

**Psychobiologische Belastungsparameter bei Personen mit
chronisch-rezidivierender atopischer Dermatitis unter
Berücksichtigung des aktuellen Symptomstatus**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Sabine Bielfeldt

Hamburg,

2001

Referent:	Prof. Dr. Ferstl
Koreferent:	Prof. Dr. Bayrhuber
Tag der mündlichen Prüfung:	05.02.2001
Zum Druck genehmigt:	09.02.2001

Der Dekan

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Zusammenfassung

Abstract

1	Einleitung	1
1.1	Die atopische Dermatitis (AD)	2
1.1.1	Nosologie	2
1.1.2	Diagnostische Klassifikation der AD	2
1.1.3	Beginn, Verlauf, Häufigkeit und klinisches Bild der AD	3
1.1.4	Ätiopathogenese der AD	3
1.1.4.1	Genetische Faktoren	3
1.1.4.2	Pathogenetische Faktoren	4
1.1.4.2.1	<i>Hauttrockenheit und Störung der Barrierefunktion</i>	4
1.1.4.2.2	<i>Immunologische Faktoren der AD</i>	5
1.1.4.2.3	<i>Mikrobielle Faktoren</i>	6
1.1.4.2.4	<i>Juckreiz als aggravierender Faktor</i>	7
1.1.4.3	Persönlichkeitsfaktoren	8
1.1.5	Therapie	9
1.1.5.1	Somatische Behandlung	9
1.1.5.2	Psychologische Behandlung und Patientenschulung	10
1.1.6	Zusammenfassung: Bidirektionale Regelkreise der AD	10
1.2	Übergeordnete Fragestellung: Auswirkung psychischer Belastung auf die Erkrankung	11

Fortsetzung...

...Inhaltsverzeichnis (Fortsetzung)

2	Psychobiologische Modelle zu Belastung und Erkrankung	12
2.1	Psychobiologische Regulation	12
2.1.1	Das Sympathico-adrenomedulläre (SAM) System	13
2.1.2	Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse	14
2.1.2.1	Regulation der HHNR-Achsen-Aktivität	15
2.1.2.2	Wirkung des Cortisols	16
2.1.2.3	Zirkadiane Periodik der HHNR-Achsen-Aktivität	18
2.1.3	Lokaler Streß und kutane Neuroimmunmodulation	19
2.1.4	Theorien zur psychischen Streßregulation	22
2.1.4.1	Das Streßkonzept von Selye	22
2.1.4.2	Die Theorie der gelernten Hilflosigkeit	23
2.1.4.3	Das Modell von Henry und Stephens (1977)	24
2.2	Methoden zur Untersuchung der Streßreaktion	26
2.2.1	Methoden zur Untersuchung der SAM-Achsen-Aktivität	26
2.2.2	Methoden zur Untersuchung der HHNR-Achsen-Aktivität	27
2.2.2.1	Quantitative Bestimmung der HHNR-Hormone	27
2.2.2.2	Pharmakologische Funktionstest	28
2.2.2.3	Der TSST - psychologische Stimulation der HHNR-Achse	29
2.2.2.4	Bestimmung der HHNR-Aktivität unter Alltagsbedingungen	30
2.3	Störungen der HHNR-Achse	30
2.3.1	Major Depression	31
2.3.2	Die Posttraumatische Belastungsstörung (PTSD)	32
2.3.3	Chronische Müdigkeit	33
2.3.4	Entzündliche Erkrankungen	34
2.3.5	Hypocortisolismus-Hypothese nach Heim	35
2.3.6	Kritische Würdigung der Hypocortisolismus-Hypothese	36

Fortsetzung...

...Inhaltsverzeichnis (Fortsetzung)

2.4	Experimentelle Befunde zur AD	38
2.4.1	Studien zur belastungsbedingten Reaktivität bei AD	38
2.4.2	Pharmakologische Studien	41
2.5	Zusammenfassung	43
3	Ableitung der Hypothesen	45
3.1.1	Hypocortisolismus	45
3.1.2	Veränderte kardiovaskuläre Reaktivität	47
3.1.3	Krankheitsbedingte psychische Belastung	48
3.2	Statistische Planung	49
3.2.1	Statistisches Design	49
3.2.2	Statistische Methoden	51
3.2.2.1	Datenverarbeitung	51
3.2.2.2	Deskriptive Statistik	51
3.2.2.3	Zusammenfassen von Daten	51
3.2.2.4	Prüfung des Verlaufs von Daten	52
3.2.2.5	Prüfung von Unterschieden zu einem bestimmten Testpunkt	52
4	Versuchspersonen und Methoden	53
4.1	Allgemeine organisatorische Bedingungen	53
4.1.1	Stichprobengewinnung	53
4.1.2	Untersuchungszeitraum	54
4.2	Diagnostische Methoden für den Probandeneinschluß	54
4.2.1	Einschlußuntersuchung	54
4.2.1.1	Ein- und Ausschlußkriterien	54
4.2.1.2	Diagnose der AD	55
4.2.1.3	Hautsymptomatik: SCORAD-Index	56
4.2.2	Beschreibung der Stichprobe	58
4.2.3	Studienabbrüche und Ausschluß von Daten	60

Fortsetzung...

...Inhaltsverzeichnis (Fortsetzung)

4.3	Methoden zum Erreichen des Prüfziels	61
4.3.1	Erhebung der Zielparameter	61
4.3.1.1	Bestimmung des Cortisolspiegels	61
4.3.1.2	Kardiovaskuläre Parameter	63
4.3.1.3	Psychische Belastung	64
4.3.2	Durchführung des Belastungsexperiments	64
4.3.2.1	Aufgaben für die mentale Belastungssituation	65
4.3.2.2	Zeitlicher Ablauf der experimentellen Belastung	65
4.3.3	Randomisierung und Zuordnung zu den Gruppen	66
4.4	Übersicht: allgemeiner Studienablauf	67
5	Ergebnisse	68
5.1	Prüfung eines möglichen Hypocortisolismus bei AD	68
5.1.1	Morgendliche Cortisolausschüttung	68
5.1.2	Verminderte Reaktivität der HHNR-Achse bei AD	69
5.1.2.1	Gesamtmenge der Cortisolausschüttung während der Testsituation	69
5.1.2.2	Cortisolausschüttung bei Belastung	71
5.2	Erhöhte kardiovaskuläre Reaktivität bei Belastung	73
5.2.1	Systolischer Blutdruck	73
5.2.2	Herzfrequenz	76
5.3	Psychische Belastung als Folge der Erkrankung	78
5.4	Post-hoc-Testung	80
5.4.1	Deutlicherer Anstieg der Cortisolwerte bei Belastung	80
5.4.2	Systolischer Blutdruck 10 Minuten nach Ende der Belastung	83
5.5	Zusammenfassung der Ergebnisse	84
5.5.1	Hypocortisolismus	84
5.5.2	Kardiovaskuläre Parameter	85
5.5.3	Psychische Belastung	85

Fortsetzung...

...Inhaltsverzeichnis (Fortsetzung)

6	Diskussion	86
6.1	Befunde bei Personen mit AD unabhängig von der experimentellen Belastung	86
6.1.1	Symptomstatus in den Teilgruppen	86
6.1.2	Psychische Belastung bei AD	87
6.1.3	Annahme generell erniedrigter Cortisolspiegel bei AD	87
6.2	Vegetative und endokrine Reaktion auf die experimentelle Belastung	88
6.2.1	Beschreibung des Ergebnisses auf Basis der Rohdaten	90
6.2.2	Psychologische Interpretation der physiologischen Reaktion	92
6.2.3	Psychobiologische Interpretation der physiologischen Reaktion auf emotionale Belastung	95
7	Zusammenfassende Schlußfolgerung und Ausblick	100

Danksagung

Literaturverzeichnis

Anhang

A Ergebnisse der statistischen Auswertung (Tabellen)

B Demographische Daten, Anamnese, SCORAD-Index
(individuelle Auflistung)

Erklärung

Lebenslauf

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2-1:	Neuroendokrine Mechanismen der Streßregulation.....	13
Abbildung 2-2:	Zirkadianer Verlauf salivarer Cortisolspiegel (N = 20)	18
Abbildung 2-3:	Neuroimmunmodulation des Haut-Streß-Systems	20
Abbildung 2-1:	Die Streßachsen nach Henry und Stephens (1977).....	25
Abbildung 4-1:	Erhebungsbogen zu den Diagnosekriterien nach Hanifin und Rajka (1980)	56
Abbildung 4-2:	Bestimmung des SCORAD-Index	57
Abbildung 5-1:	AUC der morgendlichen Cortisolspiegel, Mittelwerte und Standardabweichungen (n = 15 je Teilgruppe)	69
Abbildung 5-2:	AUC der Cortisolspiegel im Verlauf der Testsituation, Mittelwerte und Standardabweichungen (n = 15 je Teilgruppe)	70
Abbildung 5-3:	Cortisolspiegel [nmol/l] im Verlauf der Belastungssituation mit 10-minütiger experimenteller Belastung (n = 15 je Teilgruppe)	72
Abbildung 5-4:	Systolischer Blutdruck [%] im Verlauf der Testsituation mit 10-minütiger experimenteller Belastung (n = 15 je Teilgruppe)	75
Abbildung 5-5:	Herzfrequenz [Schläge / Min.] im Verlauf der Testsituation mit 10-minütiger experimenteller Belastung (n = 15 je Teilgruppe)	78
Abbildung 5-6:	Psychische Belastung [GSI] in Abhängigkeit vom Symptomstatus der Erkrankung (n = 15 je Teilgruppe)	79
Abbildung 5-7:	Cortisolspiegel [nmol/l] während der ersten Testsituation mit 10-minütiger experimenteller Belastung.....	82

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Untersuchungsdesign und Probandenzuordnung.....	51
Tabelle 2:	Demographische Daten: Vergleichbarkeit der Untersuchungsgruppen (t-Test für abhängige Stichproben)	59
Tabelle 3:	SCORAD-Index an beiden Untersuchungsterminen (n = 15).....	60
Tabelle 4:	Cortisolspiegel [nmol/l] während der Testsituation mit 10-minütiger experimenteller Belastung, Mittelwerte und Standardabweichungen (n = 15 je Teilgruppe)	71
Tabelle 5:	Systolischer Blutdruck [%] während der Testsituation mit 10-minütiger experimenteller Belastung (n = 15 je Teilgruppe).....	74
Tabelle 6:	Herzfrequenz [Schläge / Min.] während der Testsituation mit 10-minütiger experimenteller Belastung (n = 15 je Teilgruppe).....	77
Tabelle 7:	Cortisolspiegel [nmol/l] während der ersten Testsituation mit 10-minütiger experimenteller Belastung, Mittelwerte und Standardabweichungen	81

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AD	Atopische Dermatitis
CBG	Cortisosteroid-bindendes Globulin / Transcortin
CRH	Corticotropin-freisetzendes Hormon (engl. corticotropin releasing hormone)
df	Freiheitsgrade
GH	Wachstumshormon (engl. growth hormone)
GR	Glukokortikoidrezeptoren
GSI	Global Severity Index; globaler Kennwert des Fragebogens SCL-90-R, der ein Maß für die grundsätzliche psychische Belastung ist
HHNR	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde
IL-1 ...	Interleukin-1 ...
M	Mittelwert
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
MSH	Melanozyten-stimulierendes Hormon
NNR	Nebennierenrinde
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
POMC	Proopiomelanocortin
PTSD	Posttraumatische Belastungsstörung (engl. post-traumatic stress disorder)
SAM	Sympathico-adrenomedullär
SD	Standardabweichung
TEWL	Transepidermaler Wasserverlust
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TSST	Trierer-Sozial-Streß-Test
ZNS	Zentralnervensystem

Zusammenfassung

Eine veränderte Streßreagibilität bei erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis (AD) wird schon lange diskutiert. Die Befundlage ist jedoch nicht eindeutig. Auf experimentelle Belastung mit physischen und psychischen Stressoren reagierten AD-Patienten z.T. intensiver als hautgesunde Kontrollgruppen, z.T. ergaben sich keine Gruppenunterschiede. Neuere Arbeiten postulieren u.a. eine Störung der belastungsbedingten Cortisolfreisetzung. Inwieweit die Aktivierbarkeit der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNR-Achse) vom Krankheitsstadium abhängt, ist nicht geklärt.

Im Rahmen einer kontrollierten experimentellen Studie wurden Belastungsreaktionen bei 18 erwachsenen AD-Patienten (18 - 42 Jahre) im akuten und nicht-akuten Stadium der AD mit den Reaktionen einer parallelisierten hautgesunden Kontrollgruppe (KG) verglichen. Die Belastungsinduktion erfolgte in Anlehnung an den Trierer Sozial Streß Test (TSST) im akuten bzw. nicht-akuten Stadium und wurde wiederholt, nachdem der Symptomstatus sich deutlich verändert hatte. Meßparameter waren Speichelcortisol, Herzrate, Blutdruck und die psychische Belastung (SCL-90-R) der Probanden.

AD-Patienten zeigten nur bei akuter Symptomatik eine erhöhte psychische Belastung, im nicht-akuten Stadium bestand kein Unterschied zur KG. Auch der systolische Blutdruck stieg bei akuter AD stärker an als bei nicht-akutem Symptomstatus oder in der KG. Die Herzrate differenzierte nicht zwischen den Gruppen.

Die Hypothesen erniedrigter basaler Cortisolspiegel bzw. geringerer Cortisolausschüttung bei AD-Patienten unter Belastung konnten nicht bestätigt werden. Bei nicht-akuter AD-Symptomatik war der Cortisolspiegel unter Belastung erhöht, im akuten Stadium fanden sich dagegen keine Unterschiede zur KG.

Die Ergebnisse weisen auf ein Ungleichgewicht zwischen katecholaminerger- und HHNR-Achsen-Aktivierung bei AD hin. Deutlich wurde eine veränderte psychophysiologische Reaktivität, die in Abhängigkeit vom Symptomstatus der AD differierte. Unter Berücksichtigung möglicher Wechselwirkungen zwischen zentraler Streßregulation und dem Haut-Streß-System ist wahrscheinlich, daß sowohl die intensivere Cortisolausschüttung unter Streß im nicht-akuten AD-Stadium, als auch eine intensivere sympathische Aktivierung in Phasen mit akuten Hautläsionen Vulnerabilitätsfaktoren in der veränderten Immunmodulation bei AD sind.

Abstract

The hypothesis of alterations in stress response of adult patients suffering from atopic dermatitis (AD) is well known. However, the results of studies on this topic are not clear. In some studies AD-patients showed enhanced reactions to physic or psychic stressors, while in other studies the reactions of AD-patients were not different from results seen in the control group.

In recently performed studies a reduced cortisol secretion due to a disorder in the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis was postulated. Until now it is unknown if this disorder is related to the actual intensity of dermal symptoms.

In this experimental study 18 adult patients suffering from AD were investigated for their reactions to stress. The patients were investigated in the symptom-free interval and at a test point when they had acute inflammatory lesions. A control group (CG) of 18 persons with healthy skin was also investigated twice. Stress was induced in a setting according to the Trier-Social-Stress-Test (TSST). The second examination was performed when the status of dermal symptoms showed a clear change compared to the first test point. Test parameters were cortisol levels, heart rate, blood pressure and psychic distress measured by a questionnaire (SCL-90-R).

Enhanced psychic distress could only be demonstrated in patients with acute inflammatory lesions. After experimental stress induction the systolic blood pressure in patients with acute symptoms increased more than in patients without acute symptoms or in the CG. No difference in heart rate was found between the test groups.

The hypothesis of reduced basal levels of cortisol or reduced secretion during acute experimental stress in patients suffering from AD could not be confirmed. In patients with symptoms in remission the stress induced secretion of cortisol was enhanced and at the test point with acute lesions no differences to the CG were found.

The results indicate an imbalance between catecholamin-induced activation and HPA-activation in AD-patients. It can be concluded that the pattern of psycho-physiologic reactivity in patients with AD are depending on the status of symptoms. Considering central stress-regulation-systems and possible interactions with the Skin-Stress-Response-System both, enhanced cortisol release in patients with remitted symptoms and increased sympathetic activation in patients with acute inflammatory lesions might be a risk factor in the immunomodulation of AD.

1 Einleitung

Bei der atopischen Dermatitis - im folgenden mit AD abgekürzt - handelt es sich um eine häufig auftretende entzündliche Erkrankung der Haut, die mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einhergeht (Augustin, Zschocke, Lange, Schöpf, Vanscheidt, & Amon, 2000). Intensiver, quälender Juckreiz ist das Leitsymptom dieser Erkrankung.

Bisher ist es nicht gelungen, ein Modell der AD zu entwickeln, das eine kausale Therapie der Erkrankung erlaubt. Psychische Belastung wird schon seit langem als einer von vielen möglichen Auslösefaktoren der AD angesehen. Das Zusammenwirken der verschiedenen Faktoren im heute präferierten Modelle der multifaktoriellen Genese und Verlaufsbeeinflussung der AD ist im einzelnen noch nicht hinreichend geklärt. In jüngerer Zeit ergaben sich Hinweise, daß unter anderem eine Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNR-Achse) ein Faktor in der Pathogenese der AD sein könnte (Rupprecht et al., 1991; Buske-Kirschbaum, Jobst, Wustmans, Kirschbaum, Rauh & Hellhammer, 1997).

Stimulation der HHNR-Achse führt zu Ausschüttung von Cortisol. Neben seiner Funktion als Streßhormon hat Cortisol im Rahmen entzündlicher Prozesse die Funktion, ein Überschießen der Immunreaktion zu verhindern. Nach einer von Heim und Mitarbeitern (2000) vorgeschlagenen Hypothese könnte eine Störung der HHNR-Achse, die durch eine verminderte Cortisolausschüttung gekennzeichnet ist, die überschießenden entzündlichen Prozesse im akuten Stadium der AD erklären. Zumindest könnte eine solche Störung als aggravierender Faktor der AD in Erscheinung treten. In der vorgelegten Arbeit wird mit Hilfe eines experimentellen Ansatzes versucht, die Zusammenhänge zwischen psychischer Belastung, Cortisolausschüttung und dem Symptomstatus der AD besser zu verstehen.

In diesem Kapitel wird ein Überblick über den Stand der AD-Forschung gegeben; Kapitel 2 gibt einen kurzen Überblick über den Forschungsstand zum Thema psychische Belastung, Streß, Cortisolausschüttung und deren Auswirkungen auf die AD. Aus diesen beiden Themenbereichen wird im weiteren die experimentelle Fragestellung entwickelt.

1.1 Die atopische Dermatitis (AD)

1.1.1 Nosologie

Hier soll die Bezeichnung „atopische Dermatitis“ (AD) zur Beschreibung dieser Erkrankung gewählt werden, um einerseits das ungewöhnliche, fremdartige Reagieren (Atopie) der Erkrankung zu charakterisieren und auch allgemein eine entzündliche Hauterkrankung (Dermatitis) zu beschreiben. In der Fachliteratur verwendete Bezeichnungen sind auch „atopisches Ekzem“ oder „Neurodermitis“. Beide Bezeichnungen sind nicht ganz zutreffend. Der Begriff „atopisches Ekzem“ weist eher auf die akute Phase der Erkrankung hin, obwohl die Haut bei der AD auch im „symptomfreien Intervall“ häufig auffällig ist. Dies ist insofern nicht verwunderlich, als auch im symptomfreien Intervall die Atopie weiterhin besteht. Die Bezeichnung Neurodermitis ist geprägt von der Annahme, daß der AD hauptsächlich nervöse Komponenten zugrunde liegen, eine Vorstellung, die in dieser Absolutheit nicht haltbar ist. Die Annahme einer „nervösen“, heute würde man sagen „psychischen Mitbeteiligung“ entspricht aber der Wahrnehmung, die Erkrankte (und Behandler) häufig haben. So berichtete Rajka (1989) daß 70 % der befragten Dermatologen Streß als wichtigen aggravierenden Faktor der AD annehmen.

1.1.2 Diagnostische Klassifikation der AD

Zur Diagnose der AD sind die Kriterien nach Hanifin und Rajka (1980) heute allgemein anerkannt. Diese Klassifikation erlaubt eine Beschreibung einzelner Symptome, ohne Annahmen zur Ätiologie der AD treffen zu müssen. (Die einzelnen Symptome sind in Abbildung 4-1 auf Seite 56 wiedergegeben.)

Für die Festlegung des Schweregrades der Hautläsionen hat man sich nach Bestrebungen zur internationalen Harmonisierung auf den SCORAD-Index (European Task Force on Atopic Dermatitis, 1993) geeinigt. Die Einteilung des phasischen Verlaufs der AD nach „symptomfreiem Intervall“ und einer Phase mit „akut entzündlichen Hautläsionen“ ist allgemein üblich aber häufig nicht zutreffend, da der Hautbefund im Intervall meist nicht vollständig remittiert, sondern nur die Intensität der Symptome deutlich nachläßt.

1.1.3 Beginn, Verlauf, Häufigkeit und klinisches Bild der AD

Es wird vermutet, daß heute bei über 20 % der jungen Erwachsenen eine atopische Disposition besteht (Diepgen, 1998). Aus einer Querschnittsstudie, die in Deutschland, Dänemark und Schweden durchgeführt wurde, ergab sich eine kumulative Prävalenz der AD von 15.7 % bei 7-jährigen Schulkindern (Przybilla & Rueff, 1998). Przybilla und Rueff gehen von einer Zunahme der Erkrankungshäufigkeit aus. Als Ursachen werden die Zunahme von Luftschadstoffen, Allergenexposition (Haustiere), Ernährung, Aeroallergene, Rauchgewohnheiten und der soziale Status der Eltern („western life style“) als begünstigende Faktoren diskutiert. (Diepgen, 1998).

Die Erstmanifestation der AD tritt bei 60 % der Patienten im ersten Lebensjahr, oft schon im zweiten bis dritten Lebensmonat auf. Nur 10 % erkranken im Alter von sechs bis zehn Jahren. Die Erstmanifestation nach der Pubertät ist relativ selten. Bei kindlichen Patienten wird ein leichtes Überwiegen von Jungen beobachtet, während bei Erwachsenen eher Frauen unter AD leiden. Üblicherweise ist der Verlauf von einer zunächst vollständigen Remission in der Kindheit mit Wiederauftreten in der Adoleszenz gekennzeichnet. 30 - 50 % der Patienten entwickeln neben der AD Asthma oder Heuschnupfen bzw. es tritt ein Symptomenwandel im Rahmen des atopischen Formenkreises auf. Entsprechend definieren Fitzpatrick und Mitarbeiter die "Erwachsenen-Form der AD (als) eine chronisch-rezidivierende Erkrankung bei Personen, die häufig in der Kindheit AD oder Asthma hatten“ (Fitzpatrick et al., 1997).

In frühkindlichen Erkrankungsphasen entspricht die morphologische Ausprägung mehr einem entzündlich-exsudativem Ekzembild (Rötung, Bläschen, Krusten), später entwickeln sich zunehmend entzündlich-proliferative exkorierte Hautverdickungen (lichenoide Papeln, Lichenifikation und Prurigopapeln) (Braun-Falco et al., 1995). 30 % der Patienten leiden zusätzlich an Ichthyosis vulgaris, einer Retentionshyperkeratose (Braun-Falco et al., 1995). Noch häufiger wird trockene Haut mit verändertem Lipidgehalt und erhöhter Wasserpermeabilität im Zusammenhang mit gestörter Barrierefunktion beobachtet.

1.1.4 Ätiopathogenese der AD

1.1.4.1 Genetische Faktoren

Etwa bei 60 - 70 % der Patienten mit AD findet sich Atopie in der Familienanamnese. Allgemein wird eine polygene Kontrolle der AD angenommen, wobei der Vererbungs-

modus noch nicht in allen Einzelheiten bekannt ist. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit von Kindern mit einem an Atopie erkrankten Elternteil wird auf 25 - 30 % geschätzt. Sind beide Elternteile an einer Erkrankung des atopischen Formenkreises erkrankt, steigt die Erkrankungswahrscheinlichkeit für das Kind auf etwa 60 % (Braun-Falco et al., 1995). Vererbt wird die Disposition zur atopischen Reaktion, nicht eine bestimmte atopische Erkrankung.

Nach neueren Untersuchungen wurde die Hypothese, wonach die Genese der atopischen Allergiebereitschaft auf der Mutation eines IgE-Rezeptors beruht aufgestellt. Diese Hypothese konnte z.T. schon bestätigt werden, z.T. liegen widersprüchliche Ergebnisse vor (Kleine-Tebbe, 1998).

1.1.4.2 Pathogenetische Faktoren

Der Verlauf der AD wird von unterschiedlichsten Faktoren beeinflusst. Als gesicherte auslösende Faktoren einer Exazerbation nennen Fitzpatrick und Mitarbeiter (Fitzpatrick et al., 1997) Allergien, Austrocknung der Haut durch häufiges Baden, emotionaler oder mentaler Streß, Schwangerschaft, Menstruation, Infektionen, Wetter und Klima sowie die Kleidung. Häufig beobachtet werden hormonelle Einflüsse, die sich als Verschlechterung der Symptomatik während der Menstruation, in der Schwangerschaft, kurz nach der Geburt oder in der Menopause manifestieren (Werfel, 1998).

1.1.4.2.1 Hauttrockenheit und Störung der Barrierefunktion

Die klinisch trockene und entzündete Haut von Neurodermitikern weist einen wesentlich erhöhten transepidermalen Wasserverlust (TEWL) auf (Werner, 1986; Aalto Korte, 1995). Die verminderte Barrierefunktion der Haut bei AD, die in einer Erhöhung des TEWL resultiert, läßt sich hauptsächlich an symptomatischer Haut, in geringerem Maße auch an klinisch unauffälliger Haut nachweisen, was auf einen primären Defekt der Barrierefunktion des Stratum corneum bei AD hindeutet (Werner, 1986; Linde, 1992).

Der Lipidgehalt des Stratum corneum ist bei AD reduziert und in seiner Zusammensetzung verändert (Linde, 1992). Dies legt den Verdacht nahe, daß eine Störung der Lipidsynthese ein Faktor in der Pathogenese der atopischen Xerosis sein könnte (Hollmann, Melnik, Lee, Hofmann & Plewig, 1991; Imokawa et al., 1991; Di

Kapitel 1 - Einleitung

Nardo, Wertz, Giannetti, & Seidenari, 1998). Als gesichert gilt, daß die nicht-ekzematöse Haut von Patienten mit AD in der Anamnese Auffälligkeiten im Lipid-metabolismus zeigt (Schaefer & Redelmeier, 1996). Die erhöhte Durchlässigkeit der Haut ließ sich auch in Studien nachweisen, in denen neben dem TEWL die perkutane Permeabilität für Hydrocortison bestimmt wurde (Aalto Korte, 1995). Untersuchungen zur Frage, ob die Haut von Probanden mit AD auch im Intervall eine Störung der Barrierefunktion aufweist, brachte widersprüchliche Ergebnisse (Di Nardo et al., 1998).

Pathogenetische Modelle der AD, in denen auf die Störung der Barrierefunktion des Stratum corneum eingegangen wird, wie z.B. das Modell von Ogawa und Yoshiike (1993), leugnen nicht die Existenz immunologischer Aspekte der AD. Sie weisen eher auf einen zusätzlichen Belastungsfaktor hin, der seinerseits ein Hinweis auf die möglicherweise erhöhte Exposition von Neurodermitikern gegenüber exogenen Noxen darstellt. Ein Barrieredefekt läßt nach diesem Modell eine erhöhte Penetration verschiedener Antigene oder Haptene zu, wobei wiederholter Allergenkontakt nicht nur zu unspezifischer oder allgemeiner Übersensibilität führen kann, sondern auch zu einem Überschießen der (allergischen) Immunantwort in Form von Entzündungen. Weiterhin wird die Barrierefunktion durch entzündliche Prozesse beeinträchtigt. Aus dieser Wechselwirkung resultiert ein Circulus vitiosus, der eine entscheidende Funktion in der Entstehung und Aufrechterhaltung der AD und anderer atopischer Erkrankungen spielt. Aus diesem Modell lassen sich auch behaviorale Wechselwirkungen ableiten, die Einfluß auf den Verlauf der AD haben können. So wird deutlich, daß eine Basispflege mit kosmetischen Cremes, wie sie in verschiedenen Therapiemodellen empfohlen wird (Niebel, 1995; Stangier et al., 1997; Przybilla & Rueff, 1998), einen klaren Einfluß nicht nur auf die Hauttrockenheit hat, sondern auch den Einfluß exogener Noxen verringern kann.

1.1.4.2.2 Immunologische Faktoren der AD

Bei der AD wird häufig eine gesteigerte Vulnerabilität für (Typ-1) Allergien, als auch eine besondere Infektanfälligkeit bzw. mangelnde Abwehr gegen Viren und Bakterien beobachtet, was darauf hindeutet, daß sowohl die spezifische humorale, als auch die zelluläre Immunantwort bei AD gestört ist.

Die Störung der humoralen Immunantwort bei der AD ist durch eine erhöhte Zahl von Antikörpern (Ig-E) gekennzeichnet, die auf eine bestehende Sensibilisierung des

Kapitel 1 - Einleitung

Organismus hinweisen. Auf prinzipiell ungefährliche Antigene kommt es zur fehlgeleiteten immunologischen Überreaktion, also zur Allergie. Für die AD relevante Allergene sind Aeroallergene wie die der Hausstaubmilbe, Gräserpollen, Tierepithelien, aber auch Nahrungsmittelallergene wie Hühner- und Milcheiweiß oder Nüsse. Aeroallergene vermitteln üblicherweise Allergien vom Typ I (Soforttyp). Das heißt, nach Allergenkontakt wird unter Vermittlung zellständiger IgE-Antikörper die Freisetzung diverser Mediatoren (Histamin, Leukotriene, Prostaglandine) aus basophilen Granulozyten und Mastzellen veranlaßt. Die Typ I-Allergie ist eine humoral über IgE vermittelte Allergie, die auf der Freisetzung von Histamin basiert. Sie wird auch als Soforttyp-Allergie bezeichnet, weil die Reaktion wenige Sekunden nach Allergenkontakt (z.B. als Asthmaanfall oder als Nießanfall bei allergischer Rhinitis) auftreten kann.

Die zelluläre Allergie, zu der das allergische Kontaktekzem zählt, löst eine Spätreaktion 24 - 72 Stunden nach dem Antigenkontakt aus, bei der sich T-Lymphozyten mit dem Antigen verbinden. Bei der AD allerdings führen Typ I-Allergene zu den bekannten entzündlichen Reaktionen der Haut. Diese eigentlich nicht zu erwartende Reaktion könnte durch die Entdeckung von IgE und IgE-Rezeptoren mit hoher Affinität zu Aeroallergenen erklärt werden, die auf Langerhans Zellen nachgewiesen wurden (Darsow, Vieluf & Ring, 1998). Langerhans Zellen sind dendritische antigenpräsentierende Zellen, die wesentlich für die zelluläre Immunität der Haut (vergl. Absatz 2.1.3, Seite 19) sind. Um die klinische Relevanz solcher Befunde zu überprüfen, wurden Epikutantests mit Aeroallergenen (Atopie-Patch-Test) durchgeführt. Die Aeroallergene führten zu eindeutig positiven Reaktionen auf der Haut, so daß die Autoren zumindest für ein Teilkollektiv der AD-Patienten Aeroallergene als Auslöser der AD annahmen (Darsow et al., 1998). Es wurde vorgeschlagen, den Allergie Patch Test als Provokationstest für die AD zur Diagnose einzusetzen (Ring, Darsow, Gfesser & Vieluf, 1997). Dies stößt aber auch auf ethische Grenzen, da bekannt ist, daß mit diesem Test Sensibilisierungen ausgelöst werden können (Darsow et al., 1998).

1.1.4.2.3 Mikrobielle Faktoren

Im Zusammenhang mit Infekten verschlechtert sich häufig der Symptomstatus der AD. Insbesondere spielt der Erreger *Staphylococcus aureus*, der bei mehr als 90 % der AD-Patienten auf der Haut nachweisbar ist, eine bedeutende Rolle (Werfel & Krapp,

Kapitel 1 - Einleitung

1998). In etwa 2/3 der Kulturen von *Staphylococcus aureus*, die aus Hautabstrichen von Patienten mit AD gewonnen wurden, waren Exotoxine nachweisbar, die als Superantigene fungieren können. In einer Studie wurde gezeigt, daß die bloße Applikation solcher Superantigene auf die Haut von AD-Patienten eine kutane Entzündung auslösen kann (Strange, Skov, Nielsen & Baadsgard, 1996). Neben *Staphylococcus aureus* wird auch von den Pilzen *Pityrosporum ovale* und *Candida albicans* eine Rolle bei der Ekzementstehung und -aufrechterhaltung angenommen. *Pityrosporum ovale* soll insbesondere Exazerbationen im Gesicht-, Hals- und Nackenbereich fördern. Bei *Candida albicans* werden sowohl die Besiedlung der Haut als auch des Gastrointestinaltraktes als pathogene Faktoren diskutiert (Werfel & Krapp, 1998).

1.1.4.2.4 Juckreiz als aggravierender Faktor

Bei AD ist die Juckreizschwelle generell gesenkt. Juckreiz kann durch verschiedene Faktoren (Wärme, chemische Belastung, Freisetzung endokriner Opiate, Substanz P) beeinflußt werden. Ein wesentlicher Faktor ist psychischer Streß, der eine Senkung der Juckreizschwelle induziert (Münzel, 1995; Werfel & Krapp, 1998).

Wechselwirkungen zwischen kognitiven Faktoren und der Intensität sowohl der Juckreiz-Wahrnehmung, als auch der somatischen Reaktion, die als Ausmaß der Quaddelbildung nach einem Histaminprick gemessen wurde, konnten eindrucksvoll durch die Arbeitsgruppe von Scholz und Hermanns nachgewiesen werden (Hermanns, 1991; Hermanns & Scholz, 1992; Hermanns & Scholz, 1993; Scholz & Hermanns, 1994).

Die Beziehung von psychischen Faktoren, Symptomen der Hauterkrankung und der erlebten Pruritusintensität wurde wiederholt an stationären Patienten untersucht. Die deutliche positive Korrelation zwischen der Einschätzung der Juckreizintensität und Depressivität läßt vermuten, daß Depression die Juckreizschwelle senkt (Gupta et al., 1988; Gupta et al., 1994).

Die aggravierende Wirkung des Juckreizes basiert auf dem ausgelösten Kratzverhalten und der daraus resultierenden Excoriation. Der entstandene zusätzliche Barrierschaden ermöglicht Antigenen einen erleichterten Zutritt in die Haut und fördert dadurch die mikrobiologische Besiedlung mit pathogenen Keimen wie

Staphylococcus aureus. Es kann ein Circulus vitiosus entstehen, der eine aufrechterhaltende Bedingung für die akute AD ist.

1.1.4.3 Persönlichkeitsfaktoren

Untersuchungen zu Persönlichkeitseigenschaften bei dermatologischen Patienten basieren häufig auf Daten, die im Rahmen der Eingangsdiagnostik zu stationärer oder ambulanter Therapie erhoben wurden. Die hohe Prävalenz psychischer Erkrankungen in Populationen dermatologischer Patienten wurde in solchen Settings wiederholt nachgewiesen (Ginsburg, Prystowsky, Kornfeld & Wolland, 1993; Gieler, 1996; Hashiro & Okumura, 1997; Windemuth, Stücker, Hoffmann & Altmeyer, 1999). Dabei scheint die Prävalenz für Angst und Depression bei Patienten mit akut entzündlicher AD höher zu sein als in Kontrollgruppen onkologischer, kardiologischer und neurologischer Patienten (Folks & Kinney, 1992; Windemuth et al., 1999; Gieler & Augustin, 2000). Da häufig beobachtet wird, daß gerade psychosozialer Streß ein wesentlicher aggravierender Faktor bei Hautkrankheiten ist, muß auch die Sichtbarkeit der Erkrankung als Belastungsfaktor angenommen werden. Daß Symptomstatus und Sichtbarkeit der Erkrankung einen deutlichen Zusammenhang mit dem Krankheitsgefühl bzw. der psychischen Symptomatik haben, konnte aber nicht durchgängig nachgewiesen werden (Mohr & Bock, 1993).

Werden psychische Auffälligkeiten bei Beginn einer Therapie untersucht, so stehen Depression und Angst meist an erster Stelle (Attah Johnson & Mostaghimi, 1995; Cotterill, 1990; Gupta et al., 1994; Woodruff, Higgins, du Vivier & Wessely, 1997). Vollkommen unterschiedlich erscheinen die Ergebnisse, wenn Patienten nicht bei Therapiebeginn untersucht werden. So fanden Keller und Mitarbeiter keine Gruppenunterschiede zwischen Personen mit Ekzem und dermatologisch unauffälligen Personen (Keller, Zalewski, Carmody & Livingston, 1996). Denkbar wäre auch, daß es tatsächlich Unterschiede zwischen Personen gibt, die um Hilfe (Psychotherapie) ansuchen und solchen, die dies nicht tun (Scholz & Adler, 1995).

In einer Studie, in der erhöhte Depressivität bei Hauterkrankungen festgestellt wurde, wurde von den Patienten, die an Psoriasis bzw. AD litten, die relative Unbeeinflussbarkeit der Erkrankung und der Attraktivitätsverlust durch die Läsionen als Ursachen der Depressivität angegeben (von Hagen, 1990). Auch in einer Studie von

Niebel (1995), in der 71 Patienten, die an AD litten untersucht wurden, zeigte sich ein geringeres Attraktivitätsgefühl der Probanden.

Bei retrospektiver Untersuchung ließen sich Lebensereignisse, die zwischen Patienten mit und ohne Exazerbation im Befragungszeitraum differenzieren könnten, nicht nachweisen (Köhler & Niepoth, 1988). Prospektive Studien, in denen Patienten angehalten wurden, sowohl über ihr psychisches Befinden, als auch über ihren Hautzustand Tagebuchaufzeichnungen anzufertigen, zeigen bei zeitreihenanalytischer Auswertung deutliche Zusammenhänge zwischen psychischem Befinden und Hautbefund (King & Wilson, 1991; Heinemann, 1992; Helmbold et al., 1996).

Das deutliche Zusammenspiel psychischen Geschehens mit dem Verlauf der AD regte früh zu Versuchen an, ätiologische Modelle der AD zu entwickeln, deren Hauptgewicht auf dem psychischen Geschehen bzw. frühkindlicher Entwicklung lag, wobei häufig versucht wurde, eine „Neurodermitiker-Persönlichkeit“ zu definieren. Durch die Fortschritte u.a. in der Immunologie entwickelte sich später ein neues Verständnis dieser Erkrankung, in dem Verlaufsbeeinflussung durch Verhalten (wie z.B. Bewältigungsstrategien) im multifaktoriellen Geschehen der AD als wirksam anerkannt wurden. Psychische Faktoren werden dabei nicht mehr als ursächlich, sondern auch als Folgen sich gegenseitig beeinflussender Prozesse im Rahmen bidirektionaler Regelkreise gesehen (Niebel, 1995; Hiller & Fichter, 1996).

1.1.5 Therapie

1.1.5.1 Somatische Behandlung

Im erscheinungsfreien Intervall ist eine adjuvante Basistherapie mit Hautcremes zur kosmetischen Verbesserung des Erscheinungsbildes und vor allem zur Verbesserung der Barrierefunktion als vorbeugende Maßnahme sinnvoll (Hanifin, 1991; Schöpf, Mueller & Ostermann, 1995; Brockow, Abeck & Ring, 1999), die nachgewiesen auch bei akuter Symptomatik den Medikamentenverbrauch - und damit das Risiko von Nebenwirkungen - reduzieren kann (Haustein & Seikowski, 1990; Schöpf et al., 1995; Kroemer, Stücker & Altmeyer, 1996). Vorbeugend kann auch die Reduktion des Allergenkontakts wirken (Hellermann, 1998; Werfel & Krapp, 1998).

Bei akutem Hautbefund dominiert die Entzündung das klinische Bild und entsprechend kommt der Kortikosteroidtherapie eine wesentliche Rolle zu. Da wegen

Kapitel 1 - Einleitung

der Nebenwirkungen von Kortikoiden Dosis und Dauer der Behandlung möglichst gering bzw. kurz gehalten werden sollen, werden neben Immuntherapien zusätzlich adjuvante Therapien wie Phototherapie, Balneotherapie oder Behandlungen mit Teer eingesetzt (van de Kerkhof, 1993; Brockow et al., 1999).

Die Behandlung mit Antihistaminika hat die Reduktion des Juckreizes zum Ziel. Gerade bei AD wird aber in Frage gestellt, ob Histamin tatsächlich Juckreiz-auslösend auf die Nervenendigungen wirkt (Handwerker, 1998). Es wird vermutet, daß der eigentliche therapeutische Effekt bei der Behandlung mit Antihistaminika durch die Sedierung bedingt wird (Przybilla & Rueff, 1998; Brockow et al., 1999).

1.1.5.2 Psychologische Behandlung und Patientenschulung

Psychotherapeutische Intervention kann sowohl auf Grund der negativen Beeinflussbarkeit der AD durch Belastung, als auch wegen sekundärer Krankheitsfolgen indiziert sein (Gieler, 1998; Wehrmann, 1996).

Bei der Behandlung handelt es sich meist um Gruppentherapien, deren Bausteine auf verhaltenstherapeutischen Ansätzen beruhen. Die Verhaltenstherapie bietet verschiedene Techniken wie Edukation, Entspannung, Verhaltensbeobachtung, vermittelt aber auch Handlungsmöglichkeiten für Situationen, die vom Patienten bisher als unbeeinflussbar (→ Gefühl der Hilflosigkeit) erlebt wurden. Als Beispiele sind der Umgang mit Streß bzw. das Erlernen von Entspannungsverfahren oder Biofeedback (Cotterill, 1990) und auch die aktive Modifikation des Juck-Kratz-Zirkels (Niebel, 1990; Melin, Frederiksen, Noren & Swabilius, 1986) zu nennen.

Die Wirksamkeit verhaltenstherapeutischer Gruppentherapien wurde wiederholt von verschiedenen Arbeitsgruppen bestätigt (Niebel, 1995; Ehlers, Stangier & Gieler, 1995; Warschburger, 1996; Warschburger & Petermann, 1996; Hoegl, Fichter & Plewig, 1998).

1.1.6 Zusammenfassung: Bidirektionale Regelkreise der AD

In den vorangehenden Absätzen wurde die multifaktorielle Genese der AD dargestellt und Wechselwirkungen zwischen einzelnen Funktionsbereichen aufgezeigt. Neben Faktoren, die einer Beeinflussung nicht oder nur wenig zugänglich sind, wie z.B. genetische Disposition und äußere Faktoren wie klimatischen Bedingungen, ist der

Verlauf der AD durch eine Vielzahl von Faktoren bedingt, die teilweise beeinflussbar scheinen. Interessant ist, daß die einzelnen Faktoren ein System sich gegenseitig beeinflussender bidirektionaler Regelkreise darstellen. Eine solche Sichtweise der AD öffnet Perspektiven für denkbare Beeinflussungsmöglichkeiten zwischen Faktoren, die bei anderer Betrachtungsweise unverbunden erscheinen.

1.2 Übergeordnete Fragestellung: Auswirkung psychischer Belastung auf die Erkrankung

Die AD stellt sich als eine Erkrankung dar, in deren Verlauf psychische Belastung als aggravierender Faktor eines atypischen immunologischen Geschehens allgemein anerkannt ist. Auf Basis der scheinbar widersprüchlichen Befunde psychologischer Untersuchungen läßt sich vermuten, daß im phasischen Verlauf der Erkrankung nicht nur das Hautbild, sondern auch das psychische Befinden deutlich alterniert. Angesichts der Belastung durch die Erkrankung scheint naheliegend, daß sich die körperliche Belastung auch in der psychischen Befindlichkeit widerspiegelt.

Wenn es sich bei den psychischen Auffälligkeiten im akuten Stadium der Erkrankung nur um eine sekundäre bzw. reaktive Symptomatik handeln sollte, so ist nicht erklärbar, weshalb im Intervall psychische Belastung eine Exazerbation der AD auslösen kann. Es stellt sich die Frage, ob bei der AD (generell oder in Abhängigkeit vom Symptomstatus) Besonderheiten der Belastungsverarbeitung bzw. in der Reaktion auf psychische Belastung bestehen. An zentraler Stelle für das Zusammenwirken biologischer und psychologischer Faktoren steht Cortisol, das durch seine Funktion bei der Immunsuppression möglicherweise auch Einfluß auf den Verlauf der AD haben könnte.

Obwohl die pathophysiologischen Mechanismen nicht vollständig aufgeklärt sind, kann als gesichert gelten, daß chronischer Streß ein Vulnerabilitätsfaktor für verschiedene Erkrankungen darstellt. Die Trierer Arbeitsgruppe um Hellhammer (Heim, Ehlert & Hellhammer, 2000) stellte kürzlich eine Hypothese vor, die einen Zusammenhang zwischen Streß, erniedrigtem Cortisolspiegel und entzündlichen Erkrankungen annimmt. Im folgenden werden psychobiologische Modelle zu Belastung und Erkrankung sowie die Hypothese von Heim und Mitarbeitern dargestellt, um daraus die Hypothesen für den experimentellen Teils dieser Arbeit abzuleiten.

2 Psychobiologische Modelle zu Belastung und Erkrankung

2.1 Psychobiologische Regulation

Sowohl psychische als auch physische Faktoren können den Organismus belasten und damit eine Streßreaktion auslösen. Einzelne Regelkreise der Streßregulation stehen miteinander in enger Wechselwirkung, dennoch gibt es auch lokale Reaktionen bei lokal begrenzten Schädigungen (UV-Licht, mechanische Verletzungen, lokale Infektionen), die in Abschnitt 2.1.3 gesondert dargestellt werden. Hier wird zunächst ein Überblick über zentrale Mechanismen zur Steuerung der Streßreaktion gegeben. Diese Regelkreise sind in Abbildung 2-1 zusammenfassend dargestellt.

Die zentrale Streßregulation kann in zwei übergeordnete Systeme oder Streßachsen, das Sympathico-adrenomedulläre (SAM-) System und das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HHNR-) System unterteilt werden. Das SAM-System basiert auf neuronaler Reizweiterleitung, wobei über den Hypothalamus der Sympathikus angeregt wird. Im Nebennierenmark stimuliert sympathische Erregung die Freisetzung von Katecholaminen (Noradrenalin und Adrenalin), die eine Aktivierung verschiedener Organsysteme bewirken. Die HHNR-Achse wird ebenfalls vom Hypothalamus angeregt, unterliegt aber humoraler Steuerung und ist wesentlich durch ein System sich gegenseitig beeinflussender Feedback-Mechanismen gekennzeichnet. Zusammengefaßt führt die Anregung hypothalamischer Neurone zur Freisetzung von Corticotropin-freisetzendem Hormon (CRH, engl. corticotropin releasing hormone). In der Hypophyse führt CRH zur Freisetzung von Proopiomelanocortin (POMC), von dem das Adrenocorticotrope Hormon (ACTH), β -Endorphin und Melanozyten-stimulierendes Hormon (MSH) abgespalten werden. ACTH gelangt über den Blutkreislauf zur Nebennierenrinde (NNR), wo es die Freisetzung von Cortisol initiiert. Da beide Streßachsen vom Hypothalamus angeregt werden, der seinerseits wieder über die Hirnrinde beeinflusst wird, stehen beide Systeme in enger Wechselwirkung.

In der Regel werden bei Belastung beide Streßachsen angeregt, da das Corticotropin-freisetzende Hormon (CRH) und noradrenerge Neurone des Zentralnervensystems (ZNS) sich gegenseitig über bidirektionale Regelkreise unterstützen und stimulieren (Chrousos, 1995). In Abhängigkeit von der Art des Stressors kann aber die Aktivierung einer Streßachse überwiegen.

Abbildung 2-1: Neuroendokrine Mechanismen der Streßregulation

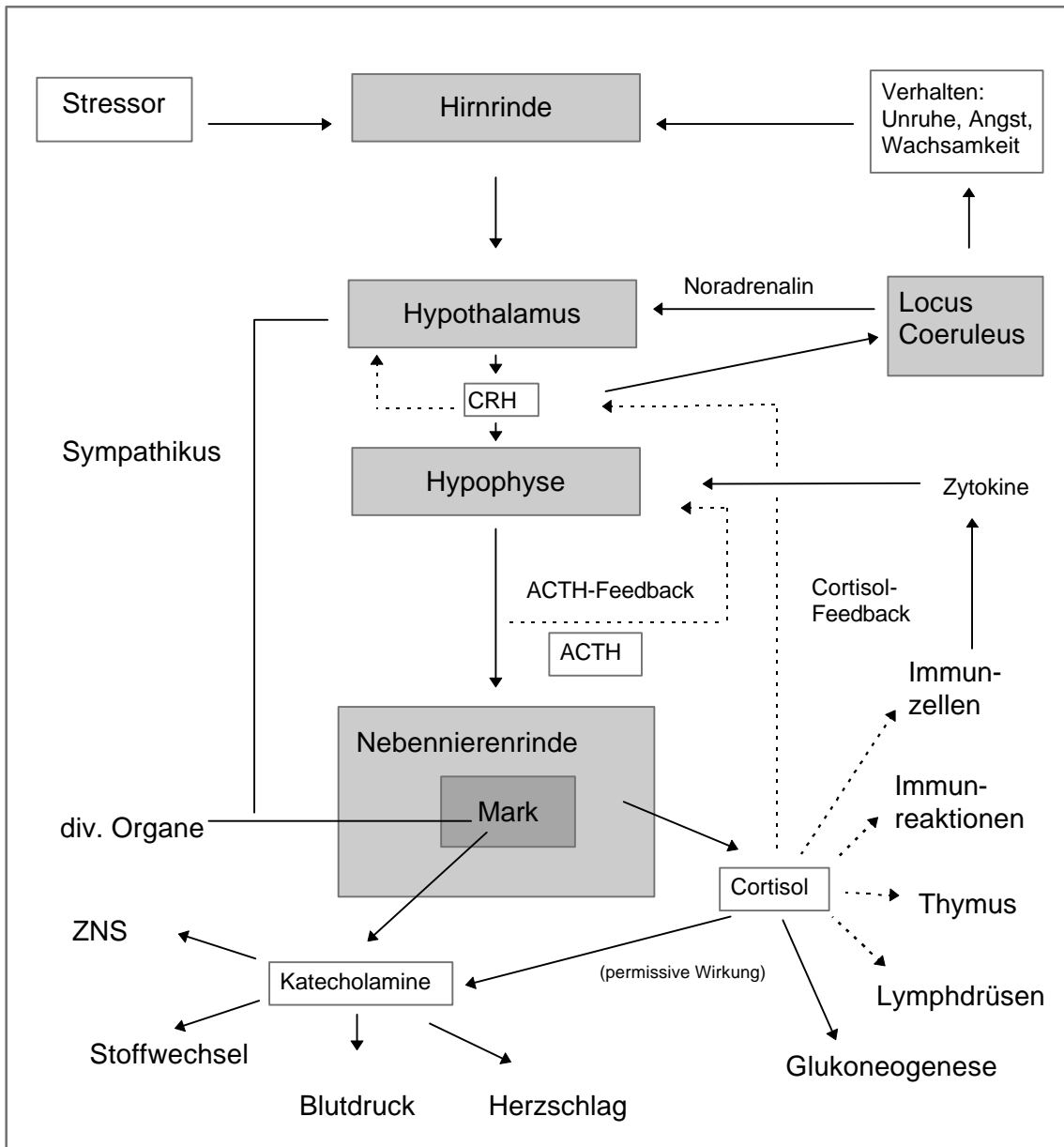


Abbildung 2-1: Graphik verändert nach Schandry (1998, Seite 78). Links dargestellt ist das Sympathico-adrenomedulläre System, rechts das HHNR-System. Durchgezogene Pfeile deuten fördernde, freisetzende Wirkung an, gestrichelte Pfeile stehen für hemmende Wirkung.

