

Aus dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie

Direktor: Prof. Dr. Dr. Martin E. Keck

**Immunparameter bei remittiert depressiven und
gesunden Probanden unter Berücksichtigung der
Reaktion auf die Exposition mit psychosozialen
Stressoren**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Maximilian Poidinger

aus Freising

2015

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. Florian Holsboer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Norbert Müller
Prof. Dr. Peter Falkai
Prof. Dr. Günter Schlimok
Prof. Dr. Manfred Fichter

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. phil. Marcus Ising
Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 12.11.2015

für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	7
Abkürzungsverzeichnis	9
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	11
1 Einleitung	12
2 Theoretischer Hintergrund und Stand der Forschung	14
2.1 Stress	14
2.1.1 Physiologie der Stressreaktion	14
2.1.2 Der „Trier Social Stress Test“ (TSST) als Verfahren zur Stressinduktion	16
2.2 Depression	17
2.2.1 Allgemeine Informationen	17
2.2.2 Pathogenese der Depression: Die Glucocorticoid-Rezeptor-Theorie	17
2.2.3 Depression und psychosozialer Stress	18
2.3 Immunsystem	20
2.3.1 Grundlagen zur Immunreaktion	20
2.3.2 Aufgaben der Zytokine	21
2.4 Stress und Immunsystem	22
2.4.1 Zusammenspiel zwischen Stresshormon- und Immunsystem	22
2.4.2 Aktivierung des Immunsystems durch psychosozialen Stress	23
2.4.3 Interaktion zwischen Stresshormon- und Immunsystem bei der Exposition mit psychosozialen Stressoren	24
2.4.4 Chronischer Stress und Immunsystem	25
2.5 Stress, Depression und Immunsystem	25
2.5.1 Hinweise für den Zusammenhang zwischen Depression und Immunsystem	25
2.5.2 Unterschiede zwischen Gesunden und Depressiven in der Immunreaktion auf psychosoziale Stressoren	27
2.5.3 Mechanismen der Depressionsauslösung durch das Immunsystem	28
2.5.3.1 Der circulus vitiosus zwischen Stresshormon- und Immunsystem	28
2.5.3.2 Der direkte Beitrag der Zytokine	29
2.6 Zusammenfassung	30

3 Fragestellung und Hypothesen	31
3.1 Hypothesen zu basalen Zytokinwerten	31
3.2 Hypothesen zur Immunantwort auf die Exposition mit psychosozialen Stressoren.....	32
4 Methodik.....	34
4.1 Stichprobe	34
4.2 Vorgespräch	36
4.3 Untersuchungstag.....	37
4.3.1 Ablauf der Untersuchung	37
4.3.2 Blutentnahmen	39
4.3.3 Ausgewertete Fragebögen.....	41
4.3.4 Herzfrequenzbestimmung	42
4.4 Konzentrationsbestimmungen von Zytokinen und Hormonen	42
4.5 Statistische Auswertung.....	44
5 Ergebnisse.....	47
5.1 Deskriptive Statistik.....	47
5.2 Stressreaktion auf den TSST.....	49
5.2.1 Reaktion des SAM-Systems.....	49
5.2.2 Reaktion des HPA-Systems	50
5.2.3 Subjektive Stressreaktion	51
5.3 Ergebnisse zu basalen Zytokinwerten.....	52
5.3.1. Korrelation mit subjektiv erlebtem chronischen Stress.....	52
5.3.2 Korrelation mit dem Ausmaß einer akuten depressiven Symptomatik im subklinischen Bereich	53
5.3.3 Vergleich zwischen remittiert depressiven und gesunden Probanden	54
5.4 Ergebnisse in der Immunantwort auf die Exposition mit psychosozialen Stressoren.....	55
5.4.1 Interleukin-6.....	55
5.4.1.1 Rein deskriptive Beschreibung der Kurvenverläufe der Subgruppen	55
5.4.1.2 Vergleich zwischen remittiert Depressiven und Kontrollen.....	56
5.4.1.3 Vergleich zwischen Cortisol- High- und Low Respondern.....	57
5.4.1.4 Wechselwirkungseffekte	57

5.4.2 Tumornekrosefaktor- α	58
5.4.2.1 Rein deskriptive Beschreibung der Kurvenverläufe der Subgruppen	58
5.4.2.2 Vergleich zwischen remittiert Depressiven und Kontrollen.....	59
5.4.2.3 Vergleich zwischen Cortisol- High- und Low Respondern.....	59
5.4.2.4 Wechselwirkungseffekte	60
5.4.3 Interleukin-10	60
5.4.3.1 Rein deskriptive Beschreibung der Kurvenverläufe der Subgruppen	60
5.4.3.2 Vergleich zwischen remittiert Depressiven und Kontrollen.....	61
5.4.3.3 Vergleich zwischen Cortisol- High- und Low Respondern.....	61
5.4.3.4 Wechselwirkungseffekte	62
6 Diskussion	63
6.1 Überblick	63
6.2 Analyse der Stressreaktion auf den TSST	63
6.3 Untersuchungen zu basalen Zytokinwerten	64
6.3.1 Korrelation mit subjektiv erlebtem chronischen Stress.....	64
6.3.2 Korrelation mit dem Ausmaß einer akuten depressiven Symptomatik im subklinischen Bereich	67
6.3.3 Vergleich von remittiert depressiven und gesunden Probanden	68
6.4 Untersuchungen zur Immunantwort auf die Exposition mit psychosozialen Stressoren.....	72
6.4.1 Vergleich zwischen remittiert depressiven und gesunden Probanden	72
6.4.2 Überprüfung des Zusammenhangs mit dem Ausmaß der Cortisol-Stressreaktion	74
6.4.3 Überprüfung von Wechselwirkungseffekten	77
6.5 Limitationen.....	78
6.6 Schlussfolgerung und Ausblick	80
Literaturverzeichnis.....	82
Anhang	95
Eidesstattliche Versicherung.....	98

Zusammenfassung

Eine veränderte Aktivität des Immunsystems spielt neben einer gestörten Stresshormonregulation eine maßgebliche Rolle in der Pathogenese der Depression, wobei beide Systeme in einem engen Zusammenhang stehen. Ein eingehenderes Verständnis der Rolle des Immunsystems in der Entstehung und Aufrechterhaltung depressiver Erkrankungen ist von großer Bedeutung, um die Möglichkeiten der Therapie und Prävention zu verbessern. Akut depressive Patienten zeigen Zeichen einer erhöhten Immunaktivität und es sind eine Reihe von molekularen Mechanismen bekannt, die den Zusammenhang zwischen einer erhöhten Immunaktivität und dem Entstehen einer Depression erklären. Des Weiteren weiß man, dass akut depressive Patienten auf die Exposition mit psychosozialen Stressoren mit einer überschießenden Immunantwort reagieren, was eine Brücke zum gut untersuchten Phänomen der pathologischen Stressreaktion auf der Ebene des Stresshormonsystems depressiver Patienten schlägt. Unklar hingegen ist bisher, inwieweit sich diese Ergebnisse auf remittierte, ehemals depressive Probanden übertragen lassen können.

Darüber hinaus gibt es Evidenz dafür, dass Personen, die unter dem objektiv erfassbaren Einfluss von chronischem Stress leiden, eine erhöhte Immunaktivität aufweisen und einem erhöhten Depressionsrisiko ausgesetzt sind. Studien zum Zusammenhang zwischen dem Ausmaß eines subjektiv empfundenem chronischen Stresses ohne objektivierbare äußere Faktoren und der Immunaktivität gibt es bisher jedoch nicht.

Im Rahmen unserer Studie wurden die Serumwerte der Zytokine Interleukin-6, Tumornekrosefaktor- α und Interleukin-10 von 71 Probanden aus einer epidemiologischen Stichprobe als Marker für die Immunaktivität sowohl in Ruhebedingungen als auch nach der Durchführung eines psychosozialen Stresstests bestimmt.

Dabei stellte sich heraus, dass remittiert depressive Probanden erhöhte Basalspiegel des pro-inflammatorischen Zytokins IL-6 aufwiesen, dieser Unterschied aber nach der Durchführung des psychosozialen Stresstests verschwand. Dafür wurde bei den Messungen nach der Durchführung des Stresstests eine deutliche Korrelation zwischen dem Ausmaß der Reaktion des Stresshormonsystems und dem Ausmaß der Immunreaktion sowohl bei remittiert depressiven als auch bei gesunden Probanden festgestellt. Die vorliegende Dissertation liefert damit die Erkenntnis, dass sich eine erhöhte Immunaktivität nicht nur bei akut depressiven Probanden findet, sondern sie auch im remittierten Zustand, zumindest unter Ruhebedingungen, bestehen bleibt.

Des Weiteren wurde eine positive Korrelation zwischen dem Ausmaß des subjektiv empfundenen chronischen Stresses der Probanden und der Basalspiegel der Zytokine IL-6 und IL-10 festgestellt. Ebenfalls positiv korrelierten die Basalspiegel von IL-6 und IL-10 mit dem Ausmaß einer akuten depressiven Symptomatik im subklinischen Bereich. Diese Ergebnisse untermauern die essentielle Bedeutung des Immunsystems im Zusammenhang mit der Stressreaktion und dem Erleben einer depressiven Symptomatik.

Weiterführende Studien zur Rolle des Immunsystems in der Pathogenese der Depression sind unerlässlich, insbesondere das Zytokin IL-6 wurde im Rahmen dieser Dissertation als interessanter Marker identifiziert.

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AUC	Area under the curve
AVP	Arginin-Vasopressin
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BMI	Body-Mass-Index
BSKE	Befindlichkeitsskalierung nach Kategorien von Eigenschaftswörtern
CRH	Corticotropin-releasing Hormone
CRP	C-reaktives Protein
CSF	Cerebrospinal fluid, Liquor cerebrospinalis
Dex	Dexamethason
DNA	Deoxyribonucleic acid, Desoxyribonukleinsäure
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4. Revision)
EDSP	Early Developmental Stages of Psychopathology
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
GR	Glucocorticoidrezeptor
GRE	Glucocorticoide Responsive Element
HPA	Hypothalamic-pituitary-adrenocortical, hypothalamisch-hypophysär-adrenocortical
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems (10. Revision)
IL	Interleukin
K-EDTA	Kalium-Ethylendiamintetraacetat
KYN	Kynurenin
LPS	Lipopolysaccharid
M-CIDI	Munich-Composite International diagnostic Interview
MD	Major Depression

MR	Mineralocorticoidrezeptor
mRNA	Messenger-ribonucleid acid, Boten-Ribonukleinsäure
NaCl	Natriumchlorid
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drugs, Nichtsteroidales Antiphlogistikum
NF- κ B	Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
RD	Remittierte Depression
SAM	Sympathetic-adreno-medullary, sympathisch-adrenerg-medullär
SSCS	Screening-Skala zum chronischen Stress
SS(N)RI	Selective Serotonin (Noradrenalin) Reuptake Inhibitor, Selektiver Serotonin-(Noradrenalin)-Wiederaufnahmehemmer
TICS	Trierer Inventar zum chronischen Stress
TNF	Tumornekrosefaktor
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
TSST	Trier Social Stress Test

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

- Abb. 1: Der Regelkreis der HPA-Achse (S. 15)
- Abb. 2: Vergleich des Serum-Cortisols von depressiven Patienten mit gesunden Kontrollen vor und nach psychosozialem Stress (S. 19)
- Abb. 3: Darstellung der Interaktion zwischen HPA-Achse und Immunsystem (S. 23)
- Abb. 4: Mechanismen der direkten Depressionsauslösung durch das Immunsystem (S.30)
- Abb. 5: Schematischer Ablauf der Untersuchung (S. 44)
- Tab. 1: Deskriptive Statistik der Stichprobe (S. 47 f.)
- Abb. 6: Verlauf der Herzraten während der Untersuchung (S. 49)
- Abb. 7: Verlauf der Serum-ACTH- Werte während der Untersuchung (S. 50)
- Abb. 8: Verlauf der Serum-Cortisol- Werte während der Untersuchung (S. 51)
- Abb. 9: Verlauf der subjektiven Stressreaktion während der Untersuchung (S. 52)
- Abb. 10: Vergleich der durchschnittlichen Punktzahlen im TICS, Kategorie SSCS zwischen RD-Probanden und Kontrollen (S. 53)
- Abb. 11: Vergleich der durchschnittlichen Punktzahlen im BDI-II zwischen RD-Probanden und Kontrollen (S. 53)
- Abb. 12: Vergleich der Zytokin-Basalwerte zwischen RD-Probanden und Kontrollen (S.54)
- Abb. 13: Verlauf der Serumwerte von IL-6 (S. 56)
- Abb. 14: Vergleich der Serumwerte von IL-6 zwischen RD-Probanden und Kontrollen (S. 56)
- Abb. 15: Vergleich der Serumwerte von IL-6 zwischen Cortisol- *High-* und *Low Respondern* (S.57)
- Abb. 16: Verlauf der Serumwerte von TNF- α (S. 59)
- Abb. 17: Verlauf der Serumwerte von IL-10 (S. 61)
- Abb. 18: Vergleich der Serumwerte von IL-10 zwischen Cortisol- *High-* und *Low Respondern* (S. 62)

1 Einleitung

Depression ist eine Stresserkrankung. Dauerhafter und übermäßiger psychosozialer Stress kann bei entsprechender genetischer Disposition zum Ausbruch der Erkrankung führen. Eine Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- Achse (HPA-Achse), dem wichtigsten Stresshormonsystem im Körper, spielt dabei eine wesentliche Rolle. Auch das Immunsystem trägt in entscheidender Weise zur Pathogenese einer depressiven Störung bei. Bei der Exposition mit psychosozialen Stressoren werden Botenstoffe des Immunsystems, sogenannte Zytokine, ausgeschüttet. Diese können die Arbeitsweise der HPA-Achse sowie Stoffwechselfvorgänge im Gehirn maßgeblich beeinflussen.

Da chronischer psychosozialer Stress eine Depression auslösen kann und eine Depression mit Veränderungen im Zytokinsystem einhergeht, gingen wir zunächst der Frage nach, ob sich bei gesunden sowie bei remittiert depressiven Probanden¹, die eine oder mehrere depressive Episoden in ihrer Vorgeschichte aufweisen, ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des subjektiv erlebten chronischen psychosozialen Stresses und dem Serumspiegel wichtiger Zytokine finden lässt. Des Weiteren untersuchten wir, inwieweit eine Korrelation zwischen dem Ausmaß einer depressiven Symptomatik im subklinischen Bereich und der Aktivität des Immunsystems besteht. Eine weitere Forschungslücke besteht in der Frage, ob sich bei remittiert depressiven Probanden Veränderungen im Zytokinsystem unter Ruhebedingungen sowie in der Stressreaktion feststellen lassen können.

Um dies zu untersuchen, wurde im Rahmen dieser Studie bei remittiert depressiven Probanden sowie bei Kontrollprobanden psychosoziale Stresstests durchgeführt und die Reaktion wichtiger Zytokine gemessen. Mittels der vor dem Stresstest erhobenen Zytokin-Basalwerte konnten darüber hinaus die Immunaktivitäten bei Ruhebedingungen verglichen werden. Ein weiterer Fokus lag auf der Analyse der Interaktion zwischen der HPA-Achse und dem Immunsystem im Rahmen einer Reaktion auf psychosoziale Stressoren. Zu diesem Zweck wurden parallel zu den Stresstests neben den Zytokinwerten auch die Serumwerte des Effektorhormons der HPA-Achse, dem Cortisol, bestimmt. Abhängig vom Ausmaß der

¹ Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Dissertation bei der Geschlechterbezeichnung die männliche Form verwendet. Alle Personenbeschreibungen gelten sinngemäß immer für beide Geschlechter.

Cortisolreaktion wurden die Probanden in „*High Responder*“ und „*Low Responder*“ aufgeteilt. Anschließend wurden die Zytokinwerte dieser beiden Gruppen miteinander verglichen.

Auf den folgenden Seiten werden nun im Theorieteil zunächst der Ablauf der physiologischen Stressreaktion und das Krankheitsbild der Depression beschrieben. Mit dem „Trier Social Stress Test“ (TSST) wird dann ein gängiges Verfahren zur Erzeugung von psychosozialen Stress vorgestellt. Anschließend geht es um den Aufbau und die Arbeitsweise des Immunsystems und der dabei maßgeblich beteiligten Zytokine. Dies führt zur Darstellung des aktuellen Standes der Forschung bezüglich der Rolle des Immunsystems in der Stressreaktion und der Pathogenese der Depression. Daraus werden die Hypothesen abgeleitet, die im Rahmen dieser Untersuchung überprüft werden sollen. Im anschließenden Methodenteil wird die dabei angewandte Vorgehensweise beschrieben. Die Darstellung der Ergebnisse sowie deren Diskussion und Interpretation im Rahmen des aktuellen Forschungsstands bilden den Abschluss dieser Arbeit.

2 Theoretischer Hintergrund und Stand der Forschung

2.1 Stress

2.1.1 Physiologie der Stressreaktion

Alle lebenden Organismen streben eine dynamische Gleichgewichtslage an, die sogenannte Homöostase. Falls der Organismus durch äußere oder innere Reize (sog. Stressoren) aus dieser Homöostase gebracht wird, zeigt er eine Anpassungsreaktion, um jene wieder herzustellen. Diese Reaktion wird als Stress bezeichnet und beinhaltet psychische (z.B. erhöhte Wachsamkeit) und physische (z.B. erhöhte Herzfrequenz, Aktivierung des Immunsystems) Prozesse. Die Schnittstelle zwischen den eingehenden sensorischen Informationen und der resultierenden Stressreaktion bildet dabei das limbische System. Dieses kontrolliert unter anderem die HPA-Achse, das wichtigste neuroendokrine Stresssystem des Körpers (De Kloet et al., 2005). Die HPA-Achse ist hierarchisch gegliedert. Neuronen des Nucleus paraventricularis des Hypothalamus produzieren das Corticotropin-releasing Hormone (CRH) sowie das Arginin-Vasopressin (AVP). Diese Hormone stimulieren die vordere Hypophyse zur Produktion des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH), welches seinerseits die Produktion und Ausschüttung von Cortisol in der Nebennierenrinde bewirkt (Sapolsky, 2000). Auch in Abwesenheit eines Stressors produziert der Körper pulsatil Cortisol, wobei der Basalspiegel einem zirkadianen Rhythmus mit einem Maximum in den frühen Morgenstunden und einem Minimum um Mitternacht unterliegt (Teruhisa et al., 1981).

Cortisol sorgt dafür, dass Energiespeicher des Körpers mobilisiert werden, es beeinflusst zerebrale Prozesse wie eine gesteigerte Aufmerksamkeit und Lernbereitschaft und wirkt immunsuppressiv (de Kloet et al., 2005; Raison & Miller, 2003). Daneben hemmt Cortisol die Produktion von CRH und ACTH auf hypothalamischer und hypophysärer Ebene, indirekt auch über Rezeptoren im Hippokampus, und damit seine eigene Bildung und Freisetzung im Sinne einer negativen Rückkopplung, um einer überschießenden Reaktion des HPA-Systems vorzubeugen (Pariante & Miller, 2001). Es entfaltet dabei seine Wirkung durch Bindung an die zytosolischen Glucocorticoid- und Mineralocorticoidrezeptoren (GR und MR), welche durch anschließende Translokation in den Zellkern die Expression zahlreicher Gene beeinflussen (Holsboer & Ising, 2010; Sato et al., 2008, Abb.1). Das fein abgestimmte Wechselspiel zwischen den Wirkungen der GR und MR scheint für eine

2 Theoretischer Hintergrund und Stand der Forschung

physiologische Stressreaktion von besonderer Bedeutung zu sein, welche durch eine schnelle, adäquate Aktivierung und eine effiziente Beendigung charakterisiert ist (De Kloet et al., 2005; Holsboer & Ising, 2010) und sicher stellt, dass das Individuum keinen körperlichen oder psychischen Schaden durch den Stress nimmt und somit ein hohes Maß an Resilienz gegenüber dem Stressor aufweist (Feder et al., 2009).

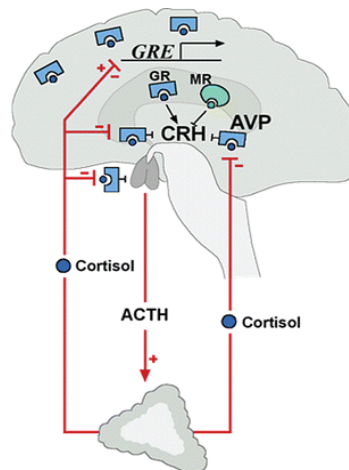


Abb.1: Der Regelkreis der HPA-Achse. Als Reaktion auf Stressoren sezerniert der Hypothalamus CRH und AVP, welche die Hypophyse zur Synthese und Sekretion von ACTH anregen. ACTH stimuliert Zellen der Nebennierenrinde zur Synthese und Ausschüttung von Cortisol, welches die Bildung und Ausschüttung von CRH und ACTH inhibiert. Cortisol bindet an die zytosolischen GR und MR. Es folgt eine Translokation in den Zellkern, wo diese Rezeptoren durch direkte oder indirekte Interaktion mit spezifischen Glucocorticoid Response Elements (GRE) in der nukleären DNA die Expression zahlreicher Gene beeinflussen (modifiziert aus Holsboer & Ising, 2010, Fig. 1, S. C-1).

Ein zentrales Molekül im komplexen Ablauf der Reaktion des Körpers auf einen Stressor ist dabei das CRH. Neben dem beschriebenen Einfluss auf das Vegetativum kommt ihm eine besondere Bedeutung als das „wesentliche Stresshormon des Gehirns“ (Holsboer & Ising, 2010, S. 91) zu. Durch seinen Einfluss auf eine große Zahl von Hirnarealen (Sánchez et al., 1999; Van Pett et al., 2000) koordiniert es die Affekt- und Verhaltensänderungen während des Stresses wie beispielsweise dem Empfinden einer Abneigung gegenüber dem Stressor und einer Verstärkung des Ängstlichkeitsgefühls (Holsboer & Ising, 2010).

Neben der HPA-Achse spielt auch das sympathisch-adrenerge-medulläre (SAM-) System eine wichtige neuroendokrine Rolle bei den im Organismus ablaufenden Stressprozessen. Hypothalamisch gesteuert und vom sympathischen Nervensystem vermittelt kommt es binnen weniger Sekunden zur Ausschüttung der Katecholamine Adrenalin und

Noradrenalin, die den Körper z.B. durch den Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck in eine Kampf- oder Fluchtbereitschaft bringen (de Kloet et al., 2005).

Manche Menschen reagieren auf Stressoren inadäquat. Die Reaktion ist exzessiv, prolongiert und es findet keine Adaptation auf die wiederholte Exposition mit dem gleichen Stressor statt (De Kloet et al., 2005; McEwen, 1998). Bei dauerhaftem Stress erleidet der Organismus dadurch eine sogenannte allostatische Belastung. Allostase bezeichnet dabei einen längerfristigen Anpassungsvorgang auf Stressoren (McEwen, 2003). Diese Belastung kann zu verschiedenen „Stresserkrankungen“ wie Diabetes mellitus, kardiovaskulären Erkrankungen (Brown et al., 2004) und psychischen Erkrankungen (de Kloet et al., 2005) führen. Eine bedeutende Rolle spielt bei letzteren die Depression.

2.1.2 Der „Trier Social Stress Test“ (TSST) als Verfahren zur Stressinduktion

Es wurden Verfahren entwickelt, psychosozialen Stress in einem experimentellen Rahmen zu erzeugen. Dabei müssen einige Voraussetzungen erfüllt sein, um eine ausgeprägte Aktivierung der HPA-Achse zu erreichen: Die Situation muss neu, vor Beginn des Tests unvorhersehbar und währenddessen nicht kontrollierbar sein. Vor allem aber muss das soziale Selbst, das Selbstwertgefühl des Probanden, bedroht sein. Dies ist in erster Linie dann der Fall, wenn ein wichtiger Aspekt der Identität in Anwesenheit einer Gruppe negativ beurteilt werden und eine schlechte Leistung einen Wertschätzungsverlust bedeuten kann (Dickerson & Kemeny, 2004). Der im Rahmen unserer Untersuchung verwendete TSST erfüllt diese Bedingungen in allen Punkten. Der Ablauf des Tests ist standardisiert: Der Proband soll nach zehnminütiger Vorbereitungszeit einen fünfminütigen Bewerbungsvortrag für eine fiktive besser bezahlte Stelle vor einem Bewertungsgremium halten. Unangekündigt folgt auf den Vortrag eine ebenfalls fünfminütige Kopfrechenaufgabe. Der Proband spricht in ein Mikrofon und wird von einer Kamera unter der Ankündigung gefilmt, dass die Aufzeichnungen einer Stimm- und Verhaltensanalyse dienen würden. Das Gremium verhält sich ernsthaft und neutral. Es macht keine zustimmenden oder unterstützenden Gesten oder Kommentare. Dem Probanden wird zuvor mitgeteilt, dass die Gremiumsmitglieder in Stimm- und Verhaltensbeobachtung geschult seien (Kirschbaum et al., 1993). Diese Kombination aus verbal interaktionistischer und kognitiver Aufgabe kann unter den experimentellen psychosozialen Belastungstests die größten Effekte auf die HPA-Achse vorweisen (Dickerson & Kemeny, 2004).

2.2 Depression

2.2.1 Allgemeine Informationen

Krankhafte Veränderungen der Stimmungslage, meist zur Depression oder Manie hin, werden unter dem Begriff der „affektiven Störungen“ subsumiert. Dabei kommt den depressiven Erkrankungen die größte Bedeutung zu. Sie gehören zu den häufigsten und volkswirtschaftlich bedeutendsten Krankheiten überhaupt. Die Punktprävalenz liegt in Deutschland bei 5 – 10 %, die Lebenszeitprävalenz national wie international bei 13 – 20 % (Jacobi et al., 2004; Patten, 2009). In Deutschland stellen depressive Störungen die häufigste Ursache von zu Arbeitsunfähigkeit führenden Gesundheitsstörungen dar. Sie verursachen jährliche volkswirtschaftliche Kosten in zweistelliger Milliardenhöhe (Salize et al., 2004).

Neben lang anhaltenden leichtgradigen depressiven Verstimmungen wie der Dysthymia und Sonderformen wie der Altersdepression spielt dabei vor allem die „Depressive Episode“ (nach ICD-10) oder „Major Depression“ (MD, nach DSM-IV) die bedeutendste Rolle. Die Hauptsymptome einer solchen sind depressive Verstimmung, Verlust von Interesse und Freude sowie Verminderung des Antriebs über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen. Die Diagnose kann mit Hilfe standardisierter Fragebögen wie dem „Munich-Composite International Diagnostic Interview“ (M-CIDI) gestellt werden (Kapitel entnommen aus Möller et al., 2011, Kap. 54 und 55).

2.2.2 Pathogenese der Depression: Die Glucocorticoid-Rezeptor-Theorie

Eine Dysregulation der HPA-Achse ist die durchgängigste biologische Auffälligkeit bei Menschen, die an einer depressiven Episode leiden (De Kloet et al., 2005; Holsboer, 2000; Ising et al., 2007; Raison & Miller, 2003). Neben erhöhten Cortisolwerten in Blutplasma und Urin (Sachar, 1967) und erhöhten CRH-Werten im Liquor cerebrospinalis (CSF, Nemeroff et al., 1984) konnte bei depressiven Patienten eine erhöhte Anzahl an Sekretionsperioden von Cortisol festgestellt werden (Rubin et al., 1987). *Post mortem*-Studien an depressiven Patienten, die Suizid begangen haben, ergaben eine erhöhte Zahl CRH-produzierender Neuronen in Hypothalamus (Raadsheer et al., 1994) und Frontalhirn (Merali et al., 2004), sowie als Folge der CRH-Überproduktion, eine verringerte

Bindungskapazität der CRH-Rezeptoren (Nemeroff et al., 1988) und eine verringerte Menge an für den CRH-Rezeptor kodierende mRNA (Merali et al., 2004) im Frontalhirn.

Diesen Beobachtungen liegt eine Desensitivierung der GR gegenüber ihres Liganden Cortisol zugrunde, welche zu einer ungenügenden negativen Rückkopplung in der HPA-Achse führt, in deren Folge es in Stresssituationen zu einer Überproduktion von CRH, AVP und daraus resultierend auch von Cortisol kommt (Binder, 2009; Ising et al., 2008). Cortisol und CRH können, wenn im Übermaß produziert, durch ihren Einfluss auf limbische und neokortikale Gehirnstrukturen die depressionstypischen Veränderungen in Stimmung und Verhalten auslösen (De Kloet et al., 2005; Holsboer & Ising, 2010). Dies geschieht unter anderem durch ihren Einfluss auf die Synthese und die Ausschüttung der monoaminergen Neurotransmitter Serotonin, Noradrenalin und Dopamin und derer Rezeptoren (Holsboer & Ising, 2010; Leonard, 2006).

Die sensitivste Methode zur Detektion einer pathologischen Veränderung im HPA-System ist der kombinierte Dexamethason (Dex)/CRH-Test (Heuser et al., 1994). In diesem Test werden die Probanden mit dem synthetischen Glucocorticoid Dex vorbehandelt. Am darauffolgenden Tag erfolgt die Gabe von CRH, anschließend folgen mehrere Blutentnahmen zur Cortisolbestimmung (Ising et al., 2005). Depressive Patienten zeigen dabei deutlich erhöhte Cortisolwerte: Durch die Resistenz gegenüber Dex kann die Reaktion der HPA-Achse auf die CRH-Gabe nicht ausreichend unterdrückt werden (Holsboer, 2000). Eine erfolgreiche antidepressive Therapie führt in vielen Fällen zu einer Normalisierung der HPA-Achse, was sich in einem normalisierten Ergebnis im Dex/CRH-Test widerspiegelt (Ising et al., 2007). Remittierte Patienten, bei denen sich eine Normalisierung der HPA-Achse nicht feststellen lässt, besitzen ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko (Appelhof et al., 2006; Zobel et al., 2001).

