kausalitätsumkehr lässt sich mit zahlreichen abgefragten Variablen durchführen. Vor diesem Hintergrund ist es schwer, die vor der Stressbelastung bereits vorhandene Persönlichkeitsstruktur von der tatsächlichen Stressbelastung abzugrenzen.
Der Fragebogen als Messinstrument erlaubt die Abfrage einer Vielzahl von Informationen, die bei den Befragten zu einer Verunsicherung über die Sicherheit ihrer Daten vor dem Zugriff des Arbeitgebers und damit zu einer eingeschränkten Motivation für die Bearbeitung der Fragebögen geführt haben könnte.
Zur Studienoptimierung wäre eine Untersuchung über Stabilität des Hierarchiesystems, in dem die Stressbelastung gemessen wird sinnvoll. Dietrich von Holst[82] hat sich in jahrelangen Studien mit der Auswirkung von instabilen Hierarchien und dem damit verbundenen Stress auf das Immunsystem befasst. Die Bestimmung dieser Variablen könnte auch der wiederholten Forderung nach Objektivierung der Daten aus Fragenbogenerhebungen gerecht werden.

5.2.2 | Bestimmung der Cytokinexpression mit dem Durchflusszytometer

Durch die intrazelluläre Bestimmung von IL-6 in den Monozyten und INFγ in den Th1-Zellen wurden für die vorliegende Arbeit zwei Cytokine ausgewählt, die in zahlreichen Vorarbeiten zur Stressforschung Eingang fanden. Meist wurde die Cytokinexpression mittels ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) im Plasma bestimmt. Im ELISA kann ein Durchschnittswert der Cytokinexpression aller, das jeweilige Cytokin produzierender, Zellen gemessen werden. Die Isolierung der Monozyten für die ELISA-Bestimmung führt meist zu einer Aktivierung der Monozyten und damit zu einer Verfälschung des Messergebnisses. Die in dieser Arbeit angewandte FACS-Analyse hat den Vorteil, dass die Fehlerquote, die durch

die Aufbereitung der Zellen in anderen Messverfahren entsteht, entfällt. Sie ermöglicht die Identifizierung der Monozyten und Th1-Zellen aus dem peripheren Blut und die intrazelluläre Messung der Cytokinexpression in der jeweiligen Zellpopulation. Während für die zytometrische Bestimmung der IL-6-Expression und der Messung des Cytokins mit ELISA im Plasma eine Vergleichbarkeit dieser Studie mit den Vorarbeiten angenommen werden kann[83], gibt es in der Literatur keine Daten über die Vergleichbarkeit von Studien, die INFγ im Plasma durch ELISA gemessen haben und denen, die eine intrazelluläre INFγ-Expression mit FACS bestimmten. Aus Voruntersuchungen ist bekannt, dass die Cytokinproduktion ein dynamischer Prozess ist und in der Messphase zahlreichen Einflussfaktoren unterliegt. Unter diesem Aspekt wurden in dieser Arbeit jeweils drei Messungen durchgeführt und der Mittelwert der Cytokinbestimmungen für die Auswertung verwendet. Bei bekannter zirkadianer Rhythmik und hormoneller Beeinflussung der Cytokinexpression wurden nur männliche Probanden in die Studie aufgenommen und die Blutabnahmen erfolgten immer zwischen 7.00 und 8.00 Uhr. Des Weiteren wurden die Probanden gebeten bei der Blutentnahme nüchtern zu sein.

Eine Optimierung des Studiendesigns könnte durch die Erstellung einer Dosis-Wirkungskurve von LPS zur Klärung der Frage, welchen Einfluß die eingesetzte hohe LPS-Konzentration auf die intrazelluläre Expression von IL-6 im Vergleich zu den Vorarbeiten hatte, erreicht werden.

Zur besseren Akzeptanz der Studie wurde von den Studienleitern auf die Bestimmung der Laborparameter verzichtet, die einen Rückschluss auf den Alkoholkonsum der Probanden ermöglichen könnten. Dieser hat jedoch einen erheblichen Einfluß auf die Cytokinexpression[84,85], so dass entsprechende Laborparameter in nachfolgenden Studien aufgenommen werden sollten.

5.3 | AUSWERTUNG DER INFγ-EXPRESSION DER STIMULIERTEN TH1-ZELLEN

Der Prozentanteil der INFγ exprimierenden Th1-Zellen nach Stimulation, lag mit einem Mittelwert von 7,5 $\pm$ 2,87 im Bereich der Referenzwerte anderer Arbeiten. Methe et al.[86] und Goebel et al.[13] bestimmten die INFγ-Expression der stimulierten Th1-Lymphozyten ihrer

Probanden mit dem Durchflusszytometer. Die Mittelwerte ihrer Messungen lagen bei 7,8% ± 3,6% (Methe et al.) bzw. 8% (Goebel et al.). Die Datenlage bezüglich der Änderungen von INFγ-Konzentrationen im Plasma bzw. der intrazellulär gemessenen INFγ-Anteile nach Stimulation unter chronischer Stressexposition ist nicht einheitlich. Sonnenfeld et al.[87] untersuchten die INFγ-Werte von Probanden nach 131 Tagen Isolation und stellten erhöhte Konzentrationen im Plasma fest. Den Ergebnissen widerspricht die Arbeit von Dekaris et al., die bei ehemaligen Kriegsgefangenen, die durch die Traumatisierungen des Krieges einer chronischen psychischen Belastung ausgesetzt sind[88]. Im Vergleich zur Kontrollgruppe fanden sich bei den stressbelasteten Probanden verminderte plasmatische INFγ-Werte. Die Arbeitsgruppe um Glaser et al.[89] untersuchte den Zusammenhang zwischen chronischem Stress von pflegenden Angehörigen und intrazellulärer INFγ-Expression. Sie kamen zu dem Ergebnis das chronischer Stress keinen Einfluss auf die INFγ-Produktion hat. Die vorliegende Arbeit würde diesem Ergebnis entsprechen.