2.1.1 Das Sympathico-adrenomedulläre (SAM) System

Bei der Reizverarbeitung im Gehirn ist die Amygdala wesentlich an der emotionalen Beurteilung der Reizsituation beteiligt. Wenn eine Situation als bedrohlich eingeschätzt wird, werden von der Amygdala neuroanatomische Bahnen der

Angstreaktion und des Kampf-Flucht-Verhaltens angeregt. Weiter gehen Projektionen von der Amygdala zum Traktus solitarius, von wo aus der Parasympathikus stimuliert wird. Projektionen von der Amygdala zum Hypothalamus und weiter zur rostralen ventralen Medulla regen den Sympathikus an (Yehuda, 2000).

Bei physischer und psychischer Belastung bewirkt die Sympathikus-Aktivierung im Nebennierenmark die Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin, was dem Organismus durch Bereitstellung freier Fettsäuren und Glukose eine schnelle Steigerung des Energieumsatzes ermöglicht. Insgesamt führt eine Reizung des Sympathikus durch Aktivierung verschiedener Organsysteme zur Anpassung an Belastungssituationen. Die Zunahme der Herzfrequenz und Vasokonstriktion (mit entsprechender Blutdrucksteigerung) unterstützen den Transport freigesetzter energiereicher Moleküle durch das Blut in die Muskulatur (Birbaumer & Schmidt, 1996).

Das SAM-System hat durch die Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin auch Einfluß auf das Immunsystem, da Katecholamine die Balance zwischen T-Helfer-Zell- und T-Supressorzell-Aktivität verschieben können. Je nachdem welcher Zelltyp überwiegt, führt das zu verspäteter, überschießender oder überlanger Immunreaktion (Birbaumer & Schmidt, 1996).

2.1.2 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

Die Anregung der HHNR-Achse erfolgt im zirkadianen Rhythmus (vergl. Absatz 2.1.2.3, Seite 18), zusätzlich kann diese Streß-Achse aber auch durch physische und psychische Belastung angeregt werden. Bei physischer Belastung erfolgt eine Anregung der HHNR-Achse erst, wenn die körperliche Belastung für einige Minuten 70 % der maximalen Sauerstoffaufnahme überschritten hat oder wenn die Steigerung der Sauerstoffaufnahme sehr schnell erfolgt. Für die Auslösung durch psychische Faktoren ist die Wahrnehmung bzw. die kognitive Beurteilung einer Situation als unkontrollierbar und in den Konsequenzen schwer vorhersagbar wesentlicher Auslösefaktor. Querverbindungen bestehen auch zu Regelkreisen, durch die das Entzündungsgeschehen gesteuert wird: Inflammatorische Zytokine können in hoher Konzentration, aber auch durch ausreichend lange Interaktionszeit, die Ausschüttung des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH) aus der Hypophyse und damit eine Cortisolseznierung stimulieren (Chrousos, 1995).

2.1.2.1 Regulation der HHNR-Achsen-Aktivität

Wie in Abbildung 2-1 auf Seite 13 dargestellt, wird die Aktivität der HHNR-Achse über verschiedene Rückkopplungs-Schleifen geregelt. Die Anregung der HHNR wird durch Projektionen der Amygdala, die die Freisetzung von Noradrenalin, Adrenalin und Neuropeptid Y aus dem Locus coeruleus bewirken, initiiert. Noradrenalin führt zur Ausschüttung von CRH aus hypothalamischen Neuronen. CRH stimuliert die Sezernierung von Proopiomelanocortin (POMC), von dem unter anderem ACTH, β -Endorphin und das α -Melanozyten-stimulierende Hormon (MSH) abgespalten werden (Hadley & Haskell-Luevano, 1999; Schandry, 1998).

POMC wird in equimolarem Verhältnis in ACTH und β -Endorphin gespalten. ACTH ist im Blutkreislauf nicht an Transportmoleküle gebunden. Die Ausschüttung erfolgt pulsatil, wobei die Halbwertszeit im Blut weniger als 10 Minuten beträgt. In der Nebennierenrinde bindet ACTH an Rezeptoren und führt zur Glukokortikoidausschüttung (Kirschbaum & Hellhammer, 1999).

Cortisol wird in der Nebennierenrinde aus Cholesterin synthetisiert (Kirschbaum & Hellhammer, 1999). Im Blut ist es größtenteils an Transportmoleküle gebunden, wobei man davon ausgeht, daß nur ca. 10 % des Cortisols, das als „freies Cortisol“ bezeichnet wird, biologisch wirksam ist. Im Rahmen der Regulation der HHNR-Achse wird die Cortisolausschüttung von ACTH angeregt, wobei die Spiegel beider Hormone mit leichter zeitlicher Versetzung eng miteinander korrelieren. Die Feinregulation der HHNR-Achse erfolgt durch Feedback-Regulation von CRH, ACTH und Cortisol. Bei jedem dieser Moleküle wirkt eine Anhebung des Spiegels inhibierend auf die weitere die Sezernierung dieser Moleküle, wodurch eine überschießende Cortisolreaktion verhindert wird (Holsboer, 1998). Neben der Regulation der Freisetzung erfolgt in einzelnen Geweben eine Anpassung der Sensibilität durch Veränderung der Wirkorte. So hat z.B. Behandlung mit Glukokortikoiden regelmäßig zur Folge, daß die Zahl präsentierter Glukokortikoidrezeptoren (GR) in einzelnen Zellen (Wirkorten) reduziert wird. Dies entspricht auf funktionaler Ebene einer Reduktion der Kortikoid-Wirksamkeit.

2.1.2.2 Wirkung des Cortisols

Ein Anstieg von ACTH und Cortisol gehört zu jeder Immunreaktion, wobei Cortisol entzündungshemmend wirkt. Im Rahmen der Immunabwehr kommt dem Cortisol die Funktion zu, Abwehrreaktionen zu begrenzen und ein Überschießen der Immunabwehr, zu verhindern (Birbaumer & Schmidt, 1996).

Grundsätzlich hängt die Wirksamkeit des Cortisols von der Menge freien Cortisols und von der Sensitivität und Häufigkeit der Glukokortikoidrezeptoren (GR) am Wirkort ab. Ungefähr zwei Drittel des Cortisols sind im Plasma an das Korticosteroid-bindende Globulin, auch Transcortin (CBG) gebunden und 15 - 20 % sind an Albumin angelagert. Da noch ungefähr 5 % des Cortisols an rote Blutkörperchen gebunden sind, bleiben 5 - 10 % der gesamten ausgeschiedenen Cortisolmenge ungebunden (Kirschbaum & Hellhammer, 1999). GR finden sich in nahezu allen Körperzellen im Zytoplasma. Das Cortisolmolekül ist relativ klein und lipophil, wodurch es passiv durch die Zellmembran diffundieren und an den GR binden kann. Der Hormon-Rezeptorkomplex wandert dann in den Zellkern und führt an der DNA zur Stimulation oder Inhibition der Proteinsynthese.

Neben der Funktion im Rahmen der Immunabwehr hat Cortisol auch Einfluß auf die Energieversorgung des Organismus. Cortisol wird beim Fasten vermehrt ausgeschüttet und die dann hohen Cortisolspiegel führen zu einer metabolischen Wirkung, die bewirkt, daß in der Leber Aminosäuren zu Glucose umgewandelt werden. Die Glukoneogenese, bei der Eiweiß aus der Skelettmuskulatur abgebaut wird, dient der Konstanthaltung des Blutzuckerspiegels. Gleichzeitig wird durch das Cortisol auch die Lipolyse angeregt, wodurch Zellbrennstoff zur Verfügung gestellt wird. Cortisol ist damit Gegenspieler des Insulins (Birbaumer & Schmidt, 1996).

Als verstärkende „permissive Wirkung“ des Cortisols bezeichnet man die sensibilisierende Wirkung des Cortisols auf die glatte Muskulatur von Gefäßen für den Einfluß von Katecholaminen (Adrenalin, Noradrenalin). Obwohl Cortisol selbst wahrscheinlich keinen Einfluß auf die glatte Gefäßmuskulatur hat, kann es daher bei Blutdruckabfall bei Schockzuständen therapeutisch eingesetzt werden.

Bei Entzündungen wirkt Cortisol der Gefäßerweiterung im Entzündungsgebiet entgegen und reduziert die Ödembildung. In pharmakologischen Dosen unterdrückt es den Aufbau und die Aktivität lymphatischen Gewebes, was zu einer deutlichen

Reduktion von Lymphozyten und Granulozyten im Blut führen kann. In der Summe führt dies zu einer Senkung der Immunabwehr insbesondere bei der Abwehr körperfremder Eiweiße, da auch die Bildung von Antikörpern reduziert wird. Dieser Effekt wird bei der therapeutischen Anwendung von Kortikoiden als Antiphlogistika und Antiallergika genutzt.

Unabhängig davon, wodurch er beeinflusst wurde, hat der Cortisolspiegel Einfluß auf Sinnesmodalitäten. Hohe Cortisolspiegel führen zu einer Anhebung der Erregungsschwelle. Auf peripherer Ebene hemmt Cortisol z.B. den Stapediusreflex, wodurch die Wahrnehmungsschwelle für Töne steigt (Birbaumer & Schmidt, 1996). Wie sich Glukokortikoide auf das Immunsystem auswirken, hängt vom Aktivierungsgrad des Immunsystems und von der Vorbehandlung mit Glukokortikoiden bzw. aktivierter Gegenregulation ab (Sauer, Rupprecht, Arzt, Stalla & Rupprecht, 1993). Auf mögliche Zusammenhänge des Cortisolspiegels und verschiedenen Erkrankungen mit psychischen Symptomen wird später (Absatz 2.3, Seite 30) genauer eingegangen.

2.1.2.3 Zirkadiane Periodik der HHNR-Achsen-Aktivität

Die zirkadiane Periodik des Cortisols ist eng an die des ACTH gekoppelt. Beide Kurven verlaufen mit geringer Zeitverzögerung parallel. Die tagesrhythmische Schwankung des ACTH-Spiegels wird durch die Sezernierung von CRH gesteuert, wobei diese wahrscheinlich durch Serotonin und Noradrenalin beeinflusst wird (Birbaumer & Schmidt, 1996). Der Cortisolspiegel ist in der ersten Nachthälfte niedrig. In der zweiten Nachthälfte beginnt die pulsatile Ausschüttung von Cortisol mit dem dritten Schlafzyklus, also zeitgleich mit dem Tiefpunkt des GH-Spiegels (GH = growth hormone), zwischen den REM-Phasen. Da die Cortisolausschüttung während der REM-Phasen der zweiten Nachthälfte gebremst ist, verläuft der Anstieg wellenförmig (Birbaumer & Schmidt, 1996) mit einem Maximum am frühen Vormittag. Im Verlauf des Tages sinkt der Cortisolspiegel kontinuierlich. Der stärkste Abfall ist am Vormittag mit Plateau zwischen 12 und 16 Uhr. Nach einem weiteren Abfall bis ca. 20 Uhr beginnt dann ein geringer Anstieg in der ersten Nachthälfte. Zur Veranschaulichung ist hier ein Tagesprofil mit der Spannbreite der Cortisolspiegel gesunder Probanden (Laudat et al., 1987) wiedergegeben.

Abbildung 2-2: Zirkadianer Verlauf salivarer Cortisolspiegel (N = 20)

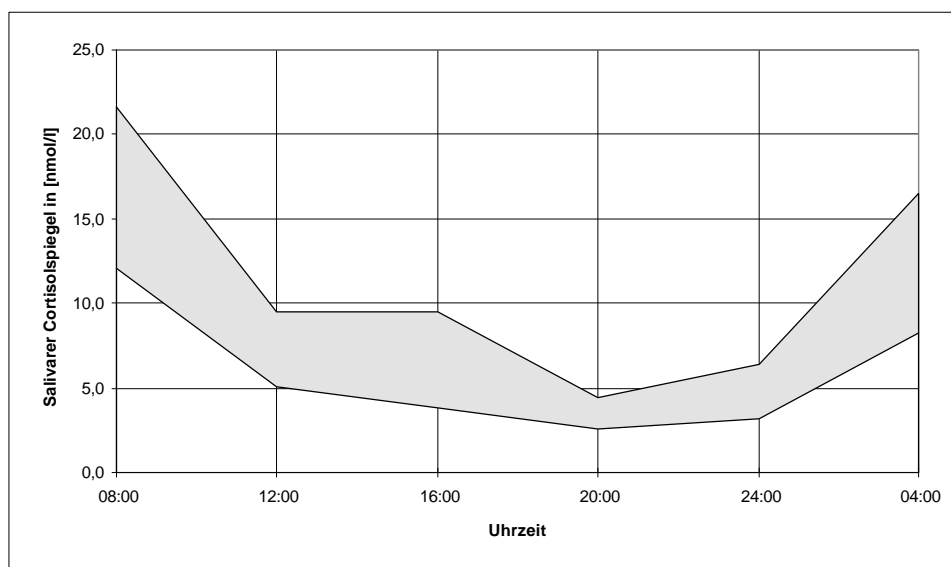


Abbildung 2-2: In der Graphik ist die Streubreite des zirkadianen Cortisolprofils wiedergegeben, das bei 20 gesunden Erwachsenen im Abstand von je 4 Stunden bestimmt wurde. (Die Graphik enthält im Original auch Kurven von Patienten mit gestörter Cortisolausschüttung.) Quelle: Laudat et al., 1987.

2.1.3 Lokaler Streß und kutane Neuroimmunmodulation

Während psychischer Streß grundsätzlich auf den gesamten Körper wirkt, kann die Haut auch durch nur lokal wirkende Stressoren (z.B. UV-Licht, Bakterien, Tumorzellen, Viren, Antigene) belastet werden. Im Unterschied zu den zentral wirkenden Streßachsen, die den gesamten Körper aktivieren, steht bei lokalem Streß die Aktivierung des Immunsystems im Vordergrund. Der wesentliche Schritt für das Verständnis des Zusammenwirkens der zentralen und peripheren Neuroimmunmodulation war Anfang der 80-er Jahre die Entdeckung der Arbeitsgruppe um Blalock, daß POMC nicht nur von der Hypophyse, sondern auch in der Peripherie von Immunzellen und Körperzellen freigesetzt werden kann. Das führte zu der Erkenntnis, daß die Regulation des Immunsystems und die neuronale / endokrine Regulation auf zentraler und peripherer Ebene auf dem bidirektionalen Zusammenwirken identischer Signalmoleküle und Rezeptoren beruht. Dadurch wurde klar, daß es eine eng verzahnte Kommunikation zwischen dem (peripheren) Immun- und dem Neuroendokrin-System gibt (Blalock, 1999).

Slominski und Mitarbeiter (Slominski et al., 1999) postulieren analog zur zentral wirkenden HHNR-Achse ein Haut-Streß-System („Skin Stress Response System“). Die Autoren nehmen an, daß das Haut-Streß-System auf der Wirkung von lokal freigesetztem CRH und POMC bzw. den von POMC abgespaltenen Peptiden und Steroiden basiert, deren Freisetzung wie beim zentralen Streß-System der HHNR-Achse durch negative Feedbackschleifen feinreguliert wird. Wie die Interaktion zwischen dem peripherem und dem zentralen Streßsystem getriggert ist, ist allerdings bisher nur ansatzweise aufgeklärt (Slominski et al., 1999).

Im Haut-Streß-System (Abbildung 2-3) führt Stimulation des Immunsystems zur Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren (IL-1, IL-6, TNF- α). Analog zum System der HHNR-Achse kann Interleukin-1 (IL-1) das neuroendokrine System der Haut zur Freisetzung von CRH und POMC anregen. Eine Feinregulation lokal angeregter CRH-1-Rezeptoren auf die Freisetzung von POMC ist wahrscheinlich, aber noch nicht gesichert. POMC wird nachweislich auch vom neuroendokrinen System der Haut freigesetzt und wie im zentralen HHNR-System in die Peptide β -Endorphin, ACTH und MSH aufgespalten, die wie CRH an ihre jeweiligen Rezeptoren anbinden und hemmende Wirkung auf das Immunsystem haben. Ein direkter Einfluß des Neuroendokrinen Systems auf das Haut-Immunsystem ist noch nicht gesichert aber wahrscheinlich.

Abbildung 2-3: Neuroimmunmodulation des Haut-Streß-Systems

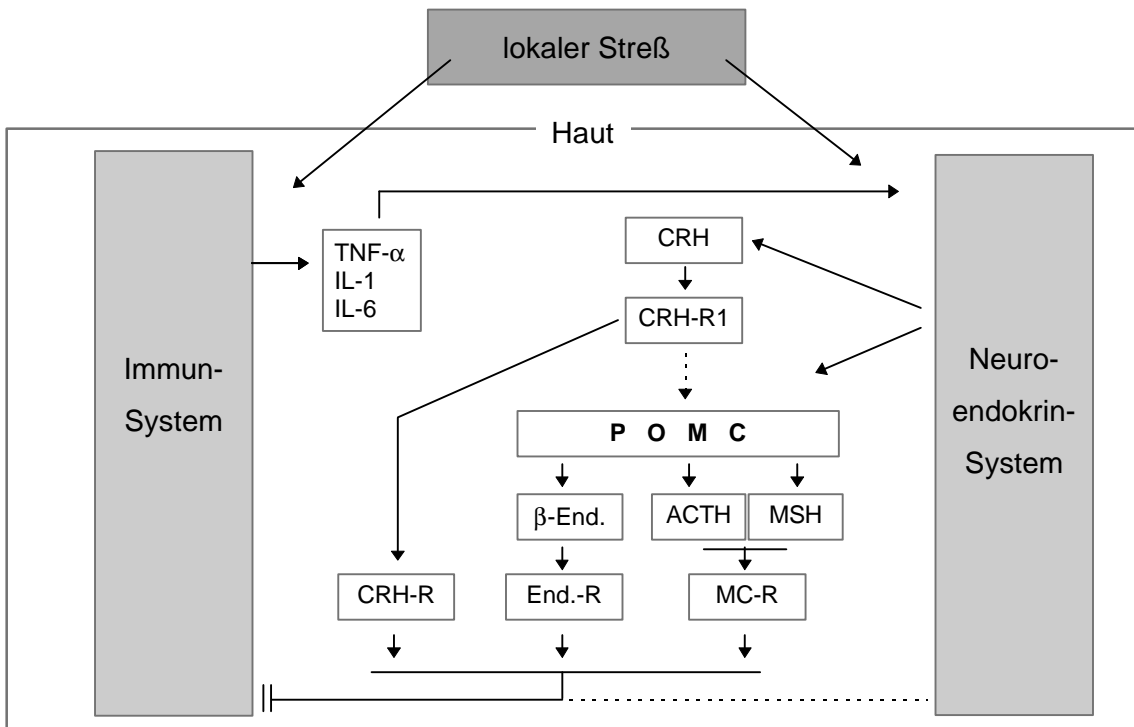


Abbildung 2-1: Graphik (übersetzt) nach Slominski et al., 1999, Seite 304. Durchgezogene Pfeile deuten fördernde, freisetzende Wirkung an; Doppelstrich am Ende bedeutet hemmende Wirkung; gestrichelte Linien stehen für wahrscheinliche Effekte. End. = Endorphin; R = Rezeptor; MC = Melanocortin.

MSH nimmt in verschiedenen Regelkreisen des Organismus eine wesentliche Funktion ein, wobei die Effekte von α -MSH im Rahmen bidirektionaler Regelkreise unterschiedlich sein können. Aus in vitro-Versuchen ist bekannt, daß α -MSH und β -Endorphin zu gesteigerter Histaminfreisetzung aus Mastzellen führen können (Teofoli, Frezzolini, Puddu, De Pita, Mauviel & Lotti, 1999), was eine Juckreiz- und entzündungsfördernde Wirkung nahelegt. Die Hauptwirkung von MSH ist jedoch antiinflammatorisch. Die antiinflammatorische Wirkung wird vermutlich durch Reduktion der Mediatorfreisetzung inflammatorischer Zellen erzielt (Catania et al., 1999). Gesichert ist, daß α -MSH die Freisetzung des antiinflammatorisch wirkenden IL-10 fördert und die proinflammatorisch wirkenden Interleukine IL-1 und IL-6 hemmt. Vermutlich durch Veränderung der Funktion antigenpräsentierender Zellen, die für die Sensibilisierungsreaktion notwendig sind, kann α -MSH Sensibilisierungen verhindern und auch Hapten-spezifische Toleranz induzieren (Luger, Schwarz, Kalden, Scholzen, Schwarz & Brzoka, 1999). Die antiinflammatorische Wirkung von α -MSH wurde bei

systemischer und topischer Applikation belegt und MSH wird bei inflammatorischen Erkrankungen inzwischen auch therapeutisch eingesetzt (Luger et al., 1999).

Cortisol spielt im Haut-Immunsystem möglicherweise eine untergeordnete Rolle, allerdings wurden in der Epidermis in praktisch allen Zellen Glukokortikoid-Rezeptoren (GR) nachgewiesen (Serres, Viac & Schmitt, 1996). Wie im gesamten Körper können Glukokortikosteroide auch direkt auf die Entwicklung der epidermalen Zellen einwirken und diese behindern, was im allgemeinen in physiologischer Dosierung den Hautbefund nicht beeinflusst. Analog der zentralen Dexamethason-Suppressions-Wirkung wurde in der Haut ein negativer Feedbackmechanismus für Dexamethason experimentell nachgewiesen (Slominski et al., 1999).

Im Tierversuch konnte unter Immobilisierungsstreß die enge Wechselwirkung von ZNS und der korrespondierenden Wirkung an der Haut nachgewiesen werden. Bei Streß wird neben ACTH, Cortisol und Adrenalin auch β -Endorphin zentral freigesetzt. Von β -Endorphin ist bekannt, daß es immunmodulierend wirkt, indem es z.B. den Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) inhibiert. Im Tierversuch zeigte sich, daß durch Immobilisierungsstreß die Proliferation epidermaler Keratinozyten so supprimiert war, daß eine Verdünnung der Haut festgestellt werden konnte. Ebenso war eine verzögerte Wiederherstellung der Barrierefunktion, phänotypische Veränderung von Langerhans Zellen (antigenpräsentierende dendritische Zellen) und eine Suppression der Kontaktdermatitis (Hypersensitivitätsreaktion) nachweisbar (Hosoi, Ozawa & Granstein, 1999). Die Autoren berichten weiter, daß bei Patienten mit organspezifischen Autoimmunerkrankungen ein Defizit an β -Endorphin festgestellt wurde, von dem vermutet wird, daß es für die Verschiebung des T-Helferzellen Verhältnisses hin zu Th1-Zellen verantwortlich ist. Bei Hauterkrankungen wie Psoriasis und AD wurde wiederholt eine Verschiebung zum Th-1-Typ berichtet. Bisherige Befunde wiesen bei AD-Patienten aber auch erhöhte β -Endorphinspiegel im Serum nach, weshalb die Autoren vermuten, daß β -Endorphin aus läsionaler Haut in die Blutbahn freigesetzt werden kann.

Die Forschung zum lokalen Streßsystem der Haut gibt vielfältige Hinweise auf eine enge Verzahnung mit dem neuroendokrinen Streßsystem. Eine Auswirkung von neuroendokrinem Streß auf das Organ Haut erscheint gesichert.

2.1.4 Theorien zur psychischen Streßregulation

2.1.4.1 Das Streßkonzept von Selye

Das allgemeine Adaptationssyndrom, das heute allgemein als Streß bezeichnet wird, geht auf Hans Selye zurück, der sich in der Mitte des 20. Jahrhunderts mit langfristigen Veränderungen des physiologischen Zustands bei andauernder Belastung befaßte. Selye postulierte, daß es sich beim Adaptationssyndrom um eine unspezifische Anpassung handelt, die als typisches Reaktionsmuster auf unterschiedliche Stressoren erfolgt. Selye unterschied drei Phasen des allgemeinen Adaptationssyndroms: (Schandry, 1998)

1. Die Alarmreaktion, die durch sympathische Erregung im Sinne einer Defensiv-Reaktion mit erhöhten Blutwerten von Noradrenalin, Adrenalin, ACTH und Cortisol gekennzeichnet ist.
2. Eine Widerstandsphase / Phase der Gegenregulation, in der sich der Organismus auf die längere Dauer der Belastung unter anderem durch Erhöhung des Zuckerstoffwechsels und einer Steigerung der Empfindlichkeit der Gefäßmuskulatur für Katecholamine einstellt. Diese Phase ist von gesteigerter Kortikoidausschüttung der Nebennierenrinde gekennzeichnet.
3. In der Erschöpfungsphase werden nur noch Mechanismen gefördert, die eine kurzfristige Energiemobilisierung ermöglichen. Sexualität, Wachstum und Infektionsabwehr sind extrem reduziert.

Der Begriff Stressor beschreibt allgemein Reize oder Reizsituationen, die eine belastende oder bedrohliche Wirkung auf einen Organismus haben. Die Art der durch einen Stressor ausgelösten physiologischen Reaktion hängt sowohl von Charakteristiken des Stressors, als auch von den Verhaltensmöglichkeiten des Individuums ab. Hierzu gehören neben der individuellen Lerngeschichte auch die daraus resultierenden Bewertungen hinsichtlich des Ausmaßes an Bedrohung und der Effektivität eigenen Handelns.

Eine Klassifikation von Stressoren wurde von Jahnke (1974) vorgenommen, der äußere Stressoren (Lärm, sensorische Deprivation, Gefahrensituationen) von

Leistungsstressoren, sozialen Stressoren, Konfliktsituationen und der Behinderung bei der Befriedigung primärer Bedürfnisse unterschied. In der Medizin werden auch Noxen und Infektionen zu Stressoren gezählt, d.h. eine bewußte Wahrnehmung der Belastung ist nicht unbedingt erforderlich um Streß auszulösen. Selye war bei der Beschreibung des allgemeinen Adaptationssyndrom von lang andauernden Belastungsbedingungen ausgegangen und betonte, daß die Anpassung zunächst für das Individuum förderlich ist. Heute wird zwischen Kurz- und Langzeitbelastung unterschieden. Bei länger andauernder Belastung erfolgt eine stabilere Anpassung an die Situation, die potentiell irreversibel ist (Schandry, 1998). Nur von langfristigem Streß wird angenommen, daß er pathogen wirkt.

2.1.4.2 Die Theorie der gelernten Hilflosigkeit

Die Theorie der gelernten Hilflosigkeit geht davon aus, daß belastende Situationen, die als unkontrollierbar erlebt werden, zu depressivem Verhalten führen können.

In der Theorie der gelernten Hilflosigkeit (Seligman, 1975), die aus Beobachtungen in Tierexperimenten abgeleitet wurde, wurde angenommen, daß hilfloses Verhalten (Rückzug, nicht-adäquates Reagieren auf Situationsanforderungen) durch die Erwartung des Individuums, daß auch in Zukunft kein Zusammenhang zwischen eigenem Verhalten und dem erlebten Geschehen bestehen werde, ausgelöst werden. Die Erwartung, keine Kontrolle über aversive Reize zu haben reduziert nach dieser Theorie die Lernfähigkeit des Individuums und führt zu Ängsten und Depression. In der Übertragung auf menschliches Verhalten zeigten sich Widersprüche zwischen der Theorie und der alltäglichen Beobachtung auf, da relativ wenige Situationen wirklich kontrollierbar sind und dies nicht Hilflosigkeit auslöst. Dies führte zu einer Erweiterung der Theorie, in der der Attributionsstil neben der Unbeeinflussbarkeit der Situation als notwendige Bedingung für die Entwicklung einer Depression angesehen wurde (Abramson, Seligman & Teasdale, 1978). Später wurde die Bewertung der erwarteten Situation in ihrer Bedeutung für das Individuum in die Theorie integriert. Erst wenn ein Individuum Hilflosigkeit in einem als bedeutend eingestuften Bereich erlebe, entstehe Hoffnungslosigkeit und damit Depression (Abramson, Metalsky & Alloy, 1989).

Wenn über psychische Beeinträchtigung bei AD berichtet wird, werden neben Angst häufig depressive Symptome berichtet (vergl. Abschnitt 1.1.4.3 und auch

Faulstich, Williamson, Duchmann, Cornerly, & Brantley, 1985). Als Grund für die psychische Beeinträchtigung wurde von den Probanden die relative Unbeeinflussbarkeit der Erkrankung angegeben (von Hagen, 1990). Es könnte daher vermutet werden, daß depressive Symptome, wie sie bei AD-Patienten berichtet werden, zumindest bei einem Teil der Probanden ätiologisch mit dem Erleben von Hilflosigkeit in Zusammenhang stehen.

2.1.4.3 Das Modell von Henry und Stephens (1977)

Bei psychosomatischen Störungen zeigt sich häufig, daß somatische Erkrankungen mit chronischer Belastung und Bewältigungsstrategien des Individuums in enger Wechselwirkung stehen. Henry und Stephens postulierten zwei unterschiedliche, voneinander unabhängige Streß-Achsen, die verschiedene physiologische Reaktionstypen auslösen können. Welche Reaktion überwiegt bzw. welche Streßachse aktiviert wird, hängt nach dieser Theorie von der Situationseinschätzung des Individuums bzw. der Einschätzung der zur Verfügung stehenden Bewältigungsmöglichkeiten ab (Henry & Stephens, 1977).

Die Autoren postulierten für Situationen, die ein Individuum als Bedrohung der Kontrolle interpretiert, eine Verhaltensaktivierung mit Beteiligung der Amygdala, die in einem Kampf-Flucht-Verhalten resultiert. Die Anregung des Sympathico-adrenomedullären (SAM-) Systems führt zu gesteigerter Ausschüttung von Katecholaminen und Testosteron, was insgesamt als physiologische Vorbereitung für kämpferische Auseinandersetzungen oder schnelle Flucht gesehen werden kann. Die Ausschüttung von Kortikosteroiden ist von diesem System relativ unbeeinflusst. Erlebt ein Individuum dagegen den Verlust von Kontrolle bzw. stehen keine hinreichenden Verhaltensalternativen zur Verfügung, so wird nach Henry und Stephens das HHNR-System aktiviert. Das Verhalten ist durch Depression mit Hemmung von organisiertem Verhalten und Mobilität sowie durch Unterwerfung gekennzeichnet. Während der Testosteronspiegel sinkt und die Katecholaminausschüttung unbeeinflusst ist, kommt es zu vermehrter Ausschüttung von ACTH und Kortikosteroiden.

Abbildung 2-1: Die Streßachsen nach Henry und Stephens (1977)

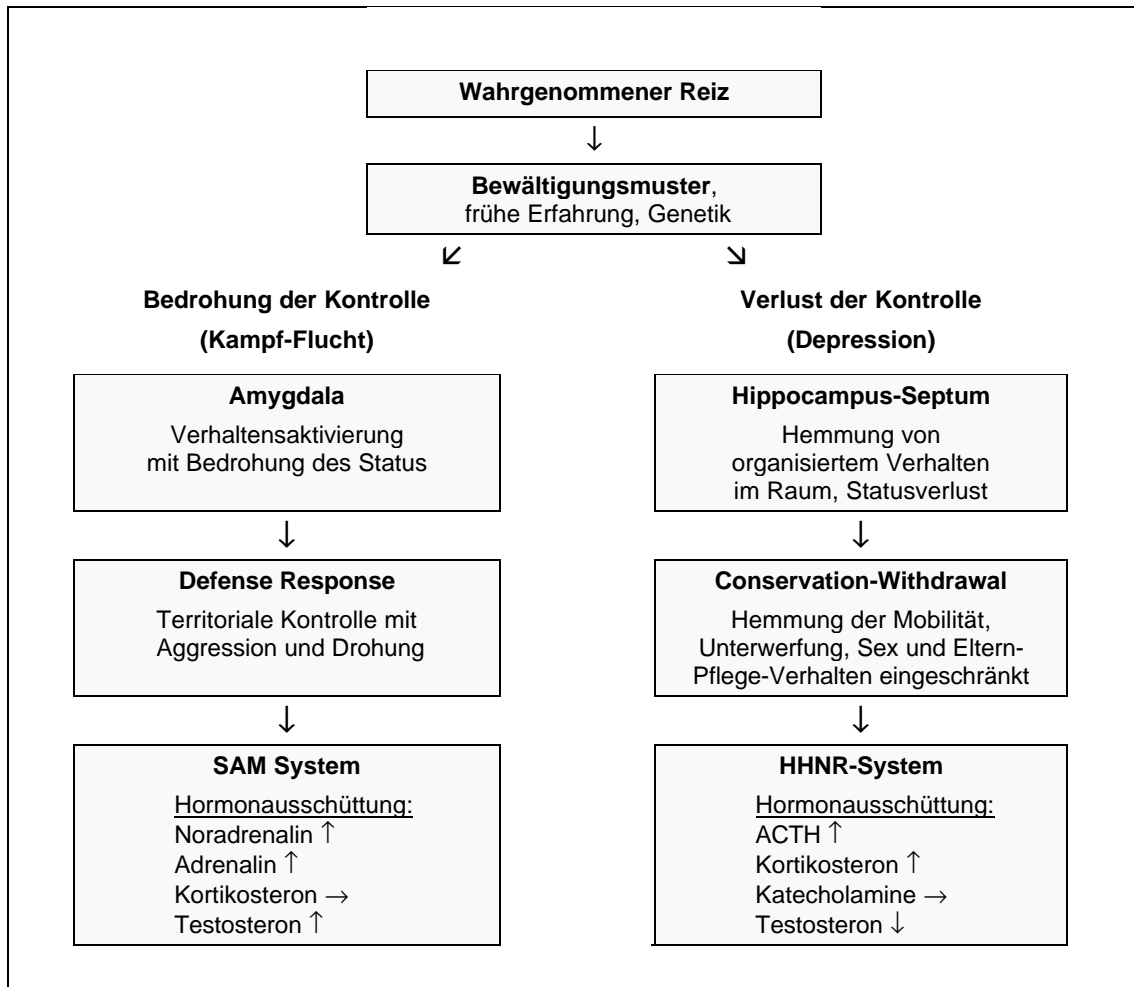


Abbildung 2-1: Das Streßmodell nach Henry und Stephens (1977). Dargestellt sind beide Streßachsen, die in Abhängigkeit von der Einschätzung der Bewältigungsmöglichkeiten durch das Individuum angeregt werden.

Je nachdem welche Streßachse angeregt wurde, kann es zu relativer Überaktivierung eines Systems kommen. Henry und Stephens (1977) nahmen an, daß die relative Überaktivierung eines Organsystems sich schädigend auf die von ihm beeinflussten Organe auswirkt. So kann eine dauerhafte Aktivierung des SAM-Systems mit Gefühlen wie Wut oder Angst und aktivem Coping einhergehen und langfristig Arteriosklerose oder andere Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder auch Erkrankungen des Muskel- und Halteapparats auslösen. Bei Belastungen, die eher durch Kontrollverlust gekennzeichnet sind, sollte eine Überaktivierung des HHNR-Systems von Gefühlen der Unsicherheit, Hilflosigkeit bis hin zu Depression gekennzeichnet sein. Es wurde erwartet, daß dieser Streß langfristig eher

psychosomatische Störungen der intestinalen Systeme und Erkrankungen, bei denen das Immunsystem eine ursächliche Rolle spielt, begünstigt.

2.2 Methoden zur Untersuchung der Streßreaktion

2.2.1 Methoden zur Untersuchung der SAM-Achsen-Aktivität

Die Messung der Streßreaktion beruht darauf, die durch den Stressor verursachte Aktivierung des Organismus zu messen. Da fast jeder Stressor auch eine Aktivierung des SAM-Systems auslöst, werden üblicherweise Parameter erhoben, die durch die Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin beeinflusst werden. Dies sind in der Regel kardiovaskuläre Parameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Fingerpulsvolumen), Hauttemperatur und elektrodermale Aktivität (Schandry, 1998). In neuerer Zeit werden auch Katecholaminspiegel gemessen, was aber (bedingt durch die Blutabnahme) eine Belastung darstellt und die Ergebnisse konfundieren kann.

Wesentliche Basisvariablen sind die Charakteristik des Stressors und die Dauer der Einwirkung auf den Organismus. Während in experimentellen Studien die Chronizität der Belastung variiert werden kann, ist die Einschätzung der Intensität bei Belastung durch Alltagssituationen schwierig. Beispielhaft sei hier Prüfungsstreß genannt. Während die Prüfung selbst eine kurzfristige Belastung darstellt, geht doch im allgemeinen eine schwer einzuschätzende längerfristige Vorbereitungsphase der Prüfung voraus, die zudem von der Bedeutung des Prüfungsergebnisses für das Individuum beeinflusst wird. Leistungsdruck, z.B. Kopfrechnen (mit oder ohne zusätzliche Lärmbelastung) wird häufig als Stressor eingesetzt, wobei das Erleben der Versuchsperson sicher vom Selbstbild der Person (Intelligenzeinschätzung, Beurteilung der Rechenfähigkeit) beeinflusst wird. Zusätzlich dürfte aber auch die Bewertung des bisherigen Erfolgs oder Mißerfolgs eine Rolle spielen. Bewertung und Wahrnehmung der Situation durch die Versuchsperson spielt auch in Untersuchungsdesigns eine Rolle, in denen ein objektiv variierbarer Stressor (z.B. Fahrradergometrie, Kälte, Lärmbelastung, Ischämie-Schmerz) eingesetzt wird.

2.2.2 Methoden zur Untersuchung der HHNR-Achsen-Aktivität

2.2.2.1 Quantitative Bestimmung der HHNR-Hormone

Die Cortisolausschüttung wird mit verschiedenen Methoden untersucht. So besteht neben der Erhebung eines Tagesprofils die Möglichkeit, den sog. 24-Stunden-Sammelurin zu erheben, wenn die Gesamtmenge der Cortisolausschüttung untersucht werden soll. Dies erfordert aber von Seiten der Patienten eine hohe Compliance, so daß dieser Test meist im stationären Setting durchgeführt wird. Der normale Bereich der im Urin nachweisbaren Cortisolsekretion von 20 - 90 µg/Tag weist auf zu erwartende hohe interindividuelle Spannbreite hin.

Gerade für die Cortisolbestimmung muß die Streßabhängigkeit des Cortisolspiegels berücksichtigt werden, da z.B. Angst vor Nadeln bzw. Blutabnahmen den Spiegel deutlich anheben kann. Yehuda (1997) empfiehlt daher die Bestimmung im Speichel. Da die Konzentration des Cortisols in der Saliva unabhängig vom Speichelfluß eng mit der Konzentration freien Cortisols im Plasma korreliert, bietet die Cortisolbestimmung im Speichel eine valide und nicht-invasive Alternative zur Cortisolbestimmung in Blutproben (Kirschbaum & Hellhammer, 1989; Kirschbaum & Hellhammer, 1994; Fuchs, Kirschbaum, Benisch, & Bieser, 1997; Thomas, 1992). Außerdem ist Cortisol im Speichel nicht an CBG gebunden, so daß die Aufbereitung einfacher als bei Blutproben. Cortisol in salivaren Proben ist bei Raumtemperatur über 30 Tage stabil (Kirschbaum & Hellhammer, 1989).

Bei der Bestimmung des CRH-Spiegels kann eine Ein-Punkt-Messung ausreichend sein, wenn die Uhrzeit zusätzlich angegeben ist. So liegen für 8:00 Uhr morgens und 24:00 Mitternacht Normwerte für die Plasmakonzentration vor (Thomas, 1992).

ACTH dagegen unterliegt einer extrem pulsatilen Ausschüttung, wodurch eine einmalige Messung nicht möglich ist, sondern mit 5-minütigen Abständen ein Profil erhoben werden muß; zusätzlich sind die Referenzbereiche der quantitativen Bestimmung so methodenabhängig, daß sie für jedes Labor festgelegt und validiert werden müssen (Yehuda, 1997).

2.2.2.2 Pharmakologische Funktionstest

Funktionstests untersuchen die Hemmbarkeit bzw. Auslösbarkeit der Hormonsekretion der HHNR-Achse. Während in Suppressionstests die Feedback-Regulation untersucht wird, wird in Stimulationstests die Hormonsekretion direkt beeinflusst. Im Folgenden werden Grundzüge einiger Tests beschrieben, auf denen Studien zu Störungen der HHNR-Achse, die in Absatz 2.3 (Seite 30) dargestellt sind, beruhen.

Die Hemmbarkeit der hypophysären ACTH-Sekretion wird mit dem Dexamethason-Suppressionstest untersucht, wobei wegen der Schwierigkeiten der ACTH-Messung das Plasmacortisol bestimmt wird. Der Test ist standardisiert nach Einnahmezeit, -dosis und -art, wobei Normwerte für die Cortisolbestimmung vorliegen (Thomas, 1992). Der Test wurde für die Differentialdiagnostik des Morbus Cushing entwickelt. Morbus Cushing-Patienten, aber auch ca. 60 % der Patienten mit Major Depression zeigen keine Reaktion im Dexamethason-Suppressionstest. Yehuda (2000) weist darauf hin, daß auch bei gesunden Kontrollgruppen Suppression im Mittel (über verschiedene Studien) nur bei 75 % der Probanden auftritt, was bedeutet, daß rund ein Viertel der gesunden Probanden nicht mit Suppression reagiert.

Stimulationstests sind in der Regel nach dem Hormon benannt, mit dem die HHNR-Achse stimuliert wird. Die Aussage der Tests richtet sich danach, an welcher Stelle im Regelkreis der HHNR-Achse das Hormon zur Aktivierung ansetzt. Der CRH-Test stimuliert z.B. die gesamte HHNR-Achse, also die Ausschüttung von ACTH und Cortisol, während der ACTH-Test nur die Stimulation der Nebennierenrinde untersucht.

Der Metopiron-Test (Thomas, 1992) dagegen untersucht die Stimulierbarkeit der ACTH-Sekretion durch Verringerung des negativen Feedback-Mechanismus des Cortisols. Metopiron hemmt die 11-Beta Hydroxylase, einen Katalysator bei der Synthese des Cortisols, was zu einem Abfall des Cortisolspiegels führt. Als Gegenregulation führt dies bei normaler Feedback-Regulation zu maximaler ACTH-Ausschüttung.

Die Bestimmung der Anzahl und Sensitivität der Glukokortikoidrezeptoren (GR) in Leukozyten erlaubt ebenfalls, die Aktivität der HHNR-Achse zu untersuchen. Untersucht wird dabei die Gegenregulation, mit der einer Imbalance des Cortisolspiegels durch Variation der Effektorsteuerelemente entgegengesteuert wird.

2.2.2.3 Der TSST - psychologische Stimulation der HHNR-Achse

Der Trierer-Sozial-Streß-Test (TSST) ist als Stimulationstest einzuordnen, dessen Besonderheit die Stimulation der HHNR-Achse mit psychologischen Mitteln ist.

Der TSST wurde maßgeblich von Clemens Kirschbaum in Trier entwickelt und inzwischen bei unterschiedlichsten Fragestellungen angewandt (Kirschbaum, Pirke & Hellhammer, 1993; Kirschbaum & Hellhammer, 1999). Die Testsituation ist standardisiert, was die Interpretation der Ergebnisse erleichtert. Dies ist besonders von Bedeutung, weil relativ viele Faktoren Einfluß auf das Ergebnis der experimentellen Belastungssituation haben.

Beim TSST werden die Versuchspersonen gebeten, sich während einer 10 Minuten dauernden Antizipationsperiode auf eine Rede vor Publikum einzustellen. Es folgt eine Belastungsphase, in der die Probanden vor Publikum bei laufender Kamera eine freie Rede halten und danach Kopfrechenaufgaben lösen müssen. Auch diese Phase dauert 10 Minuten. Zu Beginn und am Ende jeder Phase wird eine Speichelprobe genommen, aus der später der Cortisolspiegel bestimmt wird. Innerhalb einer Stunde nach der Belastungsphase geht der Cortisolspiegel ungefähr auf das Baseline-Niveau zurück.

Als Reaktion auf die Belastungssituation führt der TSST zu einer Steigerung des Cortisolspiegels bei Männern auf das 2- bis 4-fache der Ausgangswerte. Die Steigerung des Cortisolspiegels von Männern ist allerdings um das 1.5-fache bis doppelte höher als die Reaktion bei Frauen (Kirschbaum, Wüst & Hellhammer, 1992; Kudielka et al., 1998). In dieser Differenz scheinen sich Geschlechtsunterschiede bei der kognitiven Bewertung oder auch der emotionalen Reaktion auf psychisch belastende Situationen wiederzuspiegeln (Kirschbaum, Klauer, Filipp & Hellhammer, 1995). Daß die Reaktivität der HHNR-Achse bei Frauen nicht generell niedriger ist, hatten die Autoren gezeigt, indem sie Probanden durch Fahrradergometrie belasteten. Unter diesen Versuchsbedingungen wiesen Männer und Frauen vergleichbare Reaktionen auf (Kirschbaum, Wüst & Hellhammer, 1992).

Eine weitere bedeutende intervenierende Variable beim TSST ist die Einnahme oraler Kontrazeptiva, was die Reaktivität der HHNR-Achse vermindert (Kirschbaum, Pirke & Hellhammer, 1995). Auch gewohnheitsmäßiges Rauchen vermindert die Reaktivität der HHNR-Achse. Dabei erreichten die Reaktionen der Raucher nur ca. ein Drittel der Reaktionsintensität, die bei Nichtrauchern gemessen

wurde. Tendenziell konnte die Nikotin-bedingte Reduktion der Cortisolreaktion auch durch Injektion von humanem CRH nachgewiesen werden (Kirschbaum, Wüst & Strasburger, 1992; Kirschbaum, Strasburger & Langkrär, 1993).

2.2.2.4 Bestimmung der HHNR-Aktivität unter Alltagsbedingungen

Prüssner und Mitarbeiter (Prüssner et al., 1997) wiesen nach, daß durch dreimalige Cortisolbestimmung morgens, wenn sie in regulären Zeitabständen und relativ zum Zeitpunkt des Erwachens erfolgt, die Aktivität der HHNR-Achse gut eingeschätzt werden kann. Als Meßzeitpunkte wurden der Moment direkt nach dem Erwachen, 15 Minuten und 30 Minuten nach dem Erwachen vorgeschlagen. Die Menge ausgeschütteten Cortisols wird als Fläche unter der Kurve (AUC - area under the curve) dieser 3 Zeitpunkte dargestellt.

Die Fläche unter der Kurve erwies sich als unabhängig von verschiedenen denkbaren Einflußfaktoren wie Alter, Gewicht, Rauchen, Schlafdauer, Zeit des Erwachens oder Alkoholkonsum, wenn die Proben streng in Relation zur Zeit des Erwachens genommen wurden. Man nimmt an, daß die morgendliche Cortisolausschüttung Impulsgeber für die weitere Aktivität der HHNR-Achse ist. Die belastungsfreie Cortisolbestimmung ermöglicht dabei die Selbsttestung der Probanden unter normalen (nicht-stationären) Bedingungen (Prüssner et al., 1997).

2.3 Störungen der HHNR-Achse

Wie in den vorigen Absätzen aufgezeigt wurde, ist die HHNR-Achse Bindeglied zwischen psychischem Erleben, Streß und immunologischen Funktionen. In jüngerer Zeit werden verschiedene Erkrankungen, in deren Verlauf psychische Faktoren eine maßgebliche Rolle spielen, in Abhängigkeit von der bei ihnen beobachteten Veränderung der Cortisolspiegel untersucht. Zusammenfassend wird das Symptombild als Hypo- bzw. Hypercortisolismus bezeichnet, je nachdem, ob der Cortisolspiegel erniedrigt oder erhöht ist. Diese Bezeichnung ist per se unabhängig von Annahmen über die Ursachen der Störung. In diesen Krankheitsmodellen werden Störungen der HHNR-Achse als auslösende, begünstigende oder aufrechterhaltende Bedingungen der Erkrankung berücksichtigt. Im folgenden werden zunächst Befunde zu einzelnen Erkrankungen dargestellt, die durch Hypo- oder Hypercortisolismus gekennzeichnet

sind. In Abschnitt 2.3.5 (Seite 35) wird eine Hypothese zum Hypocortisolismus im Zusammenhang mit Streß-assoziierten körperlichen Erkrankungen vorgestellt.

2.3.1 Major Depression

Die Hauptsymptome der Major Depression stellen sich als gedrückte Stimmungslage, mangelndes Selbstwertgefühl mit allgemein negativer Weltsicht und Antriebslosigkeit dar. Die zirkadiane Periodik des Schlaf-Wach-Rhythmus ist verkürzt und auch die Schlafdauer und die Dauer des Kernschlafs sind verringert. Vom somatischen Syndrom, das bei schwerer Depression fast immer vorliegt, wird angenommen, daß es somatischer Genese ist. Bei rund der Hälfte der depressiven Patienten kann ein Hypercortisolismus festgestellt werden, für den wahrscheinlich eine Überreaktivität der HHNR-Achse verantwortlich ist (Piccirillo et al., 1994). Dieser Hypercortisolismus ist zum Teil reversibel, wenn die psychopathologische Symptomatik der Depression zurückgeht. (Holsboer, 1995; Steiger & Holsboer, 1997). Der Zusammenhang von Cortisolspiegel und Depression zeigt sich auch darin, daß Behandlung mit Antidepressiva auch eine Senkung der Cortisol- und CRH-Spiegel bei Depressiven bewirkt (Nemeroff, 1998).