2.2.3 Depression und psychosozialer Stress

Ein Großteil der Erkenntnisse über die Fehlsteuerung der HPA-Achse bei Depressiven wurde in Experimenten erlangt, in denen die Probanden pharmakologischen Stressoren, wie z.B. im Dex/CRH-Test, ausgesetzt waren. Dieses Vorgehen ist nicht ohne Limitationen, da kein realistischer physiologischer Zustand abgebildet wird (Burke et al. 2005). Die Stressoren, denen Menschen in der Regel tatsächlich ausgesetzt sind, sind eher

psychosozialer Art. Bei dieser Art von Stressoren werden bei weitem nicht so hohe GC-Level erreicht, wie sie z.B. beim Dex/CRH-Test erzeugt werden (Carroll et al., 1981). Des Weiteren wird bei vielen pharmakologischen und neuroendokrinen Testungen der Einfluss suprahypothalamischer Strukturen wie des limbischen Systems ignoriert. „Folglich bieten psychosoziale Stresstests den Vorteil, dass sie die endogene Aktivität der gesamten HPA-Achse abbilden“ (Burke et al., 2005, S. 847).

Dass psychosoziale Stressoren eine Depression auslösen können, ist bekannt (Kendler et al., 1999; Lewinson et al., 1999). Auch die Schwere der Symptome (Hammen et al., 1992) und der Verlauf (Kendler et al., 1997) einer Depression sind mit dem Ausmaß der Exposition mit psychosozialen Stressoren assoziiert. Einen Überblick zur Studienlage von Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen psychosozialen Stress, der HPA-Achse und der Depression liefert eine Metaanalyse von Burke et al. Dabei wurden sechs am Nachmittag durchgeführte Studien zum Einfluss von psychosozialen Stress ausgewertet. Es kamen verschiedene Protokolle zur Stresserzeugung zum Einsatz. MD-Patienten hatten signifikant höhere Cortisol-Basalwerte als die Kontrollen. Der psychosoziale Stress führte bei den MD-Probanden zu einem schwächeren Cortisol-Anstieg. In der anschließenden Erholungsphase zeigten die Kontrollen einen deutlichen Cortisol-Abfall, während die Werte der MD-Probanden hoch blieben und wieder signifikant über denen der Kontrollen lagen (Abb. 2). Im Rahmen der Metaanalyse wurde auch auf eine am Vormittag durchgeführte Studie eingegangen. Burke et al. wiesen jedoch auf die sinnvollere Durchführung der Untersuchung am Nachmittag hin, da dort Unterschiede zwischen gesunden und MD-Probanden stärker zu Tage treten würden (Burke et al., 2005).

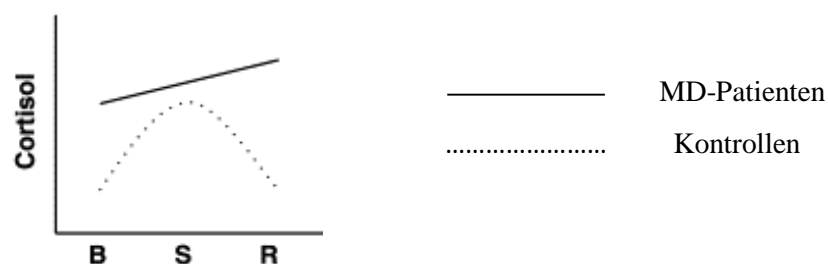


Abb. 2: Vergleich des Serum-Cortisols von depressiven Patienten mit gesunden Kontrollen vor (Baseline = B) und unmittelbar nach psychosozialen Stress (Stress = S) sowie nach einer Erholungsphase (Recovery = R). MD-Patienten zeigen höhere Cortisol-Level in der Baseline sowie nach der Erholungsphase. Direkt nach dem Stress gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (modifiziert aus Burke et al., 2005, Fig. 1, S. 853).

MD-Patienten zeigen somit eine abgeschwächte und verlängerte Cortisol-Reaktion auf die Exposition mit psychosozialen Stressoren. Die eingangs beschriebenen und für eine physiologische Stressreaktion essentiellen Komponenten „adäquate Aktivierung“ und „effiziente Beendigung“ sind also bei MD-Patienten aufgrund einer Dysregulation der HPA-Achse nicht gegeben. Es wird angenommen, dass genetische und epigenetische Veränderungen zu einem vulnerablen Phänotyp führen, der ein erhöhtes Risiko für das Entstehen einer Depression besitzt, wenn er häufig psychosozialen Stressoren ausgesetzt ist (de Kloet et al., 2005).

2.3 Immunsystem

2.3.1 Grundlagen zur Immunreaktion

Unter dem Begriff „Immunsystem“ ist eine große Anzahl verschiedenartiger Zellen subsumiert, deren Aufgabe es ist, körperfremdes organisches und anorganisches Material zu erkennen und zu entfernen, bevor der Organismus beschädigt wird. Auch primär nicht dem Immunsystem zugerechnete Zellen wie Endothelzellen oder Adipozyten sind an dieser Reaktion beteiligt. Es ist üblich, eine Unterteilung in ein angeborenes (unspezifisches) und ein erworbenes (spezifisches) Immunsystem vorzunehmen.

Angeborenes Immunsystem:

Dieses System reagiert innerhalb weniger Stunden relativ stereotyp auf das Eindringen von pathogenen Keimen wie Bakterien in den Organismus. Mit Hilfe membranständiger Rezeptoren erkennen Neutrophile Granulozyten und sich aus Blutmonozyten differenzierte Makrophagen für viele Prokaryoten typische Oberflächenstrukturen wie z.B. Lipopolysaccharide (LPS). Das Pathogen wird durch die Sekretion von zytotoxischen Substanzen und/oder Phagozytose eliminiert. Die Erkennung viralen Materials erfolgt auch intrazellulär in Wirtszellen durch Nukleinsäuren erkennende intrazelluläre Rezeptoren. Die Wirtszelle sendet letztlich Signale an die Zellen des unspezifischen und spezifischen Immunsystems, um ebenfalls durch zytotoxische Substanzen und/oder Phagozytose getötet zu werden. Unterstützend wirkt das Komplementsystem. Es besteht aus ca. 30 Glycoproteinen, die sich in einem inaktiven Zustand im Blut befinden und sich nach Bindung eines dieser Proteine an ein Pathogen in einer Kaskade von Enzymreaktionen gegenseitig aktivieren und zur Bekämpfung des Pathogens beitragen können.

Erworbenes Immunsystem:

Mit einer Latenz von mehreren Tagen entwickelt der Körper spezifischere Mechanismen, um den Erreger gezielter und effektiver zu bekämpfen und um ein immunologisches „Gedächtnis“ zu entwickeln, das es ihm erlaubt, bei erneuter Infektion mit dem gleichen Erreger mit einer deutlich schnelleren und stärkeren Antwort reagieren zu können. Die daran beteiligten Zelltypen sind vor allem die Lymphozyten.

- T-Lymphozyten: Es wird zwischen T-Helferzellen und zytotoxischen T-Zellen unterschieden. T-Helferzellen sind für die Aktivierung der B-Lymphozyten notwendig. Außerdem aktivieren sie die bereits erwähnten Makrophagen. Zytotoxische T-Zellen spielen insbesondere bei der gezielten Bekämpfung körpereigener, von Viren infizierter Zellen eine wichtige Rolle.
- B-Lymphozyten: Sie transformieren sich nach Aktivierung durch die T-Helferzellen in Plasmazellen und produzieren dann passgenaue Antikörper gegen den Erreger, deren Affinität zum Erreger sich im Laufe der Immunreaktion durch eine somatische Hypermutation noch weiter steigert.

Regulation der Immunantwort:

Es gibt Subtypen von T-Lymphozyten, denen eine regulatorische Funktion der Immunantwort zukommt. Des Weiteren existiert ein sogenannter anti-inflammatorischer Reflex, der über das parasympathische Nervensystem läuft und lokal immunsuppressiv wirkt (Tracey, 2002). Der regulatorischen Funktion der HPA-Achse ist aufgrund der großen Bedeutung für diese Arbeit ein eigenes Kapitel gewidmet (2.4.1). (Gesamtes Kapitel entnommen aus Murphy et al., 2009, Kap. 1 und Schubert, 2011, Kap. 3.)

2.3.2 Aufgaben der Zytokine

„Zytokine sind Proteine, die grundlegende Prozesse wie Wachstum, Differenzierung und Zellfunktion regulieren. Sie wirken meist parakrin oder autokrin, in einigen Fällen (...) aber auch endokrin“ (Rassow et al., 2006, S. 645). Sie lassen sich in drei Gruppen einteilen, wobei es zwischen zweiter und dritter Gruppe deutliche Überschneidungen gibt: Wachstumsfaktoren, die den gesamten Organismus betreffen (z.B. der Epidermal Growth Factor), hämatopoetische Wachstumsfaktoren (z.B. Erythropoetin) und Zytokine des Immunsystems. Letztere regulieren die Proliferation, Differenzierung und Funktion des

angeborenen und spezifischen Immunsystems (Rassow et al., 2006, Kap. 22). Die über 50 verschiedenen Zytokine des Immunsystems lassen sich wiederum in drei Gruppen aufteilen, je nachdem ob sie pro-inflammatorische, anti-inflammatorische oder regulierende Funktion besitzen. Auf ihren maßgeblichen Einfluss auf zentralnervöse Vorgänge wird in Kapitel 2.5.3.2 eingegangen. Folgende Zytokine wurden im Rahmen dieser Studie untersucht:

- Interleukin-6 (IL-6): Dieses pro-inflammatorische Zytokin wird in erster Linie von Monozyten/Makrophagen und Adipozyten (Steptoe et al., 2007) produziert. Es induziert die Produktion von Akute-Phase-Proteinen wie dem C-reaktiven Protein (CRP) in der Leber, aktiviert die HPA-Achse, wirkt pyrogen und stimuliert Wachstum und Differenzierung der Lymphozyten (Murphy et al., 2009, Anhang III).
- Tumornekrosefaktor- α (TNF- α): Dieses ebenfalls pro-inflammatorische Zytokin wird hauptsächlich von Makrophagen und Adipozyten (Steptoe et al., 2007) produziert. Es aktiviert Makrophagen und Granulozyten, induziert eine erhöhte Endotheldurchlässigkeit, stimuliert ebenfalls die Produktion von Akute-Phase-Proteinen und aktiviert die HPA-Achse. Eine Überproduktion kann zum septischen Schock führen (Murphy et al., 2009, Anhang III).
- Interleukin-10 (IL-10): Dieses von Monozyten produzierte anti-inflammatorische Zytokin inhibiert Makrophagenfunktionen und hemmt die Produktion anderer Zytokine (Murphy et al., 2009, Anhang III). Eine Stimulation der IL-10- Produktion erfolgt durch IL-6 (Steensberg et al., 2003) und Cortisol (van der Poll, 1996).

2.4 Stress und Immunsystem

2.4.1 Zusammenspiel zwischen Stresshormon- und Immunsystem

Stresshormon- und Immunsystem regulieren sich wechselseitig. Pro-inflammatorische Zytokine wirken als potente Aktivatoren der HPA-Achse auf hypothalamischer, hypophysärer und adrenerger Ebene. Auf der anderen Seite wird die Aktivität des Immunsystems, einschließlich der Zytokinproduktion, vom peripheren Effektorhormon der HPA-Achse, dem Cortisol, gehemmt (Himmerich et al., 2006; Silverman et al., 2005; Silverman & Sternberg, 2012; Abb. 3). Cortisol entfaltet seine anti-inflammatorische Wirkung durch Bindung an den sich im Zytosol der Leukozyten befindlichen GR. Der dadurch aktivierte GR induziert die Synthese anti-inflammatorischer Zytokine und hemmt

die Funktion von NF- κ B, dem wichtigsten pro-inflammatorischen Transkriptionsfaktor (Smoak & Cidlowski, 2004; Zunszain & Anacker, 2011). Der Sinn dieser negativen Rückkopplung des Immunsystems durch das HPA-System liegt wohl daran, den Organismus im Falle eines infektiösen bzw. inflammatorischen Prozesses vor einer schädigenden, überschießenden Immunreaktion zu schützen (Silverman & Sternberg, 2012). In einer Studie von Vedder et al. konnte nachgewiesen werden, dass eine verringerte Sensitivität für die Suppression der HPA-Achse durch Dex mit einer deutlich erhöhten Reaktion der Zytokine IL-6 und TNF- α sowie Cortisol auf die immunstimulatorische Gabe von LPS einhergeht (Vedder et al., 2007).

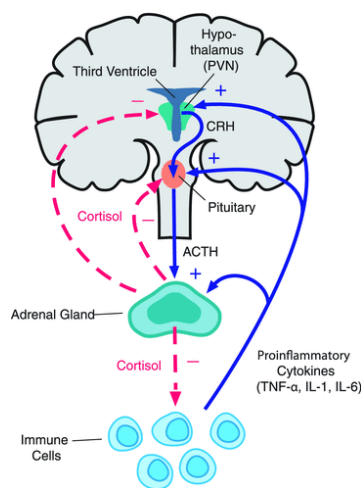


Abb. 3: Darstellung der Interaktion zwischen HPA-Achse und Immunsystem. Pro-inflammatorische Zytokine wie IL-6, TNF- α oder IL-1 stimulieren die HPA-Achse auf allen drei Ebenen zur Cortisol-Produktion. Cortisol übt einen hemmenden Einfluss sowohl auf die HPA-Achse als auch auf die Zytokin-Produktion der Leukozyten aus (modifiziert aus Silverman & Sternberg, 2012, Fig. 1, S. 56).

2.4.2 Aktivierung des Immunsystems durch psychosozialen Stress

Es konnte gezeigt werden, dass psychosozialer Stress zu einer Aktivierung des Immunsystems führt. In einer von Steptoe et al. durchgeführten Metaanalyse von 30 Studien konnten robuste Plasma-Erhöhungen der Zytokine IL-6 und IL-1 β sowie des CRP festgestellt werden (Steptoe et al., 2007). Dabei wurden verschiedene Methoden zur Erzeugung von psychosozialen Stress angewandt. Studien, die speziell den TSST zur Stressinduktion benutzten, konnten erhöhte Post-Stresswerte von IL-6 (Von Känel et al.,

2006), IL-1 β , TNF- α und IL-10 (Altemus et al., 2001) feststellen. Es konnte auch gezeigt werden, dass es nach der Durchführung des TSST zu einem signifikanten Anstieg der DNA-Bindung von NF- κ B kommt (Bierhaus et al., 2003). Traumata in der frühen Kindheit scheinen beim Einwirken von psychosozialen Stress zu einer stärker ausgeprägten Immunantwort zu führen (Carpenter et al., 2010; Danese et al., 2009). Für die Immunstimulation scheint vornehmlich das sympathische Nervensystem verantwortlich zu sein (Johnson et al., 2005; Papanicolaou et al., 1996). Da der Sympathikus seinerseits von CRH aktiviert wird, übt der Hypothalamus gleichzeitig eine aktivierende (via Sympathikus) und hemmende (via HPA-Achse) Wirkung auf das Immunsystem aus.

2.4.3 Interaktion zwischen Stresshormon- und Immunsystem bei der Exposition mit psychosozialen Stressoren

Psychosoziale Stressoren aktivieren sowohl das Immun- als auch das HPA-System. Das aktivierte Immunsystem stimuliert dabei das HPA-System, welches seinerseits das Immunsystem hemmt. Durch dieses komplexe Wechselspiel sind Studien, welche die Interaktion zwischen beiden Systemen in Anwesenheit von psychosozialen Stress untersuchen, in ihren Ergebnissen recht uneinheitlich: In einer von Kunz-Ebrecht et al. durchgeführten Studie mit gesunden Probanden wurde die Stichprobe anhand des Ausmaßes ihrer Gesamtcortisolausschüttung in *Responder* und *Non-Responder* aufgeteilt. Die *Responder* wiesen dabei sowohl in der *Baseline* als auch 45 Minuten nach dem psychosozialen Stress signifikant niedrigere IL-6- Serumwerte als die *Non-Responder* auf, erklärbar durch den immunsuppressiven Effekt des Cortisols (Kunz-Ebrecht et al., 2003). Von Känel et al. führten den TSST in einwöchigen Abständen insgesamt dreimal durch. Lediglich bei der dritten Untersuchung konnte eine negative Korrelation zwischen IL-6- und Cortisol-Werten festgestellt werden, zuvor korrelierten beide Größen nicht miteinander (von Känel et al., 2006). In einer von Weinstein et al. durchgeführten Studie konnte eine positive Korrelation zwischen IL-6- und Cortisol-Antwort auf psychosozialen Stress bei depressiven, nicht jedoch bei gesunden Probanden festgestellt werden (Weinstein et al., 2010). Andere Untersuchungen konnten keine Korrelation zwischen dem Ausmaß der endokrinen und der immunogenen Reaktion auf psychosozialen Stress feststellen (Buske-Kirschbaum, Kern, Ebrecht, & Hellhammer, 2007; Gaab et al., 2005).

2.4.4 Chronischer Stress und Immunsystem

Es gibt eine Reihe von Studien, die den Einfluss einer langjährigen Pflege von schwer kranken Familienangehörigen (sog. „*Caregiver*“) auf die Arbeitsweise des Immunsystems untersuchten. Dabei wurde herausgefunden, dass pflegende Angehörige einen deutlich stärkeren Anstieg der IL-6- Werte im Verlauf von sechs Jahren aufwiesen als Kontrollpersonen (Kiecolt-Glaser et al., 2003). Außerdem scheint in Monozyten die Transkription von Genen, die der stimulierenden Kontrolle von Glucocorticoiden unterliegen, abzunehmen (G. E. Miller et al., 2008). Auch die Möglichkeiten, die IL-6-Produktion von Monozyten *in vitro* durch die Gabe eines synthetischen Glucocorticoids zu unterdrücken, scheinen abzunehmen (G. E. Miller et al., 2002).

Mit anderen Worten, bei Probanden, die der chronischen Exposition mit psychosozialen Stressoren ausgesetzt sind, scheint sich in Leukozyten eine GC-Resistenz zu entwickeln (Rohleder, 2012). Des Weiteren kommt es bei chronischem psychosozialen Stress zu einer Zunahme der Transkription von Genen, die der Kontrolle von NF- κ B unterliegen, was für eine Hyperreagibilität des Immunsystems spricht (G. E. Miller et al., 2008).

2.5 Stress, Depression und Immunsystem

2.5.1 Hinweise für den Zusammenhang zwischen Depression und Immunsystem

Wie in Kapitel 2.2.2 beschrieben, geht eine Depression sehr häufig mit einer GC-Resistenz einher. Diese betrifft natürlich auch die Zellen des Immunsystems. Schon länger ist bekannt, dass Non-Suppressoren im Dex-Suppressionstest erhöhte Plasmawerte von IL-1 β (Maes et al., 1993a) und IL-6 (Maes et al., 1993b) aufweisen. Außerdem zeigen Leukozyten depressiver Patienten, die *in vitro* durch die Gabe von LPS immunstimuliert wurden, eine reduzierte GC-Sensitivität (Pariante & Miller, 2001). Die immunsuppressive Wirkung des Cortisols ist also im Rahmen einer Depression abgeschwächt und es gibt viele Studien, in denen belegt wird, dass depressive Probanden Zeichen eines überaktiven Immunsystems aufweisen: Dowlati et al. führten eine Metaanalyse unter Einschluss von 24 Studien und mit der Betrachtung von acht Zytokinen durch (Dowlati et al., 2010). Es konnte gezeigt werden, dass depressive Probanden signifikant höhere Serumwerte der pro-inflammatorischen Zytokine IL-6 und TNF- α im Vergleich zu gesunden Kontrollen aufwiesen und es konnten erhöhte IL-6- und TNF- α - Werte auch im CSF von depressiven Patienten festgestellt werden

(Raison et al., 2006). Auch andere Parameter des Immunsystems zeigen sich während einer Depression verändert. So ist die Blutkonzentration der Akute-Phase-Proteine wie dem CRP sowie die Zahl der Leukozyten erhöht (Danner et al., 2003; Zorrilla et al., 2001) und die Aktivität des erworbenen Immunsystems scheint abzunehmen (verringerte Lymphozytenproliferation, Zorrilla et al., 2001). Eine genetische Vulnerabilität scheint dabei von Bedeutung zu sein, denn es wurde in Genen, die für die Proteine IL-1 β , TNF- α und CRP kodieren, Polymorphismen gefunden, die das Risiko für eine Depressionsentstehung erhöhen (Bufalino et al., 2012).

Pro-inflammatorische Zytokine sind des Weiteren für die für eine Infektion charakteristische und einer Depression ähnelnden *sickness behavior* mit Symptomen wie Abgeschlagenheit, Desinteresse und Appetitlosigkeit verantwortlich (Schubert 2011). Die experimentelle Auslösung einer Immunreaktion durch Gabe von LPS ruft bei Probanden eine depressionsähnliche Symptomatik hervor (Reichenberg et al., 2001) und 20-50 % der Patienten, die eine Langzeitbehandlung mit dem pro-inflammatorischen Zytokin Interferon- α erhalten, z.B. zur Behandlung einer chronischen Hepatitis C, entwickeln eine Depression als Nebenwirkung (A. H. Miller et al., 2009). Dagegen scheint der TNF- α -Antagonist Etanercept, eingesetzt z.B. bei Hauterkrankungen wie Psoriasis, die Symptome einer depressiven Komorbidität zu lindern (Tyring et al., 2006).

Die Höhe pro-inflammatorischer Serum-Biomarker im Rahmen einer Depression scheint darüber hinaus mit dem Risiko einer Resistenz gegen eine antidepressive Therapie zu korrelieren (Zunszain & Anacker, 2011). Außerdem wurden Polymorphismen in den Genen für IL-1 β , IL-6 und IL-11 gefunden, die das Risiko für ein Nicht-Ansprechen auf eine antidepressive Therapie erhöhen (Bufalino et al., 2012). Es konnte gezeigt werden, dass Probanden, die unter mindestens einer depressiven Episode in ihrem Leben gelitten haben, signifikant höhere Konzentrationen von zwei löslichen TNF- α -Rezeptoren aufweisen (Himmerich et al., 2008) und bei erfolgreich therapierten MD-Patienten scheint ein weiterhin bestehendes überaktives Immunsystem einen Risikofaktor für das Erleiden eines Rezidivs darzustellen (Himmerich et al., 2006)

2.5.2 Unterschiede zwischen Gesunden und Depressiven in der Immunreaktion auf psychosoziale Stressoren

Im Rahmen der Hypothese, dass eine inadäquate Stressreaktion ursächlich für das Entstehen einer Depression ist, wurde in Studien untersucht, inwieweit sich depressive und gesunde Probanden in ihrer Immunreaktion auf psychosoziale Stressoren unterscheiden. Miller et al. führten in einer Vormittagsstudie mit gesunden und depressiven Frauen eine Variation des TSST durch. Die Serumwerte von IL-6 und TNF- α wurden in der Baseline, unmittelbar nach dem Stresstest sowie nach 30 Minuten Erholungszeit bestimmt. Dabei gab es zu keinem Messzeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen Depressiven und Kontrollen (G. E. Miller et al., 2005). Demgegenüber steht eine Studie von Weinstein et al. Die gemischtgeschlechtliche Nachmittagsstudie wies ein fast identisches Setting auf. Die depressiven Probanden verzeichneten in der unmittelbaren Post-Stress-Messung einen im Vergleich zur Baseline signifikant stärkeren Anstieg der pro-inflammatorischen Zytokine IL-6 und TNF- α . Außerdem stieg der CRP-Wert der Depressiven bis zur Messung nach 30 Minuten Erholungszeit signifikant stärker an. Es konnte darüber hinaus bei den Depressiven eine signifikante positive Korrelation zwischen den Anstiegen von Cortisol und IL-6 festgestellt werden. Dies war bei den Kontrollen nicht der Fall (Weinstein et al., 2010). Auch in einer von Pace et al. durchgeführten Nachmittagsstudie mit gesunden und depressiven Männern unter Verwendung des TSST zeigten die MD-Probanden einen signifikant stärkeren Anstieg von IL-6. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden jedoch erst ab 60 Minuten nach dem TSST beobachtet (Pace et al., 2006). Die in den beiden letzten Studien gemachten Beobachtungen liegen im Einklang mit der beschriebenen Hypothese, dass depressive Personen ein überreagibles und durch Cortisol nicht ausreichend supprimierbares Immunsystem besitzen. Die anderslautenden Beobachtungen von Miller et al. können möglicherweise mit der Wahl des Zeitpunktes der Untersuchung (Vormittag) erklärt werden.

Während es bei der Induktion von psychosozialen Stress zu einer Aktivierung des Immunsystems kommt, scheint bei pharmakologischen Stressoren durch die deutlich stärkere Aktivierung der immunsuppressive Effekt der HPA-Achse zu überwiegen. So gab es bei depressiven Probanden bei der Durchführung des Dex/CRH- Tests eine negative Korrelation zwischen der Antwort der Stresshormone und den Serumwerten von IL-6 (Schuld et al., 2001) und TNF- α (Himmerich et al., 2006; Schuld et al., 2001, 2003).

2.5.3 Mechanismen der Depressionsauslösung durch das Immunsystem

2.5.3.1 Der *circulus vitiosus* zwischen Stresshormon- und Immunsystem

Die im Rahmen einer Depression häufig auftretende GC-Resistenz führt, wie oben beschrieben, zu einem überaktiven Immunsystem. Es gibt aber auch eindeutige Hinweise darauf, dass pro-inflammatorische Zytokine ihrerseits eine Glucocorticoid-Resistenz auslösen können (A. H. Miller et al., 2009; Pace et al., 2007; Silverman & Sternberg, 2012). Hierbei sind mehrere Mechanismen beschrieben.

1. Herabsetzung der Bioverfügbarkeit von Cortisol:

Dies geschieht durch die von Zytokinen induzierte Heraufregulierung der Proteine 11- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-2 (baut Cortisol zu inaktiven Metaboliten um, Kossintseva et al., 2006), P-Glycoprotein (pumpt als Membranprotein u.a. Cortisol aus der Zelle heraus, Pariante, 2008) und Transcortin (senkt den Anteil an freiem und biologisch aktiven Cortisol, Silverman & Sternberg, 2012).

2. Beeinflussung der Synthese des GR :

Es existieren zwei um Cortisol konkurrierende Isoformen des GR, nämlich der aktive GR α und der inaktive GR β (Lewis-Tuffin & Cidlowski, 2006). Pro-inflammatorische Zytokine verlagern das Gleichgewicht in Richtung des GR β , wodurch die Menge des für den aktiven GR α verfügbaren Cortisols herabgesetzt wird (Webster et al., 2001).

3. Beeinflussung der Funktion des GR:

Es sind eine Reihe von parallel ablaufenden Signaltransduktionskaskaden bekannt, welche durch die Rezeptorbindung von pro-inflammatorischen Zytokinen aktiviert werden und an dessen Ende die Behinderung der Translokation des GR vom Zytosol in den Zellkern und die DNA-Bindung des GR durch Protein-Protein-Interaktionen steht (Pace et al., 2007).

Die Interaktion zwischen HPA-Achse und Immunsystem gleicht somit einem Teufelskreis: Stress kann zur Cortisol-Resistenz führen. Die Cortisol-Resistenz führt in Anwesenheit von Stress zu einem überaktiven Immunsystem. Das überaktive Immunsystem verstärkt die Cortisol-Resistenz, was zu einem noch aktiveren Immunsystem führt usw. (A. H. Miller et al., 2009; Silverman & Sternberg, 2012). Das Immunsystem trägt somit indirekt durch die Förderung und Aufrechterhaltung der GC-Resistenz zur Depressionsentstehung bei.

2.5.3.2 Der direkte Beitrag der Zytokine

Es gibt mehrere Wege, wie Neuronen von Zytokinen erreicht und beeinflusst werden. Erstens werden peripher produzierte Zytokine durch die Blut-Hirn-Schranke transportiert. Zweitens aktivieren periphere Zytokine zerebrale Endothelzellen und perivaskuläre Makrophagen zur intrazerebralen Zytokinproduktion. Drittens binden Zytokine an afferente Nervenfasern wie dem Vagusnerv (Quan & Banks, 2007). Viertens kommt es durch die Mikroglia zur intrazerebralen Zytokinsynthese (A. H. Miller et al., 2009). Folgende molekulare Mechanismen der direkten Depressionsauslösung durch Zytokine bei der Exposition mit psychosozialen Stressoren sind bekannt (vgl. Abb. 4):

1. Beeinflussung des Neurotransmitterhaushaltes:

Neben des direkten Einflusses der HPA-Achse stellen die Zytokine eine weitere Verbindung zwischen GC-Resistenz und gestörtem Neurotransmittersystem der biogenen Amine dar. Pro-inflammatorische Zytokine stören die Biosynthese von Serotonin durch Hochregulation des Enzyms Indolamin-2,3-Dioxygenase, welches die Aminosäure Tryptophan zu Kynurenin (KYN) abbaut, was die Synthese von Serotonin aus Tryptophan verhindert (Fujigaki et al., 2006; Leonard, 2006). Außerdem ist von TNF- α und IL-1 bekannt, dass sie die Wiederaufnahme von Serotonin aus dem synaptischen Spalt durch die Induktion der Synthese von Serotonintransportern verstärken (Zhu et al., 2006). Des Weiteren werden auch Synthese (Kitagami et al., 2003) und Ausschüttung (A. H. Miller et al., 2009; Schwarcz & Pellicciari, 2002) von Dopamin durch pro-inflammatorische Zytokine gehemmt.