In verschiedenen Studien wurden die Immunparameter von Examenskandidaten untersucht. Demnach scheinen die Belastungen, der Prüfungsvorbereitung und das Examensereignis an sich, vermehrt mit einer Suppression zellulärer Immunfunktionen einher zu gehen. Kiecolt-Glaser et al.[90] fanden in diesem Zusammenhang erniedrigte INFγ-Plasmakonzentrationen unter Prüfungsstress. Die Ergebnisse wurden von anderen Arbeitsgruppen bestätigt, die ebenfalls eine Verminderung der induzierten T-Zellreaktivität und INFγ-Produktion vor und nach Prüfungsbelastungen im Plasma nachweisen konnten[91,92]. Im Gegensatz dazu stellten Uchakin et al.[93] bei der intrazellulären Bestimmung der INFγ-Expression keine Veränderungen unter lang andauerndem Prüfungsstress fest. Dieses Ergebnis entspricht der Arbeit von Glaser et al.[89] und der vorliegenden Arbeit. In den drei letztgenannten Untersuchungen wurden die INFγ-Werte intrazellulär bestimmt, während in den anderen Studien die Plasma-Konzentrationen gemessen wurden. Ob die Methoden ursächlich für die verschiedenen Resultate sind, muss offen bleiben, da die Datenlage für eine verlässliche Aussage nicht ausreichend ist.

Uneinheitlich sind auch die Ergebnisse bei Veränderungen der plasmatischen Konzentration von INFγ in der Depressionsforschung. So berichten einige Autoren von erhöhten INFγ-Werten[94,95], während andere Arbeiten eine verminderte INFγ-Werte angeben[96,97]. Da alle Cytokinbestimmungen in den zitierten Studien mit ELISA durchgeführt wurden, könnte auch hier die unterschiedliche Methodik für die Diskrepanz der Ergebnisse zur vorliegenden Studie diskutiert werden. Die differierenden Ergebnisse könnten auch durch eine unterschiedliche körperliche Aktivität der Probanden bedingt sein, die mit der depressiven Erkrankung häufig

assoziiert ist. Einen Hinweis darauf bieten die Resultate von Venjatraman und Fernandes[98]. Diese untersuchten die Cytokin-Spiegel von Probanden in Abhängigkeit von Alter und körperlicher Aktivität und konnten feststellen, dass die aktiveren Probanden höhere INFγ-Werte nach Stimulation aufwiesen, als die weniger aktive Kontrollgruppe. Die Studienteilnehmer der vorliegenden Untersuchung sind im Rahmen ihrer Tätigkeit auch physisch gefordert, so dass man analog zur o. g. Studie einen Anstieg der INFγ-Werte erwartet hätte. Der ausgebliebene Anstieg der INFγ-Expression trotz körperlicher Belastung der Probanden, steht möglicherweise im Zusammenhang mit der Übergewichtigkeit der Teilnehmer (79%) dieser Studie (Tabelle 2). In einer im März 2007 veröffentlichten Studie konnten Fontana et al.[99] nachweisen, dass die intrazelluläre INFγ-Produktion nach Stimulation bei Adipositas signifikant suprimiert wird.

Die Frage ob die unterschiedlichen Meßmethoden für die verschiedenen Resultate verantwortlich sind könnte geklärt werden, indem im gleichen Studienprotokoll die INFγ-Expression durch FACS-Analyse, als auch im ELISA aus dem Plasma bestimmt wird. Die intrazellulär gemessenen INFγ-Werte der vorliegenden Arbeit lassen allein keine stressinduzierten Veränderungen erkennen.

5.4 | AUSWERTUNG DER IL-6-EXPRESSION NACH MONOZYTEN-STIMULATION

Die Monozyten-Stimulation der vorliegenden Arbeit liegt mit einem Wert von 41,7 % deutlich unter den Werten anderer Autoren (Tabelle 11).

Autor	Eingesetzte LPS-Konzentration in µg/ml	Inkubationszeit in h	IL-6-Werte in %
Bueno C. et al.	0,1	6	98,0
Starkie et al.	1,0	4	72,6
Rhind et al.	1,0	4	66,0
Eigene Messung	12,5	4	41,7

Tabelle 11 Messwerte anderer Autoren nach Monozyten-Stimulation
(Bueno C. et al.[100] Rhind et al.[101] Starkie et al.[102])

Als Erklärung für die Unterschiede in der Stimulierbarkeit der Monozyten im Vergleich zu den in der Literatur angegeben Werten, können verschiedene Einflussfaktoren diskutiert werden. Der geringe Stimulationswert von 41,7% muss, da nur bei wenigen Probanden ein chronischer Stress nachgewiesen werden konnte, auf versuchs- oder umweltbedingte Einflüsse zurückzuführen sein. Die in dieser Arbeit verwendete LPS-Konzentrationen (12,5µg/ml) lag deutlich über den in der Literatur angegebenen Werten. Es ist denkbar, dass durch die hohe Konzentration an LPS das LPS bindende Protein nahezu vollständig abgesättigt wurde und die Bindung an das membranständige CD14 behindert und/oder die Ablösung vom CD14-Rezeptor erschwert wurde. Durch diesen Mechanismus könnte die Signaltransduktion gehemmt und damit eine Monozyten-Stimulation limitiert worden sein. Dieser Mechanismus wäre mit der bei Enzymen bekannten Substrathemmung vergleichbar. Abbildung 5-1 zeigt die Beziehung zwischen den stimulierten Monozyten und der von den Autoren eingesetzte LPS-Konzentration. Der Kurvenverlauf lässt auf eine Hemmkinetik 1. Ordnung schließen.