Bei der Major Depression werden erhöhte CRH-Spiegel in der Cerebrospinalflüssigkeit und erhöhte basale Cortisolspiegel gefunden. Die Cortisolfreisetzung nach CRH-Stimulation ist supprimiert und die Zahl der Glukokortikoidrezeptoren an Lymphozyten ist erniedrigt. Ungefähr 60 % der Patienten mit Major Depression zeigen keine Reaktion auf den Dexamethason-Suppressionstest, wobei diese Befunde insgesamt darauf hindeuten, daß bei Major Depression eine erniedrigte negative Feedbacksensitivität vorliegt (Übersicht: Ehlert, Wagner, Heinrichs, & Heim, 1999), d.h. daß die Gegenregulation einer Hemmung der Cortisolausschüttung als Reaktion auf Erhöhung des Cortisolspiegels erst bei größeren Veränderungen einsetzt.

Gesichert ist, daß in enger Korrelation mit der Schwere der Depression die Proliferation praktisch aller Lymphozyten vermindert ist. Der Sympathikotonus ist bei Depression ebenfalls erhöht, was möglicherweise ursächlich für den Anstieg von peripherem Cortisol und Katecholaminen ist. Inzwischen legen auch Ergebnisse aus Humanversuchen nahe, daß freie Katecholamine und Cortisol eine wesentliche Rolle bei der Suppression der zellulären Immunabwehr bei schwerer Depression spielen (Hickie et al., 1995).

2.3.2 Die Posttraumatische Belastungsstörung (PTSD)

Die Posttraumatische Belastungsstörung (PTSD - Post Traumatic Stress Disorder) ist ein Syndrom, das nach schwerwiegender Belastung auftreten kann und durch Symptome des Wiedererlebens (Alpträume, sich aufdrängende Erinnerungen), Amnesie (für zumindest einige wesentliche Aspekte des Traumas) und Symptome eines erhöhten Erregungsniveaus gekennzeichnet ist. Die Komorbiditätsrate für PTSD mit anderen psychischen Erkrankungen liegt bei rund 90 %, wobei Major Depression und Suchtmittelmißbrauch im Vordergrund stehen.

Hypocortisolismus zeigt sich bei der PTSD in erniedrigten Cortisolwerten im 24-Stunden-Sammelurin, in Plasmaproben und in einer supprimierten Cortisol-Freisetzung nach CRH-Stimulation (Yehuda, 2000). Ähnlich wie beim Chronischen Müdigkeitssyndrom ist auch bei PTSD die ACTH-Freisetzung nach Metopiron-Gabe stimuliert. Nach CRH-Stimulation ist die ACTH-Freisetzung supprimiert, und die Reaktion im Dexamethason-Suppressionstest ist intensiver, was von der Gruppe um Hellhammer als Supersuppression bezeichnet wird, da auch geringere Dosen ausreichen, um eine Supprimierung des Cortisolspiegels zu erzielen (Heim, Ehler & Hellhammer, 2000). Diese Befunde und auch die erhöhte Zahl von Glukokortikoidrezeptoren (GR) auf Lymphozyten weisen auf eine Gegenregulation des Körpers hin, die den erniedrigten Cortisolspiegel funktional ausgleicht. Da bei PTSD in der Cerebrospinalflüssigkeit erhöhte CRH-Spiegel vorliegen, sprechen diese Befunde für eine erhöhte Sensitivität der Feedbackregulation.

Yehuda (2000) vermutet, daß sich eine PTSD dann entwickeln kann, wenn während des Traumas (bzw. kurz danach) eine Dysregulation zwischen der HHNR-Achse und der Sympathikus-Aktivität besteht. Zu dieser Hypothese führten Untersuchungen an Vergewaltigungsopfern und an Personen, die einen Motorradunfall erlitten hatten. Die Wahrscheinlichkeit eine PTSD zu entwickeln korrelierte eng mit einem relativ geringen Cortisolspiegel kurz nach dem Trauma, in der Unfallambulanz gemessen wurde. Personen, die später eine Major Depression entwickelten, hatten dagegen relativ erhöhte Cortisolspiegel. Berichtet wird auch eine Untersuchung an Personen, die an Motorradunfällen beteiligt waren, aber nicht selbst verletzt wurden. Auch diese Personen wurden in der Unfallambulanz, also kurze Zeit nach dem Unfall untersucht. Dabei zeigte sich, daß zwar bei allen Untersuchten die Herzfrequenz erhöht war, bei Personen, die später eine PTSD entwickelten, war sie aber deutlich

höher als bei den übrigen Personen. Die Herzfrequenz der Personen, die später an PTSD erkrankten, war auch eine Woche nach dem Unfall im Vergleich zu den anderen untersuchten Personen erhöht. Yehuda vermutet, daß bei diesen Personen eine Dysregulation zu Beginn der PTSD bzw. während des Traumas vorlag, wobei durch zu geringe Cortisolausschüttung die Sympathikus-Aktivität nicht ausreichend heruntergeregelt wird.

Diskutiert wird in jüngerer Zeit auch, inwiefern hohe Cortisolspiegel toxisch auf Neurone des Hippocampus wirken können, da bei Vietnamveteranen und mißhandelten Kindern mit PTSD Hippocampus-Atrophien nachgewiesen wurden (Joseph, 2000). Joseph vermutet, daß hohe Kortikoidspiegel inhibierend auf Membranrezeptorproteine von $\alpha 2$ -Rezeptoren wirken und damit die Erregbarkeit und Reizweiterleitung von Neuronen verändert ist. Kortikosteroide unterbrechen dabei die Verbindung von zellulärem Rezeptor und Protein, so daß die RNA-Transkription und damit der Aufbau von Gedächtnisinhalten unterbrochen ist. Der Autor vermutet weiter, daß der basale Cortisolspiegel entscheidend dafür ist, ob ein Trauma zu amnestischen Symptomen führt, oder ob im Sinne eines extremen Lernens das Erlebte nicht mehr aus dem Gedächtnis gestrichen werden kann. Hohe Cortisolspiegel sollen dabei auch Neurone des Hippocampus zerstören können. Der Hippocampus übernimmt eine wesentliche Rolle bei räumlichem und kontextuellem Lernen, der Zuschreibung emotionaler Bedeutung zu Orten und der Verarbeitung komplexer Stimuli. Eine Schädigung des Hippocampus könnte daher Gedächtniseinschränkungen und Lernschwierigkeiten, wie sie bei der PTSD beobachtet werden, erklären.

2.3.3 Chronische Müdigkeit

Das Chronische Müdigkeitssyndrom ist eine atypische Depression. Im Gegensatz zur Major Depression ist die Stimmungslage nicht so deutlich beeinträchtigt, da Müdigkeit, schnelle Erschöpfung und Belastungsgefühle im Vordergrund stehen. Auch sind im Gegensatz zur Major Depression Appetit und Schlaf nicht beeinträchtigt. Als bedeutende Symptome werden neben den oben genannten Symptomen Asthenie, Neurasthenie, Muskelschwäche, Schwindelgefühl, niedriger Blutdruck und Symptome einer Immunaktivierung genannt, die sich in einer erhöhten Allergierate, Erhöhung viraler Antikörper im Titer und im positiven Rheumafaktor zeigt (Demitrack, 1997).

Demitrack betont, daß Depression beim Chronischen Müdigkeitssyndrom nicht als Reaktion auf die Einschränkung durch die Erkrankung gesehen werden darf. Die Cortisolwerte sind beim Chronischen Müdigkeitssyndrom sowohl im Plasma als auch

im 24-Stunden Sammelurin erniedrigt. Weiter ist der ACTH-Spiegel abends relativ erhöht, die ACTH-Freisetzung nach CRH-Stimulation ist im Vergleich zu Gesunden aber erniedrigt. Experimentell zeigte sich, daß d-Fenfluramin, ein Appetithemmer, der präsynaptisch zu Serotonin-Freisetzung führt, bei Personen mit Chronischem Müdigkeitssyndrom zu verminderter Prolaktin-Ausschüttung und verminderter Ausschüttung von Wachstumshormonen führt. Demitrack vermutet, daß beim Chronischen Müdigkeitssyndrom eine Serotonin-Dysregulation als mögliche Ursache der Störung der HHNR-Achse vorliegt, die zu einem funktionellen CRH-Defizit führt. Daß bei dieser Erkrankung eine Störung der HHNR-Achse vorliegt wird von Demitrack auch damit belegt, daß 5-35% der Personen mit Chronischem Müdigkeitssyndrom (in verschiedenen Studien) nicht auf den Dexamethason-Suppressions-Test reagierten.

2.3.4 Entzündliche Erkrankungen

Für einige entzündliche Erkrankungen, z.B. für eine Gruppe von Patienten mit akuter rheumatoider Arthritis wurde wiederholt eine normale bis verringerte zirkadiane Ausschüttung von Corticotropin und Cortisol nachgewiesen (Chrousos, 1995).

Während bei erhöhtem Cortisolspiegel die Immunreaktion eher unterdrückt scheint, stehen Erkrankungen, die mit erniedrigtem Cortisolspiegel einhergehen, in Zusammenhang mit erhöhter Immunaktivität. Mit dem chronischen Müdigkeitssyndrom sind z.B. Symptome wie erhöhte Temperatur, Gelenk- und Muskelschmerzen und allergische Symptome assoziiert, die auf eine erhöhte Aktivität des Immunsystems hinweisen (Übersicht: Sternberg & Gold, 1998).

Bei rheumatoider Arthritis, einer entzündlichen Autoimmunerkrankung, liegen ebenfalls erhöhte abendliche ACTH-Spiegel und verminderte Cortisolspiegel vor, im Gegensatz zum Chronischen Müdigkeitssyndrom ist CRH aber vermindert (Übersicht: Demitrack, 1997). Die psychischen Symptome ähneln in auffallender Weise denen, die auch beim Chronischen Müdigkeitssyndrom beobachtet werden.

Gold und Mitarbeiter (Übersicht: Gold, Licinio, Wong & Chrousos, 1995) stellten die Hypothese auf, daß Störungen der HHNR-Achse, die mit chronischen inflammatorischen Erkrankungen in Zusammenhang stehen, durch eine Unterfunktion hypothalamischer CRH-Neurone bedingt sind und erwarten, daß sich langfristig neue Therapieansätze für verschiedenste inflammatorische Erkrankungen aus dieser Sichtweise ergäben.

2.3.5 Hypocortisolismus-Hypothese nach Heim

Die Arbeitsgruppe um Hellhammer hat eine übergreifende Hypothese zum Hypocortisolismus in Zusammenhang mit Streß-assozierten körperlichen Störungen entwickelt (Heim et al., 2000).

Nach dieser Hypothese wird die Cortisol-Ausschüttung unter Streß als wesentlicher Faktor gesehen, um die Homöostase des Körpers aufrecht zu erhalten. Für die Ätiologie des Hypocortisolismus wird angenommen, daß traumatische Bedingungen, aber auch lang anhaltender Streß (alltägliche Belastungssituationen) zu einer veränderten Aktivität der HHNR-Achse und damit zu Hypocortisolismus führen kann. Die Annahme, daß auch chronischer Alltagsstreß einen Hypocortisolismus vergleichbarer Größenordnung wie bei der PTSD auslösen kann, wird von der Arbeitsgruppe dadurch erklärt, daß auch bei der PTSD die Beeinträchtigung der HHNR-Achse nicht zeitgleich mit dem Trauma entstehe. Erst im weiteren Verlauf stelle sich die Störung ein, wobei nach Auffassung dieser Autoren die typischen Symptome des Wiedererlebens bei der PTSD dazu beitragen, daß es im Grunde kein singuläres Trauma gebe, sondern vielmehr einen chronisch (wiederkehrenden) Belastungszustand, innerhalb dessen sich dann eine PTSD entwickle. Begünstigend für die Entstehung des Hypocortisolismus sind nach dieser Theorie diverse Faktoren (genetische Faktoren, Geschlechtszugehörigkeit, frühkindliche Belastung), die in unterschiedlichen Populationen mit unterschiedlicher Gewichtung wirksam werden können.

Heim und Mitarbeiter beschreiben verschiedene Abweichungen der HHNR-Aktivität, nach denen Hypocortisolismus definiert sein kann:

- reduzierte Cortisolsekretion der Nebennierenrinde, die zumindest zeitweilig im zirkadianen Rhythmus besteht;
- reduzierte adrenocorticale Reaktivität;
- erhöhte Feedbacksensitivität der HHNR-Achse;
- reduzierte Wirksamkeit von Cortisol an Zielzellen.

Hypocortisolismus könnte demnach ein pathogenetischer Faktor in der Ätiologie von Autoimmunerkrankungen, Entzündungen, chronischen Schmerzzuständen, Asthma

und Allergien sein. Die Autoren nehmen an, daß die reduzierte Menge zur Verfügung stehenden Cortisols nicht hinreichend für die Supprimierung immunologischer Prozesse ist und dadurch eine Verminderung der schützenden Eigenschaften des Cortisols bedingt sei. Die Autoren berichten von Studien zu den oben genannten Erkrankungen, in denen in scheinbarem Widerspruch zu der von ihnen aufgestellten Hypothese normale oder erhöhte Cortisol-Freisetzung nach Stimulation mit geringen ACTH-Dosen, gefunden wurde. Diese Befunde interpretieren die Autoren als Hinweis, daß eine Aufregulation zur Sensitivitätssteigerung von ACTH-Rezeptoren stattgefunden habe, die Folge der insgesamt verringerten ACTH-Sekretion bei Hypocortisolismus darstelle.

Eine mögliche Reduktion der eigentlich bei Hypocortisolismus angenommenen Vulnerabilitätssteigerung sehen die Autoren im Bestehen von Gegenregulationsmechanismen, die Hypocortisolismus funktional ausgleichen könnten und wiesen darauf hin, daß ein erniedrigter Cortisolspiegel für den Organismus möglicherweise nur dann ein Vulnerabilitätsfaktor ist, wenn nicht gleichzeitig eine Auf-Regulation von Glukokortikoid-Rezeptoren besteht.

2.3.6 Kritische Würdigung der Hypocortisolismus-Hypothese

Die Bezeichnung Hypo- bzw. Hypercortisolismus der Psychologie und Psychiatrie darf nicht mit den Begrifflichkeiten der inneren Medizin verwechselt werden. So weist z.B. Yehuda (1997) darauf hin, daß die beobachtete Cortisolausschüttung bei gesunden Versuchspersonen 20 bis 90 µg/Tag beträgt, wobei sich der berichtete Hypo- bzw. Hypercortisolismus psychiatrischer Erkrankungen innerhalb dieser Streubreite bewegt. Bei der Übertragung von Beobachtungen zu einzelnen Erkrankungen auf vermutete immunologische Reaktionen bzw. Besonderheiten muß unbedingt die Intensität und Dauer der Cortisolspiegel-Veränderung berücksichtigt werden. Unklar ist, ob überhaupt die bei psychiatrischen Störungen berichtete Erniedrigung des Cortisolspiegels Ursache von intensivierten Entzündungsreaktionen sein kann.

Aus einem Nicht-Reagieren im Dexamethason-Suppressionstest kann nicht unbedingt auf eine krankhafte Dysfunktionen oder Fehlregulation der HHNR-Achse geschlossen werden. Da auch in gesunden Kontrollgruppen im Mittel nur 75% der Probanden nach Stimulation mit Dexamethason eine Cortisol-suppression zeigen (Yehuda, 2000), ist fraglich, ob bei Chronischem Müdigkeitssyndrom die Zahl der

Personen, die keine Suppression zeigen (Demitrack [1997] berichtete 5-35%) tatsächlich verändert ist.

Bei den oben dargestellten Krankheitsmodellen handelt es sich um die Beschreibung krankheitsspezifischer Regelkreise, die zwar alle mit der HHNR-Achse assoziiert sind, aber nicht auf die Ausprägung des Cortisolspiegels reduziert werden dürfen (Gold et al., 1995). Besonders deutlich wird dies, wenn man die hohe Komorbidität von PTSD (erniedrigte Cortisolspiegel) und Major Depression (erhöhte Cortisolspiegel) bedenkt.

Gerade für entzündliche Erkrankungen ist noch nicht geklärt, ob die erniedrigten Cortisolspiegel Krankheitsfolge sind oder ursächlich bei der Genese der Erkrankung wirken. Nach meinem Wissen liegen noch keine Untersuchungen vor, die die Vulnerabilitätssteigerung für entzündliche Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen bei bestehendem Hypocortisolismus bestätigen. Dazu müßten z.B. prospektiv Daten an Personen mit chronischer PTSD erhoben werden um festzustellen, ob die Wahrscheinlichkeit, an einer entsprechenden Störung zu erkranken nach Entwicklung eines Hypocortisolismus über die genetisch bedingte Wahrscheinlichkeit hinausgeht.

Heim und Mitarbeiter (2000) nehmen mit ihrer Hypothese zum Hypocortisolismus an, daß die Funktionsänderung der HHNR-Achse auch durch chronische Belastung mit alltäglichen Stressoren hervorgerufen werden kann. Ob chronische Alltagsbelastung Hypocortisolismus auslösen kann und welche Rolle Cortisolspiegel im Rahmen der alltäglichen Streßreaktion für Immunreaktionen darstellen, ist noch nicht hinreichend geklärt. Man weiß, daß Streßsituationen aller Art die Cortisolfreisetzung durch CRH-Ausschüttung modulieren können. Bisher wird allerdings vermutet, daß der Zweck dieser Regelung in der permissiven Wirkung des Cortisols begründet ist (Birbaumer & Schmidt, 1996, S.81). Insgesamt scheint die Dosis-Wirkungskurve des Cortisols und die Dauer der Cortisoleinwirkung auf den Organismus in der Arbeit von Heim und Mitarbeitern (2000) nicht genügend berücksichtigt. Wirkungen, die sich nach pharmakologischen Dosen einstellen, müssen nicht wirkungsgleich mit kurzzeitigen physiologischen Dosen sein. Denkbar wären auch umgekehrte Folgen eines erhöhten Cortisolspiegels, wenn man bedenkt, daß allgemein eine erhöhte Infektionsanfälligkeit bei Belastung berichtet wird, die

nicht auf Personen mit nachgewiesenem Hypocortisolismus oder atopischen Erkrankungen begrenzt ist.

Ein Zusammenhang zwischen verschiedenen Erkrankungen mit erniedrigtem Cortisolspiegel und psychischen Begleitsymptomen kann als gesichert angenommen werden, auch sind bidirektionale Wechselwirkungen zur Modulation der Sezernierung von proinflammatorischem Interleukin-1 und dem dazu antagonistisch wirkenden Cortisol gesichert (Birbaumer & Schmidt, 1996). Die Hypothese eines Zusammenhangs von Hypocortisolismus und entzündlichen Reaktionen erscheint daher interessant für eine experimentelle Überprüfung bei AD, zumal für diese Erkrankung Hinweise auf Störungen der HHNR-Achse vorliegen, die nachfolgend beschrieben werden.

2.4 Experimentelle Befunde zur AD

2.4.1 Studien zur belastungsbedingten Reaktivität bei AD

In einer vielbeachteten Arbeit untersuchten Faulstich und Mitarbeiter (Faulstich et al., 1985) die psychophysiologische Reaktivität von 10 Probanden mit akuter AD. Die Experimentalgruppe und hautgesunde Kontrollpersonen wurden mit einem Testdesign untersucht, das aus verschiedenen von Ruhephasen unterbrochenen Belastungsphasen bestand, in denen unterschiedliche Stressoren (mentale Belastung, Kältestreß) eingesetzt wurden. Während der Belastung wurden physiologische Belastungsparameter (Herzfrequenz, Unterarm-Elektromyogramm, periphere vasomotorische Reaktion, Elektrokardiogramm, Hauttemperatur und Hautwiderstand) erhoben. Nach der Testung wurden die Probanden gebeten, den SCL-90-R, eine Symptomcheckliste aus 90 Fragen, zu beantworten. Zwischen der Phase mit kognitiver Belastung und den Ruhephasen zeigten sich keine nennenswerten Gruppenunterschiede hinsichtlich der Veränderung physiologischer Parameter, diese zeigten sich nur bei Kältestreß. Die Neurodermitiker hatten erhöhte Werte im Elektromyogramm während der Belastungsphase und eine erhöhte Herzfrequenz nach der Belastungsphase. Als Reaktion auf den Kältestreß zeigte die Kontrollgruppe im Vergleich zur Experimentalgruppe ein signifikant deutlicheres Absinken der Herzfrequenz. Eine signifikant höhere psychische Belastung der AD-Gruppe zeigte

sich in erhöhten Werten der SCL-90-R-Skalen für Angst, Somatisierung, Zwanghaftigkeit und Depression.

Die Wirkung mentaler Belastung auf die Symptome von Hautkrankheiten wurde von Arnetz und Mitarbeitern (Arnetz, Fjellner, Eneroth & Kallner, 1991) untersucht. Die Autoren wählten als Belastung den Farb-Wort-Interferenztest und forciertes Kopfrechnen. An der Studie nahmen neben einer gesunden Kontrollgruppe Neurodermitiker und Psoriatiker teil. Die Wahrnehmung von Juckreiz während der Belastung stand in engem Zusammenhang mit der Stimmung (mood scale des General Health Questionnaire), wobei AD-Patienten am deutlichsten mit einer Zunahme der Juckreizwahrnehmung als Reaktion auf Belastung reagierten. Die Ausschüttung von Wachstumshormonen war bei Personen mit Hautkrankheit (AD oder Psoriasis) während der experimentellen Belastung geringer als bei Hautgesunden. Im Vergleich zur Kontrollgruppe war während der Belastung bei den Patienten der systolische Blutdruck deutlich erhöht, während die Sezernierung von Cholesterin, Cortisol und Katecholaminen geringer war. Die Autoren nahmen an, daß bei diesen Hautkrankheiten Veränderungen der HPA-Achse vorliegen.

Bei AD-Probanden mit inhomogenem Symptomstatus konnten Köhler und Weber (1992) durch ihr Design der Streßinduktion (Film über Initiationsriten und Kopfrechnen) klar die Belastung anhand psychophysiologischer Parameter (systolischer und diastolischer Blutdruck, Herzfrequenz, Hautleitwiderstand, die Anzahl spontaner unspezifischer elektrodermalen Reaktionen und Palmarer Schweißindex) nachweisen, es bestanden aber keine Unterschiede zu hautgesunden Kontrollpersonen. Tendenziell zeigte sich eine geringere Hautleitfähigkeit und weniger Spontanfluktuationen bei Neurodermitikern. Insgesamt kamen die Autoren zum Schluß, daß sich die Annahme einer generellen Überreaktivität der Patienten mit AD auf Belastung nicht halten läßt.

In einer Studie, deren Belastungsinduktion Ähnlichkeit mit dem TSST aufweist, konnten Münzel und Schandry (1990) deutliche Unterschiede zwischen Probanden mit akuter Neurodermitis und hautgesunden Kontrollpersonen nachweisen. 18 erwachsene Testpersonen, die zum Testzeitpunkt eine akute Hautsymptomatik aufwiesen, wurden mentaler Belastung (Kopfrechnen verschiedener Schwierigkeitsstufen) und einer erwarteten Gesprächssituation, in der die Probanden ihre Meinung gegenüber einem Gesprächspartner und drei Beobachtern vertreten sollten, ausge-

setzt. Die Belastungssituation führte bei AD-Patienten und bei der Kontrollgruppe zu einem Aktivationsanstieg, der in beiden Gruppen für physiologische (Herzfrequenz, Spontanfluktuationen des Hautwiderstands, Pulsvolumenamplitude, Hautwiderstand) und subjektive Parameter (Anspannung, Beanspruchung, Unruhe) weitgehend parallel verlief. Insgesamt deuteten die Reaktionen bei vergleichbaren Ausgangswerten aber auf eine höhere Aktivierung der Patienten mit AD hin. So kam es bei Neurodermitikern zu einem deutlicheren Anstieg der Herzfrequenz bei mentaler Belastung. Die Hauttemperatur, die am äußeren Unterarm erhoben wurde, stieg bei Neurodermitikern, die im allgemeinen unter starkem Juckreiz litten an, während sie bei den übrigen Neurodermitikern und bei der Kontrollgruppe leicht fiel. Für alle Parameter galt, daß die Werte in der Gruppe der Patienten mit AD nicht unter das Maß der ersten Ruhephase sanken, d.h. es zeigte sich (im Gegensatz zur Kontrollgruppe) kein Desaktivierungseffekt im Verlauf der Untersuchung. Während die Ergebnisse insgesamt auf eine erhöhte Reagibilität der Patienten hinwiesen, deuteten Spontanfluktuationen des Hautwiderstands auf einen verlangsamten Erregungsrückgang bei Personen mit AD hin. Die Reaktionsweisen zeigten sich nicht nur in Leistungssituationen, sondern auch in der Erwartungsphase. Die Reaktivität war in den Antizipationsphasen zwar geringer, habe aber nach Meinung der Autoren möglicherweise größere Relevanz, da im Alltag die gedankliche Vorbereitung auf Belastung häufig wesentlich mehr Zeit in Anspruch nehmen als die eigentliche Belastungssituation.

Die Hypothese einer verminderten Reaktivität der HHNR-Achse als eine Ursache für belastungsbedingte Exazerbationen bei AD wurde von Buske-Kirschbaum und Kollegen (Buske-Kirschbaum et al., 1997) untersucht. 15 an AD erkrankte Kinder mit remittierender Hautsymptomatik wurden mit dem TSST-C, einer Kinderform des TSST untersucht. Im Vergleich zu einer parallelisierten Kontrollgruppe hautgesunder Kinder zeigten die Kinder der Experimentalgruppe bei vergleichbarem Anstieg der Herzfrequenz unter Belastung eine deutlich geringere Reaktivität der HHNR-Achse, die durch die testabhängige Veränderung des salivaren Cortisolspiegels ermittelt wurde. Während die Herzfrequenz zu Beginn der Testung in beiden Gruppen vergleichbar war, war ab der Belastungsphase die Herzfrequenz der Kinder mit AD leicht gegenüber der Kontrollgruppe erhöht. Es ließen sich keine Gruppenunterschiede in der subjektiven Belastungseinschätzung der Probanden oder durch einen Persönlichkeitstest nachweisen, die die Hypothese einer Typologie bzw.

eines „neurodermitischen Persönlichkeitstyps“ hätten stützen können. Die Autoren vermuten, daß die verminderte Reaktivität der HHNR-Achse eine primär physiologische Eigenheit bei AD ist, die die erhöhte Vulnerabilität dieser Patienten für entzündliche Reaktionen erklären kann.

Eine verminderte Reaktivität der HHNR-Achse ließ sich, vermutlich durch Wechselwirkung mit verschiedenen anderen Faktoren, nicht bei körperlicher Belastungs-Induktion (Fahrrad-Ergometrie) bei 14 akut an AD erkrankten erwachsenen Patienten bestätigen. Die physische Belastung führte zu einem deutlichen Anstieg endokriner Belastungsparameter, die, mit Ausnahme einer geringeren Noradrenalin-Ausschüttung bei AD, keine Differenzierung zwischen Patienten und Kontrollgruppe zuließen. Die Autoren (Rupprecht et al., 1997) vermuten, daß bei den Patienten in dieser Studie eine Störung der HHNR-Achse durch andere Faktoren überlagert wurde.

2.4.2 Pharmakologische Studien

Bei einigen Krankheiten, die auf primären Immundefekten basieren, treten dermatologische Symptome auf, die denen der AD ähneln bzw. nicht von der AD zu unterscheiden sind (Simon, 1997). Daß eine Störung des Hormonhaushalts, besonders eine Störung der Cortisolseznierung krankheitsauslösend sein könnte, wurde schon früh als möglicher immunologischer Faktor bei der Genese der AD vermutet (van de Kerkhof, 1982; Saurat, 1985; Saurat, Wooley & Helfer, 1985; Buhles, Spitteller, Holzmann & Altmeyer, 1987).

Wie bedeutend Glukokortikoide in der Pathogenese der AD möglicherweise sind, legt ein unerwarteter Befund nahe, der bei der Untersuchung eines Glukokortikoid-Antagonisten auftrat. An der Studie nahmen 11 gesunde freiwillige Versuchspersonen teil, die mit dem Glukokortikoid-Antagonisten RU 486 behandelt wurden. Nach 9 - 10 Tagen Behandlung entwickelten 8 der 11 Versuchspersonen generalisierte Exantheme, die im klinischen Erscheinungsbild einer AD glichen. (Die Studie wurde abgebrochen, um die übrigen Probanden nicht zu gefährden.) Dieser Befund ist um so bedeutender, als keiner dieser Probanden eine Atopie in der Anamnese aufwies (Laue et al., 1998).

Da bekannt ist, daß Kortikoidtherapie den zirkadianen Rhythmus von ACTH und Cortisol verändern kann, wurde bei Patienten ohne vorhergehende

Kortikoidtherapie das zirkadiane Profil des Cortisolspiegels untersucht, wobei festgestellt wurde, daß das Minimum des Cortisolspiegels deutlich in die zweite Nachthälfte verschoben war (Hornstein & Schell, 1981; Rupprecht et al., 1991). Allerdings fanden Rupprecht und Mitarbeiter in einer späteren Arbeit (Rupprecht et al., 1995) keine wesentlichen Unterschiede im zirkadianen Profil der Cortisolausschüttung bei Patienten mit AD und hautgesunden Kontrollpersonen. Die Autoren untersuchten zusätzlich die Auslösbarkeit der Cortisolezernierung, indem sie Probanden CRH injizierten. Während sich zwischen AD-Patienten und Hautgesunden keine Unterschiede im Baseline-Cortisolspiegel und ACTH-Spiegel zeigten, war die reaktive ACTH- und Cortisolausschüttung bei Neurodermitikern signifikant geringer als bei den Hautgesunden. Die Autoren vermuteten, daß die verminderte Aktivierung der ACTH- und Cortisolausschüttung entweder Folge einer lang andauernden Reduktion der hypothalamischen CRH-Ausschüttung (möglicherweise durch Kortikoidtherapie bedingt) ist, oder daß eine Beeinträchtigung der Glukokortikoid-Rezeptoren vorliegt, die durch Veränderung der Feedback-Sensitivität die Cortisolausschüttung reduzieren könnte. In einer weiteren Studie dieses Teams (Rupprecht et al., 1991) wurde eine signifikant erhöhte Zahl von Glukokortikoid-Rezeptoren in Leukozyten von Neurodermitikern nachgewiesen, aber wiederum kein Unterschied der Baseline-Cortisolspiegel im Vergleich zu hautgesunden Kontrollpersonen festgestellt. Allerdings war in der Gruppe der Neurodermitiker mit akutem Hautbefund die Standardabweichung der Baseline-Cortisolspiegel doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe, was auf deutliche interindividuelle Unterschiede bei Personen mit akuter AD schließen läßt.

Einen Ansatz zur Untersuchung von symptomabhängigen Veränderungen des nächtlichen Cortisolprofils unternahmen Heubeck und Mitarbeiter (Heubeck et al., 1988) in einer Studie, in der Serumcortisolspiegel von Neurodermitikern und Hautgesunden verglichen wurden. Die Patienten mit AD wurden erstmals im akuten Stadium der Erkrankung kurz nach Beginn einer stationären Behandlung untersucht. Zu diesem Zeitpunkt lag bei rund der Hälfte der Patienten das Minimum des Cortisolspiegels nach Mitternacht, also später als bei Hautgesunden. Die Menge des im Tagesverlauf sezernierten Cortisols war aufgrund eines steilen Anstiegs der Cortisolwerte am Morgen im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht verringert. Von den 20 Patienten konnten 14 kurz vor Klinikentlassung mit deutlich gebessertem Hautbefund nochmals untersucht werden. Es zeigte sich, daß therapieunabhängig bei fast allen (n = 12 von 14) nochmals untersuchten Patienten das Minimum der Cortisolkurve

weiterhin nach Mitternacht lag. Zusätzlich war die im Mittel sezernierte Cortisolmenge im Vergleich zur Kontrollgruppe erniedrigt. Die Autoren vermuteten, daß bei AD möglicherweise generell eine Störung der zirkadianen Periodik der Cortisolausschüttung vorliegt, die allerdings bei akut entzündlichem Hautbefund durch die belastungsbedingte Cortisolausschüttung überlagert ist, so daß das Cortisolprofil sich dem von hautgesunden Kontrollpersonen annähert.

2.5 Zusammenfassung

Die wechselseitige Modulation von Streßreaktion und Immunfunktion im Rahmen bidirektionaler Regelkreise kann als gesichert angenommen werden. Für die Streßreaktion ist gesichert, daß psychische Faktoren (Wahrnehmung, Kognition) mit beeinflussen, welche Streßachse angeregt wird. Für die Haut wird ein eigenes Streß-Reaktions-System angenommen, das lokal die Homöostase sicherstellen kann. Wie dieses System mit der systemischen Streßreaktion in Wechselwirkung steht, ist noch nicht geklärt.

Für einige (entzündliche) Erkrankungen konnte aufgezeigt werden, daß eine gestörte Cortisolfreisetzung Genese und Verlauf dieser Erkrankungen wesentlich mitbestimmt. Aus der pharmakologischen Forschung liegen Hinweise vor, die einen ätiologischen Zusammenhang zwischen erniedrigter Cortisolausschüttung und AD nahelegen. So scheint die zirkadiane Cortisolfreisetzung im entzündungsfreien Intervall reduziert und auch für die belastungsbedingte HHNR-Achsen-Aktivierung liegen Hinweise auf eine verminderte Cortisolfreisetzung vor.

Bei der belastungsbedingten Cortisolfreisetzung scheint der Symptomstatus einen wesentlichen Einfluß auf das Ergebnis haben. Leider wurde der aktuelle Hautbefund nicht in allen Studien berücksichtigt (Arnetz et al., 1991; Köhler und Weber, 1992). Eine verminderte Cortisolreaktion auf psychische Belastung konnte bei Kindern im erscheinungsfreien Intervall bei Testung mit dem TSST belegt werden. Es fehlen aber noch Untersuchungen, die diese Ergebnisse an erwachsenen Personen mit akuten neurodermitischen Hautläsionen bestätigen.

In verschiedenen Untersuchungen wurde eine deutlichere Aktivierung kardiovaskulärer Parameter bei Belastung für Patienten mit AD im Vergleich zu hautgesunden Kontrollpersonen gefunden (Faulstich et al., 1985; Münzel & Schandry, 1990; Arnetz et al., 1991).

Kapitel 2 - Psychobiologische Modelle zu Belastung und Erkrankung

Daß psychische Auffälligkeiten mit der AD einhergehen, wurde in verschiedenen Studien (vergl. auch Kapitel 1.1) belegt, was Einfluß auf den Verlauf der Erkrankung haben könnte. Da die AD zumindest in ihrer akuten Erscheinungsform eine erhebliche Belastung für die Patienten darstellt, erscheint eine Untersuchung sekundärer psychischer Auffälligkeit von besonderem Interesse. Die intraindividuelle Veränderung psychischer Parameter in Abhängigkeit vom aktuellen Hautbefund wurde bisher nur an stationären Patienten untersucht. Diese Ergebnisse sind möglicherweise durch nicht kontrollierte Faktoren der Behandlung (z.B. Kuraufenthalt) konfundiert. Hier fehlen Untersuchungsergebnisse an ambulanten Patientengruppen.

3 Ableitung der Hypothesen

3.1.1 Hypocortisolismus

Nach Darstellung von Heim und Mitarbeitern (Heim et al., 2000) ist die Einordnung der AD als entzündliche Erkrankung mit Autoimmuncharakter richtungsweisend für die Annahme eines Hypocortisolismus. Denkbar ist, daß es sich bei der zu geringen Cortisolausschüttung um einen relativen Mangel handelt, wenn z.B. in Relation zu der Cortisolmenge, die eine hautgesunde Kontrollperson bei gleicher Belastung ausgeschüttet hätte, weniger Cortisol ausgeschüttet wird. Bei geringerer Cortisolausschüttung in vergleichbaren Situationen liegt nicht zwingend eine geringere Reaktivität der HHNR-Achse vor. Denkbar wäre auch, daß die Personen sich, z.B. im Sinne eines besseren Schutzes vor Belastung, nicht emotional auf die Situation eingelassen haben. Ob Hypocortisolismus vorliegt, müßte entsprechend mit zusätzlichen Parametern abgesichert werden, um eine vergleichbar hohe Belastung der Personen nachweisen zu können.

Eine Unterstützung der Hypocortisolismus-Hypothese findet sich in verschiedenen Untersuchungen. Daß bei Kindern mit AD im Intervall reaktiv eine verminderte Cortisolausschüttung beobachtet werden kann, belegte die Studie von Buske-Kirschbaum und Mitarbeitern (1997). Hinweise auf eine Störung des zirkadianen Rhythmus zeigten sich in der Arbeit von Rupprecht und Mitarbeitern (1995), in der zwar die 24-Stunden Cortisolsekretion im Urin bei Patienten mit AD nicht verändert war, sich aber eine geringere Responsibilität auf CRH-Stimulation zeigte. Schon eine vorhergehende Arbeit dieses Teams hatte auf Veränderungen der Feedback-Regulation der HHNR-Achse hingewiesen (1991). In dieser Arbeit war die Zahl der Glukokortikoid-Rezeptoren bei Patienten mit AD erhöht, was für eine Gegenregulation des Organismus spricht, mit der Hypocortisolismus funktionell ausgeglichen werden kann.

Wenn bei AD ein Hypocortisolismus entsprechend der Definition von Heim und Mitarbeitern (2000) vorliegt, könnte dieser sich auf verschiedene Arten nachweisen lassen. Es könnte erwartet werden, daß Neurodermitikern morgens nach dem Erwachen im Vergleich zu hautgesunden Kontrollpersonen erniedrigte Cortisolspiegel haben. Da dieser Unterschied möglicherweise in Abhängigkeit vom aktuellen Symptomstatus unterschiedlich deutlich ausgeprägt ist, wird folgende Hypothese formuliert:

Kapitel 3 - Ableitung der Hypothesen

Hypothese 1.1:

Neurodermitiker im Intervall bzw. mit akut entzündlichen Hautläsionen unterscheiden sich von hautgesunden Kontrollpersonen hinsichtlich der morgendlichen Cortisol-freisetzung.

Weiter könnten sich die Gruppen hinsichtlich der Aktivierung der HHNR-Achse unterscheiden. Um diese Annahme insgesamt zu überprüfen, sollten Neurodermitiker mit unterschiedlichem Symptomstatus und hautgesunde Kontrollpersonen einer Belastungssituation ausgesetzt werden, in deren Verlauf wiederholt der Cortisolspiegel bestimmt wird. Ein Unterschied zwischen den Gruppen, der auf Hypocortisolismus hindeutet, könnte sich wie folgt überprüfen lassen:

Hypothese 1.2.a:

Neurodermitiker im Intervall bzw. mit akut entzündlichen Hautläsionen unterscheiden sich von hautgesunden Kontrollpersonen hinsichtlich der Cortisolfreisetzung (Gesamtmenge) während der Testsituation.

Hypocortisolismus könnte sich auch als Unterschied in der belastungsbedingten Cortisolfreisetzung direkt nach der Belastungsphase zeigen. Es kann vermutet werden, daß die belastungsabhängige Aktivierung der HHNR-Achse, die sich in einem Anstieg des Cortisolspiegels zeigt, bei Neurodermitikern geringer ist als bei hautgesunden Kontrollpersonen und daß sich Neurodermitiker möglicherweise in Abhängigkeit vom Symptomstatus unterscheiden.

Hypothese 1.2.b:

Der Cortisolspiegel unter Belastungsbedingungen ist bei Neurodermitikern im Intervall niedriger als bei hautgesunden Kontrollpersonen.

Hypothese 1.2.c:

Der Cortisolspiegel unter Belastungsbedingungen ist bei Neurodermitikern mit akuten Hautläsionen niedriger als bei hautgesunden Kontrollpersonen.

Hypothese 1.2.d:

Unter Belastungsbedingungen unterscheidet sich der Cortisolspiegel von Neurodermitikern mit akuten Hautläsionen vom dem von Neurodermitikern im Intervall.

3.1.2 Veränderte kardiovaskuläre Reaktivität

In verschiedenen Studien zur experimentellen Belastung ergaben sich Hinweise auf eine erhöhte kardiovaskuläre Reagibilität von Personen mit AD. Allgemein steigen Herzfrequenz und systolischer Blutdruck bei länger andauernder Belastung und fallen mit Nachlassen der Belastung wieder auf Baseline-Niveau. Eine erhöhte Reagibilität könnte sich sowohl in höheren Werten bei Belastung, als auch in einem verzögerten Abklingen der Reaktion zeigen. Weiter muß berücksichtigt werden, daß Neurodermitiker in Abhängig vom Symptomstatus durch das Bestehen von Entzündungsreaktionen und die wahrscheinliche Beeinträchtigungen des Schlafes eine nicht vergleichbare „Grundbelastung“ aufweisen könnten, die sich auch in veränderten Reaktionsweisen niederschlagen könnte. Entsprechend der hier dargestellten Überlegungen werden folgende Hypothesen formuliert:

Hypothese 2.1.a:

Die Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich des Verlaufs der belastungsbedingten Veränderung des systolischen Blutdrucks.

Hypothese 2.1.b:

Neurodermitiker im Intervall haben bei Belastung einen höheren systolischen Blutdruck als hautgesunde Kontrollpersonen.

Hypothese 2.1.c:

Neurodermitiker mit akut entzündlichen Läsionen haben bei Belastung einen höheren systolischen Blutdruck als hautgesunde Kontrollpersonen.

Hypothese 2.1.d:

Neurodermitiker im Intervall unterscheiden sich hinsichtlich des systolischen Blutdrucks bei Belastung von Neurodermitikern mit akut entzündlichen Läsionen.

Hypothese 2.2.a:

Die Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich des Verlaufs der belastungsbedingten Veränderung der Herzfrequenz.

Hypothesen 2.2.b:

Bei Belastung haben Neurodermitiker im Intervall im Vergleich zu hautgesunden Kontrollpersonen eine höhere Herzfrequenz.

Hypothesen 2.2.c:

Bei Belastung haben Neurodermitiker mit akut entzündlichen Läsionen im Vergleich zu hautgesunden Kontrollpersonen eine höhere Herzfrequenz.

Hypothesen 2.2.d:

Bei Belastung unterscheiden sich Neurodermitiker im Intervall hinsichtlich der Herzfrequenz von Neurodermitikern mit akut entzündlichen Läsionen.

3.1.3 Krankheitsbedingte psychische Belastung

Juckreiz ist innerhalb der Gesamtsituation der AD als kurzfristig z.B. durch Kratzen beeinflussbarer Stressor zu charakterisieren, der allerdings nach kurzer Zeit erneut auftritt. Insgesamt bzw. längerfristig ist der Juckreiz für die Dauer der akuten Phase ohne Medikamente nicht oder nur sehr schwer zu beeinflussen und die Gegenmaßnahmen sind für die Erkrankten als langfristig unwirksam oder gar schädlich zu erkennen. Damit entspricht die Belastung durch den Juckreiz einer Situation, die nach der Theorie der gelernten Hilflosigkeit (Seligman, 1975; Abramson et al., 1978; Abramson et al., 1989) das Auftreten depressiver Reaktionen wahrscheinlich macht.

In verschiedenen Untersuchungen wurde eine erhöhte psychische Belastung von Personen, die an AD leiden, festgestellt (Faulstich et al., 1985; Attah Johnson & Mostaghimi, 1995). Versuche, die Veränderungen bei AD zu einem einheitlichen Cluster z.B. als „Neurodermitikerpersönlichkeit“ zusammenzufassen, können als gescheitert betrachtet werden. Meines Wissens wurde bisher keine Studie durchgeführt, in der die psychische Veränderung von AD-Patienten in Abhängigkeit vom Erkrankungsstatus untersucht wurde. Wenn der aktuelle Hautbefund berücksichtigt wurde, handelte es sich um Studien, in denen Patienten bei Beginn einer Therapie und bei Therapieabschluß untersucht wurden, was bedeutet, daß Wirkungen von

Reihenfolgeeffekt und Therapie auf das Testergebnis nicht aufgeklärt wurden. In dieser Studie soll dagegen untersucht werden, ob es Hinweise gibt, daß die berichteten Auffälligkeiten von Neurodermitikern in direktem Zusammenhang mit der Belastung durch die Erkrankung gesehen werden können, d.h. daß Abweichungen auch ohne Therapie oder sonstige Maßnahmen sich dem Ergebnis hautgesunder Kontrollpersonen angleichen, sobald die Entzündungsreaktion (und damit die Belastung) nachläßt. Um dies zu überprüfen wurden folgende Hypothesen aufgestellt.

Hypothese 3.a:

Neurodermitiker mit akut entzündlichen Läsionen haben eine höhere psychische Belastung als Neurodermitiker im Intervall.

Hypothese 3.b:

Neurodermitiker mit akut entzündlichen Läsionen haben eine höhere psychische Belastung als hautgesunde Kontrollpersonen.

Hypothese 3.c:

Hinsichtlich der psychischen Belastung unterscheiden sich Neurodermitiker im Intervall nicht von hautgesunden Kontrollpersonen.

3.2 Statistische Planung

3.2.1 Statistisches Design

Es handelt sich um eine offene Studie mit intraindividuellem Vergleich der Meßergebnisse und permutierter Zuordnung der Aufgabenstellung in der Belastungssituation und dem Symptomstatus bei Eintritt in die Studie.

Die AD ist in ihrem Erscheinungsbild sehr vielfältig, was bedeutet, daß eine große Variation der Daten zu erwarten ist. Um diesem Problem zu begegnen wurde geplant, das Design so zu wählen, daß interindividuelle Unterschiede einen möglichst geringen Einfluß auf das Ergebnis haben. Durch intraindividuelle Vergleiche kann der Einfluß der interindividuellen Varianz auf die Ergebnisse verringert werden. Aus diesem Grund wurden die Probanden wiederholt in Abhängigkeit vom aktuellen Symptomstatus der Erkrankung untersucht. Es wurde geplant, 15 bis 20 Personen je Gruppe einzuschließen. Diese Fallzahl erschien ausreichend, da in anderen Studien

Kapitel 3 - Ableitung der Hypothesen

(Buske-Kirschbaum et al., 1997; Münzel & Schandry, 1990) durch Vergleich von 15 bzw. 18 Personen (je Gruppe) relevante Gruppenunterschiede nachgewiesen werden konnten.

Der Aufbau der Untersuchung entspricht einem Design mit zwei je zweifach gestuften unabhängigen Variablen. Die erste unabhängige Variable wurde als „Haut“ bezeichnet und unterscheidet zwischen hautgesunden Kontrollpersonen (HG 1-18) und Personen, die an AD erkrankt waren (AD 1-18).

Der zweite unabhängige Variable wurde als Symptomstatus bezeichnet. Für die Probanden der Experimentalgruppe (AD) bedeutet dies die Unterscheidung in Personen mit akut entzündlichen Hautläsionen („akut“) bzw. Personen mit deutlich remittiertem Hautbefund, der als „Intervall“ bezeichnet wurde. Die hautgesunden Kontrollpersonen wurden ebenfalls nach dem Symptomstatus unterteilt, Unterschiede innerhalb der Kontrollgruppe waren aber nicht zu erwarten. Dagegen weist die Unterscheidung auf die zeitliche Parallelisierung zur jeweiligen AD-Teilgruppe bei der Testdurchführung hin, mit der denkbare Einflüsse von Jahreszeit (Ferien, Weihnachten) oder ein möglicher Einfluß durch den zeitlichen Abstand zwischen beiden Untersuchungsterminen ausgeglichen werden sollte.

Bei der Untersuchung der belastungsbedingten Reaktivität wurde als dritte unabhängige Variable der Meß-Zeitpunkt (Testpunkt, TP) während der experimentellen Belastung mit sechsfacher Abstufung (entsprechend den 6 Testpunkten) des Belastungsexperiments eingeführt.

Als abhängige Variablen wurden Cortisolspiegel, systolischer Blutdruck, Herzfrequenz und psychische Belastung erhoben.

Tabelle 1: Untersuchungsdesign und Probandenzuordnung

		<u>Haut</u> (unabhängiger Faktor)	
		AD	HG
<u>Symptom-</u>	akut	AD 1 - 10 (erste Testung)	HG 1 - 10 (erste Testung)
		AD 11 - 18 (zweite Testung)	HG 11 - 18 (zweite Testung)
<u>status</u>	Intervall	AD 1 - 10 (zweite Testung)	HG 1 - 10 (zweite Testung)
(unabh. Faktor)		AD 11 - 18 (erste Testung)	HG 11 - 18 (erste Testung)

Tabelle 1 gibt die Probandenbezeichnungen und Gruppenzuordnung wieder. unabh. = unabhängig; AD = Neurodermitiker; HG = hautgesunde Kontrollpersonen; Probanden mit gleicher numerischer Zuordnung (z.B. AD 1 und HG 1) wurden als Paar betrachtet und zeitlich parallel untersucht.

3.2.2 Statistische Methoden

3.2.2.1 Datenverarbeitung

Die Daten wurden in Excel 5.0 (Microsoft) eingegeben. In diesem Programm wurden auch Graphiken erstellt. Die statistische Testung wurde mit dem Statistikprogramm STATISTICA 5.1 (StatSoft) durchgeführt.

3.2.2.2 Deskriptive Statistik

Alle erhobenen Meßwerte wurden deskriptiv ausgewertet. Für jede der vier Teilgruppen wurde für jede abhängige Variable Mittelwert, Standardabweichung und Extrema bestimmt. Weiter wurden alle Variablen je Teilgruppe mit dem Kolmogoroff-Smirnov-Test auf Abweichung von der Normalverteilung geprüft (Sachs, 1996).

3.2.2.3 Zusammenfassen von Daten

Bei der Berechnung der Cortisolausschüttung wurde bei den morgendlichen Cortisolwerten und auch für die unter Belastung erhobenen Cortisol-Werte die Fläche unter der Kurve (AUC) bestimmt. Die AUC wurde nach der Trapezformel (Gieck,

1977) bestimmt. Diese Formel geht von gleich großen zeitlichen Abständen aus. Für die Berechnung der AUC bei Belastung wurde der erste und letzte Abstand gewichtet, da hier 20 Minuten im Gegensatz zu sonst 10 Minuten zwischen den Testpunkten lagen.

3.2.2.4 Prüfung des Verlaufs von Daten

Der Verlauf von Daten in Abhängigkeit von den unabhängigen Variablen wurde mit einer zweifaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) mit den zweifach gestuften Faktoren „Haut“ und „Symptomstatus“ im Design mit Testwiederholungen geprüft. Der Verlauf während der experimentellen Belastung wurde dreifaktoriell mit den beiden oben genannten Faktoren und zusätzlich dem Faktor „Testpunkt“ in sechsfacher Abstufung geprüft. Wegen der Parallelisierung der Testgruppen und der Testwiederholung, konnten alle Faktoren als Wiederholungsfaktoren gerechnet werden.

