

Aus dem  
CharitéCentrum 10, Klinik für Allgemeinmedizin, Naturheilkunde, Psychosomatik  
Abteilung Psychosomatik und Psychotherapie  
Direktor: Prof. Dr. Hans-Christian Deter

## **Habilitationsschrift**

# **Psychologische und biologische Marker von Stress und autonomer Imbalance als Risikofaktoren für kardiovaskuläre und andere chronische Erkrankungen**

zur Erlangung der Venia legendi  
für das Fach Psychosomatische Medizin und Psychotherapie  
vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

**von**

**Dr. med. Cora Stefanie Weber**  
geboren am 4.5.1966 in Bielefeld

**Eingereicht: Juni 2010**

**Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich**

**Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Bruno Allolio**

**2. Prof. Dr. med. Wolfgang Herzog**

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>4</b>
1.1	Zum Begriff Stress .....	6
1.2	Stresskonzepte .....	6
1.2.1	Die Notfallreaktion .....	6
1.2.2	Die Anpassungsreaktion.....	7
1.2.3	Die kognitive Stresstheorie .....	8
1.3	Autonome Imbalance als Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen .....	9
1.3.1	Julius' Modell der Hypertonie-Entstehung .....	9
1.3.2	Herzratenvariabilität als Indikator vagaler Aktivität .....	9
1.3.3	Der cholinerge anti-inflammatorische Reflex .....	11
1.4	Weitere pathophysiologische Mechanismen von Stress als kardiovaskulärem Risikofaktor .....	12
1.4.1	Adrenomedulläre Aktivierung.....	12
1.4.2	HPA-Achsen-Aktivierung .....	13
1.4.3	Immunologische und andere Faktoren .....	13
1.5	Psychologische Risikofaktoren für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen .....	14
1.5.1	Ärger als kardiovaskulärer Risikofaktor .....	14
1.5.2	Depression als Risikofaktor bei Koronarer Herzkrankheit .....	15
1.5.3	Differentielle Assoziation von Emotionen und endokrinen Reaktionen .....	15
1.6	Salzsensitivität als Risikofaktor für essentielle Hypertonie .....	16
1.6.1	Autonome Imbalance .....	16
1.6.2	Veränderter Cortisol-Metabolismus .....	17
1.7	Allostase und allostatische Last .....	19
<b>2</b>	<b>PSYCHOBIOLOGISCHE RISIKOFAKTOREN FÜR DIE ENTSTEHUNG KARDIOVASKULÄRER ERKRANKUNGEN .....</b>	<b>22</b>
2.1	Emotionale Gereiztheit vor Stressbelastung als psychologischer Risikofaktor .....	22
2.2	Autonome Imbalance und erhöhte HPA-Achsen-Aktivität bei salzsensitiven Männern.....	33
2.3	Niedrige Herzratenvariabilität ist mit beeinträchtigter biologischer Erholung nach Stress assoziiert.....	44

<b>3</b>	<b>IMMUNMODULATION DURCH STRESSREDUKTION</b> .....	<b>59</b>
3.1	Immunmodulation bei chronischem Stress am Beispiel der Tinnitus-Behandlung .....	59
3.2	Reduktion von Speichelcortisol durch Entspannung.....	67
3.3	Immunmodulation durch Stressmanagement (Review) .....	68
3.3.1	Kognitiv-behaviorale Therapieverfahren .....	68
3.3.2	Wirkmechanismen auf das Immunsystem.....	69
3.3.3	Studien zu HIV .....	70
3.3.4	Studien an Krebspatienten.....	73
3.3.5	Diskussion und Fazit.....	75
<b>4</b>	<b>KÖRPERERLEBEN BEI LEBENSBEDROHLICHEM STRESS</b> .....	<b>76</b>
4.1	Erhebung des Körpererlebens mit dem Körper-Grid .....	77
4.1.1	Zum Begriff des Körpererlebens.....	77
4.1.2	Theorie der persönlichen Konstrukte und Grid-Technik.....	77
4.1.3	Kategorienmodell des Körpererlebens.....	78
4.2	Restriktion des Körpererlebens als Indikator für existentiellen Stress .....	95
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>107</b>
5.1	Psychobiologische Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen .....	107
5.2	Immunmodulatorische Effekte von Stressmanagement .....	110
5.3	Körpererleben bei Patienten mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen .....	111
5.4	Fazit und Ausblick .....	112
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>113</b>
	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>116</b>
	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>118</b>
	<b>TIERVERSUCHSGENEHMIGUNGEN</b> .....	<b>134</b>
	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>135</b>
	<b>ERKLÄRUNG</b> .....	<b>136</b>

## **1 Einleitung**

Die hier vorgestellten empirischen Arbeiten behandeln die Themenbereiche Stressreaktion und Stressregulation, die unter dem Postulat vagaler Kontrolle allostatischer Regulationssysteme diskutiert werden [Thayer & Sternberg 2006]. Eine exzessive Stressreaktivität und beeinträchtigte Regeneration nach Stress gelten als kardiovaskuläre Risikofaktoren. Es wird insbesondere die Bedeutung der autonomen Imbalance fokussiert, die im Rahmen der Theorie der allostatischen Überlastung [McEwen 1998] und eines neuroviszeralen Integrationsmodells [Thayer & Lane 2000, Thayer & Sternberg 2006] als Risiko für kardiovaskuläre [Brook & Julius 2000, Julius & Nesbitt 1996], aber auch metabolische, endokrine, (Auto-) Immun- und andere Erkrankungen gilt.

In der Einleitung werden die den eigenen empirischen Arbeiten zugrunde liegenden theoretischen Konzepte und bedeutsamen Forschungsrichtungen kurz referiert, darunter die drei wichtigsten Stresstheorien (Kap. 1.2), autonome Imbalance als Risikofaktor für Hypertonie, Herzratenvariabilität (HRV) als Index kardialer vagaler Aktivität und Tracey's Konzept des cholinergen anti-inflammatorischen Reflexes [Tracey 2002] (Kap. 1.3), weitere pathophysiologische Mechanismen von Stress als kardiovaskulärem Risikofaktor (Kap. 1.4), Untersuchung von psychologischen Risikomarkern, darunter differentielle neuroendokrine Reaktionsmuster auf Stress in Abhängigkeit von der emotionalen Ausgangslage (Kap. 1.5), Salzsensitivität als Risikofaktor für die Entstehung der essentiellen Hypertonie (Kap. 1.6) und schließlich das Konzept der Allostase und allostatischen Last (Kap. 1.7).

In Kapitel 2 werden eigene Originalarbeiten unter dem Thema Risikofaktoren für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen vorgestellt. Während die erste Studie [Weber et al. 2007b] (Kap. 2.1) physiologische und endokrinologische Reaktionen auf kurzfristigen Laborstress in Abhängigkeit von der emotionalen Ausgangslage behandelt, speziell die differentielle Assoziation von Emotionen und Catecholaminen, untersucht die zweite Arbeit [Weber et al. 2008] (Kap. 1.1) physiologische und endokrinologische Imbalancen unter Stress bei salzsensitiven Männern als einer Risikogruppe für die Entstehung der Hypertonie. Die dritte Arbeit [Weber et al. 2010] (Kap. 1.1) fokussiert den Aspekt der biophysiological Erholung nach Stress bei

gesunden Männern, die nach ihrer Ruhe-HRV in eine Hoch- und eine Niedrig-Risikogruppe eingeteilt wurden.

Ziel der Studien ist

- a) die Erforschung von Risikomarkern psychologischer, physiologischer und endokrinologischer Art, um darüber (noch gesunde) Individuen zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko haben, kardiovaskuläre und andere Erkrankungen zu entwickeln, und
- b) die Prüfung von Strategien bzw. Interventionen, um die identifizierten Risikoprofile bzw. spezifische Aspekte von Störungen und Erkrankungen zu behandeln bzw. ihnen vorzubeugen.

In Kapitel 1 werden deshalb Interventionen zum Stressmanagement und ihre psychoimmunologischen und endokrinologischen Auswirkungen im Rahmen von eigenen Studien und einer Review der Literatur [Weber et al. in Druck] untersucht.

Kapitel 4 schließlich stellt zwei eigene Originalarbeiten vor, die sich mit psychologischen Indikatoren für lebensbedrohlichen Stress am Beispiel einer hämatologisch-onkologischen Erkrankung beschäftigt haben. Die Erkrankung und entsprechende Therapien greifen massiv in das Körpererleben und die Lebensqualität der Betroffenen ein und stellen einen Stressor von existentiellem Ausmaß dar. Mittels semiquantitativer Interviewtechniken (Repertory Grid-Verfahren) und standardisierter Fragebögen gehen die Studien der Frage nach, wie sich dieser Stress im psychischen Befinden niederschlägt, insbesondere hinsichtlich des Körpererlebens [Weber et al. 2001, Weber et al. 2005]. Hier wurden keine biologischen Marker erhoben, da insbesondere immunologische und endokrinologische Parameter unter dem Einfluss der malignen Systemerkrankung wie auch der Chemotherapie stark beeinflusst sind.

Damit schließt der empirische Teil, um in Kapitel 5 die vorgestellten Arbeiten zu Stress und Erholung hinsichtlich eines erhöhten Risikos für kardiovaskuläre und andere chronische Erkrankungen (Kap. 5.1), immunologischen Effekten von Interventionen zum Abbau von Stress bzw. Stressmanagement (Kap. 5.2) und schließlich zum Körpererleben von Patienten mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen (Kap. 5.3) zu diskutieren.

## **1.1 Zum Begriff Stress**

Der Begriff Stress stammt ursprünglich aus der Materialprüfung und bezeichnet den Vorgang der Belastung eines Materials, um dessen Belastbarkeit zu definieren. Englisch *to stress* meint belasten oder beanspruchen. Erst allmählich fand er seinen Weg in die heute übliche Verwendung in Forschung und Alltagssprache. Im 20. Jahrhundert begann die eigentliche Stressforschung im heutigen Sinne. Edmund Jacobson [Jacobson 1993] führte Zivilisationskrankheiten auf „Spannungszustände“ zurück, er lehnte das Wort Stress in diesem Zusammenhang ab, und konzipierte bereits Anfang des 20. Jahrhunderts die Progressive Muskelrelaxation (PMR) als Behandlungsmethode, die heute zu den am meisten verbreiteten Entspannungsverfahren gehört [Bernstein & Borkovec 2007]. Auch Hans Selye vermied in seiner Arbeit von 1936 [Selye 1936] noch den Terminus Stress, sondern schrieb stattdessen von allgemeinen Adaptations- und Maladaptationsphänomenen. Er konzipierte später die Begriffe Eustress und Distress [Selye 1974], letzterer den krankmachenden Stress beschreibend. Stress bleibt ein unscharf definierter Begriff, es werden darunter sowohl der Stressor [Selye 1974], Stress-Stimuli, Stress als Erfahrung oder Zustand (am häufigsten durch emotional belastende Stimuli hervorgerufen) wie auch die Antwort auf einen Stressor verstanden [Chrousos & Gold 1992, Ursin & Eriksen 2004].

## **1.2 Stresskonzepte**

Im Folgenden (Kap. 1.2.1-1.2.3) werden kurz die drei wichtigsten Stresskonzepte beschrieben, die die Grundlage der späteren Forschung bilden [Schedlowski 1994].

### **1.2.1 Die Notfallreaktion**

Der Physiologe Cannon beschrieb zu Beginn des 20. Jahrhunderts auf der Grundlage von Tierversuchen die sog. Notfallreaktion (*emergency state*) [Cannon 1914, 1932]. Diese besteht in einer Erregung des sympathischen Nervensystems bei gleichzeitiger Hemmung des parasympathischen Nervensystems bei Konfrontation des Organismus mit unterschiedlichen physischen oder psychischen Belastungen. Damit einher geht eine vermehrte Ausschüttung von Adrenalin, die zu einem gleichartigen Muster physiologischer Reaktionen führt, z. B. Erhöhung der Herzfrequenz, verbesserte Sauerstoffversorgung des Körpers, Erhöhung der Blutversorgung von Gehirn und Muskulatur und Freisetzung von Glucose aus der Leber. Diese unspezifi-

schen Reaktionen versetzen den Organismus in die Lage, die Quelle der Bedrohung zu beseitigen oder der Situation zu entkommen (*fight or flight*).

Erste Befunde zu Zusammenhängen von Nerven-, Hormon- und Immunsystem stammen zeitgleich vom Anfang des 20. Jahrhunderts, lange bevor die moderne Psychoneuroimmunologie Eingang in die psychosomatische Forschung fand [Ader et al. 1995]. Loeper und Crouzon experimentierten um 1900 mit dem erstmals rein hergestellten und synthetisierten Stresshormon Adrenalin [Loeper & Crouzon 1904]. Dabei zeigte sich nach der subkutanen Injektion von 1 mg Adrenalin ein Anstieg der Leukozyten- und Lymphozytenzahlen, was später von anderen Arbeitsgruppen bestätigt wurde [Schedlowski 1994].

### **1.2.2 Die Anpassungsreaktion**

Während Cannon ein gleichartiges Muster von körperlichen Reaktionen auf akuten Stress beschrieben hatte, untersuchte der Endokrinologe Hans Selye [Selye 1936, 1956] körperliche Veränderungen auf längerdauernden „chronischen“ Stress. Anhand tierexperimenteller Befunde beschrieb er ein Allgemeines Adaptationssyndrom (AAS) mit identischen morphologischen, funktionellen und biochemischen Änderungen als Reaktion des Organismus auf Stressoren unterschiedlicher Qualität wie Hitze, Kälte, Intoxikation, Bewegungsrestriktion [Selye 1956]. Die klassische Symptomtrias bestand aus einer Vergrößerung der Nebennierenrinden, einer Atrophie lymphatischer Organe (Lymphknoten, Thymus) und einer Geschwürbildung im Magen-Darm-Trakt. Die drei Phasen des AAS sind: Alarm-, Widerstands- und Erschöpfungsphase. Die Alarmphase entspricht der Notfallreaktion Cannons. Dauert der Stress an, kommt es zu einer Steigerung der Widerstandsfähigkeit des Organismus und zu einer Adaptation an die Anforderung. Bei weiter andauernder Belastung erschöpft sich die Anpassungsenergie und es treten wieder die Symptome der Alarmreaktion auf, diese sind nun jedoch irreversibel und führen bei weiter dauerndem Stress schließlich zum Tod des Organismus.

Selye beschrieb mit der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse, *hypothalamus-pituitary-adrenal*) die dem AAS zugrundeliegende biochemische Ebene [Selye 1956]. Die Kaskade beginnt im Hypothalamus mit der Freisetzung von Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH), das die Hypophyse zur Sekretion des adrenokortikotropen Hormons (ACTH) stimuliert. ACTH wiederum veranlasst die Ne-

bennierenrinde zur Freisetzung von Cortisol, das multiple physiologische, endokrine und immunologische Prozesse beeinflusst und bei der Salzsensitivität eine besondere Rolle spielt (Kap. 1.6.2).

Cannon und Selye haben mit dem sympathiko-adrenalen System und der HPA-Achse die zwei zentralen Stress-Achsen beschrieben.

### **1.2.3 Die kognitive Stresstheorie**

Lazarus definierte Stress als jedes Ereignis, bei dem äussere oder innere Anforderungen die Anpassungs- oder Bewältigungskompetenzen eines Individuums beanspruchen oder übersteigen [Lazarus 1966, Lazarus & Folkman 1984, Lazarus 1993a, 1993b]. Eine zentrale Rolle spielt dabei die subjektive Bewertung der Situationsanforderung und der eigenen Ressourcen zu ihrer Bewältigung. Der Prozess der Bewertung verläuft in drei Phasen [Lazarus & Folkman 1984]:

- a) In der Erstbewertung (*primary appraisal*) bewertet ein Individuum einen Stressor danach, wie er sich auf sein Wohlbefinden auswirkt: als Schädigung/Verlust bei bereits eingetretenen Ereignissen, als Bedrohung oder Herausforderung bei antizipierter Konsequenz der Situation.
- b) In der Zweitbewertung (*secondary appraisal*) werden die eigenen Bewältigungsmöglichkeiten taxiert.
- c) In einer dritten Phase kommt es durch transaktionale Prozesse mit der Umwelt, z. B. Informationen über die eigene Reaktion und über die Umwelt, zu einer Neubewertung der Situation.

Die Bewältigungsprozesse werden als Coping bezeichnet und danach unterschieden, ob sie sich auf eine Änderung der gestörten Person-Umwelt-Transaktion (instrumentelles Coping) oder auf eine Regulierung und Kontrolle der eigenen emotionalen Reaktion (Palliation) beziehen [Lazarus & Folkman 1984]. Es können vier verschiedene Bewältigungsformen eingesetzt werden: Suche nach Informationen, direkte Aktion, Aktionshemmung und emotionsregulierende intrapsychische Prozesse.

Somatische Prozesse werden in der kognitiven Stresstheorie nicht behandelt, physiologische Aktivierung jedoch als Konsequenz psychischen Stresses verstanden, die

sich in Form der Notfallreaktion oder des AAS manifestieren kann. Die Störung des inneren Milieus wird erst mit einer erfolgreichen Stressbewältigung überwunden.

### **1.3 Autonome Imbalance als Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen**

Das autonome Nervensystem besteht aus Sympathicus und Parasympathicus, ersterer zuständig für Energiemobilisation und Leistungsbereitstellung, zweiterer für regenerative Prozesse. Die Aktivität der beiden Schenkel befindet sich idealerweise in einem dynamischen Gleichgewicht. Wenn dieses Gleichgewicht in Richtung einer statischen Imbalance verschoben wird, z. B. unter chronischem Stress, wird der Organismus anfällig für Krankheiten [Thayer & Sternberg 2006]. Ein flexibles, sich ständig an (neue) Situationsanforderungen adaptierendes System ist besser in der Lage, sich der Umwelt anzupassen, während ein rigides System anfälliger für Krankheiten ist. Eine autonome Imbalance besteht typischerweise aus einem hyperaktiven Sympathicus und hypoaktiven Parasympathicus.

#### **1.3.1 Julius' Modell der Hypertonie-Entstehung**

Julius und Kollegen [Brook & Julius 2000, Julius & Nesbitt 1996] haben ein Modell der Pathogenese der essentiellen Hypertonie beschrieben, welches der autonomen Imbalance eine zentrale Rolle zuschreibt. Ein frühes hyperkinetisches Stadium besteht in einer sympathischen Hyperaktivität, die durch eine erhöhte Herzfrequenz und ein erhöhtes Herzzeitvolumen bei gleichzeitiger Reduktion des parasympathischen Tonus charakterisiert ist. Mittel- bis langfristig normalisieren sich die erhöhte Herzfrequenz und das erhöhte Herzzeitvolumen, die sympathische Hyperaktivierung geht zurück und es entwickelt sich im Gegenzug ein erhöhter peripherer Widerstand, der mit einer manifesten Hypertonie einhergeht. Unsere Studie findet Indikatoren dieses Modells bei salzsensitiven normotensiven Männern [Weber et al. 2008] (Kap. 1.1).

#### **1.3.2 Herzratenvariabilität als Indikator vagaler Aktivität**

Zur Bestimmung der autonomen Aktivität des Herzens hat sich die HRV als valider und sensitiver Parameter herausgestellt, der anhand einer üblicherweise 5-minütigen EKG-Aufzeichnung noninvasiv abzuleiten ist [Akselrod et al. 1981, Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996]. Physiologisch betrachtet handelt es sich um Variationen der Herzschlagfolge, also Schwankungen der Herzfrequenz von Schlag zu Schlag. Im

weiteren Sinne ist die HRV ein Indikator für die Adaptivität bio-psycho-sozialer Funktionskreise im Austausch des Individuums mit der Umwelt [Mück-Weymann 2001]. Ihre klinische Relevanz wurde 1965 in der Diagnostik von fetalem Disstress entdeckt, wo sich die HRV als sensitiver Frühmarker (noch vor Veränderungen der Herzfrequenz) erwies. 1977 wurde erstmals der Zusammenhang von erhöhter Postinfarkt-Mortalität und reduzierter HRV beschrieben. Seit den späten 80-er Jahren bestätigen eine Reihe von Studien, dass reduzierte HRV ein starker unabhängiger Prädiktor für Mortalität nach Myokardinfarkt ist [Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996].

Zur Bestimmung der HRV unterscheidet man zwischen zeitbezogener (*time domain*) und frequenzbezogener Messung (*frequency domain analysis*). Bei Ersterer werden die Intervalle der Herzaktionen über die Zeit gemessen und daraus Parameter wie z. B. der in einer eigenen Studie [Weber et al. 2010] verwendete RMSSD (*root mean square of the successive differences in RR (NN) intervals*, Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten RR- bzw. NN-Intervallen) errechnet [Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996]. Bei frequenzbezogener Analyse werden aus den Frequenzen der Variabilität der Herzschlagfolge in Hertz (1 Hertz = 1 Schwingung pro Sekunde) verschiedene Parameter wie z. B. High-frequency- (HF) und Low-frequency- (LF) Komponente ermittelt. Die zeitlichen Abstände zwischen den Herzschlägen liefern die Grundlage, um mittels Powerspektralanalyse die Leistung für verschiedene Frequenzbereiche zu errechnen [Akselrod et al. 1981]. Wir fokussieren in unseren Arbeiten [Buchholz et al. 2003, Weber et al. 2008] die HF-Komponente (0,4 - 0,15 Hertz), die vor allem parasymphatische Aktivität reflektiert. Da die HRV jedoch überwiegend vagal determiniert ist, unterliegen alle Indices parasymphatischen Einflüssen und sind entsprechend hoch miteinander korreliert [Weber et al. 2010].

Eine hohe HRV repräsentiert eine höhere vagale kardiale Aktivität, eine niedrige HRV ein Überwiegen sympathischer Aktivität.

Reduzierte HRV ist mit einem erhöhten Risiko für Hypertonie [Liao et al. 1996], Atherosklerose der Koronararterien [Huikuri et al. 1999] sowie allgemeine Mortalität [Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of

Pacing and Electrophysiology 1996] assoziiert. Im Rahmen der *Framingham Heart Study* [Tsuji et al. 1996] waren alle Indices der HRV bis auf die LF/HF-Ratio (die bislang als Indikator der sympathovagalen Balance galt) mit einer erhöhten Inzidenz für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert (Angina pectoris, Myokardinfarkt, KHK-assoziierte Mortalität, dekompensierte Herzinsuffizienz). Eine weitere Arbeit aus der ARIC-Studie [Liao et al. 1996], einer großen prospektiven Studie an über 15.000 Männern und Frauen aus der Allgemeinbevölkerung, bestätigt, dass Hypertoniker eine erniedrigte HRV haben und eine erniedrigte HRV bei Normotonikern ein höheres Risiko für das Auftreten einer Hypertonie darstellt [Schroeder et al. 2003]. Während die HRV (RMSSD) im Verlauf des Untersuchungszeitraums von 9 Jahren abnahm, unterschieden sich Hypertoniker und Normotensive nicht in der Rate der Veränderungen der HRV. Die autonomen Profile von Hypertensiven und Normotonikern sind hiernach also ein relativ stabiles Kriterium [Schroeder et al. 2003], was unterstreicht, dass die autonome Imbalance vor allem für die Entstehung der Hypertonie relevant zu sein scheint [Brook & Julius 2000].

### **1.3.3 Der cholinerge anti-inflammatorische Reflex**

Eine Verbindung von autonomem Nervensystem und Immunsystem wird über neuere Forschungsergebnisse eines cholinergen anti-inflammatorischen Reflexes (*cholinergic anti-inflammatory pathway*) [Tracey 2002] hergestellt. Dieser besteht im Wesentlichen darin, dass der Parasympathicus (im Sinne vagaler efferenter Inhibition) die Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen durch aktivierte Monozyten und Makrophagen verhindert und dadurch lokale und systemische Entzündungsprozesse vermindert werden. Neuere Forschungsergebnisse bestätigen das Konzept eines cholinergen anti-inflammatorischen Reflexes auch beim Menschen [Marsland et al. 2007, Sloan et al. 2007, Thayer & Fischer 2009]. Hier bieten sich Angriffspunkte für psychotherapeutische Interventionen mit dem Ziel einer Verminderung von sympathischem und einer Stärkung von parasympathischem Tonus. Der Erfolg einer solchen Intervention könnte dann anhand der Reduktion von pro-inflammatorischen Zytokinen ablesbar sein. Wir haben diese Hypothese anhand einer Entspannungsintervention für chronische Tinnituspatienten geprüft und eine Abnahme von TNF- $\alpha$  gefunden [Weber et al. 2002] (Kap. 3.1).

## **1.4 Weitere pathophysiologische Mechanismen von Stress als kardiovaskulärem Risikofaktor**

Stress kann über verschiedene biophysiological Systeme kardiovaskuläre Erkrankungen beeinflussen. Die psychosomatische Forschung fokussiert deshalb seit vielen Jahren die psycho-physiologische Untersuchung der akuten Stressreaktion, meist mittels kurzfristiger experimenteller Stressexposition im Labor [Treiber et al. 2003]. Es wurde z. B. untersucht, ob bestimmte Persönlichkeitsmerkmale oder unterschiedliche Affekte wie Angst oder Ärger mit bestimmten physiologischen oder generell verstärkten Stressreaktionen assoziiert sind [Rozanski et al. 1999, Treiber et al. 2003] (Kap. 1.5). Voraussetzung ist ein funktionierendes Stress-Paradigma, d. h. ein Stressor, der signifikante Blutdruck- und Herzfrequenz-Anstiege produziert. Dies ist in sämtlichen hier vorgestellten eigenen Untersuchungen gegeben [Weber et al. 2007b, Weber et al. 2008, Weber et al. 2010].