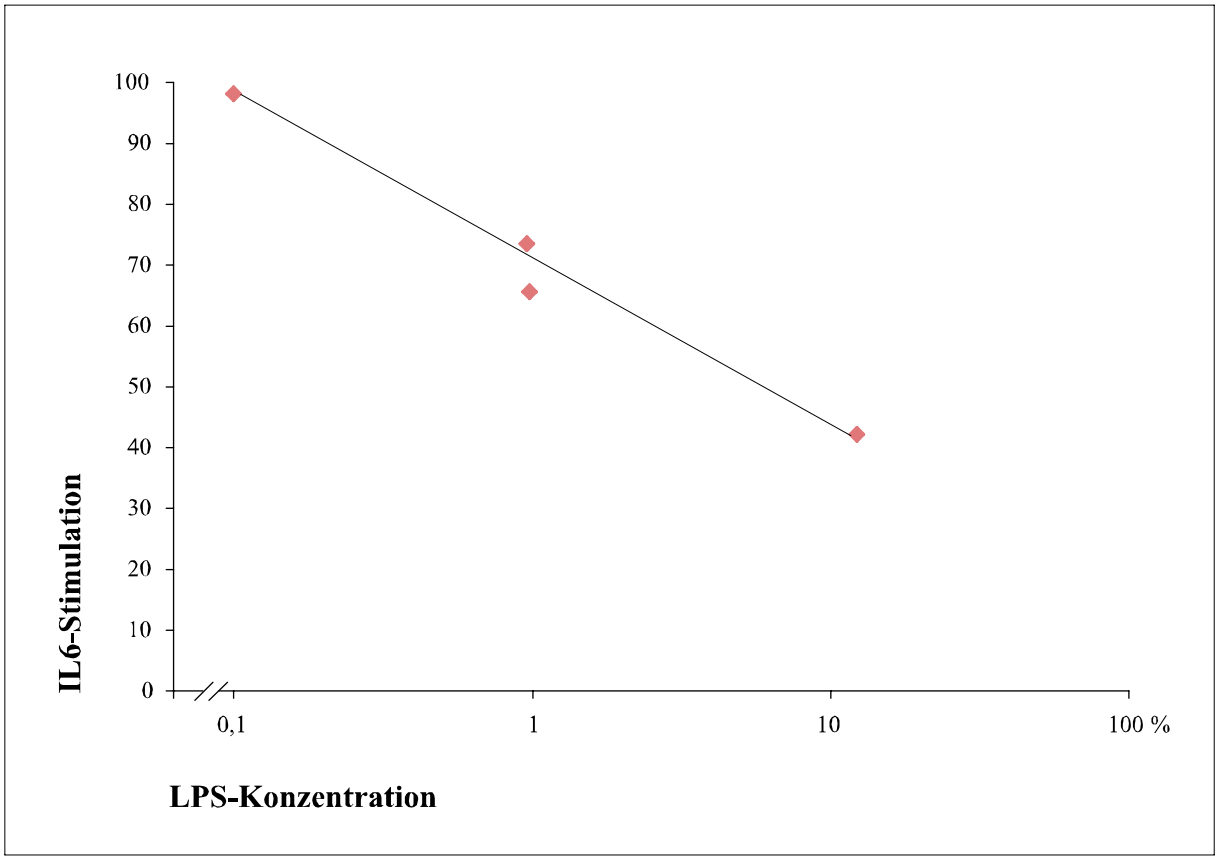

Abbildung 5-1 Abhängigkeit der Monozytenstimulation von der LPS-Konzentration

Diese Hypothese ließe sich im Labor überprüfen, indem das Blut eines Probanden unter gleichen Bedingungen mit verschiedenen LPS- Konzentrationen (100 ng – 50 µg/ml) stimuliert wird.

Zu den zytometrischen Bestimmungen der IL-6-Expression von Monozyten beim Menschen unter Stress ist die Datenlage gering und beschränkt sich meist auf akute Stresssituationen. Die Änderungen der Plasmakonzentrationen von IL-6 unter chronischer Stressbelastung werden von den Forschern unterschiedlich angegeben. Die Arbeitsgruppe um Wirtz et al.[103] untersuchte die IL-6-Plasmakonzentrationen von Industriearbeitern und fand keine Änderungen der IL-6-Expression zwischen der Versuchs- und Kontrollgruppe. Im Gegensatz dazu beschreiben Yudkin et al.[104] in ihrer Übersicht zur Rolle von IL-6 bei der Pathogenese von koronaren Herzerkrankungen eine erhöhte IL-6-Produktion unter Stress.

Der Einfluss von Katecholaminen auf die IL-6 – Produktion wird ebenfalls kontrovers diskutiert. Geht man davon aus, dass die Probanden unter chronischem Stress einer erhöhten Katecholaminausschüttung ausgesetzt sind, entspräche die reduzierte Stimulierbarkeit der Monozyten in der vorliegenden Arbeit den Resultaten von Izeboud et al.[105] und der Arbeitsgruppe um Van der Poll[106], die einen inhibierenden Effekt von Katecholaminen auf die IL-6-Expression fanden, während Rhind et al.[101] zu dem Ergebnis kamen, dass Katecholamine eine erhöhte IL-6-Expression auslösen.
Die IL-6-Werte von depressiven Patienten sind in zahlreichen Studien untersucht worden, wobei sich eine Tendenz zu erhöhter IL-6-Expression fand[56,107,108,109]. Fünfzehn Probanden der vorliegenden Arbeit und damit ein Anteil von 21,1% zeigen in der Auswertung der Subskala Angst des HADS eine erhöhte Ängstlichkeit. In der vorliegenden Studie korrelierte eine hohe Angstneigung im Gegensatz zu den in der Literatur[56,57] angegebenen Daten mit niedrigen intrazellulären IL-6-Werten. Eine Erklärung hierfür könnte in der Unklarheit über die Herkunft des IL-6 bei der Messung im Plasma liegen. Außer von Monozyten wird IL-6 von Adipodozyten, Makrophagen, Fibroblasten, Endothelzellen und Th2-Zellen exprimiert. Es wäre denkbar, dass die erhöhte IL-6-Plasmakonzentration in den zitierten Studien nicht durch die IL-6-Produktion der Monozyten verursacht wurde, sondern andere Zellen in diesem Zusammenhang eine größere Bedeutung haben. Bei der Interpretation der Messdaten muss zudem berücksichtigt werden, dass sich die Ausprägung der depressiven Ängstlichkeit in den zitierten Studien deutlich von der durch den HADS gemessene Ängstlichkeit der MAN-Studie unterscheidet. Die zitierten Studien befassten sich mit Patienten, die an einer Major

Depression leiden und liegen in der Auswertung des HADS bei Werten über 10 (Tabelle). In diesem Stadium sind die Betroffenen jedoch in der Regel nicht mehr arbeitsfähig, so dass die Stimulationswerte der vorliegenden Arbeit entsprechend zu beurteilen sind.

Das gleichzeitige Auftreten von erhöhten Werten für C-Reaktives-Protein und Fibrinogen gemeinsam mit hohen IL-6-Plasmakonzentrationen, gilt als Marker für das kardiovaskuläre Risiko. CRP, Fibrinogen und IL-6 sind streng mit dem entzündlichen Prozess assoziiert, der zum Metabolischen Syndrom, und ischämischer Herzerkrankung führt[110,111]. Bei den MAN Probanden wurden weder signifikant erhöhte CRP-Werte noch erhöhte Fibrinogenkonzentrationen gefunden. Ein besonderes Risiko für kardivaskuläre Erkrankungen ist aus den gemessenen niedrigen IL-6-Werten nicht abzuleiten und diese lassen keine stressinduzierte Änderung der IL-6-Expression der Monozyten erkennen.