Für die Interpretation der ANOVA mußte berücksichtigt werden, daß Unterschiede zwischen den beiden Teilgruppen der Hautgesunden nicht zu erwarten waren. Wenn sich eine Veränderung in Abhängigkeit vom Symptomstatus bei AD (aber erwartungsgemäß nicht bei Hautgesunden) ergeben sollte, würde sich dies im Interaktionseffekt zwischen „Haut“ und „Symptomstatus“ widerspiegeln.

3.2.2.5 Prüfung von Unterschieden zu einem bestimmten Testpunkt

Wenn die Voraussetzungen an Normalverteilung erfüllt waren, wurden Unterschiede zwischen den Teilgruppen an einem bestimmten Testpunkt mit dem t-Test für abhängige Werte geprüft. Konnte nicht von hinreichender Normalverteilung ausgegangen werden, wurde der Wilcoxon Test als verteilungsunabhängiges Gegenstück zum t-Test angewandt (Sachs, 1996).

Alle Prüfungen wurden mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0.05$ durchgeführt. Ob einseitig oder zweiseitig geprüft wurde, richtete sich nach der entsprechenden Hypothese.

Durch den Vergleich mehrerer Teilgruppen kam es vor, daß Daten mehrfach in die statistische Prüfung eingingen. Wenn dies der Fall war, wurde die Bewertung des Ergebnisses nach dem Bonferroni-Verfahren für Multiple Testung angepaßt (Sachs, 1996). Wenn eine Korrektur wegen multipler Testung notwendig war, wurde neben dem Testergebnis auch die entsprechend ermittelte Schranke für die Signifikanzentscheidung angegeben.

4 Versuchspersonen und Methoden

4.1 Allgemeine organisatorische Bedingungen

Die Durchführung der Studie fand in den Räumen der BioSkin GmbH in Hamburg statt. BioSkin ist ein Auftragsforschungsunternehmen, das auf dermatologische Forschung spezialisiert ist. Es werden pharmakologische Studien der klinischen Phasen I bis III durchgeführt, ein weiterer Bereich ist die Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprüfung von Kosmetika. BioSkin verfügt über eine Probandendatei, die vom Leiter der Firma zur Probandenrekrutierung zur Verfügung gestellt wurde. Die Studien werden an freiwilligen Versuchspersonen durchgeführt, die sich auf Zeitungsanzeigen gemeldet haben oder die auf Basis der Probandendatei nach entsprechenden Kriterien ausgesucht und persönlich für eine Studienteilnahme gewonnen wurden. Alle Personen, die in die Probandendatei aufgenommen werden, werden zuvor dermatologisch untersucht. Standard ist, daß die Studien den Bestimmungen von GCP (Good Clinical Practice) und der Deklaration von Helsinki entsprechen. Das bedeutet, daß alle Probanden über Sinn und Zweck jeder Untersuchung, an der sie teilnehmen mündlich und schriftlich aufgeklärt werden, bevor sie schriftlich ihre Einwilligung zu den Studienmaßnahmen geben. Für die Teilnahme an Studien wird eine Aufwandsentschädigung bezahlt, die für diese Studie von BioSkin gestellt wurde. Auch die Kosten der Cortisolbestimmung wurden von BioSkin übernommen.

4.1.1 Stichprobengewinnung

Alle Probanden wurden auf Basis der Probandendatei der Firma BioSkin rekrutiert. Für die Teilnahme an dieser Studien wurde eine Aufwandsentschädigung von 60,- DM vereinbart. Beide Untersuchungstermine nahmen ca. 1.5 Stunden in Anspruch.

Alle Daten, die von einem Probanden erhoben wurden, wurden in Dateneingabebögen eingetragen. Diese Datenerhebungsbögen enthielten neben ausreichendem Platz für geplante Daten auch Fragen nach unerwünschten Ereignissen, die seit dem ersten Untersuchungstermin auftraten. Wenn Einschlusskriterien beim zweiten Untersuchungstermin nicht mehr zutrafen oder Ausschlusskriterien erfüllt waren, war geplant, die Studie für den jeweiligen Probanden abzubrechen.

4.1.2 Untersuchungszeitraum

Mit der Probandenuntersuchung wurde am 30. August 1999 begonnen. Die letzte Untersuchung erfolgte am 29. April 2000.

4.2 Diagnostische Methoden für den Probandeneinschluß

4.2.1 Einschlußuntersuchung

4.2.1.1 Ein- und Ausschlußkriterien

Einschlußkriterien:

- Alter von 18 Jahren und darüber;
- Nichtraucher;
- Je nach Gruppenzuordnung: Vorliegen einer AD oder „hautgesund“;
- Frauen wurden gebeten, für die Dauer der Studie eine verlässliche Empfängnisverhütung anzuwenden.

Ausschlußkriterien:

- AD, die nur in der Anamnese auftrat oder bei der es nur in großen zeitlichen Abständen zu Exazerbationen kam;
- Systemische oder lokale Behandlung mit Medikamenten, die die Studienergebnisse beeinflussen konnten oder dem Prüfziel entgegenstanden innerhalb der letzten 2 Wochen vor den Untersuchungstagen (z.B. Entzündungshemmer, Antihistaminika, Glukokortikosteroide, Beruhigungsmittel);
- Gewohnheitsmäßiges Rauchen;
- Vorliegen einer Erkrankung, die die Studienergebnisse beeinflussen konnte (Erkrankung der Schilddrüse, Major Depression, entzündliche Erkrankungen, Autoimmunerkrankung etc.);

- Hinweise auf eine psychische Erkrankung, die die Durchführung der Studie als zu belastend für den Probanden erscheinen ließ;
- Schwangerschaft oder Stillperiode;
- Sonstige Gründe, die dazu führten, daß der Studienleiter (oder der hinzugezogene Arzt) die Meinung vertraten, daß der Proband nicht an der Studie teilnehmen sollte.

Der Einschluß in die Untersuchung erfolgte, wenn alle Einschlußkriterien erfüllt waren, keines der Ausschlußkriterien zutraf und die Person schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Untersuchung gegeben hatte.

4.2.1.2 Diagnose der AD

Es wurden die Diagnosekriterien nach Hanifin und Rajka (1980) erhoben. (Das Kriterium eines erhöhten IgE-Spiegels wurde erfragt, nicht aber durch Blutuntersuchung abgesichert.) In die Gruppe der Neurodermitiker wurden nur Personen aufgenommen, die diese Kriterien erfüllten, in der Probandendatei nach ärztlicher Untersuchung als Neurodermitiker eingestuft waren und nicht an einer zusätzlichen Hauterkrankung litten.

In Abbildung 4-1 ist ein Auszug des Dateneingabebogens wiedergegeben, der bei der Untersuchung verwendet wurde. Alle Probanden mit AD erfüllten die Diagnosekriterien nach Hanifin und Rajka (1980). Die meisten Neurodermitiker wiesen wesentlich mehr als die geforderten 3 Symptome je Gruppe der Haupt- und Nebenkriterien auf.

Abbildung 4-1: Erhebungsbogen zu den Diagnosekriterien nach Hanifin und Rajka (1980)

Diagnosekriterien nach Hanifin und Rajka (1980)			
<i>Vorliegen von mindestens 3 der Kriterien der ersten Gruppe plus mindestens 3 Kriterien der zweiten Gruppe.</i>			
Erste Gruppe (Hauptkriterien)			
<input type="checkbox"/>	Pruritus		
<input type="checkbox"/>	Typische Morphologie und Ausbreitung: Gelenkbeugen - Lichenifikation oder Hautfelderung		
<input type="checkbox"/>	Chronische oder chronisch rezidivierende Dermatitis		
<input type="checkbox"/>	Atopie in der Eigen- oder Familienanamnese (Asthma, allergische Rhinitis, AD)		
Zweite Gruppe (Nebenkriterien)			
<input type="checkbox"/>	Xerosis	<input type="checkbox"/>	Ichthyosis / verstärkte Handfurchung / Keratosis pilaris
<input type="checkbox"/>	Allergische Sofortreaktion (Typ I) der Haut	<input type="checkbox"/>	erhöhtes Serum - IgE
<input type="checkbox"/>	Krankheitsausbruch im frühen Kindesalter	<input type="checkbox"/>	Disposition zu Hautinfektionen (insb. Staph. aureus und Herpes simplex) / gestörte zellständige Immunität
<input type="checkbox"/>	Disposition für unspezifische Dermatitis der Hände und Füße	<input type="checkbox"/>	Mamillenekzem
<input type="checkbox"/>	Cheilitis	<input type="checkbox"/>	Rezidivierende Konjunktivitis
<input type="checkbox"/>	Infraorbitalfalte (Dennie - Morgan)	<input type="checkbox"/>	Keratokonius
<input type="checkbox"/>	Cataracta subcapsularis anterior	<input type="checkbox"/>	Dunkle Augenhöhlen
<input type="checkbox"/>	Blässe / Gesichtserythrem	<input type="checkbox"/>	Pityriasis alba
<input type="checkbox"/>	Halsfalte vorne	<input type="checkbox"/>	Juckreiz nach Schwitzen
<input type="checkbox"/>	Unverträglichkeit gegenüber Wolle und Fettlösern	<input type="checkbox"/>	Perifollikuläre Akzentuierung
<input type="checkbox"/>	Lebensmittelunverträglichkeit	<input type="checkbox"/>	Verlauf beeinflusst durch Umweltfaktoren / psychische Faktoren
<input type="checkbox"/>	Dermographismus albus / verzögertes Bläßwerden		

4.2.1.3 Hautsymptomatik: SCORAD-Index

Abbildung 4-2 gibt einen Auszug aus dem verwendeten Datenerhebungsbogen wieder. Der SCORAD-Index, in den neben Ausmaß und Intensität der Symptome auch eine subjektive Beurteilung des Juckreizes und der Beeinträchtigung des Schlafes eingeht, wurde speziell zur Beurteilung der Schwere der AD entwickelt, um in Therapiestudien eingesetzt zu werden (European Task Force on Atopic Dermatitis, 1993).

Abbildung 4-2: Bestimmung des SCORAD-Index

Bestimmung des SCORAD:		
A: Ausmaß der Hautläsionen (%)	=	Ermittlung: 9er-Regel
B: Intensität einzelner Symptome (0-3)		Score:
Erythem _____		0 = nicht vorhanden
Ödem- / Papelbildung _____		1 = gering
Nässen / Krustung _____		2 = mäßig
Excoriationen _____		3 = stark
Lichenifikation _____		
Hauttrockenheit* _____	$\Sigma =$	* nur in nichtläsionalen Arealen einschätzen.
C: Subjektive Symptome (0-10)		Score: visuelle ganzzahlige Analogskala
Juckreiz _____		
Schlaflosigkeit _____	$\Sigma =$	
A/5 + 7B/2 + C = _____ + _____ + _____ = SCORAD =		

Um den SCORAD-Index zu bestimmen, wurde zunächst die Fläche der Läsionen nach der Neuner-Regel eingeschätzt. Diese Regel unterteilt den Körper in Regionen, die annähernd 9 % der Körperoberfläche ausmachen: Kopf 9 %, je Arm 9 %, je Bein 18 %, Rumpf-Vorderseite 18 %, Rumpf-Rückseite 18 %, Genitalbereich 1 %. Der prozentuale Anteil der entzündeten Körperoberfläche wurde als „A“ bezeichnet.

Für die entzündlichen Läsionen wurde die Intensität der Symptome Erythem, Ödem- / Papelbildung, Nässen / Krustung, Excoriationen, und Lichenifikation getrennt nach einem Score von 0 bis 3 Punkten eingeschätzt. Die Hauttrockenheit wurde ebenfalls nach diesem Score bestimmt, allerdings ausdrücklich in einem nicht entzündeten Hautareal. Die Summe dieser Scorebewertungen wurde als „B“ bezeichnet.

Als subjektive Symptome wurden Juckreiz und Schlaflosigkeit bezeichnet, die vom Patienten auf einer visuellen ganzzahligen Analogskala von 0 (nicht vorhanden) bis 10 (extrem ausgeprägt) eingeschätzt wurden. Die Summe dieser Bewertungen wurde als „C“ bezeichnet.

Der SCORAD-Index wurde dann nach folgender Formel berechnet:

$$SCORAD - Index = \frac{A}{5} + \frac{7 * B}{2} + C$$

Der SCORAD-Index kann maximal einen Wert von 103 annehmen. In dieser Studie wurde der SCORAD-Index verwendet, um die unterschiedlichen Hautbefunde bei beiden Testterminen zu objektivieren.

4.2.2 Beschreibung der Stichprobe

In die Untersuchung wurden 18 Neurodermitiker und 18 hautgesunde Kontrollpersonen eingeschlossen. Die medizinischen Daten (aktuelle und anamnestiche Befunde), demographischen Daten und der SCORAD-Index sind in Anlage B individuell für jeden Probanden aufgelistet.

Je Gruppe wurden 14 Frauen und 4 Männer eingeschlossen. Bei Beginn der Untersuchung waren die Neurodermitiker im Mittel 28.4 Jahre ($SD = 8.01$) und die Personen der Kontrollgruppe 32.3 Jahre ($SD = 7.26$) alt. Das Körpergewicht lag bei den Neurodermitikern im Mittel bei 69.2 kg ($SD = 16.55$) und bei den Hautgesunden bei 69.3 kg ($SD = 14.64$). Die Neurodermitiker waren im Mittel 169.7 cm ($SD = 9.07$ cm) groß und in der Kontrollgruppe war die Körpergröße 172.8 cm ($SD = 7.17$). Zwischen dem ersten und zweiten Untersuchungstermin lagen in der Gruppe der Neurodermitiker im Mittel 74.8 Tage ($SD = 45.68$) und in der Kontrollgruppe 73.5 Tage ($SD = 42.27$).

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die demographischen Daten der Untersuchungsgruppen. Die demographischen Daten wurden mit dem t-Test für abhängige Stichproben verglichen. Die Unterschiede hinsichtlich Alter, Körpergewicht, Körpergröße und der Abstand zwischen den Untersuchungsterminen waren nicht signifikant.

In beiden Gruppen, nahmen je 3 Frauen hormonelle Kontrazeptiva ein. Wenn Probanden Kortikosteroide nahmen, so waren seit der letzten Anwendung bis zum Untersuchungstermin mehr als zwei Wochen vergangen. Ein Einfluß auf die Untersuchungsergebnisse war daher nicht zu erwarten.

Tabelle 2: Demographische Daten: Vergleichbarkeit der Untersuchungsgruppen (t-Test für abhängige Stichproben)

Vergleiche*		<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>N</i>	Diff.	<i>SD</i> Diff.	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Alter [J]:	AD	28.4	8.01						
	HG	32.3	7.26	18	-3.94	12.53	-1.34	17	n.s.
Gewicht [kg]:	AD	69.2	16.55						
	HG	69.3	14.64	18	-0.06	22.09	-0.01	17	n.s.
Größe [cm]:	AD	169.7	9.07						
	HG	172.8	7.17	18	-3.11	10.08	-1.31	17	n.s.
Diff. T [Tage]:	AD	74.8	45.68						
	HG	73.5	42.27	17	1.29	16.25	0.33	16	n.s.

* Vergleiche: Alter in Jahren, Gewicht in Kilogramm, Körpergröße in Zentimeter, Diff. T = Tage Differenz zwischen beiden Untersuchungsterminen.

Gruppenbezeichnungen: AD = Atopische Dermatitis; HG = Hautgesunde.

In der Anamnese gaben fast alle Neurodermitiker (außer AD 18) Allergien an, während sechs Personen der Kontrollgruppe (HG 5, 6, 8, 11, 15 und 21) Allergien berichteten. 12 Neurodermitiker (AD 1, 2, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 13, 15, 16 und 17) und neun Kontrollpersonen (HG 2, 3, 5, 7, 12, 13, 14, 16 und 17) berichteten über Knochenbrüche und Bänderrisse. Diese Häufigkeit erscheint in beiden Untersuchungsgruppen unerwartet hoch, aber relativ vergleichbar. Wie es zu dieser hohen Zahl von Komplikationen in der Stichprobe kam, konnte nicht eruiert werden. Relativ hoch erscheint auch die Häufigkeit von Migräne in beiden Gruppen (AD 4, AD 12, AD 14, HG 3, HG 4, HG 16 und HG 18). Möglich wäre, daß es sich hierbei zum Teil um fehlerhafte Selbsteinschätzung der Probanden handelte.

Im entzündungsfreien Intervall erreichten die Neurodermitiker im Mittel einen SCORAD-Index von 16.9 (*SD* = 14.44). Der geringste Wert war 0.0 und wurde nur von zwei Probanden erreicht. Der maximale SCORAD-Index im entzündungsfreien Intervall lag bei 46.2. Im akuten Stadium der Erkrankung lag der SCORAD-Index im Mittel bei 47.7 (*SD* = 17.83). Das Minimum lag bei 14.2 und das Maximum bei 78.2. In

Tabelle 3 ist zusätzlich die Differenz der ermittelten Werte für den SCORAD-Index beim Termin mit akuten Hautbefund und beim Termin im Intervall wiedergegeben. Im Mittel war der SCORAD-Index im Intervall um 30.8 ($SD = 15.31$) geringer als bei akutem Hautbefund. Die geringste Differenz war 13.2, der maximale Unterschied war 58.1.

Tabelle 3: SCORAD-Index an beiden Untersuchungsterminen (n = 15)

	akuter Hautbefund	Intervall	Differenz akut - Intervall
<i>M</i>	47.7	16.9	30.8
<i>SD</i>	17.83	14.44	15.31
Minimum	14.2	0.0	13.2
Maximum	78.2	46.2	58.1

Der Vergleich hinsichtlich des Symptomstatus der Erkrankung wurde mit dem t-Test für abhängige Stichproben geprüft. Es bestand ein signifikanter Unterschied im SCORAD-Index ($t [df = 14] = 7.79, p < .00$) zwischen beiden Untersuchungsterminen.

4.2.3 Studienabbrüche und Ausschluß von Daten

Von den 18 eingeschlossenen Paaren konnten 17 erneut untersucht werden. Bei einer Probandin (AD 5), die im erscheinungsfreien Intervall erstmals untersucht wurde, ergab sich über den gesamten Untersuchungszeitraum keine Verschlechterung der Hautsymptomatik. Die Prüfung wurde bei dieser Probandin abgebrochen. Entsprechend wurde auch die ihr zugeordnete Kontrollperson nicht erneut untersucht.

Bei der Auswertung der Daten zeigte sich, daß ein Proband (AD 1) der Experimentalgruppe im Vergleich zur übrigen Gruppe so hohe Werte für psychische Belastung (Gesamtscore GSI = global severity index = 2.71 in der ersten und 2.38 in der zweiten Untersuchung) im Fragebogen angab, daß er mit der übrigen Gruppe nicht vergleichbar schien. Hinzu kam, daß er bei der Testdurchführung so aufgeregt war, daß wegen Mundtrockenheit mehr als die Hälfte der Cortisolproben ausfiel. Ein hautgesunder Proband (HG 2) hatte bei der ersten Untersuchung ebenfalls extrem

hohe Werte für psychische Belastung (GSI = 1.47). Beide Probanden wurden aus der statistischen Auswertung ausgeschlossen. Für die Analyse wurden Proband AD 2 und Proband HG 1 als ein Paar behandelt. Eine Probandin der Experimentalgruppe (AD 10) hatte extreme Cortisolwerte (morgendliche Werte >1000 nmol/l, in der Testsituation bis zu 300 nmol/l), die eine zusätzliche Erkrankung oder andere unkontrollierte Fehlereinflüsse nahelegten. Sie wurde aus der Datenanalyse ausgeschlossen. Um die Daten weiterhin nach einem Design mit parallelisierten Gruppen untersuchen zu können, wurde die ihr zugeordnete Kontrollperson ebenfalls aus der Analyse ausgeschlossen.

Für die statistische Auswertung lagen damit insgesamt 15 paarweise Datensätze vor.

4.3 Methoden zum Erreichen des Prüfziels

4.3.1 Erhebung der Zielparameter

4.3.1.1 Bestimmung des Cortisolspiegels

Der Cortisolspiegel wurde in Speichelproben bestimmt. Die Speichelproben wurden mit Hilfe von Salivetten[®] (Fa. Sarstedt, Nümbrecht) gewonnen und anschließend zentrifugiert. Salivetten[®] bestehen aus einem Plastik-Probenröhrchen mit herausnehmbarem Wattetampon. Nach der Probennahme und dem Zentrifugieren wurde der Wattetampon entfernt. Die Salivetten wurden eindeutig beschriftet und dann bei ca. - 20°C tiefgefroren, um einem möglichen Abbau des Cortisols während der Lagerung vorzubeugen. Die Proben wurden zur Bestimmung des Cortisolspiegels an das Biochemische Labor der Universität Trier versandt. Die Methode der Cortisolbestimmung im Speichel, wie sie im Biochemischen Labor der Universität Trier angewandt wird, wurde von Frau Geiben wie folgt beschrieben:

Der quantitative Nachweis von Cortisol im Speichel erfolgte mittels eines zeitverzögerten Fluoreszenz-Immunoassays im Doppelansatz (Dressendörfer et al., 1992). 96-Well Maxisorb Mikrotiterplatten (Nunc, Wiesbaden) wurden mit Kaninchen-Anti-Schaf Immunglobulin (Da-ko, Hamburg) beschichtet. Nach 48-stündiger Inkubation bei 4°C und dreimaligem Waschen mit detergentenhaltigem Natriumphosphatpuffer (pH = 7.5) wurde die Platte mit einem ovinem, gegen Cortisol gerichteten Antikörper bestückt und erneut für 48 Stunden im

Kühlschrank gelagert. Zur Erstellung einer Eichkurve wurde Cortisol (Sigma, St.Louis; USA) in absteigenden Konzentrationen von 100 - 0 nmol/l in künstlichem Speichel gelöst. Außerdem dienten zwei verschiedene Speichelpools als Kontrollen. Nach dreimaligem Waschen der Platte wurden je 50 µl der Standards, Kontrollen und Speichelproben in Doppelansätzen in die Mikrotiterplatte pipettiert. Durch Hinzufügen von 50 µl eines biotin-konjugierten Cortisols in jedes Well tritt das Cortisol der Proben mit der biotin-gekoppelten Verbindung in Konkurrenz um die Bindungsstelle am immobilisierten ovinen Antikörper. Nach 30-minütiger Inkubation bei RT [Raumtemperatur] wurde durch dreimaliges Waschen das überschüssige nicht-gebundene Cortisol sowie das nicht gebundene biotin-konjugierte Cortisol entfernt. Die Zugabe von 200 µl/Well Europium-Streptavidin (Wallac, Turku; Finnland) ermöglichte in der folgenden 30-minütigen Inkubationszeit die Ausbildung einer kovalenten Bindung zwischen Streptavidin und Biotin. Anschließend wurde mittels sechsmaligem Waschen das überschüssige Europium-Streptavidin entfernt. Pipettieren von 200 µl/Well einer Verstärkerlösung (Pharmacia, Freiburg) induziert die Fluoreszenz des Europiums, die nach 15-minütiger Inkubation auf einem Schüttler mittels eines DELFIA-Fluorometers (Wallac, Turku, Finnland) quantifiziert wurde. Die in Counts gemessene Fluoreszenz reflektiert die Menge des gebundenen biotin-konjugierten Cortisol und steht somit im reziproken Verhältnis zu dem im Saliva vorhandenen Cortisol. Anhand der Meßwerte der Standardproben wurde die Eichkurve erstellt, die zur Ermittlung der Cortisolkonzentrationen der Probandenproben diente. Der Variationskoeffizient für die Intraassay Beziehung liegt zwischen 4.0 % und 6.7 % und für den Interassay Vergleich bei 7.1 - 9.0%. (A. Geiben, persönl. Mitteilung, 08.06.2000)

Die erste Probennahme erfolgte während der experimentellen Belastung unter Anleitung. Dabei wurde die Handhabung der Salivetten[®] vorgeführt und erläutert. Für die Bestimmung des morgendlichen Cortisolspiegels (Prüssner et al., 1997) erhielten die Probanden beim ersten Untersuchungstermin sechs beschriftete Salivetten mit einer ausführlichen Instruktion. Drei Speichelproben sollten am Morgen nach der Testung in 15-minütigen Abständen nach dem Aufwachen genommen werden, und die Salivetten dann zu BioSkin gebracht werden. Drei weitere Proben wurden am Morgen des zweiten Termins genommen, nachdem bei der Terminabsprache an die Bedingungen der Probennahme erinnert wurde.

4.3.1.2 Kardiovaskuläre Parameter

Die Messung kardiovaskuläre Parameter erfolgte zeitlich parallel zur Abnahme der Speichelproben. Es wurde das Gerät (NAIS Diagnostec Professional von Matsushita Electric Works Deutschland GmbH, Düsseldorf) verwendet, das eine einfache Messung am Handgelenk erlaubt. Das Gerät hat die CE-Kennzeichnung „CE 0118“ und entspricht den Anforderungen des Medizinproduktegesetzes. Der Blutdruck wird indirekt entsprechend der Riva-Rocci-Methode bestimmt und oszillometrisch gemessen, wobei das Gerät gleichzeitig Systole, Diastole und Pulsfrequenz mißt und digital anzeigt. Eine Messung dauert ca. 30 Sekunden. Der Meßbereich liegt für den Blutdruck bei 0 - 300 mmHG mit einer Meßgenauigkeit von ± 3 mmHG. Die Meßgenauigkeit für die Pulsmessung ist vom Hersteller mit ± 5 % bei einem Meßbereich von 30-160 Schlägen pro Minute angegeben.

Das Aufblasen der Manschette hat zur Folge, daß die Arterie eingeeengt wird. Um Meßfehler zu vermeiden dürfen Messungen nicht im Abstand von weniger als 5 Minuten durchgeführt werden. Wenn aufgrund fehlerhafter erster Messung eine zweite Messung notwendig war, wurde diese daher am jeweils anderen Handgelenk durchgeführt.

Das Meßergebnis ist bei dieser Art der Geräte sehr von der Lage des Handgelenks abhängig. Um die Körperhaltung während der Messung stabil zu halten und so die Reproduzierbarkeit zu gewährleisten, wurden die Messungen im Sitzen durchgeführt, wobei der Arm auf einer Armstütze auflag. Das bedingt eine relative Veränderung der Blutdruckwerte in Abhängigkeit von der Körpergröße des Probanden zugunsten einer erhöhten Meßgenauigkeit besonders im Hinblick auf die Testwiederholung.

4.3.1.3 Psychische Belastung

Veränderungen oder Auffälligkeiten im psychischen Bereich wurden mit einem validierten Fragebogen erhoben, der Skalen zu Angst und Depressivität umfaßt. Da in dieser Studie auch Einflüsse des aktuellen Symptomstatus untersucht wurden, mußte der Fragebogen hinreichend änderungssensitiv sein, um diese Faktoren nicht als Trait zu erfassen. Die Wahl fiel auf den SCL-90-R (Die Symptom-Checkliste von Derogatis - Deutsche Version) von Franke (1995). Dieser Fragebogen besteht aus 90 Items zu klinischen Symptomen, die neun klinischen Skalen zugeordnet sind.

Neben seiner weiten Verbreitung hat der SCL-90-R den Vorteil, verschiedene klinische Skalen zu erfassen, wobei Angst sowohl als „Ängstlichkeit“ (Skala 5), „Phobische Angst“ (Skala 7) und „Unsicherheit im Sozialkontakt“ (Skala 3) erfaßt wird. Weitere Skalen sind „Somatisierung“ (Skala 1), „Zwanghaftigkeit“ (Skala 2), „Depressivität“ (Skala 4), „Aggressivität / Feindseligkeit“ (Skala 6), „Paranoides Denken“ (Skala 8) und „Psychotizismus“ (Skala 9). Der SCL-90-R sieht neben der Betrachtung einzelner Skalen und klinisch relevanter Zusatzitems, die keiner Skala zugeordnet sind, eine globale Auswertung vor, in die alle Items einfließen. Dieser Gesamtscore GSI (global severity index) ist der Mittelwert aller beantworteten Items und stellt ein Maß für die „grundsätzliche psychische Belastung“ (Franke, 1995, S. 24) dar. Für den GSI, aber auch für die einzelnen Skalenergebnisse liegen Normwerte aus Validierungsstudien mit großen Stichproben vor.

4.3.2 Durchführung des Belastungsexperiments

Die Versuchsanordnung war dem TSST (Kirschbaum, Pirke & Hellhammer, 1993; Buske-Kirschbaum et al., 1997) angelehnt und wurde wegen der räumlichen und personellen Bedingungen modifiziert. Durch die vorherige schriftliche und mündliche Probandeninformation war der Neuheitsgrad der Testsituation eingeschränkt. Da eine Testwiederholung geplant war, wurde die Probandenaufklärung möglichst detailliert gestaltet, um den Neuheitsgrad der ersten Testung zu reduzieren und damit dem der zweiten Testung anzunähern.

Die Testdurchführung fand in einem Testraum statt, der sonst als Büro genutzt wurde. Warteperioden verbrachten die Probanden in einem Wartebereich in der Nähe des Durchführungsraums.

4.3.2.1 Aufgaben für die mentale Belastungssituation

Eine Aufgabe für die Probanden war bei laufender Kamera ein Bewerbungsgespräch mit der Testleiterin zu führen, bei dem möglichst wenig positive Rückmeldung gegeben wurde, so daß aus dem „Gespräch“ ein Monolog wurde. Dabei sollten die Probanden sich einen für sie relevanten Arbeitsbereich vorstellen. Alternativ sollte ein Rollenspiel bestritten werden, in dem die Versuchsperson um eine Gehaltserhöhung bat.

Als Kopfrechenaufgaben wurde serielles Subtrahieren gewählt. Dabei hat der Proband die Aufgabe, von einer vorgegebenen Zahl in festgelegten Schritten rückwärts zu zählen. Als Aufgabe wurde wahlweise entweder die serielle Subtraktion

$$2030 - 17 = \dots -17 = \dots \text{ usw.}$$

$$\text{oder } 2033 - 13 = \dots -13 = \dots$$

gewählt.

4.3.2.2 Zeitlicher Ablauf der experimentellen Belastung

Auf Basis von Vorversuchen wurden sechs 6 Meßzeitpunkte festgelegt, an denen im Verlauf der Testung Cortisolproben genommen sowie Pulsfrequenz und Blutdruck bestimmt wurden. Die Meßwerte bzw. Proben wurden 20 Minuten vor Beginn der Belastungssituation sowie bei Beginn und Ende der 10-minütigen Belastungssituation erhoben; drei weitere Meßzeitpunkte lagen 20, 30 und 50 Minuten nach Beginn der Belastungssituation. Im folgenden ist beschrieben, wie die Durchführung in Abhängigkeit von den einzelnen Meßzeitpunkten gestaltet wurde:

Testbeginn (-20 Min.) bezeichnet den Beginn der Testung, nachdem der Proband in die Studie eingeschlossen wurde. Nach Cortisolprobe und Messung von Puls und Blutdruck wurden der Proband gebeten den Raum zu verlassen und im Wartebereich den SCL-90-R auszufüllen. Nach ca. 10 Minuten wurde ihm entsprechend der Permutationsliste das Thema der freien Rede mitgeteilt. Der Proband hatte dann ca. 10 Minuten Zeit, sich auf das Thema vorzubereiten. Eine Video-Kamera (LOEWE Profi, 800), die vorher nicht zu sehen war, wurde so in Stellung gebracht, daß der Proband genau in die Kamera sah, wenn er den Raum für die folgende Messung wieder betrat.

Beginn der Belastung (0 Min.): Sofort wenn der Proband den Raum betreten hatte, wurde eine Cortisolprobe genommen und die kardiovaskulären Parameter gemessen. Nach der Messung wurde 5 Minuten lang im Stehen vor der Kamera die Rede gehalten, es folgten 5 Minuten mentale Belastung durch Kopfrechnen.

Bei Beginn der Belastungsphase wurde die Kamera eingeschaltet und justiert. Kurz nachdem der Proband mit der freien Rede begonnen hatte, wurde er mit dem Hinweis unterbrochen, daß Namen weggelassen oder genannt werden könnten, da sie gelöscht würde, bevor das Band zur Auswertung der Mimik an die Universität Hamburg weitergegeben werde. Diese Maßnahme sollte die Glaubwürdigkeit der Videoaufnahmen steigern und gleichzeitig die Probanden an die Aufnahmen erinnern.

Im Verhalten wurde darauf geachtet, daß jedes Lächeln, Lob, Kopfnicken, das als positive Verstärkung der Testleiterin gewertet hätte werden können, ausblieb. Wenn der Vortrag bzw. das Kopfrechnen ins Stocken kam, wurde zunächst gewartet und dann mit einer möglichst neutralen Formulierung unterstützt bzw. durch Fragen in die Situation eingegriffen.

Zum Ende der Belastungsphase (10 Min.) nahmen die Probanden nach Probennahme und Messung kardiovaskulärer Parameter im Wartebereich Platz und sollten versuchen zur Ruhe zu kommen. Diese Ruhephase bzw. Nachbeobachtungsphase wurde zu den Testpunkten (20 Min.) und (30 Min.) unterbrochen, um weitere Cortisolproben zu nehmen und kardiovaskuläre Parameter zu messen.

Testpunkt (50 Min.) bezeichnet (nach Cortisolprobe und Messung kardiovaskulärer Parameter) das Ende der Testdurchführung für diesen Tag.

4.3.3 Randomisierung und Zuordnung zu den Gruppen

Die Zuordnung zu Experimental- und Kontrollgruppe erfolgte in Abhängigkeit der Ein- und Ausschlusskriterien und dem Symptomstatus der Erkrankung. Jedem Neurodermitiker wurde eine hautgesunde Kontrollperson zugeordnet, die zeitlich parallel im Abstand von ± 2 Wochen untersucht wurde. Je die Hälfte der Neurodermitiker wurde erstmals im Intervall bzw. im Stadium mit akut entzündlichen Hautläsionen untersucht, um Neuheitseffekte über die Gruppen auszugleichen. Eine Permutationsliste stellte sicher, daß auch über diese Gruppen die alternativen Aufgaben mit gleicher Häufigkeit beim ersten bzw. zweiten Untersuchungstermin gestellt wurde.

4.4 Übersicht: allgemeiner Studienablauf

Die Probanden wurden zunächst aus der Probandendatei der Firma BioSkin ausgewählt und telefonisch gefragt, ob sie bereit seien, an der Studie teilzunehmen. Gegebenenfalls wurde ein Termin vereinbart. Beim ersten Untersuchungstermin wurde zunächst die Probandeninformation ausgehändigt und jeder Proband erhielt ausreichend Zeit, diese zu lesen. Die Einwilligung zur Studienteilnahme erfolgte schriftlich.

Der Studienablauf war für beide Untersuchungsgruppen gleich. Beim ersten Termin wurde in der Einschlußuntersuchung eine ausführliche Anamnese erhoben, bei Neurodermitikern wurde auch der SCORAD-Index und die Diagnosekriterien nach Hanifin und Rajka (1980) erfragt. Direkt danach wurde das Belastungsexperiment durchgeführt, das 70 Minuten in Anspruch nahm.

Beim zweiten Untersuchungstermin wurde zunächst nach möglichen Erkrankungen in der Zwischenzeit, anderen besonderen Belastungen und nach Änderungen der Medikamenteneinnahme gefragt. Bei Neurodermitikern wurde wieder der SCORAD-Index erhoben. Daran schloß sich die zweite Durchführung des Belastungsexperiments an.

An beiden Untersuchungsterminen füllten die Probanden einen Fragebogen aus, mit dem die psychische Belastung gemessen wurde.

5 Ergebnisse

Alle hier dargestellten Ergebnisse und Berechnungen sind in Anhang A tabellarisch gelistet.

5.1 Prüfung eines möglichen Hypocortisolismus bei AD

Die Hypothese, daß bei AD ein Hypocortisolismus vorliegen könnte, wurde in verschiedenen nachfolgend dargestellten Teilhypothesen untersucht.

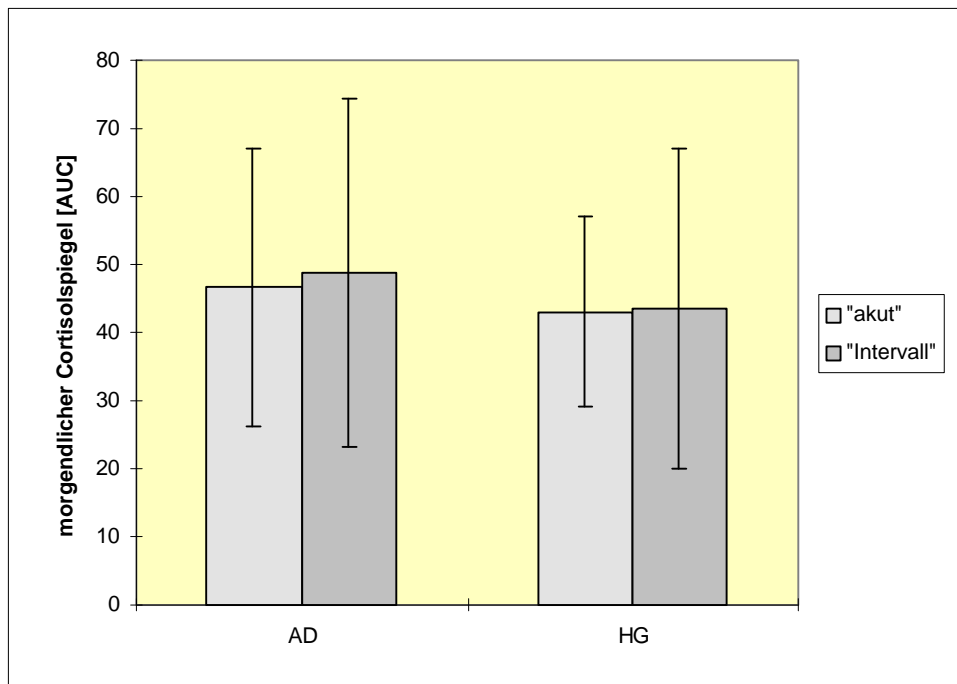
5.1.1 Morgendliche Cortisolausschüttung

In Hypothese 1.1 wurde postuliert, daß Unterschiede in der Menge der morgendlichen Cortisolfreisetzung zwischen den Gruppen bestehen. Als Maß der Cortisolausschüttung wurden die area under the curve (AUC) von je drei Meßwerten des morgendlichen Cortisolspiegels [nmol/l] nach der Trapezformel bestimmt.

Neurodermitiker mit akuten Hautläsionen ($n = 15$) erreichten in der AUC der morgendlichen Cortisolspiegel einen Mittelwert von 46.7 ($SD = 20.43$); die zeitgleich untersuchte Kontrollgruppe hautgesunder Probanden ($n = 15$) wies eine mittlere AUC von 43.0 ($SD = 13.97$) auf. Im Intervall erreichten die Neurodermitiker im Mittel eine AUC von 48.7 ($SD = 25.59$), die hautgesunde Kontrollgruppe erreichte einen Mittelwert von 43.5 ($SD = 23.57$). Dieses Ergebnis ist in Abbildung 5-1 graphisch dargestellt.

Mögliche Unterschiede in der Cortisolfreisetzung zwischen den Gruppen wurden mit einer zweifaktoriellen ANOVA überprüft. Der erste Faktor wurde als „Haut“ bezeichnet. Er differenzierte zwischen Neurodermitikern (AD) und Hautgesunden (HG), der zweite Faktor wurde als „Symptomstatus“ bezeichnet und differenzierte zwischen dem aktuellen Hautbefund bei Neurodermitikern bzw. den zeitlichen Parallelisierung der Kontrollgruppen. Die ANOVA ergab keine Hinweise auf Unterschiede zwischen den Gruppen. Die vorgestellten Untersuchungsbefunde liefern entsprechend keinen Hinweis, daß sich die morgendliche Cortisolausschüttung bei Neurodermitiker im Intervall oder im Stadium mit akut entzündlichen Hautläsionen von der hautgesunder Kontrollpersonen unterschieden.

Abbildung 5-1: AUC der morgendlichen Cortisolspiegel, Mittelwerte und Standardabweichungen (n = 15 je Teilgruppe)



Erläuterung: AD = atopische Dermatitis; HG = Hautgesunde Kontrollpersonen. Der Symptomstatus steht in Anführungszeichen, da er bei Hautgesunden nur auf die zeitliche Parallelisierung hinweist.

5.1.2 Verminderte Reaktivität der HHNR-Achse bei AD

5.1.2.1 Gesamtmenge der Cortisolausschüttung während der Testsituation

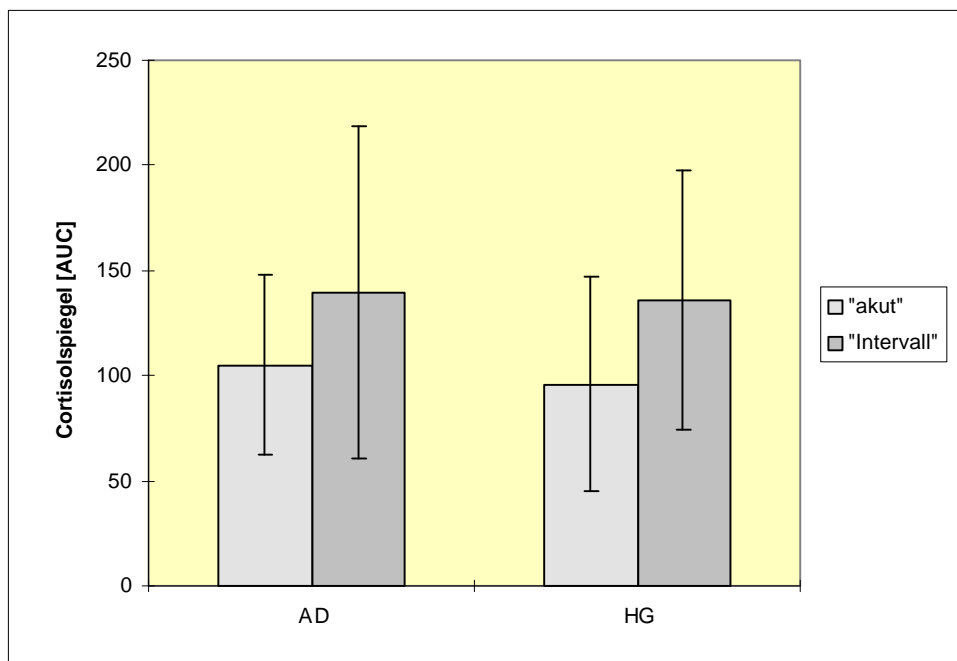
Es wurde angenommen, daß sich Neurodermitiker und Hautgesunde hinsichtlich der Gesamtmenge der Cortisolausschüttung in der Testsituation unterscheiden (Hypothese 1.2.a). Aus den sechs Cortisolproben, die je Proband in der Untersuchungssituation genommen wurden, wurde die AUC berechnet, wobei die Trapezformel so modifiziert wurde, daß unterschiedliche zeitliche Abstände der Probennahmen berücksichtigt wurden.

Neurodermitiker mit akut entzündlichen Hautläsionen erreichten im Mittel eine AUC von 105.1 ($SD = 42.41$), die zugehörige Kontrollgruppe wies einen Mittelwert von 95.9 ($SD = 50.75$) auf. Im Intervall zeigten Neurodermitiker eine höhere Cortisolausschüttung ($M = 139.9$; $SD = 79.04$) als beim Untersuchungstermin mit akuten

Hautläsionen. Eine höhere Cortisolausschüttung zeigte sich aber auch in der AUC der hautgesunden Kontrollgruppe, die zeitlich parallel untersucht wurde ($M = 136.4$; $SD = 61.60$).

Mögliche Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit einer zweifaktoriellen ANOVA (Design mit Meßwiederholungen) mit den zweifach gestuften Faktoren „Haut“ und „Symptomstatus“ geprüft. Das Ergebnis wies einen signifikanten Einfluß ($F(df = 1; 14) = 4.84$; $p < 0.05$) des Symptomstatus auf die Varianz der Ergebnisse nach. Der Faktor „Haut“ und der Interaktionseffekt waren nicht signifikant. Da zwischen den Teilgruppen hautgesunder Kontrollpersonen keine Unterschiede zu erwarten waren, ist dieses Ergebnis inhaltlich nicht interpretierbar. Ein Einfluß des Symptomstatus bei Neurodermitikern hätte sich als signifikanter Interaktionseffekt „Haut x Symptomstatus“ gezeigt. In Abbildung 5-2 ist dieser Zusammenhang graphisch dargestellt.

Abbildung 5-2: AUC der Cortisolspiegel im Verlauf der Testsituation, Mittelwerte und Standardabweichungen (n = 15 je Teilgruppe)



Erläuterung: AD = atopische Dermatitis; HG = Hautgesunde Kontrollpersonen. Der Symptomstatus steht in Anführungszeichen, da er bei Hautgesunden nur auf die zeitliche Parallelisierung hinweist.

5.1.2.2 Cortisolausschüttung bei Belastung

Tabelle 4 gibt ein Überblick über den Verlauf der Cortisolspiegel während der Testsituation. Die standardisierte Testsituation dauerte 70 Minuten und beinhaltete eine 10-minütige experimentelle Belastung. Die Meßwerte der salivaren Cortisolspiegel sind in Abbildung 5-3 graphisch wiedergegeben.

Tabelle 4: Cortisolspiegel [nmol/l] während der Testsituation mit 10-minütiger experimenteller Belastung, Mittelwerte und Standardabweichungen (n = 15 je Teilgruppe)

Min.*	Experimentalgruppe AD		Kontrollgruppe HG**	
	akut	Intervall	„akut“	„Intervall“
-20	8.5 ± 4.63	9.2 ± 5.02	7.7 ± 3.78	11.2 ± 6.72
0	7.9 ± 3.89	9.8 ± 5.37	6.7 ± 3.03	10.9 ± 5.68
10	7.4 ± 2.98	11.5 ± 7.44	7.0 ± 3.88	9.9 ± 4.59
20	7.4 ± 3.32	11.1 ± 6.98	6.6 ± 5.14	9.0 ± 3.71
30	7.0 ± 2.71	9.5 ± 6.12	6.6 ± 4.30	8.8 ± 4.92
50	6.9 ± 2.73	9.2 ± 4.72	6.6 ± 3.53	8.5 ± 4.05

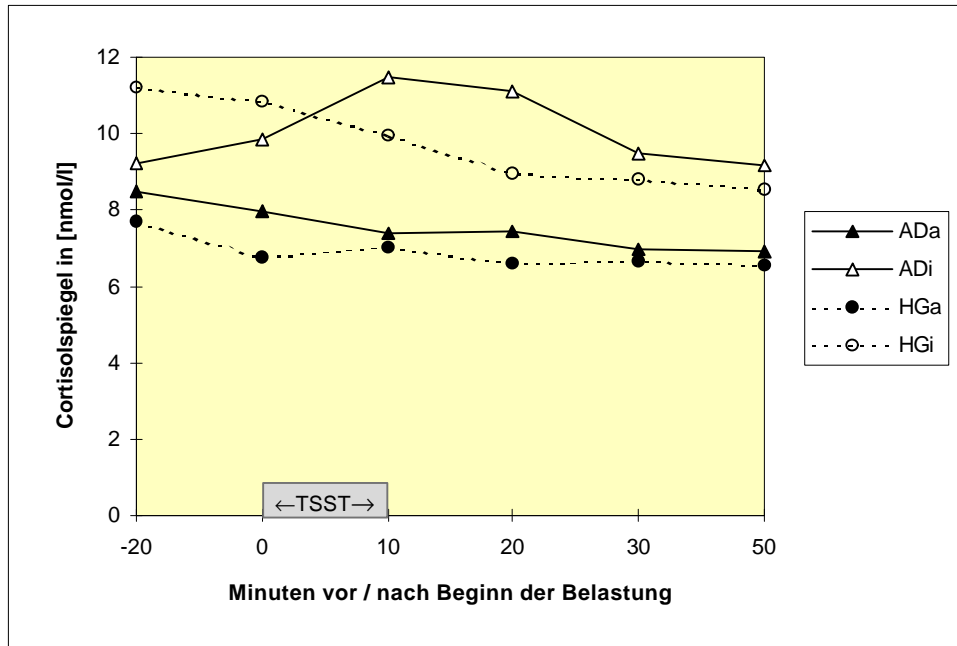
* Min. = Minuten vor bzw. nach Beginn der 10-minütigen Belastungsphase.

** Die Bezeichnung der Symptomstatus steht in Anführungszeichen, da sie sich nicht auf den Hautzustand, sondern auf die zeitliche Parallelisierung bezieht.

Bei Neurodermitikern mit akut entzündlichen Hautläsionen und der parallelisierten Kontrollgruppe wurden 20 Minuten vor Beginn der experimentellen Belastung Cortisolspiegel von ca. 8 nmol/l gemessen. In diesen beiden Teilgruppen blieb der mittlere Cortisolspiegel im Verlauf der Testung relativ unverändert. Neurodermitiker im Intervall hatten zu Beginn der Testung im Mittel einen Cortisolspiegel von 9.2 nmol/l ($SD = 5.02$), der nach der Belastungssituation mit einem Mittelwert von 11.5 nmol/l ($SD = 7.44$) sein Maximum erreichte und danach wieder auf das Ausgangsniveau zurückging. Die parallelisierte Kontrollgruppe (HG „Intervall“) hatte zu Beginn der Testung maximale Cortisolspiegel ($M = 11.2$ nmol/l; $SD = 6.72$), die im Verlauf der Testung abfielen und keinen offensichtlichen Zusammenhang mit

der experimentellen Belastung aufweisen. Am Ende der Testsituation lag der Cortisolspiegel dieser Gruppe im Mittel bei 8.5 nmol/l ($SD = 4.05$).

Abbildung 5-3: Cortisolspiegel [nmol/l] im Verlauf der Belastungssituation mit 10-minütiger experimenteller Belastung (n = 15 je Teilgruppe)



Erläuterung: Mittelwerte Im Verlauf der Testung. AD = atopische Dermatitis; HG = Hautgesunde Kontrollpersonen; a = akut entzündliche Läsionen; i = im Intervall. Der „Symptomstatus“ der Hautgesunden weist nur auf die zeitliche Parallelisierung hin. Der eingefügte Balken („←TSST→“) zeigt die Dauer der experimentellen Belastung an.