### **1.4.1 Adrenomedulläre Aktivierung**

Eine Konfrontation des Organismus mit einem Stressor führt über die Sympathicus-Aktivierung zur Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin, wie in der Notfallreaktion von Cannon [Cannon 1914, 1932] beschrieben. Diese ist u. a. mit einer Erhöhung der Herzfrequenz, des Blutdrucks, des peripheren Widerstands und des Herzzeitvolumens verbunden. Bei wiederholter Stressexposition oder aber bei einer (z. B. konstitutionell) verstärkten Stressreaktivität kommt es damit zu einer Verschiebung der autonomen Balance in Richtung eines Überwiegens sympathischer Aktivierung, die mittelfristig die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen begünstigen kann [Treiber et al. 2003].

Sympathische Hyperresponsivität, charakterisiert durch erhöhte Herzfrequenz- und Blutdruckreaktionen auf psychologische Stimuli, ist bei Menschen mit einer beschleunigten Carotis-Atherosklerose und bei Primaten mit einer Exazerbation einer Atherosklerose an Koronarien und Carotis assoziiert [Rozanski et al. 1999]. Akuter Stress triggert Myokardischämie, fördert kardiale Arrhythmien, stimuliert die Thrombozytenfunktion und erhöht die Blutviskosität durch Hämokonzentration [Rozanski et al. 1999]. In prospektiven Untersuchungen an Erwachsenen und Adoleszenten wurde gezeigt, dass eine erhöhte und/oder prolongierte Blutdruckreaktion auf kurzfristigen Laborstress spätere Blutdruckerhöhungen voraussagt [Carroll et al. 2001, Matthews et al. 1993] bzw. der Entwicklung einer Hypertonie vorausgeht [Steptoe & Marmot

2005, Treiber et al. 2003]. Diese Befunde verweisen auch auf die Bedeutung der Erholung nach Stress, deren Bedeutung für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen zunehmend fokussiert wird [Brosschot et al. 2005, Linden et al. 1997, Steptoe & Marmot 2005, 2006] und Gegenstand einer eigenen Untersuchung war [Weber et al. 2010]. Stress, insbesondere exzessiver Stress und wiederholte oder chronische Stressexpositionen, gilt deshalb als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen wie Bluthochdruck [Rutledge & Hogan 2002] und Koronare Herzkrankheit (KHK) [Strike & Steptoe 2004].

### **1.4.2 HPA-Achsen-Aktivierung**

Neben dem Sympathicus ist die HPA-Achsen-Aktivierung wichtiger Bestandteil der Stressreaktion [Sapolsky et al. 2000], insbesondere bei psychosozialen Stress [Dickerson & Kemeny 2004] und kann zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko beitragen (Kap. 1.6.2). Individuen mit erhöhtem Hypertonie-Risiko zeigen erhöhte Plasmacortisol-Konzentrationen und neben einer kardiovaskulären Hyperreaktivität auch eine erhöhte HPA-Achsen-Reaktivität auf psychosozialen Stress [al'Absi et al. 1994, al'Absi & Arnett 2000, al'Absi & Wittmers 2003, Walker et al. 1998, Watt et al. 1992, Weber et al. 2008].

### **1.4.3 Immunologische und andere Faktoren**

Ein weiterer pathophysiologischer Pfad führt über immunologische Prozesse. Atherosklerose wird mittlerweile als eine inflammatorische Erkrankung angesehen, bei der pro-inflammatorische Zytokine wie Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interleukin-6 (IL-6), C-reaktives Protein (CRP) und andere Entzündungsmediatoren eine pathogenetische Rolle spielen [Packard & Libby 2008, Ridker et al. 2000a, Ridker et al. 2000b, Ross 1999]. CRP, IL-6 und TNF- $\alpha$  sind auch bei der Depression erhöht [Strike & Steptoe 2004] und Depression zählt zu den Risikofaktoren für KHK (Kap. 1.5.2). Weitere pathophysiologische Mechanismen sind Störungen der Endothelfunktion, eine erhöhte Gerinnungsneigung (u. a. über erhöhte Thrombozytenaggregation, Fibrinogen, Blutviskosität, gestörte Fibrinolyse) [von Kanel et al. 2001], Veränderungen des Lipid- und Glucosestoffwechsels und - allerdings noch weitgehend ungeklärte - genetische Faktoren, z. B. Polymorphismen am beta-2-Adrenozeptor und Serotonin-Transporter-Gen [Strike & Steptoe 2004].

## **1.5 Psychologische Risikofaktoren für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen**

Negative Affekte wie Ärger, Angst und Depression werden mit einem erhöhten kardiovaskulärem Risiko in Verbindung gebracht [Carney & Freedland 2003, Chida & Steptoe 2009, Rutledge & Hogan 2002]. Die Grundannahme besteht darin, dass diese Affekte direkt oder indirekt das kardiovaskuläre Risiko erhöhen bzw. selbst einen Risikofaktor (im Sinne eines negativen Stressors) darstellen. Die Mediation zwischen psychologischem Disstress und pathophysiologischem Risiko erfolgt dabei über die zuvor beschriebenen Mechanismen [Rozanski et al. 1999, Strike & Steptoe 2004]:

- neuroendokrine (sympathicotone und HPA-Achsen-) Aktivierung,
- Einfluss auf die autonome Kontrolle des Herzens (reduzierte HRV),
- erhöhte Gerinnungsneigung (erhöhte Blutviskosität, Thrombozytenaktivierung, Fibrinogen u. a.),
- Inflammation,
- metabolische Effekte wie veränderter Glucose-Metabolismus (im Sinne einer diabetogenen Stoffwechsellage) sowie
- indirekt über einen veränderten Lebensstil (Essgewohnheiten, Rauchen, Alkoholkonsum, Schlaf, körperliche Bewegung).

Studien an Affen (*Macaca fascicularis*) zeigen, dass chronischer psychosozialer Stress zu einer Exazerbation einer Koronararteriosklerose, transienter endothelialer Dysfunktion und sogar Nekrosen führen kann. Weiterhin war er mit ovarieller Dysfunktion, Hypercortisolismus und exzessiver adrenerger Aktivierung bei prämenopausalen Weibchen, verbunden mit beschleunigter Atherosklerose, assoziiert [Rozanski et al. 1999].

### **1.5.1 Ärger als kardiovaskulärer Risikofaktor**

Insbesondere (unterdrückter) Ärger wird traditionell mit der Entstehung der Hypertonie in Verbindung gebracht [Alexander 1939]. Eine Metaanalyse bestätigt psychologische Effekte auf die Hypertonie-Entstehung für Ärger (darunter die Konstrukte Anger-in, Anger-out, Feindseligkeit), Angst und Depression [Rutledge & Hogan 2002]. Feindseligkeit ist bei Gesunden und Patienten mit KHK mit höheren Blutdruckreaktionen auf kurzfristigen Laborstress und einer länger anhaltenden systolischen Blut-

druck-Erhöhung verbunden [Brydon et al. 2010]. Ärger wird von manchen Autoren als emotionaler Ausdruck von Feindseligkeit verstanden [Kubzansky et al. 2005] und beide sind mit einer ungünstigeren Prognose bei bestehender KHK und erhöhten Rate für kardiovaskuläre Ereignisse bei Gesunden assoziiert [Chida & Steptoe 2009]. Ärger wirkt sich über eine veränderte autonome Aktivität, pro-inflammatorische und -koagulatorische Aktivierung, erhöhte Cortisolkonzentrationen [Steptoe et al. 2000] und möglicherweise über eine Akzeleration atherosklerotischer Prozesse [Raikkonen et al. 2004] negativ auf das kardiovaskuläre Risiko aus [Chida & Steptoe 2009].

### **1.5.2 Depression als Risikofaktor bei Koronarer Herzkrankheit**

Für die Entwicklung der KHK liefert die Literatur Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang mit chronischem Stress, sozioökonomischem Status, Depression und sozialer Unterstützung [Strike & Steptoe 2004]. Diese Zusammenhänge weisen weit über das individuelle Risiko und die individuelle Gesundheitsverantwortung hinaus, was aber nicht Thema der vorliegenden Schrift sein kann. 15 bis 30 % aller Patienten mit KHK zeigen depressive Symptome [Herrmann-Lingen & Buss 2007]. Nach neueren Metaanalysen erhöht das Vorliegen depressiver Symptome und depressiver Störungen sowohl das Risiko des Auftretens einer KHK [Wulsin & Singal 2003] wie auch der Mortalität bei bestehender KHK [van Melle et al. 2004]. Autonome Dysfunktion wird auch hier als ein Verbindungsglied einer negativen Gefühlslage und kardiovaskulärer Gesundheit angesehen [Carney & Freedland 2009], neben anderen, z. B. pro-inflammatorischen Prozessen [Howren et al. 2009, Maes et al. 2009]. In den meisten [Carney et al. 1995, Carney et al. 2001, Drago et al. 2007, Guinjoan et al. 2004, Krittayaphong et al. 1997, Stein et al. 2000], aber nicht allen Studien [Gehi et al. 2005, Martens et al. 2008] zeigen depressive im Vergleich mit nicht-depressiven KHK-Patienten eine erniedrigte HRV. Eine eigene Studie bestätigt, dass insbesondere in der Risikogruppe der jüngeren Frauen nach einem akuten kardialen Ereignis depressive Symptome mit einer erniedrigten HRV assoziiert sind [Zimmermann-Viehoff et al. 2010].

### **1.5.3 Differentielle Assoziation von Emotionen und endokrinen Reaktionen**

Schon früh versuchte man, bestimmte Emotionen differentiell den Catecholaminen zuzuordnen. Adrenalin wurde mit Angst (*flight*) in Verbindung gebracht, Noradrenalin

dagegen mit Ärger und Aggression (*fight*) [Ax 1953, Friedman et al. 1975, Funkenstein 1956, Goldstein 2003, Weber et al. 2007b]. Jüngere Arbeiten bestätigen einen Zusammenhang von Noradrenalin mit intra- und interpersonellen Konflikten [Dimsdale et al. 1987, Kiecolt-Glaser et al. 1997]. Eine aktuelle Arbeit zeigt die Ausschüttung von Noradrenalin und Cortisol bei der Präsentation aversiver Stimuli, während positive Stimuli mit einer Prolactin-Ausschüttung einhergehen [Codispoti et al. 2003].

Auch wir haben uns mit der differentiellen Catecholaminreaktion auf Stress in Abhängigkeit von der emotionalen Konnotation beschäftigt und finden in Bestätigung der früheren Literatur einen Zusammenhang von Noradrenalin und emotionaler Gereiztheit, einem Ärgerkorrelat [Weber et al. 2007b] (Kap. 2.1). Zuvor hatten Buchholz und Kollegen [Buchholz et al. 1999] bereits eine erhöhte emotionale Gereiztheit, mehr Ängstlichkeit und weniger Ärgerkontrolle bei salzsensitiven im Vergleich mit salzresistenten Männern berichtet, einem Hinweis darauf, dass diese negativen Affekte das Risiko für die Entwicklung einer essentiellen Hypertonie medieren könnten.

## **1.6 Salzsensitivität als Risikofaktor für essentielle Hypertonie**

Salzsensitivität ist mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung der essentiellen Hypertonie assoziiert. Darüber hinaus ist die Salzsensitivität ein von einem erhöhtem Blutdruck unabhängiger Prädiktor für Mortalität [Weinberger et al. 2001] und erwies sich als ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor bei japanischen Hochdruckpatienten [Morimoto et al. 1997]. Die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen sind nach wie vor nicht vollständig geklärt. Genetische [Alikhani-Koupaei et al. 2007, GenSalt Collaborative Research Group 2007, Mariniello et al. 2005], renale [Capasso et al. 2005, Sharma et al. 1993a], metabolische [Sharma et al. 1993b] und andere Faktoren werden berichtet, vor allem liefert die Literatur jedoch konsistente Hinweise auf eine autonome Imbalance, auf die im Folgenden eingegangen wird.

### **1.6.1 Autonome Imbalance**

Salzsensitivität ist mit einem erhöhten Sympathicotonus und sympathischer Hyperreaktivität assoziiert, die insbesondere über eine erhöhte noradrenerge Rezeptorempfindlichkeit vermittelt sein könnte [Mackraj et al. 1998]. Junge normotensive salzsensitive Männer zeigen eine höhere Blutdruckreaktion auf die intravenöse Gabe von

Noradrenalin als salzresistente Männer [Skrabal et al. 1984]. Bereits salzsensitive Kinder haben eine erhöhte Blutdruck-Reaktivität auf sympathischen Stress, induziert durch den Cold-Pressure-Test (Eintauchen der Hände in Eis-Wasser), sowie eine verzögerte kardiovaskuläre Erholung [Mu et al. 1997]. Deter und Kollegen bestätigen eine erhöhte kardiovaskuläre Reaktivität auf kurzfristigen mentalen Stress sowie einen reduzierten vagalen Tonus, angezeigt durch die HF-Komponente der HRV bei jungen normotensiven salzsensitiven Männern [Buchholz et al. 2003, Deter et al. 1997]. Insbesondere wurden im Vergleich mit den salzresistenten Probanden höhere Herzfrequenz- und diastolische Blutdruckanstiege unter mentaler Stressbelastung beobachtet [Buchholz et al. 2003]. Weitere Studien zeigen eine gestörte bzw. fehlende autonome Modulation auf eine salzreiche versus salzarme Diät, gemessen anhand der HF-Komponente der HRV, Plasmakonzentration und Urinausscheidung von Noradrenalin [Minami et al. 1997, Miyajima & Yamada 1999].

Wir gingen in einer eigenen empirischen Studie [Weber et al. 2008] (Kap. 1.1) insbesondere der Frage der noradrenerg vermittelten sympathischen Hyperreaktivität nach. Zugleich prüften wir die Hypothese einer veränderten HPA-Aktivität mit erhöhten Cortisolkonzentrationen als weiteren, die Hypertonie begünstigenden Risikofaktor, worauf im Folgenden eingegangen wird.

### **1.6.2 Veränderter Cortisol-Metabolismus**

Cortisol, das zentrale Stresshormon der HPA-Achse [Sapolsky et al. 2000], interagiert mit zentralen, sympathischen und renalen Mechanismen und spielt eine wichtige Rolle bei der Blutdruckregulation. Erhöhtes Cortisol führt zu Natriumretention, Hypokaliämie und Blutdruckanstieg, wie bspw. beim Cushing-Syndrom, eine zu niedrige Cortisolproduktion dagegen zu lebensbedrohlicher Hypotonie, wie im Fall des Morbus Addison [Quinkler & Stewart 2003].

Der nonselektive Mineralocorticoid-Rezeptor (MR) hat die gleiche Affinität (in vitro) für sein physiologisches Substrat Aldosteron wie für das Glucocorticoid Cortisol [Quinkler & Stewart 2003]. Da Cortisol in höheren Konzentrationen vorkommt als Aldosteron, wird die MR-Spezifität durch das Enzym 11-beta-Hydroxy-steroiddehydrogenase Typ 2 (11beta HSD2) reguliert. 11beta HSD2 wandelt Cortisol in den weniger aktiven Metaboliten Cortison um. 11beta HSD2 findet sich vor allem in Organen mit einer Affinität für Mineralocorticoide, also der Niere, aber auch Colon und

Speicheldrüsen [Quinkler & Stewart 2003]. Im Falle eines Fehlens des Enzyms, wie bei dem seltenen, autosomal-rezessiv vererbten Syndrom des „Apparent Mineralocorticoid Excess“, verursacht durch Mutation des HSD11B2-Gens, kommt es zu einer erhöhten tubulären Natriumretention, Hypokaliämie und schweren Hypertonie. Im Urin werden mehr aktive Cortisol- (Tetrahydrocortisol) als inaktive Cortison-Metaboliten (Tetrahydrocortison) ausgeschieden [Williams et al. 2005]. Das Verhältnis von aktiven Cortisol- zu inaktiven Cortison-Metaboliten wird als Index für die 11beta HSD2-Aktivität verwendet [Agarwal et al. 2000]. Allerdings ist zu bedenken, dass dabei vermutlich die gesamte 11beta HSD-Aktivität einfließt, also auch die des Isoenzym (11beta HSD1) aus Leber und anderen Geweben, die vor allem die intrazelluläre Cortisol-Konzentration bidirektional reguliert [Quinkler & Stewart 2003]. Studien weisen auf eine verminderte Aktivität der 11beta HSD2 bei Salzsensitivität [Agarwal et al. 2000, Lovati et al. 1999] und essentieller Hypertonie hin [Mariniello et al. 2005, Walker et al. 1998], gemessen anhand höherer Anteile von Cortisol- zu Cortison-Metaboliten im Urin.

Es existieren verschiedene Polymorphismen des HSD11B2-Gens, die unabhängig voneinander mit Hypertonie [Mariniello et al. 2005], reduzierter 11betaHSD2-Aktivität und Salzsensitivität verbunden waren [Agarwal et al. 2000, Lovati et al. 1999]. Erst kürzlich wurden die ersten natürlich vorkommenden Polymorphismen in der menschlichen HSD11B2-Promotor-Region identifiziert, mit einer Varianz im Auftreten bei salzsensitiven und salzresistenten Individuen [Alikhani-Koupaei et al. 2007]. G-209A findet sich bei salzsensitiven Probanden häufiger als bei salzresistenten Probanden. Die glucocorticoid-induzierte HSD11B2-Expression wird hauptsächlich durch Zusammenwirken von Glucocorticoid-Rezeptor (GR) und NF1 (Nuclear factor 1) (und noch anderen Transkriptionsfaktoren) auf dem HSD11B2-Promotor reguliert [Alikhani-Koupaei et al. 2007]. Die neu entdeckten Promotorvarianten reduzieren Aktivität und Zusammenwirken von relevanten Transkriptionsfaktoren, was zu einer verminderten HSD11B2-Transkription führt [Alikhani-Koupaei et al. 2007]. Die genetischen Befunde erhellen zuvor publizierte klinische Daten, wonach bei salzresistenten im Gegensatz zu salzsensitiven Individuen die Ausscheidung von Cortisol-Metaboliten unter einer salzreichen Diät erhöht wird, während die peripheren Cortisolspiegel abnehmen [Kerstens et al. 2003].

## 1.7 Allostase und allostatiche Last

Während eine exzessive Stressreaktivität seit langem als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen angesehen und entsprechend extensiv beforscht wird, findet der Aspekt der Erholung nach Stress erst in jüngerer Zeit mehr Berücksichtigung [Brosschot et al. 2005, Linden et al. 1997, Pieper & Brosschot 2005]. Nach dem Konzept der Allostase ist eine verzögerte oder beeinträchtigte Regeneration ein Ausdruck von allostaticher Last (*allostatic load*) oder, im Fall von Gesundheitsschäden, Überlastung [McEwen 1998, 2000]. Allostase ist die Erweiterung des Begriffs der Homöostase und repräsentiert den flexiblen und fortdauernden Adaptionsprozess komplexer physiologischer Systeme an physische, psychosoziale und umweltbedingte Anforderungen an den Organismus. Hierbei variieren die physiologischen Antworten wie Hormonsekretion, Körpertemperatur, Blutdruck u. a. entsprechend den äusseren Gegebenheiten. Allostase ist demnach ein aktiver Prozess, der die normalen Variationen dynamischer biologischer Systeme berücksichtigt. Das innere Milieu passt sich den äusseren Anforderungen flexibel an.

Das Modell erstellt eine multiple biologische Systeme einbeziehende pathophysiologische Verbindung zwischen Stress und Krankheit. McEwen [McEwen 2000] betont, dass die beiden wichtigsten Stressmediatoren, Glucocorticoide und Catecholamine [Kirschbaum & Hellhammer 1999], sowohl protektive als auch pathogene Wirkungen haben. Sie sind essentiell für die Anpassung an verschiedene Umgebungssituationen, Aufrechterhaltung der Homöostase und letztlich das Überleben. Allostase bezeichnet also die Adaptation an eine Herausforderung, die über eine Stressantwort geleistet wird und mit einer Ausschüttung von Stresshormonen einhergeht, um die Homöostase wiederherzustellen [Sterling & Eyer 1988]. Wenn diese Stressmediatoren jedoch über längere Zeit im Rahmen einer chronischen oder wiederholten Stressexposition verändert sind, verursachen sie pathogene Wirkungen, die im Zusammenspiel von Insulin, Cortisol und Catecholaminen u. a. zu Schäden am Gefäßbett (Atherosklerose) und manifesten Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypertonie oder KHK führen können [Manuck et al. 1995]. Stress wird von McEwen [McEwen 2000] in Übereinstimmung mit Lazarus und Folkman [Lazarus & Folkman 1984] als Bedrohung der psychischen oder körperlichen Integrität eines Individuums definiert. Wiederholte oder chronische Überforderung führt zu Dysregulation verschiedener physiologischer Systeme wie HPA-Achse, autonomes Nervensystem und Immunsys-

tem [McEwen 2002]. Allostatistische Last ist quasi der „Preis“, den der Organismus für eine zu exzessive Beanspruchung oder eine ungenügende Bewältigung von Stress „bezahlt“. Sie kann sich in vier Formen manifestieren:

- wiederholte Aktivierung der Stressantwort (*repeated hits*); Auftreten bei chronischem Stress mit immer neuen Anforderungen, die zur Ausschüttung von Stresshormonen führt,
- fehlende Adaptation an einen Stressor (*lack of adaptation*), demonstriert z. B. anhand fehlender Adaptation der Cortisolantwort auf einen wiederholten psychosozialen Stresstest [Kirschbaum et al. 1995],
- anhaltende Aktivierung (*prolonged response*), nachdem der Stressor beendet ist, beobachtet z. B. bei Nachkommen von hypertensiven Eltern, die anhaltend hohe Blutdruckwerte nach einem physiologischen Stressor zeigen [Gerin & Pickering 1995], und
- inadäquate Stresshormon-Antwort auf einen Stressor.

Eine prolongierte Aktivierung berichten wir im Rahmen einer eigenen Studie an gesunden Probanden mit niedriger HRV [Weber et al. 2010] (Kap. 1.1).

Die Messung allostatistischer Last ist Objekt kontroverser Debatte [McEwen 2000]. Idealerweise müssten sowohl Ruhe-Indices wie auch dynamische Systeme untersucht werden, weiterhin sollte Information über alle an der Stressphysiologie beteiligten biologischen Systeme vorliegen. Dies übersteigt jedoch üblicherweise die Möglichkeiten von Studien, weshalb eine Auswahl von Indikatoren notwendig ist. Zu den von McEwen [McEwen 1998, 2000] ursprünglich gelisteten Indices gehören:

- systolischer und diastolischer Blutdruck als Indices kardiovaskulärer Aktivität,
- Waist-hip-Ratio als Index der Körperfettverteilung,
- Serum-HDL und Gesamtcholesterin als Indices des Fettstoffwechsels,
- Glykosyliertes Hämoglobin (HbA1c) als Index des Glucose-Metabolismus,
- Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEA-S) als funktionaler HPA-Achsen-Antagonist,
- nächtliche Urin-Ausscheidung von Cortisol als Index der HPA-Achse und

- nächtliche Urin-Ausscheidung von Catecholaminen als Index des sympathischen Nervensystems.

Allerdings kritisiert McEwen [McEwen 2000] selbst diese ursprüngliche Listung als zu mechanistisch, da sie a) eine Hierarchisierung oder Kategorisierung und b) eine Zuordnung von Markern zu spezifischen Krankheiten vermissen lässt: „*Allostasis and allostatic load are concepts that are mechanistically based and only as good as the information about mechanisms that lead to disease*“ (S. 112).

Cortisol, Adrenalin und Noradrenalin und Zytokine sind sog. primäre Mediatoren, die in den eigenen hier vorgestellten Studien Anwendung finden und zu primären Effekten (auf der zellulären Ebene in den jeweiligen Zielgeweben) führen, während die anderen Indices sekundäre Outcome-Variablen repräsentieren, die in der Folge (tertiär) zu manifesten Erkrankungen führen [McEwen & Seeman 1999, McEwen 2003]. Die primären Mediatoren erwiesen sich in einer Verlaufsstudie als ebenso starke Prädiktoren der Mortalität wie die sekundären Outcome-Variablen [Seeman et al. 1997], was die Auswahl der in den eigenen Arbeiten verwendeten Biomarker stützt.

In Bezug auf psychische Störungen kann psychischer Disstress sowohl als Auslöser wie auch als Folge der Erkrankung auftreten [McEwen 2000]. Dies trifft auch auf chronische internistische Erkrankungen zu, die häufig zu einer erheblichen psychischen Belastung für die Betroffenen führen. Psychische Indikatoren von und Umgang mit dem psychischen und physischen Extremstress einer hämatologisch-onkologischen Erkrankung wurden in eigenen Arbeiten untersucht [Weber et al. 2001, Weber et al. 2005] (Kap. 4).

## **2 Psychobiologische Risikofaktoren für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen**

In den in diesem Kapitel vorgestellten Arbeiten werden psychologische und biologische Risikofaktoren für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen und ihre Zusammenhänge untersucht. Probanden aller drei Studien sind junge gesunde Männer, mit dem Ziel, möglichst frühe Anzeichen eines kardiovaskulären Risikos zu identifizieren, also vor Manifestation einer Erkrankung. In allen Studien wird das gleiche Stressparadigma, der Manometertest als standardisierter mentaler Belastungstest eingesetzt, der in sämtlichen Studien unserer Arbeitsgruppe signifikante kardiovaskuläre Stressreaktionen induziert und sich damit als effektives Stressparadigma erwiesen hat [Buchholz et al. 1999, Buchholz et al. 2003, Deter et al. 2001, Weber et al. 2007b, Weber et al. 2008, Weber et al. 2010].