5.5 | AUSWERTUNG DER KORRELATIONEN ZWISCHEN DEM QUOTIENTEN IL-6/INFγ

Für die erweiterte Auswertung der Ergebnisse wurde der Quotient aus den beiden gemessenen Cytokinen gebildet. In Abbildung 5-2 sind die bestimmten Prozentanteile der stimulierten Zellen (T-Zellen und Monozyten) gegen den Quotienten von IL-6 und INFγ aufgetragen worden.

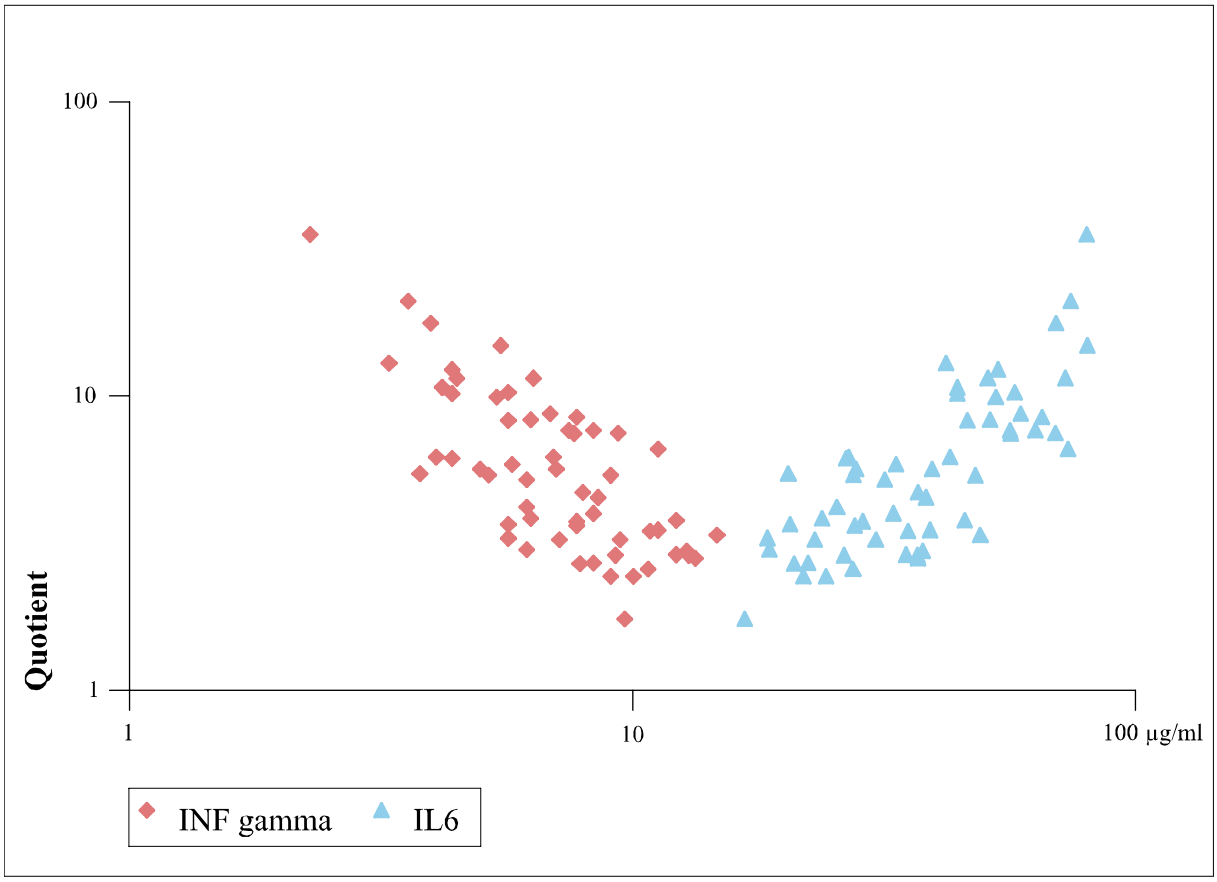

Abbildung 5-2 Doppeltlogarithmische Darstellung der bestimmten INFγ- und IL-6-Werte gegen den Quotienten IL-6/INFγ

In der Labormedizin werden häufig Quotienten von zwei abhängigen Laborparametern, die für sich allein wenig Aussagekraft hätten, gebildet. So wird z. B. bei der Beurteilung des kardiovaskulären Risikos durch hohe Cholesterinwerte der Quotient aus LDL/HDL eingesetzt und in der Abschätzung des Leberparenchymschadens korreliert der de Ritis-Quotient (GOT/GPT) mit dem Umfang der Leberzellschädigung. Vergleichbare Studien für die Auswertung des Quotienten von IL-6/INFγ finden sich in der Literatur nicht. Die gebildeten Quotienten korrelierten mit der Hauptskala des SSCS, dem psychometrischen Test für die

Erfassung des chronischen Stresserlebens. Dabei zeigte sich bei hoher subjektiv empfundener Stressbelastung eine Beziehung zu hohen IL-6/INFγ-Quotienten. Die Auswertung des SSCS für die Stichprobe ergab mit einem Wert von 17,1 eine überdurchschnittliche subjektive chronische Stressbelastung. Dabei fand sich in der Auswertung mit den IL-6- und INFγ-Werten keine Korrelation. Die gefundene Korrelation zwischen subjektiver Stressbelastung der Probanden mit dem Quotienten der beiden untersuchten Cytokine ist vor dem Hintergrund der vorausgegangen Diskussion der Studienergebnisse nicht befriedigend erklärbar. Die gefundenen Korrelationen könnten auch rein zufällig entstanden sein. Statistiker verweisen in diesem Zusammenhang gerne auf das Beispiel der Korrelation zwischen dem Rückgang der Geburtenrate und der schwindenden Anzahl von Störchen[b]. Nachdem in der doppelt logarithmischen Auftragung eine Beziehung der beiden Cytokine darstellbar ist, könnte der Quotient aus IL-6/INFγ in einer Folgestudie noch einmal Beachtung finden.

[b] Die kausale Beziehung zwischen Geburten und Störchen liegt lediglich in der Industrialisierung. Diese führt zum einen zur Vernichtung von Lebensräumen für die Störche und zum anderen sind die materiellen Angebote für die potentiellen Eltern attraktiver, als die mühevolle und teure Erziehung eines Kindes. Das Problem ist nicht die Statistik als solche, sondern die Interpretation derselben.

6 | ZUSAMMENFASSUNG

Die Globalisierung und der damit verbundene wachsende Konkurrenzdruck auf dem Weltmarkt hat zu einer erheblichen Zunahme der Stressbelastung am Arbeitsplatz geführt. Der Anstieg von Erkrankungen aus dem depressiven Formenkreis sowie der Zunahme von Herz- und Kreislauferkrankungen bei Erwerbstätigen unter chronischer Stressbelastung ist von erheblicher volkswirtschaftlicher Relevanz.