2. Beeinflussung der neuronalen Plastizität:

Neurotrophische Substanzen wie der brain derived neurotrophic factor (BDNF) werden durch pro-inflammatorische Zytokine unterdrückt (Wu et al., 2007). Außerdem fördern Zytokine oxidativen Stress durch die Produktion reaktiver Sauerstoff- und Stickstoffspezies, neurotoxischer Substanzen beim Abbau von KYN, Exzitotoxizität durch erhöhte Glutamat-Freisetzung sowie die Apoptose von Gliazellen (A. H. Miller et al., 2009). All dies führt neben funktionellen auch zu neuroanatomischen Veränderungen in für die Entstehung der Depression relevanten Hirnregionen wie Hippokampus, präfrontaler Kortex und Amygdala (Zunszain & Anacker, 2011).

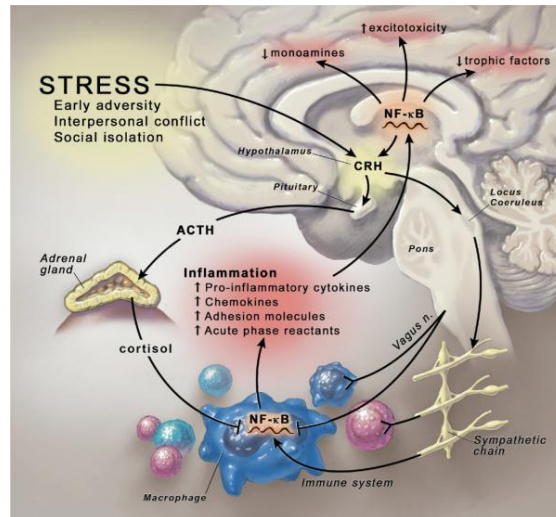


Abb. 4: Mechanismen der direkten Depressionsauslösung durch das Immunsystem. Psychosoziale Stressoren führen zur CRH-Ausschüttung, was Sympathikus-vermittelt zur leukozytären Ausschüttung pro-inflammatorischer Zytokine und anderer pro-inflammatorischer Moleküle wie Chemokine, Adhäsionsmoleküle und Akute-Phase-Proteine führt. Diese sorgen im Gehirn für einen Mangel an monoaminergen Neurotransmittern und trophischen Faktoren sowie für eine Verstärkung der Exzitotoxizität; NF-κB ist dabei der entscheidende Transkriptionsfaktor; die durch den Stress ebenfalls aktivierte HPA-Achse inhibiert die Aktivität der Leukozyten (modifiziert aus A. H. Miller et al., 2009, Fig. 2, S. 737).

2.6 Zusammenfassung

Die chronische Exposition mit Stressoren führt bei entsprechender genetischer Vulnerabilität zu einer GC-Desensitivierung. Das dadurch entfesselte Immunsystem verstärkt diesen Effekt, sodass es zu einem Teufelskreis zwischen HPA-Achse und Immunsystem kommt. Die Folge ist, dass der Organismus auf psychosoziale Stressoren mit einer Überreaktion von Stresshormon- und Immunsystem antwortet. Die somit verstärkten ausgeschütteten Stresshormone und pro-inflammatorischen Zytokine bewirken letztlich über eine Reihe von parallel ablaufenden Mechanismen die depressionstypische Symptomatik.

3 Fragestellung und Hypothesen

3.1 Hypothesen zu basalen Zytokinwerten

Lebensbedingungen, die objektiv chronischen Stress verursachen, wie beispielsweise die häusliche Pflege schwer kranker Angehöriger, gehen mit einer gesteigerten Aktivität des Immunsystems einher. Dabei sind erhöhte Serumwerte von IL-10- produzierenden Zellen (Glaser et al., 2001) und von IL-6 (Kiecolt-Glaser et al., 2003) beschrieben. In Bezug auf die Produktion von IL-6 wurde eine GC- Desensitivierung in IL-6 produzierenden Monozyten gefunden (G. E. Miller et al., 2002). In derselben Studie gab es jedoch keine GC-Desensitivierung in Bezug auf die Produktion von TNF- α (ebenda). Unklar ist bisher, ob es auch einen Zusammenhang zwischen chronischer Stressbelastung basalen Zytokinpiegeln gibt, wenn der Stress lediglich subjektiv empfunden ist. Vor dem Hintergrund der beschriebenen Ergebnisse in der Literatur ergibt sich für die vorliegende Untersuchung folgende Hypothese:

H₁: Das Ausmaß des subjektiv empfundenen chronischen Stress korreliert bei Probanden positiv mit den basalen Serumwerten von IL-6 und IL-10, nicht jedoch mit denen von TNF- α .

Studien mit Patienten, die unter einer akuten, klinisch manifesten Depression leiden, zeigen erhöhte Serumwerte von IL-6 und TNF- α im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (Dowlati et al., 2010). Es wurden bei akut depressiven Patienten keine erhöhten Serumwerte von IL-10 festgestellt (Dowlati et al., 2010), obwohl die Produktion von IL-10 durch IL-6 stimuliert wird (Steensberg et al., 2003).. Es bestehen Forschungslücken in den Fragen, ob sich diese Veränderungen auch bei einer Symptomatik im subklinischen Bereich bzw. im remittierten Zustand nachweisen lassen können. Es ergeben sich folgende Hypothesen:

H₂: Das Ausmaß einer akuten depressiven Symptomatik im subklinischen Bereich korreliert positiv mit den basalen Serumwerten von IL-6 und TNF- α , nicht jedoch mit denen von IL-10.

H₃: Remittiert depressive Probanden weisen höhere basale Serumwerte von IL-6 und TNF- α , nicht jedoch von IL-10, als Kontrollprobanden ohne Depression in der Vorgeschichte auf.

3.2 Hypothesen zur Immunantwort auf die Exposition mit psychosozialen Stressoren

In der Literatur konnte für akut depressive Probanden ein stärkerer Anstieg der Serumwerte von IL-6 (Pace et al., 2006; Weinstein et al., 2010) und TNF- α (Weinstein et al., 2010) bei der Exposition mit psychosozialen Stressoren nachgewiesen werden. Eine Studie, deren Ergebnisse jedoch aufgrund der Methodik kritisch zu hinterfragen sind, zeigt für diese Zytokine hingegen keine Unterschiede zwischen akut depressiven und gesunden Probanden (G. E. Miller et al., 2005). Tendenziell spricht die Literatur also für einen stärkeren Anstieg dieser Zytokine bei akut depressiven Probanden, die Situation bei remittiert depressiven Probanden ist noch völlig unerforscht.

Es gibt bisher keine entsprechenden Studien in Bezug auf IL-10, weder zu akut noch zu remittiert depressiven Probanden. Ausgehend von den Beobachtungen, dass es im Rahmen einer akuten depressiven Episode zu keiner messbaren Veränderung des IL-10 kommt (Dowlati et al., 2010) und dass psychosozialer Stress nicht mit einer Veränderung des IL-10- Spiegels einhergeht (Steptoe et al., 2007), ist aber zu vermuten, dass die Exposition mit psychosozialen Stressoren auch bei remittiert depressiven Probanden nicht mit einer veränderten Produktion von IL-10 einhergeht. Daraus lässt sich die folgende Hypothese ableiten:

H4: Remittiert depressive Probanden weisen nach der Exposition mit psychosozialen Stressoren erhöhte Serumwerte von IL-6 und TNF- α , nicht jedoch von IL-10, im Vergleich zu Kontrollprobanden ohne Depression in der Vorgeschichte auf.

Wenige und in ihren Ergebnissen uneinheitliche Studien gibt es in Bezug auf die Interaktion zwischen der HPA-Achse und dem Immunsystem während der Exposition mit psychosozialen Stressoren. Es stellt sich dabei die Frage, ob sich Probanden mit einer niedrigen Cortisolantwort („*Low Responder*“) von denen mit einer hohen Cortisolantwort („*High Responder*“) in ihren Zytokinwerten unterscheiden. Dabei gibt es sowohl Studien, die eine negative Korrelation zwischen beiden Größen feststellten (Kunz-Ebrecht et al., 2003) als auch solche, in denen es keine Korrelation gibt (Buske-Kirschbaum et al., 2007). Bei Untersuchungen mit pharmakologischen Stressoren scheint es hingegen eine positive Korrelation zu geben (Vedder et al., 2007). In unserer Studie wurde die Cortisol-Antwort der Probanden getrennt für die Antizipations- und die Erholungsphasen bestimmt. Dabei ergeben sich die folgenden, ungerichteten Hypothesen:

H_{5A}: Cortisol- *High*- und *Low Responder* der Antizipationsphasen unterscheiden sich in ihren Serum-Zytokinwerten sowohl in der Baseline als auch nach der Exposition mit psychosozialen Stressoren.

H_{5B}: Cortisol- *High*- und *Low Responder* der Erholungsphasen unterscheiden sich in ihren Serum-Zytokinwerten sowohl in der Baseline als auch jeweils nach der Exposition mit psychosozialen Stressoren.

Des Weiteren stellt sich die Frage, ob remittiert depressive Probanden eine veränderte Interaktion zwischen der Cortisol- und der Zytokinantwort auf psychosoziale Stressoren im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden aufweisen. Weinstein et al. zeigten in einer Studie, dass bei akut depressiven Probanden eine positive Korrelation zwischen Cortisol- und IL-6-Antwort auf die Exposition mit psychosozialen Stressoren besteht, bei gesunden Probanden hingegen nicht. Für TNF- α wurden keine Unterschiede in Bezug auf den Zusammenhang mit der Cortisolreaktion zwischen gesunden und depressiven Probanden festgestellt. Das auf psychosoziale Stressoren generell wenig reagible IL-10 wurde nicht untersucht (Weinstein et al., 2010). Weitere Studien zu dieser Frage gibt es bisher nicht. Daraus ergibt sich die folgende Hypothese:

H₆: Remittiert depressive Probanden zeigen eine veränderte Interaktion zwischen Cortisol- und Zytokinantwort im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden ohne Depression in der Vorgeschichte in Bezug auf IL-6, nicht jedoch auf TNF- α und IL-10.

4 Methodik

Die Studie bestand aus einem ca. zweistündigen Vorgespräch und der experimentalpsychologischen ca. vierstündigen Untersuchung. Bei dieser wurde an einem Nachmittag zweimal nacheinander ein standardisierter psychosozialer Stresstest durchgeführt. Dabei wurde den Probanden mehrmals Blut abgenommen. Die Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie, welches sie zu jeder Zeit widerrufen konnten. Die Teilnahme wurde mit 175 Euro Aufwandsentschädigung vergütet. Die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit der Studie wurde durch ein Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München bescheinigt.

4.1 Stichprobe

An der Studie nahmen insgesamt 79 gesunde Männer ($N = 45$) und Frauen ($N = 34$) im Alter zwischen 30 und 41 Jahren teil. Die Rekrutierung erfolgte über die Datenbank der „Early Developmental Stages of Psychopathology (EDSP)- Studie“. Dabei handelt es sich um eine prospektiv-longitudinale Studie an einer repräsentativen Stichprobe der Allgemeinbevölkerung ($N = 3021$), die 1994 aus dem Einwohnermelderegister der Stadt München per Zufallsprinzip gezogen wurde. Die Probanden waren zu diesem Zeitpunkt zwischen 14 und 24 Jahre alt. Von 1995 bis 2005 wurden die Teilnehmer insgesamt vier Mal mittels des M-CIDI zu ihrem psychischen Befinden befragt (2005: $N = 2210$, Antwortrate 73 %). Bei dem M-CIDI handelt es sich um ein standardisiertes und computerisiertes Interviewverfahren zur diagnostischen Klassifikation von psychischen Störungen (u.a. affektiven Störungen) anhand der Kriterien des DSM-IV (Wittchen et al., 1998). Aus dieser Datenbank wurden im Rahmen unserer Studie potentielle Probanden ausgewählt, schriftlich über die Studie informiert und telefonisch kontaktiert. Bei einer Zustimmung zur Teilnahme wurde ein telefonisches Screening durchgeführt, um festzustellen, ob ein Proband in die Studie eingeschlossen werden konnte. Zum Zeitpunkt des Stressexperiments sollten weder die HPA-Achse noch das Immunsystem des Probanden von anderen Faktoren außer den psychosozialen Belastungstests am Untersuchungstag beeinflusst sein.

Daraus ergaben sich folgende Ausschlusskriterien:

- Erkrankungen des Hormonsystems wie Morbus Cushing oder Morbus Addison sowie unbehandelte Schilddrüsenerkrankungen,
- Andere schwere Erkrankungen (wie Herzinfarkt oder Schlaganfall) oder eine Organtransplantation innerhalb der vorhergehenden sechs Monate sowie eine Krebsbehandlung mit einer Chemotherapie innerhalb der vorhergehenden zwölf Monate,
- Chronische Infektions- und Autoimmunerkrankungen,
- Bluterkrankungen und die Einnahme blutverdünnender Medikamente,
- Längerfristige Einnahme von Kortisonpräparaten oder anderen Medikamenten, die Einfluss auf die HPA-Achse haben,
- Schwangerschaft und Stillen (innerhalb der vorhergehenden drei Monate),
- Berufssportler.

Des Weiteren wurden Probanden mit folgenden aktuellen oder früheren psychiatrischen Diagnosen nach DSM-IV ausgeschlossen:

- Schizophrenie und andere psychotische Störungen,
- Soziale Phobie sowie Blut- und Spritzenphobie,
- Substanzinduzierte Störungen,
- Bipolare affektive Störungen und Dysthymia.

Die Gruppe der remittiert Depressiven musste die Diagnose „Major Depression“ nach DSM-IV in ihrer Vergangenheit besitzen, sie mussten sich aber mindestens innerhalb der letzten sechs Monate in Remission befinden. Bei den gesunden Kontrollen waren hingegen affektive Störungen jeglicher Art zu jeglichem Zeitpunkt sowie generalisierte Angststörungen, eine häufige Komorbidität affektiver Störungen (Hetteema, 2008; Zbozinek et al., 2012), weitere Ausschlusskriterien.

Des Weiteren wurde bei einer nur kurzfristigen Behandlung mit Kortisonpräparaten, einer akuten Infektion oder Entzündung, einem Interkontinentalflug innerhalb der vorhergehenden zwei Wochen sowie einer akuten starken körperlichen Belastung die Untersuchung des Probanden verschoben und dieser zu einem späteren Zeitpunkt noch einmal telefonisch kontaktiert. Bei Schichtdienstarbeitern wurde der Untersuchungstermin auf einen Tag nach einem Urlaub oder einem Tagdienst des Probanden gelegt. Die

Einnahme hormoneller Kontrazeptiva war kein Ausschlusskriterium, ebenso die Einnahme von Antidepressiva, solange der Proband nicht an einer akuten depressiven Episode litt. Bei Frauen, die keine hormonellen Kontrazeptiva einnahmen, wurde der Untersuchungstermin in die Lutealphase (Tag 14 – 28) ihres Menstruationszyklus gelegt, da in dieser Phase die Geschlechterunterschiede in der HPA-Achsen-Reaktivität am geringsten sind (Kirschbaum et al., 1999). Mit den initial 403 Probanden, die anhand der genannten Kriterien in die Studie eingeschlossen werden konnten, konnten Termine für ein Vorgespräch und die experimentelle Untersuchung vereinbart werden.

4.2 Vorgespräch

Das ca. zweistündige Vorgespräch führten Studienmitarbeiter entweder am MPI für Psychiatrie, bei dem Probanden zu Hause oder telefonisch durch. Der Proband wurde dabei zunächst über den Ablauf der Untersuchung mündlich und schriftlich informiert und die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie wurde schriftlich eingeholt. Demographische Angaben sowie Schulausbildung, Beruf und ethnische Herkunft des Probanden und seiner Großeltern wurden anschließend anhand eines Fragebogens erfasst. Zur Evaluation der Schwere von depressiven Symptomen innerhalb der letzten 14 Tage wurde das „Beck-Depressions-Inventar II“ (BDI-II) durchgeführt. Da sich die Probanden zum Zeitpunkt des Stressexperiments in Remission befinden sollten, wurde die Untersuchung bei einem BDI-II- Gesamtwert von 14 oder mehr Punkten verschoben.

Mit dem M-CIDI wurde das Vorliegen von psychiatrischen Störungen nach DSM-IV überprüft. Zusammen mit den vier im Rahmen der EDSP- Studie durchgeführten M-CIDIs konnte die gesamte Lebenszeit des Probanden bis zum Zeitpunkt des Vorgesprächs auf das ein- oder mehrmalige Auftreten depressiver Episode hin untersucht und die Zuordnung in die Gruppen „remittierte Depression (RD)“ und „Kontrollen“ vorgenommen werden. Der Proband wurde des Weiteren gebeten, ein Fragebogenheft auszufüllen, das weitere Fragebögen zur Psychopathologie, Persönlichkeit und Stressverarbeitung enthielt. Im Rahmen dieser Arbeit soll dabei lediglich auf das im Abschnitt 4.3.3 näher beschriebene „Trierer Inventar zum chronischen Stress“ eingegangen werden.

4.3 Untersuchungstag

4.3.1 Ablauf der Untersuchung

Da die Cortisolproduktion einem zirkadianen Rhythmus unterliegt, erfolgten die Untersuchungen nach einem genauen Zeitprotokoll. Als Tageszeit wurde der Nachmittag gewählt, da hier die Cortisolreaktion am stabilsten ist und etwaige Unterschiede zwischen RD-Probanden und Kontrollen am stärksten zu Tage treten sollten (Burke et al., 2005). Durchgeführt wurden die Untersuchungen in den Räumen des Schlaflabors des Max-Planck-Institutes. Hier war gewährleistet, dass es keine äußeren Einflüsse auf die Probanden gab, welche die Untersuchungsergebnisse möglicherweise hätten verfälschen können. Neben dem Versuchsleiter war eine Technische Mitarbeiterin an der Untersuchung beteiligt. Um für alle Probanden annähernd gleiche Untersuchungsbedingungen herzustellen, wurde vor Beginn der Untersuchungen ein Drehbuch für den Ablauf erstellt. Hierin waren der genaue Wortlaut der Instruktionen für den TSST und der exakte zeitliche Ablauf festgehalten.

Die Untersuchung begann um 13.15 Uhr damit, dass der Proband vom Versuchsleiter an der Pforte des Max-Planck-Institutes abgeholt und in einen der Laborräume begleitet wurde. Durch eine Überwachungskamera konnte der Proband von außen gesehen und durch eine Freisprechanlage gehört werden. Dies war erforderlich, um bei etwaigen Problemen oder Fragen des Probanden sofort reagieren zu können. Nachdem der Proband etwas Urin für ein Drogenscreening abgegeben und sich zum Zwecke von Herzfrequenzbestimmungen den Gurt und die Uhr eines Pulsuhrsystems angelegt hatte, wurde die Venenverweilkanüle in eine Vene des Unterarms gelegt und an ein Schlauchsystem angeschlossen. Unmittelbar darauf erfolgte die erste Entnahme von Blut. Danach wurden dem Probanden mehrere Fragebögen vorgelegt, wovon im Rahmen dieser Dissertation der „Fragebogen zur Erfassung der Ausgangslage“ und der schon erwähnte BDI-II ausgewertet wurden. Bis zur Erfassung der Stresshormon- und Zytokin-Basalwerte um 14.00 Uhr war eine Erholungsphase vorgesehen, damit die Aufregung beim Probanden aufgrund der ungewohnten Umgebung und des Legens der Kanüle abklingen konnte. In dieser Zeit konnte der Proband in einer ihm angebotenen Zeitschrift lesen.

Zeitgleich zur Blutentnahme wurde dem Probanden um 14.00 Uhr eine mehrdimensionale Eigenschaftswörterliste vorgelegt (BSKE), mit dem seine aktuelle Befindlichkeit erfragt

wurde. Außerdem wurde die Herzfrequenz notiert. Anschließend erfolgte die erste, im Wortlaut standardisierte, Instruktion für den ersten TSST: Der Proband würde gleich an einem psychosozialen Belastungstest teilnehmen, in dem er eine Art Rede vor einem bewertenden Gremium halten sollte, die akustisch und visuell aufgezeichnet würde. Es folgte eine neuropsychologische Testung, bei der der Proband an einem Laptop einen Aufmerksamkeits- und Konzentrationstest durchführte. Nachdem um 14.15 Uhr jeweils eine weitere Befindlichkeitserhebung und Herzfrequenzmessung stattfand, erhielt der Proband die zweite, ebenfalls standardisierte, Instruktion. Dabei wurde ihm mitgeteilt, dass er einen fünfminütigen Vorstellungsvortrag als Bewerbung für eine besser bezahlte Stelle halten sollte, für den er zuvor zehn Minuten Vorbereitungszeit erhalten würde. Anschließend würde ihm noch eine zweite, unbekannte Aufgabe gestellt. Im Anschluss an diese Vorbereitungszeit fanden weitere Blutentnahmen, Befindlichkeitserhebungen und Herzfrequenzmessungen statt.

Anschließend wurde der Proband ohne dessen Aufzeichnungen vom Versuchsleiter in einen anderen Raum geführt, in dem das bereits erwähnte Gremium saß. Das Geschlecht der Gremiumsmitglieder wurde dem Geschlecht des Probanden angepasst, wobei der Gremiumsleiter stets das gleiche Geschlecht wie der Proband hatte und der Beisitzer stets das andere Geschlecht. Es wurde darauf geachtet, dass der Proband die Gremiumsmitglieder bis zu diesem Zeitpunkt nicht zu Gesicht bekommen hatte. Sie trugen weiße Kittel und waren angewiesen, einen Eindruck von Ernsthaftigkeit zu vermitteln, keine aufmunternden Gesten oder andere Zeichen der sozialen Unterstützung zu zeigen. Alle Interaktionen mit dem Probanden liefen über den Gremiumsleiter. Beide Mitglieder sollten möglichst immer Augenkontakt mit dem Probanden halten. Beim Betreten des Raumes wurde der Proband vom Gremiumsleiter aufgefordert, ein auf dem Tisch liegendes Mikrofon zu nehmen und mit dem Vortrag zu beginnen. Gleichzeitig wurde eine Kamera vom Beisitzer für den Probanden gut erkennbar eingeschaltet.

Mit dem Beginn des Vortrags wurde die Stoppuhr vom Gremiumsleiter eine Stoppuhr gestartet. Der Gremiumsleiter ließ den Probanden möglichst lange reden. Eventuelle Sprechpausen wurden zunächst ignoriert, nach 20 Sekunden sagte der Gremiumsleiter: „Sie haben noch Zeit, fahren Sie bitte fort.“ Für den Fall, dass der Proband von sich aus trotzdem nichts mehr zu sagen hatten, stellte der Gremiumsleiter Fragen, die sich auf persönliche Eigenschaften des Probanden bezogen. Wenn der Proband abschweifte oder nicht mehr über

seine Person sprach, wurde er sofort unterbrochen. Der Beisitzer machte sich während des Vortrags auf einem vorgefertigten Bewertungsbogen Notizen. Nach fünf Minuten unterbrach der Gremiumsleiter den Probanden und erklärte ihm, dass es sich bei der angekündigten zweiten Aufgabe um eine Kopfrechenaufgabe handle. Hierbei sollte der Proband beginnend bei 1687 in 13er- Schritten rückwärts zählen. Dies sollte so schnell und so korrekt wie möglich erfolgen. Sollte sich der Proband verrechnen, wurde er darauf hingewiesen und gebeten, wieder bei 1687 zu beginnen. Nach weiteren fünf Minuten wurde der Proband vom Versuchsleiter wieder zurück in den ursprünglichen Raum geführt und es folgten weitere Herzfrequenzbestimmungen, Blutentnahmen und Erhebungen der Befindlichkeit.

Die darauf folgenden 45 Minuten dienten dem Erholungszweck. Der Proband sollte sich einen Film ansehen und hatte keine Aufgaben zu bewältigen. In einem 15- minütigen Intervall erfolgten dabei drei weitere Blutentnahmen, Befindlichkeitserhebungen und Herzfrequenzbestimmungen.

Anschließend wiederholte sich der Ablauf. Nach zwei Instruktionen, zwischen denen wieder die Befindlichkeit und die Herzfrequenz erhoben wurde, sowie der Vorbereitungszeit fand zwischen 16.05 und 16.15 Uhr der zweite TSST statt, wiederum eingerahmt von Blutentnahmen, Befindlichkeitserhebungen und Herzfrequenzmessungen. Im zweiten TSST sollte der Proband seinen ersten Vortrag übertreffen und bei der Rechenaufgabe von 1998 in 17er- Schritten abzählen. Anschließend erfolgte wieder eine 45- minütige Erholungsphase mit drei weiteren Blutentnahmen, Befindlichkeitserhebungen und Herzfrequenzmessungen (eine Übersicht zum zeitlichen Ablauf befindet sich auch im Anhang).

4.3.2 Blutentnahmen

Alle Blutentnahmen fanden durch ein Schlauchsystem statt, das an die Venenverweilkanüle des Probanden angeschlossen war. Ein dünner Plastikschlauch führte von der Braunüle „Vasofix Safety“ 18 bzw. 20 G durch die Wand des Zimmers hin zu einem Dreiwegehahn auf der anderen Seite der Wand. Hier konnte mit Einmalspritzen das Blut aspiriert werden. Nach jeder Blutentnahme wurde das Schlauchsystem mit 10 ml 0,9-prozentiger NaCl-Lösung durchgespült, um einer Gerinnung von Blut im Plastikschlauch vorzubeugen.

Zwischen den Blutentnahmen wurde der Dreiwegehahn so umgelegt, dass nun durch einen Infusomaten (Secura B-Braun) 0,9-prozentige NaCl- Lösung mit einer Geschwindigkeit von 50 ml/h durch den Schlauch in die Kanüle fließen konnte. Damit wurde gewährleistet, dass sich trotz der häufigen Blutentnahmen keine Gerinnsel in der Braunüle bildeten und diese bis zum Ende der Untersuchung durchgängig blieb.

Für die Bestimmung von Geschlechts- und Schilddrüsenhormonen sowie des CRP wurden zu Beginn der Untersuchung um 13.30 Uhr einmalig 7,5 ml Blut abgenommen (braune S-Monovette, 7,5 ml, K-EDTA). Für die Anfertigung eines kleinen Blutbilds wurden zweimal jeweils 2,7 ml Blut abgenommen, einmal zu Beginn der Untersuchung und einmal am Ende der ersten Erholungsphase um 15.35 Uhr (rote S-Monovette, 2,7 ml, K-EDTA).

Insgesamt elf Mal wurde Blut zur Bestimmung der Stresshormone Cortisol und ACTH abgenommen. Die Messzeitpunkte waren um 14.00 Uhr zur *Baseline*-Erhebung, um 14.30 und 14.50 Uhr kurz vor und kurz nach dem ersten Belastungstest, um 15.05, 15.20 und 15.35 Uhr im Verlauf der ersten Erholungsphase, um 16.00 und 16.20 Uhr vor und nach dem zweiten Belastungstest sowie um 16.35, 16.50 und 17.05 Uhr im Verlauf der zweiten Erholungsphase. Dabei kam es jeweils zur Abnahme von 10 ml Blut in mit 150 µl EDTA/Aprotinin- Lösung befüllte 12 ml- Serumröhrchen, welche bis dahin bei 4 °C im Kühlschrank aufbewahrt worden waren. Die Serumröhrchen wurden bei 4°C und mit 4.000 U/min für sieben Minuten zentrifugiert (Kühlzentrifuge Rotina 35 R von Hettich). Anschließend wurden die Seren mit einer Eppendorf- Pipette (1000 µl) abpipettiert und in Polypropylen-Röhrchen gefüllt, welche sofort bei -20 °C im Gefrierschrank eingefroren wurden.

Die Blutkonzentrationen der Zytokine wurden dreimal bestimmt, nämlich die Ausgangswerte vor den Instruktionen für den 1. TSSST um 14.00 Uhr („*Baseline*“) sowie am Ende der ersten Erholungsphase um 15.35 Uhr („*Post-Stress 1*“) und 15 Minuten vor dem Ende der zweiten Erholungsphase um 16.50 Uhr („*Post-Stress 2*“). Technische Gründe zwangen zum Vorziehen der letzten Entnahme um 15 Minuten von 17.05 auf 16.50 Uhr. Zur Bestimmung der Zytokinwerte wurde das Blut jeweils in mit 300 µl EDTA/Aprotinin- Lösung befüllte 12 ml- Serumröhrchen abgenommen, welche zuvor bei 4 °C gelagert worden waren. Die Zentrifugierung erfolgte hier für 10 Minuten bei 8 °C und 4000 U/min. Anschließend wurde das Serum in Cryo-Röhrchen abpipettiert und bei -20°C eingefroren.

4.3.3 Ausgewertete Fragebögen

Fragebogen zur Ausgangslage:

Zu Beginn der Untersuchung sollte der Proband einen Fragebogen nach Janke, Erdmann und Hüppe ausfüllen, welcher ihre derzeitige Verfassung erfasste. In sechs Items wurde gefragt, ob sich der Proband derzeit unwohl fühlte, wie gut und wie lange er vergangene Nacht geschlafen hätte und wie lange er gewöhnlich schlafe und welche Medikamente er am Untersuchungstag eingenommen habe. Außerdem wurde nach Zigaretten- und Kaffeekonsum und bei Frauen nach dem Zyklustag sowie nach hormonellen Verhütungsmitteln gefragt.