Obgleich in allen Studien neben der Stressreaktion auch die Regeneration nach Stress untersucht wird, wird in den ersten beiden Arbeiten [Weber et al. 2007b, Weber et al. 2008] (Kap. 2.1, 1.1) die kardiovaskuläre Stressreaktion unter verschiedenen Aspekten fokussiert, zunächst die differentielle Assoziation von Catecholaminen und Affekten (Kap. 2.1), dann die Salzsensitivität als Risikofaktor für die Entstehung der essentiellen Hypertonie (Kap. 1.1). In der dritten Arbeit [Weber et al. 2010] (Kap. 1.1) geht es dann insbesondere um die physiologische Erholung nach Stress, die nach neuerer Forschung weitreichende Implikationen für das kardiovaskuläre Risiko hat [Steptoe & Marmot 2005].

### **2.1 Emotionale Gereiztheit vor Stressbelastung als psychologischer Risikofaktor**

**Weber, C.S.**, Thayer, J.F., Rudat, M., Perschel, F.H., Buchholz, K., Deter, H.C.  
Emotional irritation before mental stress is associated with enhanced peripheral norepinephrine  
Scandinavian Journal of Psychology, December 2007, 459-466, 48(6)

#### **Zusammenfassung**

*Einleitung:* Die psychosomatische Forschung weist auf differentielle Zusammenhänge von Catecholaminen und Emotionen hin [Ax 1953, Codispoti et al. 2003]. Adrenalin wurde dabei mit Angst, Noradrenalin mit Ärger, Gereiztheit und Aggression assoziiert [Ax 1953, Friedman et al. 1975, Funkenstein 1956, Goldstein 2003]. Allerdings brachten Frankenhäuser und Kollegen [Frankenhaeuser 1971, Lundberg & Frankenhaeuser 1980] die Catecholamine mit einer unspezifischen Energieaufwen-

dung, Cortisol dagegen mit Disstress und negativen Affekten in Verbindung. Wir untersuchten deshalb kardiovaskuläre und Catecholamin-Reaktionen auf kurzfristigen mentalen Stress in Abhängigkeit von der emotionalen Befindlichkeit. Insbesondere hypothetisierten wir, dass emotional gereizte Probanden höhere Noradrenalin-Konzentrationen unter Stress zeigen würden, ängstliche Probanden dagegen höhere Adrenalin-Konzentrationen.

*Methodik:* 55 gesunde Männer wurden dem Manometertest unterzogen, mit kontinuierlicher Aufzeichnung von Blutdruck und Herzfrequenz über alle Phasen des Tests (Ruhephase, Stress, Erholung). Gereiztheit und Ängstlichkeit vor und nach Stress wurden per Fragebogen erhoben [Janke & Debus 1986]. Venöses Blut zur Bestimmung der Catecholamine wurde vor, nach und 20 min nach Stress entnommen (RP-HPLC). Die statistische Auswertung erfolgte mittels Varianzanalyse (ANOVA), t-Tests und Korrelationsanalysen (Pearson). Die Probanden wurden nach dem individuellen Wert ihrer emotionalen Gereiztheit bzw. Ängstlichkeit vor Stress in zwei Gruppen eingeteilt (Mediansplit): Gereizte versus Nicht-Gereizte und Ängstliche versus Nicht-Ängstliche.

*Ergebnisse:* Der Stressor rief für alle kardiovaskulären Parameter und Adrenalin signifikante Stresseffekte (ANOVA) hervor, während für Noradrenalin nur ein statistischer Trend verzeichnet wurde ( $p < 0.1$ ). Während emotionale Gereiztheit zunahm, nahm Ängstlichkeit ab. Noradrenalin war zu allen drei Abnahmezeitpunkten signifikant mit Gereiztheit vor und nach Stress korreliert. Für Adrenalin wurde keine Korrelation mit Ängstlichkeit beobachtet. Die gereizten Probanden zeigten höhere diastolische Blutdruckwerte und Noradrenalin-Konzentrationen zu allen drei Zeitpunkten, während für Adrenalin kein Unterschied zwischen gereizten und nicht gereizten Probanden gefunden wurden. Für ängstliche und nicht ängstliche Probanden bestanden keine Unterschiede hinsichtlich der Catecholamine.

*Diskussion:* Die Ergebnisse belegen die Fähigkeit des Tests, kardiovaskuläre, endokrine und psychologische Stresseffekte zu induzieren [Buchholz et al. 1999, Buchholz et al. 2003, Deter et al. 2001]. Dass Adrenalin unter Stress signifikant anstieg, für Noradrenalin dagegen nur ein Trend verzeichnet wurde, stimmt ebenfalls mit der Literatur überein [Dimsdale & Moss 1980, Goldstein 2003].

Nicht bestätigt wurde unsere Hypothese einer Assoziation von Adrenalin und Ängstlichkeit, was möglicherweise mit den vergleichsweise niedrigen Fragebogen-Scores der gesunden jungen Probanden zusammenhängen könnte. Unsere Hypothese eines Zusammenhangs von Noradrenalin und Ärgeraffekt wurde dagegen in Übereinstimmung mit der Literatur verifiziert [Friedman et al. 1975]. Unsere Ergebnisse kontrastieren mit Frankenhäuser und Kollegen [Frankenhaeuser 1971, Lundberg & Frankenhaeuser 1980], die die sympatho-adreno-medulläre Achse mit unspezifischer Energieaufwendung ungeachtet der emotionalen Konnotation, die HPA-Achse dagegen mit negativen Affekten und Disstress in Verbindung gebracht hatten. Auch die höheren diastolischen Blutdruckwerte bei den gereizten Probanden stimmen mit der Literatur überein [Bongard et al. 1997, Sinha et al. 1992].

Unsere Studie unterstreicht die Bedeutung der Affektregulation im Umgang mit Stress. Langfristig könnte das beobachtete Muster von erhöhten diastolischen Blutdruck- und Noradrenalin-Werten bei zu Gereiztheit neigenden Individuen zu schädigenden vaskulären Prozessen führen. Die Affinität von Noradrenalin zu  $\alpha$ -adrenergen Rezeptoren in der Gefäßwand spielt dabei eine besondere Rolle, da diese über die Vasokonstriktion an der Erhöhung des peripheren Widerstands beteiligt sind. Ärger führt im Vergleich mit Angst zu stärkeren kardiovaskulären Reaktionen, insbesondere Anstiegen von diastolischem Blutdruck und peripherem Widerstand [Sinha et al. 1992]. Emotionale Gereiztheit im Zusammenhang mit Stress könnte also einen psychologischen Risikofaktor darstellen, der über wiederholte Blutdruck-Anstiege kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere die essentielle Hypertonie, begünstigt.

Scand J Psychol. 2007 Dec;48(6):459-66.

**Emotional irritation before mental stress is associated with enhanced peripheral norepinephrine.**

Weber CS, Thayer JF, Rudat M, Perschel FH, Buchholz K, Deter HC.

Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Charité Universitätsmedizin, Campus Benjamin Franklin, Berlin, Germany. cora.weber@charite.de

**Abstract**

Research suggests equivocal findings on associations of catecholamines and mood. Our study investigated the associations of emotional state, blood pressure and catecholamines in 55 healthy males undergoing mental stress. We especially checked the reported link between norepinephrine (NE) and emotional irritation. Blood pressure (SBP, DBP) and heart rate (HR) were continuously monitored. NE and epinephrine (EPI) were measured before, after, and 20 minutes after stress. Participants were divided into irritated versus non-irritated and anxious versus non-anxious subjects by median split on their baseline questionnaires. The task elicited significant cardiovascular, hormonal, and psychological stress responses. NE levels were significantly correlated with irritation before stress. Irritated subjects showed significantly higher DBP and NE than non-irritated subjects. The higher NE and DBP levels in the irritated participants suggest detrimental psycho-physiological interrelations promoting the development of stress-mediated cardiovascular diseases. Heightened emotional irritation before stress may be regarded as a psychological risk factor.

## **2.2 Autonome Imbalance und erhöhte HPA-Achsen-Aktivität bei salzsensitiven Männern**

**Weber, C.S.**, Thayer, J.F., Rudat, M., Sharma, A.M., Perschel, F.H., Buchholz, K., Deter, H.C.  
Salt-sensitive men show reduced heart rate variability, lower norepinephrine and enhanced cortisol during mental stress  
Journal of Human Hypertension, June 2008, 423-431, 22(6)

### **Zusammenfassung**

*Einleitung:* Salzsensitivität ist mit einem erhöhten Hypertonie-Risiko assoziiert [Weinberger 2006]. Die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen sind nicht vollständig geklärt, belegt ist jedoch eine sympathische Hyperaktivität, einhergehend mit einer erhöhten kardiovaskulären Reaktivität [Buchholz et al. 2003, Deter et al. 1997].

Ein zweiter pathophysiologischer Pfad ist eine Störung der HPA-Achse mit erhöhten peripheren Cortisolkonzentrationen, die mit neueren genetischen Befunden vereinbar sind. Studien zeigen eine verminderte Aktivität der 11beta-Hydroxysteroiddehydrogenase Typ 2 (11beta HSD2) bei Salzsensitivität und essentieller Hypertonie [Agarwal et al. 2000, Alikhani-Koupaei et al. 2007, Ferrari et al. 2000, Lovati et al. 1999, Mariniello et al. 2005], die Cortisol in das inaktivere Cortison umwandet. Wir prüften die Hypothese, dass salzsensitive Männer eine niedrigere HRV und höhere Cortisolspiegel während eines mentalen Belastungstests zeigen würden.

*Methodik:* 48 gesunde normotensive Männer wurden mittels einer 2-wöchigen salzreichen versus salzarmen Diät auf Salzsensitivität phänotypisiert, definiert als signifikanter Abfall des MAP > 3 mm Hg unter der salzarmen Diät. Dann nahmen die Probanden am Manometertest teil, mit kontinuierlicher Aufzeichnung von Herzfrequenz, Blutdruck und HRV (Ruhephase, Stressphase, Ruhephase, Dauer jeweils 5 min). Vor, nach und 20 min nach Stress wurde Blut zur Bestimmung von Catecholaminen (RP-HPLC) und Cortisol (RIA) entnommen. Bei der HRV wurde die High-frequency-Komponente als Index für vagale Aktivität verwendet.

*Ergebnisse:* 14 der 48 Probanden waren salzsensitiv. Während Blutdruck und Herzfrequenz unter Stress signifikant anstiegen, fiel die HRV ab. Die salzsensitiven Männer zeigten einen stärkeren stress-assoziierten Herzfrequenz-Anstieg und einen ausgeprägteren Abfall der HRV. Die Noradrenalin-Konzentrationen waren bei den

salzsensitiven Probanden signifikant niedriger und veränderten sich unter der Stressbelastung kaum. Für Adrenalin wurde ein stress-assoziiertes Anstieg nur bei den salzresistenten Probanden beobachtet. Die Cortisolkonzentrationen lagen bei den Salzsensitiven signifikant höher. Cortisol nahm über den gesamten Verlauf ab.

*Diskussion:* Die Daten bestätigen eine erhöhte kardiovaskuläre Stressreagibilität bei salzsensitiven Männern [Buchholz et al. 2003, Deter et al. 1997]. Die erhöhten Cortisol- und niedrigeren Noradrenalin-Konzentrationen sowie die bei den Salzsensitiven fehlende bzw. veränderte phasenassoziierte Modulation der Catecholamine weisen auf eine veränderte endokrine Stressregulation hin. Die erhöhte Stressreagibilität von Herzfrequenz und HRV bei im Vergleich mit den salzresistenten Probanden nahezu identischen Ausgangs- und Erholungswerten passt zu dem hyperkinetischen Stadium, das der Entwicklung einer Hypertonie vorausgeht [Brook & Julius 2000]. Die niedrigeren Noradrenalin-Konzentrationen könnten ein Versuch sein, eine erhöhte  $\alpha$ -adrenerge Rezeptorsensibilität zu kompensieren. Die Beobachtung erhöhter Cortisolkonzentrationen bei den salzsensitiven Männern stimmt mit neueren genetischen Befunden zu Polymorphismen des HSD11B2 Gens überein, die bei Salzsensitiven gehäuft auftreten und über eine erniedrigte Promotoraktivität mit einer reduzierten Aktivität der 11beta-HSD2 assoziiert sind [Alikhani-Koupaei et al. 2007]. Zusammen mit der autonomen Imbalance erhöhen sie das Hypertonie-Risiko.

J Hum Hypertens. 2008 Jun;22(6):423-31. Epub 2008 Mar 13.

**Salt-sensitive men show reduced heart rate variability, lower norepinephrine and enhanced cortisol during mental stress.**

Weber CS, Thayer JF, Rudat M, Sharma AM, Perschel FH, Buchholz K, Deter HC.

Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany. cora.weber@charite.de

**Abstract**

Salt sensitivity (SS) represents a risk factor for essential hypertension, which has been related to enhanced cardiovascular stress reactivity possibly mediated by increased noradrenergic susceptibility. We investigated biophysiological responses to mental stress in salt-sensitive (ss) and salt-resistant (sr) subjects, hypothesizing lower heart rate variability (HRV) and higher cortisol in the ss. A total of 48 healthy normotensive Caucasian men (age 25.6 $\pm$ 2.6, body mass index 22.9 $\pm$ 2.3) were phenotyped for SS (defined as significant drop in mean arterial pressure $>$ 3 mm Hg under the low-salt diet) by a 2-week high- versus low-salt diet. Subjects underwent a standardized mental stress task with continuous cardiovascular monitoring before, during and after the test (Finapres; Ohmeda, Louisville, CO, USA). Blood samples were drawn to examine cortisol and catecholamines before, after and 20 min after stress. The task elicited significant increases of systolic blood pressure (SBP), diastolic BP (DBP) and heart rate (HR) and a significant decrease of HRV (all time effects  $P<0.0001$ ). The ss subjects showed lower norepinephrine (NE) and higher cortisol, indicated by significant group effects ( $P=0.009$  and  $0.025$ , respectively). HR increased and HRV decreased more in the ss under the stress, shown by significant time by group interactions ( $P=0.045$  and  $0.003$ , respectively). The observation of a more pronounced HR rise coupled with a greater decrease of HRV in healthy ss men under the influence of brief mental stress confirms their enhanced physiological stress reactivity. The lower peripheral NE may represent an effort to compensate for increased noradrenergic receptor sensitivity. The enhanced cortisol levels are backed by recent genetic findings on HSD11B2 polymorphisms and may promote hypertension.

### **2.3 Niedrige Herzratenvariabilität ist mit beeinträchtigter biologischer Erholung nach Stress assoziiert**

**Weber, C.S.**, Thayer, J.F., Rudat, M., Wirtz, P.H., Zimmermann-Viehoff, F., Thomas, A., Perschel, F.H., Arck, P.C., Deter, H.C.

Low vagal tone is associated with impaired post stress recovery of cardiovascular, endocrine, and immune markers

European Journal of Applied Physiology, May 2010, 201-2011, 109(2)

#### **Zusammenfassung**

*Einleitung:* Die Analyse der HRV ermöglicht die noninvasive Messung der autonomen kardialen Aktivität. Autonome Imbalance, charakterisiert durch sympathische Hyper- und parasympathische Hypoaktivität, spielt eine zentrale Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der essentiellen Hypertonie [Brook & Julius 2000]. Reduzierte HRV ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen [Huikuri et al. 1999, Liao et al. 1996, Tsuji et al. 1996] sowie allgemeine Mortalität [Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996] assoziiert. Darüber hinaus gibt es Hinweise auf Verbindungen zwischen einem erniedrigtem vagalen Tonus und anderen Regulationssystemen des Körpers, insbesondere HPA-Achse und Immunsystem [Thayer & Sternberg 2006]. Allostatic load (übersetzt etwa allostatistische Last), ein neueres Konzept für die Belastung durch chronischen Stress und dadurch bedingte Veränderungen von Verhalten und Lebensstil, kann über autonome, neuroendokrine, immunologische und zentralnervöse Mechanismen langfristig zu Erkrankungen führen [McEwen 1998]. Neben erhöhten Cortisolreaktionen und pro-inflammatorischen Zytokinen kann sich allostatistische Last durch eine verzögerte Erholung nach Stress manifestieren und gleichzeitig als mediierender pathophysiologischer Pfad zwischen Stress und Erkrankung agieren [Brosschot et al. 2005, Steptoe & Marmot 2005, 2006].

Neben dem autonomen Nervensystem und der HPA-Achse sind inflammatorische Prozesse an der Genese und Aufrechterhaltung vaskulärer Schädigungen beteiligt [Packard & Libby 2008, Ross 1999], und erhöhte Konzentrationen von pro-inflammatorischen Zytokinen sind mit einem erhöhten Risiko für akute kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert [Ridker et al. 2000a, Ridker et al. 2000b]. Vagale Efferenzen können inflammatorische Prozesse inhibieren, was als cholinerg anti-inflammatorischer Reflex von Tracey [Tracey 2002] auf der Grundlage von Tierversu-

chen beschrieben und mittlerweile auch an Menschen bestätigt wurde [Marsland et al. 2007, Sloan et al. 2007, Thayer & Fischer 2009].

Bisher existieren unseres Wissens keine Studien, die den Verlauf einer Stressreaktion anhand kardiovaskulärer, endokriner und immunologischer Parameter bei Individuen, die nach ihrer Ruhe-HRV auf ihr kardiovaskuläres Risiko stratifiziert wurden, gleichzeitig untersucht haben. Unter spezieller Berücksichtigung des Postulats einer mediierenden Rolle des Vagus [Tracey 2002] untersuchten wir akute Stress- und Erholungseffekte bei gesunden Männern. Unsere Hypothese war, dass Männer mit erniedrigter basaler HRV eine beeinträchtigte Erholung von Blutdruck, Cortisol und proinflammatorischen Zytokinen zeigen würden.

*Methodik:* 44 gesunde Männer nahmen an einem kombinierten Stresstest im Labor teil, der aus Ruhephase, Manometertest [Buchholz et al. 2003, Deter et al. 2001, Weber et al. 2007b, Weber et al. 2008, Zimmermann-Viehoff et al. 2008], einer Rechenaufgabe und Erholungsphase bestand (je 5 min). Vor, nach, 20 und 60 min nach Stress wurden Blutproben zur Bestimmung von Cortisol, TNF- $\alpha$  und IL-6 entnommen. Der RMSSD der RR-Intervalle wurde als Index der vagal vermittelten HRV gewählt. Die basale HRV (Ruhephase) wurde als Kriterium für die Zuordnung zu Probanden mit niedriger versus hoher HRV verwendet (Mediansplit).

*Ergebnisse:* Der Stresstest erzeugte signifikante Stresseffekte für alle kardiovaskulären Parameter. Während Herzfrequenz und Blutdruck anstiegen, fiel die Hab. Die Probanden mit niedriger Ruhe-HRV zeigten einen höheren und anhaltenderen diastolischen Blutdruck-Anstieg, verbunden mit einer beeinträchtigten Erholung, während der diastolische Blutdruck in der Gruppe mit hoher HRV nach Stress nahezu auf die Ausgangswerte zurückging. Die HRV-Werte lagen bei den Probanden mit hoher Ruhe-HRV über den gesamten Verlauf signifikant höher. Während die HRV in dieser Gruppe stress-assoziiert abfiel und in der Erholungsphase auf die Ausgangswerte anstieg, zeigten die Probanden mit niedriger Ruhe-HRV kaum eine Modulation. Für Cortisol wurde ein stressbezogener Anstieg und Abfall in der Erholungsphase beobachtet. Allerdings zeigten die Probanden mit niedriger Ruhe-HRV eine verzögerte Erholung der Werte 20 min nach Stress, während das Cortisol bei den Probanden mit hoher HRV hier bereits signifikant abfiel. Bei den Zytokinen beobachteten wir bei den Probanden mit hoher HRV einen signifikanten Abfall von TNF- $\alpha$  60 min nach Stress,

wohingegen die Werte bei den Probanden mit niedriger HRV auf nahezu unverändertem Niveau blieben.

*Diskussion:* Der Stresstest erwies sich als signifikantes Stressparadigma für alle Parameter [Buchholz et al. 2003, Weber et al. 2008]. Die Probanden mit niedriger Ruhe-HRV zeigten neben einem stärkeren und anhaltenden diastolischen Blutdruckanstieg Defizite in der Erholung. Sowohl eine reduzierte HRV unter Ruhebedingungen als auch eine beeinträchtigte kardiovaskuläre Erholung nach Stress können langfristig eine Hypertonie begünstigen [Liao et al. 1996, Steptoe & Marmot 2005]. Die Probanden mit hoher Ruhe-HRV zeigten unter Stress den erwarteten Abfall der HRV und Rückgang zu den Ausgangswerten in der Erholungsphase [Weber et al. 2008]. Die Probanden mit niedriger Ruhe-HRV zeigten nicht nur durchgängig reduzierte HRV-Werte, sondern darüber hinaus keine phasenassoziierte Modulation.

Die Probanden mit niedriger Ruhe-HRV zeigten weiterhin eine verzögerte Erholung der Cortisolwerte nach Stress. Dies könnte auf eine erhöhte Anfälligkeit der HPA-Achse hinweisen, auf Stressbelastungen überschießend bzw. mit anhaltenden Erhöhungen der Cortisolwerte zu reagieren. Neben den Blutdruckeffekten erhöhen Corticosteroide die vaskuläre Kontraktilität durch ihre permissiven Effekte hinsichtlich der Reaktion auf Catecholamine [Yang & Zhang 2004]. Die prolongierte Aktivierung der HPA-Achse nach kurzem psychologischen Stress könnte deshalb langfristig zu der Entwicklung einer Hypertonie beitragen. Eine beeinträchtigte Erholung gilt als Ausdruck allostatischer Überlastung [McEwen 1998]. Gemeinsam mit den Unterschieden bei den kardiovaskulären Parametern deuten die Befunde auf eine gemeinsame Wegstrecke allostatischer Regulation hin [Thayer et al. 2006, Thayer & Sternberg 2006]. Der präfrontale Cortex und die Amygdala sind wichtige zentrale Strukturen, die über den Vagusnerv an der allostatischen Regulation beteiligt sind. Ein Fehlen inhibitorischer Einflüsse vom Vagusnerv könnte zu Störungen in der HPA-Achsen-Regulation führen, die sich als verzögerte Erholung manifestiert, wie bei den Probanden mit niedriger HRV beobachtet.

Der signifikante Rückgang der TNF- $\alpha$ -Werte 60 min nach Stress bei den Probanden mit hoher HRV kontrastiert mit anderen Autoren [Altemus et al. 2001, Ellins et al. 2008], könnte aber hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos einen protektiven Mechanismus darstellen [Ridker et al. 2000a]. Erholung nach Stress beugt anhaltenden

Erhöhungen von Blutdruck, Herzfrequenz und anderen Indices allostatischer Überlastung vor [Brosschot et al. 2005, McEwen 1998, Thayer & Sternberg 2006]. Wenn dieser Schutzmechanismus unter dem Einfluss psychosozialen Stresses ausgeschaltet ist, wie bei unseren Probanden mit niedriger HRV, könnte dies zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen beitragen [Kop 2003]. Tierstudien zeigen, dass vagale Efferenzen eine tonisch-inhibitorische Kontrollfunktion bei der Ausschüttung pro-inflammatorischer Zytokine, insbesondere TNF- $\alpha$ , ausüben [Bernik et al. 2002, Borovikova et al. 2000, Wang et al. 2003]. Unsere Befunde stimmen mit diesen und anderen Studien überein [Janszky et al. 2004, Marsland et al. 2007]. Die vagale Kontrolle von Entzündungsreaktionen wurde als ein möglicher Mechanismus vorgeschlagen, wie psychosozialer Stress zu kardiovaskulären und anderen Erkrankungen führen kann [Marsland et al. 2007, Tracey 2002], und der Vagus könnte nach neuerer Forschung auch noch andere physiologische Systeme beeinflussen [Thayer & Sternberg 2006].

Zusammengefasst zeigen Probanden mit niedriger Ruhe-HRV eine beeinträchtigte Erholung von diastolischem Blutdruck, HRV, Cortisol und TNF- $\alpha$  nach Stress. Während der Zusammenhang von autonomem Tonus und kardiovaskulären Parametern evident ist, da das Herz unter tonischer inhibitorischer Kontrolle durch den Vagusnerv steht, weisen unsere Daten darüber hinaus auf eine Verbindung mit der HPA-Achse hin [Thayer et al. 2006]. Weiterhin unterstützen sie das Konzept eines cholinergen anti-inflammatorischen Reflexes beim Menschen [Tracey 2002]. Die Befunde sind konsistent mit einer inhibitorischen Rolle des Vagus in einem neuroviszeralen Integrationsmodell allostatischer Regulationssysteme [Thayer & Sternberg 2006]. Die Daten unterstreichen die Sensitivität der HRV für die frühe Erkennung einer Dysregulation allostatischer Systeme [Thayer & Sternberg 2006, Tracey 2002].

Eur J Appl Physiol. 2010 May;109(2):201-11. Epub 2010 Jan 7.

**Low vagal tone is associated with impaired post stress recovery of cardiovascular, endocrine, and immune markers.**

Weber CS, Thayer JF, Rudat M, Wirtz PH, Zimmermann-Viehoff F, Thomas A, Perschel FH, Arck PC, Deter HC.

Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Charité Universitätsmedizin, Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin, Germany. cora.weber@charite.de

**Abstract**

Reduced heart rate variability (HRV) and delayed blood pressure recovery are associated with increased cardiovascular risk. Besides this evident link, the vagus is thought to play an inhibitory role in the regulation of other allostatic systems, including inflammation and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. However, human evidence is scarce. To further explore these associations and with special regard to the postulated mediating role of the vagus, we hypothesised that subjects with low vagal tone as indexed by reduced resting HRV would show impaired post-stress recovery of cardiovascular, endocrine and immune system markers involved in cardiovascular pathology. 44 healthy men underwent a standardised mental stress test. Besides continuous measurement of systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP), heart rate (HR), and HRV serum cortisol, tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha), and interleukin-6 (IL-6) were measured before, after, 20, and 60 min after stress. Low versus high HRV groups was defined by median split on resting HRV (RMSSD). The task elicited significant time effects for SBP, DBP, HR, HRV, cortisol, and TNF-alpha. Subjects with low baseline HRV showed almost no modulation of HRV coupled with overall reduced HRV levels, and impaired recovery of DBP, cortisol, and TNF-alpha. Confirming our hypothesis, low vagal tone was associated with impaired recovery of cardiovascular, endocrine, and immune markers in healthy males. The data support an inhibitory role of the vagus in the regulation of allostatic systems as described in the neurovisceral integration model. We posit reduced resting HRV as a risk marker for future cardiovascular and other stress-related disease.

### **3 Immunmodulation durch Stressreduktion**

Im Folgenden geht es um die Prüfung von psychotherapeutischen Interventionen zum besseren Umgang mit Stress anhand ihrer psychobiologischen Auswirkungen. In einer eigenen empirischen Arbeit [Weber et al. 2002] wurde der Einfluss eines Entspannungstrainings auf psychologische und immunologische Parameter bei chronischen Tinnituspatienten untersucht (Kap. 3.1). Tinnitus kann durch vaskuläre Prozesse mitbedingt sein, u. a. kann eine Durchblutungsstörung im Innenohr ätiopathogenetisch bedeutsam sein, auch wenn die kausale Abklärung häufig eine Ausschlussdiagnostik darstellt [Koester et al. 2004]. Vor allem aber kann Tinnitus als ein chronischer Stressor aufgefasst werden, mit den entsprechenden physiologischen und endokrinologischen Auswirkungen.

In einer Pilot-Studie [Weber et al. 2007b] wurde Speichelcortisol als Repräsentant der HPA-Achse unmittelbar vor und nach einer Entspannungsintervention auf Veränderungen untersucht (Kap. 1.1).

Im dritten Abschnitt dieses Kapitels wird die Literaturlage zu Stressmanagement-Interventionen und ihren immunologischen Effekten geprüft [Weber et al. in Druck] (Kap. 3.3).

#### **3.1 Immunmodulation bei chronischem Stress am Beispiel der Tinnitus-Behandlung**

**Weber, C.,** Arck, P., Mazurek, B., Klapp, B.F.  
Impact of a relaxation training on psychometric and immunologic parameters in tinnitus sufferers  
Journal of Psychosomatic Research, January 2002, 29-33, 52(1)

#### **Zusammenfassung**

*Einleitung:* Tinnitus, der Fachbegriff für Ohrgeräusche, ist mit psychologischem Disstress verbunden [Hiller & Goebel 1992]. Tinnitus kann als ein chronischer psychologischer Stressor aufgefasst werden, der im Rahmen eines Circulus vitiosus die Tinnitus-Belastung weiter verstärkt [Wise et al. 1998]. Die psychoneuroimmunologische Forschung belegt, dass psychologischer Stress immunologische Prozesse beeinflusst [Herbert & Cohen 1993, Kiecolt-Glaser et al. 1985, Kiecolt-Glaser et al. 1995, Koh 1998]. Dabei wurde die Unkontrollierbarkeit eines Stressors als stärkste Determinante der immunologischen Stressantwort identifiziert [Brosschot et al. 1998, Peters et al. 1999]. Wir hypothetisierten, dass Tinnitus als ein unkontrollierbarer

Stressor Auswirkungen auf die Th1/Th2-Zytokine haben könnte. TNF- $\alpha$  wurde als Vertreter der Th1-Zytokine ausgewählt, da er auf akuten Stress bei Mäusen [Yamasu et al. 1992] sowie auf psychologischen Stress beim Menschen [Ackerman et al. 1998, Maes et al. 1998] reagierte, IL-6 und IL-10 als Vertreter der Th2-Zytokine. Erhöhte IL-6 Konzentrationen sind im Zusammenhang von psychologischem Stress und depressiven Erkrankungen beschrieben worden [Maes et al. 1993, Seidel et al. 1995]. Auch für IL-10 wurden Anstiege unter psychologischem Stress beschrieben [Maes et al. 1998].

*Methodik:* Die Patienten wurden aus der HNO-Klinik der Charité überwiesen. Eine Warteliste von 18 Tinnituspatienten diente als Kontrollgruppe. Gesunde Kontrollprobanden und Tinnitus-Patienten nahmen an einem 10-wöchigen Entspannungstraining basierend auf PMR teil. Vor, nach 5 Wochen und am Ende der Intervention wurden parallel mit der Erhebung von psychologischen Fragebögen die Serum-Zytokinspiegel (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10) mittels ELISA-Tests bestimmt.

*Ergebnisse:* Bei den Tinnitus-Patienten nahmen ängstliche Depressivität, Ärger, Motivation, subjektiv wahrgenommener Stress, Tinnitus-Belastung und TNF- $\alpha$  signifikant ab, die gesunden Teilnehmer zeigten dagegen keine Veränderungen. Die Tinnitus-Teilnehmer zeigten initial ( $p=0,002$ ) und nach 5 Wochen ( $p=0,015$ ) signifikant höhere IL-6-Konzentrationen als die gesunden Teilnehmer, und einen statistischen Trend für höhere Konzentrationen nach 10 Wochen ( $p=0,092$ ).

*Diskussion:* Chronische Tinnituspatienten verzeichneten positive Effekte hinsichtlich psychologischer und immunologischer Parameter nach Teilnahme an einem 10-wöchigen Entspannungstraining. Psychischer Disstress und Belastung durch den Tinnitus nahmen in Übereinstimmung mit unserer Hypothese ebenso wie das Th1-Zytokin TNF- $\alpha$  ab. Die Erwartungen hinsichtlich der Intervention mögen unterschiedlich gewesen sein, was das Fehlen psychologischer Veränderungen bei den gesunden Kontrollprobanden erklären könnte. Dass bei ihnen keine immunologischen Veränderungen beobachtet wurden, entspricht anderen Studien [Kiecolt-Glaser et al. 1986, Whitehouse et al. 1996]. Ein immunmodulatorischer Effekt scheint bei klinischen Gruppen leichter erreichbar als bei gesunden Probanden [Antoni et al. 1991, Kiecolt-Glaser et al. 1985]. Auch kann ein Einfluss äusserer kritischer Lebensereignisse (*life events*) auf die Behandlungsverläufe nicht ausgeschlossen werden, da

diese durch den eingesetzten PSQ-Fragebogen [Levenstein et al. 1993] nicht erhoben werden, obgleich nach Lazarus und Folkman [Lazarus & Folkman 1984] die subjektive Stressbelastung die entscheidende Determinante der kognitiven Stresswahrnehmung darstellt.

Ein weiterer Kritikpunkt könnte die Auswahl der hier gemessenen Immunparameter sein, deren pathophysiologische Relevanz für den Tinnitus über vaskuläre inflammatorische Prozesse vermittelt sein könnte, dies aber spekulativ bleibt. TNF- $\alpha$ , ursprünglich als Tumor-Nekrose-Faktor identifiziert, wurde mit Erkrankungen des Zentralen Nervensystems wie Multipler Sklerose und Alzheimer-Demenz in Verbindung gebracht [Probert & Selmaj 1997]. Immunologische Veränderungen bei pathologischen Prozessen am Innenohr sind bisher überwiegend spekulativ [Rudack 1995].

Aufgrund der bisherigen Datenlage könnte TNF- $\alpha$  einen Stressmarker darstellen [Arck et al. 1995, Arck et al. 2001]. Die Mechanismen stress-assoziiierter Alterationen der Th2-Zytokine sind noch nicht vollständig erforscht, und wir beobachteten hier keine Veränderungen für IL-6 und IL-10 [Akira et al. 1990, LeMay et al. 1990, Maes et al. 1995, Maes et al. 1999, Marshall et al. 1998, Tilg et al. 1997, Zhou et al. 1993]. Die bei den Tinnitus-Patienten erhöhten IL-6-Konzentrationen sind mit der berichteten Assoziation mit psychischem Disstress kompatibel [Maes et al. 1993, Seidel et al. 1995].

Eine Abnahme von TNF- $\alpha$  könnte als ein Marker einer verbesserten Stressbewältigung gedeutet werden. Studien an anderen Patientengruppen sollten prüfen, ob eine solche Immunmodulation auch bei anderen Erkrankungen, insbesondere solchen, bei denen TNF- $\alpha$  eine pathophysiologische Rolle spielt, erreicht werden kann. Hinsichtlich der Pathogenese des Tinnitus sollte der Einfluss von IL-6 näher untersucht werden, da unsere Daten eine Erhöhung dieses Zytokin bei den Tinnituspatienten nahelegen.

J Psychosom Res. 2002 Jan;52(1):29-33.

**Impact of a relaxation training on psychometric and immunologic parameters in tinnitus sufferers.**

Weber C, Arck P, Mazurek B, Klapp BF.

Clinic for Internal Medicine-Psychosomatics, Charité Campus Virchow Clinic, Medical School of the Humboldt University, Augustenburger Platz 1, 13353, Berlin, Germany.  
cora.weber@charite.de

**Abstract**

**OBJECTIVE:** Tinnitus often entails severe psychological distress. Reversely, tinnitus may be considered as a chronic stressor. Based on this hypothesis, we investigated whether improving stress-managing capabilities would influence psychological and stress-related immunological parameters in chronic tinnitus sufferers.

**METHODS:** Tinnitus (TPs, n=26) and non-tinnitus participants (NTPs, n=13) took part in a standardised 10-week relaxation program. An additional group of tinnitus sufferers (n=18), randomly assigned to a waiting list, served as control (TC) subjects. Mood, perceived stress, global quality of life, and tinnitus disturbance were assessed before and after the intervention. The stress-sensitive immunological parameters TNF-alpha, IL-6, and IL-10 were measured before, during, and at the end of the intervention.

**RESULTS:** The program resulted in a significantly decreased perception of stress, anxious depression, anger, and tinnitus disturbance, paralleled by a reduction of TNF-alpha. No alterations were noted for IL-6 or IL-10. For the NTPs and TCs, no relevant psychological or immune changes could be observed.

**CONCLUSION:** The data suggest that (1) the training offered improved stress-managing capabilities in chronic tinnitus sufferers, and (2) TNF-alpha may be conceived as a stress marker.

### 3.2 Reduktion von Speichelcortisol durch Entspannung

**Weber, C.**, Rudat, M., von Seckendorff, R., Kondschat, J., Girresch, B., Perschel, F.H., Deter, H.C. Stress-Reduktion durch Progressive Muskelrelaxation – Auswirkung auf Speichelcortisol Psychother Psych Med (PPmP), Februar 2007, 107, 57(2) (Abstract)

Die PMR nach Jacobson [Bernstein & Borkovec 2007] ist ein etabliertes und leicht zu erlernendes Entspannungsverfahren. Ziel ist die Erreichung eines neurovegetativen Entspannungszustandes. Speichelcortisol ist ein noninvasiver Stressmarker, der bei kurzfristiger psychosozialer Belastung ansteigt. Wir überprüften hier die Hypothese, dass PMR zu einer kurzfristigen Abnahme von Speichelcortisol führt. Eine weitere Fragestellung war, wie schnell sich ein Entspannungseffekt bei in dem Verfahren ungeübten gesunden Probanden nachweisen lässt.

18 gesunde männliche Probanden, die bisher keine Erfahrung in PMR hatten und kein anderes Entspannungsverfahren praktizierten, nahmen über 6 Wochen an einer von einer Diplompsychologin angeleiteten Entspannungsintervention basierend auf PMR teil (1x/Woche plus selbständiges Üben zu Hause). Vor und nach jeder Sitzung wurden bei  $n=9$  (21-42 Jahre, Median 26) Speichelcortisol (RIA) und Befindlichkeit [Zerssen 1976] gemessen. Ein Prä-Post-Vergleich erfolgte mittels t-test für gepaarte Stichproben.

Die Speichelcortisolwerte waren in jeder der 6 Sitzungen vor PMR höher als nach PMR. Signifikante Abnahmen zeigten sich bei Sitzung 2 ( $p=0.027$ ), 3 ( $p=0.003$ ) und 4 ( $p=0.011$ ). Bei Sitzung 1, 5 und 6 konnten dagegen keine signifikanten Veränderungen verzeichnet werden ( $p>0.1$ ). Der höchste absolute Cortisolwert wurde bei Sitzung 1 vor PMR gemessen.

Unsere Pilot-Studie zeigt in Übereinstimmung mit Pawlow und Jones [Pawlow & Jones 2005], dass eine psychologische Intervention basierend auf PMR bei gesunden Probanden kurzfristig eine signifikante Abnahme von Speichelcortisol bewirken kann. Dieser Effekt trat hier von der 2. bis zur 4. Sitzung ein, was als biologischer Nachweis der gewünschten Entspannung gewertet werden kann. Korrelationen mit Befindlichkeit werden geprüft. Die bisherigen Ergebnisse gewinnen eine besondere Signifikanz vor dem Hintergrund der kleinen Stichprobe, sollten aber an Patienten und größeren Kollektiven repliziert werden.

### **3.3 Immunmodulation durch Stressmanagement (Review)**

**Weber, C.S.**, Atanackovic, D., Deter, H.C.

Einfluss von Stressmanagement auf Elemente des Immunsystems

In Schubert C. (Hrsg.): Psychoneuroimmunologie und Psychotherapie, Stuttgart: Schattauer Verlag (in Druck)

Nachdem die Studie an Tinnituspatienten [Weber et al. 2002] positive Hinweise auf eine Immunmodulation durch eine Entspannungsintervention geliefert hat, soll im Folgenden die Literatur zu den immunologischen Auswirkungen von Stressmanagement-Interventionen, die klassischerweise auf kognitiv-behavioralen Ansätzen basieren, geprüft werden. Die hier vorgestellte Review stellt eine gekürzte Version eines Buchkapitels dar [Weber et al. in Druck].

#### **3.3.1 Kognitiv-behaviorale Therapieverfahren**

Kognitiv-behaviorale Therapieverfahren basieren auf den Prinzipien der klassischen Verhaltenstherapie und der kognitiven Therapie und gehören zu den am besten validierten Therapiemethoden zur Behandlung seelischer Störungen wie Angst und Depression [Butler et al. 2006, Hofmann & Smits 2008]. Grundannahmen der kognitiven Therapie [Beck 2005] sind, dass

- Symptome und maladaptives Verhalten durch dysfunktionale Denkmuster bedingt sind, die zu Missinterpretationen und Fehlannahmen führen, und
- eine erfolgreiche Behandlung über eine Veränderung dieser kognitiven Verzerrungen erreicht wird.

Kognitiv-behaviorale Stressmanagement-Interventionen (*cognitive behavioral stress management*, CBSM) zielen auf die Modifikation stressinduzierender Kognitionen und bestehen klassischerweise aus vier Komponenten [Miller & Cohen 2001]:

- Gesundheitsedukation,
- kognitive Umstrukturierung,
- Training von Bewältigungsstrategien (*coping skills*) und
- emotionale Unterstützung.

Entspannungsverfahren sind integraler Bestandteil von Stressmanagement-Interventionen, meist basierend auf PMR [Bernstein & Borkovec 2007], Elementen

aus dem Autogenen Training, aber auch anderen Verfahren [Antoni 2003, Antoni et al. 2009].

### **3.3.2 Wirkmechanismen auf das Immunsystem**

Hinsichtlich der Wirkmechanismen, über die Stressmanagement das Immunsystem beeinflusst, kann bisher nur spekuliert werden. Ausgangspunkt ist, dass über akuten/chronischen Stress psychobiologische Reaktionen ausgelöst werden, die vor allem in einer Aktivierung der HPA-Achse und des Sympathikus bestehen. Sympathische Fasern sind mit lymphatischen Organen wie Knochenmark, Thymus, Lymphknoten und Milz verbunden, die unter Distress Substanzen abgeben, die an Rezeptoren auf Leukozyten binden und damit Immunfunktionen beeinflussen [Ader et al. 1995]. Unter (länger andauerndem) Stress fallen die Lymphozyten (samt Subpopulationen) im peripheren Blut typischerweise ab, z. B.  $CD4^+$  T-Zellen,  $CD8^+$  T-Zellen, Natürliche Killer- (NK-) Zellen [Miller & Cohen 2001]. Zu beachten ist der Unterschied zwischen den Folgen von akutem und chronischem Stress. Arbeiten aus unserer Arbeitsgruppe zeigen z. B., dass NK-Zellen und  $CD8^+$  T-Zellen unter akutem laborinduziertem mentalem Stress regelhaft kurzfristig ansteigen [Atanackovic et al. 2002, Atanackovic et al. 2006].

Es ist generell schwer zu sagen, welche Veränderungen von Immunparametern „gut“ und welche „schlecht“ sind. Man beobachtet zwar Zusammenhänge, aber ob diese von klinischer Bedeutung sind, ist oft zweifelhaft. So werden die funktionellen immunologischen Tests nicht als Routineparameter für die Diagnose oder Verlaufskontrolle der meisten somatischen Erkrankungen eingesetzt. Lymphozytensubpopulationen werden zwar gemessen (z. B. im Rahmen einer HIV-Erkrankung). Es werden aber im Rahmen von stressbedingten Veränderungen, die bei diesen Erkrankungen auftreten, selten Grenzwerte unter- oder überschritten.

Tracey [Tracey 2007] hat mit dem cholinergen anti-inflammatorischen Reflex einen direkten Zusammenhang von Vagusnerv und Immunsystem beschrieben, nämlich dass der Vagusnerv efferent Immunfunktionen, z. B. die Ausschüttung von Zytokinen, supprimieren kann. Ein höherer Vagotonus schützt damit den Körper vor exzessiven Entzündungsreaktionen. Neben vielfachen Experimenten an Tieren scheinen aktuelle Studien, darunter die hier dargestellte eigene Arbeit, Traceys Konzept auch beim Menschen zu bestätigen [Weber et al. 2010]. Durch ein erfolgreiches Stressmana-

gement, so die Überlegung, kann ein Individuum besser mit Stresssituationen umgehen, z. B. durch Anwendung von aktiven Copingstrategien, Kontrolle von negativen Emotionen, Techniken der kognitiven Umstrukturierung, Entspannungstechniken und Inanspruchnahme von Ressourcen wie sozialer Unterstützung [Antoni 2003]. Über diese Techniken wird die sympathovagale Dysbalance zugunsten eines stärkeren parasympathischen Tonus verändert, was die Immunfunktionen günstig beeinflusst [Tracey 2007]. Analog besteht eine Wirkung auf HPA-Achse und Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse [Antoni 2003].

Damit sich Stressmanagement positiv auf das Immunsystem auswirken kann, sollten die Probanden einer Stressbelastung ausgesetzt sein, die sich negativ auf das Immunsystem auswirkt, und die Intervention sollte eine Abnahme negativer Emotionen bewirken und Entspannung fördern.

### **3.3.3 Studien zu HIV**

Insbesondere in den 1980-er Jahren wurde eine Vielzahl von Studien publiziert, die psychotherapeutische oder im weiteren Sinne behaviorale Interventionen bei HIV-infizierten Männern prüften. Viele verwendeten CD4<sup>+</sup> T-Zellen (T-Helferzellen) als Immunparameter, die im Rahmen einer HIV-Infektion routinemäßig als Verlaufsparemeter bestimmt werden. Es muss berücksichtigt werden, dass eine HIV-Infektion mit der Verbreitung der antiretroviralen Therapie (*highly active antiretroviral therapies*, HAART) in der zweiten Hälfte der 1990er Jahre eine deutlich bessere Prognose (durch Reduktion von Mortalität und Morbidität) bekommen hat. Einige frühe Studien fallen noch in die Zeit vor HAART. Die Ergebnisse der Studien sind nicht konsistent. Die meisten Autoren fanden keine bzw. keine wesentliche Veränderung von Immunparametern, insbesondere von Lymphozytenzahl und -funktion [Auerbach et al. 1992, Birk et al. 2000, Coates et al. 1989, Markowitz et al. 1998, McCain et al. 1996, McCain et al. 2003, Mulder et al. 1995, Nicholas P. K. & A. 1996].

Studien mit positiver Immunmodulation stammen vor allem aus der Arbeitsgruppe um Antoni und Kollegen [Antoni et al. 1991], wo z. B. nach einem 10-wöchigen CBSM-Training signifikante Zunahmen von CD4<sup>+</sup> T-Zellen und NK-Zellen bei den seropositiven Interventionsteilnehmern verzeichnet wurden, jedoch keine Abnahme von Depressivität. Im Rahmen einer Substudie [Esterling et al. 1992] wurden bei den Interventionsteilnehmern nach 10 Wochen signifikante Abnahmen von Antikörpern gegen

zwei latente Herpesviren beobachtet, einem indirekten Marker für virale Aktivierung. Eine weitere Studie mit Zunahme der CD4<sup>+</sup> Zellen hatte nur 10 Patienten, auf Interventions- und Kontrollgruppe randomisiert, eingeschlossen [Taylor 1995]. In einer Studie zum Effekt einer Trauerunterstützung für Männer zeigte sich beim 6-Monats-Follow-up bei den HIV-negativen Teilnehmern eine Zunahme der CD4<sup>+</sup> T-Zellen, bei den HIV-negativen Kontrollprobanden dagegen eine Abnahme [Goodkin et al. 1998]. Bei den HIV-positiven Interventionsteilnehmern blieb die CD4<sup>+</sup> T-Zellzahl stabil, während sie bei den HIV-positiven Kontrollprobanden abnahm. Die Zahl der T-Lymphozyten sowie der Lymphozyten insgesamt stieg von der Eingangs- zur 6-Monats-Verlaufsuntersuchung an. Die Plasma-Cortisolspiegel nahmen bei den Interventionsprobanden signifikant ab.

Eine 10-wöchige CBSM-Intervention bei HIV-positiven Männern in fortgeschrittenen Krankheitsstadien (jedoch ohne AIDS) brachte neben einer Abnahme von Dysphorie und Angst eine Verringerung des HSV-2-IgG-Antikörpertiters, jedoch keine Veränderungen der HSV-1-Antikörpertiter, CD4<sup>+</sup> oder CD8<sup>+</sup> T-Zellen [Lutgendorf et al. 1997]. Die Arbeitsgruppe [Cruess et al. 2000] replizierte die beschriebenen Ergebnisse an einer größeren Kohorte. Daneben wurde das Cortisol/DHEA-S (Dehydroepiandrosteron-Sulfat)-Verhältnis (als Maß für glukokortikoide Aktivität) untersucht. Die HSV-2-IgG-Antikörpertiter waren nach der Intervention bei den Teilnehmern signifikant reduziert, bei den Kontrollprobanden dagegen unverändert. Das Cortisol/DHEA-S-Verhältnis veränderte sich bei den Teilnehmern nicht, nahm jedoch bei den Kontrollprobanden signifikant zu.

Zielparameter einer weiteren Studie der Gruppe [Antoni et al. 2002] war die Rekonstitution naiver CD4<sup>+</sup> T-Zellen (CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CD29<sup>+</sup>), die für die zellvermittelte Immunabwehr unbekannter Antigene und den Schutz vor opportunistischen Infektionen von Bedeutung ist. Die Interventionsteilnehmer zeigten beim Follow-up nach 6-12 Monaten eine signifikant höhere CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CD29<sup>+</sup> Zellzahl als die Kontrollprobanden, unabhängig von der initialen Anzahl naiver T-Zellen und der Viruslast. Die Autoren schließen, dass Stressmanagement mit einer besseren immunologischen Rekonstitution bei HIV-positiven homosexuellen Männern assoziiert ist.

In einer Folgestudie [Antoni et al. 2005] wurden mögliche Faktoren (HPA-Achse und Depression) untersucht, die die Immunrekonstitution beeinflussen könnten. Stärkere

Abnahmen der 24h-Cortisolausscheidung im Urin als Marker der HPA-Achse sowie der depressiven Stimmung während der 10-wöchigen Intervention waren mit einer größeren Zunahme naiver T-Zellen ( $CD4^+CD45RA^+CD29^+$ ) bei der Nachuntersuchung 6-12 Monate nach Ende der Intervention assoziiert. Das Ausmaß der Abnahme von Cortisolausscheidung und depressiver Stimmung während der Intervention medierte also möglicherweise die Immunrekonstitution beim Follow-up. Die Intervention könnte also über eine Abnahme von Depression und Normalisierung der HPA-Achsen-Funktion gewirkt haben.

In einer weiteren Studie [Antoni et al. 2006a] zum Effekt von CBSM fanden sich keine Interventionseffekte hinsichtlich der  $CD4^+$  T-Zellen im Verlauf von 15 Monaten. Wenn man jedoch nur die Männer mit (zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses) nachweisbarer Viruslast im Plasma untersuchte, zeigte sich bei diesen nach CBSM plus Compliancetraining (bzgl. der Einnahme von HAART) eine mehr als dreifache Reduktion der Viruslast in der Verlaufsuntersuchung nach 15 Monaten [Antoni et al. 2006a]. Die Abnahme von Depression unter der Intervention erklärte auch hier den positiven Effekt auf die Viruslast nach 15 Monaten.