Für den Nachweis eines möglichen Hypocortisolismus bei AD war in Hypothese 1.2.b vermutet worden, daß der Cortisolspiegel unter Belastungsbedingungen bei Neurodermitikern im Intervall niedriger ist als bei hautgesunden Kontrollpersonen. Direkt nach der experimentellen Belastung (TP 10 Minuten) wurde bei Neurodermitikern ein mittlerer Cortisolspiegel von 11.5 nmol/l ($SD = 7.44$) gemessen, während in der parallelisierten Kontrollgruppe der Mittelwert bei 9.9 nmol/l ($SD = 5.59$) lag. Dieser Unterschied wurde mit dem t-Test für abhängige Stichproben bei einseitiger Fragestellung mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0.05$ überprüft. Der Unterschied war mit $t(df = 14) = 0.62$ statistisch nicht signifikant.

Entsprechend der oben geprüften Hypothese wurde für einen möglichen Hypocortisolismus bei AD vermutet (Hypothese 1.2.c), daß der Cortisolspiegel unter Belastungsbedingungen bei Neurodermitikern mit akuten Hautläsionen niedriger sein könnten als bei der hautgesunden Kontrollgruppe. Direkt nach der experimentellen Belastung wurde bei Neurodermitikern mit akut entzündlichen Hautläsionen ein mittlerer Cortisolspiegel von 7.4 nmol/l ($SD = 2.98$) gemessen; in der parallelisierten Kontrollgruppe lag der Cortisolspiegel mit Mittel bei 7.0 nmol/l ($SD = 3.88$). Der Unterschied wurde mit dem t-Test für abhängige Stichproben bei einseitiger Fragestellung mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0.05$ überprüft. Der Unterschied war mit $t(df = 14) = 0.28$ statistisch nicht signifikant.

In Hypothese 1.2.d wurde vermutet, daß sich die Cortisolspiegel von Neurodermitikern bei Belastung in Abhängigkeit von der Symptomstatus der Erkrankung unterscheiden. Um diese Hypothese zu prüfen, wurde bei Ende der Belastung (TP 10 Minuten) der Cortisolspiegel von Neurodermitikern im Intervall ($M = 7.4$; $SD = 2.98$) mit dem bei akut entzündlichen Hautläsionen ($M = 11.5$; $SD = 7.44$) mit dem t-Test für abhängige Stichproben verglichen. Bei zweiseitiger Fragestellung wurde für die Mittelwertdifferenzen die Prüfgröße $t(df = 14) = -1.93$ errechnet. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist statistisch nicht signifikant.

5.2 Erhöhte kardiovaskuläre Reaktivität bei Belastung

5.2.1 Systolischer Blutdruck

In Tabelle 5 wird der Verlauf des systolischen Blutdrucks während der Testsituation in allen Gruppen wiedergegeben. Aus meßtechnischen Gründen (vergl. Absatz 4.3.1.2, S. 63) wurden die Ausgangswerte auf 100 normiert. Die normierten Meßergebnisse des systolischen Blutdrucks sind in Abbildung 5-4 graphisch wiedergegeben. Bei Neurodermitikern mit akut entzündlichen Hautläsionen stieg der systolische Blutdruck schon in der Antizipationsphase um ca. 8 %. Während der Belastungssituation stiegen die Werte auf ein Maximum von ca. 12 % über dem Ausgangswert, um dann in der Ruhephase nahezu auf die Ausgangswerte zurückzufallen. Bei Neurodermitikern im Intervall und bei beiden Gruppen hautgesunder Kontrollpersonen stellt sich ein anderer Verlauf dar. In der Antizipationsphase stiegen die Werte des systolischen Blutdrucks um ca. 4 - 6 % an, stiegen aber während der Belastung nicht

weiter, sondern sanken im weiteren Verlauf bis Testende zurück auf das Ausgangsniveau oder leicht darüber.

Tabelle 5: Systolischer Blutdruck [%] während der Testsituation mit 10-minütiger experimenteller Belastung (n = 15 je Teilgruppe)

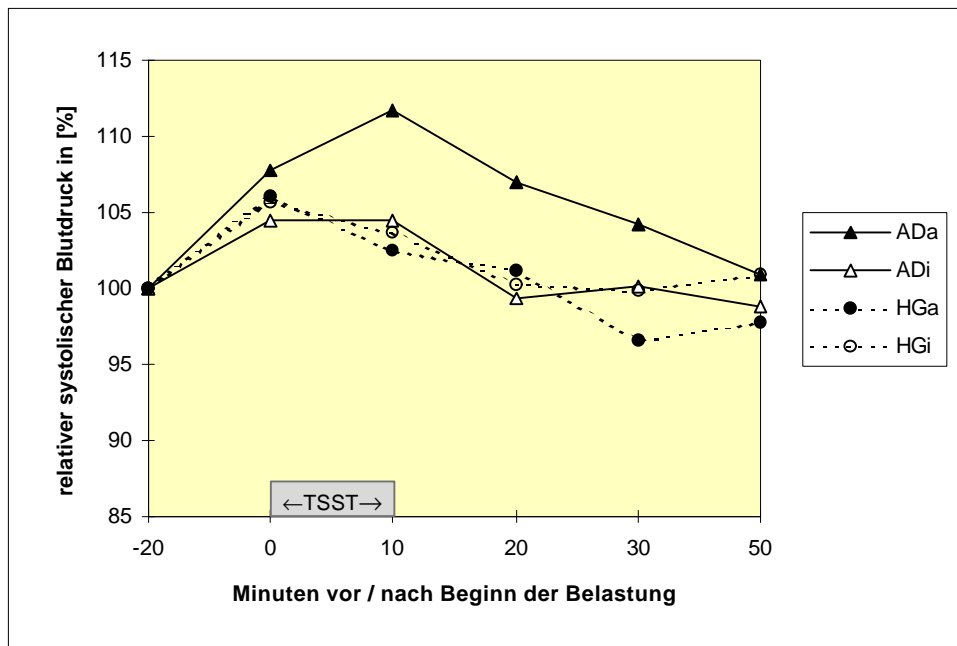
Min.*	Experimentalgruppe AD		Kontrollgruppe HG**	
	akut	Intervall	„akut“	„Intervall“
-20	100.0 ± 0.00	100.0 ± 0.00	100.0 ± 0.00	100.0 ± 0.00
0	107.8 ± 6.91	104.4 ± 5.52	106.0 ± 7.56	105.6 ± 6.46
10	111.7 ± 7.85	104.4 ± 7.54	102.6 ± 10.96	103.7 ± 7.20
20	106.9 ± 7.39	99.3 ± 4.52	101.2 ± 9.76	100.2 ± 5.18
30	104.2 ± 7.22	100.2 ± 5.05	96.6 ± 5.53	99.9 ± 5.79
50	101.0 ± 7.45	98.8 ± 4.97	97.8 ± 7.07	101.0 ± 6.25

* Min. = Minuten vor bzw. nach Beginn der 10-minütigen Belastungsphase.

** Der Symptomstatus steht in Anführungszeichen, da er bei Hautgesunden nur auf die zeitliche Parallelisierung hinweist.

Zunächst wurde geprüft, ob die Hauterkrankung oder der Symptomstatus der Erkrankung Einfluß auf den Verlauf des systolischen Blutdrucks haben (Hypothese 2.1.a). Dazu wurden die Meßergebnisse des auf Ausgangsniveau normierten systolischen Blutdrucks mit einer dreifaktoriellen ANOVA geprüft. Die Faktoren waren „Haut“ mit den Stufen „AD“ und „HG“, „Symptomstatus“ mit den Stufen „akut“ und „Intervall“, und „Testpunkt“ fünfstufig (also ohne die normierten Ausgangswerte) mit den Meßzeitpunkten ab Beginn der Belastungssituation. Der Faktor „Testpunkt“ hatte signifikanten Einfluß ($F(df = 1; 56) = 13.86; p < 0.00$) auf die Varianz der Ergebnisse, was bedeutet, daß in allen Gruppen eine Veränderung des systolischen Blutdrucks in Abhängigkeit von der experimentellen Belastung vorlag. Außerdem zeigte sich ein signifikanter Interaktionseffekt für „Haut“ und „Symptomstatus“ ($F(df = 1; 14) = 4.77; p < 0.05$) Dieses Ergebnis wurde im folgenden weiter untersucht.

Abbildung 5-4: Systolischer Blutdruck [%] im Verlauf der Testsituation mit 10-minütiger experimenteller Belastung (n = 15 je Teilgruppe)



Erläuterung: Mittelwerte im Verlauf der Testung. AD = atopische Dermatitis; HG = Hautgesunde Kontrollpersonen; a = akut entzündliche Läsionen; i = im Intervall. Der „Symptomstatus“ bei Hautgesunden weist nur auf die zeitliche Parallelisierung hin. Der eingefügte Balken („←TSST→“) zeigt die Dauer der experimentellen Belastung an.

Die Hypothese, daß Neurodermitiker mit einer intensiveren Veränderung des systolischen Blutdrucks auf Belastung reagieren als Hautgesunde, wurde zunächst für Neurodermitiker im Intervall überprüft (Hypothese 2.1.b). Direkt nach Beendigung der Belastungssituation wurde bei Neurodermitikern im Intervall im Mittel ein relativer systolischer Blutdruck von 104.4 % ($SD = 7.54$) festgestellt. Bei der parallelisierten Kontrollgruppe betrug der Mittelwert des relativen systolischen Blutdrucks 103.7 % ($SD = 7.20$). Der t-Test für abhängige Stichproben (einseitige Fragestellung) wies diesen Vergleich mit $t(df = 14) = 0.31$ als statistisch nicht signifikant aus.

Für Personen mit akut entzündlichen Hautläsionen wurde angenommen, daß sie zum Ende der Belastungssituation einen höheren systolischen Blutdruck als die parallelisierte Kontrollgruppe aufweisen (Hypothese 2.1.c). AD-Patienten mit akuten Läsionen hatten direkt nach Beendigung der Belastungssituation einen mittleren relativen systolischen Blutdruck von 111.7 % ($SD = 7.85$), während der Mittelwert in

der parallelisierten Kontrollgruppe 102.6 % ($SD = 10.96$) betrug. Bei einseitiger Fragestellung wies der t-Test für abhängige Stichproben diesen Unterschied mit $t(df = 14) = 2.27$; $p < 0.05$ auch nach α -Adjustierung mit dem Bonferroni-Verfahren als statistisch signifikant aus.

In Hypothese 2.1.d wurde angenommen, daß sich zum Zeitpunkt nach Beendigung der Belastung Neurodermitiker im Intervall von Neurodermitikern mit akut entzündlichen Läsionen unterscheiden. Der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen wurde ebenfalls mit dem t-Test für abhängige Stichproben geprüft und eine α -Adjustierung mit dem Bonferroni-Verfahren durchgeführt. Mit $t(df = 14) = -2.68$; $p < 0.05$ war dieser Gruppenunterschied statistisch signifikant.

5.2.2 Herzfrequenz

Als weiterer kardiovaskulärer Parameter wurde die Herzfrequenz untersucht. Es wurde vermutet, daß sich die Herzfrequenz unter Belastung bei Neurodermitikern stärker verändert als bei hautgesunden Kontrollpersonen.

Mittelwerte und Standardabweichungen der Herzfrequenz im Verlauf der Untersuchung sind in Tabelle 6 und Abbildung 5-5 wiedergegeben. In beiden Gruppen hautgesunder Kontrollpersonen wurde zu Beginn der Untersuchung im Mittel eine Herzfrequenz von ca. 76 Schlägen pro Minute gemessen. Die Herzfrequenz blieb zu Beginn der Belastungsphase und auch am Ende der Belastungsphase weitgehend unverändert. Bei Neurodermitikern mit akuten Hautläsionen stieg die Herzfrequenz von im Mittel 76 Schlägen pro Minute zu Beginn der Testung auf 78.5 Schläge pro Minute an. Neurodermitiker im Intervall wiesen mit im Mittel 82 Schlägen pro Minute ($SD = 24$) die höchste Herzfrequenz zu Beginn der Testung auf.

Tabelle 6: Herzfrequenz [Schläge / Min.] während der Testsituation mit 10-minütiger experimenteller Belastung (n = 15 je Teilgruppe)

Min.*	Experimentalgruppe AD		Kontrollgruppe HG**	
	akut	Intervall	„akut“	„Intervall“
-20	76.3 ± 9.85	82.3 ± 24.00	76.6 ± 12.07	76.2 ± 7.50
0	77.4 ± 10.42	80.9 ± 19.04	76.5 ± 12.91	76.3 ± 7.95
10	78.5 ± 9.73	81.5 ± 20.16	76.4 ± 10.70	75.3 ± 8.16
20	75.6 ± 10.88	77.3 ± 20.21	72.5 ± 9.58	74.8 ± 8.44
30	76.8 ± 10.46	77.4 ± 17.28	75.7 ± 11.74	74.5 ± 8.66
50	76.1 ± 11.85	76.3 ± 19.33	73.2 ± 8.70	73.3 ± 8.39

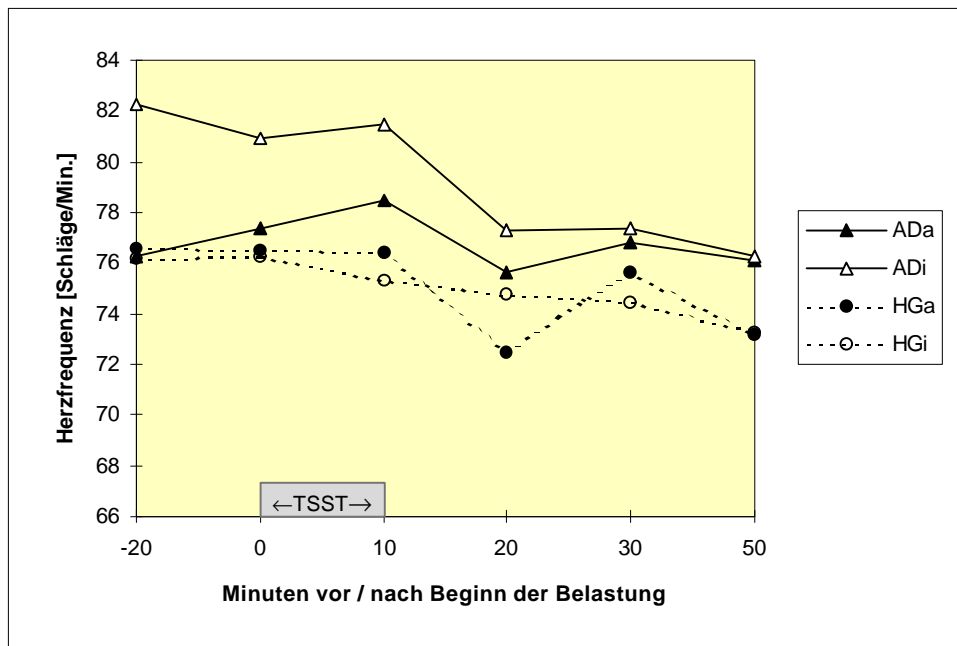
* Min. = Minuten vor bzw. nach Beginn der 10-minütigen Belastungsphase.

** Der Symptomstatus steht in Anführungszeichen, da er bei Hautgesunden nur auf die zeitliche Parallelisierung hinweist.

Zunächst wurde geprüft, ob die Hauterkrankung oder der Symptomstatus der Erkrankung einen Einfluß auf den Verlauf der Herzfrequenz haben (Hypothese 2.2.a). Dazu wurden die Meßergebnisse der Herzfrequenz mit einer dreifaktoriellen ANOVA geprüft. Die Faktoren waren „Haut“ mit den Stufen „AD“ und „HG“, „Symptomstatus“ mit den Stufen „akut“ und „Intervall“, und „Testpunkt“ sechsstufig mit den Meßzeitpunkten ab Beginn der Testsituation. Der Faktor „Testpunkt“ hatte signifikanten Einfluß ($F(df = 5; 70) = 4.93; p < 0.00$) auf die Varianz der Ergebnisse. Da keiner der anderen Faktoren signifikanten Einfluß auf die Varianz der Ergebnisse hatte, gab es keine signifikanten Unterschiede im Sinne der Hypothesen.

Die Null-Hypothesen 2.2.b - d wurden entsprechend beibehalten.

Abbildung 5-5: Herzfrequenz [Schläge / Min.] im Verlauf der Testsituation mit 10-minütiger experimenteller Belastung (n = 15 je Teilgruppe)



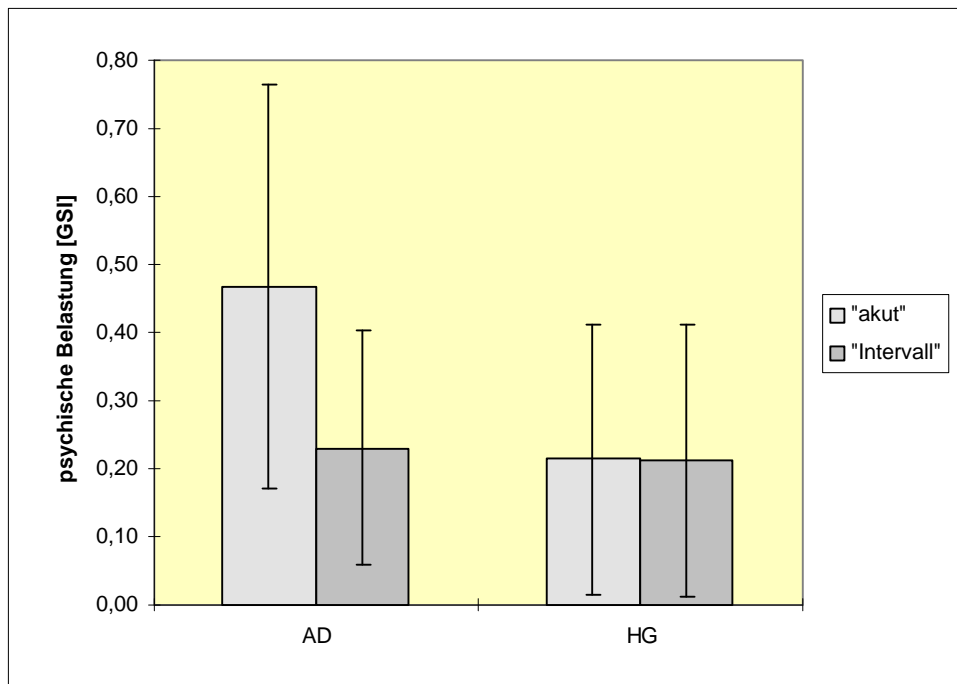
Erläuterung: Mittelwerte im Verlauf der Testung. AD = atopische Dermatitis; HG = Hautgesunde Kontrollpersonen; a = akut entzündliche Läsionen; i = im Intervall. Der „Symptomstatus“ der Hautgesunden weist nur auf die zeitliche Parallelisierung hin. Der eingefügte Balken („←TSST→“) zeigt die Dauer der experimentellen Belastung an.

5.3 Psychische Belastung als Folge der Erkrankung

Die psychische Belastung der Probanden wurde durch den globalen Kennwert GSI des SCL-90-R an jedem Untersuchungstermin gemessen. Mittelwerte und Standardabweichungen des GSI sind in Abbildung 5-6 graphisch dargestellt. Neurodermitiker mit akuten Hautläsionen wiesen im Mittel einen GSI von 0.47 ($SD = 0.296$) auf, während Neurodermitiker im Intervall einen mittleren GSI von 0.23 ($SD = 0.171$) hatten. Die parallelisierten Kontrollgruppen hatten beide einen mittleren GSI von 0.21 (SD „akut“ = 0.197; SD „Intervall“ = 0.200).

Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem t-Test für abhängige Stichproben geprüft, außerdem wurde eine α -Adjustierung nach dem Bonferroni-Verfahren durchgeführt.

Abbildung 5-6: Psychische Belastung [GSI] in Abhängigkeit vom Symptomstatus der Erkrankung (n = 15 je Teilgruppe)



AD = atopische Dermatitis; HG = hautgesunde Kontrollpersonen. Der Symptomstatus steht in Anführungszeichen, da er bei Hautgesunden nur auf die zeitliche Parallelisierung hinweist.
* GSI = general severity index, Globaler Kennwert des SCL-90-R.

Die Hypothese, daß Neurodermitiker mit akut entzündlichen Hautläsionen eine höhere psychische Belastung aufweisen als Neurodermitiker im Intervall (Hypothese 3.a) wurde bei einseitiger Fragestellung bestätigt ($t(df = 14) = 3.53$; $p < 0.00$).

Statistisch signifikant war auch die höhere psychische Belastung von Neurodermitikern mit akut entzündlichen Hautläsionen im Vergleich zu hautgesunden Kontrollpersonen (Hypothese 3.b, einseitige Fragestellung, $t(df = 14) = 3.04$; $p < 0.00$).

Weiter wurde erwartet (Hypothese 3.c), daß hinsichtlich der psychischen Belastung von Neurodermitikern im Intervall kein Unterschied zu hautgesunden Kontrollpersonen nachweisbar ist. Der Vergleich dieser beiden Gruppen wurde mit zweiseitiger Fragestellung durchgeführt. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant ($t(df = 14) = 0.26$).

5.4 Post-hoc-Testung

5.4.1 Deutlicherer Anstieg der Cortisolwerte bei Belastung

Die graphische Darstellung der Cortisolwerte im Verlauf der Testung wies darauf hin, daß ein belastungsbedingter Anstieg des Cortisolspiegels nur bei Neurodermitikern im Intervall beobachtbar war, der aber im Vergleich zu den anderen Gruppen statistisch nicht signifikant war. Da die Cortisolreaktion bei Belastung besonders von Situationen hervorgerufen wird, die von Neuheit gekennzeichnet sind, könnte es sein, daß dieser Effekt sich klarer zeigt, wenn nur die erste Untersuchungssituation berücksichtigt wird. Daher wurden die folgenden Hypothesen nur mit den Daten geprüft, die in der ersten Testung erhoben wurden, also als die Testsituation für die Probanden neu war.

In Tabelle 7 sind Mittelwerte und Standardabweichungen des Cortisolspiegels nur während der ersten Testung wiedergegeben. Die Anzahl der Personen pro Teilgruppe ist in der Tabelle angegeben.

Bei Neurodermitikern mit akut entzündlichen Hautläsionen und in beiden hautgesunden Kontrollgruppen blieb der mittlere Cortisolspiegel im Verlauf der Testung relativ unverändert. Neurodermitiker im Intervall hatten zu Beginn der ersten Testung im Mittel einen Cortisolspiegel von 11.4 nmol/l ($SD = 6.12$), der nach der Belastungssituation mit einem Mittelwert von ca. 15.6 nmol/l ($SD = 8.19$) sein Maximum erreichte und danach auf das Ausgangsniveau zurückging. Abbildung 5-7 stellt den Verlauf der Cortisolspiegel beim ersten Testtermin graphisch dar.

Tabelle 7: Cortisolspiegel [nmol/l] während der ersten Testsituation mit 10-minütiger experimenteller Belastung, Mittelwerte und Standardabweichungen

Min.*	Experimentalgruppe AD		Kontrollgruppe HG**	
	akut n = 8	Intervall n = 7	„akut“ n = 8	„Intervall“ n = 7
-20	6.88 ± 3.72	11.35 ± 6.12	6.29 ± 1.81	9.80 ± 5.12
0	7.63 ± 4.19	12.23 ± 4.78	5.88 ± 2.01	10.23 ± 5.22
10	6.63 ± 3.02	15.59 ± 8.19	5.86 ± 1.77	9.52 ± 4.41
20	6.77 ± 3.38	14.50 ± 7.65	5.41 ± 1.76	8.25 ± 2.85
30	6.55 ± 2.53	12.31 ± 6.27	5.86 ± 1.39	9.83 ± 6.90
50	5.86 ± 2.16	11.59 ± 5.42	5.85 ± 1.26	7.59 ± 2.82

* Min. = Minuten vor bzw. nach Beginn der 10-minütigen Belastungsphase.

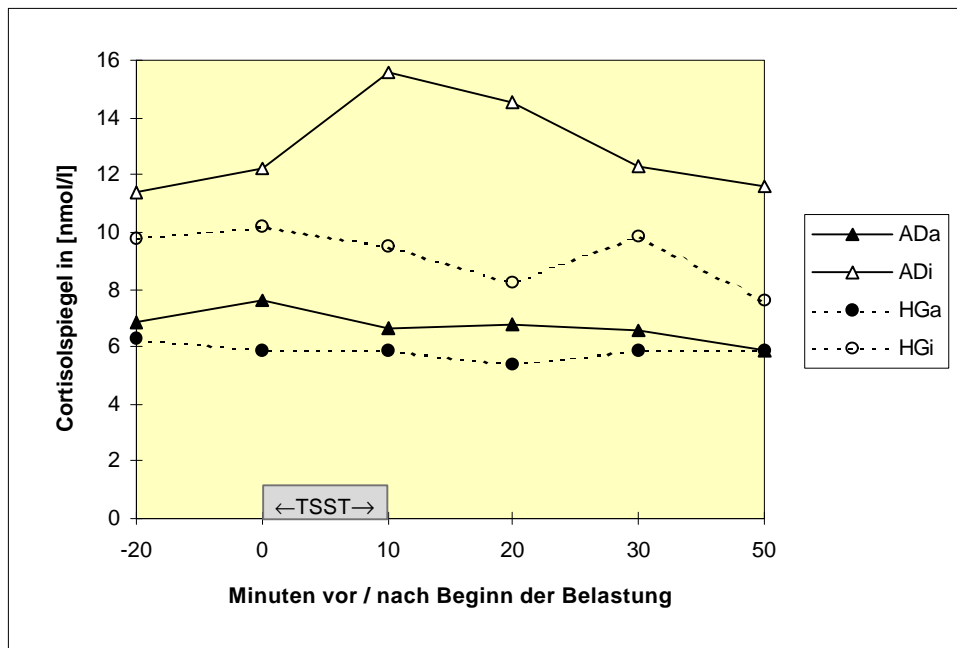
** Der Symptomstatus steht in Anführungszeichen, da er bei Hautgesunden nur auf die zeitliche Parallelisierung hinweist.

Die Meßergebnisse der ersten Testung entsprachen den Verteilungsvoraussetzungen für den t-Test für abhängige Stichproben. Da die Ausgangswerte der Cortisolspiegel bei den einzelnen Teilgruppen deutlich unterschiedlich waren, wurde nicht der Unterschied bei Ende der Belastung geprüft sondern für jede Teilgruppe wurde geprüft, ob ein Anstieg der Cortisolwerte zwischen dem Testbeginn und dem Zeitpunkt zum Ende der Belastungsphase beobachtbar war. Die geprüften Post-hoc-Hypothesen lauteten:

$$H_0: \mu_{\text{Testbeginn}} \leq \mu_{\text{Belastungsende}} \quad \text{versus} \quad H_1: \mu_{\text{Testbeginn}} > \mu_{\text{Belastungsende}}$$

Die Hypothesen wurden bei einseitiger Fragestellung mit der Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0.05$ geprüft.

Abbildung 5-7: Cortisolspiegel [nmol/l] während der ersten Testsituation mit 10-minütiger experimenteller Belastung



Erläuterung: Mittelwerte im Verlauf der Testung. AD = atopische Dermatitis; HG = Hautgesunde Kontrollpersonen; a = akut entzündliche Läsionen; i = im Intervall. Der „Symptomstatus“ der Hautgesunden weist nur auf die zeitliche Parallelisierung hin. Der eingefügte Balken („←TSST→“) zeigt die Dauer der experimentellen Belastung an.

Neurodermitiker im Intervall hatten bei Testbeginn einen mittleren Cortisolspiegel von 11.4 nmol/l ($SD = 6.12$), der zum Ende der Belastungssituation auf einen Mittelwert von 15.6 nmol/l ($SD = 8.19$) anstieg. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($t(df = 6) = 2.16$; $p < 0.05$).

Die hautgesunde Kontrollgruppe zu Neurodermitikern im Intervall hatte bei Testbeginn einen mittleren Cortisolspiegel von 9.8 nmol/l ($SD = 5.12$), der zum Ende der Belastungssituation auf einen Mittelwert von 9.5 nmol/l ($SD = 4.41$) fiel. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($t(df = 6) = -0.24$).

Bei Neurodermitikern mit akuten Hautläsionen fiel der mittlere Cortisolspiegel von 6.9 nmol/l ($SD = 3.72$) auf 6.6 nmol/l ($SD = 3.02$). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($t(df = 7) = -0.36$).

In der hautgesunden Kontrollgruppe zu Neurodermitikern mit akuten Hautläsionen fiel der mittlere Cortisolspiegel von 6.3 nmol/l ($SD = 1.81$) auf 5.9 nmol/l ($SD = 1.77$). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($t(df = 7) = -0.53$).

5.4.2 Systolischer Blutdruck 10 Minuten nach Ende der Belastung

Die graphische Darstellung des systolischen Blutdrucks im Verlauf der Testung (vergl. Tabelle 5, S. 74 und Abbildung 5-4, S. 75) ließen vermuten, daß auch 10 Minuten nach Ende der Belastungssituation der systolische Blutdruck von Neurodermitikern mit akuten Hautläsionen höher war als bei hautgesunden Kontrollpersonen und bei Neurodermitikern im Intervall. Um diesen Zusammenhang zu prüfen wurde die Hypothesentestung, die für die Hypothesen 2.1.a - d (erhöhter systolischer Blutdruck) zum Ende der Belastungsphase durchgeführt wurde, auf den Zeitpunkt 10 Minuten nach Ende der Belastungsphase (also 20 Minuten nach Beginn der Belastung) übertragen.

Die mathematische Formulierung der Hypothesen lautet:

P2.1.a $H_0: AD_{\text{Intervall}} \leq HG^{\text{Intervall}}$ versus $H_1: AD_{\text{Intervall}} > HG^{\text{Intervall}}$

P2.1.b $H_0: AD_{\text{akut}} \leq HG^{\text{akut}}$ versus $H_1: AD_{\text{akut}} > HG^{\text{akut}}$

P2.1.c $H_0: AD_{\text{akut}} = AD_{\text{Intervall}}$ versus $H_1: AD_{\text{akut}} \neq AD_{\text{Intervall}}$

Für die Post-hoc-Hypothese P2.1.a wurde angenommen, daß AD-Patienten im Intervall 10 Minuten nach Beendigung der Belastung einen höheren systolischen Blutdruck als hautgesunde Kontrollpersonen haben. Der relativierte systolische Blutdruck von AD-Patienten im Intervall war mit einem Mittelwert von 99.3 % ($SD = 4.52$) nur rund ein Prozent von dem der Kontrollgruppe ($M = 100.2\%$; $SD = 5.18$) verschieden. Der t-Test für abhängige Stichproben mit einseitiger Fragestellung zeigte mit $t(df = 14) = -0.47$, daß nicht von einem Unterschied des systolischen Blutdrucks zu diesem Zeitpunkt ausgegangen werden kann.

Die Post-hoc-Hypothese P2.b prüft diesen möglichen Zusammenhang für Neurodermitiker mit akut entzündlichen Läsionen. Diese hatten 10 Minuten nach Beendigung der Belastung einen mittleren systolischen Blutdruck von 106.9 % ($SD = 7.39$), während die parallelisierte Kontrollgruppe zu diesem Zeitpunkt einen

mittleren systolischen Blutdruck von 101.2 % ($SD = 9.76$) aufwies. Der Zusammenhang wurde mit dem t-Test für abhängige Stichproben bei einseitiger Fragestellung geprüft. Wegen der α -Adjustierung nach dem Bonferroni-Verfahren wurde das Ergebnis ($t(df = 14) = 1.79$; $p < 0.05$) nicht als signifikant angenommen. Nach diesem Test muß davon ausgegangen werden, daß der systolische Blutdruck zu diesem Zeitpunkt bei Neurodermitikern mit akuten Hautläsionen nicht höher war als bei hautgesunden Kontrollpersonen.

Ein möglicher Unterschied des systolischen Blutdrucks bei AD-Patienten in Abhängigkeit vom aktuellen Symptomstatus wurde mit zweiseitiger Fragestellung mit dem t-Test für abhängige Stichproben geprüft. Das Ergebnis ($t(df = 14) = -3.45$; $p < 0.00$) wies den Unterschied als statistisch signifikant aus. Damit kann davon ausgegangen werden, daß der systolische Blutdruck bei Neurodermitikern mit akuten Hautläsionen auch 10 Minuten nach Beendigung der Belastungssituation deutlich höher war als bei AD-Patienten im entzündungsfreien Intervall.

5.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

5.5.1 Hypocortisolismus

Bei der Ableitung der Hypothesen wurde erwartet, daß bei Personen mit AD ein Hypocortisolismus bestehen könnte, der sich nach Meinung von Heim und Mitarbeitern (2000) auf unterschiedliche Weise als verringerte Cortisolausschüttung zeigen könnte. In der hier dargestellten Untersuchung konnte die Hypothese eines Hypocortisolismus bei AD weder für morgendliche Cortisolspiegel, noch durch generell erniedrigte Werte im Verlauf der experimentellen Testung nachgewiesen werden. Die Hypothese, daß Personen mit AD einen geringeren Anstieg des Cortisolspiegels unter experimenteller Belastung zeigen als Hautgesunde, konnte ebenfalls nicht bestätigt werden. Vielmehr zeigte sich, daß Personen mit AD im Intervall als einzige Gruppe in dieser Untersuchung mit einem deutlichen Anstieg des Cortisolspiegels bei experimenteller Belastung reagierten. Die post hoc aufgestellte Hypothese, daß bei Neuheit der Situation, also nur unter Berücksichtigung der Resultate der ersten Testung, Neurodermitiker im Intervall einen deutlichen Anstieg der Cortisolspiegel zeigen, war trotz verringerter Fallzahl statistisch signifikant.

5.5.2 Kardiovaskuläre Parameter

In allen Untersuchungsgruppen zeigte sich ein Anstieg des systolischen Blutdrucks in der Antizipationsphase was belegt, daß alle Gruppen durch die experimentelle Situation belastet waren. Bei AD-Patienten im Intervall und bei hautgesunden Kontrollpersonen war der systolische Blutdruck nach der Antizipationsphase maximal und fiel schon während der experimentellen Belastung ab. Anders war der Verlauf des systolischen Blutdrucks bei Personen mit akuten Hautläsionen. Nach dem Anstieg in der Antizipationsphase, der dem anderer Gruppen vergleichbar war, stieg der systolische Blutdruck während der Belastungsphase weiter an und war zum Ende der Belastungsphase deutlich gegenüber den anderen Teilgruppen erhöht. Post hoc zeigte sich, daß bei AD-Patienten mit akuten Hautläsionen der systolische Blutdruck auch 10 Minuten nach Beendigung der Belastungsphase tendenziell noch erhöht war.

Patienten mit AD unterschieden sich hinsichtlich der Herzfrequenz im Verlauf der Testsituation nicht von hautgesunden Kontrollpersonen.

5.5.3 Psychische Belastung

Die berichtete psychische Belastung von Personen mit AD unterschied sich im Intervall nicht von der hautgesunder Kontrollpersonen. Bei akuter Hautsymptomatik war die berichtete psychische Belastung signifikant höher als im Intervall und auch signifikant gegenüber hautgesunden Kontrollpersonen erhöht.

6 Diskussion

6.1 Befunde bei Personen mit AD unabhängig von der experimentellen Belastung

6.1.1 Symptomstatus in den Teilgruppen

Die Stichprobengewinnung für die hier durchgeführte Studie ergab, daß es nur sehr wenige Probanden mit völlig remittiertem Hautbefund gibt, die aber trotzdem regelmäßig akute Entzündungsschübe haben. Bei der Ableitung der Hypothesen und der theoretischen Beschreibung der AD wurde von einem Stadium der Erkrankung mit akut entzündlichen Läsionen und einem symptomfreien Intervall ausgegangen. Die Annahme eines symptomfreien Intervalls stellt eine Vereinfachung dar, die für die meisten Neurodermitiker nicht zutreffend ist. Eine Beschreibung der Symptomatik als (teilweise) remittiert, sub-akut und akut wäre treffender. Von den 18 im Intervall untersuchten Neurodermitikern hatten nur zwei einen SCORAD-Index von 0, zwei weitere gaben sehr leichten Juckreiz an und erreichten einen SCORAD-Index von 1. Alle anderen Ergebnisse bewegten sich im Bereich von 11 bis 46, was zu einer Überschneidung der Symptom-Intensität der Hautbefunde im Intervall und akut entzündlicher Symptomatik (SCORAD-Index zwischen 38 und 78) führte. Die Einschätzung des Symptomstatus durch Bestimmung der Symptom-Intensität wird bei einmaliger Untersuchung erst eindeutig, wenn die Selbsteinschätzung der Probanden Berücksichtigung findet.

Grundsätzlich sind unabhängig von der Intensität der Hautläsionen Stichprobeneffekte in Gruppen von AD-Patienten auch hinsichtlich der Art und Anzahl zusätzlicher Symptome entsprechend den Diagnosekriterien nach Hanifin und Rajka (1980) denkbar. Durch die genaue Anamnese-Erhebung und Diagnose ist nachgewiesen, daß beide Teilgruppen der AD-Patienten hinsichtlich der Zusatzkriterien vergleichbar waren.

Neurodermitiker hatten in Abhängigkeit vom Symptomstatus in dieser Untersuchung signifikant unterschiedliche Test-Ergebnisse und reagierten auch physiologisch deutlich unterschiedlich. Durch das hier verwendete Studiendesign mit

Testwiederholung konnten diese Unterschiede klar dem veränderten Symptomstatus zugeschrieben werden.

6.1.2 Psychische Belastung bei AD

Die psychische Belastung wurde durch Selbstauskunft mittels eines standardisierten Fragebogens erhoben und als Index für die psychische Gesamtbelastung dargestellt. Während sich AD-Patienten im Intervall nicht von hautgesunden Kontrollpersonen unterschieden, war die Belastung bei Personen mit akuten Hautläsionen gegenüber Hautgesunden und im Vergleich zu Personen mit AD im Intervall signifikant erhöht. Die erhöhte Belastung bei akut entzündlichen Hautläsionen ist dabei nicht auf Stichprobeneffekte zurückzuführen, da es sich bei beiden Gruppen um die selben Personen handelte. Dies schließt auch eine Interpretation dieses Unterschieds als Trait bzw. Persönlichkeitseigenschaft aus. Der Belastungsindex war zwar statistisch signifikant gegenüber der Untersuchung im Intervall und gegenüber den Kontrollpersonen erhöht, er lag trotzdem im Mittel im Normbereich des Fragebogens.

Da nur bei akut läsionaler Haut die AD-Patienten höhere psychische Belastung angaben, kann angenommen werden, daß sich hierin die körperliche Belastung durch die Erkrankung widerspiegelt. Annahmen über ursächliche Unterschiede der Persönlichkeit von AD-Patienten im Vergleich zu Hautgesunden können daraus nicht abgeleitet werden.

6.1.3 Annahme generell erniedrigter Cortisolspiegel bei AD

Eine verminderte morgendliche Cortisolausschüttung wurde als Indikator einer vermuteten Störung der HHNR-Achse geprüft. Die hier angewandte Methode der Bestimmung (Prüssner et al., 1997) basiert auf der Annahme, daß die morgendliche Cortisolausschüttung Impulsgeber für den weiteren Verlauf des Cortisolspiegels im Tagesverlauf ist. Auf Basis der hier erhobenen Daten ergab sich kein Hinweis auf eine verringerte morgendliche Cortisolausschüttung bei AD-Patienten im Vergleich zu hautgesunden Kontrollpersonen. Auch ergab sich kein Hinweis für einen möglichen Einfluß des aktuellen Symptomstatus auf diesen Parameter. Die Betrachtung der Rohdaten der morgendlichen Cortisolspiegel zeigt zum Teil Verläufe, die der Erwartung eines morgendlichen Anstiegs widersprechen, d.h. daß sie auf ungefähr gleichem Niveau blieben oder sogar fielen. Denkbar wäre, daß ein Mangel an

Compliance bzw. ein Vertauschen von Meßröhrchen durch die noch müden Probanden dafür verantwortlich ist. Nur bei rund 50% der Proben war ein deutlicher Anstieg zu vermerken. Da die Testpersonen aus vorhergehenden Studien als zuverlässige Probanden bekannt waren, scheint die Erklärung durch Compliance-Mangel und Vertauschen nicht hinreichend, um die große Zahl unerwarteter Meßergebnisse zu erklären. Es wird davon ausgegangen, daß die Methode bei der relativ kleinen Zahl von Probanden nicht ausreichend sensitiv war, um geringe Unterschiede des morgendlichen Cortisolanstiegs zwischen AD-Patienten und Hautgesunden aufzudecken. Die Frage, ob AD-Patienten in zumindest einem Stadium der Erkrankung eine zumindest geringgradig verringerte Cortisolausschüttung aufweisen, ließ sich in der vorliegenden Untersuchung nicht klären, möglicherweise wäre dazu eine Untersuchung im stationären Setting notwendig.

6.2 Vegetative und endokrine Reaktion auf die experimentelle Belastung

In der experimentellen Testsituation zeigte sich bei allen Gruppen eine physische Reaktion auf die Belastung, deren Profil in den einzelnen Gruppen unterschiedlich ausfiel. Mit Ausnahme der Ergebnisse einer Probandin, die aus der Analyse ausgeschlossen wurden, lagen alle Werte der Cortisolmessung im Normbereich gesunder Personen. Hautgesunde Kontrollpersonen und AD-Patienten zeigten in der Antizipationsphase einen Anstieg des systolischen Blutdrucks. Während der systolische Blutdruck bei AD-Patienten mit akuten Hautläsionen nach der Antizipationsphase weiter anstieg, fiel er bei Hautgesunden und bei AD-Patienten im Intervall nach der Antizipationsphase ab. Ein Anstieg des Cortisolspiegels unter Belastung war nur in der Gruppe der AD-Patienten im Intervall nachweisbar. AD-Patienten mit akuten Läsionen zeigten wie die hautgesunden Kontrollpersonen keinen belastungsbedingten Anstieg des Cortisolspiegels.

Bei der Ableitung der Hypothesen wurde implizit angenommen, daß auch bei hautgesunden Kontrollpersonen ein Anstieg des Cortisolspiegels unter experimenteller Belastung zu beobachten ist. Da im Hauptexperiment bei Hautgesunden im Mittel keine Cortisolreaktion auf die experimentelle Belastung beobachtet wurde, stellt sich die Frage, welche Faktoren dies bedingt haben könnten. Es ist sicher, daß die hier gewählte Testanordnung für die Probanden eine geringere Belastung als der TSST bedeutet, bei dem drei Personen als Publikum anwesend sein müssen. Die hier

verwendete Versuchsanordnung wird in Arbeiten zum Paradigma „öffentliches Sprechen“ (Erdmann & Voigt, 1995) als „Rede mit Video-Öffentlichkeit“ zur Erzeugung „mäßiger Sprechangst“ beschrieben, mit der aber auch eine deutliche Cortisolreaktion ausgelöst wird. Auch in den Vorversuchen zur hier dargestellten Arbeit wurde eine Cortisolreaktion beobachtet. Wenn im Hauptversuch die Cortisolreaktion bei hautgesunden Kontrollpersonen ausblieb, könnte dies ein Effekt sein, der auf der differenzierten mündlichen und schriftlichen Information der Probanden und dem Zeitintervall zwischen Einwilligung zur Prüfungsteilnahme und Prüfbeginn beruht.

Die Hypothese einer verringerten reaktiven Cortisolausschüttung, die von Heim und Mitarbeitern als möglicher pathogenetischer Faktor angenommen wurde, basiert unter anderem auf einer Studie an Kindern, die mit einer Kinderform des TSST untersucht wurden (Buske-Kirschbaum et al., 1997). Der von den Autoren berichtete Befund einer deutlich geringeren belastungsinduzierten Cortisolausschüttung bei Kindern mit AD steht in deutlichem Widerspruch zu den Ergebnissen der hier durchgeführten Studie. Die untersuchten Kinder hatten eine remittierte Symptomatik und wurden seit mindestens drei Wochen nicht medikamentös behandelt. Daher wurde in der theoretischen Ableitung der Hypothesen angenommen, daß vergleichbare Ergebnisse bei erwachsenen Personen im Intervall gefunden würden. Diese Annahme wurde durch den Anstieg der Cortisolwerte gerade bei Erwachsenen mit remittierter Symptomatik widerlegt. Eine genauere Analyse der Daten weist darauf hin, daß die Cortisolreaktion von Kindern möglicherweise nicht mit der erwachsener Personen vergleichbar sein könnte. Das leicht niedrigere Ausgangsniveau bei Kindern könnte als altersbedingt angenommen werden. Möglicherweise gilt dies zum Teil auch für den deutlicheren Anstieg der Cortisolwerte bei Belastung. In der Studie von Buske-Kirschbaum und Mitarbeitern steht der Verlauf der Cortisolkurven in klarem zeitlichen Zusammenhang mit dem Versuchsablauf: Die drei Baselinemessungen sind bei geringster Standardabweichung relativ unverändert, wonach mit Beginn der Belastungsphase der Cortisolspiegel der Probanden deutlich ansteigt. Für den im Vergleich zu den hier dargestellten Studienergebnissen wesentlich homogeneren Kurvenverlauf in der Studie von Buske-Kirschbaum und Mitarbeitern könnten Effekte der Versuchsdurchführung (unklarere Probandenaufklärung, unbekannter Raum und größeres Publikum in der Belastungsphase) als ursächlich angenommen werden.

Dabei scheint die Cortisolreaktion von Kindern (in der Studie von Buske-Kirschbaum und Mitarbeitern) und Erwachsenen in der hier durchgeführten Untersuchung möglicherweise wegen der Art des Testaufbaus nicht vergleichbar zu sein. Aufgrund gleicher Fallzahl müßte die Standardabweichung an einzelnen Meßpunkten

in beiden Studien vergleichbar sein, wenn Kinder und Erwachsene eine vergleichbare Varianz der Cortisolausschüttung aufweisen. Die wesentlich geringere Varianz der Daten in der Studie an Kindern könnte sowohl auf eine Regelung der HHNR-Achse bei Kindern hinweisen, die der von Erwachsenen nur teilweise vergleichbar ist. Andererseits wurden die Kinder von ihren Müttern zur Untersuchung begleitet, so daß die Kinder möglicherweise gerade zu Beginn der Testung (im Gegensatz zu den erwachsenen Versuchspersonen) eher Schutz als Herausforderung empfanden, was Verlauf und Lage der Baseline-Cortisolspiegel erklären könnte.

Im folgenden wird die physiologische Reaktion der AD-Patienten aus psychologischer (erlebnis- / wahrnehmungszentrierter) Sicht und in ihrer biologischen Relevanz diskutiert. Zunächst wird das Ergebnis der Untersuchung unter Berücksichtigung der Rohdaten beschrieben, um Zusammenhänge aufzuzeigen, die aufgrund der geringen Fallzahl statistisch nicht faßbar waren.

6.2.1 Beschreibung des Ergebnisses auf Basis der Rohdaten

Die Testergebnisse, die hier dargestellt sind, beschreiben eher individuelle Verläufe von Meßwerten und zum Teil auch den Zusammenhang zwischen einzelnen Meßparametern. Eine Berechnung z.B. durch Korrelationsanalyse war nicht angemessen, weil dies eine Normierung der einzelnen Kurven und zusätzlich eine Integration über mehrere Meßzeitpunkte notwendig gemacht hätte, um z.B. verzögert einsetzende Reaktionen noch berücksichtigen zu können.

In der Literatur (Kirschbaum, Wüst & Hellhammer, 1992; Kudielka et al., 1998) wurden deutliche Geschlechtsunterschiede in der Cortisolreaktion beim TSST berichtet. In der hier durchgeführten Auswertung sind drei Datensatzpaare von insgesamt sechs Männern (AD 1 und HG 2; AD 13 und HG 13; AD 17 und HG 17) enthalten. Die in der Literatur angegebene intensivierete Cortisolausschüttung bei Männern kann auf Basis der hier erhobenen Daten nicht bestätigt werden, da Probandinnen ähnlich intensive Reaktionen zeigten.

Die Messung der Herzfrequenz zeigte keine Gruppenunterschiede auf. Die Kurve der Neurodermitiker im Intervall beginnt auf einem Niveau, das über den Maximalwerten der anderen Teilgruppen liegt. Dieses Ergebnis geht auf extreme Ausgangswerte von drei Probanden (AD 2, AD 8 und AD 15) zurück. Ein zusätzlicher Ausschluß dieser Datensätze als Ausreißer schien aber nicht angemessen. Ein Zusammenhang der extremen Daten mit anderen Meßwerten (z.B. dem Verlauf der Cortisolausschüttung oder dem systolischen Blutdruck) war nicht zu erkennen.

Kapitel 6 - Diskussion

Trotzdem ist auch nicht von einem Meßfehler auszugehen, da der diastolische Blutdruck, der aber nicht statistisch ausgewertet wurde, an diesen Meßpunkten (intraindividuell) ebenfalls erhöht war. Möglicherweise wäre dieses Ergebnis bei kontinuierlicher Messung der Herzfrequenz als sehr kurzfristiger Anstieg der Herzfrequenz interpretierbar, bei der hier durchgeführten Art der Messung muß die Interpretation dieser Daten offen bleiben.

Von den 15 hautgesunden Kontrollpersonen reagierten (unabhängig von der Parallelisierung der Teilgruppe) 8 Personen in der ersten Testsituation mit einem Anstieg des Cortisolspiegels, der allerdings weniger intensiv war als bei der Experimentalgruppe und zum Teil auch verzögert (also nach Beendigung der experimentellen Belastung) einsetzte. Im Mittelwert zeigte sich dieser Anstieg nicht, da es gleichzeitig bei 6 Personen zu einem Abfall des Cortisolspiegels kam. Wenn für diese Teilgruppe die Rangfolge der psychischen Belastung gebildet wurde, so scheinen eher Personen, die eine geringere psychische Belastung angaben, mit einer intensivierten Cortisolausschüttung reagiert zu haben. In der zweiten Testsituation wiederholte sich dieses Ergebnis tendenziell, hier kam es aber häufiger (bei 10 Personen) zu einem Abfall der Cortisolwerte über den gesamten Verlauf der Testung. In beiden Testsituationen zeigten fast alle Kontrollpersonen einen deutlichen Anstieg des systolischen Blutdrucks.