Beck Depressions-Inventar-II (BDI-II):

Das BDI-II (Original: Beck et al., 1996; deutsche Adaptation: Hautzinger et al., 2006) ist ein Testverfahren, um das Vorliegen und die Schwere einer depressiven Symptomatik zu erfassen. Der Test hat die Form eines Fragebogens mit 21 Items. Dabei werden Symptome beschrieben, die bei depressiven Personen häufiger auftreten als bei gesunden, so zum Beispiel Traurigkeit, Schuldgefühle oder Energielosigkeit. Auf einer vierstufigen Intensitätsskala gab die Testperson an, in welcher Ausprägung diese Symptome in den beiden vorangegangenen Wochen aufgetreten sind. Zur Auswertung des Fragebogens wurden die Summenwerte der einzelnen Items addiert.

Befindlichkeitsskalierung nach Kategorien von Eigenschaftswörtern (BSKE):

Bei der BSKE (Janke et al., 1995) handelt es sich um eine mehrdimensionale Liste von Eigenschaftswörtern, in der die Probanden Aussagen zu ihrer Befindlichkeit treffen. Sie ist eine modifizierte Kurzform der „Eigenschaftswörterliste“ (Janke & Debus, 1978), welche zur Erfassung von Zustandsveränderungen bei psychopharmakologischen Experimenten konzipiert worden war. Die hier verwendete Liste enthielt 12 Items. Anhand einer siebenstufigen Intensitätsskala gaben die Probanden an, wie stark ihr Gefühl einer bestimmten Eigenschaft augenblicklich war (mit den Extremwerten 0 = „gar nicht“ und 6 = „sehr stark“). Die drei zur Auswertung herangezogenen Items fragten nach dem Gefühl der Ängstlichkeit, dem Gefühl der körperlichen Erregtheit sowie dem Gefühl des Ärgers. Der Fragebogen wurde dem Probanden im Laufe der Untersuchung insgesamt 13 Mal vorgelegt. Die beiden Fragebögen jeweils direkt im Anschluss der psychosozialen Belastungstests waren dahingehend modifiziert, dass sie rückwirkend die Befindlichkeit des Probanden während des vorangegangenen Belastungstests erfassten.

Trierer Inventar zum chronischen Stress (TICS):

Bei dem TICS (Schulz et al., 2004) handelt es sich um einen standardisierten Fragebogen zur differenzierten Diagnostik verschiedener Ausprägungen von chronischem Stress. Es war Teil des Fragebogenhefts, welches die Probanden am Ende des Vorgesprächs überreicht bekamen. Das TICS umfasst insgesamt 57 Items, wobei die Probanden jeweils anhand einer fünfstufigen Skala angeben, wie oft sie in den letzten drei Monaten eine bestimmte Situation erlebt bzw. eine Erfahrung gemacht hatten (Extremstufen 0 = nie und 4 = sehr häufig). Die 57 Items verteilen sich auf insgesamt neun Skalen. Drei davon beziehen sich auf Stress, der aus hohen Anforderungen resultiert, fünf davon erfassen Stress, der auf einen Mangel an Bedürfnisbefriedigung zurückgeht und eine Skala bezieht sich auf chronische Besorgnis. Zur Auswertung wurde eine zusammenfassende 12-Item-Screening-Skala herangezogen, die ein Globalmaß für erlebten Stress liefert (Screening-Skala zum chronischen Stress = SSCS).

4.3.4 Herzfrequenzbestimmung

Um die Auswirkungen des psychosozialen Stresses auf das sympathikoadrenerge System (SAM) zu untersuchen, wurde dafür als Messgröße die Herzfrequenz des Probanden herangezogen. Diese wurde insgesamt 13 Mal mit der Pulsuhrsystem „RS400“ (Polar®, Büttelborn, Deutschland) parallel zur Beantwortung der Befindlichkeitsfragebögen sowie unmittelbar vor und nach der Durchführung der psychosozialen Stresstests.

4.4 Konzentrationsbestimmungen von Zytokinen und Hormonen

Zytokine:

Es sollten die Konzentrationen von IL-6, IL-2, TNF- α , IFN- α und IL-10 bestimmt werden. IFN- α und IL-2 lagen mit ihren Konzentrationen unter der Nachweisgrenze. Die quantitative Bestimmung erfolgte mit der Technik des Sandwich-ELISA („Quantikine HS ELISA“- Kit, R&D Systems®, Abingdon, Großbritannien). Dabei wurden die Proben mit dem Serum des Probanden auf eine Mikrotiterplatte pipettiert, auf der ein immobilisierter, monoklonaler und gegen das Zytokin gerichteter Antikörper gebunden war. Die Zytokin-Moleküle wurden somit an die Platte gebunden. Nach dem Abwaschen aller ungebundenen Substanzen wurde nun ein zweiter, ebenfalls gegen das Zytokin gerichteter, enzymgebundener, polyklonaler

Antikörper zugegeben. Ungebundenes Enzym-Antikörper-Reagens wurde anschließend abgewaschen. Bei dem Enzym handelte es sich um Alkalische Phosphatase, die bei einer nun zugegebenen chromogenen Substratlösung durch Katalyse einer Farbreaktion einen Farbumschlag induzierte. Die optische Dichte, ein Maß für die Stärke der Farbreaktion, konnte nun photometrisch bestimmt werden. Da diese proportional zur gebundenen Enzymmenge war, welche ihrerseits proportional zur gebundenen Enzymmenge war, konnte unter Zuhilfenahme einer Kalibrierungskurve die Konzentration des jeweiligen Zytokins bestimmt werden. Bei TNF- α wurde die Summe aus freien und an lösliche Rezeptoren gebundenen Molekülen bestimmt. Die unteren Nachweisgrenzen lagen bei 0,106 pg/ml für TNF- α , 0,039 pg/ml für IL-6 und 0,09 pg/ml für IL-10.

Cortisol:

Die Bestimmung der Cortisol-Serumkonzentrationen erfolgte mit einem Radioimmunoassay (RIA, DRG Diagnostics®, Marburg, Deutschland). Einem mit Anti-Cortisol-Antikörpern beschichteten Tube wurde sowohl die Probenlösung als auch eine mit radioaktivem Jod (I-125) versetzte Lösung zugegeben. Durch das Prinzip der kompetitiven Bindung konnte umso weniger radioaktiv markiertes Cortisol an die Antikörper binden, je mehr nicht-radioaktives Probencortisol vorhanden war. Die Stärke der Radioaktivität, die mit einem Gammazähler gemessen wurde, verhielt sich also indirekt proportional zur Cortisolkonzentration im Probenserum. Mithilfe einer Kalibrierungskurve konnte die Cortisolkonzentration quantitativ bestimmt werden. Die untere Nachweisgrenze lag bei 0,17 $\mu\text{g}/\text{dl}$.

ACTH:

Die Konzentrationsbestimmungen von ACTH erfolgte mit einem Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA, cobas®, Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz). Hierbei wurden der Probe zwei gegen ACTH gerichtete Antikörper zugegeben. Ein Antikörper war biotinyliert, was durch Zugabe von Streptavidin und Magnetpartikeln die Bindung der Antigen-Antikörper Sandwiches auf einer Elektrode bewirkte. Der andere Antikörper war mit einem Ruthenium-Komplex gekoppelt, welcher bei Anlegen einer Spannung eine Chemilumineszenzreaktion zeigte, die mit einem Photomultiplier gemessen werden konnte. Nachdem die Stärke der Reaktion proportional zur vorhandenen ACTH-Menge war, konnte mit Hilfe einer Kalibrierungskurve die ACTH-Konzentration quantitativ bestimmt werden. Die untere Nachweisgrenze lag bei 1,00 pg/ml.

4.5 Statistische Auswertung

Nachträglicher Ausschluss von Probanden:

Von 79 Probanden, die an der Untersuchung teilnahmen, wurden nachträglich acht Probanden für die Analysen ausgeschlossen. Dabei gab es folgende Gründe:

- Drei Untersuchungen mussten abgebrochen werden, da Blutentnahmen nicht möglich waren.
- Eine Untersuchung wurde durch einen Feueralarm maßgeblich gestört.
- Drei Probanden mussten ausgeschlossen werden, da ihr Baseline- Cortisol mehr als zwei Standardabweichungen über dem Mittelwert lag und sie somit als nicht verwertbare Ausreißer betrachtet wurden.
- Ein weiterer Proband musste aufgrund eines erhöhten CRP-Wertes als Hinweis auf einen akuten inflammatorischen Prozess ausgeschlossen werden.

Vorüberlegungen zur Analyse der Cortisol- und Zytokinreaktion:

Die Zeit zwischen der Baseline-Erhebung von Stresshormonen und Zytokinen um 14.00 Uhr und dem Ende des ersten TSST um 14.50 Uhr wurde als Antizipationsphase I, die sich anschließende Erholungszeit bis 15.35 Uhr als Erholungsphase I bezeichnet. Entsprechend wurde die Zeit zwischen dem Beginn der Vorbereitungen zum zweiten TSST um 15.35 Uhr dem Ende des zweiten TSST um 16.20 Uhr als Antizipationsphase II und die sich anschließende Erholungszeit bis zum Ende der Untersuchung um 17.05 Uhr als Erholungsphase II bezeichnet (Abb. 5).

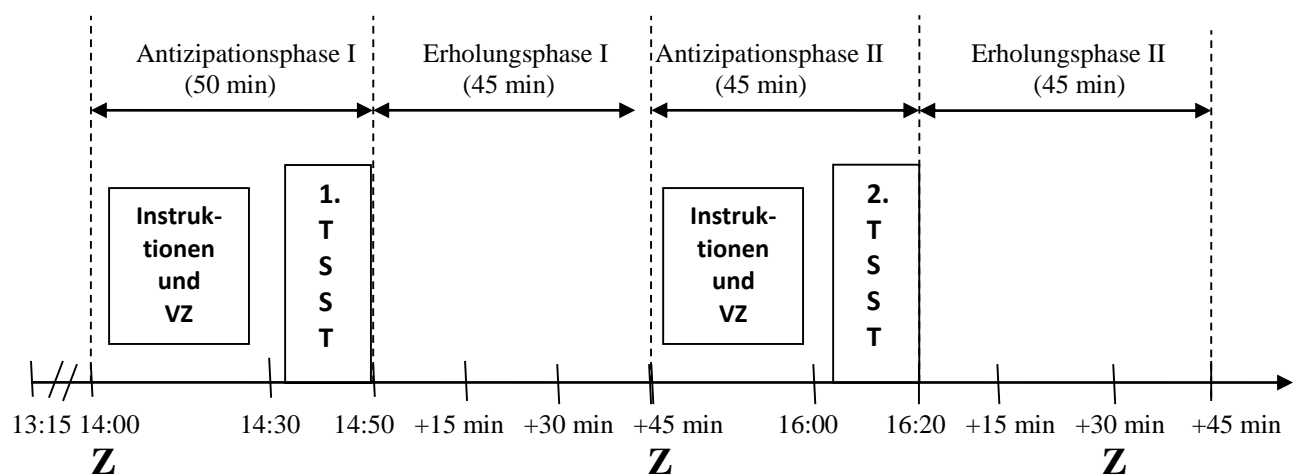


Abb. 5: Schematischer Ablauf der Untersuchung. Blutentnahmen für Zytokinbestimmung bei Z, VZ = Vorbereitungszeit

Die getrennte Betrachtung von Antizipations- und Erholungsphasen in Bezug auf die Cortisol-Antwort ist in der Literatur zwar üblich (Burke et al., 2005; Ising et al., 2008), sie wird aber nicht durchgängig durchgeführt. Sowohl für die Antizipationsphasen als auch für die Erholungsphasen wurden die Flächen unter der Cortisol-Konzentrationskurve (AUC) berechnet. Anschließend wurde ein zeitgleiches Äquivalent des Basalwerts bestimmt und vom AUC-Wert abgezogen, um von der *Baseline* bereinigte Netto-Cortisol-AUC- Werte zu erhalten (Pruessner et al., 2003). Um bei der Auswertung das Ausmaß der Cortisolreaktion als unabhängige Variable heranziehen zu können, wurde von jedem Netto-AUC-Wert der Median bestimmt und die Stichprobe getrennt für Antizipations- und Erholungsphasen in zwei Gruppen unterteilt, die jeweils als „*High Responder*“ und „*Low Responder*“ bezeichnet wurden.

Messmethodik:

1. Zur Klärung der Frage, ob die Durchführung der psychosozialen Belastungstests bei den Probanden eine Stressreaktion ausgelöst hat, wurden Zweistichproben-t-Tests mit abhängigen Variablen durchgeführt. Auch bei der Analyse der Veränderungen der Zytokinwerte wurden Zweistichproben-t-Tests mit abhängigen Variablen durchgeführt.
2. Zur Analyse einer möglichen Korrelation zwischen dem Ausmaß des subjektiv empfundenen chronischen Stresses bzw. den BDI-II- Ergebnissen am Untersuchungstag mit den Zytokin-Ausgangswerten wurden Partialkorrelationsanalysen durchgeführt. Da die untersuchten Zytokine hauptsächlich von Monozyten und Adipozyten produziert werden (Stephoe et al., 2007), wurden als Kovariaten neben dem Alter und dem Geschlecht auch die Monozyten-Blutkonzentration und der Body-Mass-Index (BMI) der Probanden einbezogen.
3. Zur Analyse des Einflusses der Gruppenzugehörigkeit (remittiert Depressive versus Kontrollen) auf die Zytokinwerte und des Zusammenhangs zwischen dem Ausmaß der Cortisol-Response (*High-* versus *Low Responder*) und den Zytokinwerten wurde für jedes Zytokin sowohl für die addierten Antizipationsphasen als auch für die addierten Erholungsphasen eine zweifaktorielle Kovarianzanalyse durchgeführt. Daraus ergaben sich zwangsläufig für jeden Vergleich zwischen remittiert Depressiven und Kontrollen zwei F- und p-Werte, die sich geringfügig voneinander unterschieden. Die Kovariaten waren hierbei wiederum Alter, Geschlecht, BMI und Monozytenzahlen.

Die statistischen Auswertungen wurden mit dem Programm „IBM SPSS Statistics 18“ durchgeführt. Es wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% für die fälschliche Ablehnung der Nullhypothese (Alpha-Fehler) zugelassen. Ergebnisse im Text werden im Folgenden unter Angaben von Mittelwert und Standardabweichungen beschrieben. Verlaufsabbildungen erfolgen unter der Darstellung von Mittelwert und Standardfehler.

5 Ergebnisse

5.1 Deskriptive Statistik

Die 71 Probanden teilten sich in 43 Männer und 28 Frauen auf. Sie waren zwischen 30 und 41 Jahren alt, das Durchschnittsalter betrug 34,0 (\pm 3,2) Jahre. Die Stichprobe wurde in 39 remittiert Depressive (54,9 %) mit 25 Männern (64,1 % der Fälle) und 14 Frauen (35,9 % der Fälle) sowie 32 Kontrollen (45,1 %) mit 18 Männern (56,3 % der Kontrollen) und 14 Frauen (43,7 % der Kontrollen) unterteilt. Die RD-Gruppe war im Schnitt 34,9 (\pm 3,2), die Kontrollen 32,8 (\pm 2,9) Jahre alt. Dabei gab es sowohl beim Alter als auch in der Geschlechterverteilung keine signifikanten Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe. Diese und weitere deskriptive Parameter finden sich in Tabelle 1. In keiner Kategorie konnte ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen detektiert werden.

Tab. 1: Deskriptive Statistik der Stichprobe; N = Anzahl, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, (m) = nur Männer, (w) = nur Frauen; es wurden beim Blutbild die Mittelwerte aus beiden Messungen verwendet; bei nominalskalierten Variablen wie dem Geschlecht oder dem Familienstand wurde der Chi-Quadrat-Test (wenn bei allen Zellen $N > 5$) bzw. der Exakte Test nach Fischer (wenn in einer Zelle $N < 5$) verwendet, bei metrischer Skalierung der Variablen (z.B. Alter, Blutbild) ein t-Test durchgeführt.

Merkmal	Gesamte Stichprobe N = 71	Remittiert Depressive N = 39	Kontrollen N = 32	Signifikanz (p-Wert)
<u>Demographische Merkmale:</u>				
Alter MW (\pm SD)	34,0 (3,2)	34,9 (3,2)	32,8 (2,9)	n.s.
Frauen N (%)	28 (39,4)	14 (35,9)	14 (43,8)	n.s.
Männer N (%)	43 (60,6)	25 (64,1)	18 (56,3)	n.s.
<u>Kardiovaskuläre Risikofaktoren:</u>				
BMI (kg/m ²) MW (\pm SD)	24,7 (4,1)	24,3 (3,4)	25,1 (4,8)	n.s.
Raucher N (%)	20 (28,2)	11 (28,2)	9 (28,1)	n.s.
<u>Blutbild:</u>				
Leukozyten (10 ⁹ /l) MW (\pm SD)	7,1 (1,8)	7,2 (1,7)	7,0 (2,0)	n.s.
Granulozyten (10 ⁹ /l) MW (\pm SD)	4,4 (1,4)	4,4 (1,2)	4,3 (1,7)	n.s.
Lymphozyten (10 ⁹ /l) MW (\pm SD)	2,0 (0,6)	2,1 (0,6)	1,9 (0,4)	n.s.
Monozyten (10 ⁹ /l) MW (\pm SD)	0,5 (0,1)	0,5 (0,1)	0,5 (0,1)	n.s.

Merkmal	Gesamte Stichprobe N = 71	RD N = 39	Kontrollen N = 32	Signifikanz (p-Wert)
<u>Hormone/Laborwerte:</u>				
CRP (mg/l) MW (\pm SD)	1,5 (1,7)	1,6 (1,9)	1,4 (1,5)	n.s.
TSH (yU/ml) MW (\pm SD)	1,9 (1,1)	1,9 (1,2)	1,8 (1,0)	n.s.
Östrogen (pg/ml) MW (\pm SD) (w)	83,3 (60,1)	73,7 (66,2)	92,9 (54,0)	n.s.
Progesteron (ng/ml) MW (\pm SD) (w)	3,5 (3,0)	3,6 (4,1)	3,5 (3,9)	n.s.
Testosteron (nmol/l) MW (\pm SD) (m)	13,0 (5,1)	13,0 (5,4)	13,0 (4,9)	n.s.
<u>Familienstand:</u>				
Ledig N (%)	35 (49,3)	17 (43,6)	18 (56,3)	n.s.
Verheiratet N (%)	34 (47,9)	21 (53,8)	13 (40,6)	n.s.
Geschieden/getrennt N (%)	2 (2,8)	1 (2,6)	1 (3,1)	n.s.
<u>Schulabschluss:</u>				
Hauptschule N (%)	1 (1,4)	0	1 (3,1)	n.s.
Mittlere Reife N (%)	18 (25,4)	10 (25,6)	8 (25,0)	n.s.
(Fach-)Abitur N (%)	52 (73,2)	28 (71,8)	23 (71,9)	n.s.
Sonstiges N (%)	1 (1,4)	1 (2,6)	0	n.s.
<u>Sonstiges:</u>				
Hormonelle Verhütung N (%) (w)	9 (32,1)	3 (21,4)	6 (42,9)	n.s.
Kreislaufprobleme beim Legen der Braunüle N (%)	6 (8,5)	2 (5,1)	4 (12,5)	n.s.

Insgesamt drei Probanden aus der RD-Gruppe nahmen Antidepressiva ein, dabei handelte es sich um Citalopram, Paroxetin (beides SSRI) und Venlafaxin (SSNRI). Da sich diese Probanden aber in Remission befanden, wurden sie nicht aus der Studie ausgeschlossen.

22 der 39 remittiert depressiven Probanden erlitten eine einmalige depressive Episode, 17 remittiert depressive Probanden erlitten mindestens zwei depressive Episoden in ihrem Leben. Die durchschnittliche Episodenanzahl dieser 17 Probanden betrug 6,1 (\pm 4,6). Das durchschnittliche Ersterkrankungsalter aller remittiert depressiver Probanden lag bei 19,9 (\pm 5,7) Jahren, die letzte depressive Episode lag durchschnittlich 10,6 (\pm 5,6) Jahre zurück. Unter den 39 remittiert Depressiven befanden sich sowohl in den Antizipations- als auch in den Erholungsphasen 22 *High-* (56,4 %) und 17 *Low Responder* (43,6 %). Die 32 Kontrollen gliederten sich stets in 13 *High-* (40,6 %) und 19 *Low Responder* (59,4 %).

5.2 Stressreaktion auf den TSST

Es soll nun gezeigt werden, dass durch die psychosozialen Belastungstests bei den Probanden tatsächlich eine deutliche Stressreaktion induziert wurde. Die Betrachtung erfolgt auf den Ebenen der schnellen Stressreaktion des SAM-Systems, der langsamen Stressreaktion des HPA-Systems sowie des subjektiven Erlebens des Stresses.

5.2.1 Reaktion des SAM-Systems

Die Herzfrequenz als Parameter zur Analyse der Aktivität des SAM-Systems lag zu Beginn der Untersuchung bei $80,8 (\pm 16,2)$ Schlägen pro Minute. Während des ersten TSST kam es zu einer im Vergleich zur *Baseline* signifikanten Erhöhung der Frequenz auf $100,5 (\pm 13,8)$ Schläge pro Minute ($T_{1,70} = 11,680$, $p < 0,001$). Einem deutlicher Abfall während der ersten Erholungsphase auf einen Minimalwert von $75,5 (\pm 11,9)$ Schlägen pro Minute folgte ein im Vergleich zur *Baseline* ebenfalls signifikanter Anstieg während des zweiten TSST bis auf $94,6 (\pm 12,5)$ Schlägen pro Minute ($T_{1,70} = 7,515$, $p < 0,001$). Anschließend fiel die Herzrate wieder bis auf einen Minimalwert von $73,2 (\pm 11,3)$ Schlägen pro Minute ab (Abb. 6).

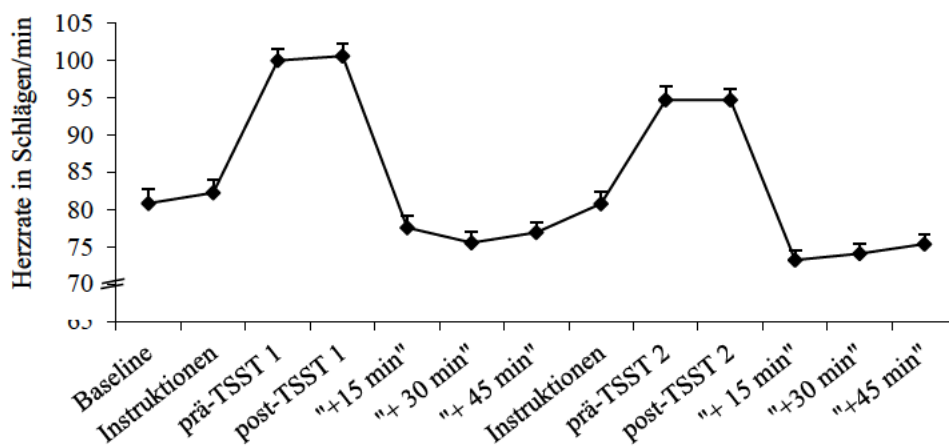


Abb. 6: Verlauf der Herzraten während der Untersuchung

Im Vergleich der Fläche unter der Herzratenverlaufskurve konnte in keiner der vier Phasen der Untersuchung ein Unterschied zwischen remittiert Depressiven und Kontrollen festgestellt werden. Auch *Baseline*-bereinigt unterschieden sich die beiden Gruppen in keiner Phase in ihren Herzraten.

5.2.2 Reaktion des HPA-Systems

Es wurden insgesamt je elf Mal die Serumkonzentrationen der Stresshormone ACTH und Cortisol bestimmt. Die Kurve von ACTH zeigte im Verlauf eine fallende Tendenz. Ausgehend von einem relativ hohen Basalwert von $35,4 (\pm 35,2)$ $\mu\text{g/ml}$ fiel der durchschnittliche ACTH-Spiegel der Probanden bis auf ein Minimum von $13,6 (\pm 15,1)$ $\mu\text{g/ml}$ ab. Während der psychosozialen Belastungstests war jeweils ein Peak mit Werten von $41,3 (\pm 30,0)$ bzw. $23,6 (\pm 21,4)$ $\mu\text{g/ml}$ zu beobachten. Gegenüber der *Baseline* waren beide Peaks nicht signifikant erhöht, insbesondere lag der zweite Peak sogar unter dem Baseline-Wert. Im Vergleich zu den Messungen jeweils direkt vor den psychosozialen Belastungstests war die ACTH-Erhöhung aber in beiden Fällen signifikant ($T_{1,70} = 6,659$ bzw. $T_{1,70} = 4659$, $p < 0,001$ in beiden Fällen, Abb. 7).

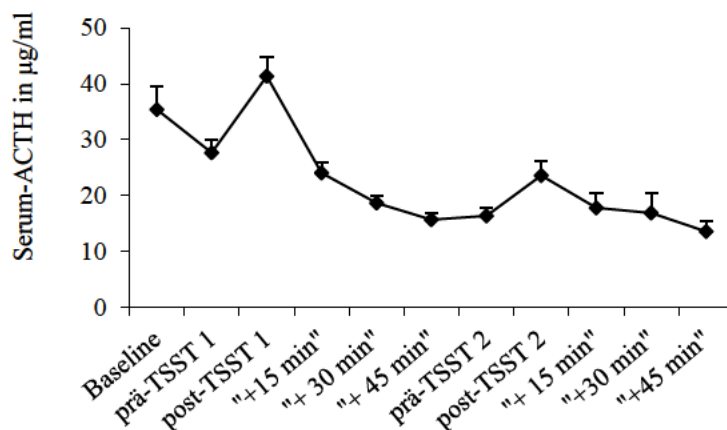


Abb. 7: Verlauf der Serum-ACTH- Werte während der Untersuchung

Ein ähnliches Bild stellte sich beim Verlauf der Cortisol-Werte dar. Auch hier zeigte die Kurve, ausgehend von einem Basalwert von $117,5 (\pm 44,0)$ $\mu\text{g/ml}$, insgesamt eine fallende Tendenz bis auf einen Minimalwert von $63,7 (\pm 31,7)$ $\mu\text{g/ml}$ am Ende der Untersuchung. Auch hier war während der psychosozialen Belastungstests jeweils ein Peak darstellbar. Der erste Peak lag mit einem Cortisol-Wert von $128,8 (\pm 46,6)$ $\mu\text{g/ml}$, gemessen kurz nach dem ersten TSST, sowohl signifikant über der *Baseline* ($T_{1,70} = 2,183$, $p = 0,032$) als auch über der direkt vorhergehenden Messung ($T_{1,70} = 5,348$, $p < 0,001$). Der zweiten Peak ($89,9 \pm 37,6$ $\mu\text{g/ml}$), gemessen direkt nach dem zweiten TSST, lag unter dem Basalwert, jedoch war auch dieser Wert signifikant erhöht gegenüber der direkt vorhergehenden Messung ($T_{1,70} = 4,419$, $p < 0,001$, Abb. 8).

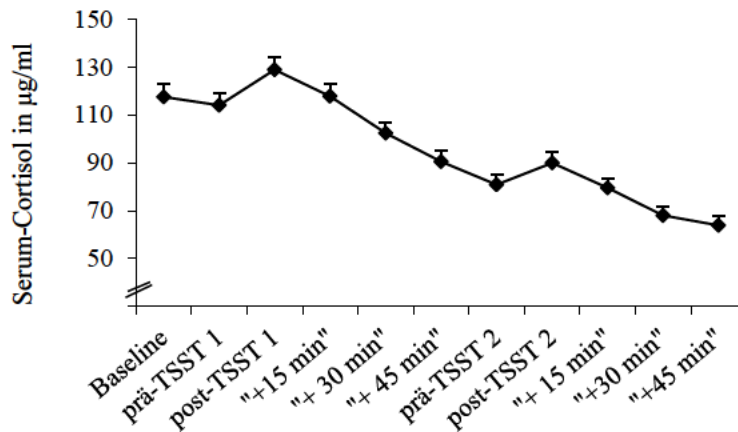


Abb. 8: Verlauf der Serum-Cortisol- Werte während der Untersuchung

Im Vergleich zwischen remittiert Depressiven und Kontrollen konnte weder bei ACTH noch bei Cortisol in einer der vier Phasen ein signifikanter Unterschied zwischen den AUC-Werten bzw. den *Baseline*-bereinigten Netto-AUC- Werten festgestellt werden.