McCain und Kollegen [McCain et al. 2008] verglichen die Wirkungen eines 10-wöchigen Stressmanagement-Programms mit drei verschiedenen Ansätzen (randomisiert auf kognitiv-behaviorale Entspannungsintervention, Tai Chi-Training, spirituelle Gruppen) mit einer Warteliste-Kontrollgruppe. Alle Interventionsgruppen zeigten im Vergleich mit der Kontrollgruppe eine verbesserte proliferative Kapazität der T-Zellen.

Die diskrepanten, größtenteils negativen Effekte der vorgestellten Studien werden durch eine *Metaanalyse* [Crepaz et al. 2008] zur Wirkung von kognitiv-behavioraler Therapie auf psychologische Parameter und  $CD4^+$  Zellzahl bei HIV-positiven Individuen bestätigt. Signifikante Interventionseffekte fanden sich für die Abnahme von Depression, Angst, Ärger und Stress, jedoch kaum bei den Immunparametern. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine zweite Metaanalyse [Scott-Sheldon et al. 2008] zu Stressmanagement bei HIV-Infizierten, nämlich dass  $CD4^+$  Zellzahl, Viruslast oder hormonelle Parameter durch Stressmanagement-Interventionen nicht beeinflusst werden, positive Veränderungen dagegen bei den psychologischen Parametern (Re-

duktion von Angst, Depression, Disstress, Fatigue und Verbesserung der Lebensqualität) erzielt werden.

### **3.3.4 Studien an Krebspatienten**

Für Krebspatienten fallen die Ergebnisse von Interventionsstudien ähnlich wie für die HIV-Infizierten aus, d. h. positive Effekte auf Immunvariablen sind selten und divergent, während psychologische Verbesserungen regelhafter beobachtet werden. Eine frühe Studie an Patienten mit malignem Melanom [Fawzy et al. 1990] zeigt neben der Abnahme von psychologischem Disstress und mehr Anwendung von aktiven Coping-techniken eine signifikante Zunahme von LGL-Zellen (large granular lymphocytes) und NK-Zellen, eine Zunahme der NKCC und einen kleinen, aber signifikanten Abfall der CD4<sup>+</sup> T-Zellen. Diese Veränderungen bestanden, bis auf die Zunahme der LGL-Zellen, noch nicht unmittelbar nach der CBSM-Intervention (nach 6 Wochen), sondern erst bei der Nachuntersuchung 6 Monate später. Allerdings zeigten sich auch bei den Kontrollprobanden deutliche Verbesserungen der NK-Zellfunktion (NKCC und IFN- $\alpha$ -verstärkte NKCC) nach 6 Monaten. Die IFN- $\alpha$ -verstärkte NKCC war bei den Interventionspatienten jedoch signifikant höher als bei den Kontrollprobanden, während für die NKCC ohne zusätzliche Zytokinstimulation kein Unterschied zwischen den Gruppen bestand. 5-6 Jahre nach der Intervention zeigten die Interventionsteilnehmer einen Trend für eine längere Rezidivfreiheit und eine signifikant niedrigere Todesrate als die Kontrollprobanden [Fawzy et al. 1993]. Bei der Nachuntersuchung nach 10 Jahren [Fawzy et al. 2003] war der Überlebensvorteil für die Teilnehmer der Intervention deutlich abgeschwächt, aber noch vorhanden, während der Vorteil hinsichtlich der Rezidivrate nicht mehr signifikant war. Männliches Geschlecht und Eindringtiefe (nach Breslow) bestätigten sich als ungünstige Prädiktoren hinsichtlich Rezidiv und Überleben.

Eine viel untersuchte Gruppe sind Frauen mit *Brustkrebs* [Antoni et al. 2001, Antoni et al. 2006b, Antoni et al. 2006c, McGregor et al. 2004], möglicherweise weil diese Diagnose sehr das Körperbild und damit das Selbstbild der betroffenen Frauen angreift (Kap. 4). Häufig wurden Lymphozyten-Subpopulationen gemessen (T-Zellen (CD3<sup>+</sup>), B-Zellen (CD19<sup>+</sup>), NK-Zellen (CD 56<sup>+</sup>), CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> T-Zellen), jedoch ohne konsistente Ergebnisse.

In einer Studie [Antoni et al. 2009] wurden die in vitro Produktion der Zytokine IL-2, IL-4, IFN- $\gamma$  und Serumcortisol bestimmt. Die Teilnehmerinnen der Interventionsgruppe (CBSM über 10 Wochen) zeigten erst in der Verlaufsuntersuchung nach 9 Monaten weniger Angst und krankheitsbezogene Intrusionen, was die Autoren im Sinne einer besseren psychosozialen Adaptation deuten. Es zeigten sich signifikante Interaktionseffekte für IL-2, IFN- $\gamma$  und das IL-2/ IL-4-Verhältnis beim Follow-up nach 3 Monaten: Die Interventionspatientinnen hatten im Vergleich mit den Kontrollprobandinnen eine höhere Produktion der Th1-Zytokine IL-2 und IFN- $\gamma$  sowie ein höheres IL-2/IL-4-Verhältnis, während sie sich zu den Zeitpunkten des Ausgangswertes und nach 9 Monaten nicht unterschieden. Bezüglich IL-4 und Lymphozyten-Untergruppen (CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>) bestanden keine Interventionseffekte. Es fanden sich im Widerspruch zu früheren Studien aus der Arbeitsgruppe [McGregor et al. 2004] keine Korrelationen zwischen Änderungen von psychologischen und Änderungen von immunologischen Variablen, weshalb Analysen von Mediatoreffekten entfielen. Die Auswahl der Th1-Zytokine IL-2 und IFN- $\gamma$  begründen die Autoren mit der dominierenden Rolle von Th1-Typ-Immunantworten bei der Etablierung und Aufrechterhaltung einer effektiven Anti-Tumor-Immunität. Th2-Zytokine, wie das in dieser Studie gemessene IL-4, können hingegen solche Immunantworten antagonisieren. Weiterhin scheint emotionaler Stress mit einer Reduktion dieser Th1-Zytokine assoziiert zu sein, wie zuvor an Angehörigen von Brustkrebspatientinnen gezeigt [Antoni et al. 2009, Cohen et al. 2002]. Die Autoren merken jedoch selbst an, dass die Relevanz der hier gemessenen in-vitro-Produktion von Zytokinen für den klinischen Verlauf der Brustkrebserkrankung nicht bekannt ist.

In einer anderen Studie [Andersen et al. 2004] zeigten Brustkrebspatientinnen einen Rückgang von Angst und Disstress, ein besseres Gesundheitsverhalten, jedoch ebenfalls keine Interventionseffekte hinsichtlich der CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> oder CD8<sup>+</sup> Zellzahl und nur eine relative Verbesserung der Immunfunktionen. Die proliferative Kapazität der T-Zellen blieb bei den Teilnehmerinnen stabil oder nahm zu, während sie bei den Kontrollprobandinnen abnahm. Auch hier führen die Autoren an, dass die klinische Relevanz der Daten, hier mit in-vitro-Stimulation peripherer Lymphozyten, in Bezug auf die Tumorprogression nicht geklärt ist.

Schließlich bestätigt auch eine Studie zu Stressmanagement bei Patienten mit *Colitis ulcerosa* [Elsenbruch et al. 2005] positive Effekte auf die Lebensqualität bei Fehlen immunologischer oder anderer biologischer Effekte. Es wurden periphere Lymphozyten und -untergruppen gemessen (T-Zellen gesamt (CD3<sup>+</sup> Lymphozyten), CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> T-Zellen, NK-Zellen (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>), B-Zellen (CD3<sup>+</sup>CD20<sup>+</sup>), Monozyten (CD14<sup>+</sup> Leukozyten), die beta-adrenerge Modulation der TNF- $\alpha$ -Produktion (in vitro) sowie Urin- und Plasmacortisol.

### **3.3.5 Diskussion und Fazit**

Insgesamt zeigt die Zusammenschau der publizierten Studien keinen bzw. nur einen mäßigen reproduzierbaren immunologischen Nutzen durch Interventionen zum Stressmanagement, was eine Metaanalyse [Miller & Cohen 2001] bestätigt. Es bleibt die Frage nach den Gründen dafür, dass einige Studien dennoch positive immunomodulatorische Effekte berichten. Möglicherweise sind psychotherapeutische Interventionen nicht für alle Individuen gleich gut geeignet. Auch die Variablen „Behandler“ und „Behandlung“ könnten eine Rolle spielen, da z. B. aus der Arbeitsgruppe um Antoni [Antoni et al. 1991] mehr konsistent positive Veränderungen der Immunfunktionen berichtet werden. Allerdings sind die Befunde auch aus dieser Forschergruppe heterogen, was die Art der untersuchten Immunparameter betrifft.

Zukünftige Studien sollten sich stärker mit einer differentiellen Indikationsstellung bei bestimmten Zielgruppen beschäftigen. Es kann hypothetisiert werden, dass Patienten mit einer Therapie- und Veränderungsmotivation eher von einer Intervention profitieren und sich dies auch eher immunologisch auswirken könnte. Bei den Immunparametern sollte die krankheitsbezogene Relevanz stärker berücksichtigt werden.

## **4 Körpererleben bei lebensbedrohlichem Stress**

Im Folgenden geht es um psychologische Indikatoren für existentiellen (lebensbedrohlichen) Stress am Beispiel von hämatologisch-onkologischen Tumorerkrankungen, die als ein extremer Stressor aufgefasst werden können. Auch hier kann von einer erheblichen allostatistischen Überlastung des Organismus ausgegangen werden [McEwen 2000]. Zusammenhänge von psychologischen und physiologischen Faktoren in der Ätiologie von onkologischen Erkrankungen sind Gegenstand komplexer psychoneuroimmunologischer Forschung [Reiche et al. 2004]. Die anhaltende Aktivierung der HPA-Achse bei chronischem Stress und Depression könnte Immunktionen beeinträchtigen und so zur Entstehung und Progression von bestimmten Tumorerkrankungen beitragen. Sowohl Stress als auch Depression sind mit einer verminderten zytotoxischen T-Zell- und NKCC assoziiert, was sich auf die immunologische Tumorüberwachung, aber auch Prozesse im Zusammenhang mit Mutationsrisiko und Genominstabilität auswirken könnte. Fragestellung der hier vorgestellten eigenen Untersuchungen war jedoch, wie die Betroffenen mit den psycho-physischen Extrembelastungen der Erkrankung sowie der stark in das Körpererleben eingreifenden Therapien umgehen. Dazu wurde neben standardisierten Fragebögen zu Befinden und Lebensqualität ein idiographisches Verfahren, der sog. Körper-Grid, zur Erfassung des Körpererlebens eingesetzt. Dieser erfragt im Unterschied zu den vorgegebenen Antwortformaten herkömmlicher Fragebögen die subjektive Erlebensdimension des Patienten im Rahmen eines halbstandardisierten Interviews. Die Datenmatrix ermöglicht neben einer quantitativen Auswertung per Hauptkomponentenanalyse eine qualitative Analyse der erhobenen Konstrukte.

In der ersten Studie an 55 Patienten mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen werden theoretische Grundlagen des Verfahrens sowie ein auf der Grundlage der erhobenen Konstrukte erstelltes 6-stufiges Kategorienmodell des Körpererlebens vorgestellt [Weber et al. 2001] (Kap. 4.1).

Die zweite Arbeit an 40 Patienten mit neudiagnostizierten hämatologischen Erkrankungen präsentiert neben den Körper-Grid-Ergebnissen Daten aus Fragebögen zu Befinden und Lebensqualität und vergleicht die Befunde mit denen von Tinnituspatienten und Medizinstudenten [Weber et al. 2005] (Kap. 4.2).

## **4.1 Erhebung des Körpererlebens mit dem Körper-Grid**

**Weber, C.**, Bronner, E., Thier, P., Schoeneich, F., Walter, O., Klapp, B.F.

Body experience and mental representation of body image in patients with haematological malignancies and cancer as assessed with the Body Grid

British Journal of Medical Psychology, December 2001, 507-521, 74(Pt 4)

### **4.1.1 Zum Begriff des Körpererlebens**

Das Körpererleben spielt eine zentrale Rolle in Bezug auf die Lebensqualität von Patienten mit Tumorerkrankungen. Krankheit wie Therapie (Chemotherapie, Radiotherapie, Chirurgie) greifen massiv in das psychische, körperliche und soziale Befinden ein und bedrohen die körperliche Integrität [Aaronson & Beckmann 1987, Osoba 1991]. Der Aspekt der Lebensqualität wird mittlerweile in fast allen onkologischen Therapiestudien durch Einsatz entsprechender Fragebögen berücksichtigt [Aaronson et al. 1993]. Diese Fragebögen ermöglichen die standardisierte Untersuchung großer Stichproben, können aber den subjektiven Faktor des Erlebens des Einzelnen insbesondere hinsichtlich seines Körpererlebens nur eingeschränkt wiedergeben.

Wir näherten uns diesem komplexen Gebiet durch Einsatz des Körper-Grid, eines speziellen Verfahrens basierend auf der Repertory Grid-Technik [Kelly 1955]. Der Aspekt des Körpererlebens wurde im onkologischen Bereich bisher hauptsächlich bei Brustkrebspatientinnen [Bernhard et al. 1997, Carver et al. 1998, Langer et al. 1991, Penman et al. 1986] untersucht, und es wurde dabei vor allem auf die Zufriedenheit mit dem eigenen Körper fokussiert. Das Körpererleben umfasst verschiedene, meist unscharf definierte Konstrukte wie Körperbild, Körperkonzept, Körperschema, Körperidentität und andere, die häufig auch synonym verwendet werden [Keeton et al. 1990], und es berührt dabei Aspekte des Selbstbildes und der Persönlichkeit [Hopwood 1993, Thompson et al. 1994]. Der Begriff Körpererleben spricht dabei am ehesten die subjektive Ebene des Fühlens und Erlebens an, die gerade im Hinblick auf die körperlichen Einschränkungen durch eine maligne Erkrankung an Bedeutung gewinnt.

### **4.1.2 Theorie der persönlichen Konstrukte und Grid-Technik**

Theoretische Grundlage der Grid-Technik ist die *Personal Construct Psychology* (PCP), die Theorie der persönlichen Konstrukte [Kelly 1955]. Danach wird Wirklichkeit bzw. das Erleben der eigenen Umwelt von jedem Individuum gemäß seiner persönlichen Wahrnehmung mittels der ihm eigenen persönlichen Konstrukte quasi

„konstruiert“ [Scheer & Catina 1996], und zwar über Gegensatzpole, die mit den entsprechenden Objekten der Wahrnehmung, in der PCP-Terminologie die sog. *Elemente*, verglichen werden. Im Fall des Körpererlebens sind dies Körperteile und –organe, für die entsprechende subjektive Begriffe, genannt *Konstrukte*, und ihre Gegenpole im Rahmen eines halbstandardisierten Interviews erhoben werden. Dann wird jedes Körperorgan anhand der subjektiven Konstrukte und ihrer Gegenpole vom Patienten mittels einer 7-stufigen Skala bewertet (von 1 = “Konstrukt trifft voll zu“, bis 7 = “Gegenpol trifft voll zu“), was eine individuelle Datenmatrix ergibt, die per Hauptkomponentenanalyse mittels spezieller Software [Slater 1972, 1976, 1977] ausgewertet wird [Scheer & Catina 1993].

#### **4.1.3 Kategorienmodell des Körpererlebens**

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die körperbezogenen Konstrukte der hämatologisch-onkologischen Patienten zu analysieren und zu kategorisieren. Da die malignen Systemerkrankungen nicht auf ein Organ begrenzt sind, sondern den ganzen Körper erfassen können, haben sie eine besonders bedrohliche Qualität für den Betroffenen. Wir stellten u. a. folgende Hypothesen auf:

- Die Patienten zeigen ein in seiner Komplexität eingeschränktes Körpererleben, angezeigt durch eine Aufklärung der Varianz durch die 1. Hauptkomponente von über 60% [Bieri 1955].
- Die Patienten verwenden Konstrukte, die zwischen Krankheit und Gesundheit polarisieren.
- Nach dem Konzept der sekundären Alexithymie [Nemiah & Sifneos 1970] betonen die Patienten in ihrer Konstruktwahl die Fähigkeit des Körpers zu funktionieren, im Gegensatz zu mehr emotional betonten Konstrukten.

55 stationäre Patienten einer hämatologisch-onkologischen Akutklinik der Charité wurden untersucht, davon 46 mit hämatologischen Tumorerkrankungen und 9 mit metastasierten onkologischen Erkrankungen. Als Vergleichsgruppe wurden 42 chronische Tinnituspatienten herangezogen, deren Störung als quasi diametral entgegengesetzt angesehen werden kann: Tinnitus ist eine extrem belastende, mit psychologischem Disstress verbundene Störung, aber in der Regel nicht lebensbedrohend. Bei allen Patienten wurde ein Körper-Grid erhoben (Dauer der Erhebung

jeweils 45-90 min) und per Hauptkomponentenanalyse ausgewertet (Kap. 4.1.2). Zur Konstruktkategorisierung wurden nur die relevanten Konstrukte verwendet (Konstruktladung > 2).

Wie hypothetisiert, zeigten die hämatologisch-onkologischen Patienten ein eingeschränktes Körpererleben, angezeigt an einer Aufklärung der Varianz durch die 1. Hauptkomponente von  $62,5 \pm 15,5$  %. Anhand von 373 Konstruktpaaren wurde ein 6-stufiges Modell mit den Kategorien *Funktion*, *Emotion/Existenz*, *Stärke*, *Aktivität*, *Kontrolle* und *Aussehen* erstellt (heuristischer Ansatz). Erwartungsgemäß war die Kategorie Funktion am häufigsten vertreten (27% der Konstrukte), gleich danach folgte aber entgegen unserer Hypothese die Kategorie Emotion (20,4%), zu der auch der Bereich der Sterblichkeit gehört. Die Kategorie Aussehen war am wenigsten häufig vertreten, spielte also offenbar eine untergeordnete Rolle (7% der Konstrukte).

Die Betonung des Funktionierens des Körpers bzw. bestimmter Organe reflektiert die Polarität zwischen gesund und krank, die aufgrund dieser Daten und in Übereinstimmung mit unserer Hypothese für hämatologisch-onkologische Patienten die höchste Priorität hat. Im Gegensatz zu unserer Vermutung des Ausblendens existentieller Aspekte wie Sterben und Tod, basierend auf dem Konzept der sekundären Alexithymie [Nemiah & Sifneos 1970], wurden emotional-existentielle Konstrukte jedoch am zweithäufigsten verwendet, was als Ausdruck der Relevanz dieser Themen für die Patienten gewertet werden kann.

Am dritthäufigsten wählten die Patienten Konstrukte der Kategorie Stärke (20%), die starke robuste Organe schwachen empfindlichen gegenüberstellt. Die Einschränkung des Körpererlebens, angezeigt durch die Varianzaufklärung, kann im Sinne einer Restriktion der Sicht auf „das Nötigste“ verstanden werden, die dabei helfen mag, mit der existentiellen Bedrohung umzugehen, also quasi als ein Bewältigungsmechanismus einer systemischen Bedrohung [Lazarus 1993b]. Der hohe Anteil emotional-existentieller Konstrukte spiegelt den Bedarf nach emotionaler Unterstützung wieder und sollte die Implementierung von entsprechenden (psycho-)therapeutischen oder anderen entsprechenden Angeboten in den Klinikalltag unterstützen.

Br J Med Psychol. 2001 Dec;74(Pt 4):507-21.

**Body experience and mental representation of body image in patients with haematological malignancies and cancer as assessed with the Body Grid.**

Weber C, Bronner E, Thier P, Schoeneich F, Walter O, Klapp BF, Kingreen D.

Clinic for Internal Medicine-Psychosomatics, Medical School of Humboldt-University, Berlin, Germany. cora.weber@charite.de

**Abstract**

The domain of body image plays a central role in the quality of life of patients with haematological malignancies and metastasized cancer, since the disease itself as well as the enrolled therapies interfere with psychological and bodily well-being. We approached this highly subjective field by using the repertory grid technique and hypothesized that patients would display a restricted body image, focusing on functional aspects of the body. In all, 55 in-patients (27 men, 28 women, M age = 45.7 yrs, N = 46 with haematological malignancies, N = 9 with metastasized cancer), at the time of initial diagnosis, were included in the study and assessed with the Body Grid, an instrument specifically designed by us for the exploration of body image. The data were analysed by principal component analysis (PCA) and construct categorization. Further, 42 chronic tinnitus sufferers (20 male, 22 female, M age = 46.5 yrs) served as a comparison group. Based on the constructs elicited, six construct categories were formulated in the sense of a first attempt of a hierarchical model (emotion, control, activity, strength, function, appearance). The central constructs (373 construct pairs) were assigned to these categories by three inter-raters. The categories appeared in the following order of frequency: function (27.1%), emotion (20.4%), strength (20.1%), activity (15%), control (10.2%) and appearance (7.2%). PCA indicated that the patients mainly demonstrated a restricted view of their body. In the tinnitus group, the most frequent category proved to be activity (21.3%), closely followed by function (21.1%) and control (20.9%). The body image was also restricted (PCA). The restriction of body image, together with the specific construct choice, seen in the haematology and cancer patients reflects the existential threat of the disease and may serve as a coping strategy. The high percentage of emotional constructs may mirror the patients' need for further support. The distinct distribution of construct categories in

the two different patient samples supports the applicability of the proposed preliminary model.

## **4.2 Restriktion des Körpererlebens als Indikator für existentiellen Stress**

**Weber, C.S.**, Fliege, H., Arck, P.C., Kreuzer, K.-A., Rose, M., Klapp, B.F.  
Patients with haematological malignancies show a restricted body image focusing on function and emotion  
European Journal of Cancer Care, May 2005, 155-165, 14(2)

Diese Studie setzt neben dem Körper-Grid standardisierte Fragebögen zur Erfassung von Stimmung, Beschwerden, Selbstregulation und Lebensqualität ein. Es wurde das 6-stufige Kategorienmodell zur Konstruktcharakterisierung verwendet [Weber et al. 2001] (Kap. 4.1). Untersucht wurden 40 Patienten mit überwiegend neudiagnostizierten hämatologischen Tumorerkrankungen sowie 40 chronische Tinnituspatienten und 20 gesunde Medizinstudenten als Vergleichsgruppen.

Die Krebspatienten zeigten mehr ängstliche Depressivität und eine niedrigere Lebensqualität. Ihr Körpererleben war in seiner Dimensionalität eingeschränkt (abgeleitet aus der Hauptkomponentenanalyse, Kap. 4.1) und auf die Kategorien Funktion (im Sinne des „Funktionierens“ des Körpers) und Emotion (emotional-existentielle Aspekte wie Vertrauen versus Angst, Leben versus Tod) fokussiert. Die Restriktion des Körpererlebens und die Konzentration auf funktionale Aspekte des Körpers können einerseits als Indikatoren des extremen psychischen Distresses verstanden werden, dem die Patienten ausgesetzt sind, darüber hinaus aber auch dazu dienen, die Bedrohung der körperlichen Integrität psychisch zu bewältigen [Lazarus 1993b]. Die emotionalen Konstrukte spiegeln den lebensbedrohenden Charakter der Situation wieder, in der sich die Patienten befinden. Insgesamt geben die Daten eine klare Indikation für den Bedarf der Patienten nach früher psychosozialer Unterstützung, die darauf zielen sollte, die Patienten psychisch und in ihrem Körpererleben (insbesondere ihrer Körperintegrität) zu stabilisieren.

Eur J Cancer Care (Engl). 2005 May;14(2):155-65.

**Patients with haematological malignancies show a restricted body image focusing on function and emotion.**

Weber CS, Fliege H, Arck PC, Kreuzer KA, Rose M, Klapp BF.

Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Charité University Hospital, Berlin, Germany. cora.weber@charite.de

**Abstract**

The diagnosis of cancer threatens the psychological and bodily integrity. Based on this assumption, we aimed to explore how newly diagnosed patients cope with special regard to the body image (BI). In total, 40 patients (32 haematological malignancies) were assessed by questionnaires on mood, complaints, self-regulation and quality of life (QOL). The BI was assessed by the 'Body Grid' which reveals the constructs patients choose to characterize the body. The constructs were categorized using a model of six predefined categories comprising: emotion, control, activity, strength, function and appearance. Tinnitus sufferers and medical students served as comparison groups. Cancer patients showed significantly more anxious depression and a significantly lower QOL than controls. Their BI was restricted, focusing the functional status of body organs (e.g. opposing healthy vs. ill organs) as well as emotional aspects (e.g. trust vs. fear). The data convey fundamental psychological distress in newly diagnosed cancer patients. Restriction of BI and use of functional constructs may help to buffer the threat to body integrity. The emotional constructs reflect the existential impact. The data give a clear indication for the need for early psychosocial support which should aim at stabilizing the psychological and bodily integrity of the patient.

## **5 Diskussion**

Die hier vorgestellten Arbeiten beschäftigen sich mit verschiedenen psychologischen und biologischen Manifestationen von Stress unter dem Fokus der autonomen Imbalance, die mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung kardiovaskulärer und anderer chronischer Erkrankungen assoziiert sind. Das gemeinsame Interesse der Studien ist die differenzierte Erfassung von psychologischen und biologischen Markern stressassoziierter Regulationssysteme, um daraus pathophysiologische Entstehungsmechanismen zu erhellen und Ansatzpunkte für gezielte Interventionen abzuleiten.