Von den sieben Neurodermitikern, die erstmals bei remittierter Symptomatik untersucht wurden, hatten fünf eine deutliche Cortisolreaktion, die regelmäßig auch von einem Anstieg des systolischen Blutdrucks begleitet war. Interessant erscheinen die Probanden AD 3 und 4. Diese Probanden hatten bei dieser Testung die geringsten Werte im SCORAD-Index (Wert 0), wiesen relativ geringe psychische Belastung auf und zeigten maximale Cortisolwerte zu Beginn der Testung und im weiteren Verlauf abfallende Cortisolkurven, wobei der systolische Blutdruck entweder gleich blieb (AD 3) oder ebenfalls im Verlauf der Testung abfiel (AD 4). Bei der zweiten Untersuchung mit akuter Symptomatik zeigten zwei Probanden (AD 7 und 8) wieder einen Anstieg des Cortisolspiegels, bei den übrigen fünf Personen fiel der Cortisolspiegel eher, wobei aber alle Personen dieser Gruppe in dieser Testung einen Anstieg des systolischen Blutdrucks zeigten.

Neurodermitiker, die bei akuter Symptomatik erstmals untersucht wurden zeigten ausnahmslos einen deutlichen Anstieg des systolischen Blutdrucks. Vier der acht Personen hatten im Verlauf der Testung einen sehr leichten Anstieg des Cortisolspiegels, während es bei drei Personen zu einem leichten Abfall kam. Ein

Zusammenhang mit der Intensität der Hautsymptome oder der berichteten psychischen Belastung war nicht offensichtlich. Bei der Testwiederholung mit remittierter Symptomatik reagierten vier Personen mit einem Anstieg des Cortisolspiegels und alle acht Personen dieser Teilgruppe zeigten einen Anstieg des systolischen Blutdrucks. Der deutlichste Anstieg des Cortisolspiegels ergab sich bei den Probanden (AD 14 und 16), die in dieser Teilgruppe den höchsten SCORAD-Index (beide: 26) hatten. Auch bei erstmaliger Untersuchung im Intervall hatten die Personen mit der deutlichsten Hautsymptomatik die deutlichste Cortisolreaktion. Ein klarer Zusammenhang mit der psychischen Belastung zeigte sich in dieser Teilgruppe aber nicht. Ein möglicher Zusammenhang von Cortisolreaktion, psychischer Belastung und Hautbefund deutet sich bei zwei Personen (AD 12 und 13) an, die beide im psychischen und somatischen Befund relativ wenig belastet erschienen und beide einen klaren Abfall der Cortisolspiegel im Verlauf der Testung hatten. Das erinnert an die Probanden AD 3 und 4, allerdings hatte in dieser Teilgruppe Proband AD 16 (mit deutlichem Anstieg des Cortisolspiegels) die geringste psychische Belastung angegeben.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die in dieser Studie gefundenen statistischen Unterschiede nicht auf einer extremen Reaktion einzelner Probanden beruhen. Es deuten sich in den Rohdaten Zusammenhänge zwischen psychischer Belastung und Hautbefund an, die aber an größeren Kollektiven abgesichert werden müßten. Ein Zusammenhang zwischen der psychischen Belastung und der Auslösbarkeit einer Cortisolreaktion war auf Basis der hier erhobenen Daten nicht nachweisbar.

6.2.2 Psychologische Interpretation der physiologischen Reaktion

Zunächst stellt sich die Frage, ob ein belastungsbedingter Anstieg des Cortisolspiegels zwingend psychische Belastung belegt - und umgekehrt, ob ein Ausbleiben der erwarteten Cortisolreaktion auf entsprechend weniger Belastung hindeutet.

Bei einem Teil der Probanden wurde ein Abfall des Cortisolspiegels im Verlauf der Testung beobachtet. Das kann bedeuten, daß die wesentliche Belastung als Erwartungs-Streß zu bezeichnen wäre der nachläßt, wenn in der realen Testsituation die Art der Belastung besser zu bewältigen erscheint als in der Antizipation. Ein

Kapitel 6 - Diskussion

Tageszeit-bedingter Abfall des Cortisolspiegels kann wegen der standardisierten Untersuchungszeit ausgeschlossen werden bzw. ist als minimal anzunehmen. Wie sehr Personen, bei denen der Cortisolspiegel im Verlauf der Testung abfiel, vor dem Versuch durch ihre Antizipation der Testsituation belastet waren, läßt sich nachträglich nicht feststellen.

Bei Personen, die nicht mit einem belastungsbedingten Anstieg des Cortisolspiegels reagierten wäre theoretisch möglich, daß sie sich psychisch bzw. emotional besser geschützt haben. So wäre denkbar, daß Neurodermitiker mit akutem Hautbefund sich der Anforderung der Testsituation entzogen, indem sie sich angesichts der Leistungsanforderung durch die offensichtliche körperliche Belastung „entschuldigt“ fühlten. Dies hätten aber wahrscheinlich bedeutet, daß sie sich in der Testsituation weniger anstrengen, was im Widerspruch zu dem in dieser Gruppe gefundenen deutlichen Anstieg des systolischen Blutdrucks steht.

Weiter wäre denkbar, daß ein Ausbleiben der erwarteten Cortisolreaktion auf psychische Widerstandsfähigkeit / Belastbarkeit hinweist. In diesem Fall wäre zu erwarten, daß bei allgemein höherer psychischer Belastung eher eine Cortisolreaktion gezeigt wird. Das hätte bedeutet, daß ein eindeutiger Zusammenhang zwischen allgemeiner psychischer Belastung und der Cortisolreaktion vorliegen müßte. Die Befunde hierzu (siehe Absatz 6.2.1) sind unklar. So scheint sich bei Neurodermitikern im Intervall ein gleichgerichteter Zusammenhang von psychischer Belastung und Auslösbarkeit der Cortisolreaktion abzuzeichnen, dem widerspricht aber das Ergebnis der Kontrollgruppe, in der eher bei psychisch gering belasteten Personen eine Cortisolreaktion ausgelöst wurde. Auf Basis der hier erhobenen Daten muß angenommen werden, daß die Gruppen durch die Testsituation vergleichbar intensiv belastet wurden und Unterschiede der Cortisolreaktion anders zu erklären sind.

Bei AD-Patienten im Intervall wurde durch die Belastungssituation eine Cortisolreaktion ausgelöst, während der systolische Blutdruck sich wie bei Hautgesunden verhielt. Gleichzeitig blieb bei AD-Patienten mit akuten Hautläsionen auch in der ersten Testsituation die Cortisolreaktion aus, während ein deutlicher und prolongierter Anstieg des systolischen Blutdrucks bei diesen Probanden zu beobachten war. Unterschiede in der physiologischen Reaktion auf Belastung können als Ursache haben, daß von den verschiedenen Untersuchungsgruppen die experimentelle Situation unterschiedlich bewertet wurde und daher subjektiv

unterschiedliche Anforderungen aus der Situation abgeleitet wurden. Die Situation des Öffentlichen Sprechens könnte sowohl als Leistungssituation (einen guten Vortrag halten zu sollen), als auch als psychosoziale Belastung wahrgenommen werden. Da die Aktivierung der HHNR-Achse in Verbindung mit der Wahrnehmung von Bedrohung gesehen wird, wäre auch denkbar, daß eine intensivere Cortisolreaktion auf ungenügende Copingstrategien hinweist.

Die erhöhte reaktive Cortisolausschüttung bei AD war nur für die erste Untersuchungssituation statistisch signifikant. Da die Anregung der HHNR-Achse bei Belastung deutlich von der Neuheit der Testsituation abhängt, steht dies nicht in Widerspruch zu bisherigen Ergebnissen. Darauf weisen auch Untersuchungen im Paradigma „öffentliches Sprechen“ (Erdmann & Voigt, 1995) hin, in denen die Cortisolreaktion bei dreimaliger Wiederholung der Testsituation untersucht wurde: Nach einer deutlichen Cortisolreaktion in der ersten Testung verringerte sich die Cortisolreaktion deutlich und war in der dritten Testung fast nicht nachweisbar.

In der pharmakologischen Humanforschung wird das Paradigma „öffentliches Sprechen“ als experimentelle Angstbedingung eingesetzt (Debus, Lehr & Pohl, 1995). Die Interpretation der beobachteten Reaktionen als Angst oder auch Folge von Copingstrategien wird als nicht hinreichend beschrieben, da die Anforderung des Sprechens bzw. die Antizipation auch eine Leistungssituation darstellt. Im Paradigma „öffentliches Sprechen“ wurden verschiedentlich Untersuchungen zur Differenzierung emotionaler und kognitiver Belastung durchgeführt, die zusammenfassend von Erdmann und Voigt (1995) dargestellt wurden. Nach diesen Untersuchungen läßt sich der Anstieg des systolischen Blutdrucks „als Ausdruck der emotionalen Belastung oder auch Angst interpretieren“ (Seite 119), während der Anstieg der Herzfrequenz wesentlich durch kognitive Belastung induziert wird. Der Aktivierung der HHNR-Achse, die von Faktoren wie Angst und Situationsunsicherheit bzw. der Neuheit der Situation abhängt, steht eine Aktivierung der SAM-Achse gegenüber, die mit dem Anstieg von Katecholaminen auf die Bereitstellung von Energie verweist und bei Testwiederholung nur geringfügig abnimmt. Der Adrenalin Spiegel erreicht in diesem Untersuchungsdesign sein Maximum vor Beginn der Redesituation, während Noradrenalin noch nach der Belastungssituation erhöht bleibt.

Da die Herzfrequenz in der hier durchgeführten Untersuchung nicht zwischen den verschiedenen Gruppen differenzierte, wird von einer vergleichbaren kognitiven Belastung der AD-Patienten und der Kontrollpersonen ausgegangen.

Auf Basis der Untersuchungen zum Öffentlichen Sprechen läßt sich feststellen, daß die deutliche Cortisolreaktion von Neurodermitikern im Intervall als erhöhte emotionale Belastung durch die Testsituation gedeutet werden kann, die auch als Angst oder Situationsunsicherheit beschrieben werden könnte.

Die Reaktion der AD-Patienten bei akuter Hautsymptomatik war im Vergleich zu AD-Patienten im Intervall und auch im Vergleich zu Hautgesunden durch einen deutlichen und prolongierten Anstieg des systolischen Blutdrucks gekennzeichnet. Psychologisch ist der Anstieg des systolischen Blutdrucks entsprechend den Untersuchungen zum Paradigma „öffentliches Sprechen“ als Indikator emotionaler Belastung zu bewerten, der allerdings nicht in dem Maß von der Neuheit der Situation bedingt wird wie die Cortisolreaktion.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß Neurodermitiker im Intervall und im akuten Stadium der Erkrankung Hinweise auf intensivere emotionale Belastung durch die Testsituation zeigten als hautgesunde Kontrollpersonen. Dabei läßt sich auf Basis der bisherigen Theorien nicht erklären, wie es in Abhängigkeit vom Symptomstatus zu den unterschiedlichen physiologischen Reaktionen als Korrelat der emotionalen Belastung kam.

6.2.3 Psychobiologische Interpretation der physiologischen Reaktion auf emotionale Belastung

Der deutlichere Anstieg des systolischen Blutdrucks bei AD-Patienten mit akuten Hautläsionen kann als Aktivierung der SAM-Achse interpretiert werden. Wahrscheinlich ist, daß dieser Parameter eng mit dem Noradrenalin Spiegel korreliert, der in der oben beschriebenen Untersuchung zum Öffentlichen Sprechen (Erdmann & Voigt, 1995) ebenfalls nach Beendigung der Belastungssituation erhöht blieb. Physiologisch ist diese Reaktion als Bereitstellung von Energie zu interpretieren.

Im Rahmen psychoneuroimmunologischer Forschung zeigte sich, daß ein erhöhter Anstieg von Katecholaminen bei Belastung im Paradigma „öffentliches Sprechen“ mit einem Anstieg peripherer Suppressorzellen und NK-Zellen in

Kapitel 6 - Diskussion

Zusammenhang steht (Hennig & Netter, in Druck). Die katecholaminerge Aktivierung ist dabei auch bei kurzfristiger Belastung mit einer Immunaktivierung verbunden (J. Hennig, persönl. Mitteilung, 11.08.2000).

Nach dem bisherigen Wissensstand kann die klinische Bedeutung einer solchen Immunaktivierung im Rahmen der AD nur ansatzweise eingeschätzt werden. Es bleibt offen, ob eine solche streßbedingte Immunaktivierung bei AD zu einer Verstärkung des Entzündungsgeschehens führt und damit aufrechterhaltende oder möglicherweise auch auslösende Bedingung einer Exazerbation sein kann.

Cortisol ist in niedrigen physiologischen Konzentrationen, wie sie durch kurzfristigen Streß bei Anregung der HHNR-Achse bedingt werden, für den Energiestoffwechsel von Bedeutung. Die belastungsbedingte Cortisolausschüttung ist physiologisch zunächst ebenfalls als ein Mechanismus zu verstehen, der der Bereitstellung von Energie für die Bewältigung einer Belastungssituation dient. Erst in wesentlich höherer Dosierung kommt die immunsuppressive Wirkung des Cortisols zum Tragen (Lüllmann & Mohr, 1999). Neben hohen Cortisolspiegeln führt auch chronische Belastung zu Immunsuppression (Hennig, 1998), die sich unter anderem als Infektanfälligkeit oder im Wiederauftreten latenter Infektionen zeigen kann. Bei kurzfristiger Belastung ist wegen der Halbwertszeit des Cortisols von ca. 90 Minuten im Plasma, bei etwas längerer physiologischer Wirkdauer, nicht mit immunsuppressiver Wirkung zu rechnen (Lüllmann & Mohr, 1999). Die streßgetriggerte direkte Cortisolwirkung scheint bei AD nicht für den Krankheitsverlauf maßgeblich zu sein. Trotzdem hat auch emotionale Belastung Einfluß auf das Immunsystem, wie sich am Verlauf verschiedener Hauterkrankungen wie z.B. bei Psoriasis und AD zeigt (Braun-Falko, 1995). Im Rahmen evolutionärer Prozesse ist denkbar, daß es für einen Organismus sinnvoll wäre, sich bei Bedrohung auch auf mögliche Belastung durch Verletzungen einzustellen, also die Immunfunktionen zu aktivieren - und dafür gibt es erste Hinweise aus der Forschung.

Nach bisherigem Wissensstand gilt, daß Cortisol in hoher Dosierung sowohl die humorale als auch die zelluläre Immunabwehr supprimiert. Nach neueren Erkenntnissen muß die Sicht der Wirkweise von Glukokortikoiden im Rahmen biologischer Wechselwirkungen erweitert werden (Wieggers & Reul, 1998). Die bisherige Annahme, daß Glukokortikoide die Produktion und Freisetzung von Zytokinen inhibieren gilt z.B. nicht für Faktoren, die die Leukozytose der Makrophagen

Kapitel 6 - Diskussion

stimulieren. Für einige Zytokine hat sich ein synergistisches Zusammenwirken mit Glukokortikoiden gezeigt. Wiegers und Reul verweisen auch darauf, daß in Gegenwart von Glukokortikoiden die Zahl von Antikörpern, u.a. IgE, zunimmt. Die Autoren nehmen an, daß diese Mechanismen unerwünschte Wirkungen und Krankheitsverschlechterung bei Glukokortikoid-Behandlung bedingen könnten.

Die bidirektionale Wirkung von Glukokortikoiden auf das Entzündungsgeschehen wurde auch von Dhabhar und McEwen (1999) belegt. Die Autoren simulierten kurzfristige emotionale Belastung durch Gabe des Glukokortikoids Corticosteron in physiologischer Dosierung (5 mg/kg) bei nebennierenexstirpierten Ratten, bei denen zuvor experimentell eine Typ-IV-Allergie hervorgerufen worden war. Bei Allergenkontakt zeigte sich wie erwartet nur in der Kontrollbedingung mit hoher Dosierung (40 mg/kg) sowie bei Behandlung mit Dexamethason ein immunsuppressiver Effekt, während bei der niedrigen Dosierung eine deutlich intensivere allergische Reaktion ausgelöst wurde. Die Reaktionsintensität war auch bei Tieren erhöht, die zur Simulation von Streß mit Adrenalin (bzw. Adrenalin und zusätzlich niedrigdosiert mit Corticosteron) behandelt wurden. Auf zellulärer Ebene wurde die Immunaktivierung in beiden Fällen auch durch T-Zell-Aktivierung nachgewiesen. Die genauen Mechanismen dieser Immunaktivierung sind noch nicht bekannt und der Nachweis für vergleichbare Wirkung bei Menschen steht noch aus. (Die Autoren hatten Corticosteron zur Streßsimulation eingesetzt, das bei Mäusen und Ratten anders als beim Menschen in höherer Konzentration als Cortisol freigesetzt wird.) Das Ergebnis der Behandlung mit Adrenalin stützt dabei die Hypothese intensiver immunologischer Reaktionen bei Menschen, die im Paradigma „öffentliches Sprechen“ mit Immunaktivierung bei Aktivierung der SAM-Achse und entsprechender Katecholaminausschüttung reagierten. Insgesamt stützen diese Befunde die These, daß Cortisol in niedriger Dosierung, wie es durch emotionale Belastung ausgeschüttet wird, eine Aktivierung des Immunsystems bedingen und damit proinflammatorisch wirken kann.

Es ist nicht geklärt, welche Bedeutung die in Speichelproben gemessenen Cortisolspiegel für die Immunmodulation in der Haut haben. Eine systemische immunsuppressive Wirkung der bei kurzfristiger Belastung ausgeschütteten Cortisolmengen ist nicht zu erwarten (Lüllmann & Mohr, 1999). Auch scheint die Annahme, daß bei einer entzündlichen Erkrankung in der Peripherie ein erniedrigter zentraler Cortisolspiegel im Sinne eines Hypocortisolismus die Ursache ist, nicht überzeugend,

solange kein schlüssiges diese These stützendes Zusammenspiel der zentralen und peripheren Regelkreise gezeigt werden kann.

Für das Haut-Streß-System kann angenommen werden, daß es durch vergleichbare Feedbackregelung lokal die Homöostase in der selben Weise aufrecht erhält, wie dies bei zentraler Regulation der Fall ist. Sicher nachgewiesen ist z.B. entsprechend der zentralen Dexamethason-Suppression ein lokaler Gegenregulationsmechanismus im Haut-Streß-System, der dazu führt, daß Dexamethason die lokale Freisetzung von CRH supprimiert (Slominski et al., 1999).

Unter Berücksichtigung der Regulationsmechanismen des Haut-Streß-Systems bzw. möglicher wechselseitiger Beeinflussung der zentralen und peripheren Streß-regulation bietet sich für die Studie von Dhabhar und McEwen (1999) eine Interpretation an, die auch die in dieser Studie gefundene intensiviertere Cortisolreaktion bei Neurodermitikern im Intervall erklären könnte, die hier als Hypothese dargestellt werden soll: Da in der Epidermis in fast allen Zellen Glukokortikoid-Rezeptoren (GR) nachgewiesen sind, besteht die Möglichkeit, daß eine häufige mäßige Steigerung des Cortisolspiegels, wie z.B. bei psychischer Belastung durch die HHNR-Achsen-Aktivität bedingt, zu Gegenregulation (reduzierte Peptid-Freisetzung oder Reduktion der GR) im Haut-Streß-System führt. Eine Cortisolfreisetzung aus anderen Zellen als NNR-Zellen ist in der bekannten Literatur nicht beschrieben. Wenn Dexamethason, das an den GR bindet, zu supprimierter CRH-Freisetzung im Haut-Streß-System führen kann, legt dies den Verdacht nahe, daß zentral freigesetztes Cortisol über die Blutbahn ebenfalls im Haut-Streß-System eine entsprechende Suppression hervorrufen und in der Peripherie die zelluläre und humorale Immunabwehr beeinflussen könnte. In der hier durchgeführten Studie wurde zwar die Aktivierung der HHNR-Achse über den Cortisolspiegel bestimmt, Cortisol kann dabei aber nur als Marker der HHNR-Achsen-Aktivierung gelten. Da die zentrale Freisetzung von Cortisol über POMC und das davon abgespaltene ACTH erfolgt, ist sicher, daß mit jeder Cortisolfreisetzung auch ACTH, MSH und β -Endorphin in die Blutbahn gelangen. Diese Peptide können möglicherweise ebenfalls eine (noch nicht nachgewiesene) Gegenregulation des Haut-Streß-Systems bewirken, wenn sie dort an ihre entsprechenden Rezeptoren anbinden. Das heißt, daß eine Feedback-regulation, die bei emotionaler Belastung zu reduzierter Freisetzung antiinflammatorischer Peptide im Haut-Streß-System führt, nicht unbedingt an Cortisol gebunden sein muß. In der Peripherie könnte eine solche Gegenregulation auf emotionale

Kapitel 6 - Diskussion

Belastung als Vulnerabilitätsfaktor gerade bei gestörter Barrierefunktion der Haut wirken.

Eine solche Gegenregulation des Haut-Streß-Systems wäre auch eine wahrscheinliche Erklärung für das Studienergebnis einer intensivierten allergischen Reaktion nach niedrig dosierter Glukokortikoid-Behandlung, die auch gegenüber nicht behandelten Tieren intensiviert war (Dhabhar & McEwen, 1999), da unwahrscheinlich ist, daß bei „klassischer“ Wirkung eine niedrige Dosierung von Glukokortikoiden einen gegenteiligen Effekt auslösen sollte als höhere Dosierung.

7 Zusammenfassende Schlußfolgerung und Ausblick

In der hier durchgeführten Untersuchung zeigte sich, daß Neurodermitiker durch die experimentelle Aufgabenstellung in höherem Maß emotionaler Belastung ausgesetzt sind als hautgesunde Kontrollpersonen. Dies war nicht auf eine generelle Störung der Persönlichkeit zurückzuführen, da die AD-Patienten nur in der akuten Phase, nicht aber im Intervall im SCL-90-R eine erhöhte Belastung aufwiesen. Das Spektrum der durch die experimentelle Situation ausgelösten physiologischen Reaktionen in Abhängigkeit vom Symptomstatus läßt sich als Dysregulation der beiden Streßachsen (HHNR- und SAM-Achse) bei AD interpretieren. Für die aus der Theorie von Heim und Mitarbeitern (2000) abgeleitete Hypothese eines Hypocortisolismus bei AD fanden sich keine Anhaltspunkte. Vielmehr führte emotionale Belastung unter standardisierter experimenteller Belastung bei AD-Patienten im Intervall zu verstärkter Cortisol-ausschüttung. Während in der Theorie von Heim und Mitarbeitern ein erniedrigter Cortisolspiegel bzw. eine verringerte Cortisolreaktion als Belastungsfaktor bei entzündlichen Erkrankungen gesehen wird, führt eine Betrachtung der Wirkung von Glukokortikoiden unter Berücksichtigung der Dosis-Wirkungs-Beziehung und möglicher Gegenregulations-Mechanismen mit dem Haut-Streß-System zu konträren Annahmen. Demnach könnte die Dysregulation der Streßachsen, die zu einer im Vergleich zu Hautgesunden intensivierten Anregung der Streßachsen führt, bei AD sowohl im akuten Stadium als auch im Intervall aggravierend wirken.

Um diesen hypothetischen Zusammenhang weiter aufzuklären und abzusichern wären weitere Untersuchungen notwendig. Wegen der extremen Variabilität des Krankheitsbildes und des schwer vorhersagbaren Verlaufs der AD erwies sich das Design mit Testwiederholung als nützlich. Hilfreich wäre, wenn bei einer Erweiterung der Untersuchung endokrine Parameter (Adrenalin, Noradrenalin, ACTH, Prolaktin) und auch immunologische Parameter, wie die Zahl peripherer Leukozyten bestimmt werden könnten. Weitere Aufklärung könnte auch eine Untersuchung der Anregbarkeit beider Streßachsen mit pharmakologischen Mitteln in Abhängigkeit vom Erkrankungsstatus bringen. Zur Eliminierung psychischer Einflüsse (Erfahrung, Erwartung, Hypothesen über das Untersuchungsergebnis) könnte dabei auch auf Stimulation durch Fahrradergometrie und etablierte pharmakologische Suppressions- und Stimulationstests zurückgegriffen werden.

Die oben beschriebene hypothetische Gegenregulation des Haut-Streß-Systems gegen Folgen psychischer Belastung könnte die erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation in Phasen psychischer Belastung erklären. Diese Hypothese läßt aber die Frage offen, an welcher Stelle die Regelkreise bei AD gestört sind. Weiter bleibt offen, ob eine erleichterte Auslösbarkeit der HHNR-Achse nur bei relativ remittierter Symptomatik besteht oder ob bei akuter Hautsymptomatik die Cortisolreaktion „erschöpft“ ist bzw. ob wegen allgemeiner Belastung durch die Erkrankung andere Mechanismen der Gegenregulation zu reduzierter Aktivierbarkeit der HHNR-Achse führen. Dieser Frage könnte durch pharmakologische Stimulationstests nachgegangen werden. Genauerer Überprüfung bedürfte auch die Frage, ob möglicherweise im Haut-Streß-System, eventuell in Abhängigkeit vom Symptomstatus (oder nur in läSIONALER Haut) Feedbackmechanismen verändert sind. Um dieser Frage nachzugehen wäre es z.B. möglich, Studien an Biopsie-Material durchzuführen, wobei die Proben in Abhängigkeit vom Symptomstatus der AD und auch von hautgesunden Kontrollpersonen kommen sollten. In den Gewebeproben müßten dann Rezeptorhäufigkeiten für die wichtigsten vom POMC-System ableitbaren Peptide bestimmt werden. Aus den Befunden ließen sich vermutlich die Feedbackbedingungen rekonstruieren.

Schwieriger wäre die Untersuchung möglicher Wechselwirkungen zentraler und peripherer Streßregulation. Da das Entnehmen von Haut-Biopsien eine erhebliche Belastung für die Probanden darstellt, ist es nicht möglich, kurzfristige Streßwirkung nach diesem Modell zu untersuchen. Denkbar wären aber Studien, in denen von Probanden in belastenden Lebensphasen (bei sonst guter Gesundheit) und in erholsamen Phasen (Urlaub, Semesterferien ohne Arbeit oder Prüfungsstreß) Haut-Biopsien genommen werden. Diese Gewebeproben könnten auf Lebensphasen-abhängige Unterschiede der Rezeptordichte untersucht werden.

Die Therapie der AD kann dies allein aber noch nicht voranbringen. Erst wenn auch die Ursache für die Dysregulation der Streßachsen gefunden wäre, ließen sich daraus neue therapeutische Ansätze ableiten. Wenn sich in zukünftigen Forschungen die Befunde zur Immunaktivierung bei geringen (wie durch akuten Streß bedingten) Veränderungen des Cortisolspiegels bzw. der SAM-Achsen-Aktivität replizieren und für den Menschen verifizieren ließen, wäre dies ein wichtiger Beitrag zum besseren Verständnis des multifaktoriellen Krankheitsgeschehens der AD.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Niebel, Herrn Prof. Dr. Ferstl, Herrn Prof. Dr. Wendt und Herrn Prof. Dr. Bayrhuber für das in mich gesetzte Vertrauen. Ihre umfassende Betreuung und Beratung hat mir für meine Arbeit stets die nötige Sicherheit gegeben.

Vor allem die Gespräche mit Frau Prof. Dr. Niebel waren sehr hilfreich und haben mir die Bedeutung des Cortisols bei der Atopischen Dermatitis erst nahegebracht. Ohne diese kreativen Gespräche wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Dr. med. Gaßmüller danke ich für die großzügige geistige und vor allem auch finanzielle und infrastrukturelle Unterstützung meiner Arbeit. Die Möglichkeit der Nutzung der firmeneigenen Räume, Labore und der Probandendatei von BioSkin, die Übernahme der Kosten für die Cortisolanalytik und der Probanden-Aufwandsentschädigungen waren die Grundvoraussetzung, daß der experimentellen Teil der Arbeit stattfinden konnte. Durch seine fundierte Kenntnis der Atopischen Dermatitis war er mir stets eine große Hilfe.

Prof. Dr. Clemens Kirschbaum danke ich für die Beratung zum Testaufbau des Belastungsexperiments.

Frau Geiben, Frau Frühauf und Frau Fritzen von der Universität Trier danke ich für die schnelle und preiswerte Analyse meiner Cortisolproben.

Herrn Prof. Dr. Hennig von der Universität Gießen danke ich dafür, daß er die Zeit fand mir eine für mich ganz neue Interpretation der Zusammenhänge von sympathischer Aktivierung und Immunaktivierung nahezubringen.

Allen meinen Kollegen und Kolleginnen bei der Firma BioSkin danke ich für ihr Verständnis und Ihre Unterstützung, die ich selbst an Tagen erfuhr, an denen meine Doppelbelastung mit Beruf und Promotion für sie zur Mehrarbeit führte.

Mein ganz besonderer Dank gilt auch den Probanden für ihr Vertrauen und ihre Zuverlässigkeit, Termine trotz der Belastung durch die Hautsymptomatik so einzurichten, daß der Versuch nicht durch Medikamenteneinnahme gefährdet wurde.

Literaturverzeichnis

- Aalto Korte, K. (1995). Improvement of skin barrier function during treatment of atopic dermatitis. *J.Am.Acad.Dermatol.*, 33, 969-972.
- Abramson, L.Y., Metalsky, G.I. & Alloy, L.B. (1989). Hopelessness depression: A theory-based subtype of depression. *Psychological Review*, 96, 358-372.
- Abramson, L.Y., Seligman, M.E.P. & Teasdale, J.D. (1978). Learned helplessness in humans. Critique and reformulation. *Journal of Abnormal Psychology*, 87, 49-74.
- Arnetz, B.B., Fjellner, B., Eneroth, P. & Kallner, A. (1991). Endocrine and dermatological concomitants of mental stress. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*, 156, 9-12.
- Attah Johnson, F.Y. & Mostaghimi, H. (1995). Co-morbidity between dermatologic diseases and psychiatric disorders in Papua New Guinea. *Int J Dermatol*, 34, 244-248.
- Augustin, M., Zschocke, I., Lange, S., Schöpf, E., Vanscheidt, W. & Amon, U. (2000). Der Freiburger Fragebogen zur Lebensqualität bei Hauterkrankungen: Validierung und klinische Ergebnisse an 1865 Patienten. In A. Plattenberg, W.N. Meigel & I. Moll. *Dermatologie an der Schwelle zum neuen Jahrtausend* (S. 722-724). Heidelberg: Springer.
- Birbaumer, N. & Schmidt, R.F. (1996). *Biologische Psychologie*. Berlin: Springer.
- Blalock, E. (1999). Proopiomelanocortin and the Immune-Neuroendocrine Connection. In T.A. Luger, R. Paus, J.M. Lipton & A.T. Slominski (Eds.), *Cutaneous Neuroimmunomodulation. The Proopiomelanocortin System* (pp. 161-172). New York: Ann. N.Y. Acad. Sci.
- Braun-Falco, O., Plewig, G. & Wolff, H.H. (1995). *Dermatologie und Venerologie*. Berlin: Springer.
- Brockow, K., Abeck, D. & Ring, J. (1999). Die systemische Therapie im Behandlungskonzept des atopischen Ekzems. Bewährte Behandlungsverfahren und experimentelle Entwicklungen. *Hautarzt*, 5, 323-329.
- Buhles, N., Spitteller, G., Holzmann, H. & Altmeyer, P. (1987). Disorders of steroid metabolism in inflammatory dermatoses. *Z.Hautkr.*, 62, 1356-1363.

Literaturverzeichnis

- Buske-Kirschbaum, A., Jobst, S., Wustmans, A., Kirschbaum, C., Rauh, W. & Hellhammer, D. (1997). Attenuated free cortisol response to psychosocial stress in children with atopic dermatitis. *Psychosom.Med.*, 59, 419-426.
- Catania, A., Delgado, R., Airaghi, L., Cutuli, M.G., Garofalo, L., Carlin, A., Demitri, M.T. & Lipton, J.M. (1999). α -MSH in Systemic Inflammation: Central and Peripheral Actions. In T.A. Luger, R. Paus, J.M. Lipton & A.T. Slominski (Eds.), *Cutaneous Neuroimmunomodulation. The Proopiomelanocortin System* (pp. 183-187). New York: Ann. N.Y. Acad. Sci.
- Chrousos, G.P. (1995). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *The New England Journal of Medicine*, 332, 1351-1362.
- Cotterill, J.A. (1990). Psychophysiological aspects of eczema. *Semin.Dermatol.*, 9, 216-219.
- Darsow, U., Vieluf, D. & Ring, J. (1998). Aeroallergene als Provokationsfaktoren des atopischen Ekzems. In C. Garbe & G. Rassner (Hrsg.), *Dermatologie. Leitlinien und Qualitätssicherung für Diagnostik und Therapie* (S. 65-69). Berlin: Springer.
- Debus, G., Lehr, E. & Pohl, J. (1995). Prüfmodelle pharmakologischer Anxiolyse: Vom Tier- zum Humanmodell. In G. Debus, G. Erdmann & K. W. Kallus, *Biopsychologie von Stress und emotionalen Reaktionen* (S. 187-208). Göttingen: Hogrefe, Verlag für Psychologie.
- Demitrack, M.A. (1997). Neuroendocrine correlates of chronic fatigue syndrome: a brief review. *J.Psychiatr.Res.*, 31, 69-82.
- Dhabhar, F.S. & McEwen, B.S. (1999). Enhancing versus suppressive effects of stress hormones on skin immune function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96, 1059-1064.
- Di Nardo, A., Wertz, P., Giannetti, A. & Seidenari, S. (1998). Ceramide and cholesterol composition of the skin of patients with atopic dermatitis. *Acta DermVenereol*, 78, 27-30.
- Diepgen, T.L. (1998). Berufsberatung beim atopischen Ekzem. In C. Garbe & G. Rassner (Hrsg.), *Dermatologie. Leitlinien und Qualitätssicherung für Diagnostik und Therapie* (S. 80-84). Berlin: Springer.

Literaturverzeichnis

- Diepgen, T.L. (1998). Nimmt das atopische Ekzem zu - Wechselwirkungen zwischen Genetik und Umwelt? In C. Garbe & G. Rassner (Hrsg.), *Dermatologie. Leitlinien und Qualitätssicherung für Diagnostik und Therapie* (S. 61-64). Berlin: Springer.
- Ehlert, U., Wagner, D., Heinrichs, M. & Heim, C. (1999). Psychobiologische Aspekte der Posttraumatischen Belastungsstörung. *Nervenarzt*, 70, 773-779.
- Erdmann, G. & Voigt, K.-H. (1995). Vegetative und endokrine Reaktionen im Paradigma "Öffentliches Sprechen": Was indizieren sie? In G. Debus, G. Erdmann & K. W. Kallus, *Biopsychologie von Stress und emotionalen Reaktionen* (S. 113-128). Göttingen: Hogrefe, Verlag für Psychologie.
- European Task Force on Atopic Dermatitis. (1993). Severity Scoring of Atopic Dermatitis: The SCORAD Index. *Dermatology*, 186, 23-31.
- Faulstich, M.E., Williamson, D.A., Duchmann, E.G., Cornerly, S.L. & Brantley, P.J. (1985). Psychophysiological Analysis of Atopic Dermatitis. *Journal of Psychosomatic Research*, 29, 415-417.
- Fitzpatrick, T.B., Johnson, R.A., Wolff, K., Polano, M.K. & Suurmond, D. (1997). *Color atlas and synopsis of clinical dermatology. Common and serious diseases*. Library of Congress.
- Folks, D.G. & Kinney, F.C. (1992). The role of psychological factors in dermatologic conditions. *Psychosomatics*, 33, 45-54.
- Franke, G.H. (1995). *SCL-90-R. Die Symptom-Check-Liste von Derogatis*. Göttingen: Beltz Test.
- Fuchs, E., Kirschbaum, C., Benisch, D. & Bieser, A. (1997). Salivary cortisol: a non-invasive measure of hypothalamo-pituitary-adrenocortical activity in the squirrel monkey, *Saimiri sciureus*. *Lab.Anim.*, 31, 306-311.
- Gieck, K. (1977). *Technische Formelsammlung*. Heilbronn: Gieck Verlag.
- Gieler, U. & Augustin, M. (2000). Der Problempatient in der Hautarztpraxis. In A. Plattenberg, W.N. Meigel & I. Moll. *Dermatologie an der Schwelle zum neuen Jahrtausend* (S. 725-730). Heidelberg: Springer.

Literaturverzeichnis

- Gieler, U. (1998). Ambulante Therapie des atopischen Ekzems in der Praxis - ein bundesweites Modell. In C. Garbe & G. Rassner (Hrsg.), *Dermatologie. Leitlinien und Qualitätssicherung für Diagnostik und Therapie* (S. 97-99). Berlin: Springer.
- Ginsburg, I.H., Prystowsky, J.H., Kornfeld, D.S. & Wolland, H. (1993). Role of emotional factors in adults with atopic dermatitis. *Int J Dermatol*, 32, 656-660.
- Gold, P.W., Licinio, J., Wong, M.L. & Chrousos, G.P. (1995). Corticotropin releasing hormone in the pathophysiology of melancholic and atypical depression and in the mechanism of action of antidepressant drugs. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 771, 716-729.
- Gupta, M.A., Gupta, A.K., Kirkby, S., Weiner, H.K., Mace, T.M., Schork, N.J., Johnson, E.H., Ellis, C.N. & Voorhees, J.J. (1988). Pruritus in psoriasis. A prospective study of some psychiatric and dermatologic correlates. *Arch.Dermatol.*, 124, 1052-1057.
- Gupta, M.A., Gupta, A.K., Schork, N.J. & Ellis, C.N. (1994). Depression modulates pruritus perception: a study of pruritus in psoriasis, atopic dermatitis, and chronic idiopathic urticaria. *Psychosom.Med.*, 56, 36-40.
- Hadley, M.E. & Haskell-Luevano, C. (1999). The Proopiomelanocortin System. In T.A. Luger, R. Paus, J.M. Lipton & A.T. Slominski (Eds.), *Cutaneous Neuroimmunomodulation. The Proopiomelanocortin System* (pp. 1-21). New York: Ann. N.Y. Acad. Sci.
- Hagen, C. von (1990). *Formen der Auseinandersetzung mit chronisch dermatologischer Erkrankung*. Frankfurt: Lang.
- Handwerker, H.O. (1998). Pathophysiologie des Juckreizes. In C. Garbe & G. Rassner (Hrsg.), *Dermatologie. Leitlinien und Qualitätssicherung für Diagnostik und Therapie* (S. 43-45). Berlin: Springer.
- Hanifin, J.M. & Rajka, G. (1980). Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica Supplement*, 92, 44-47.
- Hanifin, J.M. (1991). Atopic dermatitis: new therapeutic considerations. *J.Am.Acad.Dermatol.*, 24, 1097-1101.

Literaturverzeichnis

- Hashiro, M. & Okumura, M. (1997). Anxiety, depression and psychosomatic symptoms in patients with atopic dermatitis: comparison with normal controls and among groups of different degrees of severity. *J.Dermatol.Sci.*, 14, 63-67.
- Haustein, U.F. & Seikowski, K. (1990). Psychosomatische Dermatologie. *Dermatologische Monatsschrift*, 176, 725-733, 1990.
- Heim, C., Ehlert, U., Dirk, H. & Hellhammer, D. (2000). The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 25, 1-35.
- Hellermann, M. (1998). Ganzheitliche Therapie des atopischen Ekzems im Kindesalter. In C. Garbe & G. Rassner (Hrsg.), *Dermatologie. Leitlinien und Qualitätssicherung für Diagnostik und Therapie* (S. 88-91). Berlin: Springer.
- Helmbold, P., Gaisbaur, G., Kupfer, J., Seikowski, K., Braehler, E. & Haustein, U.F. (1996). Atopisches Ekzem: Der Einfluss von psychischem Stress auf periphere Leukozytenpopulationen und Krankheitsaktivität. *Zeitschrift für Medizinische Psychologie*, 5, 119-124.
- Hennig, J. & Netter, P. (2000). Mechanisms of changes in lymphocyte numbers after psychological stress. *Z. Rheumatol.* (In Druck)
- Hennig, J. (1998). *Psychoneuroimmunologie*. Göttingen: Hogrefe, Verlag für Psychologie.
- Henry, J.P. & Stephens, P.M. (1977). *Stress, health and the social environment: A sociobiological approach to medicine*. New York: Springer.
- Hermanns, N. & Scholz, O.B. (1992). Kognitive Einflüsse auf einen histamininduzierten Juckreiz und Quaddelbildung bei der atopischen Dermatitis. *Verhaltensmodifikation und Verhaltensmedizin*, 13, 171-194.
- Hermanns, N. & Scholz, O.B. (1993). Psychologische Einflüsse auf die atopische Dermatitis - eine verhaltensmedizinische Sichtweise. In U. Gieler, U. Stangier & E. Braehler (Hrsg.). *Hauterkrankungen in psychologischer Sicht. Serie Jahrbuch der Medizinischen Psychologie, Band 9* (S. 180-191). Göttingen: Hogrefe.

Literaturverzeichnis

- Hermanns, N. (1991). Kognitive Wirkfaktoren auf Juckreiz und Hautreagibilität bei atopischer Dermatitis. *Universitaet Bonn*, 6.02.1991:202.
- Heubeck, B., Schönberger, A. & Hornstein, O.P. (1988). Sind Verschiebungen des zirkadianen Cortisolrhythmus ein endokrines Symptom des atopischen Ekzems? *Hautarzt*, 39, 12-17.
- Hickie, I., Hickie, C., Bennett, B., Wakefield, D., Silove, D., Mitchell, P. & Lloyd, A. (1995). Biochemical correlates of in vivo cell-mediated immune dysfunction in patients with depression: a preliminary report. *Int.J.Immunopharmacol.*, 17, 685-690.
- Hillert, A. & Fichter, M. (1996). Chronisch rezidivierende Hauterkrankungen: Vom "Spiegel der Seele" zum multifaktoriellen Prozess. *Psycho*, 22, 491-496.
- Hoegl, L., Fichter, M. & Plewig, G. (1998). Stationäre Verhaltensmedizin bei chronischen Hautkrankheiten. *Hautarzt*, 49, 270-275.
- Hollmann, J., Melnik, B.C., Lee, M.S., Hofmann, U. & Plewig, G. (1991). Stratum corneum and nail lipids in patients with atopic dermatitis. Decrease in ceramides--a pathogenetic factor in atopic xerosis? *Hautarzt*, 42, 302-306.
- Holsboer, F. (1993). Stress und Hormone. *Spektrum der Wissenschaft*, 5, 97-100.
- Holsboer, F., Lauer, C.J., Schreiber, W. & Krieg, J.C. (1995). Altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation in healthy subjects at high familial risk for affective disorders. *Neuroendocrinology*, 62, 340-347.
- Hornstein, O.P. & Schell, H. (1981). Berücksichtigung von Biorhythmen bei der systemischen Dermatotherapie mit Kortikosteroiden. *Hautarzt*, 32, 551-557.
- Hosoi, J., Ozawa, H. & Granstein, R.D. (1999). b-Endorphin Binding and Regulation of Cytokine Expression in Langerhans Cells. In T.A. Luger, R. Paus, J.M. Lipton & A.T. Slominski (Eds.), *Cutaneous Neuroimmunomodulation. The Proopiomelanocortin System* (pp. 405-413). New York: Ann. N.Y. Acad. Sci.
- Imokawa, G., Abe, A., Jin, K., Higaki, Y., Kawashima, M. & Hidano, A. (1991). Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor in atopic dry skin? *J.Invest.Dermatol.*, 96, 523-526.

Literaturverzeichnis

- Jahnke, W. (1974). Psychophysiologische Grundlagen des Verhaltens. In M.v. Kerekjarto, *Medizinische Psychologie* (S. 1-101). Berlin: Springer.
- Joseph, R. (2000). The neurology of traumatic "dissociative" amnesia: commentary and literature review. *Child Abuse & Neglect*, 23, 715-727.
- Keller, B., Zalewski, C., Carmody, T.P. & Livingston, J. (1996). Psychosocial correlates of eczema in a non-treatment-seeking population. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*, 3, 201-210.
- Kerkhof, P.C. van de (1982). Plasma aldosterone and cortisol levels in psoriasis and atopic dermatitis. *Br.J.Dermatol.*, 106, 423-427.
- Kerkhof, P.C. van de (1993). Therapeutische Aspekte der atopischen Dermatitis. *H + G*, 68, 711-713.
- King, R.M. & Wilson, G.V. (1991). Use of a diary technique to investigate psychosomatic relations in atopic dermatitis. *J.Psychosom.Res.*, 35, 697-706.
- Kirschbaum, C. & Hellhammer, D. (1999). Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse. In N. Birbaumer, *Enzyklopädie der Psychologie: Themenbereich C Theorie und Forschung, Serie I Biologische Psychologie, Band 3 Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie* (S. 79-140). Göttingen: Hogrefe, Verl. für Psychologie.
- Kirschbaum, C. & Hellhammer, D.H. (1989). Salivary cortisol in psychobiological research: an overview. *Neuropsychobiology*, 22, 150-169.
- Kirschbaum, C. & Hellhammer, D.H. (1994). Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology*, 19, 313-333.
- Kirschbaum, C., Klauer, T., Filipp, S.H. & Hellhammer, D.H. (1995). Sex-specific effects of social support on cortisol and subjective responses to acute psychological stress. *Psychosom.Med.*, 57, 23-31.
- Kirschbaum, C., Pirke, K.M. & Hellhammer, D.H. (1993). The 'Trier Social Stress Test'--a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*, 28, 76-81.

Literaturverzeichnis

- Kirschbaum, C., Pirke, K.M. & Hellhammer, D.H. (1995). Preliminary evidence for reduced cortisol responsivity to psychological stress in women using oral contraceptive medication. *Psychoneuroendocrinology*, 20, 509-514.
- Kirschbaum, C., Strasburger, C.J. & Langkrär, J. (1993). Attenuated cortisol response to psychological stress but not to CRH or ergometry in young habitual smokers. *Pharmacol.Biochem.Behav.*, 44, 527-531.
- Kirschbaum, C., Wüst, S. & Hellhammer, D. (1992). Consistent sex differences in cortisol responses to psychological stress. *Psychosom.Med.*, 54, 648-657.
- Kirschbaum, C., Wüst, S. & Strasburger, C.J. (1992). 'Normal' cigarette smoking increases free cortisol in habitual smokers. *Life Sci.*, 50, 435-442, 1992.
- Kleine-Tebbe, J. (1998). Immungenetische Aspekte der IgE-Regulation. In C. Garbe & G. Rassner (Hrsg.), *Dermatologie. Leitlinien und Qualitätssicherung für Diagnostik und Therapie* (S. 50-55). Berlin: Springer.
- Koehler, T. & Niepoth, L. (1988). Der Einfluss von belastenden Lebensereignissen auf den Verlauf von Neurodermitis diffusa. *Verhaltensmodifikation und Verhaltensmedizin*, 9, 11-21.
- Köhler, T. & Weber, D. (1992). Psychophysiological reactions of patients with atopic dermatitis. *Journal of Psychosomatic Research*, 36, 391-394.
- Kroemer, T., Stücker, M. & Altmeyer, P. (1996). Therapieregime bei atopischer Dermatitis und Psoriasis. *Psychomed.*, 8, 89-92.
- Kudielka, B.M., Hellhammer, J., Hellhammer, D.H., Wolf, O.T., Pirke, K.M., Varadi, E., Pilz, J. & Kirschbaum, C. (1998). Sex differences in endocrine and psychological responses to psychosocial stress in healthy elderly subjects and the impact of a 2-week dehydroepiandrosterone treatment. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 83, 1756-1761.
- Laudat, M.H., Cerdas, S., Fournier, C., Guiban, D., Guilhaume, B. & Luton, J.P. (1987). Salivary Cortisol Measurement: A Practical Approach to Assess Pituitary-Adrenal Function. *Journal of Endocrinology and Metabolism*, 66, 343-348.

Literaturverzeichnis

- Laue, L., Lotze, M.T., Chrousos, G.P., Barness, K., Loriaux, D.L. & Fleisher, T.A. (1990). Effect of chronic treatment with the glucocorticoid antagonist RU 486 in man: Toxicity, immunological, and hormonal aspects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 71, 1474-1480.
- Linde, Y.W. (1992). Dry skin in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*, 177, 9-13.
- Luger, T.A., Schwarz, T., Kalden, H., Scholzen, T., Schwarz, A. & Brzoka, T. (1999). Role of Epidermal Cell-Derived α -Melanocyte Stimulating Hormone in Ultraviolet Light Mediated Local Immunosuppression. In T.A. Luger, R. Paus, J.M. Lipton & A.T. Slominski (Eds.), *Cutaneous Neuroimmunomodulation. The Proopiomelanocortin System* (pp. 209-216). New York: Ann. N.Y. Acad. Sci.
- Lüllmann, H. & Mohr, K. (1999). *Pharmakologie und Toxikologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Melin, L., Frederiksen, T., Noren, P. & Swebilius, B.G. (1986). Behavioural treatment of scratching in patients with atopic dermatitis. *Br.J.Dermatol.*, 115, 467-474.
- Mohr, W. & Bock, H. (1993). Persönlichkeitstypen und emotionale Belastung bei Patienten mit atopischer Dermatitis. *Zeitschrift für Klinische Psychologie*, 22, 302-314.
- Münzel, K. & Schandry, R. (1990). Atopisches Ekzem: psychophysiologische Reaktivität unter standardisierter Belastung. *Hautarzt*, 41, 606-611.
- Münzel, K. (1995). Psychosoziale Belastung als Einflussfaktor bei allergischen Hauterkrankungen. In F. Petermann (Hrsg.), *Asthma und Allergie. Verhaltensmedizinische Grundlagen und Anwendungen* (S. 267-283). Goettingen: Hogrefe.
- Nemeroff, C.B. (1998). Neurobiologie der Depression. *Spektrum der Wissenschaft*, 8, 74-82.
- Niebel, G. (1990). Verhaltensmedizinisches Gruppentraining für Patienten mit Atopischer Dermatitis in Ergänzung zur dermatologischen Behandlung: Pilotstudien zur Erprobung von Selbsthilfestrategien. *Verhaltensmodifikation und Verhaltensmedizin*, 11, 24-44.