In einer Stichprobe von 71 Teilnehmern aus einer randomisierten Interventionsstudie zur Prävention stressbedingter Gesundheitsschäden in einem Industriebetrieb, wurde die intrazelluläre Expression von IL-6 der Monozyten und INFγ der Th1-Zellen im Durchflusszytometer, bestimmt. Die gemessenen Prozentanteile der Cytokine sind mit den persönlichen und arbeitsbezogenen Basisdaten, den Laborparametern, und verschiedenen psychometrischen Tests zum Stresserleben und den Stressfolgen, in Beziehung gesetzt worden. Die Auswertung der psychometrischen Teste zeigte in der Bewertung des Globalmaßes für chronischen Stress im Vergleich zu Kontrollkollektiven eine überdurchschnittliche Belastung der Stichprobe. Diese korrelierte mit hohen IL-6/INFγ-Quotienten. Eine signifikante Korrelation fand sich auch zwischen hoher IL-6-Expression der Monozyten mit niedriger Angstneigung in der Subskala des Fragebogens für Angst und Depression. Die Stimulationsfähigkeit der Monozyten war im Vergleich zu den Literaturangaben deutlich reduziert, wobei die eingesetzten unterschiedlichen LPS-Konzentrationen bei der Stimulation diskutiert wurden.

Die INFγ-Werte korrelierten mit keiner der genannten Variablen. Das Ergebnis entspricht anderen Untersuchungen, in denen die INFγ-Werte durch intrazelluläre Messungen bestimmt wurden.

Zusammenfassend lassen die Ergebnisse dieser Arbeit keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Stressbelastung der Probanden und der intrazellulären Cytokinproduktion erkennen.

7 | LITERATURVERZEICHNIS

[1] Zimbardo P., Gesundheit Stress und Bewältigungsstrategien, Hoppe-Graf S., Keller B., Engel I. (Hrsg.), Zimbardo – Psychologie 1995;567-603
[2] Brockhaus Enzyklopädie in 20 Bänden, F. A. Brockhaus 1973;18:226-227
[3] Seyle H., Stress – Lebensregeln vom Entdecker des Stress-Syndroms, Rowohlt Verlag Reinbek 1977
[4] Hüther G., Der Traum vom stressfreien Leben, Spektrum der Wissenschaft Dossier Stress 1999;6-11
[5] Ader R., Cohen N., Behaviorally conditioned immunsupression, Psychosom Med 1975;37:333-340
[6] Flores C.,M., Hernandez M.C., Hargreaves K.M. et al., Restraint stress-induced elevations in plasma corticosterone and beta-endorphin are not accompanied by alterations in immune function, J Neuroimmun 1990;28:219:225
[7] Tokarski J., Wrona D., Piskorzynska M. et al., The influence of immobilization stress on natural killer cytotoxic activity in halothane subceptible and resistant pigs, Vet Immun Immunopath 1992;31:371-376
[8] Zhou D., Kusnecov A.W., Shurin M.R. et al., Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin 6: relationship to the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis, Endocrinologie 1993;133:2523-2530
[9] Hennig J., Psychoneuroimmunologie – Verhaltens- und Befindenseinflüsse auf das Immunsystem bei Gesundheit und Krankheit, Reihe Gesundheitspsychologie, Bd.9 Krohne H.W., Schmidt L., Netter P., Schwarzer R. (Hrsg.), Hogrefe Verlag für Psychologie Göttingen 1998;32:149
[10] Ader R., Cohen N., CNS-immune system interaktions:conditioning phenomena, Behav Brain Scien 1985;8:379-394
[11] Giang D.W., Goddman A. D., Schiffer R.B. et al., Conditioning of cyclophosphamide-induced leukopenia in humans, J Neuropsych Clin Neuroscience 1996;8:194-201
[12] Buske-Kirschbaum A., Kirschbaum C., Stierle H. et al., Conditioned increas of natural killer cell activity (NKCA) in humans, Psychosom Med 1994;54:123-132
[13] Goebel M.U., Trebst A.E., Steiner J. et al., Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans, FASEB J 2002;16:1869-1873
[14] Siegrist J., Adverse health effects of high effort – low reward conditions at work, J Occup Health Psychol 1996;1:27-43
[15] Schulz P., Schlotz W., Trierer Inventar zur Erfassung von chronischen Stress (TICS): Zahlenkonstruktion, statistische Überprüfung und Validierung der Skala Arbeitsüberlastung; Diagnostica 1999;45:8-19
[16] Tewes U., Konzepte der Psychologie, Schedlowski M., Tewes U., (Eds.) Psychoneuroimmunologie, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, Berlin, Oxford 1996;107:133
[17] Europäische Kommission, Generaldirektion V, 1997
[18] Pickartz E., Stress für Alle, Die Zeit 23.03.2006 Nr. 13
[19] Karasek R., Job demands, job decision atitude, and mental strain: implications for job redesign, Administrative Science Quarterly 1979;24:285-307
[20] Johnson J.V., Hall E.M., Job strain, work place social support, and cardiovascular disease, a cross-sectional study of a random sample of the swedish working population, Am J Public Health 1988; 78:1336-1342
[21] Siegrist J., Soziale Krisen und Gesundheit, Hogrefe Göttingen 1996