5.2.3 Subjektive Stressreaktion

Anhand der BSKE- Fragebögen wurde das subjektive Empfinden von innerer Erregtheit, Ängstlichkeit sowie Ärgerlichkeit als Parameter für das Empfinden von Stress ausgewertet. Alle drei Parameter zeigten einen ähnlichen Kurvenverlauf: Ausgehend von der *Baseline* (Erregtheit $1,3 \pm 1,2$, Ängstlichkeit $0,3 \pm 0,6$, Ärgerlichkeit $0,2 \pm 0,6$ Punkte) kam es zu einem Anstieg der Werte bis zu einem Maximum während des ersten TSST (Erregtheit $3,2 \pm 1,3$, Ängstlichkeit $1,5 \pm 1,2$, Ärgerlichkeit $0,7 \pm 1,3$ Punkte). Ängstlichkeit und Erregtheit stiegen eher kontinuierlich, Ärgerlichkeit eher sprunghaft an. Gegenüber der *Baseline* waren alle drei Anstiege signifikant (Erregtheit: $T_{1,70} = 12,028$, $p < 0,001$, Ängstlichkeit: $T_{1,70} = 8,380$, $p < 0,001$, Ärger: $T_{1,70} = 3,323$, $p = 0,001$). Anschließend kam es während der ersten Erholungsphase zu einem deutlichen Abfall der Werte. Auch in der zweiten Antizipationsphase kam es zu einem gegenüber der *Baseline* wiederum signifikanten Anstieg aller drei Kurven mit Maximalwerten während des zweiten TSST (Erregtheit: Höchstwert = $2,7 \pm 1,3$ Punkte, $T_{1,70} = 9,609$, $p < 0,001$; Ängstlichkeit: Höchstwert = $1,3 \pm 1,3$ Punkte, $T_{1,70} = 6,287$, $p < 0,001$; Ärgerlichkeit: Höchstwert = $0,8 \pm 1,2$ Punkte, $T_{1,70} = 4,861$, $p < 0,001$). Auch in der zweiten Erholungsphase kam es wieder zum deutlichen Abfall aller drei Kurven (Abb. 9).

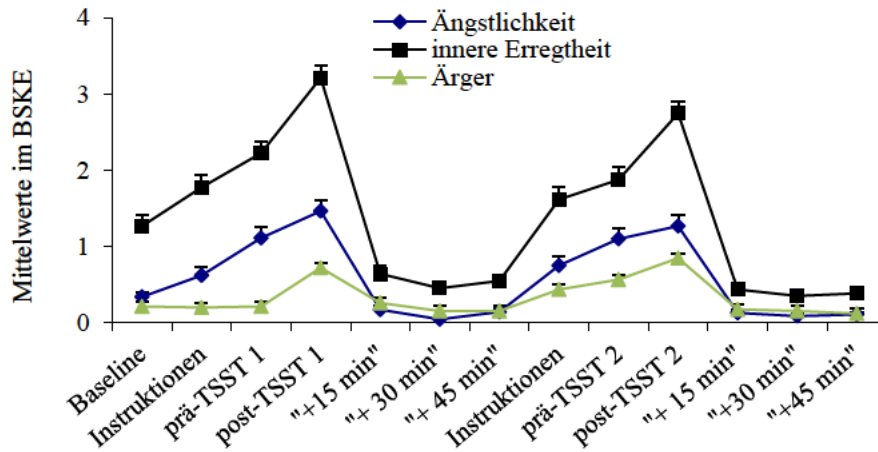


Abb. 9: Verlauf der subjektiven Stressreaktion während der Untersuchung

Für den Vergleich zwischen remittiert Depressiven und Kontrollen wurden auch hier die AUC- Werte sowie die Netto-AUC- Werte herangezogen. Hierbei stellte sich heraus, dass die remittiert Depressiven bei Betrachtung der totalen AUC- Werte während der zweiten Antizipationsphase signifikant höhere Werte in der Kategorie „Ärger“ als die Kontrollen vorwiesen ($F_{1,67} = 4,072$, $p = 0,048$). *Baseline*-bereinigt war hierbei aber kein signifikanter Unterschied festzustellen.

5.3 Ergebnisse zu basalen Zytokinwerten

5.3.1. Korrelation mit subjektiv erlebtem chronischen Stress

Zur Ermittlung des Ausmaßes des subjektiv empfundenen chronischen Stresses wurden die Ergebnisse der aus zwölf Items bestehenden Screening-Scala (SSCS) des TICS herangezogen. Die Probanden wiesen auf dieser Skala Werte von 0 bis 37 auf (maximal möglicher erreichbarer Wert war 48), wobei der Durchschnitt bei 10,8 ($\pm 7,7$) Punkten lag. Die RD-Gruppe wies einen Durchschnittswert von 13,7 ($\pm 7,2$), die Kontrollgruppe von 7,2 ($\pm 7,2$) Punkten auf, wobei der Unterschied statistisch signifikant war ($F_{1,67} = 13,393$, $p < 0,001$, Abb. 10).

Es wurde eine Partialkorrelationsanalyse zwischen den Rohwerten in der Kategorie SCSS des TICS und den Baseline-Werten der Zytokine durchgeführt. Dabei wurde eine positive Korrelation zwischen dem Ausmaß des subjektiv empfundenen chronischen Stresses und den Ausgangswerten von IL-6 ($r = 0,423$, $p < 0,001$) und IL-10 ($r = 0,418$, $p < 0,001$) festgestellt. Keine Korrelation bestand mit den Basalwerten von TNF- α ($r = 0,040$, $p =$

0,751). Auch nach Hinzunahme der Gruppenzugehörigkeit (RD vs. Kontrollen) als Kovariate konnten diese Zusammenhänge nachgewiesen werden (IL-6: $r = 0,394$, $p = 0,001$; IL-10: $r = 0,434$, $p < 0,001$; TNF- α : $r = 0,057$, $p = 0,654$).

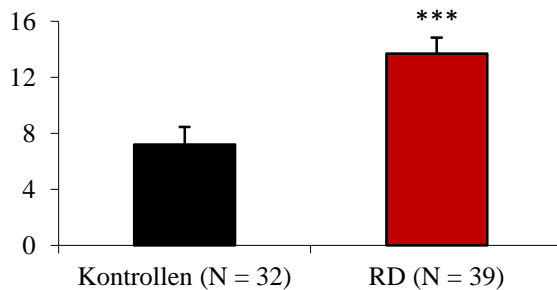


Abb. 10: Vergleich der durchschnittlichen Punktzahlen im TICS, Kategorie SSCS, zwischen RD-Probanden und Kontrollen, *** $p < 0,001$

5.3.2 Korrelation mit dem Ausmaß einer akuten depressiven Symptomatik im subklinischen Bereich

Es wurden die Ergebnisse aus dem BDI-II am Untersuchungstag herangezogen. Die Werte der Probanden lagen zwischen 0 und 12 Punkten, damit wurde die Vorgabe eines Wertes unter 14 Punkten bei allen Probanden erfüllt. Der Mittelwert lag insgesamt bei $1,7 (\pm 2,4)$ Punkten. Die remittiert depressiven Probanden wiesen einen Durchschnittswert von $2,4 (\pm 2,5)$, die Kontrollprobanden von $0,9 (\pm 2,5)$ Punkten auf. Im Vergleich wies die RD-Gruppe signifikant höhere Punktzahlen auf als die Kontrollgruppe ($F_{1,67} = 5,782$, $p = 0,019$, Abb. 11).

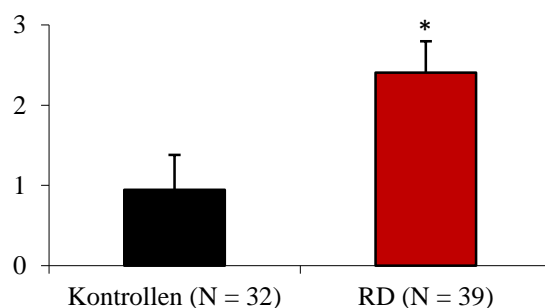


Abb. 11: Vergleich der durchschnittlichen Punktzahlen im BDI-II zwischen RD-Probanden und Kontrollen, * $p < 0,05$

Es wurde eine Partialkorrelationsanalyse zwischen den Basalwerten der drei Zytokine und den Ergebnissen im BDI-II am Untersuchungstag durchgeführt. Dabei zeigte sich eine positive Korrelation zwischen BDI-Punktzahl (also dem Ausmaß depressiver Symptomatik) und den Baseline-Werten von IL-6 ($r = 0,422$, $p < 0,001$). Bei den Basalwerten der beiden anderen Zytokine konnten keine Korrelationen mit den BDI- Werten festgestellt werden (TNF- α : $r = 0,020$, $p = 0,876$; IL-10: $r = -0,127$, $p = 0,310$). Auch in diesem Fall blieben die Ergebnisse bei Hinzunahme der Gruppenzugehörigkeit (RD vs. Kontrollen) als Kovariate bestehen (IL-6: $r = 0,380$, $p = 0,002$; TNF- α : $r = 0,033$, $p = 0,795$; IL-10: $r = -0,138$, $p = 0,269$).

5.3.3 Vergleich zwischen remittiert depressiven und gesunden Probanden

Der durchschnittliche Basalwert von IL-6 lag bei $1,11 (\pm 0,98)$ pg/ml. Die RD-Gruppe besaß dabei im Durchschnitt signifikant höhere IL-6- Basalwerte als die Kontrollgruppe ($F_{1,63} = 4,727$ bzw. $4,698$, $p = 0,033$ bzw. $0,034$). Der durchschnittliche Basalwert von TNF- α lag bei $0,75 (\pm 0,28)$ pg/ml. Dabei bestand kein statistischer Unterschied zwischen RD- und Kontrollgruppe ($F_{1,63} = 0,227$ bzw. $0,164$, $p = 0,627$ bzw. $0,687$). Der durchschnittliche Basalwert von IL-10 lag bei $0,32 (\pm 0,19)$ pg/ml. Es bestand kein statistischer Unterschied zwischen RD- und Kontrollgruppe ($F_{1,63} = 0,329$ bzw. $0,305$, $p = 0,568$ bzw. $0,582$, Abb. 12).

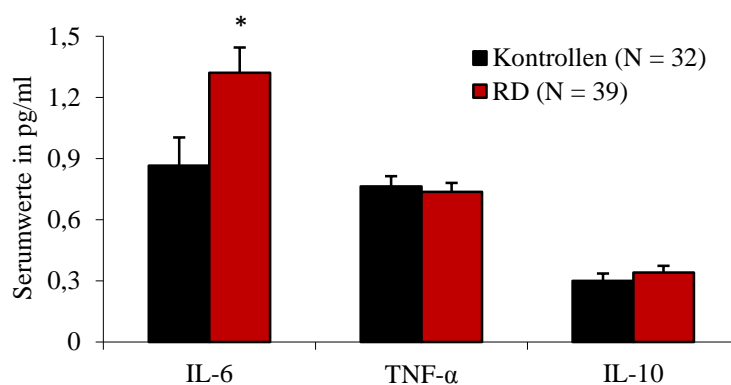


Abb. 12: Vergleich der Zytokin-Basalwerte zwischen RD-Probanden und Kontrollen; * $p < 0,05$

5.4 Ergebnisse in der Immunantwort auf die Exposition mit psychosozialen Stressoren

5.4.1 Interleukin-6

Es konnte bei der Betrachtung aller Probanden ein Anstieg des Serum- IL-6 von 1,11 (\pm 0,98) pg/ml als Basalwert um 72 % auf 1,89 (\pm 1,40) pg/ml bei der ersten Post-Stress-Messung und weiter um 63 % auf 3,12 (\pm 2,04) pg/ml bei der zweiten Post-Stress-Messung beobachtet werden. Ein t-Test ergab, dass die Mittelwertsunterschiede zwischen den Messungen nicht zufällig waren (Differenz zwischen zweiter und erster Messung: $T_{1,70} = 6,033$, $p < 0,001$; Differenz zwischen dritter und zweiter Messung: $T_{1,70} = 6,819$, $p < 0,001$). Auch die Erhöhung des dritten Wertes gegenüber der *Baseline* war hoch signifikant ($T_{1,70} = 8,312$, $p < 0,001$).

5.4.1.1 Rein deskriptive Beschreibung der Kurvenverläufe der Subgruppen

Die Beschreibung ist für Antizipations- und Erholungsphasen identisch. In beiden Fällen zeigten beide RD-Subgruppen bei der Basalwertbestimmung (Cortisol- *High* und *Low Responder*) höhere IL-6- Werte als die der Kontrollgruppe. In beiden Gruppen lagen die *High Responder* jeweils über den *Low Respondern*.

Im Verlauf des ersten TSST verzeichnete die Subgruppe der *High Responder* der Kontrollen den stärksten IL-6-Anstieg und hatte beim zweiten Messpunkt (Post-Stress 1) die höchsten IL-6- Werte, gefolgt von den *High Respondern* der RD-Gruppe und den *Low Respondern* von RD- und Kontrollgruppe (in dieser Reihenfolge).

Beim dritten Messzeitpunkt nach der Durchführung des zweiten TSST wiesen die *High Responder* der RD-Gruppe die höchsten Messwerte auf, dahinter folgten die *High Responder* der Kontrollen und die *Low Responder* der RD-Gruppe mit annähernd identischen Werten. Die niedrigsten IL-6-Spiegel wiesen wiederum die *Low Responder* der Kontrollen auf (Abb. 13).

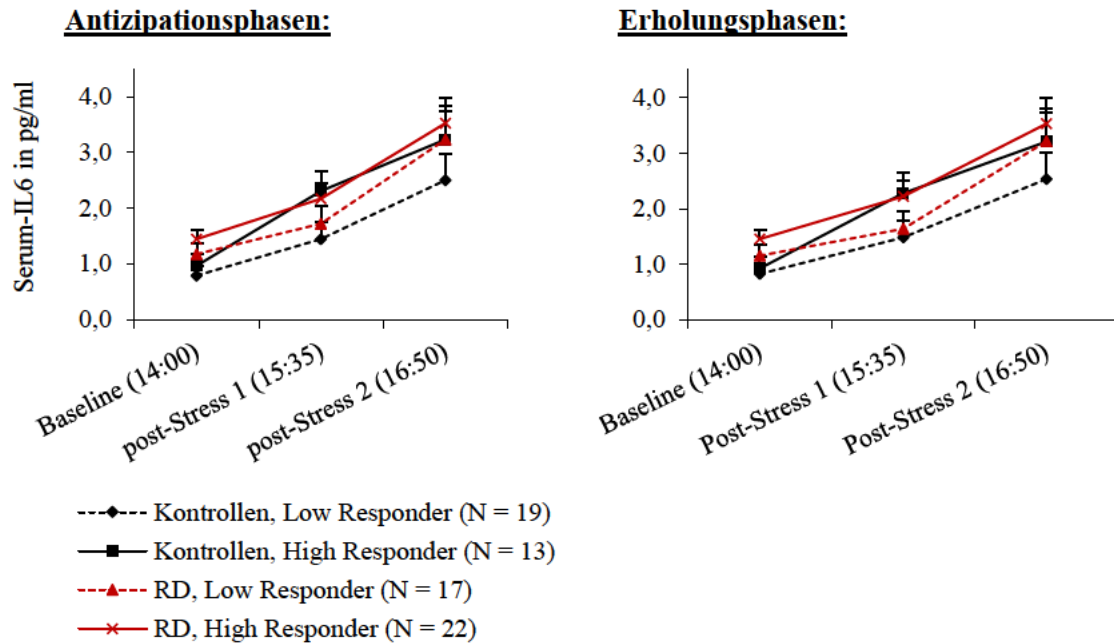


Abb. 13: Verlauf der Serumwerte von IL-6

5.4.1.2 Vergleich zwischen remittiert Depressiven und Kontrollen

Im Gegensatz zur Basalwertbestimmung ($F_{1,63} = 4,727$ bzw. $4,698$, $p = 0,033$ bzw. $0,034$, siehe auch Kap. 5.3.3) ergaben die beiden Messungen nach jeweiliger Durchführung des TSST incl. der sich anschließender Erholungsphase keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der IL-6- Spiegel (Post-Stress 1: $F_{1,63} = 0,043$ bzw. $0,022$, $p = 0,837$ bzw. $0,880$; Post-Stress 2: $F_{1,63} = 0,920$ bzw. $0,875$, $p = 0,341$ bzw. $0,353$). Bei beiden Messungen wies die Gruppe der remittiert Depressiven rein deskriptiv höhere Werte auf als die der Kontrollen (Abb. 14).

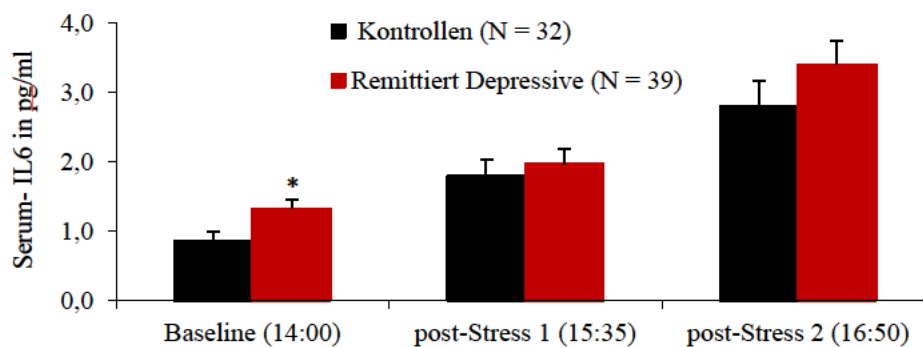


Abb. 14: Vergleich der Serumwerte von IL-6 zwischen RD-Probanden und Kontrollen, * $p < 0,05$

5.4.1.3 Vergleich zwischen Cortisol- *High*- und *Low Respondern*

In beiden Phasen der Untersuchung ergaben alle drei Messungen rein deskriptiv höhere IL-6-Spiegel für die Gruppe der Cortisol- *High Responder* (Abb. 15). Signifikant war der Unterschied bei der zweiten Messung, sowohl bei Betrachtung der Antizipationsphasen (Baseline: $F_{1,63} = 1,421$, $p = 0,238$; Post-Stress 1: $F_{1,63} = 4,318$, $p = 0,042$; Post-Stress 2: $F_{1,63} = 1,012$, $p = 0,318$) als auch der Erholungsphasen (Baseline: $F_{1,63} = 1,090$, $p = 0,300$; Post-Stress 1: $F_{1,63} = 4,675$, $p = 0,034$; Post-Stress 2: $F_{1,63} = 0,910$, $p = 0,344$).

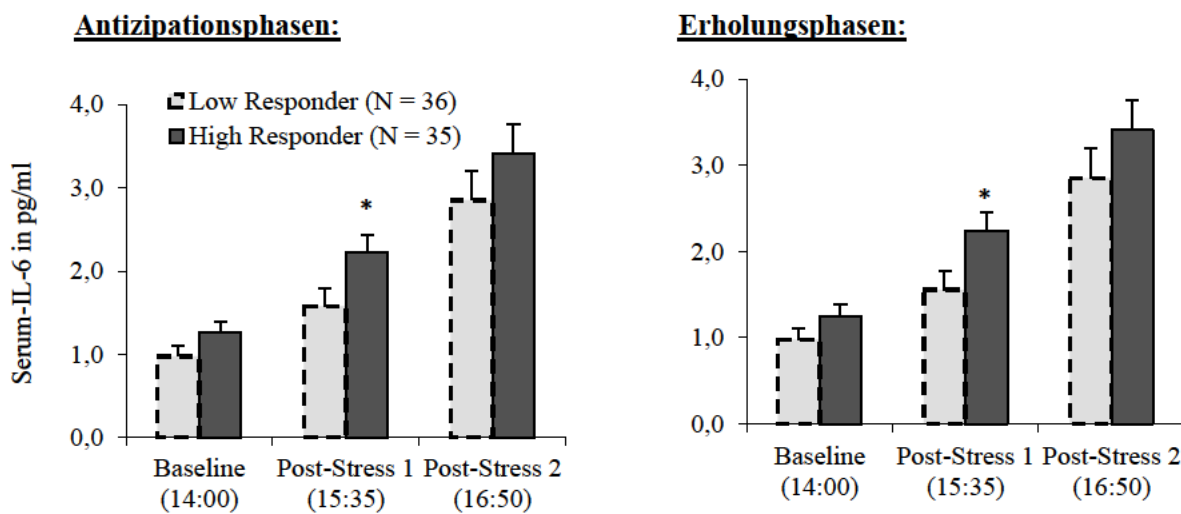


Abb. 15: Vergleich der Serumwerte von IL-6 zwischen Cortisol- *High*- und *Low Respondern*, * $p < 0,05$

5.4.1.4 Wechselwirkungseffekte

Es konnte keine signifikante Wechselwirkung zwischen der Gruppenzugehörigkeit (RD vs. Kontrollen) und der Cortisol-Antwort festgestellt werden, weder in den Antizipationsphasen (Baseline: $F_{1,63} = 0,059$, $p = 0,809$; Post-Stress 1: $F_{1,63} = 0,443$, $p = 0,508$; Post-Stress 2: $F_{1,63} = 0,186$, $p = 0,668$), noch in den Erholungsphasen (Baseline: $F_{1,63} = 0,284$, $p = 0,596$; Post-Stress 1: $F_{1,63} = 0,120$, $p = 0,730$; Post-Stress 2: $F_{1,63} = 0,130$, $p = 0,720$).

5.4.2 Tumornekrosefaktor- α

Die Werte von TNF- α blieben während der Untersuchung relativ konstant ($0,75 \pm 0,28$ pg/ml als Basalwert, $0,73 \pm 0,26$ und $0,74 \pm 0,27$ pg/ml bei den darauffolgenden Messungen). Im t-Test konnte nachgewiesen werden, dass die Mittelwertsunterschiede als zufällig zu betrachten sind (Differenz zwischen zweiter Messung und *Baseline*: $T_{1,70} = 1,464$, $p = 0,148$; Differenz zwischen dritter und zweiter Messung: $T_{1,70} = -0,658$, $p = 0,513$; Differenz zwischen dritter Messung und *Baseline*: $T_{1,70} = -0,574$, $p = 0,568$).

5.4.2.1 Rein deskriptive Beschreibung der Kurvenverläufe der Subgruppen

Antizipationsphasen:

Bei der Basalwertestimmung hatten die *High Responder* beider Gruppen (RD und Kontrollen) jeweils höhere Werte als die *Low Responder*. In beiden Fällen lagen die Werte der Kontrollen über denen der remittiert Depressiven. Bei der zweiten Messung (Post-Stress 1) hatten wieder die *Low Responder* der RD-Gruppe die niedrigsten TNF- α - Spiegel. Die höchsten Werte wiesen nun die *High Responder* der RD-Gruppe auf. Die beiden Subgruppen der Kontrollen lagen mit annähernd identischen Werten dazwischen. Bei der dritten Messung (Post-Stress 2) wiesen nun beide Subgruppen der Kontrollen höhere TNF- α - Werte auf als die der RD-Gruppe. In beiden Gruppen hatten die *High Responder* höhere Werte als die *Low Responder* (Abb. 16).

Erholungsphasen:

Bei der Basalwerterhebung wiesen die *Low Responder* der RD-Gruppe die niedrigsten TNF- α - Werte auf, die drei anderen Subgruppen lagen annähernd gleichauf darüber. Bei der zweiten Messung hatten die *Low Responder* der Kontrollen die höchsten Werte, die drei restlichen Subgruppen lagen mit sehr ähnlichen Werten darunter. Bei der dritten Messung wiesen beide Subgruppen der Kontrollen höhere Werte als die der RD-Gruppe auf, wobei die *High Responder* jeweils über den *Low Respondern* lagen (Abb. 16).

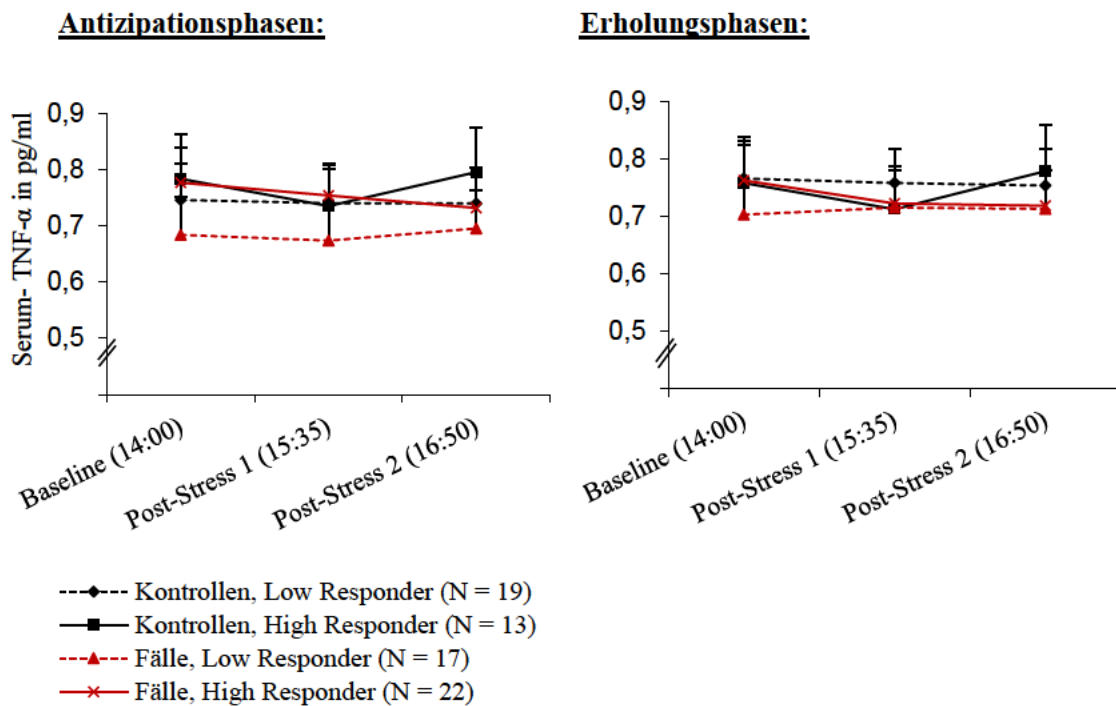


Abb. 16: Verlauf der Serumwerte von TNF- α

5.4.2.2 Vergleich zwischen remittiert Depressiven und Kontrollen

Bei den beiden Messungen von TNF- α im Verlauf der Untersuchung konnten wie bei der *Baseline*-Bestimmung ($F_{1,63} = 0,227$ bzw. $0,164$, $p = 0,627$ bzw. $0,687$, siehe auch Kap. 5.3.3) keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (Post-Stress 1: $F_{1,63} = 0,575$ bzw. $0,059$, $p = 0,451$ bzw. $0,809$; Post-Stress 2: $F_{1,63} = 0,122$ bzw. $0,489$, $p = 0,728$ bzw. $0,487$). In beiden Fällen wiesen die Kontrollen rein deskriptiv höhere Werte auf.

5.4.2.3 Vergleich zwischen Cortisol- *High*- und *Low Respondern*

Bei keiner der drei Messungen gab es signifikante Unterschiede zwischen den beiden Cortisol-Respondergruppen in den Antizipationsphasen (*Baseline*: $F_{1,63} = 0,895$, $p = 0,348$; Post-Stress 1: $F_{1,63} = 0,449$, $p = 0,505$; Post-Stress 2: $F_{1,63} = 0,343$, $p = 0,560$). Rein deskriptiv wiesen die *High Responder* bei allen drei Messungen höhere TNF- α - Werte auf als die *Low Responder*.

Auch bei der Betrachtung der Erholungsphasen gab es bei keiner der drei Messungen von TNF- α signifikante Unterschiede zwischen den beiden Cortisol-Response-Gruppen (Baseline: $F_{1,63} = 0,136$, $p = 0,713$; Post-Stress 1: $F_{1,63} = 0,089$, $p = 0,766$; Post-Stress 2: $F_{1,63} = 0,048$, $p = 0,828$). Rein deskriptiv wiesen die *High Responder* bei der ersten und dritten Messung höhere TNF- α -Werte auf als die *Low Responder*, bei der zweiten Messung verhielt es sich umgekehrt.

5.4.2.4 Wechselwirkungseffekte

Weder in den Antizipations- noch in den Erholungsphasen konnten signifikante Wechselwirkungen zwischen den beiden unabhängigen Variablen detektiert werden.

(Antizipationsphasen: Baseline: $F_{1,63} = 0,168$, $p = 0,683$; Post-Stress 1: $F_{1,63} = 0,020$, $p = 0,888$; Post-Stress 2: $F_{1,63} = 0,459$, $p = 0,500$; Erholungsphasen: Baseline: $F_{1,63} = 0,244$, $p = 0,623$; Post-Stress 1: $F_{1,63} = 0,176$, $p = 0,676$; Post-Stress 2: $F_{1,63} = 0,021$, $p = 0,886$).

5.4.3 Interleukin-10

Bei der Betrachtung aller Probanden blieben die Serumwerte von IL-10 rein deskriptiv relativ konstant. Ausgehend von $0,32 (\pm 0,19)$ pg/ml bei der Basalwertbestimmung lag der Durchschnittswert bei der zweiten Messung bei $0,34 (\pm 0,20)$ pg/ml und bei der dritten Messung bei $0,35 (\pm 0,21)$ pg/ml. Der Anstieg von der *Baseline* zur zweiten Messung war als statistischer Trend nachweisbar ($T_{1,70} = 1,814$, $p = 0,074$), die Unterschiede zwischen dritter und zweiter Messung ($T_{1,70} = 0,220$, $p = 0,827$ sowie zwischen dritter Messung und *Baseline* ($T_{1,70} = 1,404$, $p = 0,165$) waren hingegen zufälliger Natur.

5.4.3.1 Rein deskriptive Beschreibung der Kurvenverläufe der Subgruppen

Die Beschreibung ist für Antizipations- und Erholungsphasen identisch. Bei allen drei Messungen war die Reihenfolge der IL-10-Konzentrationen der vier Subgruppen gleich: Die *High Responder* der Fälle hatten die höchsten Werte, gefolgt von den *High Respondern* der Kontrollen und den *Low Respondern* der Kontrollen. Die niedrigsten Werte wiesen stets die *Low Responder* der Fälle auf (Abb. 17).