### **5.1 Psychobiologische Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen**

Ziel der Studien war es, psychobiologische Marker zu identifizieren, die vor Auftreten einer manifesten Erkrankung auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hinweisen. Die Relevanz dieser Fragestellung ergibt sich aus Studien, wonach neben den klassischen Risikofaktoren Familienanamnese, Adipositas, Rauchen, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie negative Affekte und autonome Imbalance eine Rolle spielen [Kubzansky et al. 2005, Thayer & Lane 2007] Depression ist nach neueren Metaanalysen [van Melle et al. 2004] ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung der KHK und die autonome Imbalance könnte nach Thayer und Lane [Thayer & Lane 2007] ein gemeinsamer medierender Faktor aller an der KHK beteiligten Risikofaktoren sein. Zudem sind kardiovaskuläre Erkrankungen nach wie vor die Haupttodesursache in den westlichen Staaten [Beaglehole & Magnus 2002, Roig et al. 1987, Strike & Steptoe 2004, Treiber et al. 2003].

Die Hauptbefunde unserer Arbeiten sind erstens (1) die Beobachtung einer Assoziation von emotionaler Gereiztheit mit erhöhten NoradrenalinKonzentrationen und diastolischen Blutdruckwerten unter kurzfristiger mentaler Stressbelastung [Weber et al. 2007b]. Hervorzuheben ist, dass selbst ein leichter Ärgeraffekt wie die hier gemessene emotionale Gereiztheit mit veränderten endokrinen und physiologischen Markern unter kurzfristiger mentaler Stressbelastung assoziiert ist. Dieses Muster könnte bei wiederholter Aktivierung, z. B. im Rahmen von Alltagsstressoren, zur Hypertonie-Entstehung beitragen. Die Affinität von Noradrenalin zu  $\alpha$ -adrenergen Rezeptoren in der Gefäßwand spielt dabei eine besondere Rolle, da diese über die Vasokonstriktion an der Erhöhung des peripheren Widerstands beteiligt sind. Die klinische Relevanz

wird durch den berichteten Zusammenhang auch mäßig ausgeprägter („subklinischer“) negativer Affekte mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit kardiovaskulärer Ereignisse unterfüttert [Kubzansky et al. 2005]. Metaanalysen bestätigen den Zusammenhang von Ärgeraffekten mit erhöhter KHK-Inzidenz und -Mortalität [Chida & Steptoe 2009] und Risiko für die Entstehung einer Hypertonie [Rutledge & Hogan 2002]. Emotionale Gereiztheit im Zusammenhang mit Stress kann daher als psychologischer Risikofaktor angesehen werden. Daraus abzuleiten wäre die Indikation für frühe Interventionen zum besseren Stressmanagement für Risikogruppen, insbesondere hinsichtlich der Affektregulation [Chida & Steptoe 2009].

Zweitens (2) geben die vorgestellten Daten signifikante Hinweise darauf, dass junge normotensive salzsensitive Männer als Risikogruppe für die Entwicklung einer Hypertonie bereits deutliche Veränderungen ihrer physiologischen und endokrinen Reaktion auf Stress aufweisen. Dazu gehören, wie in der aktuellen Arbeit beobachtet [Weber et al. 2008], eine erhöhte kardiovaskuläre Stressreaktivität [Deter et al. 1997, Deter et al. 2001], ein verstärkter Rückgang des vagalen Tonus unter mentaler Belastung (*vagal withdrawal*) [Buchholz et al. 2003], erniedrigte Noradrenalinkonzentrationen, fehlende phasen-assoziierte Adaptation der Catecholamine an Stress bzw. Ruhephasen und erhöhte Cortisolwerte. Die frühen Zeichen einer autonomen Imbalance entsprechen dem von Julius und Kollegen beschriebenen hyperkinetischen Stadium, das der Entwicklung einer essentiellen Hypertonie vorausgeht [Brook & Julius 2000]. Die erhöhten peripheren Cortisolwerte stimmen mit neueren genetischen Befunden zu HSD11B2-Promotor-Polymorphismen [Alikhani-Koupaei et al. 2007] überein, die mit einer verminderten Aktivität der 11beta HSD2 einhergehen, einem Enzym, das Cortisol in seinen weniger aktiven Metaboliten Cortison konvertiert.

Drittens (3) zeigt unsere Studie an gesunden Männern, die nach ihrer HRV unter Ruhebedingungen in eine Hoch- und Niedrig-Risikogruppe stratifiziert wurden, signifikante Beeinträchtigungen der Erholung nach kurzfristigem mentalen Stress in verschiedenen biologischen Systemen bei den Individuen mit niedriger Ruhe-HRV. Der beobachtete Zusammenhang von niedrigem vagalen Tonus und beeinträchtigter Erholung des pro-inflammatorischen Zytokins TNF- $\alpha$  kann als Bestätigung des cholinergen anti-inflammatorischen Reflexes am Menschen interpretiert werden [Tracey

2002]. Individuen mit niedrigem vagalen Ruhetonus zeigen weiterhin Verzögerungen in der Erholung der Cortisol-Werte, die mit Verbindungen von autonomen Nervensystem und HPA-Achse kompatibel sind, wie in dem neuroviszeralen Integrationsmodell beschrieben [Thayer & Lane 2000, Thayer & Sternberg 2006]. Die Amygdala wird durch die HPA-Achse beeinflusst, u. a. über eine hohe Dichte von CRH-Neuronen. Diese wird über vagale Einflüsse gegenreguliert. Zusätzlich übt der präfrontale Cortex eine inhibitorische Kontrollfunktion auf die Amygdala aus, die vermutlich zumindest teilweise vagal vermittelt ist. Demnach hat der Parasympathicus negativ rückkoppelnde Einflüsse auf sympatho-exzitatorische Stressreaktionen, die im Falle eines Fehlens bzw. einer Dysregulation zu Krankheiten wie Epilepsie, Depression oder Alkoholsucht, wahrscheinlich aber auch weiteren Störungen beitragen können [Thayer & Sternberg 2006]. Die inhibitorische Funktion des präfrontalen Cortex und die vagale (inhibitorische) Kontrolle des Herzens sind nach diesem Modell über ein gemeinsames neuronales Netzwerk miteinander verbunden, das zielgerichtetes Handeln ermöglicht und für das die Ruhe-HRV als peripherer Marker vorgeschlagen wurde [Thayer et al. 2009].

Unsere Daten belegen die Sensitivität der Ruhe-HRV, Risiko-Individuen mit einem Muster von beeinträchtigter Regeneration in verschiedenen Regulationssystemen des Körpers zu identifizieren, das als Manifestation allostatischer Last mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer, aber auch anderer stress-assoziiertes Erkrankungen einhergehen könnten [McEwen 1998, 2000]. Hervorzuheben ist, dass die Daten aller drei Studien eine Multisystemperspektive in der Entstehung von Krankheiten unterstützen, die in dem Konzept der allostatischen Last empirisch unterfüttert ist [Seeman et al. 2010].

Dabei ist einschränkend anzumerken, dass die vorgelegten Studien jeweils nur einen kleinen Ausschnitt aus dem komplexen Zusammenspiel psycho-biologischer Interdependenzen abbilden [Engel 1976], deren Direktionalität bisher nicht geklärt, nach systemtheoretischen Ansätzen allerdings auch nicht relevant ist [Egger 2005]. Verlaufsuntersuchungen sollten die Zusammenhänge von Risikomarkern und Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankung weiter erforschen. Kritisch zu berücksichtigen sind 1) die Auswahl junger gesunder kaukasischer Männer als Probanden der psychophysiologischen Untersuchungen hinsichtlich der Verallgemeinerbarkeit der Daten auf an-

dere (z. B. ethnische und klinische) Gruppen, aber auch Frauen, da offenbar ein Geschlechterunterschied hinsichtlich des Zusammenhangs von psychischer (Ärger-) Disposition und Zusammenhang mit KHK-Risiko besteht. Männer sind hiernach anfälliger für die pathogenen Effekte von Ärger sowohl hinsichtlich eines erhöhten Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse [Chida & Steptoe 2009, Rutledge & Hogan 2002] als auch hinsichtlich einer erhöhten kardiovaskulären Stressreagibilität auf psychologische Stimuli [Chida & Hamer 2008] (was wiederum ein medierender Faktor des klinischen Risikos sein könnte), 2) die Durchführung der Stressuntersuchungen im Labor und der Einsatz eines vergleichsweise kurzen Laborstressors, die möglicherweise nur eingeschränkt auf Alltagsstressoren übertragbar sind, 3) die Messung peripherer Laborparameter als biologische Indices systemischer Aktivität; insbesondere die Zytokine liegen bei den gesunden Probanden in sehr niedrigen Konzentrationen vor, was kurzfristige Veränderungsmessungen fehleranfällig macht; und schließlich ist ihre Aussagekraft bei gesunden Probanden hinsichtlich störungsspezifischer Fragestellungen begrenzt.

## **5.2 Immunmodulatorische Effekte von Stressmanagement**

Bei chronischen Tinnituspatienten prüften wir die Effekte einer 10-wöchigen Entspannungsintervention auf psychologische Parameter und die Th1/Th2-Zytokine TNF- $\alpha$ , IL-6 und IL-10 [Weber et al. 2002, Weber et al. 2007b]. Die Auswahl dieser Zytokine gründet sich auf Hinweise ihrer Reaktivität auf Stress-Stimuli [Arck et al. 1995, Arck et al. 2001] und Zusammenhänge mit emotionalem Disstress [Kiecolt-Glaser et al. 2002]. Gleichwohl ist ihre Relevanz hinsichtlich der Pathogenese des Tinnitus unklar, ein Kritikpunkt, der auch für andere Erkrankungen gilt, bei denen die immunologischen Effekte von Stressmanagement geprüft wurden [Weber et al. in Druck]. Wir spekulierten, dass Tinnitus wie ein chronischer psychologischer Stressor agiert, der über seine Unkontrollierbarkeit, der stärksten Determinante psychologischer Stressoren [Brosschot et al. 1998, Peters et al. 1999], in das Zytokin-Netzwerk eingreift. Unsere Hypothese wurde in Bezug auf das IL-6 bestätigt, das zu Beginn und nach der Hälfte der Intervention bei den Tinnitus-Patienten erhöht war. Die Haupthypothese, dass das Entspannungstraining zu einer Abnahme der stress-sensiblen Zytokine führen würde, wurde für TNF- $\alpha$  verifiziert und TNF- $\alpha$  damit in seiner Rolle als „Stressmarker“ bestätigt [Arck et al. 1995, Arck et al. 2001]. Für die gesunden Kontrollprobanden, die an der Intervention teilnahmen, zeigten sich weder psychologische noch

immunologische Veränderungen. Man könnte spekulieren, dass die Intervention mehr auf die Bedürfnisse der Tinnitus-Patienten als der gesunden Probanden zugeschnitten war, obgleich kein explizit Tinnitus-spezifischer Therapieansatz verfolgt wurde. Es kann vermutet werden, dass die Tinnitus-Patienten mit einer höheren und vor allem spezifischeren Erwartungshaltung in die Intervention hineingingen und deshalb möglicherweise empfänglicher für eine Verbesserung von Befinden und Beschwerden waren. Kritisch anzumerken ist auch hier, dass die Zytokine bei Abwesenheit akuter und chronischer Prozesse, wie in unserer Studie vorausgesetzt, in sehr niedrigen Konzentrationen vorliegen und nur mit speziellen Tests gemessen werden können. Zudem unterliegen sie einer großen Schwankungsbreite und Anfälligkeit für äussere Faktoren wie Hydratationszustand, zum Untersuchungszeitpunkt nicht manifeste Infekte u. a. Die Daten sind daher mit Vorsicht zu interpretieren.

Im Rahmen einer Pilotstudie [Weber et al. 2007a] prüften wir an einer kleinen Stichprobe gesunder Männer die Hypothese, dass Speichelcortisol unter einer Entspannungsintervention basierend auf PMR kurzfristig abfällt. In Bestätigung dieser Hypothese konnten wir in drei von sechs Gruppensitzungen, die durch eine Diplompsychologin angeleitet wurden, signifikante Abnahmen von Cortisol beobachten. Dieser Befund kann als biologisches Korrelat von Entspannung gewertet werden und ist umso ermutigender, als die Männer ungeübt in dem Verfahren waren, sich positive endokrine Effekte also offenbar kurzfristig erzielen lassen, wie vorher berichtet [Pawlow & Jones 2005]. Einschränkend sollte der Einfluss der zirkadianen Rhythmik der Cortisolsekretion geprüft werden, der aber aufgrund der Durchführung der Sitzungen am Abend eher keine Rolle spielt.

### **5.3 Körpererleben bei Patienten mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen**

Die Untersuchungen zum Körpererleben von Patienten mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen wurden mittels eines idiographischen Verfahrens (Körper-Grid) durchgeführt. Die halbstrukturierte Interviewtechnik bildet den subjektiven Erlebensaspekt umfassender ab, als es mit Fragebögen möglich ist. Fragestellung war, wie die Patienten mit dem existentiellen lebensbedrohenden Stress von Diagnose und angeschlossenen Therapien umgehen. Entsprechend unserer Hypothese war das Erleben des eigenen Körpers in seiner Dimensionalität eingeschränkt, was als Indikator des extremen Stresses verstanden werden kann, dem die Patienten ausge-

setzt sind, quasi im Sinne einer Restriktion auf das Wesentliche (oder Notwendige). Dies spiegelt auch die Konstruktwahl wider, mit Fokussierung der funktionalen und emotionalen Aspekte des Körpers. Letztere sind vermutlich Ausdruck des existentiellen Charakters der Situation, in der sich die Patienten wiederfinden, und ihre Verwendung widerspricht unserer Hypothese eines Ausblendens dieser Aspekte im Sinne einer sekundären Alexithymie [Nemiah & Sifneos 1970]. Die subjektive Lebensqualität geben die Patienten als extrem niedrig an, hier im Vergleich mit chronischen Tinnituspatienten. Die Befunde unterstreichen den Bedarf nach individueller emotionaler Unterstützung von onkologischen Patienten, dem mit der zunehmenden Implementierung von psychoonkologischen Einheiten in Akut- und Reha-Kliniken Rechnung getragen wird [Keller et al. 2003]. Eine aktuell publizierte Studie bestätigt die Relevanz der abgeleiteten Kategorien Emotion, Funktion und Kontrolle, die (neben vier anderen, u. a. Sinnsuche und Unterstützung) zu den sieben wichtigsten Aspekten im Zusammenhang mit der Bewältigung einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung gehören [Thomsen et al. 2010].

#### **5.4 Fazit und Ausblick**

Die vorgelegten Arbeiten an gesunden Männern, die mittels verschiedener psychobiologischer Marker nach kardiovaskulärem Risiko stratifiziert wurden, unterstützen das Konzept der vagalen Steuerung allostatischer Regulationssysteme und die Sensitivität der HRV für die Identifizierung von kardiovaskulären Risikogruppen.

Trotz mäßiger Befunde von Metaanalysen hinsichtlich einer Immunmodulation durch Stressmanagement sollten die psychobiologischen Effekte von stress-reduzierenden Interventionen vor dem Hintergrund des Konzepts der vagalen Steuerung allostatischer Regulationssysteme insbesondere an kardiovaskulären Patientengruppen getestet werden, da hier über eine Erhöhung des Vagotonus verschiedene Pathomechanismen positiv moduliert werden könnten.

Der idiographische Ansatz der Erfassung des Körpererlebens ermöglicht die Abbildung hochsubjektiver Erlebensdimensionen, die in einer auf funktionale und emotionale Aspekte fokussierenden Konstruktwahl existentiellen Stress widerspiegelt.

## 6 Zusammenfassung

Hauptfragestellung der Arbeiten an gesunden Männern war, über welche psychologischen und biologischen Marker sich ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter Stressbelastung diagnostizieren lässt, mit dem Ziel einer möglichst frühen Identifikation von Risikoprobanden. Dazu wurden hypothesengeleitet drei verschiedene Risikofaktoren (entsprechend drei Originalarbeiten) und ihre Assoziationen mit Reaktionen auf kurzfristigen Laborstress untersucht.

Emotionale Gereiztheit repräsentiert einen milden Ärgeraffekt und könnte insofern als psychologischer Marker eines erhöhten kardiovaskulären Risikos fungieren, da Ärgeraffekte mit einem erhöhtem Risiko für ein Neuauftreten kardialer Ereignisse, einer schlechteren Prognose bei bestehender KHK und erhöhtem Risiko hinsichtlich der Hypertonie-Entstehung assoziiert sind. In Bestätigung unserer Erwartung zeigen gesunde junge Männer mit emotionaler Gereiztheit vor Stress im Vergleich mit weniger gereizten Probanden erhöhte diastolische Blutdruckwerte und NoradrenalinKonzentrationen unter der Stressbelastung [Weber et al. 2007b]. Selbst ein leicht ausgeprägter Ärgeraffekt ist hiernach mit einem erhöhten Risikoprofil für die Entstehung der Hypertonie assoziiert, was mit der Literatur übereinstimmt und die Bedeutung der Affektregulation, insbesondere hinsichtlich des Umgangs mit Ärger, im Zusammenhang mit Stress unterstreicht.

Salzsensitivität ist ein Risikofaktor für die Entstehung der essentiellen Hypertonie. Wir untersuchten in einer Arbeit [Weber et al. 2008] zwei mögliche pathophysiologische Mechanismen: die autonome Imbalance mit sympathischer Hyper(re)aktivität und Hypercortisolismus, der mit kürzlich charakterisierten Promotor-Polymorphismen am HSD11B2-Gen, aber auch einer erhöhten HPA-Achsen-Reagibilität auf Stress zusammenhängen könnte. Entsprechend unserer Hypothese und in Übereinstimmung mit früheren Studien zeigen salzsensitive normotensive Männer eine erhöhte kardiovaskuläre Stressreagibilität. Der stärkere Anstieg der Herzfrequenz und Abfall der HRV bei im Vergleich mit den salzresistenten Männern nahezu identischen Ausgangs- und Erholungswerten stimmt mit dem hyperkinetischen Stadium des von Julius beschriebenen Modells der Hypertonie-Entstehung überein. Die NoradrenalinKonzentrationen der salzsensitiven Probanden waren entgegen unsere Erwartung bei den Salzsensitiven erniedrigt, und es fehlte eine adäquate phasenassoziierte Modu-

lation. Für Adrenalin wurde ein stress-assoziiertes Anstieg ebenfalls nur bei den salzresistenten Probanden beobachtet. Die erniedrigten Noradrenalin-Konzentrationen bei den salzsensitiven Männern könnten als Versuch gewertet werden, eine berichtete erhöhte  $\alpha$ -Adrenozeptor-Sensibilität zu kompensieren. Die fehlende phasenassoziierte Modulation der Catecholamine im Rahmen des Stresstests weist auf Defizite in der flexiblen Anpassung an verschiedene Umgebungsbedingungen bei den salzsensitiven Risikoprobanden hin. Die Cortisolkonzentrationen waren bei den Salzsensitiven signifikant erhöht, was mit neueren genetischen Befunden zu HSD11B2-Promotor-Polymorphismen übereinstimmt [Alikhani-Koupaei et al. 2007]. Zusammen mit der autonomen Imbalance tragen sie zu einem erhöhten Hypertonie-Risiko bei.

Im Rahmen des Postulats einer mediierenden Rolle des Vagus hinsichtlich der Steuerung allostatischer Regulationssysteme hypothetisierten wir, dass Individuen mit erniedrigter Ruhe-HRV Zeichen einer Dysregulation in verschiedenen stress-assoziierten biologischen Systemen zeigen würden [Weber et al. 2010]. Dazu wurden gesunde Männer nach ihrer Ruhe-HRV in eine Niedrig- (hohe HRV) und Hoch-Risikogruppe (niedrige HRV) eingeteilt und hinsichtlich ihrer Reaktionen auf einen akuten Laborstressor untersucht. Unsere Hypothese verifizierend beobachteten wir eine beeinträchtigte Erholung von diastolischem Blutdruck, Cortisol und proinflammatorischem Th1-Zytokin TNF- $\alpha$  bei den Probanden mit niedriger HRV. Zudem zeigten sie neben global (über alle Testphasen) erniedrigten HRV-Werten keine Modulation der HRV unter den wechselnden Bedingungen von Stress und Erholung. Die Befunde unterstützen das Konzept eines cholinergen anti-inflammatorischen Reflexes mit einer inhibitorischen Rolle des Vagus hinsichtlich der Sekretion von proinflammatorischen Entzündungsmediatoren. Darüberhinaus unterstützen sie eine mediierende Rolle des Vagus hinsichtlich anderer allostatischer Regulationssysteme und unterstreichen die Sensitivität der Ruhe-HRV für die Identifizierung kardiovaskulärer Risikogruppen.

Eine weitere Fragestellung der hier vorgestellten Arbeiten war, ob über Interventionen zur Stressreduktion bzw. zum besseren Stressmanagement neben einer Verbesserung des psychischen Befindens auch immunologische Effekte erzielt werden können. Dazu untersuchten wir Patienten mit chronischem Tinnitus, den wir als einen unkontrollierbaren Stressor mit den entsprechenden psychoneuroimmunologischen

Auswirkungen betrachteten [Weber et al. 2002]. Wir hypothesierten, dass sich die stress-sensiblen Th1/Th2-Zytokine TNF-alpha, IL-6 und IL-10 im Rahmen einer 10-wöchigen Entspannungsintervention basierend auf PMR verändern würden, parallel zu der Reduktion von psychischem Disstress. In Übereinstimmung mit unserer Erwartung zeigten die Tinnitus-Patienten eine signifikante Abnahme von ängstlicher Depressivität, subjektiv wahrgenommenem Stress, Tinnitus-Belastung und TNF- $\alpha$  im Verlauf der 10-wöchigen Intervention. IL-6 war bei den Tinnitus-Patienten zu zwei Zeitpunkten (vor Intervention und nach 5 Wochen) erhöht, was den in der Literatur berichteten Zusammenhang mit psychischem Disstress stützt. Bei den gesunden Kontrollprobanden wurden dagegen unter der Intervention weder psychologische noch immunologische Effekte erzielt. In Übereinstimmung mit früheren Studien kann TNF- $\alpha$  als ein stress-sensibler pro-inflammatorischer (Th1-)Marker postuliert werden. Die Erhöhungen von IL-6 könnten über psychologischen Disstress im Rahmen des Tinnitus oder über vaskuläre inflammatorische Prozesse, die in der Ätiologie des Tinnitus eine Rolle spielen könnten, vermittelt sein.

Die letzten beiden hier dargestellten Arbeiten [Weber et al. 2001, Weber et al. 2005] zeigen Indikatoren von existentiell psychischen Disstress bei Patienten mit neu-diagnostizierten hämatoonkologischen Erkrankungen unter dem speziellen Blickwinkel des Körpererlebens, das mit einem idiographischen Verfahren untersucht wurde. Die spezifische Konstruktwahl der Patienten und die Einschränkung des Körpererlebens auf individuell wesentliche Aspekte von Funktion und Emotion spiegeln den lebensbedrohenden Charakter der Situation wider, in der sich die Patienten befinden und unterstreichen ihren Bedarf nach emotionaler Unterstützung.

Insgesamt unterstützen die vorgelegten Studien die Messung von Markern autonomer, adrenomedullärer und HPA-Achsen-Aktivität in der Diagnostik von Stress und allostatischer Dysregulation. Bei gesunden Probanden können die unter Stress veränderten psychobiologischen Marker nach unseren Daten früh ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko anzeigen. Bei chronischer lebensbedrohender Erkrankung können idiographische Verfahren wie der Körper-Grid subjektive Erlebensdimensionen reflektieren und ein erstes emotional unterstützendes Angebot an die Patienten sein. Interventionen zum Stressmanagement könnten über eine Stärkung des vagalen Tonus immunmodulierende Effekte haben. Dies sollte Gegenstand weiterer Studien sein.