[22] Siegrist J., Soziale Determinanten von Herz-Kreislauf-Krankheiten - neue Erkenntnisse und ihre Bedeutung für die Prävention, Nordrhein-Westfälische Akademie der Wissenschaften, Vorträge 461, Ferdinand Schöningh Verlag Paderborn 2004;7-25
[23] Wirtschafts- und Sozialwissenschaftliches Institut (WISI) der Hans-Böckler-Stiftung, WSI Betriebsrätebefragung 2004 zu Gesundheitsbelastungen und Prävention am Arbeitsplatz, Düsseldorf; WSI Mitteilungen 8/2004;3
[24] Wittchen H.D., Jacobi F., Die Versorgungssituation psychischer Störungen in Deutschland – Eine klinisch-epidemiologische Abschätzung anhand des Bundesgesundheitssurveys 1998, Bundesgesundheitsblatt – Bundesgesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 2001;10:993-1000
[25] Zickar M.J., Remembering Arthur Kornhauser, Industrial psychology's advocate for worker well-being, J Appl Pschol 2003;88:363-369
[26] Caplan R.D., Cobb S, French J.R.P. et al., Arbeit und Gesundheit – Schriften zur Arbeitspsychologie, Udris I. (Hrsg) Huber Bern 1982;35
[27] Wang J.L., Patten S.B., Perceived work stress and major depression in the Canadian employed population, 20-49 years old, J Occup Health Psychol 2001;6(4):283-289
[28] Eaker E.D., Sullivan L.M., Kelly-Hayes M. et al., Does job strain increase the risk for coronary heart disease or death in men and women? The Framingham Offspring Study, Am J Epidmiol 2004;159:950-958
[29] Jonge de J., Bosma H., Peter R. et al., Job strain, effort-reward imbalance and employee well-being: a large-scale cross-sectional study, Social Science and Medicine 2000;50:1317-1327
[30] Schnall P. L., Belkic K., Landsbergis P., Baker D., Occupational Medicine: State of the Art Rewiews 2000;15:1334
[31] Gullestad L., Simonsen S., Ueland T. et al., Possible role of proinflammatory cytokines in haeart allograft coronary artery disease, Am J Cardiol 1999;84(9):999-1003
[32] Europäische Agentur für Sicherheit und Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz http://europe.osha.eu.int/data/products/oshinfo_2452/view?searchterm=stress at work
[33] Holst D., Zoologische Stress-Forschung – Ein Bindeglied zwischen Psychologie und Medizin, academie spectrum Stress, Spektrum der Wissenschaft Mai 1993;92-106
[34] Kouvonen A., Kivimaki M., Cox S.J. et al., Relationship between work stress and body mass index among 45810 female and male employees, Psychosom Med 2005;67(4):577-583
[35] Martikainen P.T., Marmot M.G., Socioeconomic differences in weight gain and determinants and consequences of coronary risk factors, Am J Clin Nutr 1999;69:719-744
[36] Kivimaki M., Leino-Arjas P., Luukkonen R.,Work stress and risk of cardiovascular mortality: prospective cohort study of industrial employees, BMJ 2002;325:857 and 1386
[37] Niedhammer I., Goldberg M., Leclerc A. et al., Psychosocial work environment and cardiovascular risk factors in an occupational cohort in France, J Epidem Com Health 1998;52:93-100
[38] Hellerstedt W.L., Jeffery R.W., The association of job strain and health behaviours in men and women, Int J Epidemiol 1997;575-583
[39] Chandola T., Brunner E., Marmot M., Chronic stress at work and the metabolic syndrome: prospektiver study, BMJ 2006;332(4):521-525
[40] Statistisches Jahrbuch der Bundesrepublik Deutschland 2005, Übergewichtige und stark übergewichtige Erwachsene im Mai 2003, Statistisches Bundesamt Informationsservice, Wiesbaden 2005;237
[41] Bundesanstalt für Arbeit und Arbeitsschutz, Gesundheitsschutz in Zahlen 2003; Dortmund, Berlin, Dresden 2005
[42] Aronsson G., Gustafsson K., Dallner M., Sick but yet at work. An empirical studay of sickness presentism, J Epidem Com Health 2000; 54(7):502-509

[43] Arzneimittel-Verordnungen der Gruppe „Zentralnervensystem“, Gesundheitsberichterstattung des Bundes Themenheft 2006; 21
[44] Siegrist J., Rödel A., Chronischer Disstress im Erwerbsleben und depressive Störungen: epidemiologische und psychobiologische Erkenntnisse und ihre Bedeutung für die Prävention, Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Tagungsbericht 138, Arbeitsbedingtheit depressiver Störungen, Zur Bedeutung arbeitsbedingter Faktoren für das Auftreten depressiver Störungen, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin 2004;27-37
[45] Statistisches Jahrbuch der Bundesrepublik Deutschland 2005, Direkte Krankheitskosten 2002 nach ausgewählten Diagnosen, Alter und Geschlecht, Statistisches Bundesamt Informationsservice, Wiesbaden 2005;254
[46] Beske F., Prävention – ein anderes Konzept, Schriftenreihe Institut für Gesundheits-System-Forschung Kiel 2005;103:22-23
[47] Bartrop R.W., Luckhurst E., Lazarus L et al., Depressed lymphocyte function after bereavement, Lancet 1977;16(1):834-836
[48] Sternberg E.M., Emotions and Disease – From Balance of Humors to Balance of Molecules, Natur Medicine1997;(3):264-267
[49] Chrousos G.P., McCarty R., Pacak G et al., Stress: Mechanism and Clinical Implications, An New York Acad Scienc 1995;(771)
[50] Wendt F., Kleines Vademecum Haematologicum Nordmark – Eine Einführung in die Blutzellkunde, Stormann-Verlag Uetersen 1982; 32-35
[51] Furth van R., Production and migration of monocytes and kinetics of macrophages, Furth van R. (Ed.), Mononuclear phagocytes – Biology of monocytes and macrophages, Kluwer Academic Publischers Dordrecht 1992;3-12
[52] Capuron L., Ravaud A., Miller A.H. et al., Baseline mood and psychosocial charakteristics of patients developing depressive symptoms during interleukin-2 and/or interferon alpha cancer therapie, Brain Behav Immun 2004;18(3):205-213
[53] Schleifer S.J., Keller S.E., Meyerson A.T., et al., Lymphocyte function in major depressive disorder, Arch Gen Psychiatry 1984;41:484-486
[54] Plotnikoff N.P., Faith R.E., Murgo A.J. et al., Clin. Immunol Immunpathol 1997;82:93
[55] Maes M., Meltzer H., Bosmans E. et al., Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6 receptor, soluble interleukin-2 receptor and transferrin receptor in Major depression, J Affect Disord 1995;36:29
[56] Maes M, Bosmans E, Meltzer H.Y, et al., Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression, J Affect Dis 1995b;34:301-309
[57] Maes M, Bosmans E, Jongh R.de et al., Increased serum Il-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression, Cytokine 1997a;9:853-858
[58] Pollmächer T., Haack M., Schuld A. et al., Low levels of circulating inflammatory cytokines – Do they affect human brain functions?, Brain Behav Immun 2002;16:525-532
[59] Krueger J.M., Majde J.A., Microbial products and cytokines in sleep and fever regulation, Crit Rev Immunol 1994;14(3-4):355-379
[60] Brydon L., Edwards S., Jia H. et al., Psychological stress activates interleukin-1β gene expression in human mononuclear cells, Brain Behav Immun 2004;19(6):540-546
[61] St-Piere A.C., Cantin B., Bergeron J. et al., Inflammatory markers and long-term risk of ischemic Heart disease in men. A 13-year follow-up of the Quebec Cardiovascular Study, Atherosclerosis 2005;182(2):315-321
[62] Matteo C., Brenda W.J.H., Penninx P.D., Newman A.B., Inflammatory Markers and Onset of Cardivascular Events, Circul 2003;108:2317-2321