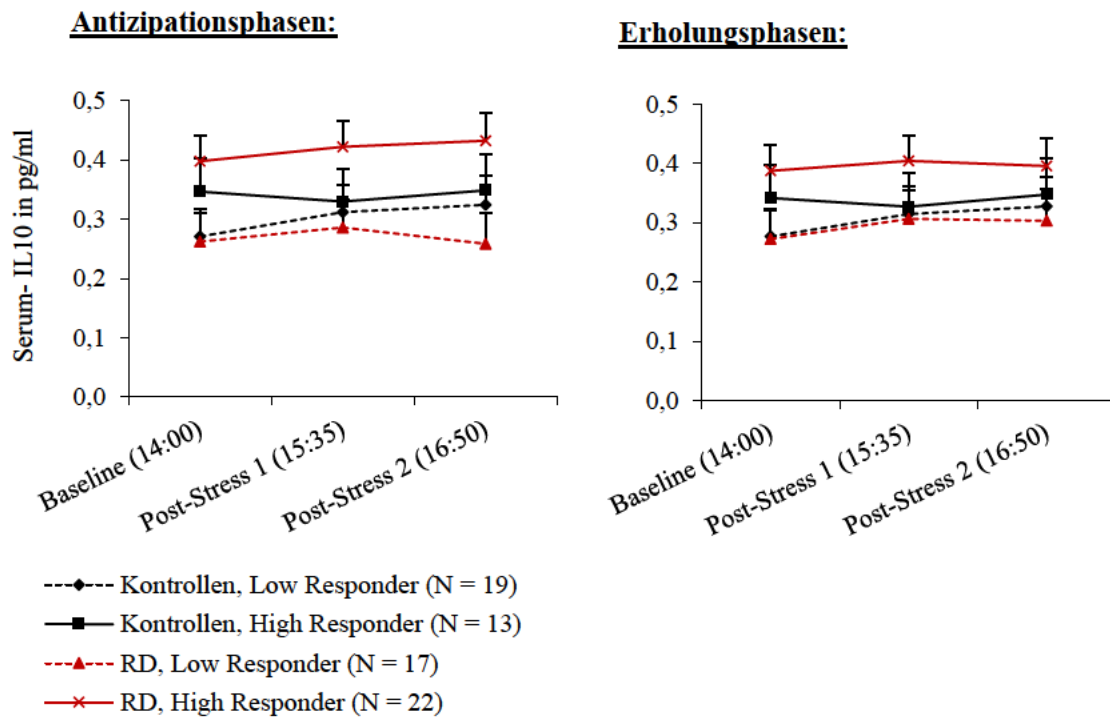


Abb. 17: Verlauf der Serumwerte von IL-10

5.4.3.2 Vergleich zwischen remittiert Depressiven und Kontrollen

Bei den beiden Messungen von IL-10 im Verlauf der Untersuchung konnten wie bei der Baselineerhebung ($F_{1,63} = 0,329$ bzw. $0,305$, $p = 0,568$ bzw. $0,582$, siehe auch Kap. 5.3.3) keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (Post-Stress 1: $F_{1,63} = 0,824$ bzw. $0,821$, $p = 0,386$ bzw. $0,386$; Post-Stress 2: $F_{1,63} = 0,131$ bzw. $0,139$, $p = 0,719$ bzw. $0,711$). Wie bei der Basalwertbestimmung wiesen die remittiert Depressiven bei beiden Messungen rein deskriptiv höhere Werte als die Kontrollen auf.

5.4.3.3 Vergleich zwischen Cortisol- *High-* und *Low Respondern*

Bei allen drei Messungen waren bei den Cortisol- *High Respondern* rein deskriptiv höhere IL-10- Spiegel festzustellen als bei den *Low Respondern*, und zwar sowohl beim Zugrundelegen der Antizipations- als auch der Erholungsphasen. Der Unterschied war bei Betrachtung der Antizipationsphasen bei der *Baseline*-Erhebung signifikant ($F_{1,63} = 4,117$, $p = 0,047$) und bei der dritten Messung im Trend nachweisbar ($F_{1,63} = 3,033$, $p = 0,086$).

Keine statistischen Unterschiede zwischen den *Response*-Gruppen der Antizipationsphasen gab es bei der zweiten Messung ($F_{1,63} = 1,884$, $p = 0,175$, Abb. 18).

Im Gegensatz dazu waren die höheren Basalwerte der *High Responder* bei Betrachtung der Erholungsphasen lediglich als statistischer Trend feststellbar ($F_{1,63} = 2,821$, $p = 0,098$). Die beiden darauffolgenden Messungen brachten keine statistischen Unterschiede zwischen den beiden *Response*-Gruppen in den Erholungsphasen zu Tage (Post-Stress 1: $F_{1,63} = 0,856$, $p = 0,359$; Post-Stress 2: $F_{1,63} = 0,816$, $p = 0,370$, Abb. 18).

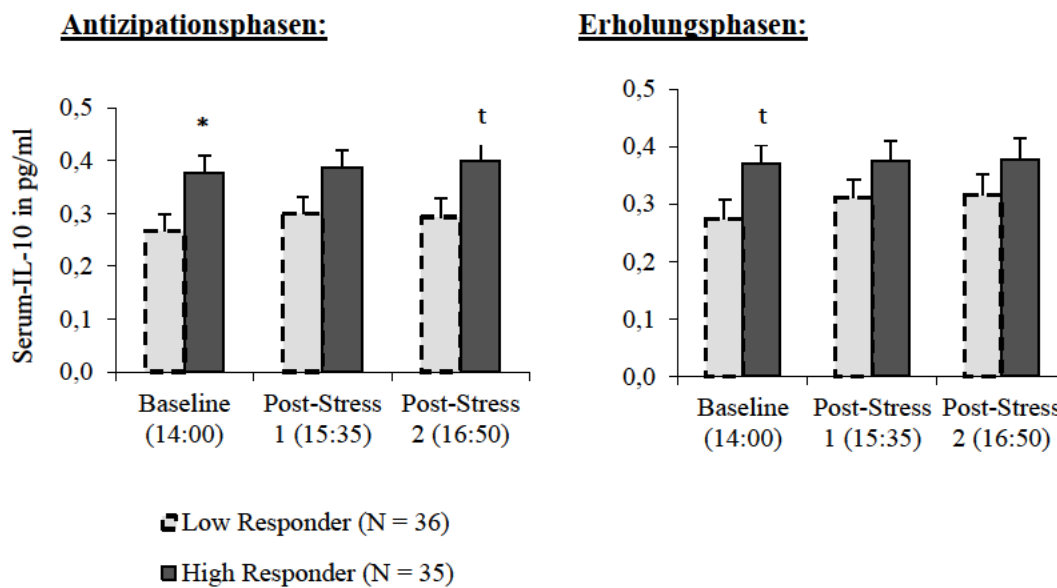


Abb. 18: Vergleich der Serumwerte von IL-10 zwischen Cortisol- *High*- und *Low Responder*en, * $p < 0,05$, † $0,05 < p < 0,01$

5.4.3.4 Wechselwirkungseffekte

Weder in den Antizipations- noch in den Erholungsphasen konnten signifikante Wechselwirkungen zwischen den beiden unabhängigen Variablen in Bezug auf die IL-10-Spiegel festgestellt werden (Antizipationsphasen: Baseline: $F_{1,63} = 0,132$, $p = 0,718$; Post-Stress 1: $F_{1,63} = 0,769$, $p = 0,384$; Post-Stress 2: $F_{1,63} = 1,400$, $p = 0,241$; Erholungsphasen: Baseline: $F_{1,63} = 0,165$, $p = 0,686$; Post-Stress 1: $F_{1,63} = 0,585$, $p = 0,447$; Post-Stress 2: $F_{1,63} = 0,346$, $p = 0,558$).

6 Diskussion

6.1 Überblick

Zur Auswertung wurden die Daten von 71 Probanden (39 remittiert Depressive und 32 Kontrollen) herangezogen. Im Folgenden sollen die Ergebnisse in Bezug auf die aufgestellten Hypothesen diskutiert werden. Dabei betreffen der ersten drei Hypothesen die basalen Zytokinwerte, die letzten drei hingegen die Zytokinreaktion auf die Durchführung der psychosozialen Belastungstests. Neben dem Vergleich zwischen remittiert Depressiven und Kontrollen soll dabei der Zusammenhang mit der Reaktion des HPA-Systems untersucht werden. Zu diesem Zweck wurden beide TSSTs in je eine Antizipations- und eine Erholungsphase aufgegliedert und die Probanden jeweils, abhängig von der Höhe ihrer über die Zeit integrierten Cortisolspiegel, in 35 *High Responder* und 36 *Low Responder* unterteilt. Von der Wiederholung des Belastungstests versprochen wir uns eine korrektere Zuordnung der Probanden zu den *Response*-Gruppen, da zufällige Schwankungen im Cortisol-Spiegel oder störende äußere Einflüsse weniger ins Gewicht fallen sollten.

6.2 Analyse der Stressreaktion auf den TSST

Zunächst wurde überprüft, ob die Durchführung der beiden TSSTs überhaupt zu einer Stressreaktion führte. Für die Analyse der Reaktion des SAM-Systems wurde die Herzfrequenz der Probanden verwendet. Diese zeigte während beider Stresstests signifikante Anstiege mit anschließenden Abfällen auf das Niveau der Baseline. Damit konnte die in der Literatur beschriebene Aktivierung des SAM-Systems durch den TSST (Gerra et al., 2001; Kirschbaum et al., 1993; Schommer et al., 2003) eindeutig reproduziert werden. Im Bereich des HPA-Systems waren sowohl bei ACTH als auch bei Cortisol relativ hohe Ausgangswerte zu beobachten. Im Verlauf der Untersuchung kam es danach zu einem Abfall der Werte, unterbrochen von zwei Peaks jeweils während der Durchführung der Belastungstests. Die bei den Peaks beobachteten Anstiege waren im Vergleich zur jeweils direkt vorhergehenden Messung in allen Fällen signifikant. Es konnte daher trotz der unerwartet hohen Ausgangswerte, auf die im Abschnitt „Limitationen“ genauer eingegangen wird, in beiden Fällen von einer Aktivierung des HPA-Systems durch die psychosozialen Stresstests ausgegangen werden. Dies war zu erwarten, da eine Aktivierung der HPA-Achse bei der Durchführung des TSST in der Literatur konsistent beschrieben ist

(Dickerson & Kemeny, 2004; Gerra et al., 2001; Kirschbaum et al., 1993). Auch eine im Design mit unserer Untersuchung vergleichbare Studie von Ising et al. ergab bei aufeinanderfolgender Durchführung zweier TSST eine jeweilige Aktivierung der HPA-Achse (Ising et al., 2008). Auch auf der Ebene des subjektiven Befindens konnten mit der Durchführung der TSST deutliche Stressreaktionen bei den Probanden ausgelöst werden. Während der psychosozialen Belastungstests stiegen die untersuchten Gefühle von Ängstlichkeit, innerer Erregtheit und Ärgerlichkeit allesamt signifikant an und erreichten in den sich anschließenden Erholungsphasen wieder jeweils mindestens das Niveau der Ausgangswerte. Auch eine Reaktion des subjektiven Befindens auf die Durchführung des TSST ist in der Literatur konsistent beschrieben, sowohl bei einmaliger (Federenko et al. 2004) als auch jeweils bei zweimaliger (Ising et al., 2008) Durchführung.

Es konnte also insgesamt davon ausgegangen werden, dass es bei den Probanden bei beiden TSSTs zu einer Stressreaktion kam. Die gemessenen Hormon- und Zytokinwerte konnten damit als Werte im Rahmen einer Stressreaktion des Organismus auf die Exposition mit psychosozialen Stressoren interpretiert werden.

6.3 Untersuchungen zu basalen Zytokinwerten

6.3.1 Korrelation mit subjektiv erlebtem chronischen Stress

RD- Probanden wiesen am Untersuchungstag signifikant höhere Punktzahlen im TICS, Kategorie SSCS, als Kontrollprobanden auf. Das Ausmaß des subjektiv erlebten, chronischen Stresses war in dieser Gruppe also statistisch größer als in der Kontrollgruppe.

IL-6:

Es wurde eine positive Korrelation zwischen dem mittels TICS bestimmten Ausmaß des subjektiv empfundenen chronischen Stresses der Probanden und den basalen Serumwerten von IL-6 festgestellt. In bisherigen Studien konnten bei Probanden, die schwer kranke Familienangehörige pflegten und daher objektiv betrachtet von erhöhten chronischen psychischen Stressleveln ausgegangen werden konnte, deutlich stärker steigende IL-6-Werte im Verlauf von sechs Jahren (Kiecolt-Glaser et al., 2003) und eine GC-Desensitivierung in Bezug auf die Produktion von IL-6 (G. E. Miller et al., 2002) festgestellt werden. In letzterer Studie konnten jedoch keine Blutkonzentrationsunterschiede von IL-6 im Vergleich zur Kontrollgruppe verzeichnet werden. In einer Studie von Chiang et al.

wurde für das Ausmaß von chronischem Stress die Häufigkeit negativer bzw. kompetitiver sozialer Interaktionen der vorangehenden acht Tage herangezogen. Hierbei korrelierten die Basalserumwerte von IL-6 mit dem Ausmaß der kompetitiven sozialen Interaktionen. Nach der Durchführung des TSST ergab sich eine positive Korrelation zwischen den IL-6-Serumwerten und dem Ausmaß der negativen sozialen Interaktionen (Chiang et al., 2012). Insgesamt sprechen die Ergebnisse in der Literatur also für eine Erhöhung der IL-6- Werte beim Erleiden sowohl von subjektiv erlebtem, als auch von objektivierbarem, chronischem psychosozialen Stress. Unsere Ergebnisse stehen hiermit im Einklang.

Die Gruppe der RD- Probanden wies im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höhere, chronische Stresslevel auf. Die Gruppenzugehörigkeit hätte also möglicherweise als Confounder eine Korrelation zwischen IL-6- Spiegel und chronischem Stresslevel vortäuschen können. Nach Hinzunahme der Gruppenzugehörigkeit (RD- versus Kontrollprobanden) zu den Kovariaten blieb die Korrelation jedoch bestehen. Hoher chronischer Stress scheint also tatsächlich mit hohen basalen IL-6- Werten einherzugehen, unabhängig davon, ob die Probanden remittiert depressiv sind oder nicht. Die Frage nach Ursache und Wirkung ist dabei mit der Partialkorrelationsanalyse nicht zu beantworten. Wie im Theorieteil beschrieben, können einerseits psychische Faktoren wie die Exposition mit Stressoren die Arbeit des Immunsystems beeinflussen, andererseits nimmt das Immunsystem maßgeblichen Einfluss auf psychische Vorgänge. Eine wechselseitige Interaktion zwischen dem Ausmaß des subjektiv erlebten chronischen Stresses und der IL-6- Aktivität scheint daher plausibel zu sein.

TNF- α :

Es wurde keine Korrelation zwischen dem Ausmaß des subjektiv empfundenen chronischen Stresses der Probanden und den basalen Serumwerten von TNF- α festgestellt. In der Literatur wurde die für die Produktion von IL-6 beschriebene GC- Desensitivierung beim Vorliegen von erhöhtem chronischen Stress für TNF- α nicht gefunden (G. E. Miller et al., 2002). Direkte Vergleiche der Serumwerte zwischen chronisch gestressten Probanden und Kontrollprobanden gab es bisher nicht. Die in der vorliegenden Untersuchung gemachte Feststellung, dass es keine Korrelation zwischen den *Baseline*-Serumwerten von TNF- α und dem Ausmaß des subjektiv empfundenen chronischen Stresses gab, steht im Einklang mit den Ergebnissen von Miller et al. Im Gegensatz zu IL-6 scheint das TNF- α - System also

nicht im Zusammenhang mit dem Erleben von chronischem psychosozialen Stress zu stehen.

IL-10:

Es wurde eine positive Korrelation zwischen dem Ausmaß des subjektiv empfundenen chronischen Stresses der Probanden und den basalen Serumwerten von IL-10 festgestellt. Die Rolle von IL-10 in Bezug auf chronischen Stress ist bisher nicht gut untersucht. In einer Studie von Glaser et al. konnte bei pflegenden Familienangehörigen schwer kranker Patienten eine erhöhte Anzahl IL-10 produzierender Lymphozyten festgestellt werden (Glaser et al., 2001). Unser Ergebnis steht damit in Einklang. Außerdem besteht eine Konsistenz mit der positiven Korrelation der IL-6- Werte und dem Ausmaß des chronischen Stresses, da die Produktion von IL-10 durch IL-6 stimuliert wird (Steensberg et al., 2003).

Auch hier kam es wie bei IL-6 zu keiner statistischen Veränderung des Ergebnisses bei der Hinzunahme der Gruppenzugehörigkeit (RD- versus Kontrollprobanden) als Kovariate. Auch hier scheint der gefundene Zusammenhang also unabhängig davon zu sein, ob die Probanden remittiert depressiv sind oder nicht.

Insgesamt betrachtet sprechen die höheren basalen Serumwerte von IL-6 und IL-10 bei stärker chronisch gestressten Probanden für eine erhöhte Immunaktivität, der eine GC-Desensibilisierung zugrunde liegen könnte. Diese ist in der Literatur bei chronisch psychosozial gestressten Probanden beschrieben (G. E. Miller et al., 2002; Rohleder, 2012). Möglicherweise besitzen diese Probanden daher ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Depression. TNF- α scheint in diese Vorgänge nicht involviert zu sein.

Somit kann die Hypothese H₁, nach der eine positive Korrelation zwischen dem Ausmaß des subjektiv empfundenen chronischen Stresses und den basalen Serumwerten von IL-6 und IL-10, nicht jedoch von TNF- α , besteht, für alle untersuchten Zytokine gestützt werden.

6.3.2 Korrelation mit dem Ausmaß einer akuten depressiven Symptomatik im subklinischen Bereich

Die RD- Probanden wiesen am Untersuchungstag signifikant höhere Symptomwerte im BDI-II als die Kontrollprobanden auf, das Ausmaß der akuten depressiven Symptomatik war in der Fallgruppe also statistisch größer als in der Kontrollgruppe. Kein Proband wies eine akute, klinisch manifeste depressive Symptomatik auf.

IL-6 und TNF- α :

Zwischen den basalen Serumwerten von IL-6 und dem Ausmaß der akuten subklinischen depressiven Verstimmung, gemessen mit dem BDI-II, wurde eine positive Korrelation festgestellt. Für TNF- α ergab sich hingegen kein Zusammenhang mit den BDI-II-Punktzahlen. Für klinisch manifeste Depressionen wurden erhöhte IL-6- und TNF- α -Spiegel bereits mehrfach nachgewiesen (Dowlati et al., 2010), eine aktuelle Metaanalyse scheint jedoch darauf hinzudeuten, dass Erhöhungen der IL-6-Spiegel in Studien deutlich konsistenter beschrieben sind als die der TNF- α -Spiegel (Haapakoski et al., 2015). Für IL-6 gilt dieser Zusammenhang anscheinend auch bei subklinischen depressiven Verstimmungen.

Auch hier war zu beachten, dass die RD-Gruppe signifikant höhere BDI-II- Punktzahlen aufwies. Eine Hinzunahme der Gruppenzugehörigkeit (RD- vs. Kontrollgruppe) zu den Kovariaten ließ aber wiederum die Ergebnisse bestehen. Die positive Korrelation zwischen dem basalen IL-6- Wert und dem Ausmaß einer akuten, subklinischen depressiven Verstimmung scheint also unabhängig davon zu bestehen, ob der Proband remittiert depressiv ist oder nicht. Auch in diesem Fall lässt sich die Frage nach Ursache und Wirkung nicht beantworten. Die Interpretation der depressiven Verstimmung als eine durch IL-6 ausgelöste *sickness behavior* ist ebenso plausibel wie ein durch die Verstimmung aktiviertes IL-6- System.

Wieder erweist sich TNF- α als stabil. Es scheint kein Zusammenhang mit dem Ausmaß einer akuten depressiven Verstimmung im subklinischen Bereich zu bestehen. Anscheinend wird der Blutspiegel von TNF- α , wenn überhaupt, erst bei stärkerer Ausprägung der Symptome, also beim Vorliegen einer klinisch manifesten Depression, beeinflusst. Wie bereits erwähnt, deuten aktuelle Daten auf eine im Vergleich zum IL-6 deutlich geringere

Reaktivität des TNF- α auch beim Vorliegen einer klinisch manifesten Depression hin (Haapakoski et al., 2015)

IL-10:

Es konnte keine Korrelation zwischen den basalen Blutspiegeln von IL-10 und dem Ausmaß einer akuten, subklinischen depressiven Symptomatik festgestellt werden. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der Literatur. Da bei akut depressiven Probanden keine Änderungen im IL-10- Spiegel gemessen wurden (Dowlati et al., 2010), hätte es überrascht, wenn es zu Veränderungen im IL-10- Spiegel bei depressiven Symptomen im subklinischen Bereich gekommen wäre.

Somit kann die Hypothese H₂, nach der eine positive Korrelation zwischen dem Ausmaß einer akuten depressiven Symptomatik im subklinischen Bereich und den basalen Serumwerten von IL-6 und TNF- α , nicht jedoch von IL-10 besteht, für IL-6 und IL-10 gestützt, für TNF- α hingegen abgelehnt werden.

6.3.3 Vergleich von remittiert depressiven und gesunden Probanden

IL-6 und TNF- α :

In der vorliegenden Untersuchung konnten erhöhte basale Serumwerte für IL-6 bei remittiert depressiven Probanden im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne depressive Episode in der Vergangenheit nachgewiesen werden. Keine statistischen Unterschiede gab es hingegen bei TNF- α . Für IL-6 und TNF- α sind neben ihrer zentralen Rolle im Rahmen einer Immunreaktion auf einen infektiösen Prozess (Beutler & Grau, 1993; Jones, 2005) langfristige metabolische und endokrinologische Aktivitäten bekannt, die zur Pathogenese von chronischen Krankheiten wie Atherosklerose (IL-6 und TNF- α , Yudkin et al., 2000), Osteoporose (IL-6, Papanicolaou, 1998) und Typ-2-Diabetes (TNF- α , Hotamisligil et al., 1993) beitragen können. Dass es während des Zeitraums einer depressiven Episode zu erhöhten Basalserumwerten von IL-6 kommt, ist ebenfalls gut dokumentiert (Dowlati et al., 2010; Haapakoski et al., 2015). Bei TNF- α ging man lange Zeit ebenfalls von einer gut gesicherten Erhöhung der Serumspiegel während einer depressiven Episode aus (Dowlati et al., 2010). Aktuellere Daten scheinen dem aber zu widersprechen (Haapakoski et al., 2015). Die Ergebnisse, insbesondere in Bezug auf IL-6, stehen im Einklang mit den in Laborversuchen gefundenen molekularen Mechanismen zum Beitrag des Immunsystems

zur Entstehung und Aufrechterhaltung einer Depression. Pro-inflammatorische Zytokine können dabei sowohl indirekt über die Verstärkung einer Glucocorticoid-Resistenz (Silverman & Sternberg, 2012) als auch direkt über die Beeinflussung des Neurotransmitterhaushalts biogener Amine und der neuronalen Plastizität wirken (A. H. Miller et al., 2009). Im Verlauf einer antidepressiven Therapie ist zu beobachten, dass sich die Serumwerte von IL-6 und TNF- α in den ersten Wochen nach Behandlungsbeginn normalisieren (Dahl et al., 2014).

Wenige Daten gibt es bisher über den Zusammenhang zwischen längerfristig erhöhten Blutspiegeln pro-inflammatorischer Zytokine und affektiven Erkrankungen. In zwei prospektiven Studien konnte nachgewiesen werden, dass erhöhte Basalserumwerte von IL-6 bzw. CRP das Risiko für das zukünftige Erleiden einer Depression erhöhen (Gimeno et al., 2009; Wium-Andersen et al., 2013). In einer von Himmerich et al. durchgeführten Studie wurde nachgewiesen, dass Probanden mit einer Depression in der Vergangenheit zwar erhöhte Serumwerte zweier löslichen TNF- α -Rezeptoren aufweisen, jedoch keine Erhöhung von TNF- α selbst (Himmerich et al., 2008).

Die Produktion von IL-6 unterliegt auch in Ruhebedingungen der tonischen Suppression durch Cortisol (Papanicolaou, 1998). Erhöhte basale Serumwerte bei RD- Probanden legen daher die Vermutung nahe, dass deren Zytokin-produzierende Monozyten eine GC-Desensitivierung aufweisen könnten, was zur Non-Suppression der IL-6-Produktion führen könnte. Es besteht darüber hinaus die Hypothese, dass das Erleiden depressiver Episoden in der Vergangenheit, ebenso wie das Erleiden von Traumata in der frühen Kindheit, zu einer verstärkten Interaktion zwischen Gehirn und Immunsystem führt. Für die Aktivierung dieser neuro-immunogenen Verbindung scheinen deutlich niedrigere Stresslevel als in der Durchschnittspopulation von Nöten zu sein. Im Extremfall scheint diese Verbindung sogar beim völligen Ausbleiben von Stressoren aktiv zu bleiben. Diese neuro-immunogene Sensibilisierung kann nun im Verlauf zu Verhaltensänderungen wie sozialer Rückzug, somatischen Veränderungen wie Schlafstörungen und chronischen Schmerzen sowie affektiven Veränderungen wie einer dauerhafte Niedergestimmtheit führen. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass dies eine wichtige Ursache für die mit über 50 % sehr hohe Rezidivrate depressiver Störungen darstellt (Gouin et al., 2012; G. E. Miller & Cole, 2012; Slavich & Cole, 2013; Slavich & Irwin, 2014). Unsere Ergebnisse, nachdem remittiert depressive Probanden erhöhte Basalspiegel von IL-6 aufweisen, gibt einen weiteren

Hinweis auf die Bedeutung des Immunsystems im Rezidivgeschehen depressiver Erkrankungen.

Für die Ausgangswerte von TNF- α wurden gleichzeitig keine Unterschiede zwischen remittiert depressiven und Kontrollprobanden gefunden. Zwei umfangreiche Metaanalysen liefern für TNF- α in Bezug auf akut depressive Probanden widersprüchliche Ergebnisse. Während Dowlati et al. von einer signifikanten Erhöhung der Serumwerte während einer depressiven Episode ausgehen (Dowlati et al., 2010), konnten Haapakoski et al. hierbei keine statistischen Unterschiede im Vergleich mit gesunden Kontrollprobanden feststellen (Haapakoski et al., 2015). In Kombination mit unseren Ergebnissen ergibt sich folgender Erklärungsansatz: Die Produktion von TNF- α unterliegt einer stärkeren Kontrolle durch Cortisol als IL-6 (DeRijk, 1997). Eine nur milde GC-Desensitivierung bei RD- Probanden oder auch bei einer Subpopulationen akut depressiver Probanden könnte daher zwar zu einer Erhöhung des IL-6- Spiegels führen, für eine Erhöhung des TNF- α - Spiegels wäre die Wirkung des Cortisols aber trotzdem noch zu stark.

Hinweise für die größere Bedeutung von IL-6 im Vergleich zu TNF- α im Depressionsgeschehen liefern auch Studien zum Erfolg anti-inflammatorischer (begleitender) Therapien depressiver Erkrankungen. Hier gibt es starke Evidenz für einen signifikanten Effekt einer (Begleit-)Medikation mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID), insbesondere mit dem selektiven Cyclooxygenase-2-Hemmer Celecoxib (Köhler et al., 2014; Na et al., 2014). Die Gabe von NSAID führt zu einem Absinken der IL-6-Spiegel und im Verlauf einer antidepressiven Begleittherapie mit Celecoxib besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem Absinken der IL-6-Spiegel und der Verbesserung der depressiven Symptomatik der Patienten (Abbasi et al., 2012). Der Einsatz von TNF- α -Antagonisten in der antidepressiven Therapie scheint demgegenüber eindeutig weniger erfolgversprechend zu sein (Köhler et al., 2014). Passend zu der Beobachtung, dass TNF- α womöglich nur bei einem Teil der Patienten zum Depressionsgeschehen beiträgt, sind die Ergebnisse einer Studie von Raison et al.: Hier konnte die antidepressive Therapie mit dem TNF- α -Antagonisten Infliximab im Vergleich mit einer Placebo-Gabe nicht bestehen. Diejenige Subgruppe der Patienten jedoch, die zu Beginn der anti-inflammatorischen Therapie erhöhte Serumwerte von CRP auswies, bei denen also von gesteigerter Aktivität des Immunsystems ausgegangen werden konnte, profitierte signifikant von der Infliximab-

Gabe im Vergleich zur Placebogruppe (Raison et al., 2013). Diese Ergebnisse sollten dazu ermutigen, das Konzept der personalisierten Medizin weiter voranzutreiben.

IL-10:

In der vorliegenden Untersuchung konnten keine statistischen Unterschiede in den basalen Serumwerten von IL-10 zwischen RD- und Kontrollprobanden gefunden werden. Die anti-inflammatorische Wirkung von IL-10 geschieht unter anderem durch die Suppression der Produktion pro-inflammatorischer Zytokine wie TNF- α oder IL-6 (Grütz, 2005). Im Rahmen einer Immunstimulation wird die IL-10-Produktion durch IL-6 (Steensberg et al., 2003) und Cortisol (van der Poll, 1996) gesteigert. Das Immunsystem besitzt mit IL-10 also einen synergistisch zu Cortisol wirkenden negativen Rückkopplungsmechanismus, um einer überschießenden Immunreaktion entgegenzuwirken.

In Dowlatis Metaanalyse wurden keine signifikanten IL-10- Baseline-Unterschiede zwischen aktuell depressiven und gesunden Probanden gefunden (Dowlati et al., 2010).