Literaturverzeichnis

- Niebel, G. (1995). *Verhaltensmedizin der chronischen Hautkrankheit Interdisziplinäre Perspektiven der atopischen Dermatitis und ihrer Behandlung*. Bern: Huber.
- Ogawa, H. & Yoshiike, T. (1993). A speculative view of atopic dermatitis: barrier dysfunction in pathogenesis. *J.Dermatol.Sci.*, 5, 197-204.
- Piccirillo, G., Fimognari, F.L., Infantino, V., Monteleone, G., Fimognari, G.B., Falletti, D. & Marigliano, V. (1994). High plasma concentrations of cortisol and thromboxane B2 in patients with depression. *Am.J.Med.Sci.*, 307, 228-232.
- Prüssner, J.C., Wolf, O.T., Hellhammer, D.H., Buske-Kirschbaum, A., von Auer, K., Jobst, S., Kaspers, F. & Kirschbaum, C. (1997). Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sci.*, 61, 2539-2549.
- Przybilla, B. & Rueff, F. (1998). Therapie des atopischen Ekzems. In C. Garbe & G. Rassner (Hrsg.), *Dermatologie. Leitlinien und Qualitätssicherung für Diagnostik und Therapie* (S. 92-96). Berlin: Springer.
- Rajka, G. (1989). *Essential aspects of atopic dermatitis*. Berlin: Springer.
- Ring, J., Darsow, U., Gfesser, M. & Vieluf, D. (1997). The 'atopy patch test' in evaluating the role of aeroallergens in atopic eczema. *Int.Arch.Allergy Immunol.*, 113, 379-383.
- Rupprecht, M., Hornstein, O.P., Schlüter, D., Schäfers, H.J., Koch, H.U., Beck, G. & Rupprecht, R. (1995). Cortisol, corticotropin, and beta-endorphin responses to corticotropin-releasing hormone in patients with atopic eczema. *Psychoneuroendocrinology*, 20, 543-551.
- Rupprecht, M., Rupprecht, R., Koch, H.U., Haack, D., Müller, O.A. & Hornstein, O.P. (1991). Multihormonal response to dexamethasone. A study in atopic dermatitis and normal controls. *Acta Derm Venereol.*, 71, 214-218.
- Rupprecht, M., Rupprecht, R., Kornhuber, J., Wodarz, N., Koch, H.U., Riederer, P. & Hornstein, O.P. (1991). Elevated glucocorticoid receptor concentrations before and after glucocorticoid therapy in peripheral mononuclear leukocytes of patients with atopic dermatitis. *Dermatologica*, 183, 100-105.

Literaturverzeichnis

- Rupprecht, M., Salzer, B., Raum, B., Hornstein, O.P., Koch, H.U., Riederer, P., Sofic, E. & Rupprecht, R. (1997). Physical stress-induced secretion of adrenal and pituitary hormones in patients with atopic eczema compared with normal controls. *Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes*, 105, 39-45.
- Sachs, L. (1996). *Angewandte Statistik*. Heidelberg: Springer.
- Sauer, J., Rupprecht, M., Arzt, E., Stalla, G.K. & Rupprecht, R. (1993). Glucocorticoids modulate soluble interleukin-2 receptor levels in vivo depending on the state of immune activation and the duration of glucocorticoid exposure. *Immunopharmacology*, 25, 269-276.
- Saurat, J.H. (1985). Eczema in primary immune deficiencies. Clue to the pathogenesis of atopic dermatitis with special reference to the Wiskott-Aldrich syndrome. *Acta Derm Venerol Suppl*, 114, 125-128.
- Saurat, J.H., Woodley, D. & Helfer, N. (1985). Cutaneous symptoms in primary immunodeficiencies. *Curr Probl Dermatol*, 13, 50-91.
- Schaefer, H. & Redelmeier, T. (1996). *Skin Barrier. Principles of Percutaneous Absorption*. Basel: Karger.
- Schandry, R. (1998). *Lehrbuch Psychophysiologie. Körperliche Indikatoren psychischen Geschehens*. Weinheim: Psychologie Verlags Union.
- Scholz, O.B. & Adler, F. (1995). Atopische Dermatitis und ihre Beziehungen zu dermatologischen, allergologischen, oekologischen und psychosozialen Einflussfaktoren Selbstberichte davon Betroffener. Berichte aus dem Psychologischen Institut 21, Heft 2 Universität Bonn: Psychologisches Institut.
- Scholz, O.B. & Hermanns, N. (1994). Krankheitsverhalten und Kognitionen beeinflussen die Juckreiz-Wahrnehmung von Patienten mit atopischer Dermatitis! *Zeitschrift für Klinische Psychologie*, 23, 127-135.
- Schöpf, E., Mueller, J.M. & Ostermann, T. (1995). Stellenwert der adjuvanten Basistherapie bei chronisch-rezidivierenden Hauterkrankungen. *Hautarzt*, 46, 451-454.
- Seligman, M.E.P. (1975). *Helplessness. On depression, development and death*. San Francisco, CA: Freeman and Company.

Literaturverzeichnis

- Serres, M., Viac, J. & Schmitt, D. (1996). Glucocorticoid receptor localization in human epidermal cells. *Arch. Dermatol. Res.*, 288, 140-146.
- Simon, J.C. (1997). Hautveränderungen bei primären Immundefekten. *Hautarzt*, 48, 940-946.
- Slominski, A.T., Botchkarev, V., Choudhry, M., Fazal, N., Fechner, K., Furkert, J., Krause, E., Roloff, B., Sayeed, M., Wei, E., Zbytek, B., Zipper, J., Wortsman, J. & Paus, R. (1999). Cutaneous Expression of CRH and CRH-R: Is There a "Skin Stress Response System"? In T.A. Luger, R. Paus, J.M. Lipton & A.T. Slominski (Eds.), *Cutaneous Neuroimmunomodulation. The Proopiomelanocortin System* (pp. 287-311). New York: Ann. N.Y. Acad. Sci.
- Stangier, U., Ehlers, A. & Gieler, U. (1995). Verhaltenstherapie und Patientenschulung bei erwachsenen Neurodermitis-Patienten. In F. Petermann (Hrsg.), *Asthma und Allergie. Verhaltensmedizinische Grundlagen und Anwendungen* (S. 285-326). Göttingen: Hogrefe.
- Steiger, A. & Holsboer, F. (1997). Nocturnal secretion of prolactin and cortisol and the sleep EEG in patients with major endogenous depression during an acute episode and after full remission. *Psychiatry Res.*, 72, 81-88.
- Sternberg, E.M. & Gold, P.W. (1998). Psyche, Stress und Krankheitsabwehr. *Spektrum der Wissenschaft*, 11, 64-71.
- Strange, P., Skov, L., Nielsen, P.L. & Baadsgard, O. (1996). Staphylococcal enterotoxin B applied on intact normal and intact atopic skin induces dermatitis. *Arch Dermatol*, 132, 27-33.
- Teofoli, P., Frezzolini, A., Puddu, P., De Pita, O., Mauviel, A. & Lotti, T. (1999). The Role of Proopiomelanocortin-Derived Peptides in Skin Fibroblast and Mast Cell Functions. In T.A. Luger, R. Paus, J.M. Lipton & A.T. Slominski (Eds.), *Cutaneous Neuroimmunomodulation. The Proopiomelanocortin System* (pp. 268-276). New York: Ann. N.Y. Acad. Sci.
- Thomas, L. (1992). *Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. Marburg: Medizinische Verlagsgesellschaft.

Literaturverzeichnis

- Warschburger, P. & Petermann, F. (1996). Verhaltensmedizinische Interventionen bei atopischer Dermatitis: Ein Überblick. *Verhaltenstherapie*, 6, 76-86.
- Warschburger, P. (1996). Psychologie der atopischen Dermatitis im Kindes- und Jugendalter. *Quintessenz*, Serie: Quintessenz.
- Wehrmann, J. (1996). Indikationen für eine psychosomatisch-dermatologische Rehabilitationsbehandlung. *Hautarzt*, 47, 253-257.
- Werfel, T. & Krapp, A. (1998). Provokationsfaktoren der Neurodermitis/atopischen Dermatitis. In: C. Garbe & G. Rassner (Hrsg.), *Dermatologie. Leitlinien und Qualitätssicherung für Diagnostik und Therapie* (S. 70-75). Berlin: Springer.
- Werner, Y. (1986). The water content of the stratum corneum in patients with atopic dermatitis. Measurement with the Corneometer CM 420. *Acta Derm Venereol*, 66, 281-284.
- Wieggers, G.J. & Reul, J.M.H.M. (1998). Induction of cytokine receptors by glucocorticoids: functional and pathological significance. *TIPS*, 19, 317-321.
- Windemuth, D., Stücker, M., Hoffmann, K. & Altmeyer, P. (1999). Prävalenz psychischer Auffälligkeiten bei dermatologischen Patienten in einer Akutklinik. *Hautarzt*, 50, 338-343.
- Woodruff, P.W.R., Higgins, E.M., du Vivier, A.W.P. & Wessely, S. (1997). Psychiatric illness in patients referred to a dermatology-psychiatry clinic. *General Hospital Psychiatry*, 19, 29-35.
- Yehuda, R. (1997). Sensitization of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Posttraumatic Stress Disorder. *Ann. NY Acad. Sci.*, 821, 57-75.
- Yehuda, R. (2000). Biology of Posttraumatic Stress Disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 61(suppl 7), 14-21.

Anlage A

Statistische Auswertung

1 Hypocortisolismus

1.1 Morgendliche Cortisolspiegel [AUC]

Hypothese 1.1.: Die Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich der morgendlichen Cortisolausschüttung [AUC].

$$H_0: AUC_{AD \text{ Intervall}} = AUC_{AD \text{ akut}} = AUC_{HG \text{ „Intervall“}} = AUC_{HG \text{ „akut“}}$$

$$H_1: AUC_{AD \text{ Intervall}} \neq AUC_{AD \text{ akut}} \neq AUC_{HG \text{ „Intervall“}} \neq AUC_{HG \text{ „akut“}}$$

Tabelle 1: AUC der morgendlichen Cortisolspiegel, Mittelwerte und Standardabweichungen (n = 15 je Teilgruppe)

Gruppe	Symptomstatus	
	"akut"	"Intervall"
AD	46.7 ± 20.43	48.7 ± 25.59
HG	43.0 ± 13.97	43.5 ± 23.57

Die AUC wurde nach der Trapezformel aus drei morgendlichen Cortisolproben [nmol/l] berechnet. AD = Neurodermitiker; HG = hautgesunde Kontrollgruppe. Der Symptomstatus steht in Anführungszeichen, da er für die Hautgesunden nur auf die zeitliche Parallelisierung hinweist.

Tabelle 2: Zweifaktorielle ANOVA (Design mit Meßwiederholungen) zur Prüfung möglicher Unterschiede der morgendlichen Cortisolspiegel [AUC]

Faktor	df Effekt	MQ Effekt	df Fehler	MQ Fehler	F	p
1-HAUT	1	304.99	14	715.33	0.4264	0.5244
2-SYM	1	23.96	14	347.53	0.0689	0.7967
1 X 2	1	8.46	14	273.07	0.0310	0.8628

Faktor 1- Haut = zweistufig mit den Stufen AD und HG; Faktor 2 SYM (Symptomstatus) = zweistufig mit den Stufen „akut“ und „Intervall“; Faktor 1 X 2 = Interaktion zwischen den Faktoren 1-Haut und 2- Symptomstatus.

Die Nullhypothese wird beibehalten.

1.2 Verminderte Reaktivität der HHNR-Achse bei AD

Hypothese 1.2.a: Die Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich der Cortisolausschüttung [AUC] während der Belastungssituation.

$$H_0: AUC_{AD \text{ Intervall}} = AUC_{AD \text{ akut}} = AUC_{HG \text{ „Intervall“}} = AUC_{HG \text{ „akut“}}$$

$$H_1: AUC_{AD \text{ Intervall}} \neq AUC_{AD \text{ akut}} \neq AUC_{HG \text{ „Intervall“}} \neq AUC_{HG \text{ „akut“}}$$

Tabelle 3: AUC der Cortisolspiegel während der Belastungssituation, Mittelwerte und Standardabweichungen (n = 15 je Teilgruppe)

Gruppe	Symptomstatus	
	"akut"	"Intervall"
AD	105.1 ± 42.41	139.9 ± 79.04
HG	95.9 ± 50.75	136.4 ± 61.60

Die AUC wurde nach der Trapezformel aus den im Verlauf der experimentellen Testung Cortisolproben [nmol/l] berechnet. AD = Neurodermitiker; HG = hautgesunde Kontrollgruppe. Der Symptomstatus steht in Anführungszeichen, da er für die Hautgesunden nur auf die zeitliche Parallelisierung hinweist.

Tabelle 4: Zweifaktorielle ANOVA (Design mit Meßwiederholungen) zur Prüfung möglicher Unterschiede der Cortisolspiegel [AUC] während des Belastungsexperiments

Faktor	df Effekt	MQ Effekt	df Fehler	MQ Fehler	F	p
1-HAUT	1	614.18	14	3505.69	0.1752	0.6819
2-SYM	1	21287.5	14	4402.58	4.8352	0.0452
		1				
1 X 2	1	124.49	14	3440.23	0.0362	0.8519

Faktor 1- Haut = zweistufig mit den Stufen AD und HG; Faktor 2-SYM (Symptomstatus) = zweistufig mit den Stufen „akut“ und „Intervall“; Faktor 1 X 2 = Interaktion zwischen den Faktoren 1-Haut und 2- Symptomstatus.

Die Nullhypothese wird auf Basis inhaltlicher Überlegungen beibehalten. Der Faktor „Symptomstatus“ hat einen signifikanten Einfluß auf das Ergebnis. Da innerhalb der hautgesunden Kontrollgruppe keine Unterschiede zu erwarten waren, handelt es sich bei diesem Ergebnis um ein Artefakt. Ein Einfluß des Symptomstatus, der sich nur auf die Gruppe der AD-Patienten bezieht, hätte sich in einem signifikanten Interaktionseffekt gezeigt.

1.3 Cortisolspiegel direkt nach Belastung

Tabelle 5: Cortisolspiegel [nmol/l] während der Testsituation mit 10-minütiger experimenteller Belastung, Mittelwerte und Standardabweichungen (n = 15 je Teilgruppe)

Min.*	Experimentalgruppe AD		Kontrollgruppe HG**	
	akut	Intervall	„akut“	„Intervall“
-20	8.5 ± 4.63	9.2 ± 5.02	7.7 ± 3.78	11.2 ± 6.72
0	7.9 ± 3.89	9.8 ± 5.37	6.7 ± 3.03	10.9 ± 5.68
10	7.4 ± 2.98	11.5 ± 7.44	7.0 ± 3.88	9.9 ± 4.59
20	7.4 ± 3.32	11.1 ± 6.98	6.6 ± 5.14	9.0 ± 3.71
30	7.0 ± 2.71	9.5 ± 6.12	6.6 ± 4.3	8.8 ± 4.92
50	6.9 ± 2.73	9.2 ± 4.72	6.6 ± 3.53	8.5 ± 4.05

* Min. = Minuten vor bzw. nach Beginn der 10-minütigen Belastungsphase.

** Der Symptomstatus steht in Anführungszeichen, da er sich nicht auf den Hautzustand, sondern auf die zeitliche Parallelisierung bezieht.

Hypothesentestung mit dem t-Test für abhängige Stichproben:

Hypothese 1.2.b: Der Cortisolspiegel unter Belastungsbedingungen ist bei Neurodermitikern im Intervall niedriger als bei hautgesunden Kontrollpersonen.

D.h. für den Zeitpunkt nach Ende der Belastung wird geprüft:

$$H_0: AD_{\text{Intervall}} \geq HG_{\text{Intervall}} \quad \text{versus} \quad H_1: AD_{\text{Intervall}} < HG_{\text{Intervall}}$$

Anlage A: Statistische Auswertung

Seite A5 von 18

Tabelle 6: Prüfung der Hypothese 1.2.b

Hyp. 1.2.b	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>N</i>	Diff.	<i>SD</i> Diff.	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
AD Intervall	11.5	7.44						
HG „Intervall“	9.9	4.59	15	1.5	9.57	0.6175	14	0.7266

t-Test für abhängige Stichproben, einseitige Fragestellung.

Die Nullhypothese wird beibehalten.

Hypothese 1.2.c: Der Cortisolspiegel unter Belastungsbedingungen ist bei Neurodermitikern mit akuten Hautläsionen niedriger als bei hautgesunden Kontrollpersonen.

D.h. für den Zeitpunkt nach Ende der Belastung wird geprüft:

$$H_0: AD_{\text{akut}} \geq HG_{\text{„akut“}} \quad \text{versus} \quad H_1: AD_{\text{akut}} < HG_{\text{„akut“}}$$

Tabelle 7: Prüfung der Hypothese 1.2.c

Hyp. 1.2.c	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>N</i>	Diff.	<i>SD</i> Diff.	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
AD akut	7.4	2.98						
HG „akut“	7.0	3.88	15	0.4	4.93	0.2847	14	0.6100

t-Test für abhängige Stichproben, einseitige Fragestellung.

Die Nullhypothese wird beibehalten.

Anlage A: Statistische Auswertung

Seite A6 von 18

Hypothese 1.2.d: Die Cortisolspiegel unter Belastungsbedingungen von Neurodermitikern mit akuten Hautläsionen und Neurodermitikern im Intervall unterscheiden sich

D.h. für den Zeitpunkt nach Ende der Belastung wird geprüft:

$$H_0: AD_{\text{akut}} = AD_{\text{Intervall}} \quad \text{versus} \quad H_1: AD_{\text{akut}} \neq AD_{\text{Intervall}}$$

Tabelle 8: Prüfung der Hypothese 1.2.d

Hyp. 1.2.d	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>N</i>	Diff.	<i>SD</i> Diff.	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
AD akut	7.4	2.98						
HG „akut“	11.5	7.44	15	-4.1	8.18	-1.9332	14	0.0737

t-Test für abhängige Stichproben, zweiseitige Fragestellung.

Die Nullhypothese wird beibehalten.

2. Erhöhte Reaktivität kardiovaskulärer Parameter

2.1 Systolischer Blutdruck

Hypothese 2.1.a: Die Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich des Verlaufs der belastungsbedingten Veränderung des systolischen Blutdrucks

$$H_0: AUC_{AD \text{ Intervall}} = AUC_{AD \text{ akut}} = AUC_{HG \text{ „Intervall“}} = AUC_{HG \text{ „akut“}}$$

$$H_1: AUC_{AD \text{ Intervall}} \neq AUC_{AD \text{ akut}} \neq AUC_{HG \text{ „Intervall“}} \neq AUC_{HG \text{ „akut“}}$$

Tabelle 9: Systolischer Blutdruck [%] während der Testsituation mit 10-minütiger experimenteller Belastung, Mittelwerte und Standardabweichungen (n = 15 je Teilgruppe)

Min.*	Experimentalgruppe AD		Kontrollgruppe HG**	
	akut	Intervall	„akut“	„Intervall“
-20	100.0 ± 0.00	100.0 ± 0.00	100.0 ± 0.00	100.0 ± 0.00
0	107.8 ± 6.91	104.4 ± 5.52	106.0 ± 7.56	105.6 ± 6.46
10	111.7 ± 7.85	104.4 ± 7.54	102.6 ± 10.96	103.7 ± 7.20
20	106.9 ± 7.39	99.3 ± 4.52	101.2 ± 9.76	100.2 ± 5.18
30	104.2 ± 7.22	100.2 ± 5.05	96.6 ± 5.53	99.9 ± 5.79
50	101.0 ± 7.45	98.8 ± 4.97	97.8 ± 7.07	101.0 ± 6.25

* Min. = Minuten vor bzw. nach Beginn der 10-minütigen Belastungsphase.

** Der Symptomstatus steht in Anführungszeichen, da er sich nicht auf den Hautzustand, sondern auf die zeitliche Parallelisierung bezieht.

Anlage A: Statistische Auswertung

Tabelle 10: Dreifaktorielle ANOVA (Design mit Meßwiederholungen) zur Prüfung möglicher Unterschiede im Verlauf des systolischen Blutdrucks [%]

Faktor	df Effekt	MQ Effekt	df Fehler	MQ Fehler	F	p
1-HAUT	1	434.97	14	144.70	3.0060	0.1049
2-SYM	1	247.10	14	87.39	2.8274	0.1148
3-Testpunkt	4	529.94	56	38.23	13.8630	0.0000
1 X 2	1	704.29	14	147.53	4.7738	0.0464
1 X 3	4	62.84	56	26.57	2.3652	0.0638
2 X 3	4	56.43	56	34.85	1.6192	0.1822
1 X 2 X 3	4	15.78	56	25.83	0.6111	0.6563

Faktor 1- Haut = zweistufig mit den Stufen AD und HG; Faktor 2-SYM (Symptomstatus) = zweistufig mit den Stufen „akut“ und „Intervall“; Faktor 3-Testpunkt = fünfstufig mit den Meßzeitpunkten bei experimenteller Belastung, die auf den Ausgangswert normiert wurden. Faktor 1 X 2 = Interaktion zwischen den Faktoren 1-Haut und 2-Symptomstatus.

Der Testpunkt hatte signifikanten Einfluß auf das Gesamtergebnis. Zwischen den Faktoren Haut und Symptomstatus besteht signifikanter Einfluß auf die Varianz der Ergebnisse. Die Nullhypothese wird abgelehnt.

Hypothese 2.1.b: Neurodermitiker im Intervall haben bei Belastung einen höheren systolischen Blutdruck als hautgesunde Kontrollpersonen.

D.h. für den Zeitpunkt am Ende der Belastung wird geprüft:

$$H_0: AD_{\text{Intervall}} \leq HG_{\text{Intervall}} \quad \text{versus} \quad H_1: AD_{\text{Intervall}} > HG_{\text{Intervall}}$$

Tabelle 11: Prüfung der Hypothese 2.1.b

Hyp. 2.1.b	M	SD	N	Diff.	SD Diff.	t	df	p
AD Intervall	104.4	7.54						
HG Intervall	103.7	7.20	15	0.75	9.46	0.3051	14	0.3824

t-Test für abhängige Stichproben, einseitige Fragestellung.

Die Nullhypothese wird beibehalten.

Anlage A: Statistische Auswertung

Seite A9 von 18

Hypothese 2.1.c: Neurodermitiker mit akut entzündlichen Läsionen haben bei Belastung einen höheren systolischen Blutdrucks als hautgesunde Kontrollpersonen.

D.h. für den Zeitpunkt am Ende der Belastung wird geprüft:

$$H_0: AD_{\text{akut}} \leq HG_{\text{„akut“}} \quad \text{versus} \quad H_1: AD_{\text{akut}} > HG_{\text{„akut“}}$$

Tabelle 12: Prüfung der Hypothese 2.1.c

Hyp. 2.1.c	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>N</i>	Diff.	<i>SD</i> Diff.	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
AD akut	111.7	7.85						
HG „akut“	102.6	10.96	15	9.10	15.49	2.2745	14	0.0196

t-Test für abhängige Stichproben, einseitige Fragestellung.

α -Adjustierung nach dem Bonferroni-Verfahren: Signifikanzentscheidung nur wenn $p < 0.025$ gilt. Die Nullhypothese wird abgelehnt.

Hypothese 2.1.d: Neurodermitiker im Intervall unterscheiden sich hinsichtlich des systolischen Blutdrucks bei Belastung von Neurodermitikern mit akut entzündlichen Läsionen.

D.h. für den Zeitpunkt am Ende der Belastung wird geprüft:

$$H_0: AD_{\text{akut}} = AD_{\text{Intervall}} \quad \text{versus} \quad H_1: AD_{\text{akut}} \neq AD_{\text{Intervall}}$$

Tabelle 13: Prüfung der Hypothese 2.1.d

Hyp. 2.1.d	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>N</i>	Diff.	<i>SD</i> Diff.	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
AD Intervall	104.4	7.54						
AD akut	111.7	7.85	15	-7.23	10.45	-2.6804	14	0.0179

t-Test für abhängige Stichproben, zweiseitige Fragestellung.

α -Adjustierung nach dem Bonferroni-Verfahren: Signifikanzentscheidung nur wenn $p < 0.025$ gilt. Die Nullhypothese wird abgelehnt.

2.2 Herzfrequenz

Hypothese 2.2.a: Die Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich des Verlaufs der Herzfrequenz.

$$H_0: AUC_{AD \text{ Intervall}} = AUC_{AD \text{ akut}} = AUC_{HG \text{ „Intervall“}} = AUC_{HG \text{ „akut“}}$$

$$H_1: AUC_{AD \text{ Intervall}} \neq AUC_{AD \text{ akut}} \neq AUC_{HG \text{ „Intervall“}} \neq AUC_{HG \text{ „akut“}}$$

Tabelle 14: Herzfrequenz [Schläge / Min.] während der Testsituation mit 10-minütiger experimenteller Belastung, Mittelwerte und Standardabweichungen (n = 15 je Teilgruppe)

Min.*	Experimentalgruppe AD		Kontrollgruppe HG**	
	akut	Intervall	„akut“	„Intervall“
-20	76.3 ± 9.85	82.3 ± 24.00	76.6 ± 12.07	76.2 ± 7.50
0	77.4 ± 10.42	80.9 ± 19.04	76.5 ± 12.91	76.3 ± 7.95
10	78.5 ± 9.73	81.5 ± 20.16	76.4 ± 10.70	75.3 ± 8.16
20	75.6 ± 10.88	77.3 ± 20.21	72.5 ± 9.58	74.8 ± 8.44
30	76.8 ± 10.46	77.4 ± 17.28	75.7 ± 11.74	74.5 ± 8.66
50	76.1 ± 11.85	76.3 ± 19.33	73.2 ± 8.70	73.3 ± 8.39

* Min. = Minuten vor bzw. nach Beginn der 10-minütigen Belastungsphase.

** Der Symptomstatus steht in Anführungszeichen, da er sich nicht auf den Hautzustand, sondern auf die zeitliche Parallelisierung bezieht.

Anlage A: Statistische Auswertung

Seite A11 von 18

Tabelle 15: Dreifaktorielle ANOVA (Design mit Meßwiederholungen) zur Prüfung möglicher Unterschiede im Verlauf der Herzfrequenz [Schläge / Min.]

Faktor	<i>df</i> Effekt	<i>MQ</i> Effekt	<i>df</i> Fehler	<i>MQ</i> Fehler	<i>F</i>	<i>p</i>
1-HAUT	1	765.63	14	1040.60	0.7358	0.4055
2-SYM	1	130.80	14	505.48	0.2588	0.6189
3-Testpunkt	5	131.71	70	26.72	4.9287	0.0006
1 X 2	1	150.80	14	483.31	0.3120	0.5853
1 X 3	5	6.66	70	24.17	0.2755	0.9251
2 X 3	5	20.49	70	20.05	1.0221	0.4114
1 X 2 X 3	5	26.57	70	31.09	0.8546	0.5160

Faktor 1- Haut = zweistufig mit den Stufen AD und HG; Faktor 2-SYM (Symptomstatus) = zweistufig mit den Stufen „akut“ und „Intervall“; Faktor 3-Testpunkt = sechsstufig mit den Meßzeitpunkten in der experimentellen Testsituation. Faktor 1 X 2 = Interaktion zwischen den Faktoren 1-Haut und 2- Symptomstatus.

Der Testpunkt hatte signifikanten Einfluß auf das Gesamtergebnis. Kein anderer Faktor hatte signifikanten Einfluß auf die Varianz der Daten. Die Nullhypothese wird beibehalten. Keine weitere Testung.

3 Psychische Belastung als Folge der Erkrankung

Tabelle 16: Psychische Belastung, Mittelwerte und Standardabweichungen des GSI (n = 15 je Teilgruppe)

Gruppe	Symptomstatus	
	"akut"	"Intervall"
AD	0.47 ± 0.296	0.23 ± 0.171
HG	0.21 ± 0.197	0.21 ± 0.200

Erläuterung: AD = Neurodermitiker; HG = hautgesunde Kontrollgruppe. Der Symptomstatus steht in Anführungszeichen, da er für die Hautgesunden nur auf die zeitliche Parallelisierung hinweist.

Hypothese 3.a: Neurodermitiker mit akut entzündlichen Läsionen weisen eine höhere psychische Belastung auf als Neurodermitiker im Intervall.

D.h. anhand des GSI wird geprüft:

$$H_0: AD_{\text{akut}} \leq AD_{\text{Intervall}} \quad \text{versus} \quad H_1: AD_{\text{akut}} > AD_{\text{Intervall}}$$

Tabelle 17: Prüfung der Hypothese 3.a

Hyp. 3.a	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>N</i>	Diff.	<i>SD</i> Diff.	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
AD akut	0.5	0.30						
AD Intervall	0.2	0.17	15	0.24	0.26	3.5323	14	0.0017

t-Test für abhängige Stichproben, einseitige Fragestellung.

α -Adjustierung nach dem Bonferroni-Verfahren: Signifikanzentscheidung nur wenn $p < 0.025$ gilt. Die Nullhypothese wird abgelehnt.

Anlage A: Statistische Auswertung

Seite A13 von 18

Hypothese 3.b: Neurodermitiker mit akut entzündlichen Läsionen weisen eine höhere psychische Belastung auf als hautgesunde Kontrollpersonen.

D.h. anhand des GSI wird geprüft:

$$H_0: AD_{\text{akut}} \leq HG_{\text{„akut“}} \quad \text{versus} \quad H_1: AD_{\text{akut}} > HG_{\text{„akut“}}$$

Tabelle 18: Prüfung der Hypothese 3.b

Hyp. 3.a	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>N</i>	Diff.	<i>SD</i> Diff.	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
AD akut	0.5	0.30						
HG „akut“	0.2	0.20	15	0.25	0.32	3.0442	14	0.0044

t-Test für abhängige Stichproben, einseitige Fragestellung.

α -Adjustierung nach dem Bonferroni-Verfahren: Signifikanzentscheidung nur wenn $p < 0.025$ gilt. Die Nullhypothese wird abgelehnt.

Hypothese 3.c: Hinsichtlich der psychischen Belastung unterscheiden sich Neurodermitiker im Intervall nicht von hautgesunden Kontrollpersonen.

D.h. anhand des GSI wird geprüft:

$$H_0: AD_{\text{Intervall}} = HG_{\text{„Intervall“}} \quad \text{versus} \quad H_1: AD_{\text{Intervall}} \neq HG_{\text{„Intervall“}}$$

Tabelle 19: Prüfung der Hypothese 3.c

Hyp. 3.c	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>N</i>	Diff.	<i>SD</i> Diff.	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
AD Intervall	0.2	0.17						
HG „Intervall“	0.2	0.20	15	0.02	0.27	0.2628	14	0.7966

t-Test für abhängige Stichproben, zweiseitige Fragestellung.

Die Nullhypothese wird beibehalten.

4 Post-hoc-Testung

4.1 Post-hoc Hypothese:

Deutlicherer Anstieg der Cortisolwerte bei Belastung

Post-hoc-Hypothese: Erhöhte Belastungsintoleranz bei Neurodermitikern, besonders in Situationen, die durch Neuheit und Unkontrollierbarkeit gekennzeichnet sind.

Tabelle 20: Cortisolspiegel [nmol/l] während der ersten Testsituation mit 10-minütiger experimenteller Belastung, Mittelwerte und Standardabweichungen

Min.*	Experimentalgruppe AD		Kontrollgruppe HG**	
	akut <i>n</i> = 8	Intervall <i>n</i> = 7	„akut“ <i>n</i> = 8	„Intervall“ <i>n</i> = 7
-20	6.88 ± 3.72	11.35 ± 6.12	6.29 ± 1.81	9.80 ± 5.12
0	7.63 ± 4.19	12.23 ± 4.78	5.88 ± 2.01	10.23 ± 5.22
10	6.63 ± 3.02	15.59 ± 8.19	5.86 ± 1.77	9.52 ± 4.41
20	6.77 ± 3.38	14.50 ± 7.65	5.41 ± 1.76	8.25 ± 2.85
30	6.55 ± 2.53	12.31 ± 6.27	5.86 ± 1.39	9.83 ± 6.90
50	5.86 ± 2.16	11.59 ± 5.42	5.85 ± 1.26	7.59 ± 2.82

* Min. = Minuten vor bzw. nach Beginn der 10-minütigen Belastungsphase.

** Der Symptomstatus steht in Anführungszeichen, da er sich nicht auf den Hautzustand, sondern auf die zeitliche Parallelisierung bezieht.

Anlage A: Statistische Auswertung

Seite A15 von 18

Hypothese P1.a: Beim ersten Termin kommt es bei Neurodermitikern im Intervall unter Belastungsbedingungen zu einer Erhöhung des Cortisolspiegels.

Die Hypothesen lauten:

$$H_0: \mu_{\text{Testbeginn}} \leq \mu_{\text{Belastungsende}} \quad \text{versus} \quad H_1: \mu_{\text{Testbeginn}} > \mu_{\text{Belastungsende}}$$

Tabelle 21: Prüfung der Hypothese P1.a

Hyp. P1.a	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>N</i>	Diff.	<i>SD</i> Diff.	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Testbeginn	11.4	6.12						
Belastungsende	15.6	8.19	7	4.2	5.19	2.1602	6	0.0370

t-Test für abhängige Stichproben, einseitige Fragestellung.

Die Nullhypothese wird abgelehnt.

Hypothese P1.b: Beim ersten Termin kommt in der Kontrollgruppe zu Neurodermitikern im Intervall unter Belastungsbedingungen zu einer Erhöhung des Cortisolspiegels.

Die Hypothesen lauten:

$$H_0: \mu_{\text{Testbeginn}} \leq \mu_{\text{Belastungsende}} \quad \text{versus} \quad H_1: \mu_{\text{Testbeginn}} > \mu_{\text{Belastungsende}}$$

Tabelle 22: Prüfung der Hypothese P1.b

Hyp. P1.b	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>N</i>	Diff.	<i>SD</i> Diff.	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Testbeginn	9.8	5.12						
Belastungsende	9.5	4.41	7	-0.3	3.07	-0.2426	6	0.5918

t-Test für abhängige Stichproben, einseitige Fragestellung.

Die Nullhypothese wird beibehalten.

Anlage A: Statistische Auswertung

Seite A16 von 18

Hypothese P1.c: Beim ersten Termin kommt es bei Neurodermitikern mit akuten Hautläsionen unter Belastungsbedingungen zu einer Erhöhung des Cortisolspiegels.

Die Hypothesen lauten:

$$H_0: \mu_{\text{Testbeginn}} \leq \mu_{\text{Belastungsende}} \quad \text{versus} \quad H_1: \mu_{\text{Testbeginn}} > \mu_{\text{Belastungsende}}$$

Tabelle 23: Prüfung der Hypothese P1.c

Hyp. P1.c	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>N</i>	Diff.	<i>SD</i> Diff.	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Testbeginn	6.9	3.72						
Belastungsende	6.6	3.02	8	-0.2	1.92	-0.3624	7	0.6361

t-Test für abhängige Stichproben, einseitige Fragestellung.

Die Nullhypothese wird beibehalten.

Hypothese P1.d: Beim ersten Termin kommt in der Kontrollgruppe zu Neurodermitikern mit akuten Hautläsionen unter Belastungsbedingungen zu einer Erhöhung des Cortisolspiegels.

Die Hypothesen lauten:

$$H_0: \mu_{\text{Testbeginn}} \leq \mu_{\text{Belastungsende}} \quad \text{versus} \quad H_1: \mu_{\text{Testbeginn}} > \mu_{\text{Belastungsende}}$$

Tabelle 24: Prüfung der Hypothese P1.d

Hyp. P1.d	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>N</i>	Diff.	<i>SD</i> Diff.	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Testbeginn	6.3	1.81						
Belastungsende	5.9	1.77	8	-0.4	2.29	-0.5311	7	0.6941

t-Test für abhängige Stichproben, einseitige Fragestellung.

Die Nullhypothese wird beibehalten.

4.2 Post-hoc: systolischer Blutdruck 10 Minuten nach Ende der Belastung

Die Hypothesen einer deutlicheren Erhöhung des systolischen Blutdrucks werden auf den Zeitpunkt 10 Minuten nach Ende der Belastungsphase (also 20 Minuten nach Beginn der Belastung) angewandt.

Hypothese P2.a: Neurodermitiker im Intervall haben nach Ende der Belastung einen höheren systolischen Blutdrucks als hautgesunde Kontrollpersonen.

D.h. für den Zeitpunkt 10 Minuten nach Ende der Belastung wird geprüft:

$$H_0: AD_{\text{Intervall}} \leq HG_{\text{„Intervall“}} \quad \text{versus} \quad H_1: AD_{\text{Intervall}} > HG_{\text{„Intervall“}}$$

Tabelle 25: Prüfung der Hypothese P2.a

Hyp. 2.1.b	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>N</i>	Diff.	<i>SD</i> Diff.	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
AD Intervall	99.3	4.52						
HG „Intervall“	100.2	5.18	15	-0.94	7.70	-0.4734	14	0.3216

t-Test für abhängige Stichproben, einseitige Fragestellung.

Die Nullhypothese wird beibehalten.

Anlage A: Statistische Auswertung

Seite A18 von 18

Hypothese P2.b: Neurodermitiker mit akut entzündlichen Läsionen haben nach Ende der Belastung einen höheren systolischen Blutdruck als hautgesunde Kontrollpersonen.

D.h. für den Zeitpunkt 10 Minuten nach Ende der Belastung wird geprüft:

$$H_0: AD_{\text{akut}} \leq HG_{\text{„akut“}} \quad \text{versus} \quad H_1: AD_{\text{akut}} > HG_{\text{„akut“}}$$

Tabelle 26: Prüfung der Hypothese P2.b

Hyp. 2.1.c	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>N</i>	Diff.	<i>SD</i> Diff.	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
AD akut	106.9	7.39						
HG „akut“	101.2	9.76	15	5.72	12.35	1.7928	14	0.0473

t-Test für abhängige Stichproben, einseitige Fragestellung.

α -Adjustierung nach dem Bonferroni-Verfahren: Signifikanzentscheidung nur wenn $p < 0.025$ gilt. Die Nullhypothese wird beibehalten.

Hypothese P2.c: Neurodermitiker im Intervall unterscheiden sich hinsichtlich des systolischen Blutdrucks nach Ende der Belastung von Neurodermitikern mit akut entzündlichen Läsionen.

D.h. für den Zeitpunkt 10 Minuten nach Ende der Belastung wird geprüft:

$$H_0: AD_{\text{akut}} = AD_{\text{Intervall}} \quad \text{versus} \quad H_1: AD_{\text{akut}} \neq AD_{\text{Intervall}}$$

Tabelle 27: Prüfung der Hypothese P2.c

Hyp. 2.1.d	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>N</i>	Diff.	<i>SD</i> Diff.	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
AD Intervall	99.3	4.52						
AD akut	106.9	7.39	15	-7.61	8.56	-3.4464	14	0.0039

t-Test für abhängige Stichproben, zweiseitige Fragestellung (sys%.sta)

α -Adjustierung nach dem Bonferroni-Verfahren: Signifikanzentscheidung nur wenn $p < 0.025$ gilt. Die Nullhypothese wird abgelehnt.

Anlage B

Demographische Daten

Inhalt:

	Seite
1. Übersichtstabelle: Alter, Gewicht, Körpergröße der Neurodermitiker	3
2. Übersichtstabelle: Alter, Gewicht, Körpergröße der Kontrollgruppe	4
3. Diagnose nach den Kriterien von Hanifin und Rajka	5
4. SCORAD-Index beim Untersuchungstermin im entzündungsfreien Intervall	6
5. SCORAD-Index beim Untersuchungstermin bei akut entzündlichen Läsionen	7
6. Einzeltabellen je Proband	8 - 43

Anlage B: Demographische Daten

Seite B3 von 43

1. Übersichtstabelle: Alter, Gewicht, Körpergröße der Neurodermitiker

Proband Nr.	Geschlecht	Diff. zwischen den Terminen [Tage]	Alter [Jahre]	Gewicht [kg]	Größe [cm]
AD1	männlich	37	30	80	182
AD2	männlich	130	27	69	193
AD3	weiblich	70	37	50	160
AD4	weiblich	131	19	70	167
AD5	weiblich	--	30	63	170
AD6	weiblich	148	39	67	161
AD7	weiblich	77	31	55	166
AD8	weiblich	65	32	100	167
AD9	weiblich	7	18	65	174
AD10	weiblich	21	23	57	168
AD11	weiblich	141	21	63	163
AD12	weiblich	125	42	90	169
AD13	männlich	82	21	81	182
AD14	weiblich	77	41	63	162
AD15	weiblich	39	19	60	170
AD16	weiblich	67	29	55	165
AD17	männlich	27	33	108	178
AD18	weiblich	28	19	50	158
M	--	74.8	28.4	69.2	169.7
SD	--	45.68	8.01	16.55	9.07
Min.	--	7	18	50	158
Max.	--	148	42	108	193

M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Min. = Minimum; Max. = Maximum.

Anlage B: Demographische Daten

Seite B4 von 43

2. Übersichtstabelle: Alter, Gewicht, Körpergröße der Kontrollgruppe

Proband Nr.	Geschlecht	Diff. zwischen den Terminen [Tage]	Alter [Jahre]	Gewicht [kg]	Größe [cm]
HG1	männlich	27	27	95	185
HG2	männlich	86	39	90	169
HG3	weiblich	70	33	68	165
HG4	weiblich	133	37	54	172
HG5	weiblich	--	24	49	168
HG6	weiblich	148	39	49	160
HG7	weiblich	98	37	88	178
HG8	weiblich	89	30	74	165
HG9	weiblich	4	21	57	168
HG10	weiblich	43	41	65	170
HG11	weiblich	137	34	62	173
HG12	weiblich	107	19	60	176
HG13	männlich	71	34	85	186
HG14	weiblich	70	31	88	178
HG15	weiblich	51	37	75	168
HG16	weiblich	67	35	62	183
HG17	männlich	20	21	58	172
HG18	weiblich	29	43	68	175
M	--	73.5	32.3	69.3	172.8
SD	--	42.27	7.26	14.64	7.17
Min.	--	4	19	49	160
Max.	--	148	43	95	186

M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Min. = Minimum; Max. = Maximum.

Anlage B: Demographische Daten

3. Diagnose nach den Kriterien von Hanifin und Rajka (zutreffende angekreuzt)

Symptom	Proband Nr. AD -																	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Pruritus	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Typische Morphologie...	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x		x		x
Chronische / chronisch rezidiv. Dermatitis	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Atopie in der Eigen- oder Familienanamnese	x	x	x	x		x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x
Xerosis	x		x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Allergische Sofortreaktion (Typ I) der Haut	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x
Krankheitsausbruch im frühen Kindesalter	x	x	x	x	x	x	x		x	x					x	x	x	x
Disposition für unspezifische Dermatitis der Hände und Füße		x		x	x	x	x		x			x	x	x	x			x
Cheilitis		x	x	x	x	x	x		x	x		x		x	x	x	x	x
Infraorbitalfalte	x	x	x			x	x	x		x		x		x	x	x	x	x
Cataracta subcapsularis anterior																	x	
Blässe / Gesichtserthem							x	x	x	x			x		x	x		x
Halsfalten vorne	x		x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Unverträglichkeit gegenüber Wolle und Fettlösem	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Lebensmittelunverträglichkeit		x	x	x	x	x	x	x	x	x		x		x	x	x		x
Dermographismus albus / verzögertes Bläßwerden			x		x	x	x		x			x		x	x	x		x
Ichthyosis / verstärkte Handfurchung / Keratosis pilaris	x	x		x		x	x		x	x			x		x	x	x	
erhöhtes Serum - IgE*					x			x		x		x		x		x		
Disposition zu Hautinfektionen / gestörte zellständige Immunität			x		x		x	x					x	x		x		
Mamillenekzem					x				x	x							x	
Rezidivierende Konjunktivitis					x	x	x					x	x	x		x	x	
Keratokonius					x		x											
Dunkle Augenhöhlen	x				x												x	
Pityriasis alba					x		x							x	x			
Juckreiz nach Schwitzen		x	x	x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Perifollikuläre Akzentuierung					x				x	x			x					
Verlauf beeinflusst durch Umweltfaktoren	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
/ psychische Faktoren**	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

* Dieses Kriterium wurde nur erfragt, und nur dann angegeben, wenn der Proband es beantworten konnte.

** Dieses Kriterium wird nach Hanifin und Rajka nicht aufgesplittet.

Anlage B: Demographische Daten

Seite B6 von 43

4. SCORAD-Index beim Untersuchungstermin im entzündungsfreien Intervall

AD Nr.	A: Ausmaß	B: Intensität einzelner Symptome						C: Subjektive Symptome		SCORAD -Index
	[%]	1	2	3	4	5	6	J	S	
1*	29	1	1	0	1	2	0	8	0	31.3
2	1	0	0	0	0	1	2	0	0	10.7
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
5*	4	1	1	1	1	2	2	2	0	30.8
6	3	1	0	0	1	1	2	2	0	20.1
7	6	1	0	0	0	0	1	4	1	13.2
8	45	2	2	1	2	1	1	3	0	43.5
9	16	2	1	1	2	1	3	5	3	46.2
10*	10	2	2	0	1	0	1	5	6	34.0
11	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1.0
12	0.5	1	0	0	1	0	1	1	0	11.6
13	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1.0
14	2	1	1	1	1	0	2	5	0	26.4
15	2	2	2	0	0	0	1	0	0	17.9
16	2	1	0	0	2	1	2	5	0	26.4
17	0.5	1	0	1	1	0	1	5	0	19.1
18	2	1	1	0	1	0	0	4	2	16.9
M										16.9
SD										14.44
Min.										0
Max.										46.2

Min. = Minimum; Max. = Maximum. * Ausschluß aus der Analyse.

A: **Ausmaß** der Hautläsionen in % der Körperoberfläche

B: **Intensität** der Symptome (von 0 bis 3)

I = Erythem; II = Ödem- / Papelbildung; III = Nässen / Krustung;

IV = Excoriationen; V = Lichenifikation; VI = Hauttrockenheit in nicht-entzündeten Arealen.

C: **Subjektive Symptome** (von 0 bis 10): J = Juckreiz; S = Beeinträchtigung des Schlafs

Formel:
$$SCORAD - Index = \frac{A}{5} + \frac{7 * B}{2} + C$$

5. SCORAD-Index beim Untersuchungstermin bei akut entzündlichen Läsionen

AD Nr.	A:	B:						C:		SCORAD-Index
	Ausmaß	Intensität einzelner Symptome						Subjektive Symptome		
	[%]	I	II	III	IV	V	VI	J	S	
1*	29	2	2	2	3	1	1	9	5	58.3
2	12	2	2	0	0	3	3	3	0	40.4
3	10	1	2	1	0	1	2	7	4	37.5
4	4.5	1	1	1	1	3	3	7	0	42.9
5*	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
6	11	3	3	2	2	3	3	10	10	78.2
7	63	2	3	2	2	2	0	8	8	67.1
8	46	3	2	2	3	1	1	8	0	59.2
9	22	2	3	2	2	1	3	5	6	60.9
10*	9	2	3	1	1	3	2	8	10	61.8
11	0.5	0	1	1	0	1	1	4	0	18.1
12	1	2	2	1	3	1	1	5	1	41.2
13	6	1	0	0	0	1	0	3	3	14.2
14	30	2	2	2	2	0	1	8	1	46.5
15	8	3	3	3	1	2	2	10	2	62.6
16	6	2	1	2	1	2	2	5	1	42.2
17	18	2	3	3	3	3	1	7	2	65.1
18	4	2	2	1	2	0	1	7	4	39.8
M										47.7
SD										17.83
Min.										14.2
Max.										78.2

Min. = Minimum; Max. = Maximum. * Ausschluß aus der Analyse

A: Ausmaß der Hautläsionen in % der Körperoberfläche

B: Intensität der Symptome (von 0 bis 3)

I = Erythem; II = Ödem- / Papelbildung; III = Nässen / Krustung;

IV = Excoriationen; V = Lichenifikation; VI = Hauttrockenheit in nicht-entzündeten Arealen.