[63] Black P.H., The inflammatory response is an intergral part of the stress response: Implications for atherosclerosis, insulin resistance, Type II diabetes and metabolic syndrome, Brain Behav Immun 2003;17(5):350-364
[64] Janeway C.A., Travers P., Walport M. Shlomchik M., Immunologie, Spektrum Akademischer Verlag 2002;37-96
[65] Jacobs R., Schmidt R.E., Grundlagen der Immunologie, Schedlowski M., Tewes U., (Eds.) Psychoneuroimmunologie, Spektrum Akademischer Verlag 1996;37-68
[66] Woods A.B., Page G.G., O'Campo P. et al., The mediation effet of posttraumatic stress disorder symptoms on the relationship of intimate partner violence and IFN-gamma levels, Am J Community Psychol 2005;36(1-2):159-175
[67] Myint A.M., Leonard B.E., Steinbusch H.W. et al., Th1, Th2 and Th3 cytokine alterations in major depression, J Affect Disord 2005;88(2):167-173
[68] Keller S., Weiss J., Schleifer S. et al., Supression of immunity by stress: effects of a granded series of stressors on lymphocate stimulation in the rat, Science 1981;213:1397
[69] Glaser R., Rice J., Speicher C.E. et al., Stress depresses interferon production by leukocytes concomitant with a decrease in NK cell activity, Behav Neurosci 1986;100:675
[70] Hayley S., Poulter M.O., Merali Z. et al., The pathogenesis of clinical depression: stressor- and cytokine-induced alterations of neuroplasticity, Neuroscience 2005:135(3):659-678
[71] Wang S.F., Xu J.C., Liang Q.X., Zhongguo Wie Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue 2006;18(4):237-239
[72] Siegrist J., Effort-reward Imbalance at Work and Health, in Perrewe P., Ganster D., (Hrsg.), Reseach in Occupational Stress and Well Being, Vol.2:Historical and Current Perspektives on Stress and Health, New York: JAI Elsevier 2002;2:261-291
[73] Schulz P., Lars J., Schlotz J., Schlotz W., Stressreaktivität: Theoretisches Konzept und Messung; Diagnostica 2005;51(3):124-133
[74] Schulz P., Schlotz W., Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress – Version 2 (TICS), Handanweisung, Trierer Psychologische Berichte 2002;29(2):9-16
[75] Siegrist J, Rödel A, Arbeitsbedingtheit depressiver Störungen, Zur Bedeutung arbeitsbedingter Faktoren für das Auftreten depressiver Störungen, Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund, Berlin, Dresden 2005
[76] Hanson E. K., Schaufeli W., Vrijkotte T., Plomp N. H., Godaert G., The validity and reliability of the Dutch Effort-Reward Imbalance Questionaire, Journal of Occupational Health Psychology 2000;5:142-155
[77] Herrmann C., Buss U., Snaith R.P., HADS-D: Hospital Anxiety and Depression Scale. Deutsche Version. Ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität in der somatischen Medizin .Testdokumentation und Handanweisung; Verlag Hans Huber, Bern, Göttingen, Seattle 1995
[78] Vgontzas A.N., Bixler E.O., Lin H.-M., Prolo P., Trakada G., Chrousos G. P., IL-6 and ist circadian Secretion in Humans; Neuroimmunomodulation 2005;12:131-140
[79] Brydon L., Edwards S., Jia H. et al., Psychological Stress activates interleukin-1beta gene expression in human mononuclear cells, Brain Behav Immun 2005;19(6):540-546
[80] Grippo A.J., Fracis J., Beltz T.G. et al., Neuroendocrine and cytokine profile of chronic mild stress induced anhedonia, Physiol Behav 2005;84(5):697.706
[81] Kunz-Ebrecht S.R., Mohamed Ali V., Feldmann P.J., Cortisol responses to mild psychological stress are inversely asociated with proinflammatory cytokines, Brain Behav Immun 2003;17(5):373-383
[82] Holst D., Neue Wege der Verhaltensforschung – Machen psychische Konflikte krank?, Biologie in unserer Zeit 2001;31(2):78.87