Zusammen mit den Ergebnissen in der vorliegenden Untersuchung liegt die Vermutung nahe, dass das Ausmaß der erhöhten Immunaktivität sowohl bei akut als auch bei remittiert depressiven Probanden nicht groß genug ist, um die negative Rückkopplungsschleife über IL-10 in Gang zu setzen. Für den Verlauf während einer antidepressiven Therapie gibt es Studien, die eine Erhöhung der IL-10- Werte beschreiben (Maes et al., 1999; O'Brien et al., 2004). Dies scheint den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung zu Folge nicht von langfristigem Bestand zu sein. Da auch ein Absinken der IL-10-Werte während einer antidepressiven Therapie beschrieben ist (Dahl et al., 2014), bleibt die Rolle von IL-10 im Depressionsgeschehen weiter eher unklar.

Insgesamt kann die Hypothese H₃, nach der remittiert depressive Probanden erhöhte basale Serumwerte von IL-6 und TNF- α , nicht jedoch von IL-10 aufweisen, für Interleukin-6 und IL-10 gestützt, für TNF- α hingegen abgelehnt werden.

6.4 Untersuchungen zur Immunantwort auf die Exposition mit psychosozialen Stressoren

6.4.1 Vergleich zwischen remittiert depressiven und gesunden Probanden

IL-6 und TNF- α :

Bei den Messungen 45 Minuten nach der Durchführung des ersten TSST und 30 Minuten nach der Durchführung des zweiten TSST ergaben sich sowohl bei IL-6 als auch bei TNF- α keine statistischen Blutkonzentrationsunterschiede zwischen RD- und Kontrollprobanden. Die Serumwerte von IL-6 zeigten insgesamt signifikante Anstiege von der ersten zur zweiten Messung und weiter von der zweiten zur dritten Messung, es ist also davon auszugehen, dass es durch die Induktion psychosozialer Stressoren mittels TSST zu einer Immunaktivierung kam. In der Literatur sind Anstiege des IL-6 bis zwei Stunden nach der Durchführung eines psychosozialen Stresstests beschrieben (Stephoe et al., 2001; von Känel et al., 2006), insofern ist davon auszugehen, dass beide TSST einen Einfluss auf den Anstieg der IL-6- Werte von der zweiten zur dritten Messung hatten.

Bei beiden Post-Stress- Messungen konnten keine statistischen Unterschiede zwischen RD- und Kontrollgruppe festgestellt werden. Die wenigen vergleichbaren Studien mit akut depressiven Probanden deuteten auf eine stärkere IL-6- Reaktion in der Gruppe der Depressiven hin (Fagundes et al., 2013; Pace et al., 2006; Weinstein et al., 2010), wobei es schon hierbei anderslautende Ergebnisse gibt (G. E. Miller et al., 2005), allerdings in einer am Vormittag durchgeführten Studie. Die Ergebnisse von akut depressiven Patienten lassen sich also nicht auf Probanden übertragen, deren depressive Erkrankung zum Teil schon viele Jahre zurückliegt. Bei diesen muss von einer normalen IL-6- Reaktion auf die Exposition mit psychosozialen Stressoren ausgegangen werden. Dies steht im Widerspruch zu der oben angenommenen GC-Desensitivierung bei remittiert depressiven Probanden. Diese sollte ja theoretisch zu einer verminderten Immunsuppression durch Cortisol in Stresssituationen und damit zu einer Enthemmung der Produktion pro-inflammatorischer Zytokine führen. Eine Erklärung hierfür wäre die Beobachtung, dass die Serum-Cortisolwerte der Probanden zu Beginn der Untersuchung am höchsten waren. Der immunsuppressive Effekt des Cortisols könnte daher bei der Messung der Ausgangswerte am größten gewesen sein. Damit könnte auch der Effekt einer GC-Desensitivierung bei dieser Messung am größten gewesen sein, mit der Konsequenz erhöhter IL-6- Basalwerte bei den remittiert depressiven Probanden. Eine weitere Erklärung ergibt sich aus der komplexen Interaktion zwischen

HPA- und Immunsystem in einer Stresssituation. Möglicherweise beeinflussten interindividuelle Unterschiede in der Cortisolreaktion die Zytokinreaktion derart maßgeblich, dass sie einen Effekt der Gruppenzugehörigkeit (RD- vs. Kontrollgruppe) zunichte machten. Diesem Ansatz soll im Abschnitt 6.4.2 weiter nachgegangen werden.

Die Serumwerte von TNF- α blieben im Verlauf der Untersuchung sehr stabil, es konnten keine signifikanten Konzentrationsänderungen zwischen den drei Messungen festgestellt werden. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen der Metaanalyse von Steptoe et al., in der ebenfalls eine fehlende Reaktion des TNF- α auf psychosoziale Stressoren beschrieben wird, sowohl bei depressiven als auch bei gesunden Probanden (Steptoe et al., 2007). Wie beim IL-6 gibt es wenige Daten zum Vergleich zwischen akut depressiven und gesunden Probanden. Weinstein et al. konnten eine stärkere TNF- α -Reaktion Depressiver auf psychosozialen Stress nachweisen (Weinstein et al., 2010), Miller et al. konnten in ihrer Vormittagsstudie keine Unterschiede feststellen (G. E. Miller et al., 2005). Für remittiert depressive Probanden muss nach den Ergebnissen dieser Untersuchung eine normale Reaktion des TNF- α auf psychosozialen Stress angenommen werden.

IL-10:

Auch für die Serumwerte von IL-10 konnten im Verlauf der Untersuchung insgesamt keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden. Die durch den psychosozialen Stress ausgelöste Immunreaktion, auf dessen Stattfinden ja die angestiegenen IL-6- Werte hindeutete, war offenbar nicht stark genug, um das anti-inflammatorische IL-10-System messbar zu aktivieren.

Beide Gruppen unterschieden sich bei beiden Post-Stress-Messungen statistisch nicht voneinander. Dies ist konsistent mit dem Ergebnis, dass für die wichtigsten Aktivatoren des IL-10, IL-6 und Cortisol, im Verlauf der Untersuchung keine statistischen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt wurden. Es gab bisher keine anderen Studien, die die Stressreaktion von IL-10 zwischen aktuell oder remittiert depressiven Probanden und gesunden Kontrollpersonen verglichen hätten.

Somit kann die Hypothese H₄, nach der remittiert depressive Probanden nach der Exposition mit psychosozialen Stressoren jeweils erhöhte Serumwerte von IL-6 und TNF- α , nicht jedoch IL-10 im Vergleich zu Kontrollprobanden aufweisen, für IL-10 gestützt, für IL-6 und TNF- α jedoch abgelehnt werden.

6.4.2 Überprüfung des Zusammenhangs mit dem Ausmaß der Cortisol-Stressreaktion

IL-6:

Diejenigen Probanden, die in den Antizipationsphasen zu den *High Respondern* gehörten, sprich deren Cortisol-Netto-AUC zu den oberen 50 % gehörte, wiesen bei der zweiten Messung statistisch höhere Serumwerte von IL-6 auf als die Probanden, die in diesen Phasen zu den *Low Respondern* gehörten. Gleiches gilt bei der Betrachtung der Erholungsphasen. Bei der ersten und dritten Messung hingegen wurde kein Zusammenhang zwischen den Cortisol-Antworten und den IL-6- Serumwerten gefunden. Während es bei der Ausgangswertbestimmung also noch einen statistischen Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe gab, stiegen bis zur zweiten Messung die Serumwerte der *High Responder* deutlich stärker an als die der *Low Responder*, und zwar sowohl beim Zugrundelegen der Antizipations- als auch der Erholungsphasen.

Psychosozialer Stress aktiviert sowohl das HPA- als auch das Immunsystem (A. H. Miller et al., 2009). Somit ist es zunächst nicht verwunderlich, dass die Durchführung des TSST diejenigen Probanden mit einer starken Cortisol-Reaktion auch eine starke IL-6- Antwort aufweisen. Noch dazu, da die Cortisol-Produktion durch IL-6 stimuliert wird (Silverman et al., 2005). Andererseits gibt es breite Evidenz für den immunsuppressiven Effekt des Cortisols (Silverman et al., 2005; Murphy 2008). Dabei ist auch speziell die suppressive Wirkung auf die IL-6- Produktion beschrieben (Rohleder et al., 2002). Bisherige Studien mit psychosozialen Stressoren ergeben ein entsprechend uneinheitliches Bild. Inverse (Izawa et al., 2013; Kunz-Ebrecht et al., 2003), gleichgerichtete (Weinstein et al., 2010) und gar keine (Gaab et al., 2005) Zusammenhänge zwischen Cortisol- und IL-6- Antwort werden beschrieben. In allen Studien wurde auf die Aufspaltung der Untersuchung in Antizipations- und Erholungsphasen verzichtet. Nichtsdestotrotz erschien uns die Aufspaltung unabdinglich, da es sich aus der Sicht des HPA-Systems um zwei völlig verschiedene Zustände handelt, die nicht vermischt werden sollten. Im Rahmen dieser Untersuchung wurde für die erste Post-Stress-Messung 45 Minuten nach der Durchführung des ersten TSST ein gleichgerichteter Zusammenhang festgestellt. Dies steht im Einklang mit der Erkenntnis, dass die Suppression des IL-6 durch Cortisol vergleichsweise schwach ist (DeRijk, 1997). Anscheinend waren die Cortisol-Spiegel der Probanden im Verlauf der Untersuchung nicht hoch genug, um eine messbare IL-6- Suppression zu erreichen.

Bei der dritten Messung 75 Minuten nach der Durchführung des ersten und 30 Minuten nach der Durchführung des zweiten TSST konnte kein Zusammenhang mehr zwischen den IL-6-Werten und den Cortisol-Antworten der Probanden festgestellt werden, und zwar sowohl bei der Betrachtung der Cortisol-Antworten in den Antizipations- als auch in den Erholungsphasen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass diejenigen Probanden, deren HPA-System auf die Stresssituation stärker reagierte, zunächst auch eine stärkere IL-6- Antwort zeigten. Dieser Effekt ließ die bei der Ausgangswertbestimmung festgestellten Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe verschwinden. Der weitere Verlauf der IL-6- Blutkonzentrationen war dann aber unabhängig vom Ausmaß der Cortisol-Antwort. Diese Ergebnisse waren unabhängig davon, ob die Antizipations- oder die Erholungsphasen zur Messung der Cortisol-Antwort herangezogen wurden.

TNF- α :

Für die Serumwerte von TNF- α wurde zu keinem Zeitpunkt ein Zusammenhang mit den *Baseline*-bereinigten Netto-Cortisol-Antworten gefunden, weder bei Betrachtung der Antizipations- noch der Erholungsphasen. Die einzige bisherige Studie, die den Zusammenhang zwischen Cortisol- und TNF- α - Antwort auf psychosozialen Stress untersuchte, kam zu dem gleichen Ergebnis (Gaab et al., 2005). Diese Studie unterschied sich aber in einigen Fällen deutlich von der hier vorliegenden, so wurden die Zytokine dort *in vitro* immunstimuliert und Cortisol wurde aus dem Speichel bestimmt. Auch die Aufspaltung der Untersuchung in Antizipations- und Erholungsphasen wurde nicht vorgenommen.

Die TNF- α - Serumwerte erweisen sich somit auch im Zusammenhang mit der Aktivität der HPA-Achse als sehr stabil. Möglicherweise liegt die Ursache auch hier in der starken Suppression durch Cortisol (DeRijk, 1997), die sowohl bei *High*- als auch bei *Low Respondern* zu vergleichbar niedrigen TNF- α -Serumwerten führt.

IL-10:

Beim Heranziehen der Netto-Cortisol-Antwort während der Antizipationsphasen konnten signifikant höhere *Baseline*- Serumwerte von IL-10 bei den *High Respondern* gemessen werden. Beim Heranziehen der Netto-Cortisol-Antwort während der Erholungsphasen war dieser Zusammenhang lediglich als statistischer Trend nachweisbar. Bei den beiden sich

anschließenden Messungen gab es keine statistischen Unterschiede zwischen *High-* und *Low Respondern*, egal ob die Antizipations- oder die Erholungsphasen herangezogen wurden. Die stimulierende Wirkung von Cortisol auf die IL-10- Produktion wurde bereits erwähnt (van der Poll, 1996; Visser et al., 1998). Andererseits wurde in der einzigen bisherigen klinischen Studie kein Zusammenhang zwischen dem der Cortisol- und der IL-10- Antwort auf psychosozialen Stress festgestellt (Buske-Kirschbaum et al., 2007). In dieser Studie von Buske-Kirschbaum et al. wurde allerdings keine Aufspaltung des Untersuchungszeitraums in Antizipations- und Erholungsphase vorgenommen.

Auch in der vorliegenden Untersuchung konnte bei den Messungen nach den Stresstests kein Zusammenhang zwischen Cortisol- und IL-10- Antwort festgestellt werden. Dagegen fiel bei der Betrachtung der Ausgangswerte von IL-10 auf, dass diejenigen Probanden, die dort hohe Spiegel aufwiesen, in den darauffolgenden Antizipationsphasen auch hohe Cortisol-Werte hatten und umgekehrt. Da sich die erste Antizipationsphase direkt an die Basalwertbestimmung von IL-10 anschloss, könnte der hohe Cortisolspiegel bei den *High Respondern* zu hohen IL-10- Ausgangswerten geführt haben und umgekehrt. Unklar bleibt, warum sich im weiteren Verlauf der Untersuchung keine IL-10- Unterschiede mehr zwischen *High-* und *Low Respondern* finden lassen. Hohe Basalwerte von IL-10 deuten anscheinend auf ein eher hyperreagibles HPA-System in den Antizipationsphasen der Stresssituationen hin. Die Reaktion des HPA-Systems während der Erholungsphasen scheint hingegen in einem weniger ausgeprägten Zusammenhang mit den Ausgangswerten von IL-10 stehen.

Insgesamt kann die Hypothese H_{5a}, dass sich Cortisol-*High-* und *Low Responder* während der Antizipationsphasen in ihren Zytokinwerten sowohl in der Baseline als auch nach der Exposition mit psychosozialen Stressoren unterscheiden, für IL-6 und IL-10 teilweise gestützt werden, für TNF- α hingegen abgelehnt werden.

Die Hypothese H_{5b}, dass sich Cortisol-*High-* und *Low Responder* während der Erholungsphasen in ihren Zytokinwerten sowohl in der Baseline als auch nach der Exposition mit psychosozialen Stressoren unterscheiden, kann für IL-6 teilweise gestützt, für IL-10 und TNF- α hingegen abgelehnt werden.

6.4.3 Überprüfung von Wechselwirkungseffekten

Für kein Zytokin konnte eine signifikante Wechselwirkung zwischen den beiden unabhängigen Variablen „Gruppenzugehörigkeit (RD vs. Kontrollen)“ und „Cortisol-Antwort (*High Responder* vs. *Low Responder*)“ festgestellt werden, weder für die Antizipations- noch die Erholungsphasen. Die Unterschiede in den Zytokinspiegeln zwischen *High-* und *Low Respondern* unterscheiden sich also nicht, wenn man die RD-Gruppe mit der Kontrollgruppe miteinander vergleicht. Die in der Literatur anderslautenden Ergebnisse in Bezug auf IL-6 konnten daher nicht reproduziert werden (Weinstein et al., 2010). Ein Grund dafür könnte in der Tatsache liegen, dass an der beschriebenen Studie akut depressive Patienten teilnahmen, deren endokrine und immunologische Reaktion auf die Exposition mit Stressoren sicherlich stärker verändert war als die im Rahmen unserer Studie rekrutierten Probanden, deren letzte depressive Episode zum Teil schon viele Jahre zurückgelegen hatte.

Erwartungsgemäß konnten in Bezug auf TNF- α und IL-10 ebenfalls keine Wechselwirkungseffekte festgestellt werden. Beide Zytokine konnten durch die Exposition mit psychosozialen Stressoren wohl nicht ausreichend aktiviert werden, um solcherlei Effekte zu Tage treten zu lassen.

Insgesamt kann die Hypothese H₆, nach der remittiert depressive Probanden eine veränderte Interaktion zwischen Cortisol- und Zytokinantwort im Vergleich zu gesunden Kontrollen in Bezug auf IL-6, nicht jedoch auf TNF- α und IL-10, aufweisen, für IL-6 abgelehnt, für TNF- α und IL-10 hingegen gestützt werden.

6.5 Limitationen

Um die Ergebnisse der Probanden vergleichbar zu machen, war es notwendig, die Untersuchungen immer unter annähernd gleichen Versuchsbedingungen durchzuführen. So fanden sie immer in den Räumlichkeiten des Schlaflabors im Max-Planck-Institut statt. Dort waren die Probanden weitgehend von störenden äußeren Einflüssen abgeschirmt. Auch der Zeitpunkt der Untersuchung war für alle Probanden gleich. Mit der Durchführung der Untersuchung am Nachmittag wurde der Tatsache Rechnung getragen, dass zu dieser Tageszeit die circadian schwankenden Cortisolspiegel am stabilsten sind und etwaige Unterschiede zwischen RD-Probanden und Kontrollen stärker zu Tage treten sollten. Des Weiteren wurde für die Versuchsleiter im Vorfeld der Studie ein genaues Protokoll zum Ablauf der Untersuchung ausgearbeitet. Wichtige Instruktionen mussten von dem Protokoll abgelesen werden. Damit sollte eine Beeinflussung des Probanden durch die Interaktion mit dem Versuchsleiter verhindert werden. Trotzdem konnten Abweichungen von dem standardisierten Versuchsablauf nicht immer verhindert werden. Kreislaufprobleme des Probanden beim Legen der Verweilkanüle kamen ebenso vor wie Probleme beim Blutfluss im Laufe der Untersuchung. In seltenen Fällen musste nach einiger Zeit eine neue Kanüle gelegt werden, da der Blutfluss komplett sistierte. Das Legen der Verweilkanüle zu Beginn war für viele Probanden ein stresserzeugender Faktor. Obwohl bis zur ersten Blutentnahme 30 Minuten gewartet wurde, wiesen die Probanden relativ hohe Basalwerte von Cortisol und ACTH auf. Möglicherweise spielte dabei auch eine gewisse Unsicherheit aufgrund der ungewohnten Situation eine Rolle. Auch das etwaige Einwirken von Stressoren in den Stunden vor Beginn der Untersuchung konnte natürlich nicht verhindert werden. Die Basalwerte der Zytokine schienen von alldem hingegen weniger beeinflusst worden zu sein.

Neben den im Methodenteil aufgelisteten Ausschlusskriterien gab es eine Reihe weiterer innerer Faktoren, die einen Einfluss auf das Immun- und das Stresshormonsystem des Probanden nehmen konnten. So beeinflussen die Faktoren Alter, Geschlecht, Zigarettenkonsum, Menstruationsphase und Einnahme oraler Kontrazeptiva sowohl die Aktivität der HPA-Achse (Kirschbaum et al., 1994, 1999; Kudielka et al., 2004) als auch die GC-Sensitivität der Zytokinproduktion (Rohleder et al. 2001, 2002, 2003; Yang et al., 2006). Die Einflüsse von Alter und Geschlecht konnten durch die Einbeziehung als Kovariaten aus den Ergebnissen herausgerechnet werden. Der Einfluss der Menstruationsphase bei weiblichen Probanden wurde dadurch minimiert, dass bei nicht

verhütenden Frauen darauf geachtet wurde, den Untersuchungstag in den Zeitraum der Lutealphase zu legen. Die Einflüsse von Zigarettenkonsum und oraler Kontrazeptiva konnten nicht verhindert werden, jedoch gab es bezüglich des prozentualen Anteils für beide Kriterien keine statistischen Unterschiede zwischen RD- und Kontrollgruppe. Auch der Einschluss der drei Probanden, die Antidepressiva einnahmen, muss diskutiert werden. Da diese Probanden die Medikamente nicht wegen einer Depression einnahmen und psychisch gesund waren, gingen wir von einer höchstens geringfügigen Beeinflussung von HPA- und Immunsystem aus.

Die im Rahmen der vorliegenden Untersuchung analysierten Zytokine werden in erster Linie von Blutmonozyten und Adipozyten produziert. Es musste davon ausgegangen werden, dass die jeweiligen Zellzahlen einen maßgeblichen und für unsere Analysen störenden Einfluss auf die Zytokinspiegel haben sollten. Aus diesem Grund wurden sowohl der Blutspiegel der Monozyten als auch der BMI (als Maß für den Anteil der Adipozyten im Körper) als Kovariaten in die Auswertung mit einbezogen. Die im Rahmen einer Stressreaktion zu beobachtende Reduktion des Plasmavolumens sollte bei unseren Messungen keine Rolle gespielt haben, da es sich dabei um ein recht kurzzeitig auftretendes Phänomen handelt. Bei unseren Zytokinmessungen über 30 Minuten nach der Beendigung der Stresstests sollte sich das Plasmavolumen wieder normalisiert haben (Steptoe et al., 2007).

In Bezug auf den TSST muss festgehalten werden, dass es sich dabei um eine künstlich erzeugte und keine reale Situation handelt. Auch bestand die Gefahr, dass bei Probanden, die es beruflich gewohnt waren, vor Menschen zu sprechen (Lehrer, Juristen, Hochschuldozenten), mit dem TSST eine unrealistisch geringe Stressreaktion ausgelöst wurde. Dennoch muss festgehalten werden, dass es sich beim TSST um ein bewährtes und unübertroffenes Instrument zum laboratorischen Auslösen einer Stressreaktion handelt (Dickerson & Kemeny, 2004).

Durch das Rekrutieren der Probanden aus der EDSP-Studie, einer gut charakterisierten epidemiologischen Stichprobe, und einer sehr sorgfältigen Arbeitsweise aller an der Untersuchung Beteiligten ist trotz aller Limitationen von einer hohen Aussagekraft der Untersuchung auszugehen.

6.6 Schlussfolgerung und Ausblick

Das Immunsystem spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese depressiver Störungen. Im Rahmen klinischer Studien wurden bei depressiven Probanden eine erhöhte Grundaktivität sowie eine verstärkte Reaktivität des Immunsystems auf die Exposition mit psychosozialen Stressoren festgestellt. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung sollte untersucht werden, ob sich bei Probanden, die sich nach dem Erleiden mindestens einer depressiven Episode in der Vergangenheit aktuell in Remission befinden, diese Veränderungen in der Immunaktivität ebenfalls beobachten lassen. Bei diesen Probanden kann von einem für depressive Störungen vulnerablen Phänotyp ausgegangen werden. Dabei kamen wir zu dem Ergebnis, dass remittiert depressive Probanden eine erhöhte Grundaktivität des Immunsystems aufwiesen, was sich in erhöhten Basalwerten des Zytokins IL-6 manifestierte. Diese könnten im Sinne eines *circulus vitiosus* sowohl Folge als auch Ursache einer Glucocorticoid-Desensibilisierung sein, welche wiederum einen bedeutenden Risikofaktor für das Erleiden eines Rezidivs darstellen könnte. Auch über eine Verstärkung der neuro-immunogenen Verbindung durch vorangegangene depressive Episoden wird in der Literatur diskutiert. Hier sind weiterführende Studien notwendig. Auf molekularer Ebene sollten immunogene Veränderungen bei remittiert depressiver Probanden genauer untersucht werden. Im Rahmen klinischer Studien sollte der Zusammenhang zwischen erhöhten IL-6- Serumwerten und dem Rezidivrisiko einer depressiven Störung genauer analysiert werden.

In der Reaktion auf psychosoziale Belastungstests waren hingegen keine Unterschiede zwischen remittiert depressiven und Kontrollprobanden in Bezug auf die IL-6- Werte zu beobachten. Dabei wiesen Probanden mit einer starken Cortisol-Reaktion auch eine starke IL-6- Reaktion auf und umgekehrt. Dieser Zusammenhang in der Stressreaktion zwischen der HPA-Achse und dem Immunsystem war unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit und anscheinend so stark, dass der in der *Baseline* beobachtete Gruppeneffekt zwischen RD- und Kontrollgruppe im Laufe der Untersuchung verschwand. Des Weiteren gingen hohe Basalwerte des anti-inflammatorischen Zytokins IL-10 mit starken Cortisolreaktionen in den Antizipationsphasen einher, was für eine enge Verknüpfung zwischen IL-10 und dem HPA-System spricht. Daneben konnte eine positive Korrelation zwischen dem Ausmaß subjektiv empfundenen chronischen, psychischen Stresses und den Ausgangswerten von IL-6 und IL-10 festgestellt werden. Dies steht im Einklang mit den gängigen Theorien zur

Depressionsentstehung, wonach die dauerhafte Exposition mit psychosozialen Stressoren eine GC-Desensitivierung hervorruft, welche sich in erhöhten IL-6- Werten manifestiert, welche ihrerseits eine Erhöhung des IL-10- Spiegels bewirken. Des Weiteren konnte eine positive Korrelation zwischen den Basalwerten von IL-6 und dem Ausmaß einer akuten depressiven Symptomatik im subklinischen Bereich am Untersuchungstag festgestellt werden. Auch dies ist ein Hinweis auf die wichtige Rolle von IL-6 im Rahmen depressiver Störungen. Insgesamt könnte vor allem IL-6 als empfindlicher Marker für eine weiterhin bestehende, gering ausgeprägte GC-Desensitivierung bei ehemals depressiven Patienten dienen. Da ein erhöhter IL-6- Spiegel ja seinerseits eine GC-Desensitivierung bewirken kann und Zytokine darüber hinaus neuronale Prozesse direkt beeinflussen können, könnte dieser auch einen wichtigen Risikofaktor für das Erleiden eines Rezidivs darstellen und ein möglicher Ansatzpunkt für medikamentöse Therapiestrategien sein. Dies würde einen weiteren Schritt auf dem erstrebenswerten Weg zu einer auf den einzelnen Patienten individuell zugeschnittenen, personalisierten Medizin bedeuten.

Literaturverzeichnis

- Abbasi, S.-H., Hosseini, F., Modabbernia, A., Ashrafi, M., & Akhondzadeh, S. (2012). Effect of celecoxib add-on treatment on symptoms and serum IL-6 concentrations in patients with major depressive disorder: randomized double-blind placebo-controlled study. *Journal of Affective Disorders, 141*(2-3), 308–14.
<http://doi.org/10.1016/j.jad.2012.03.033>
- Altemus, M., Rao, B., Dhabhar, F. S., Ding, W., & Granstein, R. D. (2001). Stress-induced changes in skin barrier function in healthy women. *The Journal of Investigative Dermatology, 117*(2), 309–17.
- Appelhof, B. C., Huyser, J., Verweij, M., Brouwer, J. P., van Dyck, R., Fliers, E., ... Schene, A. H. (2006). Glucocorticoids and relapse of major depression (dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in relation to relapse of major depression). *Biological Psychiatry, 59*(8), 696–701.
- Beck, A., T., Steer, R., A., Brown, G., K. (1996). *Beck Depression Inventory-II*. San Antonio: Pearson.
- Beutler, B., & Grau, G. E. (1993). Tumor necrosis factor in the pathogenesis of infectious diseases. *Critical Care Medicine, 21*(10 Suppl), S423–35.
- Bierhaus, A., Wolf, J., Andrassy, M., Rohleder, N., Humpert, P. M., Petrov, D., ... Nawroth, P. P. (2003). A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 100*(4), 1920–5.
- Binder, E. B. (2009). The role of FKBP5 , a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology, 34*(1), 186–195.
- Brown, E. S., Varghese, F. P., & McEwen, B. S. (2004). Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? *Biological Psychiatry, 55*(1), 1–9.
- Bufalino, C., Hepgul, N., Aguglia, E., & Pariante, C. M. (2012). The role of immune genes in the association between depression and inflammation: A review of recent clinical studies. *Brain, Behavior, and Immunity, 31*, 31–47.
- Burke, H. M., Davis, M. C., Otte, C., & Mohr, D. C. (2005). Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology, 30*(9), 846–56.
- Buske-Kirschbaum, A., Kern, S., Ebrecht, M., & Hellhammer, D. H. (2007). Altered distribution of leukocyte subsets and cytokine production in response to acute psychosocial stress in patients with psoriasis vulgaris. *Brain, Behavior, and Immunity, 21*(1), 92–9.