## Abkürzungsverzeichnis

11beta HSD2	11beta-Hydroxysteroiddehydrogenase Typ 2
AAS	Allgemeines Adaptationssyndrom
ACTH	adrenokortikotropes Hormon
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
CBSM	Cognitive behavioral stress management
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
EKG	Elektrokardiogramm
HAART	Highly active antiretroviral therapies
HDL	High density lipoprotein
HF	High frequency
HIV	Human immunodeficiency virus
HPA	Hypothalamic-pituitary-adrenal
HRV	Herzratenvariabilität
HSV	Herpes simplex Virus
Hz	Hertz
IFN- $\alpha$ , - $\gamma$	Interferon- $\alpha$ , - $\gamma$
Ig-A, -G	Immunglobulin-A, -G
IL-2, -4, -6, -10	Interleukin-2, -4, -6, -10
KHK	Koronare Herzkrankheit
LF	Low frequency
MAP	Mean arterial pressure

## Abkürzungsverzeichnis

---

MR	Mineralocorticoid-Rezeptor
MW	Mittelwert
NKCC	Natural killer cell cytotoxicity
NK-Zellen	Natürliche Killer-Zellen
NN	Abstand zweier Herzschläge (normal to normal)
PCP	Personal Construct Psychology
PMR	Progressive Muskelrelaxation
RMSSD	Root mean square of successive differences
RR	Abstand zweier Herzschläge (RR-Zacken im EKG)
TNF- $\alpha$	Tumornekrose-Faktor- $\alpha$

## Literaturverzeichnis

1. Aaronson NK, Beckmann J. *The quality of life of cancer patients*. New York: Raven Press; 1987.
2. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC, et al. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 365-376.
3. Ackerman KD, Martino M, Heyman R, Moyna NM, Rabin BS. *Stressor-induced alteration of cytokine production in multiple sclerosis patients and controls*. Psychosom Med 1998; 60: 484-491.
4. Ader R, Cohen N, Felten D. *Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system*. Lancet 1995; 345: 99-103.
5. Agarwal AK, Giacchetti G, Lavery G, Nikkila H, Palermo M, Ricketts M, McTernan C, Bianchi G, Manunta P, Strazzullo P, Mantero F, White PC, Stewart PM. *CA-Repeat polymorphism in intron 1 of HSD11B2 : effects on gene expression and salt sensitivity*. Hypertension 2000; 36: 187-194.
6. Akira S, Hirano T, Taga T, Kishimoto T. *Biology of multifunctional cytokines: IL 6 and related molecules (IL 1 and TNF)*. FASEB J 1990; 4: 2860-2867.
7. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. *Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control*. Science 1981; 213: 220-222.
8. al'Absi M, Lovallo WR, McKey BS, Pincomb GA. *Borderline hypertensives produce exaggerated adrenocortical responses to mental stress*. Psychosom Med 1994; 56: 245-250.
9. al'Absi M, Arnett DK. *Adrenocortical responses to psychological stress and risk for hypertension*. Biomed Pharmacother 2000; 54: 234-244.
10. al'Absi M, Wittmers LE. *Enhanced adrenocortical responses to stress in hypertension-prone men and women*. Ann Behav Med 2003; 25: 25-33.
11. Alexander F. *Emotional factors in hypertension*. Psychosom Med 1939; 1: 175-179.
12. Alikhani-Koupaei R, Fouladkou F, Fustier P, Cenni B, Sharma AM, Deter HC, Frey BM, Frey FJ. *Identification of polymorphisms in the human 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene promoter: functional characterization and relevance for salt sensitivity*. FASEB J 2007; 21: 3618-3628.
13. Altemus M, Rao B, Dhabhar FS, Ding W, Granstein RD. *Stress-induced changes in skin barrier function in healthy women*. J Invest Dermatol 2001; 117: 309-317.
14. Andersen BL, Farrar WB, Golden-Kreutz DM, Glaser R, Emery CF, Crespin TR, Shapiro CL, Carson WE, 3rd. *Psychological, behavioral, and immune changes after a psychological intervention: a clinical trial*. J Clin Oncol 2004; 22: 3570-3580.
15. Antoni MH, Baggett L, Ironson G, LaPerriere A, August S, Klimas N, Schneiderman N, Fletcher MA. *Cognitive-behavioral stress management*

- intervention buffers distress responses and immunologic changes following notification of HIV-1 seropositivity.* J Consult Clin Psychol 1991; 59: 906-915.
16. Antoni MH, Lehman JM, Kilbourn KM, Boyers AE, Culver JL, Alferi SM, Yount SE, McGregor BA, Arena PL, Harris SD, Price AA, Carver CS. *Cognitive-behavioral stress management intervention decreases the prevalence of depression and enhances benefit finding among women under treatment for early-stage breast cancer.* Health Psychol 2001; 20: 20-32.
  17. Antoni MH, Cruess DG, Klimas N, Maher K, Cruess S, Kumar M, Lutgendorf S, Ironson G, Schneiderman N, Fletcher MA. *Stress management and immune system reconstitution in symptomatic HIV-infected gay men over time: effects on transitional naive T cells (CD4(+)CD45RA(+)CD29(+)).* Am J Psychiatry 2002; 159: 143-145.
  18. Antoni MH. *Stress management effects on psychological, endocrinological, and immune functioning in men with HIV infection: empirical support for a psychoneuroimmunological model.* Stress 2003; 6: 173-188.
  19. Antoni MH, Cruess DG, Klimas N, Carrico AW, Maher K, Cruess S, Lechner SC, Kumar M, Lutgendorf S, Ironson G, Fletcher MA, Schneiderman N. *Increases in a marker of immune system reconstitution are predated by decreases in 24-h urinary cortisol output and depressed mood during a 10-week stress management intervention in symptomatic HIV-infected men.* J Psychosom Res 2005; 58: 3-13.
  20. Antoni MH, Carrico AW, Duran RE, Spitzer S, Penedo F, Ironson G, Fletcher MA, Klimas N, Schneiderman N. *Randomized clinical trial of cognitive behavioral stress management on human immunodeficiency virus viral load in gay men treated with highly active antiretroviral therapy.* Psychosom Med 2006a; 68: 143-151.
  21. Antoni MH, Lechner SC, Kazi A, Wimberly SR, Sifre T, Urcuyo KR, Phillips K, Gluck S, Carver CS. *How stress management improves quality of life after treatment for breast cancer.* J Consult Clin Psychol 2006b; 74: 1143-1152.
  22. Antoni MH, Wimberly SR, Lechner SC, Kazi A, Sifre T, Urcuyo KR, Phillips K, Smith RG, Petronis VM, Guellati S, Wells KA, Blomberg B, Carver CS. *Reduction of cancer-specific thought intrusions and anxiety symptoms with a stress management intervention among women undergoing treatment for breast cancer.* Am J Psychiatry 2006c; 163: 1791-1797.
  23. Antoni MH, Lechner S, Diaz A, Vargas S, Holley H, Phillips K, McGregor B, Carver CS, Blomberg B. *Cognitive behavioral stress management effects on psychosocial and physiological adaptation in women undergoing treatment for breast cancer.* Brain Behav Immun 2009; 23: 580-591.
  24. Arck PC, Merali FS, Manuel J, Chaouat G, Clark DA. *Stress-triggered abortion: inhibition of protective suppression and promotion of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) release as a mechanism triggering resorptions in mice.* Am J Reprod Immunol 1995; 33: 74-80.
  25. Arck PC, Rose M, Hertwig K, Hagen E, Hildebrandt M, Klapp BF. *Stress and immune mediators in miscarriage.* Hum Reprod 2001; 16: 1505-1511.
  26. Atanackovic D, Brunner-Weinzierl MC, Kroger H, Serke S, Deter HC. *Acute psychological stress simultaneously alters hormone levels, recruitment of*

- lymphocyte subsets, and production of reactive oxygen species.* Immunol Invest 2002; 31: 73-91.
27. Atanackovic D, Schnee B, Schuch G, Faltz C, Schulze J, Weber CS, Schafhausen P, Bartels K, Bokemeyer C, Brunner-Weinzierl MC, Deter HC. *Acute psychological stress alerts the adaptive immune response: stress-induced mobilization of effector T cells.* J Neuroimmunol 2006; 176: 141-152.
  28. Auerbach JE, Oleson TD, Solomon GF. *A behavioral medicine intervention as an adjunctive treatment for HIV-related illness.* Psychology and Health 1992; 6: 325-334.
  29. Ax AF. *The physiological differentiation between fear and anger in humans.* Psychosom Med 1953; 15: 433-442.
  30. Beaglehole R, Magnus P. *The search for new risk factors for coronary heart disease: occupational therapy for epidemiologists?* Int J Epidemiol 2002; 31: 1117-1122; author reply 1134-1135.
  31. Beck AT. *The current state of cognitive therapy: a 40-year retrospective.* Arch Gen Psychiatry 2005; 62: 953-959.
  32. Bernhard J, Hurny C, Coates AS, Peterson HF, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Goldhirsch A, Senn HJ, Rudenstam CM. *Quality of life assessment in patients receiving adjuvant therapy for breast cancer: the IBCSG approach. The International Breast Cancer Study Group.* Ann Oncol 1997; 8: 825-835.
  33. Bernik TR, Friedman SG, Ochani M, DiRaimo R, Ulloa L, Yang H, Sudan S, Czura CJ, Ivanova SM, Tracey KJ. *Pharmacological stimulation of the cholinergic antiinflammatory pathway.* J Exp Med 2002; 195: 781-788.
  34. Bernstein DA, Borkovec TD. *Handbuch der progressiven Muskelentspannung.* 12 ed. Stuttgart: Klett-Cotta; 2007.
  35. Bieri J. *Cognitive complexity-simplicity and predictive behavior.* J Abnorm Psychol 1955; 51: 263-268.
  36. Birk TJ, McGrady A, MacArthur RD, Khuder S. *The effects of massage therapy alone and in combination with other complementary therapies on immune system measures and quality of life in human immunodeficiency virus.* J Altern Complement Med 2000; 6: 405-414.
  37. Bongard S, Pfeiffer JS, al'Absi M, Hodapp V, Linnenkemper G. *Cardiovascular responses during effortful active coping and acute experience of anger in women.* Psychophysiology 1997; 34: 459-466.
  38. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, Wang H, Abumrad N, Eaton JW, Tracey KJ. *Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin.* Nature 2000; 405: 458-462.
  39. Brook RD, Julius S. *Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk.* Am J Hypertens 2000; 13: 112S-122S.
  40. Brosschot JF, Godaert GL, Benschop RJ, Olf M, Ballieux RE, Heijnen CJ. *Experimental stress and immunological reactivity: a closer look at perceived uncontrollability.* Psychosom Med 1998; 60: 359-361.
  41. Brosschot JF, Pieper S, Thayer JF. *Expanding stress theory: prolonged activation and perseverative cognition.* Psychoneuroendocrinology 2005; 30: 1043-1049.

42. Brydon L, Strike PC, Bhattacharyya MR, Whitehead DL, McEwan J, Zachary I, Steptoe A. *Hostility and physiological responses to laboratory stress in acute coronary syndrome patients*. J Psychosom Res 2010; 68: 109-116.
43. Buchholz K, Schorr U, Turan S, Sharma AM, Deter HC. *[Emotional irritability and anxiety in salt-sensitive persons at risk for essential hypertension]*. Psychother Psychosom Med Psychol 1999; 49: 284-289.
44. Buchholz K, Schachinger H, Wagner M, Sharma AM, Deter HC. *Reduced vagal activity in salt-sensitive subjects during mental challenge*. Am J Hypertens 2003; 16: 531-536.
45. Butler AC, Chapman JE, Forman EM, Beck AT. *The empirical status of cognitive-behavioral therapy: a review of meta-analyses*. Clin Psychol Rev 2006; 26: 17-31.
46. Cannon W. *The interrelations of emotions as suggested by recent physiological researchers*. Am J Psychol 1914; 25: 256-282.
47. Cannon W. *The wisdom of the body*. New York: WW Norton; 1932.
48. Capasso G, Cantone A, Evangelista C, Zacchia M, Trepiccione F, Acone D, Rizzo M. *Channels, carriers, and pumps in the pathogenesis of sodium-sensitive hypertension*. Semin Nephrol 2005; 25: 419-424.
49. Carney RM, Saunders RD, Freedland KE, Stein P, Rich MW, Jaffe AS. *Association of depression with reduced heart rate variability in coronary artery disease*. Am J Cardiol 1995; 76: 562-564.
50. Carney RM, Blumenthal JA, Stein PK, Watkins L, Catellier D, Berkman LF, Czajkowski SM, O'Connor C, Stone PH, Freedland KE. *Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction*. Circulation 2001; 104: 2024-2028.
51. Carney RM, Freedland KE. *Depression, mortality, and medical morbidity in patients with coronary heart disease*. Biol Psychiatry 2003; 54: 241-247.
52. Carney RM, Freedland KE. *Depression and heart rate variability in patients with coronary heart disease*. Cleve Clin J Med 2009; 76 Suppl 2: S13-17.
53. Carroll D, Smith GD, Shipley MJ, Steptoe A, Brunner EJ, Marmot MG. *Blood pressure reactions to acute psychological stress and future blood pressure status: a 10-year follow-up of men in the Whitehall II study*. Psychosom Med 2001; 63: 737-743.
54. Carver CS, Pozo-Kaderman C, Price AA, Noriega V, Harris SD, Derhagopian RP, Robinson DS, Moffat FL, Jr. *Concern about aspects of body image and adjustment to early stage breast cancer*. Psychosom Med 1998; 60: 168-174.
55. Chida Y, Hamer M. *Chronic psychosocial factors and acute physiological responses to laboratory-induced stress in healthy populations: a quantitative review of 30 years of investigations*. Psychol Bull 2008; 134: 829-885.
56. Chida Y, Steptoe A. *The association of anger and hostility with future coronary heart disease: a meta-analytic review of prospective evidence*. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 936-946.
57. Chrousos GP, Gold PW. *The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis*. JAMA 1992; 267: 1244-1252.

58. Coates TJ, McKusick L, Kuno R, Stites DP. *Stress reduction training changed number of sexual partners but not immune function in men with HIV.* Am J Public Health 1989; 79: 885-887.
59. Codispoti M, Gerra G, Montebanocci O, Zaimovic A, Raggi MA, Baldaro B. *Emotional perception and neuroendocrine changes.* Psychophysiology 2003; 40: 863-868.
60. Cohen M, Klein E, Kuten A, Fried G, Zinder O, Pollack S. *Increased emotional distress in daughters of breast cancer patients is associated with decreased natural cytotoxic activity, elevated levels of stress hormones and decreased secretion of Th1 cytokines.* Int J Cancer 2002; 100: 347-354.
61. Crepaz N, Passin WF, Herbst JH, Rama SM, Malow RM, Purcell DW, Wolitski RJ. *Meta-analysis of cognitive-behavioral interventions on HIV-positive persons' mental health and immune functioning.* Health Psychol 2008; 27: 4-14.
62. Cruess S, Antoni M, Cruess D, Fletcher MA, Ironson G, Kumar M, Lutgendorf S, Hayes A, Klimas N, Schneiderman N. *Reductions in herpes simplex virus type 2 antibody titers after cognitive behavioral stress management and relationships with neuroendocrine function, relaxation skills, and social support in HIV-positive men.* Psychosom Med 2000; 62: 828-837.
63. Deter HC, Buchholz K, Schorr U, Schachinger H, Turan S, Sharma AM. *Psychophysiological reactivity of salt-sensitive normotensive subjects.* J Hypertens 1997; 15: 839-844.
64. Deter HC, Buchholz K, Schorr U, Mathiak K, Sharma AM. *Salt-sensitivity and other predictors of stress-related cardiovascular reactivity in healthy young males.* Clin Exp Hypertens 2001; 23: 213-225.
65. Dickerson SS, Kemeny ME. *Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research.* Psychol Bull 2004; 130: 355-391.
66. Dimsdale JE, Moss J. *Plasma catecholamines in stress and exercise.* JAMA 1980; 243: 340-342.
67. Dimsdale JE, Young D, Moore R, Strauss HW. *Do plasma norepinephrine levels reflect behavioral stress?* Psychosom Med 1987; 49: 375-382.
68. Drago S, Bergerone S, Anselmino M, Varalda PG, Cascio B, Palumbo L, Angelini G, Trevi PG. *Depression in patients with acute myocardial infarction: influence on autonomic nervous system and prognostic role. Results of a five-year follow-up study.* Int J Cardiol 2007; 115: 46-51.
69. Egger JW. *Das biopsychosoziale Krankheitsmodell. Grundzüge eines wissenschaftlich begründeten ganzheitlichen Modells von Krankheit.* Psychologische Medizin 2005; 16: 3-12.
70. Ellins E, Halcox J, Donald A, Field B, Brydon L, Deanfield J, Steptoe A. *Arterial stiffness and inflammatory response to psychophysiological stress.* Brain Behav Immun 2008; 22: 941-948.
71. Elsenbruch S, Langhorst J, Popkirowa K, Muller T, Luedtke R, Franken U, Paul A, Spahn G, Michalsen A, Janssen OE, Schedlowski M, Dobos GJ. *Effects of mind-body therapy on quality of life and neuroendocrine and cellular immune functions in patients with ulcerative colitis.* Psychother Psychosom 2005; 74: 277-287.

72. Engel GL. *Psychisches Verhalten in Gesundheit und Krankheit*. Bern: Huber; 1976.
73. Esterling BA, Antoni MH, Schneiderman N, Carver CS, LaPerriere A, Ironson G, Klimas NG, Fletcher MA. *Psychosocial modulation of antibody to Epstein-Barr viral capsid antigen and human herpesvirus type-6 in HIV-1-infected and at-risk gay men*. Psychosom Med 1992; 54: 354-371.
74. Fawzy FI, Kemeny ME, Fawzy NW, Elashoff R, Morton D, Cousins N, Fahey JL. *A structured psychiatric intervention for cancer patients. II. Changes over time in immunological measures*. Arch Gen Psychiatry 1990; 47: 729-735.
75. Fawzy FI, Fawzy NW, Hyun CS, Elashoff R, Guthrie D, Fahey JL, Morton DL. *Malignant melanoma. Effects of an early structured psychiatric intervention, coping, and affective state on recurrence and survival 6 years later*. Arch Gen Psychiatry 1993; 50: 681-689.
76. Fawzy FI, Canada AL, Fawzy NW. *Malignant melanoma: effects of a brief, structured psychiatric intervention on survival and recurrence at 10-year follow-up*. Arch Gen Psychiatry 2003; 60: 100-103.
77. Ferrari P, Lovati E, Frey FJ. *The role of the 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human hypertension*. J Hypertens 2000; 18: 241-248.
78. Frankenhaeuser M. *Behavior and circulating catecholamines*. Brain Res 1971; 31: 241-262.
79. Friedman M, Byers SO, Diamant J, Rosenman RH. *Plasma catecholamine response of coronary-prone subjects (type A) to a specific challenge*. Metabolism 1975; 24: 205-210.
80. Funkenstein DH. *Nor-epinephrine-like and epinephrine-like substances in relation to human behavior*. J Nerv Ment Dis 1956; 124: 58-68.
81. Gehi A, Mangano D, Pipkin S, Browner WS, Whooley MA. *Depression and heart rate variability in patients with stable coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study*. Arch Gen Psychiatry 2005; 62: 661-666.
82. GenSalt Collaborative Research Group. *GenSalt: rationale, design, methods and baseline characteristics of study participants*. J Hum Hypertens 2007; 21: 639-646.
83. Gerin W, Pickering TG. *Association between delayed recovery of blood pressure after acute mental stress and parental history of hypertension*. J Hypertens 1995; 13: 603-610.
84. Goldstein DS. *Catecholamines and stress*. Endocr Regul 2003; 37: 69-80.
85. Goodkin K, Feaster DJ, Asthana D, Blaney NT, Kumar M, Baldewicz T, Tuttle RS, Maher KJ, Baum MK, Shapshak P, Fletcher MA. *A bereavement support group intervention is longitudinally associated with salutary effects on the CD4 cell count and number of physician visits*. Clin Diagn Lab Immunol 1998; 5: 382-391.
86. Guinjoan SM, de Guevara MS, Correa C, Schauffele SI, Nicola-Siri L, Fahrler RD, Ortiz-Fragola E, Martinez-Martinez JA, Cardinali DP. *Cardiac parasympathetic dysfunction related to depression in older adults with acute coronary syndromes*. J Psychosom Res 2004; 56: 83-88.

87. Herbert TB, Cohen S. *Stress and immunity in humans: a meta-analytic review*. Psychosom Med 1993; 55: 364-379.
88. Herrmann-Lingen C, Buss U. *Anxiety and depression in patients with coronary heart disease*. In: Jordan J, Barde B, Zeiher A, eds. *Psychocardiology A systematic review of the literature*. Washington: American Psychological Association; 2007: 125-154.
89. Hiller W, Goebel G. *A psychometric study of complaints in chronic tinnitus*. J Psychosom Res 1992; 36: 337-348.
90. Hofmann SG, Smits JA. *Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials*. J Clin Psychiatry 2008; 69: 621-632.
91. Hopwood P. *The assessment of body image in cancer patients*. Eur J Cancer 1993; 29A: 276-281.
92. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. *Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis*. Psychosom Med 2009; 71: 171-186.
93. Huikuri HV, Jokinen V, Syvanne M, Nieminen MS, Airaksinen KE, Ikaheimo MJ, Koistinen JM, Kauma H, Kesaniemi AY, Majahalme S, Niemela KO, Frick MH. *Heart rate variability and progression of coronary atherosclerosis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 1979-1985.
94. Jacobson E. *Entspannung als Therapie: Progressive Relaxation in Theorie und Praxis*. 2 ed. München: Pfeiffer 1993; 1993.
95. Janke W, Debus G. *EWL 60 S*. In: *Scalarum CIP*, ed. *Internationale Skalen für Psychiatrie*. Weinheim: Beltz Test; 1986: 43-47.
96. Janszky I, Ericson M, Lekander M, Blom M, Buhlin K, Georgiades A, Ahnve S. *Inflammatory markers and heart rate variability in women with coronary heart disease*. J Intern Med 2004; 256: 421-428.
97. Julius S, Nesbitt S. *Sympathetic overactivity in hypertension. A moving target*. Am J Hypertens 1996; 9: 113S-120S.
98. Keeton WP, Cash TF, Brown TA. *Body image or body images?: Comparative, multidimensional assessment among college students*. J Pers Assess 1990; 54: 213-230.
99. Keller M, Weis J, Schumacher A, Griessmeier B. *Psycho-oncology in a united Europe--changes and challenges*. Crit Rev Oncol Hematol 2003; 45: 109-117.
100. Kelly GA. *The psychology of personal constructs*. New York: Norton; 1955.
101. Kerstens MN, van der Kleij FG, Boonstra AH, Sluiter WJ, Koerts J, Navis G, Dullaart RP. *Salt loading affects cortisol metabolism in normotensive subjects: relationships with salt sensitivity*. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 4180-4185.
102. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R, Williger D, Stout J, Messick G, Sheppard S, Ricker D, Romisher SC, Briner W, Bonnell G, et al. *Psychosocial enhancement of immunocompetence in a geriatric population*. Health Psychol 1985; 4: 25-41.
103. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R, Strain EC, Stout JC, Tarr KL, Holliday JE, Speicher CE. *Modulation of cellular immunity in medical students*. J Behav Med 1986; 9: 5-21.

104. Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, Malarkey WB, Mercado AM, Glaser R. *Slowing of wound healing by psychological stress*. Lancet 1995; 346: 1194-1196.
105. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R, Cacioppo JT, MacCallum RC, Snydersmith M, Kim C, Malarkey WB. *Marital conflict in older adults: endocrinological and immunological correlates*. Psychosom Med 1997; 59: 339-349.
106. Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF, Glaser R. *Psychoneuroimmunology and psychosomatic medicine: back to the future*. Psychosom Med 2002; 64: 15-28.
107. Kirschbaum C, Prussner JC, Stone AA, Federenko I, Gaab J, Lintz D, Schommer N, Hellhammer DH. *Persistent high cortisol responses to repeated psychological stress in a subpopulation of healthy men*. Psychosom Med 1995; 57: 468-474.
108. Kirschbaum C, Hellhammer DH. *Noise and Stress - Salivary Cortisol as a Non-Invasive Measure of Allostatic Load*. Noise Health 1999; 1: 57-66.
109. Koester M, Storck C, Zorowka P. *[Tinnitus--classification, causes, diagnosis, treatment and prognosis]*. MMW Fortschr Med 2004; 146: 23-24, 26-28; quiz 29-30.
110. Koh KB. *Emotion and immunity*. J Psychosom Res 1998; 45: 107-115.
111. Kop WJ. *The integration of cardiovascular behavioral medicine and psychoneuroimmunology: new developments based on converging research fields*. Brain Behav Immun 2003; 17: 233-237.
112. Krittayaphong R, Cascio WE, Light KC, Sheffield D, Golden RN, Finkel JB, Glekas G, Koch GG, Sheps DS. *Heart rate variability in patients with coronary artery disease: differences in patients with higher and lower depression scores*. Psychosom Med 1997; 59: 231-235.
113. Kubzansky LD, Davidson KW, Rozanski A. *The clinical impact of negative psychological states: expanding the spectrum of risk for coronary artery disease*. Psychosom Med 2005; 67 Suppl 1: S10-14.
114. Langer M, Prohaska R, Schreiner-Frech I, Ringler M, Kubista E. *[Coping with illness and body image following different surgical techniques in breast cancer]*. Psychother Psychosom Med Psychol 1991; 41: 379-384.
115. Lazarus R. *Psychological stress and the coping process*. New York: McGraw-Hill; 1966.
116. Lazarus R, Folkman S. *Stress, appraisal, and coping*. New York: Springer; 1984.
117. Lazarus RS. *From psychological stress to the emotions: a history of changing outlooks*. Annu Rev Psychol 1993a; 44: 1-21.
118. Lazarus RS. *Coping theory and research: past, present, and future*. Psychosom Med 1993b; 55: 234-247.
119. LeMay LG, Vander AJ, Kluger MJ. *The effects of psychological stress on plasma interleukin-6 activity in rats*. Physiol Behav 1990; 47: 957-961.
120. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Berto E, Luzi C, Andreoli A. *Development of the Perceived Stress Questionnaire: a new tool for psychosomatic research*. J Psychosom Res 1993; 37: 19-32.