[83] Dörffel Y., Rolle peripherer Monozyten bei Patienten mit essentieller Hypertonie, Habilitationsschrift zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach Innere Medizin, vorglegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité 12.06.2001; S. 41)
[84] Deviere J., Content J., Denys C. et al., High interleukin-6 serum levels and increased produktion by leucocytes in alcoholic liver cirrhosis. Correlation with IgA serum levels and lymphokines production, Clin Exp Immunol 1989;77(2):221-225
[85] Redwine L., Dang J., Hall M. et al., Disordered sleep, nocturnal cytokines and immunity in alcoholics, Psychosom Med 2003;65(1):75-85
[86] Methe H., Brunner S., Wiegand D. et al., Enhanced T-Helper-1 Lymphocyte – Activation Patterns in Acute Coronary Syndromes, J Am Coll Cardiol 2005;45:1939-1945
[87] Sonnenfeld G., Measal J., Loken M.R. et al., Effect of isolation on interferon production and hematological parameters, J Interferon Res 1992;2:75-81
[88] Dekaris D., Sabioncello A., Mazuran R. et al., Multiple changes of immunologic parameters in prisoners of war, JAMA 1993;270:595-599
[89] Glaser R., Mac Callum R.C., Laskowski B.F. et al., 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 2001;56(8):477-482
[90] Kiecolt-Glaser J.K., Garner W., Speicher C. et al., Psychosocial modifiers of immunocompetence in medical students, Psychosomatic Medicine 1984;46:7-14
[91] Halvorsen R., Vassend O., Effects of examinations stress on some cellular immunity functions, J Psych Research 1987;31:693-701
[92] Dobbin J.P., Harth M., McCain G.A. et al., Cytokine production and lymphocyte transformation during stress, Brain Behav Imun 1991;5:339-348
[93] Uchakin P. N. Tobin B., Cubbage M. et al., Immune responsiveness following academic stress in first year medical students, J Interferon Cytokine Res 2001;21(9):687-694
[94] Maes M., Bosmans E., Suy E. et al., Depression-related disturbances in mitogen-induced lymphodyte responses, interleukin-1β, and soluble inter leukin-2-receptor production, Acta Psychiatrica Scandinavica 1991;84:379-386
[95] Seidel A., Arolt V., Hunstiger M. et al., Cytokine produktion and serum proteins in depression, Scand J Immun 1995;41:534-538
[96] Schleifer S.J., Keller S. D., Meyerson A. T. et al., Lymphocyte function in major depressive disorder, Arch Gen Psychiatry 1984;41:482-486
[97] Kiecolt-Glaser J. K., Glaser R., Shuttleworth E.E. et al., Chronic stress and immunity in family caregivers of Alzheimer disease victims, Psychosom Med 1987;49:523-535
[98] Venjatraman J., Fernandes G., Exercise, immunity and aging, Aging Milano 1997;9:42-56
[99] Fontana L., Eagon J.C., Colonna M., Klein S., Impaired mononuclear cell immune function in extreme obesity is corrected by weight loss, Rejuvenation Res. 2007;10(1):41-46
[100] Bueno C., Almeida J., Alguero M. C. et al., Flow Cytometric Analysis of Cytokine Production by Normal Human Peripheral Blod Dendritic Cells and Nomocytes: Comparative Analysis of Different Stimuli, Secretion-Blocking Agents and Incubation Periods; Cytometry (Commun Clin Cytometry 2001;46:33-40
[101] Rhind S.G., Castellani J.W., Brenner J.K., et al., Intracellular monocyte and serum Cytokine expression is modulated by exhausting exercise and cold exposure, Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2001;281(1):R66-75
[102] Starkie R.L., Angus D.J., Rolland J. et al., Effect of prolonged, submaximal exercise and carbohydrate ingestion on monocate intracellular cytokine produktion in humans, J Physiol 2000;528(3):647-655
[103] Wirtz P., Känel von R., Schnorpfeil P et al., Reduced Glucocorticoid Sensitivity of Monocyte Interleukin-6 Produktion in Male Industrial Employees who are Vitally Exhausted, Psychosom Med 2003;65:672-678

[104] Yudkin J. S., Kumari M., Humphries S.E., Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease – is interleukin-6 the link?, Atherosclerosis 2000;148(2):209-214
[105] Izeboud C. A., Monshouwer M., Miert van A.S. et al., The beta adrenoceptor agonist clenbuterol is a potent inhibitor of the LPS-induced production of TNF-alpha and IL-6 in vitro and in vivo, Inflamm Res 1999;48(9):497-502
[106] Van der Poll T., Jansen J., Endet E. et al., Noradrenaline inhibits lipopolysaccaride-induced tumor necrosis factor and interleukin 6 production in human whole blood, Infect Immun 1994;62(5):2046-2050
[107] Joyce P., Hawkes C., Mulder R., Elevated levels of acute phase plasma proteins in major depression, Biol Psychiatry 1992;32:1035
[108] Maes M., Scharpé S., Meltzer H., Bosmans E. et al., Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression, Psychiatry Res 1993;49:11
[109] Empana P.J., Seykes D.H., Luc G., et al., Contributions of depressive mood and circulating inflammatory markers to coronary heart disease in healthy European men: the Prospective Epidemilogical Study of Myocardial Infarction, Circulation 2005;111:2299-2305
[110] McCarty M.F., Interleukin-6 as a central mediator of cardiovascular risk associated with chronic inflammation, smoking, diabetes and visceral obesyty: Down-regulation with essential fatty acids, ethanol and pentoxifylline, Me. Hypotheses 1999;52:465-477
[111] Pierre S., Cantin B., Bergeron J. et al., Inflammatory markers and long-term risk of ischemic heart disease in men: A 13-year follow-up of the Quebec Cardiovascular Study, Atherosclerosis 2005;182(2):315-321

8 | DANKSAGUNG

Mein Dank gilt Herrn PD Dr. med. Peter Angerer für die freundliche Überlassung des Themas. Ausgeführt wurde die vorliegende Arbeit im nephrologischen Forschungslabor von Herrn Prof. Dr. med. Uwe Heemann im Klinikum Rechts der Isar. Herrn Prof. Dr. med. Heemann danke ich für die großzügige Förderung meiner Arbeit. Ganz besonders danken möchte ich der technischen Assistentin des Labors Frau Tanja Dravits für die Hilfe bei den Zellfärbungen und den Messungen am Durchflusszytometer. Beim Laborteam bedanke ich mich für die freundliche Unterstützung und ihre Bereitschaft, ihre eigenen Arbeiten so zu planen, dass die Sterilbank für mich in den erforderlichen Zeiten zugänglich war. Frau Dr. Marten-Mittag vom Institut für Psychosomatische Medizin, Psychotherapie und Medizinische Psychologie der TU München sage ich Dank für ihre Hilfe bei der statistischen Auswertung. Frau Constanze Krietsch bin ihr sehr dankbar für ihre Geduld und Unterstützung bei der Textverarbeitung. Ich danke den Mitarbeitern der MAN München, die durch ihre Studienteilnahme diese Arbeit erst ermöglichten.

9 | Lebenslauf

Name	Fecht
Vorname	Anke
geboren	31.01.1963
Geburtsort	Wittmund
Kinder	Fecht Maike Anna, geb. 22.02.1989
	Fecht Jana, geb. 09.06.1991

Schulischer Werdegang

1969 – 1975	Grund- und Hauptschule Wittmund/ Ingolstadt
1975– 1979	Realschule Ingolstadt
1979 – 1981	Staatliche Fachoberschule Fachbereich Sozialwesen

Beruflicher Werdegang

1981 – 1982	Sozialstation der Arbeiterwohlfahrt, Ingolstadt Vorpraktikum für die Ausbildung zur Krankenschwester
1982 – 1984	Ausbildungsinstitut für Krankenpflege der Stadt München
1985 - 1990	Studium der Sozialpädagogik in Berlin und München
1990	Diplomarbeit und Abschluss des Studiums der Sozialarbeit/ Sozialpädagogik mit der Diplomprüfung Thema der Diplomarbeit: „Leben bis zum Schluss, Umsetzung der Hospizidee in der Bundesrepublik Deutschland“
1990 –2006	Berufliche Tätigkeit als Sozialpädagogin in Berlin, Stade und München
1997 – 2005	Studium der Medizin an der LMU und TU München
2006 – 2007	Assistenzärztin Kreiskrankenhaus Landshut-Achdorf
seit 2008	Assistenzärztin Allgemeinmedizinische Praxis