- Carpenter, L. L., Gawuga, C. E., Tyrka, A. R., Lee, J. K., Anderson, G. M., & Price, L. H. (2010). Association between plasma IL-6 response to acute stress and early-life adversity in healthy adults. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *35*(13), 2617–23.
- Carroll, B. J., Feinberg, M., Greden, J. F., Tarika, J., Albala, A. A., Haskett, R. F., ... Young, E. (1981). A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation, and clinical utility. *Archives of General Psychiatry*, *38*(1), 15–22.
- Chiang, J. J., Eisenberger, N. I., Seeman, T. E., & Taylor, S. E. (2012). Negative and competitive social interactions are related to heightened proinflammatory cytokine activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *109*(6), 1878–82. <http://doi.org/10.1073/pnas.1120972109>
- Dahl, J., Ormstad, H., Aass, H. C. D., Malt, U. F., Bendz, L. T., Sandvik, L., ... Andreassen, O. A. (2014). The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery. *Psychoneuroendocrinology*, *45*, 77–86. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.03.019>
- Danese, A., Moffitt, T. E., Harrington, H., Milne, B. J., Polanczyk, G., Pariante, C. M., ... Caspi, A. (2009). Adverse childhood experiences and adult risk factors for age-related disease: depression, inflammation, and clustering of metabolic risk markers. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, *163*(12), 1135–43.
- Danner, M., Kasl, S. V., Abramson, J. L., & Vaccarino, V. (2003). Association between depression and elevated C-reactive protein. *Psychosomatic Medicine*, *65*(3), 347–56.
- De Kloet, E. R., Joëls, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Reviews. Neuroscience*, *6*(6), 463–75.
- DeRijk, R. (1997). Exercise and Circadian Rhythm-Induced Variations in Plasma Cortisol Differentially Regulate Interleukin-1 (IL-1), IL-6, and Tumor Necrosis Factor- (TNF) Production in Humans: High Sensitivity of TNF and Resistance of IL-6. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *82*(7), 2182–2191.
- Dickerson, S. S., & Kemeny, M. E. (2004). Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychological Bulletin*, *130*(3), 355–91.
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K., & Lanctôt, K. L. (2010). A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological Psychiatry*, *67*(5), 446–57.
- Fagundes, C. P., Glaser, R., Hwang, B. S., Malarkey, W. B., & Kiecolt-Glaser, J. K. (2013). Depressive symptoms enhance stress-induced inflammatory responses. *Brain, Behavior, and Immunity*, *31*, 172–6. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.05.006>

- Feder, A., Nestler, E. J., & Charney, D. S. (2009). Psychobiology and molecular genetics of resilience. *Nature Reviews. Neuroscience*, *10*(6), 446–57.
- Federenko, I. S., Nagamine, M., Hellhammer, D. H., Wadhwa, P. D., & Wüst, S. (2004). The heritability of hypothalamus pituitary adrenal axis responses to psychosocial stress is context dependent. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *89*(12), 6244–50.
- Fujigaki, H., Saito, K., Fujigaki, S., Takemura, M., Sudo, K., Ishiguro, H., & Seishima, M. (2006). The signal transducer and activator of transcription 1 α and interferon regulatory factor 1 are not essential for the induction of indoleamine 2,3-dioxygenase by lipopolysaccharide: involvement of p38 mitogen-activated protein kinase and nuclear factor. *Journal of Biochemistry*, *139*(4), 655–62.
- Gaab, J., Rohleder, N., Heitz, V., Engert, V., Schad, T., Schürmeyer, T. H., & Ehlert, U. (2005). Stress-induced changes in LPS-induced pro-inflammatory cytokine production in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology*, *30*(2), 188–98.
- Gerra, G., Zaimovic, A., Mascetti, G. G., Gardini, S., Zambelli, U., Timpano, M., ... Brambilla, F. (2001). Neuroendocrine responses to experimentally-induced psychological stress in healthy humans. *Psychoneuroendocrinology*, *26*(1), 91–107.
- Gimeno, D., Kivimäki, M., Brunner, E. J., Elovainio, M., De Vogli, R., Steptoe, A., ... Ferrie, J. E. (2009). Associations of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study. *Psychological Medicine*, *39*(3), 413–23. <http://doi.org/10.1017/S0033291708003723>
- Glaser, R., MacCallum, R. C., Laskowski, B. F., Malarkey, W. B., Sheridan, J. F., & Kiecolt-Glaser, J. K. (2001). Evidence for a Shift in the Th-1 to Th-2 Cytokine Response Associated With Chronic Stress and Aging. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, *56*(8), M477–M482.
- Gouin, J.-P., Glaser, R., Malarkey, W. B., Beversdorf, D., & Kiecolt-Glaser, J. K. (2012). Childhood abuse and inflammatory responses to daily stressors. *Annals of Behavioral Medicine: A Publication of the Society of Behavioral Medicine*, *44*(2), 287–92. <http://doi.org/10.1007/s12160-012-9386-1>
- Grütz, G. (2005). New insights into the molecular mechanism of interleukin-10-mediated immunosuppression. *Journal of Leukocyte Biology*, *77*(1), 3–15.
- Haapakoski, R., Mathieu, J., Ebmeier, K. P., Alenius, H., & Kivimäki, M. (2015). Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, *49*, 206–15. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.06.001>
- Hammen, C., Davila, J., Brown, G., Ellicott, A., & Gitlin, M. (1992). Psychiatric history and stress: predictors of severity of unipolar depression. *Journal of Abnormal Psychology*, *101*(1), 45–52.

- Hautzinger, M., Keller, F., Kühner, C. (2006). *BDI II Beck Depressions-Inventar Revision*. Frankfurt/Main: Pearson.
- Hettema, J. M. (2008). The nosologic relationship between generalized anxiety disorder and major depression. *Depression and Anxiety*, 25(4), 300–16.
- Heuser, I., Yassouridis, A., & Holsboer, F. (1994). The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 28(4), 341–56.
- Himmerich, H., Binder, E. B., Künzel, H. E., Schuld, A., Lucae, S., Uhr, M., ... Ising, M. (2006). Successful antidepressant therapy restores the disturbed interplay between TNF-alpha system and HPA axis. *Biological Psychiatry*, 60(8), 882–8.
- Himmerich, H., Fulda, S., Linseisen, J., Seiler, H., Wolfram, G., Himmerich, S., ... Pollmächer, T. (2008). Depression, comorbidities and the TNF-alpha system. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 23(6), 421–9.
- Holsboer, F. (2000). The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 23(5), 477–501.
- Holsboer, F., & Ising, M. (2010). Stress hormone regulation: biological role and translation into therapy. *Annual Review of Psychology*, 61, 81–109, C1–11.
- Hotamisligil, G., Shargill, N., & Spiegelman, B. (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 259(5091), 87–91.
- Ising, M., Depping, A.-M., Siebertz, A., Lucae, S., Unschuld, P. G., Kloiber, S., ... Holsboer, F. (2008). Polymorphisms in the FKBP5 gene region modulate recovery from psychosocial stress in healthy controls. *The European Journal of Neuroscience*, 28(2), 389–98.
- Ising, M., Horstmann, S., Kloiber, S., Lucae, S., Binder, E. B., Kern, N., ... Holsboer, F. (2007). Combined dexamethasone/corticotropin releasing hormone test predicts treatment response in major depression - a potential biomarker? *Biological Psychiatry*, 62(1), 47–54.
- Ising, M., Künzel, H. E., Binder, E. B., Nickel, T., Modell, S., & Holsboer, F. (2005). The combined dexamethasone/CRH test as a potential surrogate marker in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 29(6), 1085–93.
- Izawa, S., Sugaya, N., Kimura, K., Ogawa, N., Yamada, K. C., Shirotaki, K., ... Nomura, S. (2013). An increase in salivary interleukin-6 level following acute psychosocial stress and its biological correlates in healthy young adults. *Biological Psychology*, 94(2), 249–54. <http://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.06.006>

- Jacobi, F., Wittchen, H.-U., Holting, C., Höfler, M., Pfister, H., Müller, N., & Lieb, R. (2004). Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychological Medicine*, *34*(4), 597–611.
- Janke, W., Debus, G. (1978). *Eigenschaftswörterliste (EWL)*. Göttingen: Hogrefe.
- Janke, W., Debus, G., Erdmann, G., Hüppe, M. (1995). Befindlichkeitsskalierung anhand von Kategorien und Eigenschaften. *Ref Type: Unpublished Work*.
- Johnson, J. D., Campisi, J., Sharkey, C. M., Kennedy, S. L., Nickerson, M., Greenwood, B. N., & Fleshner, M. (2005). Catecholamines mediate stress-induced increases in peripheral and central inflammatory cytokines. *Neuroscience*, *135*(4), 1295–307.
- Jones, S. A. (2005). Directing Transition from Innate to Acquired Immunity: Defining a Role for IL-6. *J. Immunol.*, *175*(6), 3463–3468.
- Kendler, K. S., Karkowski, L. M., & Prescott, C. A. (1999). Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *The American Journal of Psychiatry*, *156*(6), 837–41.
- Kendler, K. S., Walters, E. E., & Kessler, R. C. (1997). The prediction of length of major depressive episodes: results from an epidemiological sample of female twins. *Psychological Medicine*, *27*(1), 107–17.
- Kiecolt-Glaser, J. K., Preacher, K. J., MacCallum, R. C., Atkinson, C., Malarkey, W. B., & Glaser, R. (2003). Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *100*(15), 9090–5.
- Kirschbaum, C., Kudielka, B. M., Gaab, J., Schommer, N. C., & Hellhammer, D. H. (1999). Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosomatic Medicine*, *61*(2), 154–62.
- Kirschbaum, C., Scherer, G., & Strasburger, C. J. (1994). Pituitary and adrenal hormone responses to pharmacological, physical, and psychological stimulation in habitual smokers and nonsmokers. *The Clinical Investigator*, *72*(10).
- 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*(1-2), 76–81.
- Kitagami, T., Yamada, K., Miura, H., Hashimoto, R., Nabeshima, T., & Ohta, T. (2003). Mechanism of systemically injected interferon-alpha impeding monoamine biosynthesis in rats: role of nitric oxide as a signal crossing the blood-brain barrier. *Brain Research*, *978*(1-2), 104–14.
- Köhler, O., Benros, M. E., Nordentoft, M., Farkouh, M. E., Iyengar, R. L., Mors, O., & Krogh, J. (2014). Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive

- symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry*, *71*(12), 1381–91.
<http://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1611>
- Kossintseva, I., Wong, S., Johnstone, E., Guilbert, L., Olson, D. M., & Mitchell, B. F. (2006). Proinflammatory cytokines inhibit human placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity through Ca²⁺ and cAMP pathways. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, *290*(2), E282–8.
- Kudielka, B. M., Buske-Kirschbaum, A., Hellhammer, D. H., & Kirschbaum, C. (2004). HPA axis responses to laboratory psychosocial stress in healthy elderly adults, younger adults, and children: impact of age and gender. *Psychoneuroendocrinology*, *29*(1), 83–98.
- Kunz-Ebrecht, S. R., Mohamed-Ali, V., Feldman, P. J., Kirschbaum, C., & Steptoe, A. (2003). Cortisol responses to mild psychological stress are inversely associated with proinflammatory cytokines. *Brain, Behavior, and Immunity*, *17*(5), 373–83.
- Leonard, B. E. (2006). HPA and immune axes in stress: involvement of the serotonergic system. *Neuroimmunomodulation*, *13*(5-6), 268–76.
- Lewinsohn, P. M., Allen, N. B., Seeley, J. R., & Gotlib, I. H. (1999). First onset versus recurrence of depression: differential processes of psychosocial risk. *Journal of Abnormal Psychology*, *108*(3), 483–9.
- Lewis-Tuffin, L. J., & Cidlowski, J. A. (2006). The physiology of human glucocorticoid receptor beta (hGRbeta) and glucocorticoid resistance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1069*, 1–9.
- Maes, M., Bosmans, E., Meltzer, H. Y., Scharpé, S., & Suy, E. (1993). Interleukin-1 beta: a putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression? *The American Journal of Psychiatry*, *150*(8), 1189–93.
- Maes, M., Scharpé, S., Meltzer, H. Y., Bosmans, E., Suy, E., Calabrese, J., & Cosyns, P. (1993). Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression. *Psychiatry Research*, *49*(1), 11–27.
- Maes, M., Song, C., Lin, A. H., Bonaccorso, S., Kenis, G., De Jongh, R., ... Scharpé, S. (1999). Negative immunoregulatory effects of antidepressants: inhibition of interferon-gamma and stimulation of interleukin-10 secretion. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *20*(4), 370–9.
- McEwen, B. S. (1998). Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *840*, 33–44.
- McEwen, B. S. (2003). Mood disorders and allostatic load. *Biological Psychiatry*, *54*(3), 200–7.

- Merali, Z., Du, L., Hrdina, P., Palkovits, M., Faludi, G., Poulter, M. O., & Anisman, H. (2004). Dysregulation in the suicide brain: mRNA expression of corticotropin-releasing hormone receptors and GABA(A) receptor subunits in frontal cortical brain region. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 24(6), 1478–85.
- Miller, A. H., Maletic, V., & Raison, C. L. (2009). Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological Psychiatry*, 65(9), 732–41.
- Miller, G. E., Chen, E., Sze, J., Marin, T., Arevalo, J. M. G., Doll, R., ... Cole, S. W. (2008). A functional genomic fingerprint of chronic stress in humans: blunted glucocorticoid and increased NF-kappaB signaling. *Biological Psychiatry*, 64(4), 266–72.
- Miller, G. E., Cohen, S., & Ritchey, A. K. (2002). Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid-resistance model. *Health Psychology: Official Journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, 21(6), 531–41.
- Miller, G. E., & Cole, S. W. (2012). Clustering of depression and inflammation in adolescents previously exposed to childhood adversity. *Biological Psychiatry*, 72(1), 34–40. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.02.034>
- Miller, G. E., Rohleder, N., Stetler, C., & Kirschbaum, C. (2005). Clinical depression and regulation of the inflammatory response during acute stress. *Psychosomatic Medicine*, 67(5), 679–87.
- Möller, H. J., Laux G., Kapfhammer, H.-P. (2011). *Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik*. Heidelberg: Springer.
- Murphy, K.M., Travers, T., Walport, M. (2009). *Janeway Immunologie*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Na, K.-S., Lee, K. J., Lee, J. S., Cho, Y. S., & Jung, H.-Y. (2014). Efficacy of adjunctive celecoxib treatment for patients with major depressive disorder: a meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 48, 79–85. <http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.09.006>
- Nemeroff, C. B., Owens, M. J., Bissette, G., Andorn, A. C., & Stanley, M. (1988). Reduced corticotropin releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims. *Archives of General Psychiatry*, 45(6), 577–9.
- Nemeroff, C. B., Widerlöv, E., Bissette, G., Walléus, H., Karlsson, I., Eklund, K., ... Vale, W. (1984). Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science (New York, N.Y.)*, 226(4680), 1342–4. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6334362>

- O'Brien, S. M., Scott, L. V., & Dinan, T. G. (2004). Cytokines: Abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, *19*(6), 397–403.
- Pace, T. W. W., Hu, F., & Miller, A. H. (2007). Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain, Behavior, and Immunity*, *21*(1), 9–19.
- Pace, T. W. W., & Miller, A. H. (2009). Cytokines and glucocorticoid receptor signaling. Relevance to major depression. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1179*, 86–105.
- Pace, T. W. W., Mletzko, T. C., Alagbe, O., Musselman, D. L., Nemeroff, C. B., Miller, A. H., & Heim, C. M. (2006). Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *The American Journal of Psychiatry*, *163*(9), 1630–3.
- Papanicolaou, D. A. (1998). The Pathophysiologic Roles of Interleukin-6 in Human Disease. *Annals of Internal Medicine*, *128*(2), 127.
- Papanicolaou, D. A., Petrides, J. S., Tsigos, C., Bina, S., Kalogeras, K. T., Wilder, R., ... Chrousos, G. P. (1996). Exercise stimulates interleukin-6 secretion: inhibition by glucocorticoids and correlation with catecholamines. *The American Journal of Physiology*, *271*(3 Pt 1), E601–5.
- Pariante, C. M. (2008). The role of multi-drug resistance p-glycoprotein in glucocorticoid function: studies in animals and relevance in humans. *European Journal of Pharmacology*, *583*(2-3), 263–71.
- Pariante, C. M., & Miller, A. H. (2001). Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biological Psychiatry*, *49*(5), 391–404.
- Patten, S. B. (2009). Accumulation of major depressive episodes over time in a prospective study indicates that retrospectively assessed lifetime prevalence estimates are too low. *BMC Psychiatry*, *9*, 19.
- Pruessner, J. C., Kirschbaum, C., Meinlschmid, G., & Hellhammer, D. H. (2003). Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology*, *28*(7), 916–31.
- Quan, N., & Banks, W. A. (2007). Brain-immune communication pathways. *Brain, Behavior, and Immunity*, *21*(6), 727–35.
- Raadsheer, F. C., Hoogendijk, W. J., Stam, F. C., Tilders, F. J., & Swaab, D. F. (1994). Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Neuroendocrinology*, *60*(4), 436–44.

- Raison, C. L., Capuron, L., & Miller, A. H. (2006). Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology*, 27(1), 24–31.
- Raison, C. L., & Miller, A. H. (2003). When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 160(9), 1554–65.
- Raison, C. L., Rutherford, R. E., Woolwine, B. J., Shuo, C., Schettler, P., Drake, D. F., ... Miller, A. H. (2013). A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry*, 70(1), 31–41.
<http://doi.org/10.1001/2013.jamapsychiatry.4>
- Rassow, J., Hauser, K., Netzker, R. (2006). *Duale Reihe Biochemie*. Stuttgart: Thieme.
- Reichenberg, A., Yirmiya, R., Schuld, A., Kraus, T., Haack, M., Morag, A., & Pollmächer, T. (2001). Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Archives of General Psychiatry*, 58(5), 445–52.
- Rohleder, N. (2012). Acute and chronic stress induced changes in sensitivity of peripheral inflammatory pathways to the signals of multiple stress systems --2011 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology*, 37(3), 307–16.
- Rohleder, N., Kudielka, B. M., Hellhammer, D. H., Wolf, J. M., & Kirschbaum, C. (2002). Age and sex steroid-related changes in glucocorticoid sensitivity of pro-inflammatory cytokine production after psychosocial stress. *Journal of Neuroimmunology*, 126(1-2), 69–77.
- Rohleder, N., Schommer, N. C., Hellhammer, D. H., Engel, R., & Kirschbaum, C. (2001). Sex differences in glucocorticoid sensitivity of proinflammatory cytokine production after psychosocial stress. *Psychosomatic Medicine*, 63(6), 966–72.
- Rohleder, N., Wolf, J. M., Piel, M., & Kirschbaum, C. (2003). Impact of oral contraceptive use on glucocorticoid sensitivity of pro-inflammatory cytokine production after psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*, 28(3), 261–73.
- Rubin, R. T., Poland, R. E., Lesser, I. M., Winston, R. A., & Blodgett, A. L. (1987). Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. I. Cortisol secretory dynamics in patients and matched controls. *Archives of General Psychiatry*, 44(4), 328–36.
- Sachar, E. J. (1967). Corticosteroids in depressive illness. II. A longitudinal psychoendocrine study. *Archives of General Psychiatry*, 17(5), 554–67.
- Salize, H., Stamm, K., Schubert, M. (2004). Behandlungskosten von Patienten mit Depressionsdiagnose in haus- und fachärztlicher Versorgung in Deutschland. *Psychiatr Prax*, 31, 147–56.

- Sánchez, M. M., Young, L. J., Plotsky, P. M., & Insel, T. R. (1999). Autoradiographic and in situ hybridization localization of corticotropin-releasing factor 1 and 2 receptors in nonhuman primate brain. *The Journal of Comparative Neurology*, *408*(3), 365–77.
- Sapolsky, R. M. (2000). How Do Glucocorticoids Influence Stress Responses? Integrating Permissive, Suppressive, Stimulatory, and Preparative Actions. *Endocrine Reviews*, *21*(1), 55–89.
- Sato, H., Horikawa, Y., Iizuka, K., Sakurai, N., Tanaka, T., Shihara, N., ... Mikuni, M. (2008). Large-scale analysis of glucocorticoid target genes in rat hypothalamus. *Journal of Neurochemistry*, *106*(2), 805–14.
- Schommer, N. C., Hellhammer, D. H., & Kirschbaum, C. (2003). Dissociation between reactivity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic-adrenal-medullary system to repeated psychosocial stress. *Psychosomatic Medicine*, *65*(3), 450–60.
- Schubert, C. (2011). *Psychoneuroimmunologie und Psychotherapie*. Stuttgart: Schattauer.
- Schuld, A., Kraus, T., Haack, M., Hinze-Selch, D., Zobel, A. W., Holsboer, F., & Pollmächer, T. (2001). Effects of dexamethasone on cytokine plasma levels and white blood cell counts in depressed patients. *Psychoneuroendocrinology*, *26*(1), 65–76.
- Schuld, A., Kraus, T., Haack, M., Hinze-Selch, D., Zobel, A. W., Holsboer, F., & Pollmächer, T. (2001). Effects of dexamethasone on cytokine plasma levels and white blood cell counts in depressed patients. *Psychoneuroendocrinology*, *26*(1), 65–76.
- Schuld, A., Schmid, D. A., Haack, M., Holsboer, F., Friess, E., & Pollmächer, T. (2003). Hypothalamo-pituitary-adrenal function in patients with depressive disorders is correlated with baseline cytokine levels, but not with cytokine responses to hydrocortisone. *Journal of Psychiatric Research*, *37*(6), 463–70.
- Schulz, P., Schlotz, W., Becker, P. (2004). *TICS: Trierer Inventar zum chronischen Stress. Manual*. Göttingen: Hogrefe.
- Schwarcz, R., & Pellicciari, R. (2002). Manipulation of brain kynurenines: glial targets, neuronal effects, and clinical opportunities. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *303*(1), 1–10.
- Silverman, M. N., Pearce, B. D., Biron, C. A., & Miller, A. H. (2005). Immune modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during viral infection. *Viral Immunology*, *18*(1), 41–78.
- Silverman, M. N., & Sternberg, E. M. (2012). Glucocorticoid regulation of inflammation and its functional correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1261*, 55–63.

- Slavich, G. M., & Cole, S. W. (2013). The Emerging Field of Human Social Genomics. *Clinical Psychological Science: A Journal of the Association for Psychological Science*, 1(3), 331–348. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3707393&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Slavich, G. M., & Irwin, M. R. (2014). From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychological Bulletin*, 140(3), 774–815. <http://doi.org/10.1037/a0035302>
- Smoak, K. A., & Cidlowski, J. A. (2004). Mechanisms of glucocorticoid receptor signaling during inflammation. *Mechanisms of Ageing and Development*, 125(10-11), 697–706.
- Steensberg, A., Fischer, C. P., Keller, C., Møller, K., & Pedersen, B. K. (2003). IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 285(2), E433–7.
- Stephens, A., Hamer, M., & Chida, Y. (2007). The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 21(7), 901–12.
- Stephens, A., Willemsen, G., Owen, N., Flower, L., & Mohamed-Ali, V. (2001). Acute mental stress elicits delayed increases in circulating inflammatory cytokine levels. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 101(2), 185–92.
- Teruhisa, U., Ryoji, H., Taisuke, I., Tatsuya, S., Fumihiro, M., & Tatsuo, S. (1981). Use of saliva for monitoring unbound free cortisol levels in serum. *Clinica Chimica Acta*, 110(2-3), 245–253.
- Tracey, K. J. (2002). The inflammatory reflex. *Nature*, 420(6917), 853–9.
- Tyring, S., Gottlieb, A., Papp, K., Gordon, K., Leonardi, C., Wang, A., ... Krishnan, R. (2006). Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet*, 367(9504), 29–35.
- Van der Poll, T. (1996). Hypercortisolemia increases plasma interleukin-10 concentrations during human endotoxemia—a clinical research center study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81(10), 3604–3606.
- Van Pett, K., Viau, V., Bittencourt, J. C., Chan, R. K., Li, H. Y., Arias, C., ... Sawchenko, P. E. (2000). Distribution of mRNAs encoding CRF receptors in brain and pituitary of rat and mouse. *The Journal of Comparative Neurology*, 428(2), 191–212.
- Vedder, H., Schreiber, W., Schuld, A., Kainz, M., Lauer, C. J., Krieg, J.-C., ... Pollmächer, T. (2007). Immune-endocrine host response to endotoxin in major depression. *Journal of Psychiatric Research*, 41(3-4), 280–9.

- Visser, J., van Boxel-Dezaire, A., Methorst, D., Brunt, T., de Kloet, E. R., & Nagelkerken, L. (1998). Differential regulation of interleukin-10 (IL-10) and IL-12 by glucocorticoids in vitro. *Blood*, *91*(11), 4255–64.
- Von Känel, R., Kudielka, B. M., Preckel, D., Hanebuth, D., & Fischer, J. E. (2006). Delayed response and lack of habituation in plasma interleukin-6 to acute mental stress in men. *Brain, Behavior, and Immunity*, *20*(1), 40–8.
- Webster, J. C., Oakley, R. H., Jewell, C. M., & Cidlowski, J. A. (2001). Proinflammatory cytokines regulate human glucocorticoid receptor gene expression and lead to the accumulation of the dominant negative beta isoform: a mechanism for the generation of glucocorticoid resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *98*(12), 6865–70.
- Weinstein, A. A., Deuster, P. A., Francis, J. L., Bonsall, R. W., Tracy, R. P., & Kop, W. J. (2010). Neurohormonal and inflammatory hyper-responsiveness to acute mental stress in depression. *Biological Psychology*, *84*(2), 228–34.
- Wittchen, H. U., Lachner, G., Wunderlich, U., & Pfister, H. (1998). Test-retest reliability of the computerized DSM-IV version of the Munich-Composite International Diagnostic Interview (M-CIDI). *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, *33*(11), 568–78.
- Wium-Andersen, M. K., Ørsted, D. D., Nielsen, S. F., & Nordestgaard, B. G. (2013). Elevated C-reactive protein levels, psychological distress, and depression in 73, 131 individuals. *JAMA Psychiatry*, *70*(2), 176–84.
<http://doi.org/10.1001/2013.jamapsychiatry.102>
- Wu, C.-W., Chen, Y.-C., Yu, L., Chen, H., Jen, C. J., Huang, A.-M., ... Kuo, Y.-M. (2007). Treadmill exercise counteracts the suppressive effects of peripheral lipopolysaccharide on hippocampal neurogenesis and learning and memory. *Journal of Neurochemistry*, *103*(6), 2471–81.
- Yang, S.-R., Chida, A. S., Bauter, M. R., Shafiq, N., Seweryniak, K., Maggirwar, S. B., ... Rahman, I. (2006). Cigarette smoke induces proinflammatory cytokine release by activation of NF-kappaB and posttranslational modifications of histone deacetylase in macrophages. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, *291*(1), L46–57.
- Yudkin, J. S., Kumari, M., Humphries, S. E., & Mohamed-Ali, V. (2000). Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*, *148*(2), 209–214.
- Zbozinek, T. D., Rose, R. D., Wolitzky-Taylor, K. B., Sherbourne, C., Sullivan, G., Stein, M. B., ... Craske, M. G. (2012). Diagnostic overlap of generalized anxiety disorder and major depressive disorder in a primary care sample. *Depression and Anxiety*, *29*(12), 1065–71.
- Zhu, C.-B., Blakely, R. D., & Hewlett, W. A. (2006). The proinflammatory cytokines interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha activate serotonin transporters.

Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 31(10), 2121–31.

Zobel, A. W., Nickel, T., Sonntag, A., Uhr, M., Holsboer, F., & Ising, M. (2001). Cortisol response in the combined dexamethasone/CRH test as predictor of relapse in patients with remitted depression. a prospective study. *Journal of Psychiatric Research*, 35(2), 83–94.

Zorrilla, E. P., Luborsky, L., McKay, J. R., Rosenthal, R., Houldin, A., Tax, A., ... Schmidt, K. (2001). The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain, Behavior, and Immunity*, 15(3), 199–226.

Zunszain, P., & Anacker, C. (2011). Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 35(3), 722–729.

Anhang

Versuchsprotokoll:

Soll Zeit	Ist Zeit	Fragebögen (FB)	Blutentnahmen (BE)	Pulsuhr (PU)	Proband (Pb)
13:15				PU anlegen	-Pb von Pforte abholen -Toilettengang Urin
13:30		FAL, BDI-II	Routine (CRP, kleines Blutbild, Geschlechts- und Schilddrüsen-Hormone)		Instruktion, Verweilkanüle (Arzt) Zeitunglesen
13:55					Übungsdurchgang Aufmerksamkeits- und Konzentrationstest
14:00		1. FB: BSKE	1. BE: Cortisol (Cort.), ACTH, Zytokine	1. Herzrate (HR)	
14:05					- TSST-Instruktion I - Aufmerksamkeits- und Konzentrationstest
14:15		2. FB: BSKE		2. HR	
14:18					- TSST-Instruktion II - 10 min Vorbereitung
14:30		3. FB: BSKE	2. BE: Cort., ACTH	- 3. HR - PU-Zeit (Prä-TSST)	
14:35					-Abstöpseln, Mullbinde -TSST: Pb zum TSST bringen
14:50		4. FB: BSKE	3. BE: Cort., ACTH	- 4. HR - PU-Zeit (Post-TSST)	Film einschalten
15:05		5. FB: BSKE	4. BE: Cort., ACTH	5. HR	
15:20		6. FB: BSKE	5. BE: Cort., ACTH	6. HR	
15:35		7. FB: BSKE	6. BE: Cort., ACTH, Zytokine, kleines Blutbild	7. HR	Film ausmachen
15:40					- TSST-Instruktion I - Aufmerksamkeits- und Konzentrationstest
15:45		8. FB: BSKE		8. HR	
15:48					- TSST-Instruktion II - 10 min Vorbereitung
16:00		9. FB: BSKE	7. BE: Cort., ACTH	- 9. HR - PU-Zeit (Prä-TSST)	

16:05					- Abstöpseln, Mullbinde - TSST: Pb zum TSST bringen
16:20		10.FB: BSKE	8. BE: Cort., ACTH	- 10. HR - PU-Zeit: Post-TSST	Film einschalten
16:35		11. FB: BSKE	9. BE: Cort., ACTH	11. HR	
16:50		12. FB: BSKE	10. BE: Cort., ACTH, Zytokine	12. HR	
17:05		13. FB: BSKE	11. BE: Cort., ACTH	13. HR	Film ausmachen PULSUHR abnehmen!

Eidesstattliche Versicherung

Poidinger, Maximilian

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Immunparameter bei remittiert depressiven und gesunden Probanden unter Berücksichtigung der Reaktion auf die Exposition mit psychosozialen Stressoren“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 19.11.2015

Ort, Datum

Unterschrift Doktorand