121. Liao D, Cai J, Barnes RW, Tyroler HA, Rautaharju P, Holme I, Heiss G. *Association of cardiac autonomic function and the development of hypertension: the ARIC study.* Am J Hypertens 1996; 9: 1147-1156.
122. Linden W, Earle TL, Gerin W, Christenfeld N. *Physiological stress reactivity and recovery: conceptual siblings separated at birth?* J Psychosom Res 1997; 42: 117-135.
123. Loeper M, Crouzon O. *L'action de l'adrenaline sur le sang.* Arch Med Exp 1904; 16: 83.
124. Lovati E, Ferrari P, Dick B, Jostarndt K, Frey BM, Frey FJ, Schorr U, Sharma AM. *Molecular basis of human salt sensitivity: the role of the 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2.* J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 3745-3749.
125. Lundberg U, Frankenhaeuser M. *Pituitary-adrenal and sympathetic-adrenal correlates of distress and effort.* J Psychosom Res 1980; 24: 125-130.
126. Lutgendorf SK, Antoni MH, Ironson G, Klimas N, Kumar M, Starr K, McCabe P, Cleven K, Fletcher MA, Schneiderman N. *Cognitive-behavioral stress management decreases dysphoric mood and herpes simplex virus-type 2 antibody titers in symptomatic HIV-seropositive gay men.* J Consult Clin Psychol 1997; 65: 31-43.
127. Mackraj I, Somova L, Chetty S, Carstens ME. *Regulation of renal alpha 2-adrenoceptor activity in Dahl salt-sensitive rats by dietary sodium changes.* Methods Find Exp Clin Pharmacol 1998; 20: 755-760.
128. Maes M, Scharpe S, Meltzer HY, Bosmans E, Suy E, Calabrese J, Cosyns P. *Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression.* Psychiatry Res 1993; 49: 11-27.
129. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E, Bergmans R, Vandoolaeghe E, Ranjan R, Desnyder R. *Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression.* J Affect Disord 1995; 34: 301-309.
130. Maes M, Song C, Lin A, De Jongh R, Van Gastel A, Kenis G, Bosmans E, De Meester I, Benoy I, Neels H, Demedts P, Janca A, Scharpe S, Smith RS. *The effects of psychological stress on humans: increased production of pro-inflammatory cytokines and a Th1-like response in stress-induced anxiety.* Cytokine 1998; 10: 313-318.
131. Maes M, Lin AH, Delmeire L, Van Gastel A, Kenis G, De Jongh R, Bosmans E. *Elevated serum interleukin-6 (IL-6) and IL-6 receptor concentrations in posttraumatic stress disorder following accidental man-made traumatic events.* Biol Psychiatry 1999; 45: 833-839.
132. Maes M, Yirmiya R, Noraberg J, Brene S, Hibbeln J, Perini G, Kubera M, Bob P, Lerer B, Maj M. *The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression.* Metab Brain Dis 2009; 24: 27-53.
133. Manuck SB, Marsland AL, Kaplan JR, Williams JK. *The pathogenicity of behavior and its neuroendocrine mediation: an example from coronary artery disease.* Psychosom Med 1995; 57: 275-283.

134. Mariniello B, Ronconi V, Sardu C, Pagliericcio A, Galletti F, Strazzullo P, Palermo M, Boscaro M, Stewart PM, Mantero F, Giacchetti G. *Analysis of the 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene (HSD11B2) in human essential hypertension*. Am J Hypertens 2005; 18: 1091-1098.
135. Markowitz JC, Kocsis JH, Fishman B, Spielman LA, Jacobsberg LB, Frances AJ, Klerman GL, Perry SW. *Treatment of depressive symptoms in human immunodeficiency virus-positive patients*. Arch Gen Psychiatry 1998; 55: 452-457.
136. Marshall GD, Jr., Agarwal SK, Lloyd C, Cohen L, Henninger EM, Morris GJ. *Cytokine dysregulation associated with exam stress in healthy medical students*. Brain Behav Immun 1998; 12: 297-307.
137. Marsland AL, Gianaros PJ, Prather AA, Jennings JR, Neumann SA, Manuck SB. *Stimulated production of proinflammatory cytokines covaries inversely with heart rate variability*. Psychosom Med 2007; 69: 709-716.
138. Martens EJ, Nyklicek I, Szabo BM, Kupper N. *Depression and anxiety as predictors of heart rate variability after myocardial infarction*. Psychol Med 2008; 38: 375-383.
139. Matthews KA, Woodall KL, Allen MT. *Cardiovascular reactivity to stress predicts future blood pressure status*. Hypertension 1993; 22: 479-485.
140. McCain NL, Zeller JM, Cella DF, Urbanski PA, Novak RM. *The influence of stress management training in HIV disease*. Nurs Res 1996; 45: 246-253.
141. McCain NL, Munjas BA, Munro CL, Elswick RK, Jr., Robins JL, Ferreira-Gonzalez A, Baliko B, Kaplowitz LG, Fisher EJ, Garrett CT, Brigle KE, Kendall LC, Lucas V, Cochran KL. *Effects of stress management on PNI-based outcomes in persons with HIV disease*. Res Nurs Health 2003; 26: 102-117.
142. McCain NL, Gray DP, Elswick RK, Robins JW, Tuck I, Walter JM, Rausch SM, Ketchum JM. *A randomized clinical trial of alternative stress management interventions in persons with HIV infection*. J Consult Clin Psychol 2008; 76: 431-441.
143. McEwen BS. *Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load*. Ann N Y Acad Sci 1998; 840: 33-44.
144. McEwen BS, Seeman T. *Protective and damaging effects of mediators of stress. Elaborating and testing the concepts of allostasis and allostatic load*. Ann N Y Acad Sci 1999; 896: 30-47.
145. McEwen BS. *Allostasis and allostatic load: implications for neuropsychopharmacology*. Neuropsychopharmacology 2000; 22: 108-124.
146. McEwen BS. *Sex, stress and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging process*. Neurobiol Aging 2002; 23: 921-939.
147. McEwen BS. *Interacting mediators of allostasis and allostatic load: towards an understanding of resilience in aging*. Metabolism 2003; 52: 10-16.
148. McGregor BA, Antoni MH, Boyers A, Alferi SM, Blomberg BB, Carver CS. *Cognitive-behavioral stress management increases benefit finding and immune function among women with early-stage breast cancer*. J Psychosom Res 2004; 56: 1-8.
149. Miller GE, Cohen S. *Psychological interventions and the immune system: a meta-analytic review and critique*. Health Psychol 2001; 20: 47-63.

150. Minami J, Kawano Y, Ishimitsu T, Takishita S. *Blunted parasympathetic modulation in salt-sensitive patients with essential hypertension: evaluation by power-spectral analysis of heart-rate variability.* J Hypertens 1997; 15: 727-735.
151. Miyajima E, Yamada Y. *Reduced sympathetic inhibition in salt-sensitive Japanese young adults.* Am J Hypertens 1999; 12: 1195-1200.
152. Morimoto A, Uzu T, Fujii T, Nishimura M, Kuroda S, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G. *Sodium sensitivity and cardiovascular events in patients with essential hypertension.* Lancet 1997; 350: 1734-1737.
153. Mu J, Liu Z, Yang J. *[Blood pressure responses to cold pressor stress and its relation to sodium metabolism in salt-sensitive children].* Zhonghua Yi Xue Za Zhi 1997; 77: 583-585.
154. Mück-Weymann M. *Das Herz weint mit - HRV bei Depression.* ZNS-SPEKTRUM 2001; 2: 4-5.
155. Mulder CL, Antoni MH, Emmelkamp PM, Veugelers PJ, Sandfort TG, van de Vijver FA, de Vries MJ. *Psychosocial group intervention and the rate of decline of immunological parameters in asymptomatic HIV-infected homosexual men.* Psychother Psychosom 1995; 63: 185-192.
156. Nemiah JC, Sifneos PE. *Affect and fantasy in psychosomatic disorders.* In: Hill OW, ed. *Modern trends in psychosomatic medicine* London: Butterworth.; 1970: 26-34.
157. Nicholas P. K., A. W. *A behavioral medicine intervention in persons with HIV.* Clin Nurs Res 1996; 5: 391-406.
158. Osoba D. *Effect of cancer on quality of life.* Boca Raton: CRC Press; 1991.
159. Packard RR, Libby P. *Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction.* Clin Chem 2008; 54: 24-38.
160. Pawlow LA, Jones GE. *The impact of abbreviated progressive muscle relaxation on salivary cortisol and salivary immunoglobulin A (sIgA).* Appl Psychophysiol Biofeedback 2005; 30: 375-387.
161. Penman DT, Bloom JR, Fotopoulos S, Cook MR, Holland JC, Gates C, Flamer D, Murawski B, Ross R, Brandt U, et al. *The impact of mastectomy on self-concept and social function: a combined cross-sectional and longitudinal study with comparison groups.* Women Health 1986; 11: 101-130.
162. Peters ML, Godaert GL, Ballieux RE, Brosschot JF, Sweep FC, Swinkels LM, van Vliet M, Heijnen CJ. *Immune responses to experimental stress: effects of mental effort and uncontrollability.* Psychosom Med 1999; 61: 513-524.
163. Pieper S, Brosschot JF. *Prolonged stress-related cardiovascular activation: Is there any?* Ann Behav Med 2005; 30: 91-103.
164. Probert L, Selmaj K. *TNF and related molecules: trends in neuroscience and clinical applications.* J Neuroimmunol 1997; 72: 113-117.
165. Quinkler M, Stewart PM. *Hypertension and the cortisol-cortisone shuttle.* J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2384-2392.
166. Raikonen K, Matthews KA, Sutton-Tyrrell K, Kuller LH. *Trait anger and the metabolic syndrome predict progression of carotid atherosclerosis in healthy middle-aged women.* Psychosom Med 2004; 66: 903-908.

167. Reiche EM, Nunes SO, Morimoto HK. *Stress, depression, the immune system, and cancer*. *Lancet Oncol* 2004; 5: 617-625.
168. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. *Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction*. *Circulation* 2000a; 101: 2149-2153.
169. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. *Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men*. *Circulation* 2000b; 101: 1767-1772.
170. Roig E, Castaner A, Simmons B, Patel R, Ford E, Cooper R. *In-hospital mortality rates from acute myocardial infarction by race in U.S. hospitals: findings from the National Hospital Discharge Survey*. *Circulation* 1987; 76: 280-288.
171. Ross R. *Atherosclerosis is an inflammatory disease*. *Am Heart J* 1999; 138: S419-420.
172. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. *Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy*. *Circulation* 1999; 99: 2192-2217.
173. Rudack C. *[Immunology of the inner ear]*. *HNO* 1995; 43: 275-281.
174. Rutledge T, Hogan BE. *A quantitative review of prospective evidence linking psychological factors with hypertension development*. *Psychosom Med* 2002; 64: 758-766.
175. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. *How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions*. *Endocr Rev* 2000; 21: 55-89.
176. Schedlowski M. *Streß, Hormone und zelluläre Immunfunktionen: ein Beitrag zur Psychoneuroimmunologie*. Heidelberg Berlin Oxford: Spektrum Akademischer Verlag; 1994.
177. Scheer JW, Catina A. *Einführung in die Repertory Grid-Technik*. Bern: Verlag Hans Huber; 1993.
178. Scheer JW, Catina A. *Empirical constructivism in Europe*. Giessen: Psychosozial Verlag; 1996.
179. Schroeder EB, Liao D, Chambless LE, Prineas RJ, Evans GW, Heiss G. *Hypertension, blood pressure, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study*. *Hypertension* 2003; 42: 1106-1011.
180. Scott-Sheldon LA, Kalichman SC, Carey MP, Fielder RL. *Stress management interventions for HIV+ adults: a meta-analysis of randomized controlled trials, 1989 to 2006*. *Health Psychol* 2008; 27: 129-139.
181. Seeman T, Gruenewald T, Karlamangla A, Sidney S, Liu K, McEwen B, Schwartz J. *Modeling multisystem biological risk in young adults: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study*. *Am J Hum Biol* 2010; 22: 463-472.
182. Seeman TE, Singer BH, Rowe JW, Horwitz RI, McEwen BS. *Price of adaptation--allostatic load and its health consequences. MacArthur studies of successful aging*. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2259-2268.

183. Seidel A, Arolt V, Hunstiger M, Rink L, Behnisch A, Kirchner H. *Cytokine production and serum proteins in depression*. Scand J Immunol 1995; 41: 534-538.
184. Selye H. *A syndrome produced by diverse noxious agents*. Nature 1936; 138: 32.
185. Selye H. *The stress of life*. New York: McGraw-Hill; 1956.
186. Selye H. *Stress without distress*. Philadelphia: Lippincott, JB; 1974.
187. Sharma AM, Cetto C, Schorr U, Spies KP, Distler A. *Renal acid-base excretion in normotensive salt-sensitive humans*. Hypertension 1993a; 22: 884-890.
188. Sharma AM, Schorr U, Distler A. *Insulin resistance in young salt-sensitive normotensive subjects*. Hypertension 1993b; 21: 273-279.
189. Sinha R, Lovallo WR, Parsons OA. *Cardiovascular differentiation of emotions*. Psychosom Med 1992; 54: 422-435.
190. Skrabal F, Herholz H, Neumayr M, Hamberger L, Ledochowski M, Sporer H, Hortnagl H, Schwarz S, Schonitzer D. *Salt sensitivity in humans is linked to enhanced sympathetic responsiveness and to enhanced proximal tubular reabsorption*. Hypertension 1984; 6: 152-158.
191. Slater P. *Notes on INGRID 72*. London: Academic Department of Psychiatry, Clare House, St George's Hospital; 1972.
192. Slater P. *Explorations of intrapersonal space*. London: Wiley; 1976.
193. Slater P. *Dimensions of intrapersonal space*. London: Wiley; 1977.
194. Sloan RP, McCreath H, Tracey KJ, Sidney S, Liu K, Seeman T. *RR interval variability is inversely related to inflammatory markers: the CARDIA study*. Mol Med 2007; 13: 178-184.
195. Stein PK, Carney RM, Freedland KE, Skala JA, Jaffe AS, Kleiger RE, Rottman JN. *Severe depression is associated with markedly reduced heart rate variability in patients with stable coronary heart disease*. J Psychosom Res 2000; 48: 493-500.
196. Steptoe A, Cropley M, Griffith J, Kirschbaum C. *Job strain and anger expression predict early morning elevations in salivary cortisol*. Psychosom Med 2000; 62: 286-292.
197. Steptoe A, Marmot M. *Impaired cardiovascular recovery following stress predicts 3-year increases in blood pressure*. J Hypertens 2005; 23: 529-536.
198. Steptoe A, Marmot M. *Psychosocial, hemostatic, and inflammatory correlates of delayed poststress blood pressure recovery*. Psychosom Med 2006; 68: 531-537.
199. Sterling P, Eyer J. *Allostatis: A new paradigm to explain arousal pathology*. In: Fisher S, Reason J, eds. *Handbook of life stress, cognition and health*. New York: Wiley; 1988: 629-649.
200. Strike PC, Steptoe A. *Psychosocial factors in the development of coronary artery disease*. Prog Cardiovasc Dis 2004; 46: 337-347.
201. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use*. Eur Heart J 1996; 17: 354-381.

202. Taylor DN. *Effects of a behavioral stress-management program on anxiety, mood, self-esteem, and T-cell count in HIV positive men.* Psychol Rep 1995; 76: 451-457.
203. Thayer JF, Lane RD. *A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation.* J Affect Disord 2000; 61: 201-216.
204. Thayer JF, Hall M, Sollers JJ, 3rd, Fischer JE. *Alcohol use, urinary cortisol, and heart rate variability in apparently healthy men: Evidence for impaired inhibitory control of the HPA axis in heavy drinkers.* Int J Psychophysiol 2006; 59: 244-250.
205. Thayer JF, Sternberg E. *Beyond heart rate variability: vagal regulation of allostatic systems.* Ann N Y Acad Sci 2006; 1088: 361-372.
206. Thayer JF, Lane RD. *The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality.* Biol Psychol 2007; 74: 224-242.
207. Thayer JF, Lane RD. *Claude Bernard and the heart-brain connection: further elaboration of a model of neurovisceral integration.* Neurosci Biobehav Rev 2009; 33: 81-88.
208. Thayer JF, Hansen AL, Saus-Rose E, Johnsen BH. *Heart rate variability, prefrontal neural function, and cognitive performance: the neurovisceral integration perspective on self-regulation, adaptation, and health.* Ann Behav Med 2009; 37: 141-153.
209. Thayer JF, Fischer JE. *Heart rate variability, overnight urinary norepinephrine and C-reactive protein: evidence for the cholinergic anti-inflammatory pathway in healthy human adults.* J Intern Med 2009; 265: 439-447.
210. Thompson JK, Altabe M, Johnson S, Stormer SM. *Factor analysis of multiple measures of body image disturbance: are we all measuring the same construct?* Int J Eat Disord 1994; 16: 311-315.
211. Thomsen TG, Rydahl-Hansen S, Wagner L. *A review of potential factors relevant to coping in patients with advanced cancer.* J Clin Nurs 2010.
212. Tilg H, Dinarello CA, Mier JW. *IL-6 and APPs: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators.* Immunol Today 1997; 18: 428-432.
213. Tracey KJ. *The inflammatory reflex.* Nature 2002; 420: 853-859.
214. Tracey KJ. *Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway.* J Clin Invest 2007; 117: 289-296.
215. Treiber FA, Kamarck T, Schneiderman N, Sheffield D, Kapuku G, Taylor T. *Cardiovascular reactivity and development of preclinical and clinical disease states.* Psychosom Med 2003; 65: 46-62.
216. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Jr., Manders ES, Evans JC, Feldman CL, Levy D. *Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study.* Circulation 1996; 94: 2850-2855.
217. Ursin H, Eriksen HR. *The cognitive activation theory of stress.* Psychoneuroendocrinology 2004; 29: 567-592.
218. van Melle JP, de Jonge P, Spijkerman TA, Tijssen JG, Ormel J, van Veldhuisen DJ, van den Brink RH, van den Berg MP. *Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis.* Psychosom Med 2004; 66: 814-822.

219. von Kanel R, Mills PJ, Fainman C, Dimsdale JE. *Effects of psychological stress and psychiatric disorders on blood coagulation and fibrinolysis: a biobehavioral pathway to coronary artery disease?* Psychosom Med 2001; 63: 531-544.
220. Walker BR, Phillips DI, Noon JP, Panarelli M, Andrew R, Edwards HV, Holton DW, Seckl JR, Webb DJ, Watt GC. *Increased glucocorticoid activity in men with cardiovascular risk factors.* Hypertension 1998; 31: 891-895.
221. Wang H, Yu M, Ochani M, Amella CA, Tanovic M, Susarla S, Li JH, Yang H, Ulloa L, Al-Abed Y, Czura CJ, Tracey KJ. *Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation.* Nature 2003; 421: 384-388.
222. Watt GC, Harrap SB, Foy CJ, Holton DW, Edwards HV, Davidson HR, Connor JM, Lever AF, Fraser R. *Abnormalities of glucocorticoid metabolism and the renin-angiotensin system: a four-corners approach to the identification of genetic determinants of blood pressure.* J Hypertens 1992; 10: 473-482.
223. Weber C, Bronner E, Thier P, Schoeneich F, Walter O, Klapp BF, Kingreen D. *Body experience and mental representation of body image in patients with haematological malignancies and cancer as assessed with the Body Grid.* Br J Med Psychol 2001; 74: 507-521.
224. Weber C, Arck P, Mazurek B, Klapp BF. *Impact of a relaxation training on psychometric and immunologic parameters in tinnitus sufferers.* J Psychosom Res 2002; 52: 29-33.
225. Weber C, Rudat M, von Seckendorff R, Kondschatg J, Girresch B, Perschel FH, Deter HC. *Stress-Reduktion durch Progressive Muskelrelaxation – Auswirkung auf Speichelcortisol.* Psychother Psych Med 2007a; 57: 107 (Abstract).
226. Weber CS, Fliege H, Arck PC, Kreuzer KA, Rose M, Klapp BF. *Patients with haematological malignancies show a restricted body image focusing on function and emotion.* Eur J Cancer Care (Engl) 2005; 14: 155-165.
227. Weber CS, Thayer JF, Rudat M, Perschel FH, Buchholz K, Deter HC. *Emotional irritation before mental stress is associated with enhanced peripheral norepinephrine.* Scand J Psychol 2007b; 48: 459-466.
228. Weber CS, Thayer JF, Rudat M, Sharma AM, Perschel FH, Buchholz K, Deter HC. *Salt-sensitive men show reduced heart rate variability, lower norepinephrine and enhanced cortisol during mental stress.* J Hum Hypertens 2008; 22: 423-431.
229. Weber CS, Thayer JF, Rudat M, Wirtz PH, Zimmermann-Viehoff F, Thomas A, Perschel FH, Arck PC, Deter HC. *Low vagal tone is associated with impaired post stress recovery of cardiovascular, endocrine, and immune markers.* Eur J Appl Physiol 2010; 109: 201-211.
230. Weber CS, Atanackovic D, Deter HC. *Einfluss von Stressmanagement auf Elemente des Immunsystems.* In: (Hrsg.) SC, ed. *Psychoneuroimmunologie und Psychotherapie.* Stuttgart: Schattauer Verlag; in Druck.
231. Weinberger MH, Fineberg NS, Fineberg SE, Weinberger M. *Salt sensitivity, pulse pressure, and death in normal and hypertensive humans.* Hypertension 2001; 37: 429-432.

232. Weinberger MH. *Pathogenesis of salt sensitivity of blood pressure*. Curr Hypertens Rep 2006; 8: 166-170.
233. Whitehouse WG, Dinges DF, Orne EC, Keller SE, Bates BL, Bauer NK, Morahan P, Haupt BA, Carlin MM, Bloom PB, Zaugg L, Orne MT. *Psychosocial and immune effects of self-hypnosis training for stress management throughout the first semester of medical school*. Psychosom Med 1996; 58: 249-263.
234. Williams TA, Mulatero P, Filigheddu F, Troffa C, Milan A, Argiolas G, Parpaglia PP, Veglio F, Glorioso N. *Role of HSD11B2 polymorphisms in essential hypertension and the diuretic response to thiazides*. Kidney Int 2005; 67: 631-637.
235. Wise K, Rief W, Goebel G. *Meeting the expectations of chronic tinnitus patients: comparison of a structured group therapy program for tinnitus management with a problem-solving group*. J Psychosom Res 1998; 44: 681-685.
236. Wulsin LR, Singal BM. *Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review*. Psychosom Med 2003; 65: 201-210.
237. Yamasu K, Shimada Y, Sakaizumi M, Soma G, Mizuno D. *Activation of the systemic production of tumor necrosis factor after exposure to acute stress*. Eur Cytokine Netw 1992; 3: 391-398.
238. Yang S, Zhang L. *Glucocorticoids and vascular reactivity*. Curr Vasc Pharmacol 2004; 2: 1-12.
239. Zerssen Dv. *Die Befindlichkeitsskala (Bf-S) - Manual*. Weinheim: Beltz Test; 1976.
240. Zhou D, Kusnecov AW, Shurin MR, DePaoli M, Rabin BS. *Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin 6: relationship to the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis*. Endocrinology 1993; 133: 2523-2530.
241. Zimmermann-Viehoff F, Weber CS, Merswolken M, Rudat M, Deter HC. *Low anxiety males display higher degree of salt sensitivity, increased autonomic reactivity, and higher defensiveness*. Am J Hypertens 2008; 21: 1292-1297.
242. Zimmermann-Viehoff F, Orth-Gomer K, Wang HX, Deter HC, Merswolken M, Ghadiyali Z, Weber CS. *Depressive symptoms and heart rate variability in younger women after an acute coronary event*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2010.

## **Tierversuchsgenehmigungen**

Entfällt.

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Hans-Christian Deter für seine zuverlässige, fachlich kritische wie wohlwollende Unterstützung meiner Habilitation. Ebenfalls herzlich danken möchte ich Prof. Dr. Burghard Klapp, der mich von 1996 bis 2002 bei meinen wissenschaftlichen Projekten wie auch im Rahmen einer umfassenden inter-nistisch-psychosomatischen Ausbildung inspirierte und förderte. Besonders danken möchte ich meinem Mentor und Freund Prof. Dr. Julian F. Thayer, Ohio State University, USA, der mich in den letzten Jahren wissenschaftlich begleitet hat. Für die über die kollegiale Ebene weit hinausgehende Unterstützung danke ich Prof. Dr. Petra C. Arck, der ich in Freundschaft verbunden bin. Meinen Kollegen Dr. Frank Zimmermann-Viehoff und Dipl.-Psych. Miriam Rudat danke ich für die kollegiale Zusammenarbeit in wissenschaftlichen Projekten. Ich danke Prof. Kristina Orth-Gomer, Karolinska-Institut Stockholm, aktuell Charité Berlin, für die wissenschaftliche Kooperation, die von ihrer hohen Expertise und wissenschaftlichen Neugier getragen ist. Für die konstruktiven freundschaftlichen Forschungskontakte über die Jahre danke ich auch Prof. Dr. Christoph Herrmann-Lingen, Göttingen, und PD Dr. Christian Albus, Köln, beiden bin ich weiterhin im Rahmen psychokardiologischer Forschung verbunden.

Herzlich danke ich meinen Kollegen von der Abteilung Psychosomatik und Psychotherapie am Campus Benjamin Franklin, namentlich Dr. Bettina Kallenbach-Dermutz, Alexander Thomas, Sabine Popp, Sara Gross, Bärbel Girresch und allen anderen für die kollegiale Zusammenarbeit und Unterstützung. Auch meinen früheren Kollegen aus der Abteilung Psychosomatik von Prof. Klapp am Campus Mitte (vorher Campus Virchow) bin ich für die gemeinsamen Jahre wissenschaftlicher Kooperation und kollegialer Zusammenarbeit dankbar, darunter besonders PD Dr. Herbert Fliege, PD Dr. Mathias Rose, Dr. Frank Schoeneich und Dipl.-Psych. Pia Thier.

Im privaten Umfeld bin ich besonders meinen lieben Eltern Prof. Dr. Alexander Weber und Prof. Christel Rappmann-Weber dankbar, die mir die Freude am wissenschaftlichen Denken und eine grundsätzliche Zuversicht mit auf den Weg gegeben haben. In Liebe und Dankbarkeit tief verbunden bin ich meinem Partner Sven und unserem Sohn Leonard Alexander.

## Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....  
Datum

.....  
Unterschrift