C: Subjektive Symptome (von 0 bis 10): J = Juckreiz; S = Beeinträchtigung des Schlafs

Formel:
$$SCORAD - Index = \frac{A}{5} + \frac{7 * B}{2} + C$$

Anlage B: Demographische Daten

Seite B8 von 43

6. Einzeltabellen je Proband

Proband Nr.: AD1		Datum der ersten Untersuchung: 30.08.1999
Screening Nr.: 31		
Alter:	30 Jahre	
Geschlecht:	männlich	
Körpergröße:	182 cm	
Gewicht:	80 kg	
Abweichungen im Bereich:	*	Genauere Bezeichnung:
Kopf, Augen, HNO**	2	Heuschnupfen
Atemwege	2	Asthma seit 1994
Herz-Kreislaufsystem	1	
Gastrointestinaltrakt	1	Darminfektion 1995
Leber	1	
Genitalbereich, Urologie	1	
Muskel- und Skelettsystem	1	Nase gebrochen 1990
Endokrinologie	1	
Neurologie	1	
Psychiatrie	2	leichte Depression
Allergien	2	Katzenhaar, Pollen, Hausstaubmilben
Hämatologie	1	
Dermatologie	2 / 3	AD seit 1986
Andere Abweichungen	2	Gürtelrose 1992, Wundrose 1991
Medikamente: keine		
Zweite Untersuchung am:		06.10.1999
Erkrankungen / Besonderheiten seit der ersten Untersuchung:	keine	
Änderung der Medikation:	keine	

* Zeitliche Einordnung zum Zeitpunkt des Einschlusses:

1 = keine Abweichung; 2 = in Anamnese; 3 = aktuell

** HNO = Hals-Nasen-Ohren

Anlage B: Demographische Daten

Seite B9 von 43

Proband Nr.: AD2	Datum der ersten Untersuchung: 30.08.1999	
Screening Nr.: 32		
Alter:	27 Jahre	
Geschlecht:	männlich	
Körpergröße:	193 cm	
Gewicht:	69 kg	
Abweichungen im Bereich:	*	Genaue Bezeichnung:
Kopf, Augen, HNO**	1	
Atemwege	1	
Herz-Kreislaufsystem	1	
Gastrointestinaltrakt	1	
Leber	1	
Genitalbereich, Urologie	1	
Muskel- und Skelettsystem	2	Patellarluxation 1990
Endokrinologie	1	
Neurologie	1	
Psychiatrie	1	
Allergien	2	Birke, Rhubinie
Hämatologie	1	
Dermatologie	2 / 3	AD seit Geburt
Andere Abweichungen	1	
Medikamente: keine		
Zweite Untersuchung am:	16.12.1999	
Erkrankungen / Besonderheiten seit der ersten Untersuchung:	keine	
Änderung der Medikation:	keine	

* Zeitliche Einordnung zum Zeitpunkt des Einschlusses:

1 = keine Abweichung; 2 = in Anamnese; 3 = aktuell

** HNO = Hals-Nasen-Ohren

Anlage B: Demographische Daten

Seite B10 von 43

Proband Nr.: AD3	Datum der ersten Untersuchung: 01.09.1999	
Screening Nr.: 33		
Alter:	37 Jahre	
Geschlecht:	weiblich	
Körpergröße:	160 cm	
Gewicht:	50 kg	
Abweichungen im Bereich:	*	Genauere Bezeichnung:
Kopf, Augen, HNO**	1	
Atemwege	1	
Herz-Kreislaufsystem	1	
Gastrointestinaltrakt	2	Candida albicans
Leber	1	
Genitalbereich, Urologie	1	
Muskel- und Skelettsystem	1	
Endokrinologie	1	
Neurologie	1	
Psychiatrie	1	
Allergien	2	Nickel, Duftstoffe
Hämatologie	1	
Dermatologie	2 / 3	AD seit früher Kindheit
Andere Abweichungen	1	
Medikamente:		
Cilest®: (Ethinylestradiol 0.035 mg, Norgestimat 0.25 mg) 1x1 täglich, „seit Jahren“ zur Kontrazeption.		
Zweite Untersuchung am:	10.11.1999	
Erkrankungen / Besonderheiten seit der ersten Untersuchung:	Erkältung (Husten), Behandlung siehe unten	
Änderung der Medikation:	Paracodin (Dihydrocodeinhydrogentartrat 10 mg) täglich vom 01.11.1999 bis 05.11.1999	

* Zeitliche Einordnung zum Zeitpunkt des Einschlusses:

1 = keine Abweichung; 2 = in Anamnese; 3 = aktuell

** HNO = Hals-Nasen-Ohren

Anlage B: Demographische Daten

Seite B11 von 43

Proband Nr.: AD4		Datum der ersten Untersuchung: 10.09.1999
Screening Nr.: 35		
Alter:	19 Jahre	
Geschlecht:	weiblich	
Körpergröße:	167 cm	
Gewicht:	70 kg	
Abweichungen im Bereich:	*	Genaue Bezeichnung:
Kopf, Augen, HNO**	2	Heuschnupfen, rezidiv. Sinusitis, evtl. allerg. Rhinitis
Atemwege	2	Lungenentzündung 1988; häufig Bronchitis
Herz-Kreislaufsystem	1	
Gastrointestinaltrakt	1	
Leber	1	
Genitalbereich, Urologie	1	
Muskel- und Skelettsystem	2	Bänderriß (Fußknöchel) 1994
Endokrinologie	1	
Neurologie	2	Migräne bis Frühjahr 1999 (Abitur)
Psychiatrie	2	Ängste 1994-96
Allergien	2	Nüsse, Pollen, Gräser, Hausstaub
Hämatologie	1	
Dermatologie	2 / 3	AD seit Geburt
Andere Abweichungen	1	
Medikamente: keine		
Zweite Untersuchung am:		19.01.2000
Erkrankungen / Besonderheiten seit der ersten Untersuchung:		keine
Änderung der Medikation:		keine

* Zeitliche Einordnung zum Zeitpunkt des Einschlusses:

1 = keine Abweichung; 2 = in Anamnese; 3 = aktuell

** HNO = Hals-Nasen-Ohren

Anlage B: Demographische Daten

Seite B12 von 43

Proband Nr.: AD5	Datum der ersten Untersuchung: 08.09.1999	
Screening Nr.: 36		
Alter:	30 Jahre	
Geschlecht:	weiblich	
Körpergröße:	170 cm	
Gewicht:	63 kg	
Abweichungen im Bereich:	*	Genaue Bezeichnung:
Kopf, Augen, HNO**	2	Heuschnupfen, Konjunktivitis 1997 und davor
Atemwege	1	
Herz-Kreislaufsystem	1	
Gastrointestinaltrakt	1	
Leber	1	
Genitalbereich, Urologie	1	
Muskel- und Skelettsystem	2	Armbruch 1970
Endokrinologie	1	
Neurologie	1	
Psychiatrie	1	
Allergien	2	rohes Gemüse, Paprika, Karotten, Äpfel, Paranüsse, Haselnüsse, Birkenpollen, Erlenpollen
Hämatologie	1	
Dermatologie	2 / 3	AD seit 1973
Andere Abweichungen	1	
Medikamente: keine		
Zweite Untersuchung am:	--	
Erkrankungen / Besonderheiten seit der ersten Untersuchung:	keine	
Änderung der Medikation:	keine	

* Zeitliche Einordnung zum Zeitpunkt des Einschlusses:

1 = keine Abweichung; 2 = in Anamnese; 3 = aktuell

** HNO = Hals-Nasen-Ohren

Anlage B: Demographische Daten

Seite B13 von 43

Proband Nr.: AD6	Datum der ersten Untersuchung: 22.09.1999	
Screening Nr.: 38		
Alter:	39 Jahre	
Geschlecht:	weiblich	
Körpergröße:	161 cm	
Gewicht:	67 kg	
Abweichungen im Bereich:	*	Genauere Bezeichnung:
Kopf, Augen, HNO**	2	rezidiv. Konjunktivitis
Atemwege	2	Asthma seit Kindheit
Herz-Kreislaufsystem	1	
Gastrointestinaltrakt	1	
Leber	1	
Genitalbereich, Urologie	1	
Muskel- und Skelettsystem	2	Handgelenk gebrochen 1997
Endokrinologie	1	
Neurologie	1	
Psychiatrie	1	
Allergien	2	Hunde, Katzen, Pollen, Gräser, Erdbeeren, Zitrusfrüchte, Hausstaubmilben, div. Nahrungsmittel, Fisch, Garneelen
Hämatologie	1	
Dermatologie	2 / 3	AD seit Kindheit
Andere Abweichungen	1	
Medikamente:		
Berotec®: (Fenoterol-HBr 100 µg/ 200 µg) Spray, bei Bedarf seit 1986 wegen Asthma		
Euphyllong®: (Theophyllin 500 mg) i.v. bei Bedarf seit 1986 wegen Asthma		
Zweite Untersuchung am:	17.02.2000	
Erkrankungen / Besonderheiten seit der ersten Untersuchung:	Tod des Vaters 12 / 1999	
Änderung der Medikation:	keine	

* Zeitliche Einordnung zum Zeitpunkt des Einschlusses:

1 = keine Abweichung; 2 = in Anamnese; 3 = aktuell

** HNO = Hals-Nasen-Ohren

Anlage B: Demographische Daten

Seite B14 von 43

Proband Nr.: AD7	Datum der ersten Untersuchung: 30.11.1999	
Screening Nr.: 39		
Alter:	31 Jahre	
Geschlecht:	weiblich	
Körpergröße:	166 cm	
Gewicht:	55 kg	
Abweichungen im Bereich:	*	Genaue Bezeichnung:
Kopf, Augen, HNO**	2	rezidiv. Konjunktivitis
Atemwege	1	
Herz-Kreislaufsystem	1	
Gastrointestinaltrakt	1	
Leber	1	
Genitalbereich, Urologie	1	
Muskel- und Skelettsystem	1	
Endokrinologie	1	
Neurologie	1	
Psychiatrie	1	
Allergien	2	Pollen, Nickel, div. Obstsorten, Äpfel, Orangen
Hämatologie	1	
Dermatologie	2 / 3	AD seit Geburt
Andere Abweichungen	2	Windpocken in Kindheit
Medikamente: keine		
Zweite Untersuchung am:	15.02.2000	
Erkrankungen / Besonderheiten seit der ersten Untersuchung:	keine	
Änderung der Medikation:	keine	

* Zeitliche Einordnung zum Zeitpunkt des Einschlusses:

1 = keine Abweichung; 2 = in Anamnese; 3 = aktuell

** HNO = Hals-Nasen-Ohren

Anlage B: Demographische Daten

Seite B15 von 43

Proband Nr.: AD8	Datum der ersten Untersuchung: 13.12.1999	
Screening Nr.: 40		
Alter:	32 Jahre	
Geschlecht:	weiblich	
Körpergröße:	167 cm	
Gewicht:	100 kg	
Abweichungen im Bereich:	*	Genaue Bezeichnung:
Kopf, Augen, HNO**	2	rezidiv. Sinusitis
Atemwege	1	
Herz-Kreislaufsystem	1	
Gastrointestinaltrakt	2	Blinddarm Op. 1974
Leber	1	
Genitalbereich, Urologie	1	
Muskel- und Skelettsystem	2	Handgelenk-Bruch 1980, Fingerbruch 1981, Abszeßspaltung Op. 1997
Endokrinologie	1	
Neurologie	1	
Psychiatrie	1	
Allergien	2	Sonnenallergie, Katzen, Hausstaub, Schimmelpilz, Tomaten, Zitrusfrüchte, Nickel
Hämatologie	1	
Dermatologie	2 / 3	AD seit Geburt
Andere Abweichungen	1	
Medikamente: keine		
Zweite Untersuchung am:	16.02.2000	
Erkrankungen / Besonderheiten seit der ersten Untersuchung:	keine	
Änderung der Medikation:	keine	

* Zeitliche Einordnung zum Zeitpunkt des Einschlusses:

1 = keine Abweichung; 2 = in Anamnese; 3 = aktuell

** HNO = Hals-Nasen-Ohren

Anlage B: Demographische Daten

Seite B16 von 43

Proband Nr.: AD9		Datum der ersten Untersuchung: 10.02.2000
Screening Nr.: 41(7)		
Alter:	18 Jahre	
Geschlecht:	weiblich	
Körpergröße:	174 cm	
Gewicht:	65 kg	
Abweichungen im Bereich:	*	Genaue Bezeichnung:
Kopf, Augen, HNO**	2	Heuschnupfen
Atemwege	1	
Herz-Kreislaufsystem	1	
Gastrointestinaltrakt	1	
Leber	1	
Genitalbereich, Urologie	1	
Muskel- und Skelettsystem	2	Bänderriß 1997 und 12/1999
Endokrinologie	1	
Neurologie	1	
Psychiatrie	1	
Allergien	2	Pollen, Zitrusfrüchte, Stein- und Kernobst, Nüsse, Soja, Hausstaubmilben, Imprägnierungsmittel, Parfüm
Hämatologie	1	
Dermatologie	2 / 3	AD seit Geburt
Andere Abweichungen	1	
Medikamente: keine		
Zweite Untersuchung am:		17.02.2000
Erkrankungen / Besonderheiten seit der ersten Untersuchung:		keine
Änderung der Medikation:		keine

* Zeitliche Einordnung zum Zeitpunkt des Einschlusses:

1 = keine Abweichung; 2 = in Anamnese; 3 = aktuell

** HNO = Hals-Nasen-Ohren

Anlage B: Demographische Daten

Seite B17 von 43

Proband Nr.: AD10		Datum der ersten Untersuchung: 23.02.2000
Screening Nr.: 43(8)		
Alter:	23 Jahre	
Geschlecht:	weiblich	
Körpergröße:	168 cm	
Gewicht:	57 kg	
Abweichungen im Bereich:	*	Genaue Bezeichnung:
Kopf, Augen, HNO**	2	Nasennebenhöhlenfensterung 1983
Atemwege	2	div. Lungenentzündungen in Kindheit, Asthma
Herz-Kreislaufsystem	2	Hypotonie
Gastrointestinaltrakt	2	Nierenbeckenentzündung 1993
Leber	1	
Genitalbereich, Urologie	1	
Muskel- und Skelettsystem	1	
Endokrinologie	1	
Neurologie	1	
Psychiatrie	1	
Allergien	2	Nickel, Fisch, Sulfonamide, Tierhaar, Hausstaubmilben, div. Pollen, Zitrusfrüchte, z.T. Milchprodukte, Haselnüsse
Hämatologie	1	
Dermatologie	2 / 3	AD seit 6. Lebensmonat
Andere Abweichungen	1	
Medikamente: keine		
Zweite Untersuchung am:	15.03.2000	
Erkrankungen / Besonderheiten seit der ersten Untersuchung:	keine	
Änderung der Medikation:	keine	

* Zeitliche Einordnung zum Zeitpunkt des Einschlusses:

1 = keine Abweichung; 2 = in Anamnese; 3 = aktuell

** HNO = Hals-Nasen-Ohren

Anlage B: Demographische Daten

Seite B18 von 43

Proband Nr.: AD11	Datum der ersten Untersuchung: 06.09.1999	
Screening Nr.: 4(34)		
Alter:	21 Jahre	
Geschlecht:	weiblich	
Körpergröße:	163 cm	
Gewicht:	63 kg	
Abweichungen im Bereich:	*	Genaue Bezeichnung:
Kopf, Augen, HNO**	1	
Atemwege	1	
Herz-Kreislaufsystem	1	
Gastrointestinaltrakt	1	
Leber	1	
Genitalbereich, Urologie	1	
Muskel- und Skelettsystem	2	Finger angebrochen 1988
Endokrinologie	1	
Neurologie	1	
Psychiatrie	1	
Allergien	2	Käse, Tomaten, Beifuß, Pollen, Hausstaub, Erdbeeren
Hämatologie	1	
Dermatologie	2 / 3	AD seit Geburt, Pilzinfektion vor einigen Jahren
Andere Abweichungen	1	
Medikamente:		
Valette®: (Ethinylestradiol 0.03 mg, Dienogest 2 mg) 1x1 täglich seit 1997 zur Kontrazeption		
Zweite Untersuchung am:	25.01.2000	
Erkrankungen / Besonderheiten seit der ersten Untersuchung:	keine	
Änderung der Medikation:	keine	

* Zeitliche Einordnung zum Zeitpunkt des Einschlusses:

1 = keine Abweichung; 2 = in Anamnese; 3 = aktuell

** HNO = Hals-Nasen-Ohren

Anlage B: Demographische Daten

Seite B19 von 43

Proband Nr.: AD12	Datum der ersten Untersuchung: 09.09.1999	
Screening Nr.: 5(37)		
Alter:	42 Jahre	
Geschlecht:	weiblich	
Körpergröße:	169 cm	
Gewicht:	90 kg	
Abweichungen im Bereich:	*	Genaue Bezeichnung:
Kopf, Augen, HNO**	2	rezidiv. Konjunktivitis
Atemwege	1	
Herz-Kreislaufsystem	1	
Gastrointestinaltrakt	1	
Leber	1	
Genitalbereich, Urologie	1	
Muskel- und Skelettsystem	2	Bandscheibenvorfall 1994 / 1996
Endokrinologie	1	
Neurologie	2	Migräne
Psychiatrie	1	
Allergien	2	Nickel
Hämatologie	1	
Dermatologie	2 / 3	AD seit 1980
Andere Abweichungen	1	
Medikamente:		
Paracetamol®: (Paracetamol 500 mg) bei Bedarf seit 1990 gegen Kopfschmerz		
Zweite Untersuchung am:	12.01.2000	
Erkrankungen / Besonderheiten seit der ersten Untersuchung:	unerwartet heftige Verschlechterung der AD Ende 11 / 1999 Behandlung siehe unten	
Änderung der Medikation:	Advantan Milch (Methylprednisolonaceponat 1 mg) 3x tägl. äußerlich vom 13.12.1999 bis zum 23.12.1999	

* Zeitliche Einordnung zum Zeitpunkt des Einschlusses:

1 = keine Abweichung; 2 = in Anamnese; 3 = aktuell

** HNO = Hals-Nasen-Ohren

Anlage B: Demographische Daten

Seite B20 von 43

Proband Nr.: AD13	Datum der ersten Untersuchung: 01.12.1999	
Screening Nr.: 10(42)		
Alter:	21 Jahre	
Geschlecht:	männlich	
Körpergröße:	182 cm	
Gewicht:	81 kg	
Abweichungen im Bereich:	*	Genaue Bezeichnung:
Kopf, Augen, HNO**	2	rezidiv. Otitis media, rezidiv. Tonsillitis, rezidiv. Konjunktivitis
Atemwege	1	
Herz-Kreislaufsystem	1	
Gastrointestinaltrakt	1	
Leber	1	
Genitalbereich, Urologie	1	
Muskel- und Skelettsystem	2	div. Sportunfälle (Knochenbrüche)
Endokrinologie	1	
Neurologie	1	
Psychiatrie	1	
Allergien	2	Milch, Nüsse, Apfel, Nickel
Hämatologie	1	
Dermatologie	2 / 3	AD seit Geburt
Andere Abweichungen	1	
Medikamente: keine		
Zweite Untersuchung am:	21.02.2000	
Erkrankungen / Besonderheiten seit der ersten Untersuchung:	keine	
Änderung der Medikation:	keine	

* Zeitliche Einordnung zum Zeitpunkt des Einschlusses:

1 = keine Abweichung; 2 = in Anamnese; 3 = aktuell

** HNO = Hals-Nasen-Ohren

Anlage B: Demographische Daten

Seite B21 von 43

Proband Nr.: AD14	Datum der ersten Untersuchung: 08.12.1999	
Screening Nr.: 1		
Alter:	41 Jahre	
Geschlecht:	weiblich	
Körpergröße:	162 cm	
Gewicht:	63 kg	
Abweichungen im Bereich:	*	Genaue Bezeichnung:
Kopf, Augen, HNO**	2	rezidiv. Konjunktivitis, Gesichtsrose 1995
Atemwege	1	
Herz-Kreislaufsystem	1	
Gastrointestinaltrakt	1	
Leber	1	
Genitalbereich, Urologie	2	rezidiv. Candida albicans
Muskel- und Skelettsystem	1	
Endokrinologie	1	
Neurologie	2	Migräne
Psychiatrie	1	
Allergien	2	Schimmelpilze, Nickel, Latex, Formaldehyd, Parfüm, Katzenhaar
Hämatologie	1	
Dermatologie	2 / 3	AD seit 14. Lebensjahr
Andere Abweichungen	1	
Medikamente: keine		
Zweite Untersuchung am:	23.02.2000	
Erkrankungen / Besonderheiten seit der ersten Untersuchung:	keine	
Änderung der Medikation:	keine	

* Zeitliche Einordnung zum Zeitpunkt des Einschlusses:

1 = keine Abweichung; 2 = in Anamnese; 3 = aktuell

** HNO = Hals-Nasen-Ohren

Anlage B: Demographische Daten

Seite B22 von 43

Proband Nr.: AD15	Datum der ersten Untersuchung: 14.12.1999	
Screening Nr.: 2		
Alter:	19 Jahre	
Geschlecht:	weiblich	
Körpergröße:	170 cm	
Gewicht:	60 kg	
Abweichungen im Bereich:	*	Genaue Bezeichnung:
Kopf, Augen, HNO**	2	rezidiv. Otitis media in Kindheit, rezidiv. Tonsillitis, Heuschnupfen
Atemwege	2	Asthma bronchiale, Lungenentzündung 1997
Herz-Kreislaufsystem	2	leichte Hypotonie
Gastrointestinaltrakt	1	
Leber	1	
Genitalbereich, Urologie	1	
Muskel- und Skelettsystem	2	Finger gebrochen 1990, Arm gebrochen 1992
Endokrinologie	1	
Neurologie	1	
Psychiatrie	1	
Allergien	2	Pollen (Birke, Erle, Haselnuß, Stroh), Apfel, Birne, Pflaume, Kirsche, Mirabellen, Erbsen, Hasel- und Walnüsse, Steinobst, Sultanol und Ditenate (Medikamente)
Hämatologie	1	
Dermatologie	2 / 3	AD seit Geburt
Andere Abweichungen	1	
Medikamente: keine		
Zweite Untersuchung am:	22.01.2000	
Erkrankungen / Besonderheiten seit der ersten Untersuchung:	keine	
Änderung der Medikation:	keine	

* Zeitliche Einordnung zum Zeitpunkt des Einschlusses:

1 = keine Abweichung; 2 = in Anamnese; 3 = aktuell

** HNO = Hals-Nasen-Ohren

Anlage B: Demographische Daten

Seite B23 von 43

Proband Nr.: AD16		Datum der ersten Untersuchung: 20.12.1999
Screening Nr.: 3		
Alter:	29 Jahre	
Geschlecht:	weiblich	
Körpergröße:	165 cm	
Gewicht:	55 kg	
Abweichungen im Bereich:	*	Genaue Bezeichnung:
Kopf, Augen, HNO**	2 / 3	angeb. grauer Star (3), Mumps 1975, chron. Konjunktivitis (3)
Atemwege	2	Bronchitis 1997
Herz-Kreislaufsystem	1	
Gastrointestinaltrakt	2	rezidiv. Gastritis
Leber	1	
Genitalbereich, Urologie	1	
Muskel- und Skelettsystem	2 / 3	Skoliose (3), Armbruch 1974, Knie-Unfall 1989
Endokrinologie	1	
Neurologie	1	
Psychiatrie	1	
Allergien	2	Ficus, Katzenhaar, Kaninchenhaar, Zitrusfrüchte
Hämatologie	1	
Dermatologie	2 / 3	AD seit 1972
Andere Abweichungen	2	Windpocken 1975, Herpes im Gesicht 1996
Medikamente: keine		
Zweite Untersuchung am:		28.02.2000
Erkrankungen / Besonderheiten seit der ersten Untersuchung:		keine
Änderung der Medikation:		keine

* Zeitliche Einordnung zum Zeitpunkt des Einschlusses:

1 = keine Abweichung; 2 = in Anamnese; 3 = aktuell

** HNO = Hals-Nasen-Ohren

Anlage B: Demographische Daten

Seite B24 von 43

Proband Nr.: AD17	Datum der ersten Untersuchung: 08.02.2000	
Screening Nr.: 6		
Alter:	33 Jahre	
Geschlecht:	männlich	
Körpergröße:	178 cm	
Gewicht:	108 kg	
Abweichungen im Bereich:	*	Genaue Bezeichnung:
Kopf, Augen, HNO**	2 / 3	rezidiv. Konjunktivitis
Atemwege	1	
Herz-Kreislaufsystem	2	Hypertonie
Gastrointestinaltrakt	2	Magen-Darm-Beschwerden
Leber	1	
Genitalbereich, Urologie	1	
Muskel- und Skelettsystem	2	Armbruch1997; 2 Bandscheibenvorfälle1999
Endokrinologie	1	
Neurologie	1	
Psychiatrie	1	
Allergien	2	Nüsse, Hausstaubmilben, Katzenhaar, Pollen
Hämatologie	1	
Dermatologie	2 / 3	AD seit 16. Lebensjahr
Andere Abweichungen	1	
Medikamente:		
Udrik®: (Trandolapril 0.5 mg/ 2 mg) 1x tägl. seit 1996 zur Blutdrucksenkung		
Claversal®: (Mesalazin 250 mg/ 500 mg) 2x1 tägl. seit 1998 wegen Magen-Darm-Beschwerden		
Zweite Untersuchung am:	06.03.2000	
Erkrankungen / Besonderheiten seit der ersten Untersuchung:	keine	
Änderung der Medikation:	keine	

* Zeitliche Einordnung zum Zeitpunkt des Einschlusses:

1 = keine Abweichung; 2 = in Anamnese; 3 = aktuell

** HNO = Hals-Nasen-Ohren

Anlage B: Demographische Daten

Seite B25 von 43

Proband Nr.: AD18	Datum der ersten Untersuchung: 01.03.2000	
Screening Nr.: 9		
Alter:	19 Jahre	
Geschlecht:	weiblich	
Körpergröße:	158 cm	
Gewicht:	50 kg	
Abweichungen im Bereich:	*	Genaue Bezeichnung:
Kopf, Augen, HNO**	2	Otitis media 1/2000
Atemwege	2	leichtes Asthma
Herz-Kreislaufsystem	1	
Gastrointestinaltrakt	1	
Leber	1	
Genitalbereich, Urologie	1	
Muskel- und Skelettsystem	1	
Endokrinologie	2	Struma
Neurologie	1	
Psychiatrie	1	
Allergien	1	
Hämatologie	1	
Dermatologie	2 / 3	AD seit 1. Lbj.
Andere Abweichungen	1	
Medikamente:		
Minisiston®: (Ethinylestradiol 0.03 mg, Levonorgestrel 0.125 mg) 1x1 täglich seit 1998 zur Kontrazeption		
Zweite Untersuchung am:	29.03.2000	
Erkrankungen / Besonderheiten seit der ersten Untersuchung:	keine	
Änderung der Medikation:	keine	

* Zeitliche Einordnung zum Zeitpunkt des Einschlusses:

1 = keine Abweichung; 2 = in Anamnese; 3 = aktuell

** HNO = Hals-Nasen-Ohren

Anlage B: Demographische Daten

Seite B26 von 43

Proband Nr.: HG1	Datum der ersten Untersuchung: 01.09.1999	
Screening Nr.: 31		
Alter:	27 Jahre	
Geschlecht:	männlich	
Körpergröße:	185 cm	
Gewicht:	95 kg	
Abweichungen im Bereich:	*	Genaue Bezeichnung:
Kopf, Augen, HNO**	1	
Atemwege	1	
Herz-Kreislaufsystem	1	
Gastrointestinaltrakt	1	
Leber	1	
Genitalbereich, Urologie	1	
Muskel- und Skelettsystem	1	
Endokrinologie	1	
Neurologie	1	
Psychiatrie	1	
Allergien	1	
Hämatologie	1	
Dermatologie	2	minimale Akne in der Jugend
Andere Abweichungen	1	
Medikamente: keine		
Zweite Untersuchung am:	06.10.1999	
Erkrankungen / Besonderheiten seit der ersten Untersuchung:	keine	
Änderung der Medikation:	keine	

* Zeitliche Einordnung zum Zeitpunkt des Einschlusses:

1 = keine Abweichung; 2 = in Anamnese; 3 = aktuell

** HNO = Hals-Nasen-Ohren

Anlage B: Demographische Daten

Seite B27 von 43

Proband Nr.: HG2	Datum der ersten Untersuchung: 20.09.1999	
Screening Nr.: 32		
Alter:	39 Jahre	
Geschlecht:	männlich	
Körpergröße:	169 cm	
Gewicht:	90 kg	
Abweichungen im Bereich:	*	Genaue Bezeichnung:
Kopf, Augen, HNO**	1	
Atemwege	1	
Herz-Kreislaufsystem	1	
Gastrointestinaltrakt	1	
Leber	1	
Genitalbereich, Urologie	1	
Muskel- und Skelettsystem	2	Ellenbogen-Bruch 1997
Endokrinologie	1	
Neurologie	2	Gehirnerschütterung 1979
Psychiatrie	1	
Allergien	1	
Hämatologie	1	
Dermatologie	1	
Andere Abweichungen	1	
Medikamente: keine		
Zweite Untersuchung am:	15.12.1999	
Erkrankungen / Besonderheiten seit der ersten Untersuchung:	keine	
Änderung der Medikation:	keine	

* Zeitliche Einordnung zum Zeitpunkt des Einschlusses:

1 = keine Abweichung; 2 = in Anamnese; 3 = aktuell

** HNO = Hals-Nasen-Ohren

Anlage B: Demographische Daten

Seite B28 von 43

Proband Nr.: HG3	Datum der ersten Untersuchung: 02.09.1999	
Screening Nr.: 33		
Alter:	33 Jahre	
Geschlecht:	weiblich	
Körpergröße:	165 cm	
Gewicht:	68 kg	
Abweichungen im Bereich:	*	Genaue Bezeichnung:
Kopf, Augen, HNO**	2	Nasennebenhöhlen seit Kindheit "problematisch"
Atemwege	1	
Herz-Kreislaufsystem	2	Hypotonie seit 1984
Gastrointestinaltrakt	1	
Leber	1	
Genitalbereich, Urologie	1	
Muskel- und Skelettsystem	2	Finger gebrochen 1991, Rippenbruch 1992
Endokrinologie	1	
Neurologie	2	Migräne seit 1982
Psychiatrie	2	gelegentliche Lähmungserscheinungen 1980 bis ca. 1990
Allergien	1	
Hämatologie	1	
Dermatologie	1	
Andere Abweichungen	1	
Medikamente:		
Effortil® plus Retardkapseln: ((±)-Etilefrin-HCl 25 mg, Dihydroergotaminmesilat 2.5 mg) bei Bedarf seit 1989 wegen Hypotonie		
Zweite Untersuchung am:	11.11.1999	
Erkrankungen / Besonderheiten seit der ersten Untersuchung:	Septum Op. 9/1999	
Änderung der Medikation:	keine	

* Zeitliche Einordnung zum Zeitpunkt des Einschlusses:

1 = keine Abweichung; 2 = in Anamnese; 3 = aktuell

** HNO = Hals-Nasen-Ohren

Anlage B: Demographische Daten

Seite B29 von 43

Proband Nr.: HG4	Datum der ersten Untersuchung: 22.09.1999	
Screening Nr.: 35		
Alter:	37 Jahre	
Geschlecht:	weiblich	
Körpergröße:	172 cm	
Gewicht:	54 kg	
Abweichungen im Bereich:	*	Genaue Bezeichnung:
Kopf, Augen, HNO**	2	Otitis media 1970
Atemwege	2	Lungenentzündung 1972 / 1994
Herz-Kreislaufsystem	1	
Gastrointestinaltrakt	1	
Leber	1	
Genitalbereich, Urologie	1	
Muskel- und Skelettsystem	1	
Endokrinologie	1	
Neurologie	2	Migräne
Psychiatrie	1	
Allergien	1	
Hämatologie	1	
Dermatologie	1	
Andere Abweichungen	1	
Medikamente: keine		
Zweite Untersuchung am:	02.02.2000	
Erkrankungen / Besonderheiten seit der ersten Untersuchung:	Okt. 99: 2 Kieferentzündungen (re. oben, re. unten), Zähne gezogen	
Änderung der Medikation:	keine	

* Zeitliche Einordnung zum Zeitpunkt des Einschlusses:

1 = keine Abweichung; 2 = in Anamnese; 3 = aktuell

** HNO = Hals-Nasen-Ohren

Anlage B: Demographische Daten

Seite B30 von 43

Proband Nr.: HG5	Datum der ersten Untersuchung: 27.09.1999	
Screening Nr.: 36		
Alter:	24 Jahre	
Geschlecht:	weiblich	
Körpergröße:	168 cm	
Gewicht:	49 kg	
Abweichungen im Bereich:	*	Genaue Bezeichnung:
Kopf, Augen, HNO**	2	Heuschnupfen seit 1991, Mandel Op. 1998
Atemwege	1	
Herz-Kreislaufsystem	1	
Gastrointestinaltrakt	2	Appendix Op. 1984
Leber	1	
Genitalbereich, Urologie	1	
Muskel- und Skelettsystem	2	Schienbein- und Wadenbeinbruch 1985
Endokrinologie	1	
Neurologie	1	
Psychiatrie	1	
Allergien	2	Hausstaub, div. Pollen
Hämatologie	1	
Dermatologie	1	
Andere Abweichungen	1	
Medikamente: keine		
Zweite Untersuchung am:	--	
Erkrankungen / Besonderheiten seit der ersten Untersuchung:	keine	
Änderung der Medikation:	keine	

* Zeitliche Einordnung zum Zeitpunkt des Einschlusses:

1 = keine Abweichung; 2 = in Anamnese; 3 = aktuell

** HNO = Hals-Nasen-Ohren

Anlage B: Demographische Daten

Seite B31 von 43

Proband Nr.: HG6	Datum der ersten Untersuchung: 27.09.1999	
Screening Nr.: 38		
Alter:	39 Jahre	
Geschlecht:	weiblich	
Körpergröße:	160 cm	
Gewicht:	49 kg	
Abweichungen im Bereich:	*	Genaue Bezeichnung:
Kopf, Augen, HNO**	2	Mandel Op. 1993
Atemwege	1	
Herz-Kreislaufsystem	1	
Gastrointestinaltrakt	2	Appendix Op. 1972
Leber	1	
Genitalbereich, Urologie	2	Unterleibszysten 1975 / 1978
Muskel- und Skelettsystem	1	
Endokrinologie	1	
Neurologie	1	
Psychiatrie	1	
Allergien	2	Nickelsulfat
Hämatologie	1	
Dermatologie	1	
Andere Abweichungen	1	
Medikamente:		
Paracetamol®: (Paracetamol 500 mg) bei Bedarf seit 1980 wegen Kopfschmerz / Regelschmerz		
Zweite Untersuchung am:	22.02.2000	
Erkrankungen / Besonderheiten seit der ersten Untersuchung:	keine	
Änderung der Medikation:	keine	

* Zeitliche Einordnung zum Zeitpunkt des Einschlusses:

1 = keine Abweichung; 2 = in Anamnese; 3 = aktuell

** HNO = Hals-Nasen-Ohren

Anlage B: Demographische Daten

Seite B32 von 43

Proband Nr.: HG7	Datum der ersten Untersuchung: 22.11.1999	
Screening Nr.: 39		
Alter:	37 Jahre	
Geschlecht:	weiblich	
Körpergröße:	178 cm	
Gewicht:	88 kg	
Abweichungen im Bereich:	*	Genaue Bezeichnung:
Kopf, Augen, HNO**	2	rezidiv. Angina
Atemwege	1	
Herz-Kreislaufsystem	1	
Gastrointestinaltrakt	1	
Leber	1	
Genitalbereich, Urologie	1	
Muskel- und Skelettsystem	2	Armbruch 1980
Endokrinologie	1	
Neurologie	1	
Psychiatrie	1	
Allergien	1	
Hämatologie	1	
Dermatologie	1	
Andere Abweichungen	1	
Medikamente: keine		
Zweite Untersuchung am:	28.02.2000	
Erkrankungen / Besonderheiten seit der ersten Untersuchung:	keine	
Änderung der Medikation:	keine	

* Zeitliche Einordnung zum Zeitpunkt des Einschlusses:

1 = keine Abweichung; 2 = in Anamnese; 3 = aktuell

** HNO = Hals-Nasen-Ohren

Anlage B: Demographische Daten

Seite B33 von 43

Proband Nr.: HG8	Datum der ersten Untersuchung: 25.11.1999	
Screening Nr.: 40		
Alter:	30 Jahre	
Geschlecht:	weiblich	
Körpergröße:	165 cm	
Gewicht:	74 kg	
Abweichungen im Bereich:	*	Genauere Bezeichnung:
Kopf, Augen, HNO**	2	Heuschnupfen, Mandel Op. 1992
Atemwege	2	rezidiv. Bronchitis
Herz-Kreislaufsystem	1	
Gastrointestinaltrakt	2	div. Magenschleimhautentzündungen
Leber	2	Tumor Op. 1996
Genitalbereich, Urologie	2	rezidiv. Zysten
Muskel- und Skelettsystem	2	Knie-Unfall 1990
Endokrinologie	1	
Neurologie	1	
Psychiatrie	1	
Allergien	2	div. Unverträglichkeiten (berufsbedingt), Pollenallergie
Hämatologie	1	
Dermatologie	2	Handekzem
Andere Abweichungen	1	
Medikamente: keine		
Zweite Untersuchung am:	22.02.2000	
Erkrankungen / Besonderheiten seit der ersten Untersuchung:	Bronchitis Anfang 1 / 2000; Otitis media Anfang 2 / 2000 Behandlung siehe unten	
Änderung der Medikation:	Antibiotikum, Name unbekannt, 3x1 täglich, vom 05.01.2000 bis 10.01.2000 Antibiotikum, Name unbekannt, 3x1 täglich, vom 03.02.2000 bis 08.02.2000	

* Zeitliche Einordnung zum Zeitpunkt des Einschlusses:

1 = keine Abweichung; 2 = in Anamnese; 3 = aktuell

** HNO = Hals-Nasen-Ohren

Anlage B: Demographische Daten

Seite B34 von 43

Proband Nr.: HG9	Datum der ersten Untersuchung: 14.02.2000	
Screening Nr.: 41(7)		
Alter:	21 Jahre	
Geschlecht:	weiblich	
Körpergröße:	168 cm	
Gewicht:	57 kg	
Abweichungen im Bereich:	*	Genaue Bezeichnung:
Kopf, Augen, HNO**	1	
Atemwege	1	
Herz-Kreislaufsystem	1	
Gastrointestinaltrakt	1	
Leber	1	
Genitalbereich, Urologie	1	
Muskel- und Skelettsystem	1	
Endokrinologie	1	
Neurologie	1	
Psychiatrie	1	
Allergien	1	
Hämatologie	1	
Dermatologie	1	
Andere Abweichungen	2	Windpocken in Kindheit
Medikamente:		
Valette®: (Ethinylestradiol 0.03 mg, Dienogest 2 mg) 1x1 täglich seit 1992 zur Kontrazeption		
Zweite Untersuchung am:	18.02.2000	
Erkrankungen / Besonderheiten seit der ersten Untersuchung:	keine	
Änderung der Medikation:	keine	

* Zeitliche Einordnung zum Zeitpunkt des Einschlusses:

1 = keine Abweichung; 2 = in Anamnese; 3 = aktuell

** HNO = Hals-Nasen-Ohren

Anlage B: Demographische Daten

Seite B35 von 43

Proband Nr.: HG10	Datum der ersten Untersuchung: 15.02.2000	
Screening Nr.: 43(8)		
Alter:	41 Jahre	
Geschlecht:	weiblich	
Körpergröße:	170 cm	
Gewicht:	65 kg	
Abweichungen im Bereich:	*	Genaue Bezeichnung:
Kopf, Augen, HNO**	1	
Atemwege	1	
Herz-Kreislaufsystem	1	
Gastrointestinaltrakt	1	
Leber	1	
Genitalbereich, Urologie	1	
Muskel- und Skelettsystem	2	Meniskus Op. 1993
Endokrinologie	1	
Neurologie	1	
Psychiatrie	1	
Allergien	1	
Hämatologie	1	
Dermatologie	1	
Andere Abweichungen	1	
Medikamente: keine		
Zweite Untersuchung am:	29.03.2000	
Erkrankungen / Besonderheiten seit der ersten Untersuchung:	keine	
Änderung der Medikation:	keine	

* Zeitliche Einordnung zum Zeitpunkt des Einschlusses:

1 = keine Abweichung; 2 = in Anamnese; 3 = aktuell

** HNO = Hals-Nasen-Ohren

Anlage B: Demographische Daten

Seite B36 von 43

Proband Nr.: HG11	Datum der ersten Untersuchung: 09.09.1999	
Screening Nr.: 4(34)		
Alter:	34 Jahre	
Geschlecht:	weiblich	
Körpergröße:	173 cm	
Gewicht:	62 kg	
Abweichungen im Bereich:	*	Genaue Bezeichnung:
Kopf, Augen, HNO**	2	Heuschnupfen
Atemwege	1	
Herz-Kreislaufsystem	2	Hypotonie seit 1998
Gastrointestinaltrakt	1	
Leber	1	
Genitalbereich, Urologie	1	
Muskel- und Skelettsystem	1	
Endokrinologie	1	
Neurologie	1	
Psychiatrie	1	
Allergien	2	Katzen, Pferde, Heu, Pollen
Hämatologie	1	
Dermatologie	1	
Andere Abweichungen	1	
Medikamente:		
Diane®: (Cyproteronacetat 2 mg, Ethinylestradiol 0.035 mg) 1x1tägl. seit 10.08.1999 zur Kontrazeption		
Zweite Untersuchung am:	24.01.2000	
Erkrankungen / Besonderheiten seit der ersten Untersuchung:	keine	
Änderung der Medikation:	keine	

* Zeitliche Einordnung zum Zeitpunkt des Einschlusses:

1 = keine Abweichung; 2 = in Anamnese; 3 = aktuell

** HNO = Hals-Nasen-Ohren

Anlage B: Demographische Daten

Seite B37 von 43

Proband Nr.: HG12	Datum der ersten Untersuchung: 28.09.1999	
Screening Nr.: 5(37)		
Alter:	19 Jahre	
Geschlecht:	weiblich	
Körpergröße:	176 cm	
Gewicht:	60 kg	
Abweichungen im Bereich:	*	Genaue Bezeichnung:
Kopf, Augen, HNO**	2	Otitis media 1989
Atemwege	1	
Herz-Kreislaufsystem	1	
Gastrointestinaltrakt	1	
Leber	1	
Genitalbereich, Urologie	1	
Muskel- und Skelettsystem	2	Leistenbruch bds. 1984, Fingerbruch 1990
Endokrinologie	1	
Neurologie	1	
Psychiatrie	1	
Allergien	1	
Hämatologie	1	
Dermatologie	2	Akne in Pubertät
Andere Abweichungen	1	
Medikamente: Neoeumonin®: (Ethinylestradiol 0.05 mg, Chlormadinonacetat 1 mg) 1x1 tägl. seit 1998 zur Kontrazeption		
Zweite Untersuchung am:	13.01.2000	
Erkrankungen / Besonderheiten seit der ersten Untersuchung:	beginnende Kehlkopfentzündung 12 / 1999 Behandlung siehe unten	
Änderung der Medikation:	Proteozym (Bromelaine 45 mg) 3x1 tägl. vom 12.12.1999 bis 19.12.1999	

* Zeitliche Einordnung zum Zeitpunkt des Einschlusses:

1 = keine Abweichung; 2 = in Anamnese; 3 = aktuell

** HNO = Hals-Nasen-Ohren

Anlage B: Demographische Daten

Seite B38 von 43

Proband Nr.: HG13	Datum der ersten Untersuchung: 08.12.1999	
Screening Nr.: 10(42)		
Alter:	34 Jahre	
Geschlecht:	männlich	
Körpergröße:	186 cm	
Gewicht:	85 kg	
Abweichungen im Bereich:	*	Genaue Bezeichnung:
Kopf, Augen, HNO**	2 / 3	rezidiv. Tonsillitis (2), leichter Schnupfen mit etwas kratzigem Hals (3)
Atemwege	1	
Herz-Kreislaufsystem	1	
Gastrointestinaltrakt	1	
Leber	1	
Genitalbereich, Urologie	1	
Muskel- und Skelettsystem	2	Nase gebrochen 1979
Endokrinologie	1	
Neurologie	1	
Psychiatrie	1	
Allergien	1	
Hämatologie	1	
Dermatologie	1	
Andere Abweichungen	1	
Medikamente: keine		
Zweite Untersuchung am:	17.02.2000	
Erkrankungen / Besonderheiten seit der ersten Untersuchung:	keine	
Änderung der Medikation:	keine	

* Zeitliche Einordnung zum Zeitpunkt des Einschlusses:

1 = keine Abweichung; 2 = in Anamnese; 3 = aktuell

** HNO = Hals-Nasen-Ohren

Anlage B: Demographische Daten

Seite B39 von 43

Proband Nr.: HG14	Datum der ersten Untersuchung: 13.12.1999	
Screening Nr.: 1		
Alter:	31 Jahre	
Geschlecht:	weiblich	
Körpergröße:	178 cm	
Gewicht:	88 kg	
Abweichungen im Bereich:	*	Genaue Bezeichnung:
Kopf, Augen, HNO**	1	
Atemwege	1	
Herz-Kreislaufsystem	1	
Gastrointestinaltrakt	1	
Leber	1	
Genitalbereich, Urologie	1	
Muskel- und Skelettsystem	2	Armbruch 1975 /1981, Finger gebrochen 1997
Endokrinologie	1	
Neurologie	1	
Psychiatrie	2	gelegentlich depr. Verstimmungen
Allergien	1	
Hämatologie	1	
Dermatologie	1	
Andere Abweichungen	1	
Medikamente: keine		
Zweite Untersuchung am:	21.02.2000	
Erkrankungen / Besonderheiten seit der ersten Untersuchung:	keine	
Änderung der Medikation:	keine	

* Zeitliche Einordnung zum Zeitpunkt des Einschlusses:

1 = keine Abweichung; 2 = in Anamnese; 3 = aktuell

** HNO = Hals-Nasen-Ohren

Anlage B: Demographische Daten

Seite B40 von 43

Proband Nr.: HG15		Datum der ersten Untersuchung: 29.11.1999
Screening Nr.: 2		
Alter:	37 Jahre	
Geschlecht:	weiblich	
Körpergröße:	168 cm	
Gewicht:	75 kg	
Abweichungen im Bereich:	*	Genaue Bezeichnung:
Kopf, Augen, HNO**	1	
Atemwege	1	
Herz-Kreislaufsystem	1	
Gastrointestinaltrakt	1	
Leber	1	
Genitalbereich, Urologie	1	
Muskel- und Skelettsystem	2 / 3	Osteoporose seit 1996
Endokrinologie	1	
Neurologie	1	
Psychiatrie	1	
Allergien	2	Nickel
Hämatologie	1	
Dermatologie	1	
Andere Abweichungen	1	
Medikamente: keine		
Zweite Untersuchung am:		19.01.2000
Erkrankungen / Besonderheiten seit der ersten Untersuchung:		keine
Änderung der Medikation:		keine

* Zeitliche Einordnung zum Zeitpunkt des Einschlusses:

1 = keine Abweichung; 2 = in Anamnese; 3 = aktuell

** HNO = Hals-Nasen-Ohren

Anlage B: Demographische Daten

Seite B41 von 43

Proband Nr.: HG16		Datum der ersten Untersuchung: 20.12.1999
Screening Nr.: 3		
Alter:	35 Jahre	
Geschlecht:	weiblich	
Körpergröße:	183 cm	
Gewicht:	62 kg	
Abweichungen im Bereich:	*	Genaue Bezeichnung:
Kopf, Augen, HNO**	2	Tonsillektomie 1985
Atemwege	1	
Herz-Kreislaufsystem	1	
Gastrointestinaltrakt	1	
Leber	1	
Genitalbereich, Urologie	1	
Muskel- und Skelettsystem	2	Armbruch 1967, Schlüsselbeinbruch 1969, Beinbruch 1977
Endokrinologie	1	
Neurologie	2	Migräne bis 1996
Psychiatrie	1	
Allergien	1	
Hämatologie	1	
Dermatologie	1	
Andere Abweichungen	1	
Medikamente: keine		
Zweite Untersuchung am:	25.02.2000	
Erkrankungen / Besonderheiten seit der ersten Untersuchung:	keine	
Änderung der Medikation:	keine	

* Zeitliche Einordnung zum Zeitpunkt des Einschlusses:

1 = keine Abweichung; 2 = in Anamnese; 3 = aktuell

** HNO = Hals-Nasen-Ohren

Anlage B: Demographische Daten

Seite B42 von 43

Proband Nr.: HG17		Datum der ersten Untersuchung: 22.02.2000
Screening Nr.: 6		
Alter: 21 Jahre		
Geschlecht: männlich		
Körpergröße: 172 cm		
Gewicht: 58 kg		
Abweichungen im Bereich:	*	Genaue Bezeichnung:
Kopf, Augen, HNO**	1	
Atemwege	2	Lungenentzündung 1995
Herz-Kreislaufsystem	1	
Gastrointestinaltrakt	1	
Leber	1	
Genitalbereich, Urologie	1	
Muskel- und Skelettsystem	2	Armbruch 1995
Endokrinologie	1	
Neurologie	1	
Psychiatrie	1	
Allergien	2	Nickel, Krabben, Mandarinen, Kokosnüsse, Insektenstiche
Hämatologie	1	
Dermatologie	1	
Andere Abweichungen	2	Pfeiffersches Fieber 11/99
Medikamente: keine		
Zweite Untersuchung am:		06.03.2000
Erkrankungen / Besonderheiten seit der ersten Untersuchung:		keine
Änderung der Medikation:		keine

* Zeitliche Einordnung zum Zeitpunkt des Einschlusses:

1 = keine Abweichung; 2 = in Anamnese; 3 = aktuell

** HNO = Hals-Nasen-Ohren

Anlage B: Demographische Daten

Seite B43 von 43

Proband Nr.: HG18		Datum der ersten Untersuchung: 16.02.2000
Screening Nr.: 9		
Alter: 43 Jahre		
Geschlecht: weiblich		
Körpergröße: 175 cm		
Gewicht: 68 kg		
Abweichungen im Bereich:	*	Genaue Bezeichnung:
Kopf, Augen, HNO**	2 / 3	Hörsturz 1999, Tinnitus seit 1999
Atemwege	1	
Herz-Kreislaufsystem	1	
Gastrointestinaltrakt	1	
Leber	1	
Genitalbereich, Urologie	1	
Muskel- und Skelettsystem	1	
Endokrinologie	1	
Neurologie	2	Migräne seit 1995
Psychiatrie	1	
Allergien	1	
Hämatologie	1	
Dermatologie	1	
Andere Abweichungen	1	
Medikamente: keine		
Zweite Untersuchung am:		16.03.2000
Erkrankungen / Besonderheiten seit der ersten Untersuchung:		keine
Änderung der Medikation:		keine

* Zeitliche Einordnung zum Zeitpunkt des Einschlusses:

1 = keine Abweichung; 2 = in Anamnese; 3 = aktuell

** HNO = Hals-Nasen-Ohren

Hiermit erkläre ich an Eides statt, daß die vorliegende Arbeit, abgesehen von der Beratung durch meine akademischen Lehrer, nach Inhalt und Form meine eigene Arbeit darstellt.

Sabine Bielfeldt

Lebenslauf Sabine Bielfeldt (Arlt)

Geburtsort: Homburg /Saar
Geburtstag: 23.12.1962
Familienstand: verheiratet seit 3.11.94
Nationalität: Österreich
wohnhaf: Ostdeutsche Straße 33 in 22844 Norderstedt

Schulbildung:

08.1969 - 11.1972 Klaus-Groth-Schule in Husum
11.1972 - 09.1973 Katholischen Grundschule in Morsbach
09.1973 - 08.1975 Kopernikusgymnasiums in Wissen
09.1975 - 08.1979 Elsa Brandström Schule (Gymnasium) in Elmshorn
09.1979 - 06.1982 Bismarckschule (Gymnasium) in Elmshorn
12.6.1982 Erlangung der Allgemeinen Hochschulreife

Berufsausbildung:

10.1982 - 09.1985 Studium der Slawistik in Hamburg, ohne Abschluß
10.1985 - 09.1987 Grundstudium der Psychologie an der Universität Bielefeld
16.9.1987 Erhalt des Vordiploms
10.1987 - 10.1990 Studium der Psychologie an der Universität Göttingen
11.10.1990 Abschluß des Studiums mit der Gesamtnote "sehr gut"
1995 - 1998 Aufbaustudium: „Psychotherapie mit dem Schwerpunkt Verhaltenstherapie“ - Abschluß mit Zertifikat
seit 13.10.98 Studium an der Universität Kiel
01.01.1999 Approbation als Psychologische Psychotherapeutin

Berufstätigkeit:

03.02.1991 - 30.04.1994 Ganztätigkeit in der Erziehungsberatungsstelle des Landkreises Holzminden
01.05.1994 - 30.04.1995 Ganztätigkeit in der Medizinisch Psychosomatischen Klinik Bad Bramstedt
01.06.1994 - 01.06.1997 Freiberufliche Beschäftigung als Auditorin Klinischer Prüfungen bei der Firma BioSkin
01.09.1995 - 31.03.1997 Tätigkeit in der Brücke Elmshorn e.V.
01.04.1997 - 30.04.1997 Tätigkeit in der Städtischen Klinik Elmshorn
seit 15.07.1997 Tätigkeit in der Firma BioSkin in Hamburg (vollzeit)

Stand: 08. Januar 2001

Norderstedt, den 08. Januar 2001